

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコード [*] (参考)
C 0 7 C233/83		C 0 7 C233/83	4 C 0 5 5
C 0 7 D213/81		C 0 7 D213/81	4 H 0 0 6
213/82		213/82	
317/68		317/68	
333/68		333/68	
審査請求 未請求 請求項の数 13 O L (全 17数) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2001 - 73989(P2001 - 73989)	(71)出願人	000237204 富士レビオ株式会社 東京都中央区日本橋浜町2丁目62番5号
(22)出願日	平成13年3月15日(2001.3.15)	(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】 カルボキサミド誘導体

(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 】
$$A-CONH-(CH_2)_m-COOR^1$$

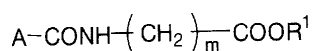
(式中、Aは置換芳香族炭化水素基または置換複素環基であり、R¹はアルキル基、アリール基、水素原子またはスクシンイミジル基であり、mは3ないし5の整数である。)で表されるカルボキサミド誘導体は、B S Aなどと結合させて、P C Bを測定する際の酵素免疫測定試薬として用いることができる。

1

【特許請求の範囲】

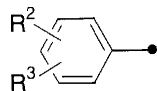
【請求項 1】 一般式

【化 1】

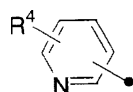


で表されるカルボキサミド誘導体（式中、A は

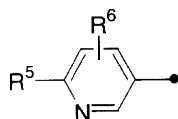
【化 2】

で表される置換フェニル基（式中、R²および R³は低級アルキル基である。）、

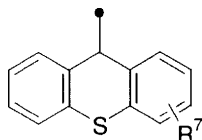
【化 3】

で表される置換ピリジル基（式中、R⁴はハロゲン原子である。）、

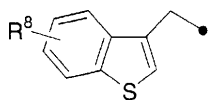
【化 4】

で表される置換ピリジル基（式中、R⁵はハロゲン原子またはアルコキシ基、R⁶はハロゲン原子である。）、

【化 5】

で表される基（式中、R⁷はハロゲン原子である。）

【化 6】

で表される基（式中、R⁸はハロゲン原子である。）または 3, 4 - メチレンジオキシフェニル基であり、R¹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であり、m は 3 ないし 5 の整数である。）。【請求項 2】 R¹が水素原子である請求項 1 に記載の化合物。【請求項 3】 R¹がアルキル基である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】 アルキル基が低級アルキル基である請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】 R¹がスクシンイミジル基である請求項 1 に記載の化合物。

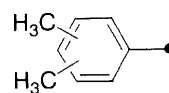
【請求項 6】 m が 5 である請求項 1 ないし 5 のいずれ

2

か 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】 A が、

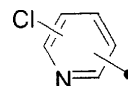
【化 7】



で表される基である請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】 A が、

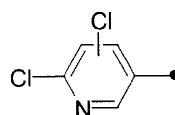
10 【化 8】



で表される基である請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】 A が、

【化 9】

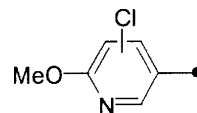


20

で表される基である請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】 A が、

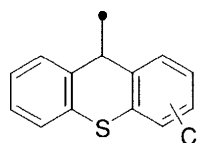
【化 10】



30 で表される基である請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】 A が、

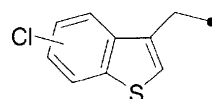
【化 11】



で表される基である請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】 A が、

【化 12】

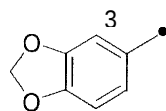


で表される基である請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】 A が、

【化 13】

50



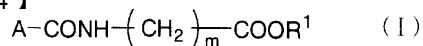
で表される基である請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

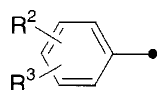
【発明の属する技術分野】本発明は、一般式

【化 14】



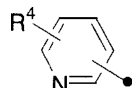
(式中、Aは

【化 15】



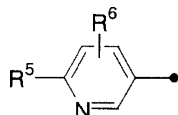
で表される置換フェニル基(式中、 R^2 および R^3 は低級アルキル基である。)、

【化 16】



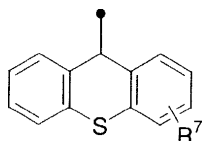
で表される置換ピリジル基(式中、 R^4 はハロゲン原子である。)、

【化 17】



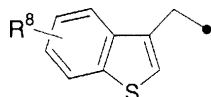
で表される置換ピリジル基(式中、 R^5 はハロゲン原子またはアルコキシ基、 R^6 はハロゲン原子である。)、

【化 18】



で表される基(式中、 R^7 はハロゲン原子である。)

【化 19】



で表される基(式中、 R^8 はハロゲン原子である。)または 3,4-メチレンジオキシフェニル基であり、 R^1 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であり、mは3ないし5の整数である。)で表されるカルボキサミド誘導体であり、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】カルボキサミド誘導体は、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マ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。

【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)で表されるカルボキサミド誘導体を見出した。本発明の前記一般式(I)で表されるカルボキサミド誘導体は、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。

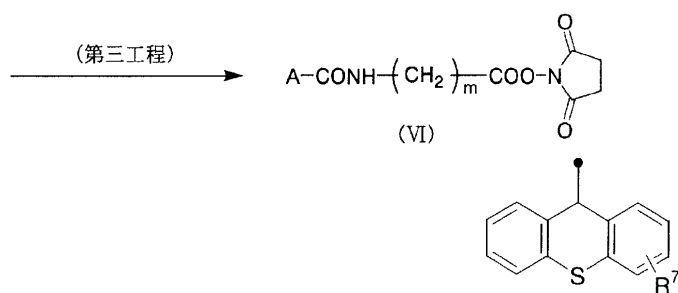
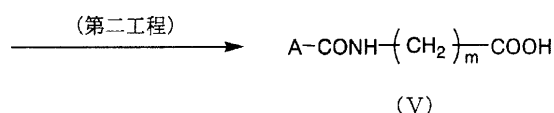
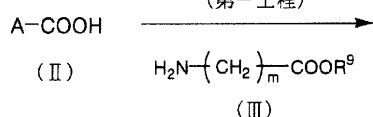
【0006】以下、本発明を詳細に説明するにあたって、「アルキル基」としては、炭素原子数1~12の直鎖状、分枝鎖状または環状のアルキル基のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、1-メチルエチル基、シクロプロピル基、n-ブチル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、1,1-ジメチルエチル基、シクロブチル基、n-ペンチル基、3-メチルブチル基、シクロペンチル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-メチルシクロブチル基、シクロブチルメチル基、n-ヘキシル基、4-メチルペンチル基、シクロヘキシル基、1-メチルシクロペンチル基、シクロペンチルメチル基、(1-メチルシクロブチル)メチル基、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、分枝鎖状又は環状のアルキル基を挙げることできる。「アルコキシ基」とは、前記「低級アルキル基」に酸素原子が結合した基であり、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プ

5

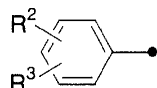
6

ロポキシ基、1 - メチルエチルオキシ基、n - ブトキシ基、2 - メチルプロピルオキシ基、1 - メチルプロピルオキシ基、2 - メチル - 2 - プロピルオキシ基、2, 2 - ジメチルエチルオキシ基、n - ペンチルオキシ基、3 - メチルブチルオキシ基、n - ヘキシルオキシ基、4 - メチルペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等を挙げることができる。

【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*

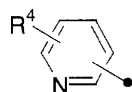


【0010】(式中、Aは
【化21】



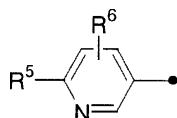
で表される置換フェニル基(式中、R²およびR³は低級アルキル基である。)、

【化22】



で表される置換ピリジル基(式中、R⁴はハロゲン原子である。)、

【化23】



で表される置換ピリジル基(式中、R⁵はハロゲン原子またはアルコキシ基、R⁶はハロゲン原子である。)、

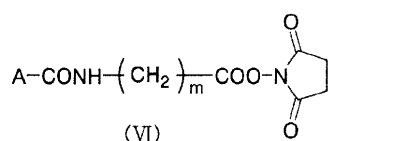
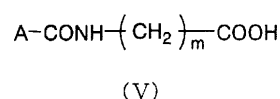
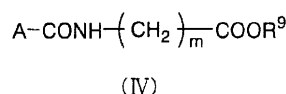
【化24】

*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ことができる。「ハロゲン原子」としては、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素等を挙げることができる。

【0008】本発明の前記一般式(I)で表されるカルボキサミド誘導体は以下の式に従い製造することができる。

【0009】

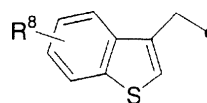
【化20】



30

で表される基(式中、R⁷はハロゲン原子である。)

【化25】



で表される基(式中、R⁸はハロゲン原子である。)または3, 4 - メチレンジオキシフェニル基であり、R⁹はアルキル基またはアリール基であり、mは3ないし5の整数である。)

【0011】(第一工程)本工程は、カルボン酸誘導体(II)とアミン化合物(III)とを、縮合剤存在下、脱水縮合させることによりエステル誘導体(IV)を製造する工程である。また、該エステル誘導体(IV)は、カルボン酸誘導体(II)を他の酸成分と反応させて混合酸無水物にした後、アミン化合物(III)と反応させることによっても製造することができる。

【0012】前記一般式(II)で表されるカルボン酸誘導体としては、たとえば、ジメチル安息香酸、ジエチル安息香酸、エチルメチル安息香酸、3, 4 - ジメトキシ安息香酸、3, 4 - ジエトキシ安息香酸、3, 4 - メチ

50

レンジオキシ安息香酸、2 - クロロニコチン酸、4 - クロロニコチン酸、5 - クロロニコチン酸、6 - クロロニコチン酸、2 - フルオロニコチン酸、4 - フルオロニコチン酸、5 - フルオロニコチン酸、6 - フルオロニコチン酸、2 - プロモニコチン酸、4 - プロモニコチン酸、5 - プロモニコチン酸、6 - プロモニコチン酸、2 - クロロイソニコチン酸、3 - クロロイソニコチン酸、5 - クロロイソニコチン酸、6 - クロロイソニコチン酸、2 - フルオロイソニコチン酸、3 - フルオロイソニコチン酸、5 - フルオロイソニコチン酸、6 - フルオロイソニコチン酸、2 - プロモイソニコチン酸、3 - プロモイソニコチン酸、5 - プロモイソニコチン酸、6 - プロモイソニコチン酸、2, 6 - ジクロロニコチン酸、4, 6 - ジクロロニコチン酸、5, 6 - ジクロロニコチン酸、2, 6 - ジフルオロニコチン酸、4, 6 - ジフルオロニコチン酸、5, 6 - ジフルオロニコチン酸、2, 6 - ジプロモニコチン酸、4, 6 - ジプロモニコチン酸、5, 6 - ジプロモニコチン酸、2 - クロロ - 6 - メトキシニコチン酸、4 - クロロ - 6 - メトキシニコチン酸、5 - クロロ - 6 - メトキシニコチン酸、2 - プロモ - 6 - メトキシニコチン酸、4 - プロモ - 6 - メトキシニコチン酸、5 - プロモ - 6 - メトキシニコチン酸、2 - フルオロ - 6 - メトキシニコチン酸、4 - フルオロ - 6 - メトキシニコチン酸、5 - フルオロ - 6 - メトキシニコチン酸、2 - クロロ - 6 - エトキシニコチン酸、4 - クロロ - 6 - エトキシニコチン酸、5 - クロロ - 6 - エトキシニコチン酸、2 - プロモ - 6 - エトキシニコチン酸、4 - プロモ - 6 - エトキシニコチン酸、5 - プロモ - 6 - エトキシニコチン酸、2 - フルオロ - 6 - エトキシニコチン酸、4 - フルオロ - 6 - エトキシニコチン酸、5 - フルオロ - 6 - エトキシニコチン酸、1 - クロロチオキサンテン - 9 - カルボン酸、2 - クロロチオキサンテン - 9 - カルボン酸、3 - クロロチオキサンテン - 9 - カルボン酸、4 - クロロチオキサンテン - 9 - カルボン酸、5 - クロロチオキサンテン - 9 - カルボン酸、6 - クロロチオキサンテン - 9 - カルボン酸、7 - クロロチオキサンテン - 9 - カルボン酸、8 - クロロチオキサンテン - 9 - カルボン酸、2 - フルオロチオキサンテン - 9 - カルボン酸、3 - フルオロチオキサンテン - 9 - カルボン酸、4 - フルオロチオキサンテン - 9 - カルボン酸、5 - フルオロチオキサンテン - 9 - カルボン酸、6 - フルオロチオキサンテン - 9 - カルボン酸、7 - フルオロチオキサンテン - 9 - カルボン酸、8 - フルオロチオキサンテン - 9 - カルボン酸、2 - プロモチオキサンテン - 9 - カルボン酸、3 - プロモチオキサンテン - 9 - カルボン酸、4 - プロモチオキサンテン - 9 - カルボン酸、5 - プロモチオキサンテン - 9 - カルボン酸、6 - プロモチオキサンテン - 9 - カルボン酸、7 - プロモチオキサンテン - 9 - カルボン酸、8 - プロモチオキサンテン - 9 - カルボン酸、2 - クロロベンゾチオフェン

-3-酢酸、4 - クロロベンゾチオフェン - 3 - 酢酸、5 - クロロベンゾチオフェン - 3 - 酢酸、6 - クロロベンゾチオフェン - 3 - 酢酸、7 - クロロベンゾチオフェン - 3 - 酢酸、2 - フルオロベンゾチオフェン - 3 - 酢酸、4 - フルオロベンゾチオフェン - 3 - 酢酸、5 - フルオロベンゾチオフェン - 3 - 酢酸、6 - フルオロベンゾチオフェン - 3 - 酢酸、7 - フルオロベンゾチオフェン - 3 - 酢酸、2 - プロモベンゾチオフェン - 3 - 酢酸、4 - プロモベンゾチオフェン - 3 - 酢酸、5 - プロモベンゾチオフェン - 3 - 酢酸、6 - プロモベンゾチオフェン - 3 - 酢酸、7 - プロモベンゾチオフェン - 3 - 酢酸等を挙げることができる。また、前記一般式(II)で表されるアミン化合物としては、たとえば、6 - アミノヘキサン酸メチル、6 - アミノヘキサン酸エチル、6 - アミノヘキサン酸t - ブチル、5 - アミノペンタン酸メチル、5 - アミノペンタン酸エチル、5 - アミノペンタン酸t - ブチル、4 - アミノブタン酸メチル、4 - アミノブタン酸エチル、4 - アミノブタン酸t - ブチルなどを使用することができる。

【0013】縮合剤を用いて脱水反応をする際の、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、1 - エチル - 3 - ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩、ジイソプロピルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、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物塩、ジフェニルホスホリルアジドなどを挙げることができる。この脱水反応は添加試薬存在下反応させてもよく、添加剤として、N - ヒドロキシスクシンイミド、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 2, 3 - ベンゾトリアジン、N - ヒドロキシ - 5 - ノルボルネン - 2, 3 - ジカルボン酸イミドなどを挙げることができる。

【0014】この反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジ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。

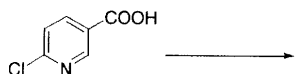
【0015】また、カルボン酸誘導体(II)を混合酸無水物にする際に用いる他の酸成分としては、塩化イソブチルオキシカルボニル、塩化エチルオキシカルボニルなどの炭酸モノアルキルエステル類を挙げることができる。

【0016】この反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミドなどのアミド類、第三ブチルアルコール、トルエン、酢酸エチルなどをあげることができる。反応温度は、- 30 ~ 0 で実施することができる。

【0017】(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。

【0018】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合物、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*t*-ブトキシド、カリウム*t*-ブ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溶媒としては、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*



【0024】6-クロロニコチン酸788mg(5.00mmol)の無水ジクロロメタン溶液(20ml)に6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩954mg(5.25mmol)、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1.05g(5.50mmol)、トリエチルアミン200μl(1.43mmol)を加え、室温で26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弱塩基性とした後、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。エーテル-ヘキサンから再結晶し、6-(6-クロロニコチノイルアミノ)ヘキサン酸メチル749mg(収率52.6%)を得た。

【0025】mp. 71.5~72.0
NMR(400MHz, CDCl₃): 1.38~1.47(m, 2H), 1.60~1.72(m, 4H), 2.35(t, J=7.1Hz, 2H), 3.47~

*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。

【0019】(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。

【0020】この工程で使用する縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、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、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、不活性溶媒中で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。

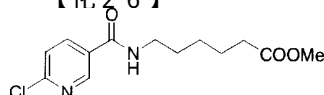
【0021】

【実施例】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が、本発明はこれに限定されるものではない。

【0022】実施例1 6-(6-クロロニコチノイルアミノ)ヘキサン酸メチルの合成

【0023】

【化26】



3.52(m, 2H), 3.68(s, 3H), 6.36(bs, 1H), 7.42(d with fine coupling, J=8.3Hz, 1H), 8.10(dd, J=8.3 and 2.4Hz, 1H), 8.76(d with fine coupling, J=2.4Hz, 1H) ppm.

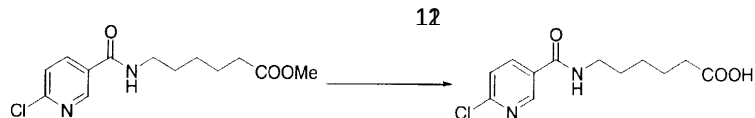
IR(KBr): 3312, 1736, 1642, 1546, 1464, 1200, 1108 cm⁻¹

Mass(m/z, %): 286(M⁺+2, 13), 284(M⁺, 38), 144(95), 142(71), 140(100), 114(16), 112(50), 74(7).

【0026】実施例2 6-(6-クロロニコチノイルアミノ)ヘキサン酸の合成

【0027】

【化27】



【0028】6-(6-クロロニコチノイルアミノ)ヘキサン酸メチル285mg(1.00mmol)をメタノール10mlに溶解し、4N水酸化リチウム水溶液1ml(4.00mmol)を加え、26.5時間撹拌した。反応終了後、1N塩酸で弱酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。酢酸エチル-エーテル-ヘキサンから再結晶し、6-(6-クロロニコチノイルアミノ)ヘキサン酸93mg(収率34.4%)を得た。

【0029】mp. 109.5~110.0
NMR(400MHz, DMSO-d₆): 1.27~1.36(m, 2H), 1.48~1.57(m, 4H), 2.21(t, J=7.3Hz, 2H), 3.23~3.29(m, 2H), 7.64(dd, J=8.*

*4 and 0.7Hz, 1H), 8.22(dd, J=8.4 and 2.5Hz, 1H), 8.69~8.72(m, 1H), 8.81(dd, J=2.5 and 0.7Hz, 1H) ppm.

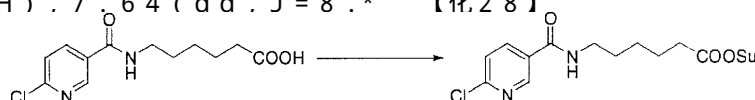
IR(KBr): 3316, 1698, 1640, 1538, 1464, 1110 cm⁻¹

Mass(m/z, %): 272(M⁺+2, 4), 270(M⁺, 14), 142(35), 140(100), 114(9), 112(26).

【0030】実施例3 N-スクシンイミジル-6-(6-クロロニコチノイルアミノ)ヘキサノエートの合成

【0031】

【化28】



【0032】6-(6-クロロニコチノイルアミノ)ヘキサン酸641mg(2.37mmol)の無水ジクロロメタン溶液(40ml)に、N-ヒドロキシスクシンイミド327mg(2.84mmol)、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545mg(2.84mmol)を加え、室温で21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、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後、溶媒を減圧下留去した。酢酸エチル-エーテル-ヘキサンから再結晶し、N-スクシンイミジル-6-(6-クロロニコチノイルアミノ)ヘキサノエート660mg(収率75.8%)を得た。

【0033】mp. 157.0~158.0
NMR(400MHz, CDCl₃): 1.51~1.60(m, 2H), 1.65~1.73(m, 2H), 1.80~1.87(m, 2H), 2.65(t, J=6.8, 2H), 2.85(bs, 4H), 3.48~3.53(m, 2H), 6.56(bs, 1H), 7.40(dd, J=8.2 and 0.7Hz, 1H), 8.13(dd, J=8.2 and 2.5Hz, 1H), 8.75(dd, J=2.5 and 0.7Hz, 1H) ppm.

IR(KBr): 3348, 1814, 1788, 1736, 1634, 1536, 1210, 1104, 1074, 880 cm⁻¹

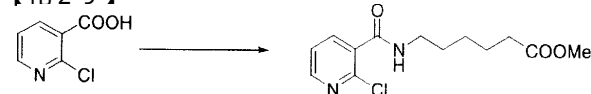
Mass(m/z, %): 369(M⁺+2, 9), 367(M⁺, 26), 255(6), 253(22), 227(29), 142(32), 140(100).

【0034】実施例4 6-(2-クロロニコチノイル

アミノ)ヘキサン酸メチルの合成

【0035】

【化29】



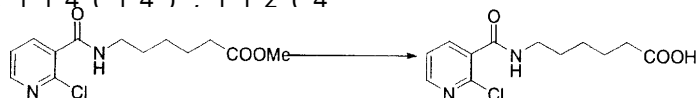
【0036】2-クロロニコチン酸788mg(5.00mmol)の無水ジクロロメタン溶液(20ml)に6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩954mg(5.25mmol)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド1.05g(5.50mmol)、トリエチルアミン200μl(1.43mmol)を加え、室温で6時間撹拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で弱塩基性とした後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:1)で精製し、6-(2-クロロニコチノイルアミノ)ヘキサン酸メチル931mg(収率64.4%)を得た。

【0037】NMR(400MHz, CDCl₃): 1.41~1.49(m, 2H), 1.63~1.74(m, 4H), 2.34(t, J=7.4Hz, 2H), 3.46~3.52(m, 2H), 3.67(s, 3H), 6.58(bs, 1H), 7.34(dd, J=7.6 and 4.8Hz, 1H), 8.08(d with fine coupling, J=7.6Hz, 1H), 8.45(d with fine coupling, J=4.8Hz, 1H) ppm.

13

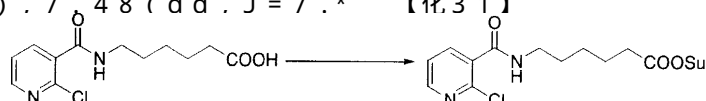
14

IR (liquid film): 3288, 1738, 1652, 1582, 1554, 1402, 1108 cm^{-1}
 Mass (m/z , %): 286 ($M^+ + 2$, 9), 284 (M^+ , 28), 144 (73), 142 (66), 140 (100), 114 (14), 112 (4*)



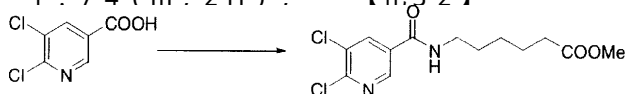
【0040】6-(2-クロロニコチノイルアミノ)ヘキサノ酸メチル 186 mg (0.653 mmol) をメタノール 10 ml に溶解し、4 N 水酸化リチウム水溶液 0.66 ml (2.64 mmol) を加え、28 時間撹拌した。反応終了後、1 N 塩酸で弱酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。酢酸エチル-エーテル-ヘキサノ酸から再結晶し、6-(2-クロロニコチノイルアミノ)ヘキサノ酸 133 mg (収率 75.0%) を得た。

【0041】mp. 113.5 ~ 114.0
 NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.30 ~ 1.39 (m, 2H), 1.47 ~ 1.57 (m, 4H), 2.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.19 ~ 3.27 (m, 2H), 7.48 (dd, $J = 7.5$ and 4.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.5$ and 1.8 Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 4.9$ and 1.8 Hz, 1H), 8.54 ~ 8.59 (m, 1H) ppm.



【0044】6-(2-クロロニコチノイルアミノ)ヘキサノ酸 602 mg (2.22 mmol) の無水ジクロロメタン溶液 (40 ml) に、N-ヒドロキシスクシンイミド 282 mg (2.45 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 469 mg (2.45 mmol) を加え、室温で 20 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、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後、溶媒を減圧下留去した。酢酸エチル-エーテル-ヘキサノ酸から再結晶し、N-スクシンイミジル-6-(2-クロロニコチノイルアミノ)ヘキサノエート 654 mg (収率 80.0%) を得た。

【0045】mp. 89.0 ~ 90.0
 NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.51 ~ 1.60 (m, 2H), 1.67 ~ 1.74 (m, 2H), 1.79 ~ 1.87 (m, 2H), 2.65 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.81 (bs, 4H), 3.49 ~ 3.54 (m, 2H), 6.61 (bs, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.7$ and 4.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 7.7$ and 2.0 Hz, 1H), 8.45 (dd, $J = 4.8$ and 2.0 Hz, 1H) ppm.



【0048】5,6-ジクロロニコチン酸 480 mg (2.50 mmol) の無水ジクロロメタン溶液 (20 ml) に 6-アミノヘキサノ酸メチル塩酸塩 454 mg (2.5 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 527 mg (2.50

*4) .

【0038】実施例 5 6-(2-クロロニコチノイルアミノ)ヘキサノ酸の合成

【0039】

【化30】

【0042】実施例 6 N-スクシンイミジル-6-(2-クロロニコチノイルアミノ)ヘキサノエートの合成

【0043】IR (KBr): 3328, 1720, 1646, 1588, 1564, 1402, 1192 cm^{-1}

Mass (m/z , %): 272 ($M^+ + 2$, 7), 270 (M^+ , 21), 142 (43), 140 (100), 114 (10), 112 (31).

【0042】実施例 6 N-スクシンイミジル-6-(2-クロロニコチノイルアミノ)ヘキサノエートの合成

【0043】

【化31】

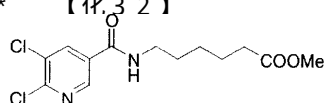
*1.79 ~ 1.87 (m, 2H), 2.65 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.81 (bs, 4H), 3.49 ~ 3.54 (m, 2H), 6.61 (bs, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.7$ and 4.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 7.7$ and 2.0 Hz, 1H), 8.45 (dd, $J = 4.8$ and 2.0 Hz, 1H) ppm.

IR (KBr): 3304, 1820, 1794, 1750, 1642, 1404, 1220, 1076 cm^{-1}
 Mass (m/z , %): 369 ($M^+ + 2$, 4), 367 (M^+ , 13), 255 (8), 253 (25), 227 (19), 142 (32), 140 (100).

【0046】実施例 7 6-(5,6-ジクロロニコチノイルアミノ)ヘキサノ酸メチルの合成

【0047】

【化32】



75 mmol)、トリエチルアミン 348 μl (2.50 mmol) を加え、室温で 20 時間撹拌した。反応終了後、飽和食塩水を加え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

15

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 : 1）で精製し、エーテルより再結晶することにより、6 - (5, 6 - ジクロロニコチノイルアミノ) ヘキサン酸メチル 485 mg (収率 60.8%) を得た。

【0049】mp. 71.5 ~ 72.0

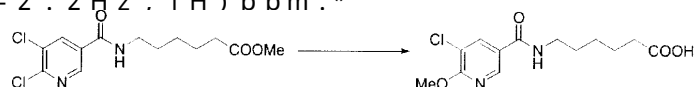
NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.39 ~ 1.47 (m, 2H), 1.61 ~ 1.72 (m, 4H),

2.36 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.48 ~

3.53 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 6.5

1 (bs, 1H), 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1

H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H) ppm.*



【0052】6 - (5, 6 - ジクロロニコチノイルアミノ) ヘキサン酸メチル 200 mg (0.63 mmol) をメタノール 10 ml に溶解し、4 N 水酸化リチウム水溶液 0.63 ml (2.52 mmol) を加え、26 時間撹拌した。反応終了後、1 N 塩酸で弱酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。酢酸エチル - エーテル - ヘキサンから再結晶し、6 - (5 - クロロ - 6 - メトキシニコチノイルアミノ) ヘキサン酸 141 mg (収率 74.6%) を得た。

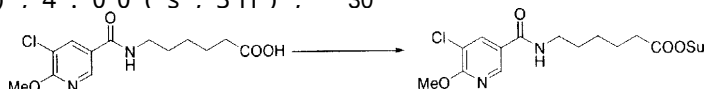
【0053】mp. 133.0 ~ 133.5

NMR (400 MHz, DMSO - d₆): 1.26 ~

1.35 (m, 2H), 1.47 ~ 1.56 (m, 4

H), 2.21 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.2

1 ~ 3.27 (m, 2H), 4.00 (s, 3H). *30



【0056】6 - (5 - クロロ - 6 - メトキシニコチノイルアミノ) ヘキサン酸 886 mg (2.90 mmol) の無水ジクロロメタン溶液 (40 ml) に、N - ヒドロキシスクシンイミド 401 mg (3.48 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 668 mg (3.48 mmol) を加え、室温で 21 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、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後、溶媒を減圧下留去した。酢酸エチル - エーテル - ヘキサンから再結晶し、N - スクシンイミジル - 6 - (5 - クロロ - 6 - メトキシニコチノイルアミノ) ヘキサノエート 1.05 g (収率 89.5%) を得た。

【0057】mp. 122.0 ~ 123.5

NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.51 ~ 1.59 (m, 2H), 1.64 ~ 1.72 (m, 2H),

1.79 ~ 1.83 (m, 2H), 2.65 (t, J =

50

16

*IR (KBr): 3304, 1742, 1636, 1540, 1442, 1422, 1366, 1172, 1156, 1040 cm⁻¹

Mass (m/z, %): 322 (M⁺ + 4, 3), 320 (M⁺ + 2, 18), 318 (M⁺, 27), 178 (14), 176 (83), 174 (100), 144 (76), 74 (8).

【0050】実施例 8 6 - (5 - クロロ - 6 - メトキシニコチノイルアミノ) ヘキサン酸の合成

【0051】

【化 33】

*8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H) ppm.

IR (KBr): 3300, 1720, 1700, 1628, 1596, 1538, 1488, 1390, 1312, 1296, 1070 cm⁻¹

Mass (m/z, %): 302 (M⁺ + 2, 4), 300 (M⁺, 15), 172 (33), 170 (100), 136 (18)

【0054】実施例 9 N - スクシンイミジル - 6 - (5 - クロロ - 6 - メトキシニコチノイルアミノ) ヘキサノエートの合成

【0055】

【化 34】

6.8 Hz, 2H), 2.86 (bs, 4H), 3.45 ~ 3.52 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 6.45 (bs, 1H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H) ppm.

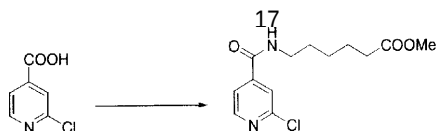
IR (KBr): 3352, 1812, 1786, 1746, 1642, 1488, 1386, 1210, 1070 cm⁻¹

Mass (m/z, %): 399 (M⁺ + 2, 7), 397 (M⁺, 20), 172 (37), 170 (100).

【0058】実施例 10 6 - (2 - クロロイソニコチノイルアミノ) ヘキサン酸メチルの合成

【0059】

【化 35】



【0060】2-クロロイソニコチン酸793mg (5.03mmol)の無水ジクロロメタン溶液(20ml)に6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩954mg (5.25mmol)、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1.05g (5.50mmol)、トリエチルアミン200 μ l (1.43mmol)を加え、室温で4.5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弱塩基性とした後、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、酢酸エチル-エーテル-ヘキサンから再結晶し、6-(2-クロロイソニコチノイルアミノ)ヘキサン酸メチル816mg(収率56.9%)を得た。

【0061】mp. 71.0~71.5
NMR(400MHz, CDCl₃): 1.39~1.47(m, 2H), 1.56~1.72(m, 4H), 2.36(t, J=7.1Hz, 2H), 3.47~3.52(m, 2H), 3.69(s, 3H), 6.47(bs, 1H), 7.57(dd, J=5.2 and 1.5Hz, 1H), 7.69(dd, J=1.5 and 0.5Hz, 1H), 8.51(dd, J=5.2 and 0.5Hz, 1H) ppm.
IR(KBr): 3336, 1730, 1642, 1536, 1374, 1282, 1192, 1088, 874 cm⁻¹
Mass(m/z, %): 286(M⁺+2, 19), 284(M⁺, 59), 144(87), 142(48), 140(100), 114(10), 112(27), 74(9).

【0062】実施例11 6-(2-クロロイソニコチノイルアミノ)ヘキサン酸の合成

【0063】

【化36】



【0064】6-(2-クロロイソニコチノイルアミノ)ヘキサン酸メチル816mg(2.86mmol)をメタノール15mlに溶解し、4N水酸化リチウム水溶液2.13ml(8.52mmol)を加え、17時間撹拌した。反応終了後、1N塩酸で弱酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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、6-(2-クロロイソニコチノイルアミノ)ヘキサン酸736mg(収率94.9%)を得た。

【0065】NMR(400MHz, CDCl₃): 1.28~1.35(m, 2H), 1.48~1.56(m, 4H), 2.07(s, 3H), 2.21(t, J=7.3Hz, 2H), 3.23~3.28(m, 2H), 7.75(dd, J=5.1 and 1.4Hz, 1H), 7.84(dd, J=1.4 and 0.6Hz, 1H), 8.55(dd, J=5.1 and 0.6Hz, 1H), 8.80~8.84(m, 1H), 11.99(bs, 1H) ppm.

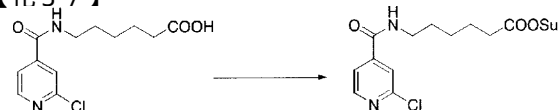
IR(liquid film): 3324, 1716, 1650, 1546, 1376, 1316, 1224 cm⁻¹

Mass(m/z, %): 272(M⁺+2, 13), 270(M⁺, 40), 142(59), 140(100), 114(17), 112(52).

【0066】実施例12 N-スクシンイミジル-6-(2-クロロイソニコチノイルアミノ)ヘキサノエートの合成

【0067】

【化37】



【0068】6-(2-クロロイソニコチノイルアミノ)ヘキサン酸736mg(2.72mmol)の無水ジクロロメタン溶液(40ml)に、N-ヒドロキシスクシンイミド375mg(3.26mmol)、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625mg(3.26mmol)を加え、室温で21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、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後、溶媒を減圧下留去した。酢酸エチル-エーテル-ヘキサンから再結晶し、N-スクシンイミジル-6-(2-クロロイソニコチノイルアミノ)ヘキサノエート953mg(収率95.3%)を得た。

【0069】mp. 93.5~94.5
NMR(400MHz, CDCl₃): 1.52~1.60(m, 2H), 1.64~1.73(m, 2H), 1.80~1.88(m, 2H), 2.66(t, J=6.8, 2H), 2.86(bs, 4H), 3.47~3.53(m, 2H), 6.66(bs, 1H), 7.61(dd, J=5.1 and 0.7Hz, 1H), 7.72(dd, J=1.4 and 0.7Hz, 1H), 8.50(dd, J=5.1 and 1.4Hz, 1H) ppm.

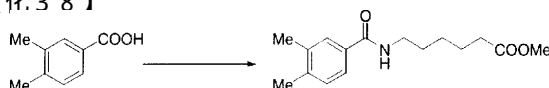
19

IR (KBr) : 3380, 1808, 1784, 1748, 1644, 1532, 1208, 1078 cm^{-1}
 Mass (m/z, %) : 369 ($\text{M}^+ + 2$, 16), 367 (M^+ , 43), 255 (13), 253 (41), 227 (53), 142 (33), 140 (100).

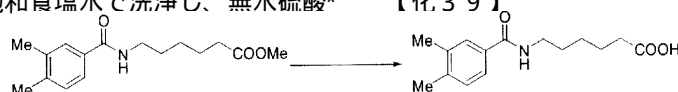
【0070】実施例13 6-(3,4-ジメチルベンゾイルアミノ)ヘキサン酸メチルの合成

【0071】

【化38】



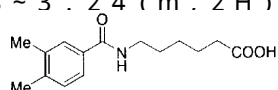
【0072】アルゴンガス雰囲気下、3,4-ジメチル安息香酸500mg (3.33mmol)の無水ジクロロメタン(10ml)溶液に、6-アミノヘキサン酸メチル塩酸塩605mg (3.33mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール612mg (4.00mmol)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド766mg (4.00mmol)とトリエチルアミン0.6ml (4.3mmol)を加え、室温で3.5日攪拌した。反応終了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に投じ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸*



【0076】アルゴンガス雰囲気下、6-(3,4-ジメチルベンゾイルアミノ)ヘキサン酸メチル684mg (2.47mmol)のメタノール溶液(10ml)に4N水酸化リチウム水溶液1.5mlを加え、室温で15時間30分攪拌した。反応終了後、反応溶媒を減圧下留去し、残留物に10%クエン酸水溶液を加え、析出した結晶を濾取し、乾燥後メタノールとエーテルとヘキサンから再結晶することにより、6-(3,4-ジメチルベンゾイルアミノ)ヘキサン酸502mg (収率7.3%)を得た。

【0077】mp: 108.0~108.5

NMR (400MHz, DMSO- d_6) : 1.25~1.34 (m, 2H), 1.46~1.57 (m, 4H), 2.20 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 3.18~3.24 (m, 2H). *



【0080】6-(3,4-ジメチルベンゾイルアミノ)ヘキサン酸150mg (0.57mmol)の無水ジクロロメタン(10ml)と無水テトラヒドロフラン(2ml)の混合溶媒に、N-ヒドロキシスクシンイミド68mg (0.59mmol)、塩酸1-エチル-3-

20

*マグネシウムで乾燥後、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=2:1)で精製することにより、6-(3,4-ジメチルベンゾイルアミノ)ヘキサン酸メチル845mg (収率91.5%)を得た。

【0073】NMR (400MHz, CDCl_3) :

1.37~1.47 (m, 2H), 1.59~1.72 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.34 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.42~3.49 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 6.06~6.20 (m, 1H), 7.18 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.47 (d with fine coupling, J=7.9Hz, 1H), 7.55 (s with fine coupling, 1H) ppm.

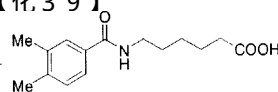
IR (liquid film) : 3344, 2944, 1740, 1640, 1546, 1316, 1274 cm^{-1}

Mass (m/z, %) : 277 (M^+ , 65), 204 (40), 133 (100), 105 (50).

【0074】実施例14 6-(3,4-ジメチルベンゾイルアミノ)ヘキサン酸の合成

【0075】

【化39】



*7.19 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.55 (d with fine coupling, J=7.9Hz, 1H), 7.61 (s with fine coupling, 1H), 8.24~8.34 (m, 1H) ppm.

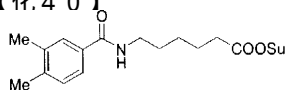
IR (KBr) : 3380, 3144, 2956, 1748, 1630, 1540, 1500, 1314, 1282 cm^{-1}

Mass (m/z, %) : 263 (M^+ , 19), 133 (100), 105 (18).

【0078】実施例15 N-スクシンイミジル-6-(3,4-ジメチルベンゾイルアミノ)ヘキサノエートの合成

【0079】

【化40】



- (3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド113mg (0.59mmol)を加えて室温で12時間20分攪拌し、さらにN-ヒドロキシスクシンイミド7mg (0.06mmol)、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10mg

(0.05 mmol)を加え、室温で6時間撹拌した。反応終了後、反応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=20:1)で精製し、さらにヘキサンとジクロロメタンから再結晶することにより、N-スクシンイミジル-6-(3,4-ジメチルベンゾイルアミノ)ヘキサノエート147mg(収率71.6%)を得た。

【0081】mp: 102.0~103.0

NMR(400MHz, DMSO- d_6): 1.36~1.44(m, 2H), 1.49~1.58(m, 2H), 1.60~1.70(m, 2H), 2.25(s, 6H), 2.67(t, J=7.3Hz, 2H), 2.81(s, 4H), 3.19~3.28(m, 2H), 7.20(d, J=8.1Hz, 1H), 7.55(d with fine coupling, J=8.1Hz, 1H), 7.62(s with fine coupling, 1H), 8.26~8.34(m, 1H) ppm.

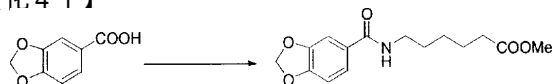
IR(KBr): 3372, 2944, 1832, 1790, 1730, 1642, 1532, 1210, 1072 cm^{-1}

Mass(m/z, %): 360(M^+ , 12), 133(100), 105(17).

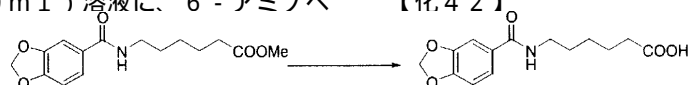
【0082】実施例16 6-(3,4-メチレンジオキシベンゾイルアミノ)ヘキサン酸メチルの合成

【0083】

【化41】



【0084】アルゴンガス雰囲気下、3,4-メチレンジオキシ安息香酸830mg(5.00 mmol)の無水ジクロロメタン(20ml)溶液に、6-アミノヘ



【0088】アルゴンガス雰囲気下、6-(3,4-メチレンジオキシベンゾイルアミノ)ヘキサン酸メチル500mg(1.70 mmol)のメタノール溶液(10ml)に4N水酸化リチウム水溶液1.0mlを加え、室温で15時間10分撹拌した。反応終了後、反応溶媒を減圧下留去し、残留物に10%クエン酸水溶液を加えて撹拌した。析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥後ヘキサンとジクロロメタンから再結晶することにより6-(3,4-メチレンジオキシベンゾイルアミノ)ヘキサン酸421mg(収率88.4%)を得た。

【0089】mp: 113.0~114.0

NMR(400MHz, DMSO- d_6): 1.24~1.34(m, 2H), 1.44~1.56(m, 4H), 2.20(t, J=7.3Hz, 2H), 3.1

キサン酸メチル塩酸塩908mg(5.00 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール918mg(6.00 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1.15g(6.00 mmol)とトリエチルアミン0.7ml(5.03 mmol)を加え、室温で17時間30分撹拌した。反応終了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に投じ、酢酸エチルで抽出した。有機層を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、さらにヘキサンとジクロロメタンから再結晶することにより6-(3,4-メチレンジオキシベンゾイルアミノ)ヘキサン酸メチル1.30g(収率88.4%)を得た。

【0085】mp: 84.5~85.5

NMR(400MHz, $CDCl_3$): 1.37~1.46(m, 2H), 1.58~1.63(m, 4H), 2.34(t, J=7.3Hz, 2H), 3.40~3.47(m, 2H), 3.67(s, 3H), 6.02(s, 2H), 6.00~6.08(bs, 1H), 6.82(d with fine coupling, J=6.8Hz, 1H), 7.24~7.31(m, 2H) ppm.

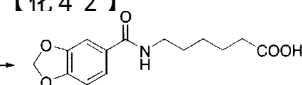
IR(KBr): 3316, 3008, 2936, 1726, 1638, 1606, 1548, 1490, 1254, 1180, 1034 cm^{-1}

Mass(m/z, %): 293(M^+ , 69), 220(39), 165(56), 149(100), 121(37).

【0086】実施例17 6-(3,4-メチレンジオキシベンゾイルアミノ)ヘキサン酸の合成

【0087】

【化42】



7~3.24(m, 2H), 6.08(s, 2H), 6.97(d, J=8.1Hz, 1H), 7.36(d, J=1.6Hz, 1H), 7.42(dd, J=8.1 and 1.6Hz, 1H), 8.27(t, J=5.3Hz, 1H), 11.90~12.05(br, 1H) ppm.

IR(KBr): 3360, 3044, 2948, 1698, 1638, 1606, 1538, 1488, 1260, 1238, 1034 cm^{-1}

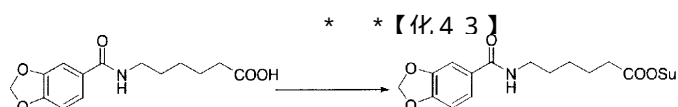
Mass(m/z, %): 279(M^+ , 17), 150(100).

【0090】実施例18 N-スクシンイミジル-6-(3,4-メチレンジオキシベンゾイルアミノ)ヘキサノエートの合成

23

24

【0091】



【0092】6-(3,4-メチレンジオキシベンゾイルアミノ)ヘキサン酸159mg(0.57mmol)の無水ジクロロメタン(10ml)と無水ジメチルホルムアミド(1ml)の混合溶媒に、N-ヒドロキシスクシンイミド68mg(0.59mmol)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジミド113mg(0.59mmol)を加え、室温で21時間撹拌した。反応終了後、反応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=20:1)で精製し、さらにヘキサンとジクロロメタンから再結晶することにより、N-スクシンイミジル-6-(3,4-メチレンジオキシベンゾイルアミノ)ヘキサノエート132mg(収率61.9%)を得た。

【0093】mp:119.5~120.0
NMR(400MHz, DMSO-d₆):1.36~1.43(m, 2H), 1.48~1.57(m, 2H), 1.61~1.69(m, 2H), 2.67(t, J=7.3Hz, 2H), 2.81(s, 4H), 3.18~3.25(m, 2H), 6.08(s, 2H), 6.97(d, J=8.1Hz, 1H), 7.37(d, J=1.6Hz, 1H), 7.42(dd, J=8.1 and 1.6Hz, 1H), 8.23(t, J=5.4Hz, 1H) ppm.
IR(KBr):3420, 3360, 2944, 1824, 1732, 1640, 1534, 1480, 1364, 1262, 1214, 1040 cm⁻¹
Mass(m/z, %):376(M⁺, 13), 149(100).

【0094】参考例1 2-クロロチオキサンテンの合成

【0095】

【化44】



【0096】アルゴンガス雰囲気下、2-クロロチオキサンテン1.00g(4.05mmol)の無水テトラヒドロフラン溶液(10ml)に、氷冷して1Mボラン-テトラヒドロフラン錯体溶液4.1ml(4.1mmol)を滴下し、2時間30分撹拌した。反応終了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に投じ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。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=10:1)で精製し、さらにヘキサンから再結晶

することにより2-クロロチオキサンテン781mg(収率82.8%)を得た。

【0097】mp:100.0~101.0

NMR(400MHz, CDCl₃):3.83(s, 2H), 7.17(dd, J=8.2 and 2.2Hz, 1H), 7.19~7.23(m, 2H), 7.30~7.33(m, 2H), 7.36(d, J=8.2Hz, 2H), 7.42~7.45(m, 1H) ppm.

IR(KBr):1456, 1412, 1096, 816 cm⁻¹

Mass(35eV, m/z, %):234(M⁺+2, 33), 233(M⁺-1+2, 48), 232(M⁺, 90), 231(M⁺-1, 100), 197(28).

【0098】参考例2 2-クロロチオキサンテン-9-カルボン酸の合成

【0099】

【化45】



【0100】アルゴンガス雰囲気下、2-クロロチオキサンテン496mg(2.13mmol)の無水テトラヒドロフラン溶液(10ml)に、-78℃でn-ブチリチウムの1.50Mヘキサン溶液2.0ml(3.0mmol)を滴下し、-78℃で50分撹拌した。反応溶液をドライアイスの中に投じて撹拌後10%クエン酸水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた粗結晶をヘキサンとエーテルから再結晶することにより、2-クロロチオキサンテン-9-カルボン酸270mg(収率45.8%)を得た。

【0101】mp:172 (decomp)

40 NMR(400MHz, DMSO-d₆):5.37(s, 1H), 7.28~7.39(m, 3H), 7.46~7.53(m, 3H), 7.61(d, J=2.2Hz, 1H), 12.4~13.2(br, 1H) ppm.

IR(KBr):3068, 3000, 1704, 1592, 1468, 1268, 1220, 1096 cm⁻¹

Mass(m/z, %):278(M⁺+2, 6), 276(M⁺, 15), 233(39), 231(100).

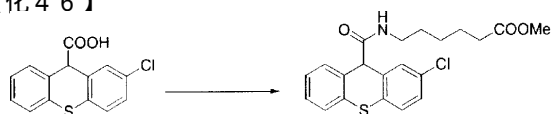
【0102】実施例19 6-[(2-クロロ-10H

25

- ジベンゾ[b , e]チン - 10 - イル) カルボニル
アミノ] ヘキサン酸メチルの合成

【0103】

【化46】



【0104】アルゴンガス雰囲気下、2 - クロロチオ
キサンテン - 9 - カルボン酸 250 mg (0 . 90 mmol) の無水ジクロロメタン (5 ml) 溶液に、6 - ア
ミノヘキサン酸メチル塩酸塩 163 mg (0 . 90 mm
ol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 165 mg
(1 . 08 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 207 mg
(1 . 08 mmol) とトリエチルアミン 125 μ l
(0 . 90 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌し
た。反応終了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水
溶液に投じ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食
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 : 1 ~ 1 : 1) で精製
し、さらにヘキサンとジクロロメタンで再結晶すること
により、6 - [(2 - クロロ - 10 H - ジベンゾ[b ,
e]チン - 10 - イル) カルボニルアミノ] ヘキサン
酸メチル 265 mg (収率 72 . 9 %) を得た。

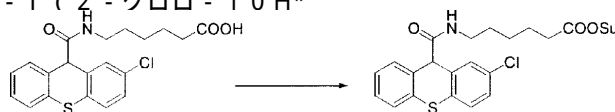
【0105】mp : 108 . 5 ~ 109 . 5

NMR (400 MHz , CDCl₃) : 1 . 11 ~ 1 .
20 (m , 2 H) , 1 . 30 ~ 1 . 38 (m , 2 H) ,
1 . 48 ~ 1 . 57 (m , 2 H) , 2 . 22 (t , J =
7 . 5 Hz , 2 H) , 3 . 04 ~ 3 . 16 (m , 2
H) , 3 . 65 (s , 3 H) , 4 . 87 (s , 1 H) ,
5 . 42 ~ 5 . 49 (m , 1 H) , 7 . 24 ~ 7 . 28
(m , 1 H) , 7 . 30 ~ 7 . 34 (m , 2 H) , 7 .
36 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 41 ~ 7 . 4
9 (m , 3 H) , ppm .

IR (KBr) : 3312 , 2940 , 1736 , 16
44 , 1554 , 1470 , 1210 , 1104 cm⁻¹

Mass (m/z , %) : 405 (M⁺ + 2 , 2) , 4
03 (M⁺ , 4) , 233 (41) , 231 (10
0) .

【0106】実施例 20 6 - [(2 - クロロ - 10 H*



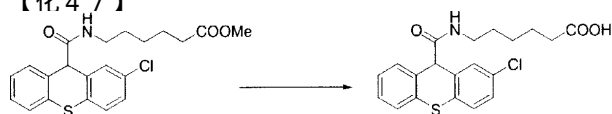
【0112】6 - [(2 - クロロ - 10 H - ジベンゾ
[b , e]チン - 10 - イル) カルボニルアミノ] ヘ
キサン酸 100 mg (0 . 26 mmol) の無水ジクロ
ロメタン (20 ml) 溶液に、N - ヒドロキシスクシン

26

* - ジベンゾ[b , e]チン - 10 - イル) カルボニル
アミノ] ヘキサン酸の合成

【0107】

【化47】



【0108】アルゴンガス雰囲気下、6 - [(2 - クロ
ロ - 10 H - ジベンゾ[b , e]チン - 10 - イル)
カルボニルアミノ] ヘキサン酸メチル 250 mg (0 .
62 mmol) のメタノール溶液 (5 ml) に 4 N 水酸
化リチウム水溶液 0 . 5 ml を加え、室温で 14 時間 5
0 分攪拌した。反応終了後、反応溶媒を減圧下留去し、
残留物に 10 % クエン酸水溶液を加え、析出した結晶を
濾取し、乾燥後メタノールとエーテルとヘキサンから再
結晶することにより、6 - [(2 - クロロ - 10 H - ジ
ベンゾ[b , e]チン - 10 - イル) カルボニルアミ
ノ] ヘキサン酸 195 mg (収率 81 . 0 %) を得た。

【0109】mp : 154 . 0 ~ 155 . 0

NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : 1 . 12 ~
1 . 20 (m , 2 H) , 1 . 29 ~ 1 . 37 (m , 2
H) , 1 . 37 ~ 1 . 45 (m , 2 H) , 2 . 13
(t , J = 7 . 5 Hz , 2 H) , 2 . 93 ~ 3 . 01
(m , 2 H) , 4 . 96 (s , 1 H) , 7 . 27 ~ 7 .
31 (m , 2 H) , 7 . 35 (dd , J = 8 . 4 and
2 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 39 ~ 7 . 45 (m , 2
H) , 7 . 47 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 5
4 (d , J = 2 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 67 ~ 7 . 72
(m , 1 H) ppm .

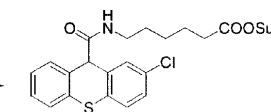
IR (KBr) : 3308 , 3088 , 1694 , 16
48 , 1558 , 1472 , 1328 , 1282 , 12
08 , 1106 cm⁻¹

Mass (m/z , %) : 391 (M⁺ + 2 , 2) , 3
89 (M⁺ , 4) , 233 (40) , 231 (10
0) .

【0110】実施例 21 N - スクシンイミジル - 6 -
[(2 - クロロ - 10 H - ジベンゾ[b , e]チン -
10 - イル) カルボニルアミノ] ヘキサノエートの合成

【0111】

【化48】

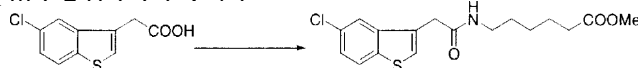


イミド 31 mg (0 . 27 mmol)、塩酸 1 - エチル
- 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド
52 mg (0 . 27 mmol) を加えて室温で 20 時間
30 分攪拌した。反応終了後、反応溶媒を減圧下留去

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 = 20 : 1）で精製し、さらにヘキサンとエーテルから再結晶することにより、N - スクシンイミジル - 6 - [(2 - クロロ - 10 H - ジベンゾ [b , e] チン - 10 - イル) カルボニルアミノ] ヘキサノエート 82 mg (収率 65.8%) を得た。

【0113】mp : 173.0 ~ 174.0

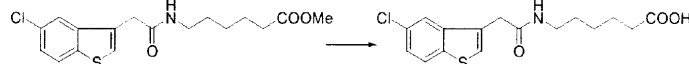
NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : 1.18 ~ 1.29 (m , 2 H) , 1.30 ~ 1.42 (m , 2 H) , 1.51 ~ 1.60 (m , 2 H) , 2.59 (t , J = 7.3 Hz , 2 H) , 2.81 (s , 4 H) , 2.96 ~ 3.04 (m , 2 H) , 4.97 (s , 1 H) , 7.26 ~ 7.32 (m , 2 H) , 7.35 (dd , J = 8.4 and 2.4 Hz , 1 H) , 7.40 ~ 7.45 (m , 2 H) . 7.47



【0116】アルゴンガス雰囲気下、5 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 3 - 酢酸 300 mg (1.32 mmol) の無水ジクロロメタン (6 ml) 溶液に、6 - アミノヘキサノ酸メチル塩酸塩 240 mg (1.32 mmol) 、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 242 mg (1.58 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 303 mg (1.58 mmol) とトリエチルアミン 185 μl (1.32 mmol) を加え、室温で 17 時間 20 分攪拌した。反応終了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に投じ、クロロホルムで抽出した。有機層を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、さらにヘキサンとエーテルから再結晶することにより、6 - [2 - (5 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) アセチルアミノ] ヘキサノ酸メチル 310 mg (収率 66.2%) を得た。

【0117】mp : 90.5 ~ 91.0

NMR (400 MHz , CDCl₃) : 1.17 ~ 1.26 (m , 2 H) , 1.38 ~ 1.47 (m , 2 H) . *



【0120】アルゴンガス雰囲気下、6 - [2 - (5 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) アセチルアミノ] ヘキサノ酸メチル 250 mg (0.71 mmol) のメタノール溶液 (5 ml) に 4 N 水酸化リチウム水溶液 0.5 ml を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応終了後、反応溶媒を減圧下留去し、残留物に 10% クエン酸水溶液を加え、析出した結晶を濾取し、乾燥後メタノールとエーテルとヘキサンから再結晶することによ

* (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 7.55 (d , J = 2.4 Hz , 1 H) , 7.69 (t , J = 5.4 Hz , 1 H) ppm .

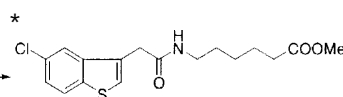
IR (KBr) : 3360 , 2944 , 1812 , 1786 , 1740 , 1648 , 1532 , 1442 , 1370 , 1212 , 1074 cm⁻¹

Mass (m/z , %) : 488 (M⁺ + 2 , 1) , 486 (M⁺ , 2) , 233 (40) , 231 (100) .

10 【0114】実施例 22 6 - [2 - (5 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) アセチルアミノ] ヘキサノ酸メチルの合成

【0115】

【化 49】



* 1.52 ~ 1.61 (m , 2 H) , 2.25 (t , J = 7.4 Hz , 2 H) , 3.22 (td , J = 7.0 and 6.2 Hz , 2 H) , 3.65 (s , 3 H) , 3.77 (s with fine coupling , 2 H) , 5.43 ~ 5.54 (m , 1 H) , 7.35 (dd , J = 8.6 and 2.0 Hz , 1 H) , 7.40 (s , 1 H) , 7.73 (d , J = 2.0 Hz , 1 H) , 7.79 (d , J = 8.6 Hz , 1 H) ppm .

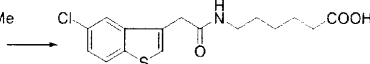
IR (KBr) : 3300 , 2952 , 1732 , 1644 , 1540 , 1250 , 1194 , 1180 , 1074 cm⁻¹

Mass (m/z , %) : 355 (M⁺ + 2 , 25) , 353 (M⁺ , 66) , 210 (11) , 208 (28) , 184 (36) , 183 (41) , 182 (100) , 181 (84) , 140 (62) .

【0118】実施例 23 6 - [2 - (5 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) アセチルアミノ] ヘキサノ酸の合成

【0119】

【化 50】



り、6 - [2 - (5 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) アセチルアミノ] ヘキサノ酸 169 mg (収率 70.3%) を得た。

【0121】mp : 149.0 ~ 150.0

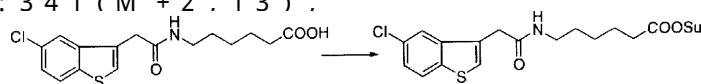
NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : 1.21 ~ 1.30 (m , 2 H) , 1.36 ~ 1.53 (m , 4 H) , 2.16 (t , J = 7.5 Hz , 2 H) , 3.02 ~ 3.08 (m , 2 H) , 3.66 (s , 2 H) ,

29

7.39 (dd, $J=8.2$ and 1.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.92 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.01 (d with fine coupling, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.12 ~ 8.20 (m, 1H) ppm.

IR (KBr): 3304, 3096, 2948, 1700, 1644, 1566, 1430, 1080 cm^{-1}

Mass (m/z , %): 341 ($M^+ + 2$, 13).



【0124】6-[2-(5-クロロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセチルアミノ]ヘキサノ酸メチル 100mg (0.29mmol) の無水ジクロロメタン (20ml) と無水テトラヒドロフラン (3ml) 溶液に、N-ヒドロキシスクシンイミド 34mg (0.30mmol)、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 58mg (0.30mmol) を加えて室温で3日間攪拌した。反応終了後、反応溶媒を減圧下除去し、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=20:1) で精製し、さらにヘキサンとエーテルから再結晶することにより、N-スクシンイミジル-6-[2-(5-クロロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセチルアミノ]ヘキサノエート 82mg (収率63.9%) を得た。

【0125】mp: 139.0 ~ 140.0

NMR (400MHz, DMSO- d_6): 1.30 ~ 1.38 (m, 2H), 1.39 ~ 1.50 (m, 2H), 1.56 ~ 1.66 (m, 2H), 2.63 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.81 (s, 4H), 3.02 ~ 3.08 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 7.40 (dd, $J=8.6$ and 2.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.92 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.13 ~ 8.20 (m, 1H) ppm.

IR (KBr): 3308, 2940, 1814, 1786, 1740, 1650, 1544, 1368, 1214, 1076 cm^{-1}

Mass (m/z , %): 438 ($M^+ + 2$, 14), 436 (M^+ , 36), 210 (20), 208 (53), 184 (30), 183 (43), 182 (84), 181 (100), 140 (46).

【0126】参考例3 6-(3,4-ジメチルベンゾイルアミノ)ヘキサノ酸結合BSAの合成

ウシ血清アルブミン (BSA) 5.0mg を 0.1M のリン酸緩衝液 (pH 7.5) 900 μ l に溶解し、N-スクシンイミジル-6-(3,4-ジメチルベンゾイルアミノ)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 μ l を加え、室温で5時間攪

30

339 (M^+ , 34), 184 (37), 182 (100), 140 (25).

【0122】実施例24 N-スクシンイミジル-6-[2-(5-クロロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセチルアミノ]ヘキサノエートの合成

【0123】

【化51】

拌した。その後反応液をPBS中で透析し脱塩して、標記6-(3,4-ジメチルベンゾイルアミノ)ヘキサノ酸結合BSAを得た。

【0127】参考例4 6-(3,4-ジメチルベンゾイルアミノ)ヘキサノ酸結合BSA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 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、50 ~ 400 μ g/ml に調整

した参考例3で作成した6-(3,4-ジメチルベンゾイルアミノ)ヘキサノ酸結合BSA溶液 1ml を添加し 25 ~ 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

カライタスク社製) 水溶液を 50 μ l 添加して、ローテーターで 25 ~ 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 ~ 1晩回転反応させた。粒子を洗浄後、粒子濃度を 1.5% に合わせて 6-(3,4-ジメチルベンゾイルアミノ)ヘキサノ酸結合BSA感作粒子を得た。

【0128】参考例5 アルカリフォスファターゼ (ALP) 標識抗PCB #169 (3,3',4,4',5,5'-ペンタクロロビフェニル) 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。

【0129】参考例6 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; 富士レビオ社製) を用いた Delay 1ステップ競合法にて行った。PCB #169の標準抗原液 130 μ l と ALP標識抗PCB #169抗体液 10 μ l とを 37 ~ 10分間免疫反応し、次いで、その反応混合液 120 μ l と参考例4で作成した 6-(3,4-ジメチルベンゾイルアミノ)ヘキサノ酸結合BSA感作粒子 150 μ l とを、37 ~ 10分間免疫反応をさせた。洗浄後、基質 (AMPPD) 液 200 μ l を加えて 37 ~ 5分間酵素反応を行い、その後発光量を測定した。

【0130】前記PCB#169の標準抗原液は、PCB#169（ジーエルサイエンス社製）を10%ジメチルスルホキシド溶液に溶解し、0～5ng/mlの濃度に調整したものをを用いた。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。また、標準曲線から推定したB/B0=90%、85%、50%の値を表1に示す。

【0131】

【表1】

B/B0	ng/ml
90%	0.12
85%	0.16
50%	0.66

*【0132】

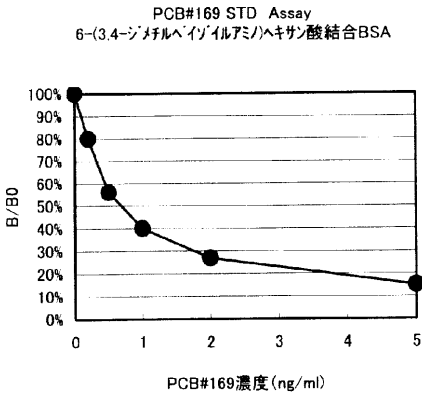
【発明の効果】本発明の一般式（I）で表されるカルボキサミド誘導体は、PCBを測定するための試薬として有用である。本発明の一般式（I）で表されるカルボキサミド誘導体は、例えばBSAと結合させて、酵素免疫測定法によるPCBの測定に用いることができる。

【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。

*10

【図1】



フロンtpageの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコード ⁷ (参考)
C 0 7 D 335/14		C 0 7 D 335/14	
G 0 1 N 33/53		G 0 1 N 33/53	S
F タ-ム(参考)	4C055 AA01 BA02 BA39 BA42 BB01 BB02 CA01 CA02 CA03 CA39 CA58 CB02 CB11 DA01 DA34 DB02 DB11 4H006 AA01 BJ50 BS10 BT12		

专利名称(译)	羧酰胺衍生物		
公开(公告)号	JP2002275144A	公开(公告)日	2002-09-25
申请号	JP2001073989	申请日	2001-03-15
[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 C07C233/83 C07D213/81 C07D213/82 C07D317/68 C07D333/68 C07D335/14		
FI分类号	C07C233/83 C07D213/81 C07D213/82 C07D317/68 C07D333/68 C07D335/14 G01N33/53.S		
F-TERM分类号	4C055/AA01 4C055/BA02 4C055/BA39 4C055/BA42 4C055/BB01 4C055/BB02 4C055/CA01 4C055/CA02 4C055/CA03 4C055/CA39 4C055/CA58 4C055/CB02 4C055/CB11 4C055/DA01 4C055/DA34 4C055/DB02 4C055/DB11 4H006/AA01 4H006/BJ50 4H006/BS10 4H006/BT12		
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，A为取代的芳香族烃基或取代的杂环基，R1为烷基，芳基，氢原子或琥珀酰亚胺基，m为3～5的整数。）所代表的羧酰胺衍生物可以用作酶免疫分析试剂，通过与BSA等结合来测量PCB。

