

(51)Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マコード [*] (参考)
C 0 7 C 59/68		C 0 7 C 59/68	4 C 0 6 9
	69/734	69/734	Z 4 H 0 0 6
C 0 7 D207/408		C 0 7 D207/408	
// G 0 1 N 33/53		G 0 1 N 33/53	S

審査請求 未請求 請求項の数 11 O L (全 13数)

(21)出願番号	特願2000－394443(P2000－394443)	(71)出願人	000237204 富士テレビオ株式会社 東京都中央区日本橋浜町2丁目62番5号
(22)出願日	平成12年12月26日(2000.12.26)	(72)発明者	小林 久子 東京都中央区日本橋浜町2丁目62番5号 富士テレビオ株式会社内
		(72)発明者	丹羽 敏博 東京都中央区日本橋浜町2丁目62番5号 富士テレビオ株式会社内
		(74)代理人	100098431 弁理士 山中 郁生 (外 3 名)
		最終頁に続く	

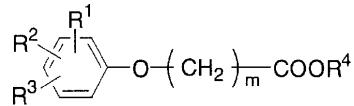
(54)【発明の名称】 フェノキシ置換したカルボン酸誘導体

(57)【要約】

【課題】 従来の煩雑な P C B の測定法に替わる迅速且つ簡便、低コストの P C B の酵素免疫測定法に用いられる化合物の提供。

【解決手段】 一般式

【化 1】

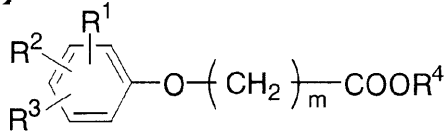


(式中、R¹およびR²はフッ素原子、臭素原子またはトリフルオロメチル基、R³は水素原子またはR¹のいずれかの基、R⁴はアルキル基、アリール基、水素原子またはスクシンイミジル基、mは5ないし7の整数である。)で表されるフェノキシ置換したカルボン酸誘導体は、BSAなどと結合させて、P C Bを測定する際の酵素免疫測定試薬として用いることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



で表されるフェノキシ置換したカルボン酸誘導体（式中、 R^1 および R^2 はフッ素原子、臭素原子またはトリフルオロメチル基、 R^3 は水素原子または R^1 のいずれかの基、 R^4 はアルキル基、アリール基、水素原子またはスクシンイミジル基、 m は5ないし7の整数である。）。

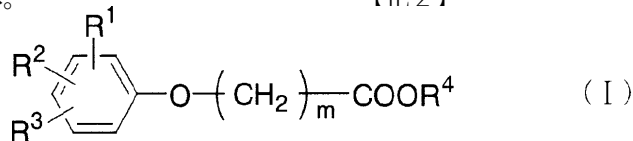
【請求項2】 R^4 が水素原子である請求項1に記載のカルボン酸誘導体。

【請求項3】 R^4 が低級アルキル基である請求項1に記載のカルボン酸誘導体。

【請求項4】 低級アルキル基がエチル基である請求項3に記載のカルボン酸誘導体。

【請求項5】 R^4 がスクシンイミジル基である請求項1に記載のカルボン酸誘導体。

*



（式中、 R^1 および R^2 はフッ素原子、臭素原子またはトリフルオロメチル基、 R^3 は水素原子または R^1 のいずれかの基、 R^4 はアルキル基、アリール基、水素原子またはスクシンイミジル基、 m は5ないし7の整数である。）で表されるフェノキシ置換したカルボン酸誘導体であり、PCBを酵素免疫測定法で測定する際の試薬として使用できる。

【0002】

【従来の技術】フェノキシ置換したカルボン酸誘導体は、新規な化合物であり、かつ、この化合物がPCBを測定するための試薬として有用である、ということは全く知られていなかった。

【0003】従来、PCBは、ガスクロマトグラフィーとマススペクトロメトリーとを一体化した機器等を用いて測定していたが、これらの測定機器は大変高価であり、また、サンプルが土や水の場合は、これら機器測定前に濃縮操作を行わねばならず、煩雑であった。これらの問題は酵素免疫測定法を採用することで解決することができた。この方法は、迅速かつ簡便、低コストで高感度測定ができる。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、酵素免疫測定法でなしえなかったPCBの測定に有用な試薬を提供することが課題である。

*【請求項6】 m が5である請求項1ないし5のいずれか1項に記載のカルボン酸誘導体。

【請求項7】 R^1 および R^2 がフッ素原子、 R^3 が水素原子である請求項1ないし6のいずれか1項に記載のカルボン酸誘導体。

【請求項8】 R^1 、 R^2 および R^3 がフッ素原子である請求項1ないし6のいずれか1項に記載のカルボン酸誘導体。

【請求項9】 R^1 および R^2 が臭素原子、 R^3 が水素原子である請求項1ないし6のいずれか1項に記載のカルボン酸誘導体。

【請求項10】 R^1 、 R^2 および R^3 が臭素原子である請求項1ないし6のいずれか1項に記載のカルボン酸誘導体。

【請求項11】 R^1 および R^2 がトリフルオロメチル基、 R^3 が水素原子である請求項1ないし6のいずれか1項に記載のカルボン酸誘導体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、一般式

【化2】

【0005】

【課題を解決するための手段】かかる課題を解決するため本発明者らは、新規な前記一般式（I）で表されるフェノキシ置換したカルボン酸誘導体を見出した。本発明の前記一般式（I）で表されるフェノキシ置換したカルボン酸誘導体は、PCBを酵素免疫測定法により広汎に測定できる化合物である。

【0006】以下、本発明を詳細に説明するにあたって、「アルキル基」としては、炭素原子数1～12の直鎖状、分枝鎖状または環状のアルキル基のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、1-メチルエチル基、シクロプロピル基、 n -ブチル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、1,1-ジメチルエチル基、シクロブチル基、 n -ペンチル基、3-メチルブチル基、シクロペンチル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-メチルシクロブチル基、シクロブチルメチル基、 n -ヘキシル基、4-メチルペンチル基、シクロヘキシル基、1-メチルシクロペンチル基、シクロペンチルメチル基、（1-メチルシクロブチル）メチル基、 n -ヘプチル基、5-メチルヘキシル基、4,4-ジメチルペンチル基、シクロヘプチル基、シクロヘキシルメチル基、（1-メチルシクロペンチル）メチル基、 n -オクチル基、6-メチルヘプチル基、5,5-ジメチルヘキシル基、（1-メチルシクロ

ヘキシル)メチル基、*n*-ノニル基、7-メチルオクチル基、6, 6-ジメチルヘプチル基、*n*-デシル基、8-メチルノニル基、7, 7-ジメチルオクチル基、*n*-インデカシル基、9-メチルデシル基、8, 8-ジメチルノニル基、*n*-ドデカシル基、10-メチルウンデカシル基、9, 9-ジメチルデカシル基等を挙げることできる。また、「低級アルキル基」としては、前記アルキル基のうち、炭素原子数1~6の直鎖状、分枝鎖状または環状のアルキル基を挙げるができる。

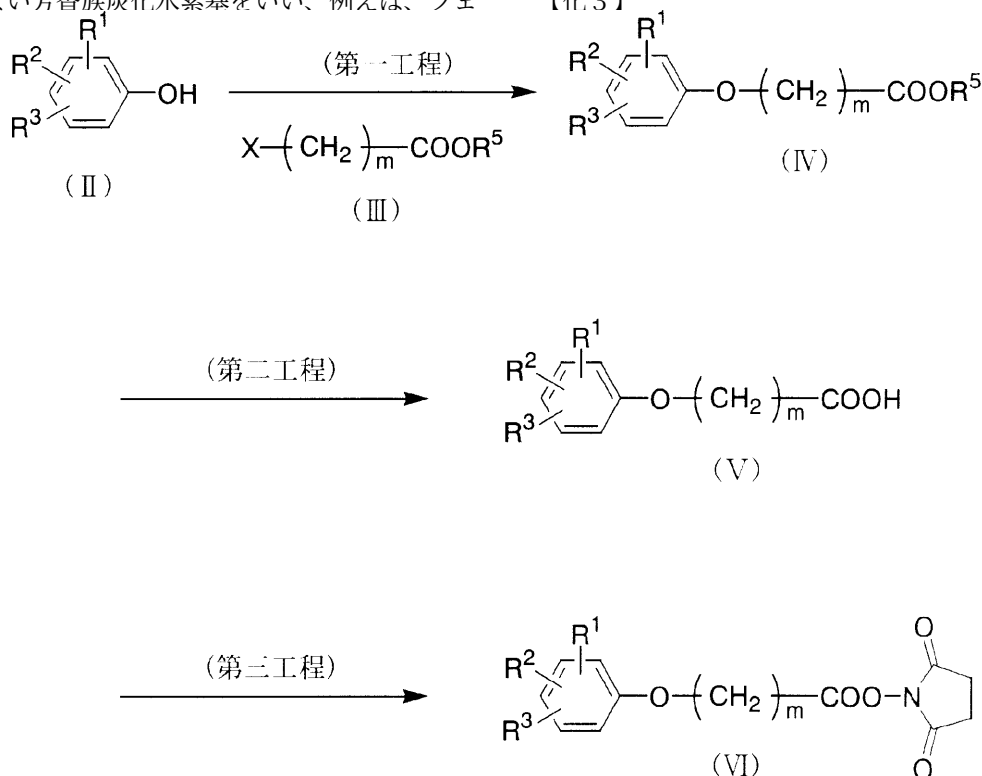
【0007】「アリール基」としては、単環式または多環式であり、さらに環上に1個以上の種々の置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基をいい、例えば、フェ*

*ニル、メチルフェニル、ジメチルフェニル、メトキシフェニル、ジメトキシフェニル、ニトロフェニル、ジニトロフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、ブロモフェニル、ジブロモフェニル、ヨードフェニル、フルオロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、アミノフェニル、ヒドロキシフェニル、メルカプトフェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル基等を挙げるができる。

【0008】本発明の前記一般式(I)で表されるフェノキシ置換したカルボン酸誘導体は以下の式に従い製造することができる。

【0009】

【化3】



【0010】(式中、 R^1 および R^2 はフッ素原子、臭素原子またはトリフルオロメチル基、 R^3 は水素原子または R^1 のいずれかの基、 R^5 はアルキル基またはアリール基、 m は5ないし7の整数であり、 X はハロゲン原子である。)

【0011】(第一工程)本工程は、前記一般式(IV)で表されるエステル誘導体を、一般式(II)で表される置換フェノールと一般式(III)で表されるハロ脂肪酸エステルとを塩基の存在下、反応させることにより製造する工程である。

【0012】前記一般式(II)で表される置換フェノールとしては、たとえば、ジフルオロフェノール、ジブロモフェノール、ビストリフルオロメチルフェノール、ブロモフルオロフェノール、フルオロトリフルオロメチルフェノール、ブromoトリフルオロメチルフェノール、トリフルオロフェノール、トリブロモフェノール、

トリストリフルオロメチルフェノール、ブromoジフルオロフェノール、ジブromoフルオロフェノール等を挙げるができる。また、一般式(III)で表されるハロ脂肪酸エステルとしては、たとえば、6-ブromoヘキサン酸エチル、6-ブromoヘキサン酸メチル、6-ブromoヘキサン酸 t -ブチル、7-ブromoヘプタン酸エチル、7-ブromoヘプタン酸メチル、7-ブromoヘプタン酸 t -ブチル、8-ブromoオクタン酸エチル、8-ブromoオクタン酸メチル、8-ブromoオクタン酸 t -ブチル、6-クロロヘキサン酸エチル、6-クロロヘキサン酸メチル、6-クロロヘキサン酸 t -ブチル、7-クロロヘプタン酸エチル、7-クロロヘプタン酸メチル、7-クロロヘプタン酸 t -ブチル、8-クロロオクタン酸エチル、8-クロロオクタン酸メチル、8-クロロオクタン酸 t -ブチルなどを使用することができる。

【0013】本工程は、塩基の存在下に行うものである

る。使用できる塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムｵｰﾌﾞﾄキシド、カリウムｵｰﾌﾞﾄキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、ジエトキシマグネシウムなどのアルカリ土類金属アルコキシド、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化合物、水素化カルシウムなどのアルカリ土類金属水素化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩等を挙げることができる。反応は、不活性溶媒中で行うことが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジオキサ

ン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類を挙げることができる。反応温度は、-20~40℃で実施することができる。

【0014】(第二工程)本工程は、一般式(IV)で表

わされる化合物に対し、塩基性条件下、酸性条件下または中性条件下において加水分解を行い、一般式(V)で

表わされるカルボン酸誘導体を製造する工程である。

【0015】塩基性条件下で用いる試薬としては、水酸

化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水素

化合物、水酸化カルシウム、水酸化バリウムなどのアル

カリ土類金属水素化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム

などのアルカリ金属炭酸塩、ナトリウムメトキシド、ナ

トリウムエトキシド、ナトリウムｵｰﾌﾞﾄキシド、カリ

ウムｵｰﾌﾞﾄキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、

トリエチルアミン、イミダゾール、アミジン、DBU

(1, 5-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカ-5

-エン)、DBN(1, 5-ジアザビシクロ[4, 3,

0]ノナ-5-エン)などの有機塩等を挙げることがで

きる。塩基性条件下で用いる溶媒としては、エタノール、

メタノール、エチレングリコール等のアルコール

類、水、ジメチルスルホキシド等を挙げることができる。また、酸性条件下で用いる試薬としては、塩酸、臭

化水素酸、硫酸、燐酸などの鉱酸、酢酸、ギ酸、トリフ

ルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸、三

臭化ホウ素、三塩化ホウ素などのルイス酸、陽イオン交

換樹脂等を挙げることができ、中性条件下で用いる試薬

としては、ヨウ化リチウム、臭化リチウム、シアン化ナ

トリウム、チオール類のアルカリ塩等を挙げることがで

きる。酸性または中性条件下で用いる試薬としては、ピ

リジン、ルチジン、コリジン、ジメチルホルムアミド、

ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類、

ジメチルスルホキシド、アルコール類、アセトン、水等

を挙げることができる。反応温度は、20℃から加熱還

流することにより実施できる。

【0016】(第三工程)本工程は、一般式(V)で表

わされるカルボン酸誘導体に対し縮合剤の存在下、N-

ヒドロキシスクシンイミドと反応させ一般式(VI)で表

わされるスクシンイミジル誘導体を製造する工程であ

る。

【0017】この工程で使用する縮合剤としては、たと

えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、塩酸1-エチ

ル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミ

ド、ジイソプロピルカルボジイミド、ベンゾトリアゾリ

ル-N-ヒドロキシトリスジメチルアミノホスホニウム

ヘキサフルオロリン化合物塩、ジフェニルホスホリルアジ

ド等を挙げることができる。反応は、不活性溶媒中に行

うことが望ましく、たとえばジクロロメタン、クロロホ

ルムなどのハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、

ジオキサン等のエーテル類、N, N-ジメチルホルムア

ミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロ

リドンなどのアミド類等を挙げることができる。反応温

度は、-10~40℃で実施することができる。

【0018】以下、参考例及び実施例により本発明をさ

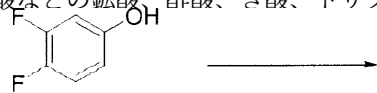
らに詳細を説明する。

【0019】実施例1 6-(3, 4-ジフルオロフェ

ノキシ)ヘキサン酸エチルの合成

【0020】

【化4】



【0021】アルゴン気流下、3, 4-ジフルオロフェ

ノール650mg(5.00mmol)の無水ジメチル

ホルムアミド溶液(15ml)に60%油性水素化ナト

リウム200mg(5.00mmol)を加え、室温で

15分間攪拌した。続いて6-ブロモヘキサン酸エチル

445μl(2.50mmol)を加え、室温で24

時間攪拌した。反応終了後、10%クエン酸水溶液で弱

酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナト

リウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナト

リウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリ

カゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=2

0:1)で精製し、6-(3, 4-ジフルオロフェノキ

シ)ヘキサン酸エチル537mg(収率78.8%)を得

た。

【0022】¹H-NMR(400MHz, CDC

l₃): 1.26(t, J=7.1Hz, 3H), 1.

45~1.53(m, 2H), 1.60~1.74

(m, 2H), 1.74~1.82(m, 2H), 2.

33(t, J=7.4Hz, 2H), 3.89(t, J

=6.3Hz, 2H), 4.13(q, J=7.1H

z, 2H), 6.54~6.59(m, 1H), 6.6

6~6.72(m, 1H) 7.00~7.08(m, 1

H) ppm.

IR(liquid film): 2948, 173

ルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素などのルイス酸、陽イオン交換樹脂等を挙げることができ、中性条件下で用いる試薬としては、ヨウ化リチウム、臭化リチウム、シアン化ナトリウム、チオール類のアルカリ塩等を挙げることができる。酸性または中性条件下で用いる試薬としては、ピリジン、ルチジン、コリジン、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシド、アルコール類、アセトン、水等を挙げることができる。反応温度は、20℃から加熱還流することにより実施できる。

【0016】(第三工程)本工程は、一般式(V)で表わされるカルボン酸誘導体に対し縮合剤の存在下、N-ヒドロキシスクシンイミドと反応させ一般式(VI)で表わされるスクシンイミジル誘導体を製造する工程である。

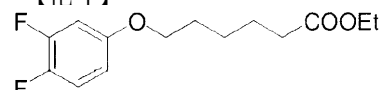
【0017】この工程で使用する縮合剤としては、たとえば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、ベンゾトリアゾリル-N-ヒドロキシトリスジメチルアミノホスホニウムヘキサフルオロリン化合物塩、ジフェニルホスホリルアジド等を挙げることができる。反応は、不活性溶媒中に行うことが望ましく、たとえばジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド類等を挙げることができる。反応温度は、-10~40℃で実施することができる。

【0018】以下、参考例及び実施例により本発明をさらに詳細を説明する。

【0019】実施例1 6-(3, 4-ジフルオロフェノキシ)ヘキサン酸エチルの合成

【0020】

【化4】



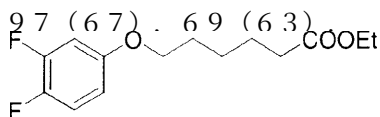
シ)ヘキサン酸エチル537mg(収率78.8%)を得た。

【0022】¹H-NMR(400MHz, CDC l₃): 1.26(t, J=7.1Hz, 3H), 1.45~1.53(m, 2H), 1.60~1.74(m, 2H), 1.74~1.82(m, 2H), 2.33(t, J=7.4Hz, 2H), 3.89(t, J=6.3Hz, 2H), 4.13(q, J=7.1Hz, 2H), 6.54~6.59(m, 1H), 6.66~6.72(m, 1H) 7.00~7.08(m, 1H) ppm.

IR(liquid film): 2948, 173

7
6, 1608, 1518, 1256, 1214, 1162 cm⁻¹

Mass (m/z, %): 272 (M⁺, 24), 227 (22), 143 (100), 130 (47), 115 (32), 97 (67), 69 (63)

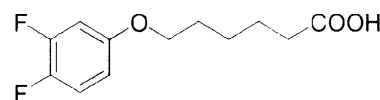


*

8
*【0023】実施例2 6-(3,4-ジフルオロフェノキシ)ヘキサン酸の合成

【0024】

【化5】

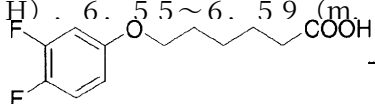


【0025】6-(3,4-ジフルオロフェノキシ)ヘキサン酸エチル336mg (1.23mmol)を酢酸3mlに溶解し、濃塩酸2mlを加え、3時間加熱環流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、析出した結晶を濾取した。エーテル-ヘキサンから再結晶し、6-(3,4-ジフルオロフェノキシ)ヘキサン酸193mg (収率63.9%)を得た。

【0026】mp: 65.0~66.0°C

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.48~1.57 (m, 2H), 1.67~1.76 (m, 2H), 1.76~1.83 (m, 2H), 2.40

(t, J=7.4Hz, 2H), 3.90 (t, J=6.3Hz, 2H), 6.55~6.59 (m, 1H), 6.66~6.72 (m, 1H), 7.00~7.08 (m, 1H) ppm.



*

*H), 6.66~6.72 (m, 1H), 7.00~7.08 (m, 1H) ppm.

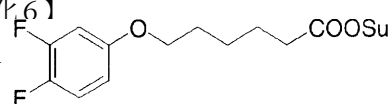
IR (KBr): 3064, 2960, 1714, 1614, 1520, 1436, 1306, 1206, 1164, 1124 cm⁻¹

Mass (m/z, %): 244 (M⁺, 60), 130 (100), 115 (86), 97 (56), 69 (70).

【0027】実施例3 N-スクシンイミジル-6-(3,4-ジフルオロフェノキシ)ヘキサノエートの合成

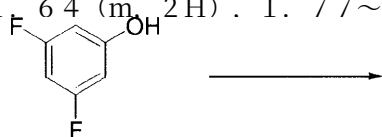
【0028】

【化6】



【0029】6-(3,4-ジフルオロフェノキシ)ヘキサン酸899mg (3.68mmol)の無水ジクロロメタン溶液(20ml)に、N-ヒドロキシスクシンイミド508mg (4.42mmol)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド847mg (4.42mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応終了後、10%クエン酸水溶液で弱酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:1)で精製し、N-スクシンイミジル-6-(3,4-ジフルオロフェノキシ)ヘキサノエート1.11g (収率88.1%)を得た。

【0030】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.56~1.64 (m, 2H), 1.77~1.83 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 2.65 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.84 (bs, 4H), 3.91 (t, J=6.2Hz, 2H), 6.55~6.60 (m, 1H), 6.67~6.73 (m, 1H), 7.00~7.08 (m, 1H) ppm.



*1.87 (m, 4H), 2.65 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.84 (bs, 4H), 3.91 (t, J=6.2Hz, 2H), 6.55~6.60 (m, 1H), 6.67~6.73 (m, 1H), 7.00~7.08 (m, 1H) ppm.

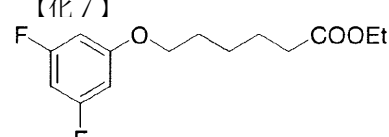
IR (liquid film): 2948, 1816, 1788, 1742, 1608, 1518, 1212, 1162, 1070 cm⁻¹

Mass (m/z, %): 341 (M⁺, 85), 227 (61), 130 (56), 97 (100), 69 (94).

【0031】実施例4 6-(3,5-ジフルオロフェノキシ)ヘキサン酸エチルの合成

【0032】

【化7】

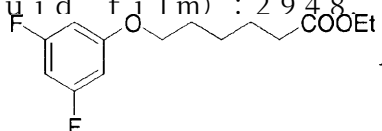


【0033】アルゴン気流下、3,5-ジフルオロフェノール650mg (5.00mmol)の無水ジメチルホルムアミド溶液(15ml)に60%油性水素化ナトリウム200mg (5.00mmol)を加え、室温で15分間攪拌した。続いて6-ブロモヘキサン酸エチル445μl (2.50mmol)を加え、室温で24

時間攪拌した。反応終了後、10%クエン酸水溶液で弱酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=20:1)で精製し、6-(3,5-ジフルオロフェノキシ)ヘキサン酸エチル1.11g (収率88.1%)を得た。

シ) ヘキサン酸エチル 462mg (収率67.8%)を得た。

【0034】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 1.23 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.45~1.55 (m, 2H), 1.66~1.74 (m, 2H), 1.76~1.83 (m, 2H), 2.33 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.92 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.13 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 6.36~6.44 (m, 3H) ppm.
IR (liquid film) : 2948, 1731 *10



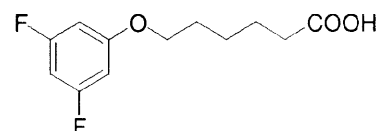
*8, 1628, 1600, 1470, 1154, 1116 cm^{-1}

Mass (m/z , %) : 272 (M^+ , 24), 227 (20), 143 (100), 130 (29), 115 (33), 97 (69), 69 (74).

【0035】実施例5 6-(3,5-ジフルオロフェノキシ)ヘキサン酸の合成

【0036】

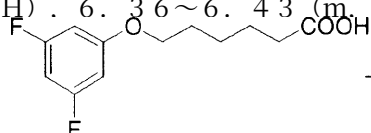
【化8】



【0037】6-(3,5-ジフルオロフェノキシ)ヘキサン酸エチル 337mg (1.24mmol) を酢酸 3ml に溶解し、濃塩酸 2ml を加え、3時間加熱還流した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中で中和し、析出した結晶を濾取した。エーテル-ヘキサンから再結晶し 6-(3,5-ジフルオロフェノキシ)ヘキサン酸 270mg (収率89.4%)を得た。

【0038】mp : 87.5~88.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 1.48~1.57 (m, 2H), 1.68~1.76 (m, 2H), 1.77~1.84 (m, 2H), 2.41 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.92 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 6.36~6.43 (m, 3H) *



*ppm.

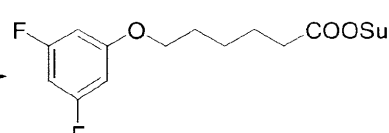
IR (KBr) : 3104, 2944, 1704, 1624, 1600, 1468, 1254, 1154, 1116 cm^{-1}

Mass (m/z , %) : 244 (M^+ , 40), 130 (100), 115 (52), 97 (37), 69 (48).

【0039】実施例6 N-スクシンイミジル-6-(3,5-ジフルオロフェノキシ)ヘキサノエートの合成

【0040】

【化9】



【0041】6-(3,5-ジフルオロフェノキシ)ヘキサン酸 1.22g (5.00mmol) の無水ジクロロメタン溶液 (20ml) に、N-ヒドロキシスクシンイミド 691mg (6.00mmol)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 1.15g (6.00mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。反応終了後、10%クエン酸水溶液で弱酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 1:1) で精製し、N-スクシンイミジル-6-(3,5-ジフルオロフェノキシ)ヘキサノエート 1.43g (収率83.5%)を得た。

【0042】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 1.56~1.64 (m, 2H), 1.78~1.88 (m, 4H), 2.65 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.85 (bs, 4H), 3.93 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 6.36~6.43 (m, 3H) ppm.

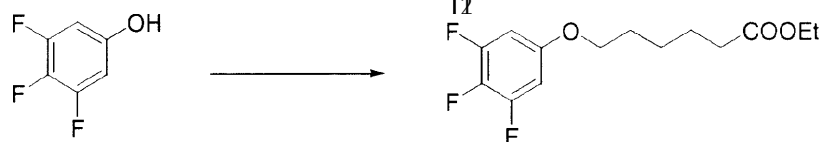
IR (liquid film) : 2952, 1814, 1786, 1744, 1628, 1600, 1470, 1206, 1154, 1070 cm^{-1}

Mass (m/z , %) : 341 (M^+ , 100), 227 (99), 143 (56), 130 (42), 97 (96), 69 (76).

【0043】実施例7 6-(3,4,5-トリフルオロフェノキシ)ヘキサン酸エチルの合成

【0044】

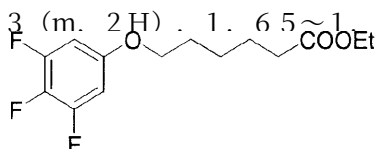
【化10】



【0045】3, 4, 5-トリフルオロフェノール740mg (5.0 mmol) の無水ジメチルホルムアミド溶液(10ml)に炭酸カリウム828 mg (6.0 mmol)、6-ブロモヘキサン酸エチル850 μ l (4.8 mmol)を加え、室温で15時間撹拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液に投じて酢酸エチルで抽出後飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=20:1)で精製し、6-(3, 4, 5-

トリフルオロフェノキシ)ヘキサン酸エチル1.06g (収率72.8%)を得た。

【0046】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.26 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.42~1.53 (m, 2H), 1.65~1.74 *

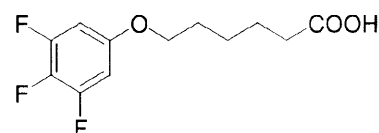


(m, 2H), 1.74~1.83 (m, 2H), 2.33 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.87 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.13 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 6.44~6.53 (m, 2H) ppm. IR (liquid film): 2948, 1738, 1622, 1530, 1374, 1236, 1156, 1048 cm^{-1} . Mass (m/z , %): 290 (M^+ , 20), 245 (22), 143 (100), 115 (31), 97 (70), 69 (78).

【0047】実施例8 6-(3, 4, 5-トリフルオロフェノキシ)ヘキサン酸の合成

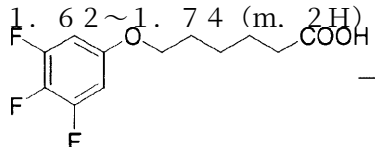
【0048】

【化11】



【0049】6-(3, 4, 5-トリフルオロフェノキシ)ヘキサン酸エチル538 mg (1.85 mmol)を酢酸1 mlに溶解し、濃塩酸1 mlを加え、1時間40分加熱還流した。反応終了後反応液を減圧下濃縮し、残留物に10%クエン酸水溶液を加えてクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、ヘキサンとエーテルから再結晶することにより6-(3, 4, 5-トリフルオロフェノキシ)ヘキサン酸408 mg (収率61.4%)を得た。

【0050】mp: 79.0~80.0°C
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): 1.34~1.42 (m, 2H), 1.49~1.60 (m, 2H), 1.62~1.74 (m, 2H), 2. *

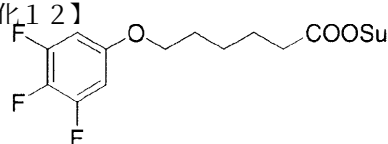


2.22 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.95 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 6.90~6.99 (m, 2H), 11.80~12.40 (br, 1H) ppm. IR (KBr): 3084, 2956, 1696, 1626, 1532, 1252, 1236, 1154 cm^{-1} . Mass (m/z , %): 262 (M^+ , 41), 148 (100), 115 (63), 97 (50), 69 (100).

【0051】実施例9 N-スクシンイミジル-6-(3, 4, 5-トリフルオロフェノキシ)ヘキサノエートの合成

【0052】

【化12】



【0053】6-(3, 4, 5-トリフルオロフェノキシ)ヘキサン酸150mg (0.57 mmol)の無水ジクロロメタン溶液(10ml)にN-ヒドロキシスクシンイミド71mg (0.62 mmol)塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド119mg (0.62 mmol)を加え、室温で21時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム-メ

タノール=50:1)で精製し、ヘキサンとエーテルから再結晶しN-スクシンイミジル-6-(3, 4, 5-トリフルオロフェノキシ)ヘキサノエート146mg (収率71.3%)を得た。

【0054】mp: 53.5~55.0°C
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1.54~1.63 (m, 2H), 1.77~1.87 (m, 4H), 2.65 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.8

13

5 (bs, 4H), 3.89 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 6.45~6.54 (m, 2H) ppm.

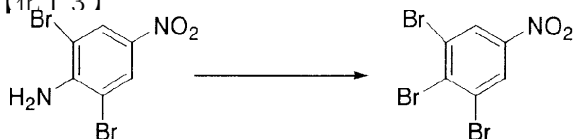
IR (KBr): 2960, 1812, 1790, 1744, 1528, 1212, 1162, 1048 cm^{-1} .

Mass (m/z , %): 359 (M^+ , 44), 245 (52), 97 (85), 69 (100).

【0055】参考例1 1, 2, 3-トリブromo-5-ニトロベンゼンの合成

【0056】

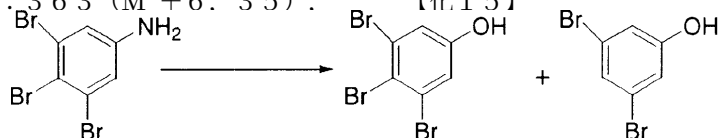
【化13】



【0057】亜硝酸ナトリウム3.46 g (50.0 mmol)を攪拌下5分間で濃硫酸26 mlに加え、10℃に冷却し酢酸30 mlを滴下した。さらに2, 6-ジブromo-4-ニトロアニリン14.8 g (50.0 mmol)を氷冷しながら少量ずつ加え1時間攪拌した。この溶液を滴下ロートに移し、15分かけて臭化銅8.6 g (60.0 mmol)の48%臭化水素水溶液26 mlに攪拌下滴下した。滴下ロートを酢酸20 mlで洗いこみ、室温で15時間攪拌した。反応終了後生成する沈殿物を濾取し、酢酸、精製水で順次洗浄し、エチレングリコールモノメチルエーテルから再結晶し1, 2, 3-トリブromo-5-ニトロベンゼン4.43 g (収率24.6%)を得た。

【0058】mp: 110.5~111.0℃

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.43 (s, 2H) ppm. IR (KBr): 3072, 1584, 1528, 1344, 1144, 890 cm^{-1} . Mass (m/z , %): 363 (M^+ , 35).



【0065】50℃以下を保ちながら、濃硫酸10 mlに亜硝酸ナトリウム417 mg (6.06 mmol)を少量ずつ加えた。10℃まで冷却後酢酸10 mlを滴下し、20~25℃を保ちながら粉碎した3, 4, 5-トリブromoアニリン2.00 g (6.06 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。別のフラスコに精製水40 mlを入れ、濃硫酸10 mlを加えた。75℃に加熱し、先の3, 4, 5-トリブromoアニリン溶液を15分間で滴下し、その後1時間45分、75℃で攪拌した。反応終了後反応液を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥

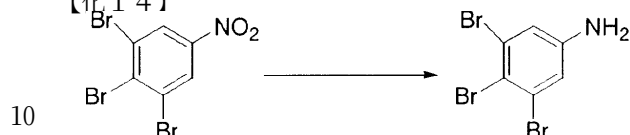
14

*361 (M^+ , 100), 359 (M^+ , 38), 317 (14), 315 (44), 313 (44), 311 (15).

【0059】参考例2 3, 4, 5-トリブromoアニリンの合成

【0060】

【化14】



【0061】1, 2, 3-トリブromo-5-ニトロベンゼン3.98 g (11.1 mmol)をエチレングリコールモノメチルエーテル22.5 mlに溶解し、精製水22.5 ml、ハイドロサルファイトナトリウム7.05 g (40.5 mmol)を加え、3時間加熱還流した。さらに精製水15 ml、濃塩酸15 mlを加え15分間加熱還流した。室温まで冷却し氷冷水75 mlに注ぎ炭酸カリウムで塩基性とした後、15分間攪拌した。析出した結晶を濾取し精製水で洗浄後、乾燥し、3, 4, 5-トリブromoアニリン3.22 g (収率88.3%)を得た。

【0062】mp: 113.0~115.0℃

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 3.76 (bs, 2H), 6.92 (s, 2H) ppm.

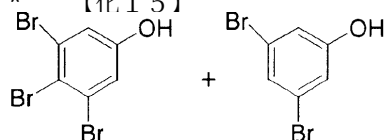
IR (KBr): 3464, 1624, 1590, 1544, 1408, 1276, 834 cm^{-1} .

Mass (m/z , %): 333 (M^+ , 32), 331 (M^+ , 97), 329 (M^+ , 100), 327 (M^+ , 34).

【0063】参考例3 3, 4, 5-トリブromoフェノールおよび3, 5-ジブromoフェノールの合成

【0064】

【化15】



後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=15:1)で精製し、3, 4, 5-トリブromoフェノール182 mg (収率9.0%)、3, 5-ジブromoフェノール200 mg (収率13.1%)を得た。

【0066】3, 4, 5-トリブromoフェノール mp: 125.0~126.0℃

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 5.17 (s, 1H), 7.13 (s, 2H) ppm.

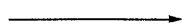
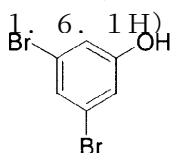
IR (KBr): 3392, 3072, 1584, 1562, 1400, 1206, 1172 cm^{-1} .

15

Mass (m/z, %) : 334 ($M^+ + 6$, 32), 332 ($M^+ + 4$, 100), 330 ($M^+ + 2$, 100), 328 (M^+ , 35). 3, 5-ジブロモフェノール

mp : 80.5 ~ 81.0 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 5.09 (s, sH), 6.96 (d, $J = 1.6$, 2H), 7.25 (t, $J = 1.6$, 1H)



16

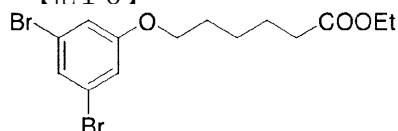
* IR (KBr) : 3216, 1592, 1574, 1484, 1370, 1236, 1216, 896 cm^{-1}

Mass (m/z, %) : 254 ($M^+ + 4$, 48), 252 ($M^+ + 2$, 100), 250 (M^+ , 49).

【0067】実施例10 6-(3, 5-ジブロモフェノキシ)ヘキサン酸エチルの合成

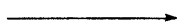
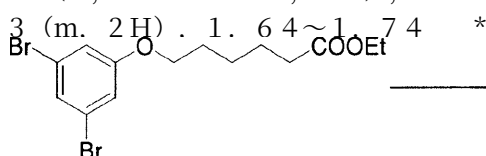
【0068】

【化16】



【0069】アルゴン気流下、3, 5-ジブロモフェノール90mg (0.356mmol)の無水ジメチルホルムアミド溶液(5ml)に60%油性水素化ナトリウム16mg (0.407mmol)を加え、室温で15分間撹拌した。続いて6-ブロモヘキサン酸エチル60μl (0.339mmol)を加え、室温で17時間撹拌した。反応終了後、10%クエン酸水溶液で弱酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=30:1)で精製し、6-(3, 5-ジブロモフェノキシ)ヘキサン酸エチル109mg (収率77.4%)を得た。

【0070】 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.44 ~ 1.53 (m, 2H), 1.64 ~ 1.74 (m, 2H), 1.75 ~ 1.83 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H) ppm.



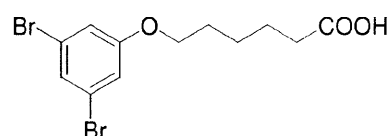
IR (liquid film) : 2944, 1736, 1584, 1442, 1258, 1032 cm^{-1}

Mass (m/z, %) : 396 ($M^+ + 4$, 8), 394 ($M^+ + 2$, 17), 392 (M^+ , 9), 254 (7), 252 (14), 250 (7), 143 (100), 115 (25), 97 (50), 69 (53).

【0071】実施例11 6-(3, 5-ジブロモフェノキシ)ヘキサン酸の合成

【0072】

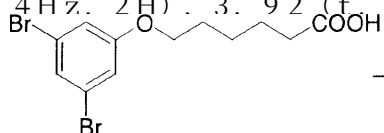
【化17】



【0073】6-(3, 5-ジブロモフェノキシ)ヘキサン酸エチル90mg (0.227mmol)を25%臭化水素酸酢酸溶液2mlに溶解し、精製水0.2mlを加え、80°Cで3時間撹拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、析出した結晶を精製水、ヘキサンで順次洗浄後減圧下乾燥し、6-(3, 5-ジブロモフェノキシ)ヘキサン酸43mg (収率51.4%)を得た。

【0074】mp : 78.0 ~ 78.5 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 1.47 ~ 1.56 (m, 2H), 1.67 ~ 1.75 (m, 2H), 1.76 ~ 1.83 (m, 2H), 2.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H) ppm.



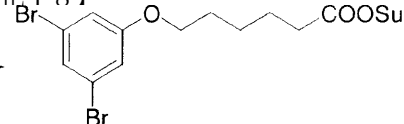
IR (KBr) : 3088, 2956, 1716, 1582, 1444, 1252, 1046 cm^{-1}

Mass (m/z, %) : 368 ($M^+ + 4$, 19), 366 ($M^+ + 2$, 40), 364 (M^+ , 20), 254 (41), 252 (84), 250 (42), 115 (100), 97 (59), 69 (74).

【0075】実施例12 N-スクシンイミジル-6-(3, 5-ジブロモフェノキシ)ヘキサノエートの合成

【0076】

【化18】

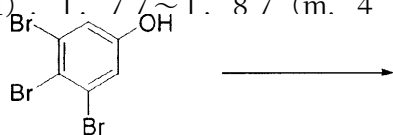


17

【0077】6-(3, 5-ジブロモフェノキシ)ヘキサン酸30mg (0.082mmol)の無水ジクロロメタン溶液(5ml)に、N-ヒドロキシスクシンイミド14mg (0.123mmol)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド24mg (0.123mmol)を加え、室温で18時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=5:1)で精製し、エーテル-ヘキサンから再結晶しN-スクシンイミジル-6-(3, 5-ジブロモフェノキシ)ヘキサノエート37mg (収率97.5%)を得た。

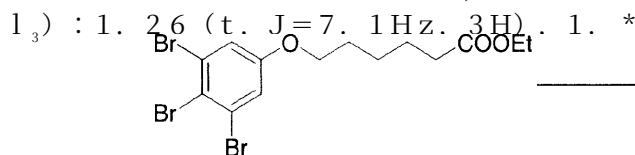
【0078】mp: 56.0~56.5°C

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.54~1.63 (m, 2H), 1.77~1.87 (m, 4*



【0081】アルゴン気流下、3, 4, 5-トリブロモフェノール107mg (0.323mmol)の無水ジメチルホルムアミド溶液(5ml)に60%油性水素化ナトリウム15mg (0.370mmol)を加え、室温で15分間撹拌した。続いて6-ブロモヘキサン酸エチル55μl (0.308mmol)を加え、室温で24時間撹拌した。反応終了後、10%クエン酸水溶液で弱酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=20:1)で精製し、6-(3, 4, 5-トリブロモフェノキシ)ヘキサン酸エチル124mg (収率80.9%)を得た。

【0082】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.*



【0085】6-(3, 4, 5-トリブロモフェノキシ)ヘキサン酸エチル94mg (0.200mmol)を25%臭化水素酸酢酸溶液1.5mlに溶解し、精製水0.2mlを加え、80°Cで4時間撹拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、析出した結晶を精製水、ヘキサンで順次洗浄後減圧下乾燥し、6-(3, 4, 5-トリブロモフェノキシ)ヘキサン酸68mg (収率76.6%)を得た。

【0086】mp: 102.5~104.0°C

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.47~1.56 (m, 2H), 1.67~1.75 (m, 2

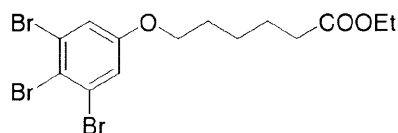
18

*H), 2.65 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.84 (bs, 4H), 3.94 (t, J=6.3Hz, 2H), 6.98 (d, J=1.6Hz, 2H), 7.23 (t, J=1.6Hz, 1H) ppm. IR (KBr): 2952, 1814, 1786, 1740, 1584, 1210, 1072 cm⁻¹. Mass (m/z, %): 465 (M⁺+4, 17), 463 (M⁺+2, 33), 461 (M⁺, 17), 351 (21), 349 (44), 347 (23), 97 (93), 69 (100).

【0079】実施例13 6-(3, 4, 5-トリブロモフェノキシ)ヘキサン酸エチルの合成

【0080】

【化19】

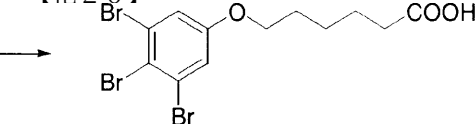


*43~1.53 (m, 2H), 1.65~1.73 (m, 2H), 1.74~1.82 (m, 2H), 2.33 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.91 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.13 (q, J=7.1Hz, 2H), 7.14 (s, 2H) ppm. IR (liquid film): 2944, 1736, 1580, 1424, 1240, 1176 cm⁻¹. Mass (m/z, %): 476 (M⁺+6, 3), 474 (M⁺+4, 10), 472 (M⁺+2, 10), 470 (M⁺, 4), 334 (5), 332 (15), 330 (15), 328 (5), 143 (100), 115 (20), 97 (39), 69 (41).

【0083】実施例14 6-(3, 4, 5-トリブロモフェノキシ)ヘキサン酸の合成

【0084】

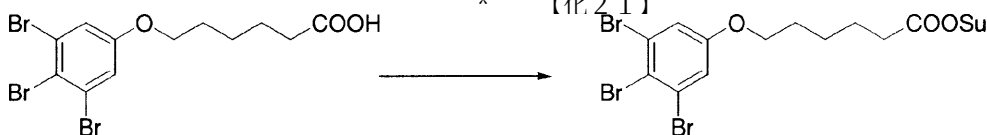
【化20】



H), 1.76~1.83 (m, 2H), 2.40 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.91 (t, J=6.4Hz, 2H), 7.14 (s, 2H) ppm. IR (KBr): 3080, 2952, 1710, 1580, 1432, 1240, 1046 cm⁻¹. Mass (m/z, %): 448 (M⁺+6, 5), 446 (M⁺+4, 15), 444 (M⁺+2, 16), 442 (M⁺, 5), 334 (14), 332 (44), 330 (46), 328 (15), 115 (100), 97 (55), 69 (67).

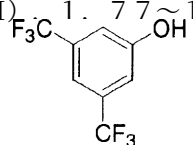
【0087】実施例15 N-スクシンイミジル-6-

19
(3, 4, 5-トリブロモフェノキシ) ヘキサノエート *【0088】
の合成 * 【化21】



【0089】6-(3, 4, 5-トリブロモフェノキシ)ヘキサン酸50mg (0.112mmol)の無水ジクロロメタン溶液(5ml)に、N-ヒドロキシスクシンイミド19mg (0.169mmol)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド32mg (0.169mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=5:1)で精製し、エーテル-ヘキサンから再結晶しN-スクシンイミジル-6-(3, 4, 5-トリブロモフェノキシ)ヘキサノエート58mg (収率95.9%)を得た。

【0090】mp: 91.0~91.5℃

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.54~20.1.63 (m, 2H), 1.77~1.87 (m, 4H) *

*H), 2.65 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.85 (bs, 4H), 3.93 (t, J=6.3 Hz, 2H), 7.15 (s, 2H) ppm.

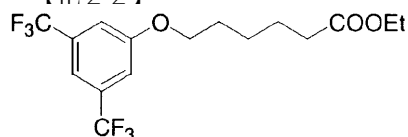
IR (KBr) : 2952, 1812, 1752, 1582, 1428, 1214, 1080 cm⁻¹

Mass (m/z , %) : 545 ($M^+ + 6$, 14),
543 ($M^+ + 4$, 38), 541 ($M^+ + 2$, 39),
539 (M^+ , 13), 431 (5), 429 (1
7), 427 (17), 425 (6), 334 (1
0), 332 (29), 330 (28), 328 (1
0), 97 (96), 69 (100).

【0091】実施例16 6-[3, 5-(ビストリフルオロメチル)フェノキシ]ヘキサン酸エチルの合成

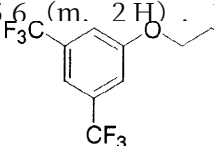
【0 0 9 2】

【化2.2】



【0093】3, 5 - (ビストリフルオロメチル) フェノール 1.15 g (5.0 mmol) の無水ジメチルホルムアミド溶液 (10 ml) に炭酸カリウム 828 mg (6.0 mmol)、6-ブromoヘキサン酸エチル 850 μ l (4.8 mmol) を加え、室温で 15 時間 30 分攪拌した。反応終了後、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。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=20:1) で精製し、6-[3, 5 - (ビストリフルオロメチル) フェノキシ] ヘキサン酸エチル 1.58 g (収率 85.1%) を得た。

【0094】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.20 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.40~1.48 (m, 2H), 1.68~1.76 *



* (m, 2H), 1.81~1.89 (m, 2H), 2.35 (t, J=7.4 Hz, 2H), 4.04 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.14 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.44 (s, 1H) ppm.

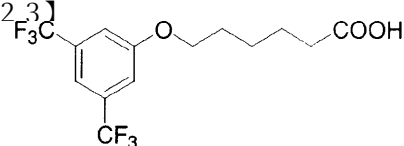
IR (liquid film) : 2948, 1740, 1616, 1468, 1378, 1282, 1176, 1136 cm^{-1}

Mass (m/z, %) : 372 (M⁺, 20), 327 (35), 143 (100), 115 (33), 97 (64), 69 (68).

【0095】実施例17 6-[3, 5-(ビストリフルオロメチル)フェノキシ]ヘキサン酸の合成

【0096】

【化2.3】



【0097】6-〔3, 5-(ビストリフルオロメチル)フェノキシ〕ヘキサン酸エチル1.08 g (2.91 mmol)をエタノール10 mlに溶解し、4N水酸化リチウム水溶液2 ml (8.0 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応終了後溶媒を減圧下 50

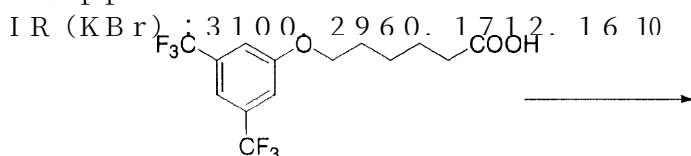
濃縮後、10%クエン酸水溶液で酸性にしてクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残留物をシリカゲルシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=3：2）で精製し、得られた結晶をヘキサンから再結晶することにより、6

21

ー [3, 5- (ビストリフルオロメチル) フェノキシ] ヘキサン酸 537 mg (収率 53.6%) を得た。

【0098】 mp: 63.0~64.0°C

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.52~1.61 (m, 2H), 1.68~1.78 (m, 2H), 1.82~1.90 (m, 2H), 2.42 (t, J=7.4Hz, 2H), 4.04 (t, J=6.3Hz, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.44 (s, 1H) ppm.



【0101】 6- [3, 5- (ビストリフルオロメチル) フェノキシ] ヘキサン酸 150mg (0.43) の無水ジクロロメタン溶液 (10ml) に N-ヒドロキシスクシンイミド 52mg (0.45mmol) 塩酸 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 86mg (0.45mmol) を加え、室温で 7 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール=50:1) で精製し、ヘキサノエートから再結晶し N-スクシンイミジル-6- [3, 5- (ビストリフルオロメチル) フェノキシ] ヘキサノエート 87mg (収率 45.8%) を得た。

【0102】 mp: 57.0~58.5°C

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 1.58~1.67 (m, 2H), 1.80~1.92 (m, 4H), 2.67 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.85 (bs, 4H), 4.06 (t, J=6.2Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.44 (s, 1H) ppm.

IR (KBr): 2968, 1822, 1784, 1754, 1616, 1380, 1292, 1220, 1136, 1024 cm⁻¹

Mass (m/z, %): 441 (M⁺, 11), 327 (100), 97 (47), 69 (82).

【0103】 参考例 4 ウシ血清アルブミン (BSA) 結合 3, 4-ジフルオロフェノキシ誘導体の合成
ウシ血清アルブミン 5.0mg を 0.1M のリン酸緩衝液 (pH 7.5) 900 μl に溶解し、N-スクシンイミジル-6- (3, 4-ジフルオロフェノキシ) ヘキサノエート 1.0mg の無水ジメチルホルムアミド溶液 100 μl を加え、室温で 5 時間攪拌した。その後反応液を PBS 中で透析し脱塩して、標記 BSA 結合 3, 4-ジフルオロフェノキシ誘導体を得た。

【0104】 参考例 5 ウシ血清アルブミン結合 3, 4-ジフルオロフェノキシ誘導体感作粒子の作成

カルボキシル化粒子 (日本ペイント社製) を 0.1M

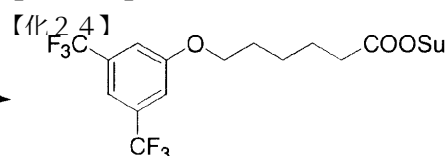
22

14, 1372, 1278, 1278, 1154 cm⁻¹

Mass (m/z, %): 344 (M⁺, 22), 230 (35), 115 (90), 97 (72), 69 (100).

【0099】 実施例 18 N-スクシンイミジル-6- [3, 5- (ビストリフルオロメチル) フェノキシ] ヘキサノエートの合成

【0100】



リン酸緩衝液 (pH 5.0) にて 3 回洗浄し、同緩衝液 1ml にて懸濁後、5~40 μg/ml に調整した参考例 4 で作成した BSA 結合 3, 4-ジフルオロフェノキシ誘導体溶液 1ml を添加し 25°C 2 時間、ローテーターにて回転反応させた。粒子洗浄後、0.05M メス緩衝液 (pH 5.5) 1ml に懸濁し、80mg/ml の 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 (ナカライテスク社製) 水溶液を 50 μl 添加して、ローテーターで 25°C 30 分回転反応させた。粒子を洗浄後、ポストコート緩衝液を 2ml 添加しローテーターで 37°C 一晚回転反応させた。粒子を洗浄後、粒子濃度を 1.5% に合わせて ウシ血清アルブミン結合 3, 4-ジフルオロフェノキシ誘導体感作粒子を得た。

【0105】 参考例 6 アルカリフォスファターゼ (ALP) 標識抗 PCB#169 (3, 3', 4, 4', 5, 5'-ヘキサクロロビフェニル) 抗体の作成
抗 PCB#169 モノクローナル抗体 (PCB169E 抗体; KRI 社製) を用い、マレイミド法にてアルカリフォスファターゼ (オリエンタル社製) を結合し ALP 標識抗 PCB#169 抗体を得た。

【0106】 参考例 7 PCB#169 の測定
PCB#169 の測定は、全自動化学発光免疫測定システム (ルミパルス f; 富士レリオ社製) を用いた 1 ステップ競合法にて行った。参考例 5 で作成したウシ血清アルブミン結合 3, 4-ジフルオロフェノキシ誘導体感作粒子 150 μl に PCB#169 の標準抗原液 90 μl と ALP 標識抗 PCB#169 抗体液 50 μl を加え、37°C 20 分間免疫反応を行い、洗浄後基質 (AMP

PD) 液 200 μl を加えて 37°C 5 分間酵素反応を行い、その後発光量を測定した。

【0107】 前記 PCB#169 の標準抗原液は、PCB#169 (ジエールサイエンス社製) を 10% ジメチルスルホキシド溶液に溶解し、0~10 ng/ml の濃度に調整した。標準抗原 0 濃度のカウント値を 100

%としたときの各標準抗原液の応答（B／B0（%））で標準曲線を求めた。その結果を図1に示す。

【0108】

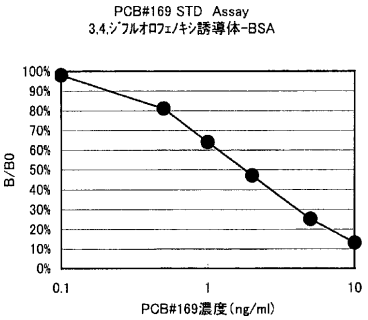
【発明の効果】本発明の一般式（I）で表されるフェノキシ置換したカルボン酸誘導体は、PCBを測定するための試薬として有用である。本発明の一般式（I）で表

されるフェノキシ置換したカルボン酸誘導体は、例えばBSAと結合させて、酵素免疫測定法によるPCBの測定に用いることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】PCB#169を測定したときの標準曲線を示す。

【図1】



专利名称(译)	苯氧基取代的羧酸衍生物		
公开(公告)号	JP2002193878A	公开(公告)日	2002-07-10
申请号	JP2000394443	申请日	2000-12-26
[标]申请(专利权)人(译)	富士瑞必欧株式会社		
申请(专利权)人(译)	FUJIREBIO		
[标]发明人	小林久子 丹羽敏博		
发明人	小林 久子 丹羽 敏博		
IPC分类号	G01N33/53 C07C59/68 C07C69/734 C07D207/408		
FI分类号	C07C59/68 C07C69/734.Z C07D207/408 G01N33/53.S		
F-TERM分类号	4C069/AC31 4C069/BB02 4C069/BB16 4C069/BC12 4H006/AA01 4H006/AB80 4H006/AB81 4H006/BJ50 4H006/BM30 4H006/BM71 4H006/BM73 4H006/BP30 4H006/BS10		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供一种用于PCB的快速，简单且低成本的酶联免疫吸附测定的化合物，该化合物替代了常规的复杂PCB测定方法。 解决方案：通用公式（式中，R1和R2为氟原子，溴原子或三氟甲基，R3为氢原子或R1基团，R4是烷基，芳基，氢原子或琥珀酰亚胺基，并且m是5至7的整数。）苯氧基取代的羧酸衍生物与BSA等结合以形成PCB测量时可用作酶免疫测定试剂

