



(21) 申请号 201510090045. 7

(22) 申请日 2015. 02. 27

(71) 申请人 北京利德曼生化股份有限公司

地址 100176 北京市大兴区经济技术开发区
兴海路 5 号

(72) 发明人 叶建峰

(74) 专利代理机构 北京康思博达知识产权代理

事务所 (普通合伙) 11426

代理人 刘冬梅 路永斌

(51) Int. Cl.

C07F 9/64(2006. 01)

C09K 11/06(2006. 01)

G01N 33/535(2006. 01)

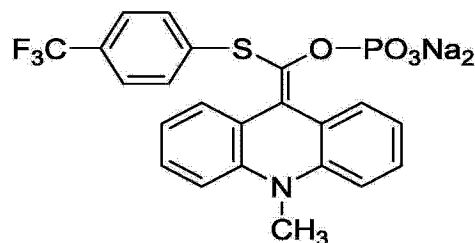
权利要求书2页 说明书7页 附图2页

(54) 发明名称

吡啶酯衍生物及其合成方法和应用

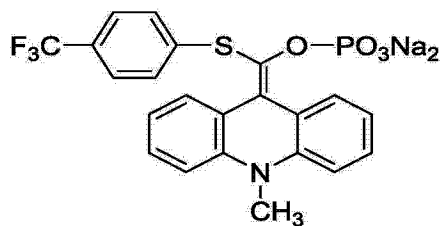
(57) 摘要

本发明公开了吡啶酯衍生物及其合成方法和应用。本发明所提供的化学发光吡啶酯衍生物的结构式为式 I 所示。本发明进一步公开了合成式 I 所述化合物的方法,包括:(1)、合成吡啶-9-硫代羧酸对三氟甲基苯酯;(2)、合成 10-甲基-吡啶-9-硫代羧酸对三氟甲基苯酯;(3)、合成 10-甲基-9,10-二氢吡啶-9-硫代羧酸对三氟甲基苯酯;(4)、合成 TfS-APS。本发明吡啶酯衍生物作为免疫分析示踪物适用于以碱性磷酸酶为标记酶的化学发光免疫检测试剂系统。应用效果证明,本发明试剂盒可检测到 1×10^{-19} mol 的 ALP 分子,具有灵敏度高,发光持续时间长,使用简便,在室温情况下强度恒定,无需精确温控等优点。



式 I

1. 一种吡啶酯衍生物, 其特征在于, 其结构式为式 I 所示:



2. 一种合成权利要求 1 所述吡啶酯衍生物的方法, 其特征在于, 该方法包括如下步骤:

(1)、吡啶-9-硫代羧酸对三氟甲基苯酯的合成: 将 4-三氟甲基苯硫酚和吡啶-9-碳酰氯加入到二氯甲烷中, 滴加三乙胺进行搅拌反应, 反应完毕, 蒸去溶剂, 过滤, 水洗, 干燥, 得到吡啶-9-硫代羧酸对三氟甲基苯酯;

(2)、10-甲基-吡啶-9-硫代羧酸对三氟甲基苯酯的合成: 将上步制备的吡啶-9-硫代羧酸对三氟甲基苯酯和溶剂二氯甲烷加入到反应器中, 冰浴控温在 $0 \sim 5^{\circ}\text{C}$, 向反应器中滴加三氟甲烷磺酸甲酯, 滴加完毕, 撤掉冰水浴, 常温下搅拌反应 1-8 小时, 收集反应产物, 即得;

(3)、10-甲基-9, 10-二氢吡啶-9-硫代羧酸对三氟甲基苯酯的合成: 将步骤 (2) 制备的产物加入到无水甲醇溶液中, 加入氰基硼氢化钠进行回流反应, 反应结束后静置至室温, 过滤, 滤液浓缩, 得到二氢硫酯粗产物;

(4)、TfS-APS 的合成:

a、将二异丙基氨基锂 (LDA) 的溶液加入到反应瓶中, 外用干冰浴;

b、滴加步骤 (3) 的反应产物的 THF 溶液, 控制混合物温度在 $-65 \sim -70^{\circ}\text{C}$, 滴加完毕, 搅拌反应;

c、加入三氯氧磷的四氢呋喃溶液, 10-60 分钟后撤去冰浴, 再搅拌反应 60-120 分钟;

d、向反应器中加入 3-羟基丙酮, 室温下搅拌反应 6-14 小时;

e、过滤, 除去固体物, 滤液用乙酸乙酯稀释后, 水洗, 干燥, 除去溶剂, 得到固体物;

f、将固体物溶于丙酮溶液中, 通氮气保护下, 加入 2N 氢氧化钠的水溶液, 然后室温下搅拌反应 8-36 小时, 即得。

3. 按照权利要求 1 所述的方法, 其特征在于: 按摩尔比计, 步骤 (1) 中 4-三氟甲基苯硫酚和吡啶-9-碳酰氯的比例为 1:1; 所述的搅拌反应温度优选为 $40 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。

4. 按照权利要求 1 所述的方法, 其特征在于: 步骤 (2) 中向反应器中滴加 1.1 当量的三氟甲烷磺酸甲酯; 所述的常温为 $20-35^{\circ}\text{C}$; 所述的搅拌反应的时间为 4 小时。

5. 按照权利要求 1 所述的方法, 其特征在于: 步骤 (2) 中所述的收集反应产物为将反应产物过滤, 滤饼用无水乙醚冲洗 1~2 遍, 50°C 真空干燥 6-8 小时, 即得。

6. 按照权利要求 1 所述的方法, 其特征在于: 步骤 (3) 中加入 1.5 摩尔量的氰基硼氢化钠回流反应 1.5~2 小时。

7. 按照权利要求 1 所述的方法, 其特征在于: 步骤 (4) 的 a 步骤中外用干冰浴, 使体系温度控制在 -70°C ; 步骤 (4) 的 b 步骤中控制混合物温度在 $-65 \sim -70^{\circ}\text{C}$; 步骤 (4) 的 c 步骤中加入三氯氧磷的四氢呋喃溶液反应 30 分钟后撤去冰浴, 再搅拌反应 90 分钟; f 步骤中将固体物溶于丙酮溶液中, 通氮气保护下, 加入 2N 氢氧化钠的水溶液, 室温下搅拌反应 24

小时。

8. 权利要求 1 所述的吡啶酯衍生物作为免疫分析示踪物中的用途。

9. 一种化学发光免疫检测试剂盒, 其特征在于: 以权利要求 1 所述的吡啶酯衍生物作为免疫分析示踪物。

10. 按照权利要求 9 所述的化学发光免疫检测试剂盒, 其特征在于: 以碱性磷酸酶为标记酶。

吡啶酯衍生物及其合成方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及吡啶酯衍生物,尤其涉及一种化学发光吡啶酯衍生物及其合成方法,本发明还涉及该吡啶酯衍生物作为化学发光物质在免疫检测中的应用,属于化学发光底物吡啶酯衍生物领域。

背景技术

[0002] 化学发光免疫分析 (Chemiluminescence Immunoassay, CLIA) 是将化学发光或生物发光体系与免疫反应相结合,用于检测微量抗原或抗体的一种新型标记免疫测定技术。其检测免疫反应原理与放射免疫 (RIA) 和酶免疫 (EIA) 相同,不同之处是以发光物质代替显色物质等,以样本检测相对发光强度 (RLU),定量或定性推导待测物含量。其分析方法优点是操作简便、灵敏度高、快速且易于标准化操作,另外测试中不使用有害的试剂,试剂保持期长,现已广泛应用于生物学、医学研究和临床实验诊断等领域。

[0003] 经过近十多年 CLIA 的迅猛发展,现已开发出多种类型的化学发光底物,常见的类型主要有吡啶酯类、鲁米诺及其衍生物、过氧化草酸酯类、金刚烷类等。其中吡啶酯和吡啶酰胺类吡啶衍生物作为免疫分析示踪物具有许多优点:无需催化剂、高特异性、发光量子产率高,稳定性好等,从而得到广泛的应用。

[0004] 目前,在以碱性磷酸酶 (ALP) 为标记酶的化学发光免疫检测试剂系统中尚缺乏一种灵敏度高,发光持续时间长,使用简便,在室温情况下强度恒定的化学发光免疫分析示踪物。

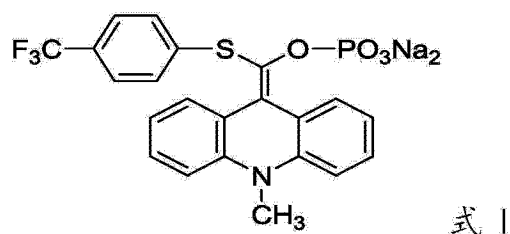
发明内容

[0005] 本发明所要解决的技术问题是提供一种新的化学发光吡啶酯衍生物,适用于以碱性磷酸酶 (ALP) 为标记酶的化学发光免疫检测试剂系统。

[0006] 为解决上述技术问题,本发明所采取的技术方案是:

[0007] 本发明首先公开了一种化学发光吡啶酯衍生物,其结构式为式 I 所示:

[0008]



[0009] 本发明还提供了一种合成式 I 所述的化学发光物质—9-[(对三氟甲基苯基硫代)-磷酰氧亚甲基]-10-甲基-9,10-二氢吡啶,二钠盐 (TfS-APS) 的合成方法,该方法包括如下步骤:

[0010] (1)、吡啶-9-硫代羧酸对三氟甲基苯酯的合成:将 4-三氟甲基苯硫酚和吡啶-9-碳酰氯加入到二氯甲烷中,滴加三乙胺进行搅拌反应,反应完毕,蒸去溶剂,过滤,水

洗,干燥,得到吡啶-9-硫代羧酸对三氟甲基苯酯;

[0011] (2)、10-甲基-吡啶-9-硫代羧酸对三氟甲基苯酯的合成:将上步制备的吡啶-9-硫代羧酸对三氟甲基苯酯和溶剂二氯甲烷加入到反应器中,冰浴控温在 0 ~ 5℃,向反应器中滴加三氟甲烷磺酸甲酯,滴加完毕,撤掉冰水浴,常温下搅拌反应 1-8 小时,收集反应产物,即得;

[0012] (3)、10-甲基-9,10-二氢吡啶-9-硫代羧酸对三氟甲基苯酯的合成:将步骤(2)制备的产物加入到无水甲醇溶液中,加入氰基硼氢化钠进行回流反应,反应结束后静置至室温,过滤,滤液浓缩,得到二氢化硫酯粗产物;

[0013] (4)、TfS-APS 的合成:

[0014] a、将二异丙基氨基锂(LDA)的溶液加入到反应瓶中,外用干冰浴;

[0015] b、滴加步骤(3)的反应产物的 THF 溶液,控制混合物温度在 -65 ~ -70℃,滴加完毕,搅拌反应;

[0016] c、加入三氯氧磷的四氢呋喃溶液,10-60 分钟后撤去冰浴,再搅拌反应 60-120 分钟;

[0017] d、向反应器中加入 3-羟基丙酮,室温下搅拌反应 6-14 小时;

[0018] e、过滤,除去固体物,滤液用乙酸乙酯稀释后,水洗,干燥,除去溶剂,得到固体物;

[0019] f、将固体物溶于丙酮溶液中,通氮气保护下,加入 2N 氢氧化钠的水溶液,然后室温下搅拌反应 8-36 小时,即得粗产物。

[0020] 可以进一步将粗产物经重结晶纯化得到 TfS-APS 纯品。

[0021] 优选的,步骤(1)中按摩尔比计,4-三氟甲基苯硫酚和吡啶-9-碳酰氯的比例为 1:1;所述的搅拌反应温度优选为 40 ~ 50℃。

[0022] 优选的,步骤(2)中向反应器中滴加 1.1 当量的三氟甲烷磺酸甲酯;所述的常温优选为 20-35℃,最优选为 25℃;所述的搅拌反应的时间优选为 4 小时;

[0023] 步骤(2)中所述的收集反应产物为将反应产物过滤,滤饼用少量的无水乙醚冲洗 1 ~ 2 遍,50℃真空干燥 6-8 小时,即得。

[0024] 优选的,步骤(3)中加入 1.5 摩尔量的氰基硼氢化钠回流反应 1.5 ~ 2 小时;

[0025] 其中,步骤(4)的 a 步骤中外用干冰浴,使体系温度控制在 -70℃;步骤(4)的 b 步骤中控制混合物温度在 -65 ~ -70℃;步骤(4)的 c 步骤中加入三氯氧磷的四氢呋喃溶液反应 30 分钟后撤去冰浴,再搅拌反应 90 分钟;f 步骤中将固体物溶于丙酮溶液中,通氮气保护下,加入 2N 氢氧化钠的水溶液,室温下搅拌反应 24 小时。

[0026] 采用本发明制备的化学发光物质—9-[(对三氟甲基苯基硫代)-磷酰氧亚甲基]-10-甲基-9,10-二氢吡啶,二钠盐(TfS-APS)能够作为免疫分析示踪物应用于化学发光免疫检测,例如,可以将其作为免疫分析示踪物作为化学发光免疫检测试剂盒的免疫分析示踪物。

[0027] 本发明制备的化学发光物质—9-[(对三氟甲基苯基硫代)-磷酰氧亚甲基]-10-甲基-9,10-二氢吡啶,二钠盐(TfS-APS)适用于以碱性磷酸酶(ALP)为标记酶的化学发光免疫检测试剂系统,经过在化学发光免疫试剂盒中的应用验证,具有良好的使用效果。灵敏度高,可检测到 1×10^{-19} mol (0.01pg) 的 ALP 分子;发光持续时间长;使用简便,

在室温 (22-35℃) 情况下强度恒定, 无需精确温控等。

附图说明

[0028] 图 1 本发明化学发光物质—9-[(对三氟甲基苯基硫代)-磷酰氧亚甲基]-10-甲基-9, 10-二氢吡啶, 二钠盐的结构式。

[0029] 图 2 本发明化学发光物质—9-[(对三氟甲基苯基硫代)-磷酰氧亚甲基]-10-甲基-9, 10-二氢吡啶, 二钠盐的合成路线图。

[0030] 图 3 本发明化学发光物质—9-[(对三氟甲基苯基硫代)-磷酰氧亚甲基]-10-甲基-9, 10-二氢吡啶, 二钠盐的 NMR 谱图。

具体实施方式

[0031] 下面结合具体实施例来进一步描述本发明, 本发明的优点和特点将会随着描述而更为清楚。但是应理解所述实施例仅是范例性的, 不对本发明的范围构成任何限制。本领域技术人员应该理解的是, 在不偏离本发明的精神和范围下可以对本发明技术方案的细节和形式进行修改或替换, 但这些修改或替换均落入本发明的保护范围。

[0032] 1、实验材料

[0033] 1) 吡啶-9-酰氯 (AR, Sigma 公司)。

[0034] 2) 对三氟甲烷苯硫酚 (工业品, 浙江寿尔福化学有限公司)。

[0035] 3) 2N 二异丙基氨基锂 THF 溶液 (Aldrich)。

[0036] 4) 三氯氧磷 (CP, 阿拉丁化学试剂公司)。

[0037] 5) 3-羟基丙酮 (CP, 阿拉丁化学试剂公司)。

[0038] 实施例 1 9-[(对三氟甲基苯基硫代)-磷酰氧亚甲基]-10-甲基-9, 10-二氢吡啶, 二钠盐的合成

[0039] 1、吡啶-9-硫代羧酸对三氟甲基苯酯的合成

[0040] 在 250ml 的三口反应瓶中, 加入 80ml 的 DCM (二氯甲烷) 做溶剂, 投入 1.78g 对三氟甲基苯硫酚和 2.40g 的吡啶-9-酰氯, 搅拌下加入 2ml 的三乙胺, 很快反应混合物变成桔黄色, 加热至回流, 搅拌反应 2 小时左右。反应完毕, 将溶剂去除, 得到的固体物分别用 5% 的碳酸氢钠水溶液和去离子水充分洗涤, 过滤, 滤饼干燥, 得到棕黄色的固体产物 3.0g, 收率 78.3%。

[0041] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.47 ~ 7.50 (m, 2H) 7.60 ~ 7.65 (m, 4H), 7.82 ~ 7.85 (m, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.30 (d, 2H)。

[0042] 2、10-甲基-吡啶-9-硫代羧酸对三氟甲基苯酯的合成

[0043] 150ml 的三口反应瓶中, 依次加入 1.9 克的上步反应产物和 30ml 的二氯甲烷, 冰浴控温在 0 ~ 5℃, 然后慢慢向反应器中滴加 0.9g 的三氟甲烷磺酸甲酯, 滴加完毕, 撤掉冰水浴, 常温下搅拌反应, 随着反应的进行, 反应瓶中不断有固体物析出, 4 小时后反应结束。过滤, 滤饼用 20ml 的无水乙醚冲洗 1 ~ 2 遍, 50℃ 真空干燥 6-8 小时, 得到黄色固体粉末约 1.8g, 收率 90.0%。

[0044] 3、10-甲基-9, 10-二氢吡啶-9-硫代羧酸对三氟甲基苯酯的合成

[0045] 在 250ml 的三口反应瓶中, 加入 80ml 的无水甲醇, 搅拌下投入约 2.0g 上步反应产

物,加热,使固体物能完全溶解,体系呈透明溶液,然后分三次加入 0.45g 的氰基硼氢化钠,回流反应 2 小时,然后静置降温到室温。加入少量的 NaOCl 水溶液,淬灭未反应的氰基硼氢化钠。

[0046] 反应混合物浓缩,除去反应溶剂,剩余物中加入约 50ml 的乙酸乙酯,用 5% 的碳酸氢钠和去离子水充分洗涤,分层后,有机相中加入 5g 无水硫酸钠做干燥处理,过滤,分开干燥剂,母液减压旋蒸后,得到灰白色的固体物,烘干后称重约 1.3g,收率 65%。

[0047] 4,9-[(对三氟甲基苯基硫代)-磷酰氧亚甲基]-10-甲基-9,10-二氢吡啶,二钠盐的合成

[0048] 250ml 的三口反应瓶,配机械搅拌和温度计等,用一次性注射器将 15ml 2N 的二异丙基氨基锂 (LDA) 的溶液,加入到反应瓶中,外用干冰浴,使体系温度控制在 -70°C ,然后,慢慢滴加上步反应产物的四氢呋喃溶液 (4.0 克上步中间体 +50ml 无水四氢呋喃),控制滴加速度,使混合物温度在 $-65 \sim 70^{\circ}\text{C}$,滴加完毕,搅拌反应 2 小时;然后再加入三氯氧磷的四氢呋喃溶液,半小时后,撤去冰浴,再搅拌反应 90 分钟。得到黄色沉淀悬浮物。此时向反应器中加入 2.1g 的 3-羟基丙酮,室温下搅拌反应 12 小时。过滤,除去固体物,滤液用乙酸乙酯稀释后,水洗 2-3 遍,无水硫酸钠干燥处理,随后旋蒸除去溶剂,得到粘稠状固体物 4.5 克。将该产物溶于 50ml 丙酮溶液中,通氮气保护下,加入约 150ml 2N 氢氧化钠的水溶液,然后室温下搅拌反应 24 小时,反应结束。将反应生成的固体物,过滤,滤饼用乙醇洗涤,得到白色固体产物。用 50% 的乙醇水溶液做溶剂进行重结晶操作,烘干,最后得到白色的固体产品 2.9g,收率在 56.0%。

[0049] 纯化工艺:称取 3 克的粗产物,溶于 20ml 的蒸馏水中,震荡使其完全溶解, $3 \times 20\text{ml}$ 无水乙醚萃取,水相用 2N 的稀盐酸调 pH 至 2~3,然后静置冷冻数小时,过滤,滤饼重新投入到 10~12ml 的去离子水中水,呈浆状,用 30% 的氢氧化钠水溶液调 pH 值在 9~10,此时呈透明溶液,边快速搅拌边加入约 25ml 的乙醇到产品溶液中,很快有白色固体产物沉淀析出,过滤,产物在 70°C 真空干燥 8 小时,得白色纯净产物 2.0 克。

[0050] 本实施例制备的 9-[(对三氟甲基苯基硫代)-磷酰氧亚甲基]-10-甲基-9,10-二氢吡啶,二钠盐 (TfS-APS) 的 NMR 谱图见图 3。

[0051] 实验例 1 9-[(对三氟甲基苯基硫代)-磷酰氧亚甲基]-10-甲基-9,10-二氢吡啶,二钠盐的应用实验

[0052] 1,9-[(对三氟甲基苯基硫代)-磷酰氧亚甲基]-10-甲基-9,10-二氢吡啶,二钠盐的化学发光底物工作液的配制

[0053] 试验材料:

[0054]

三羟甲基氨基甲烷 (TRIS)

(AR MERCK 公司)

十六烷基三甲基氯化铵

(97%纯度上海晶纯生化科技股份有限公司)

限公司)

氯化钠 (NaCl)

(AR 北京化工厂)

光泽精

(sigma 公司)

[0055] 配制方法：

[0056] 避光容器内加入 700ml 去离子水，依次加入 TRIS 24.0 克，十六烷基三甲基氯化铵 0.03 克，氯化钠 9.0 克，光泽精 5.0 毫克，充分搅拌溶解后，用 4 摩尔 / 升盐酸调节 pH 值到 9.35 ± 0.1 。加入 9-[(对三氟甲基苯基硫代)-磷酰氧亚甲基]-10-甲基-9,10-二氢吡啶，二钠盐 0.2g，搅拌溶解后用去离子水定容到 1 升。验证 PH 在 9.35 ± 0.1 范围内，0.22 微米孔径滤膜过滤，2-8℃ 保存。

[0057] 2、发光底物使用性能检测

[0058] 试验材料：

[0059]

三羟甲基氨基甲烷 (TRIS)	(AR MERCK 公司)
氯化钠 (NaCl)	(AR 北京化工厂)
叠氮钠 (NaN_3)	(安徽省郎溪县联科实业有限公司)
牛血清白蛋白 (BSA)	(MERCK 公司)
碱性磷酸酶 (ALP)	(BBI ENZYMES)
化学发光分析仪	(倍爱康公司)

[0060] 碱性磷酸酶稀释液和梯度碱性磷酸酶溶液的配制：

[0061] 清洁容器中加入去离子水 800 毫升，依次加入 TRIS 12.0 克，氯化钠 4.5 克，叠氮钠 2.0 克，牛血清白蛋白 5.0 克。充分搅拌溶解后用 4 摩尔 / 升盐酸调节 pH 值到 8.0 ± 0.1 ，定容到 1 升，该溶液称为碱性磷酸酶稀释液。

[0062] 用碱性磷酸酶稀释液配制 1×10^{-9} 摩尔 / 升的碱性磷酸酶溶液，该溶液每 10 微升含 100000×10^{-19} 摩尔的碱性磷酸酶。将该酶溶液用碱性磷酸酶稀释液用 2 倍稀释的方法配制为不同浓度酶溶液，最低浓度的酶溶液每 10 微升含 3.05×10^{-9} 摩尔 / 升的碱性磷酸酶。具体详见表 1。

[0063] 空白发光强度的检测：

[0064] 取 10 微升碱性磷酸酶稀释液加入到检测试管底部，加入 150 微升的底物溶液，混匀后用化学发光检测仪检测 0.1 秒内相对发光强度。重复检测 20 次。记录每次检测获得的发光强度。数据参见表 1。

[0065] 酶促发光强度的检测：

[0066] 取 10 微升碱性磷酸酶溶液加入到检测试管底部，加入 150 微升的底物溶液，混匀后用化学发光检测仪检测 0.1 秒内相对发光强度。每个酶浓度点重复检测 2 次。记录检测获得的平均发光强度。数据参见表 1。

[0067] 检测灵敏度的计算：

[0068] 计算 20 次试验获得的空白发光强度的平均值和标准差。计算发光值平均值加 2 倍标准差。按照如下公式计算检测灵敏度：

[0069]

$$\text{检测灵敏度} = \frac{2SD \times X1}{Y1 - Y0}$$

- [0070] 2SD... 20 次空白发光强度的 2 倍标准差；
- [0071] X1... 最低碱性磷酸酶量
- [0072] Y0... 20 次空白发光强度的平均值；
- [0073] Y1... 最低碱性磷酸酶检测获得的平均发光强度；
- [0074] 该底物检测灵敏度为 0.84×10^{-19} 摩尔碱性磷酸酶。详见表 1。
- [0075] 表 1 发光底物检测不同浓度碱性磷酸酶情况及检测灵敏度
- [0076]

ALP 质量(pg)	ALP 摩尔数 ($\times 10^{-19}$ mol)	RLU
0.000	0.000	201

[0077]

0.000	0.000	206
0.000	0.000	194
0.000	0.000	193
0.000	0.000	208
0.000	0.000	205
0.000	0.000	189
0.000	0.000	182
0.000	0.000	199
0.000	0.000	220
0.000	0.000	221
0.000	0.000	187
0.000	0.000	217
0.000	0.000	208
0.000	0.000	189
0.000	0.000	201
0.000	0.000	198
0.000	0.000	213
0.000	0.000	207
0.000	0.000	203
0.042	3.052	282
0.085	6.104	385
0.170	12.207	620
0.340	24.414	1211
0.680	48.828	3106
1.359	97.656	5747
2.719	195.313	11846
5.438	390.625	22081
10.875	781.250	46240
21.750	1562.500	98739
43.500	3125.000	177423
87.000	6250.000	327834
174.000	12500.000	582445
348.000	25000.000	915420
696.000	50000.000	1313304
1392.000	100000.000	1625201
X0:		202
2SD:		21.95
X1:		3.052
Y1:		282
灵敏度:		0.84

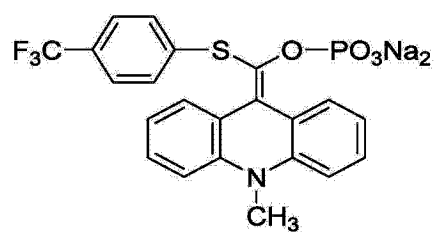


图 1

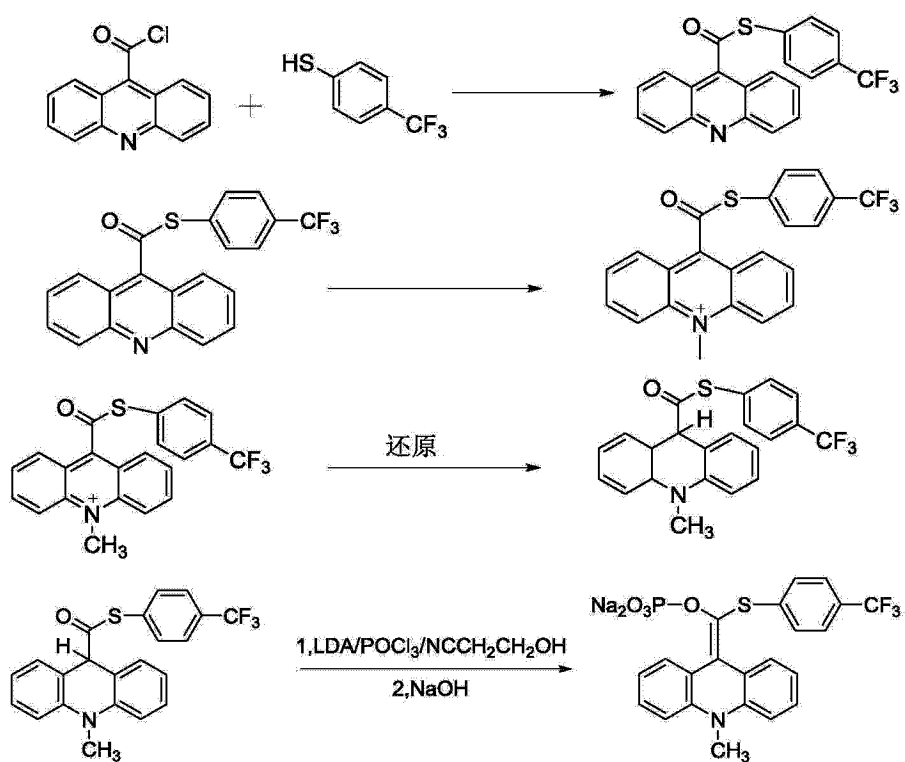


图 2

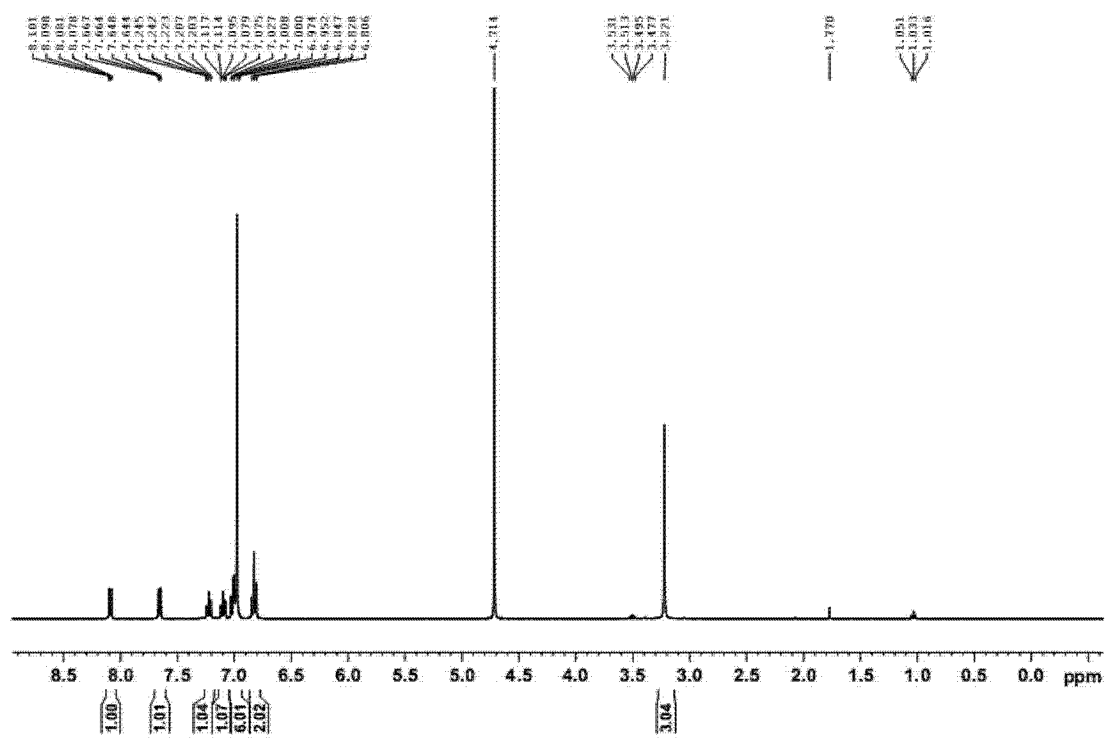
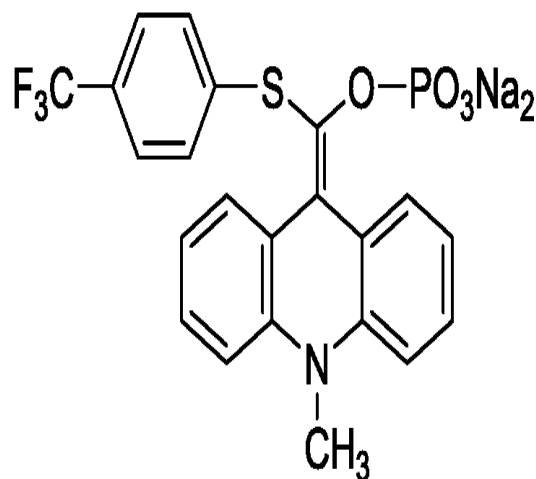


图 3

专利名称(译)	吡啶酯衍生物及其合成方法和应用		
公开(公告)号	CN104761584A	公开(公告)日	2015-07-08
申请号	CN201510090045.7	申请日	2015-02-27
[标]申请(专利权)人(译)	北京利德曼生化股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	北京利德曼生化股份有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	北京利德曼生化股份有限公司		
[标]发明人	叶建峰		
发明人	叶建峰		
IPC分类号	C07F9/64 C09K11/06 G01N33/535		
代理人(译)	刘冬梅 路永斌		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公开了吡啶酯衍生物及其合成方法和应用。本发明所提供的化学发光吡啶酯衍生物的结构式为式I所示。本发明进一步公开了合成式I所述化合物的方法,包括:(1)、合成吡啶-9-硫代羧酸对三氟甲基苯酯;(2)、合成10-甲基-吡啶-9-硫代羧酸对三氟甲基苯酯;(3)、合成10-甲基-9,10-二氢吡啶-9-硫代羧酸对三氟甲基苯酯;(4)、合成TfS-APS。本发明吡啶酯衍生物作为免疫分析示踪物适用于以碱性磷酸酶为标记酶的化学发光免疫检测试剂系统。应用效果证明,本发明试剂盒可检测到 1×10^{-19} mol的ALP分子,具有灵敏度高,发光持续时间长,使用简便,在室温情况下强度恒定,无需精确温控等优点。



式 I