



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111902162 A

(43) 申请公布日 2020.11.06

(21) 申请号 201980021757.X

清水洋平 杉山晓 冢越雅信

(22) 申请日 2019.03.29

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

(30) 优先权数据

2018-069302 2018.03.30 JP

代理人 焦成美

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.09.24

(51) Int. Cl.

A61K 47/54 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2019/014284 2019.03.29

C07D 519/00 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/189867 JA 2019.10.03

(71) 申请人 三井化学株式会社

地址 日本东京都

申请人 国立大学法人东京大学

赛威德医疗公司

(72) 发明人 铃木常司 真野昂裕 户谷由之

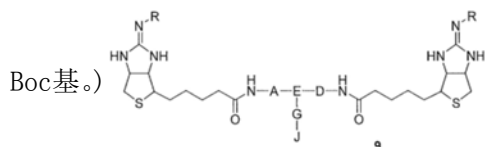
权利要求书11页 说明书38页

(54) 发明名称

双亚氨基生物素化合物的药物递送用的用途

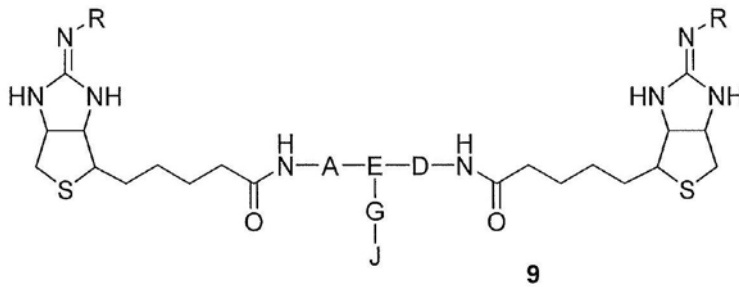
(57) 摘要

本发明的技术课题在于提供在用于向经链霉亲和素标记化的物质递送药物的用途中有用的双亚氨基生物素化合物,其具有用于将双亚氨基生物素部分与药剂、荧光化合物简便地键合的结构。达成本发明的技术课题的双亚氨基生物素化合物由下述通式9表示。(式中,A、D、E为将2个双环键合的间隔基团,E表示可形成支链的结构,各自可以具有取代基,可形成环结构。J表示用于进行点击反应的官能团,G表示将E与J键合的间隔基团,R表示氢、乙酰基、苄基、三氟乙酰基或



1. 药物递送用基材, 其是用于向经链霉亲和素标记化的物质递送药物的基材, 其特征在于, 包含下述通式9表示的双亚氨基生物素化合物:

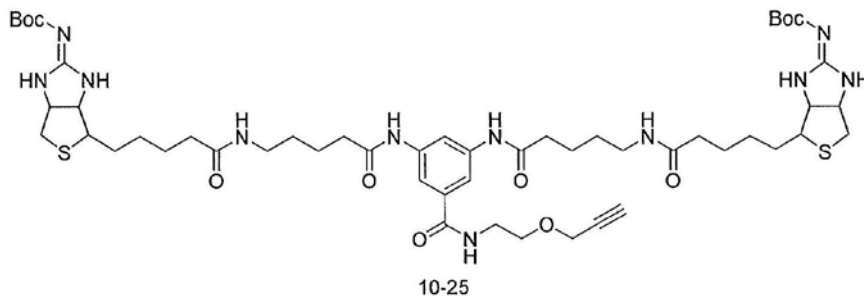
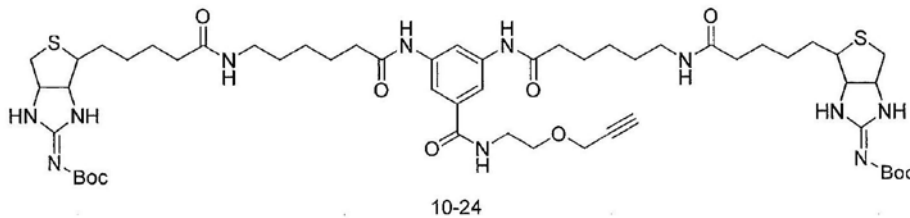
[化学式1]



式中, A、D、E为将2个双环键合的间隔基团, E表示可形成支链的结构, 各自可以具有取代基, 可形成环结构; J表示用于进行点击反应的官能团, G表示将E与J键合的间隔基团, R表示氢、乙酰基、苄基、三氟乙酰基或Boc基,

其中, 不包括以下的化合物10-24及化合物10-25:

[化学式2]



2. 如权利要求1所述的药物递送用基材, 其中, 通式9中,

R为H,

A及D为下表中的4种结构中的一种,

[表1]

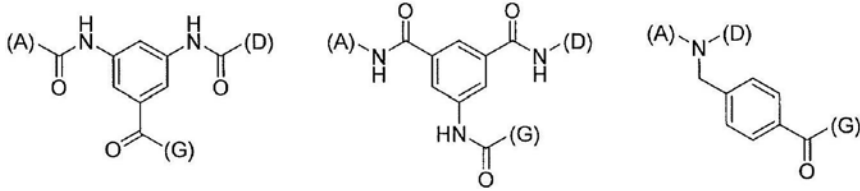
表1

	A, D	
(亚氨基生物素侧)	-(CH ₂) ₄ -	(E侧)
	-(CH ₂) ₅ -	
	-(CH ₂) ₆ -	
	-(CH ₂) ₇ -	

	-CH (COOH) CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	
	-CH (COOH) CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	

E为以下的3种结构中的任一种,其中,(A)表示与A的键合,(D)表示与D的键合,(G)表示与G的键合,

[化学式3]



G为下表中的6种结构中的任一种,

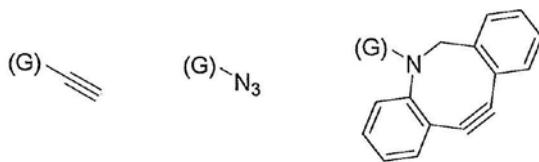
[表2]

表2

	G	
(E侧)	--NHCH ₂ CH ₂ OCH ₂ --	(J侧)
	-NH (CH ₂ CH ₂) ₃ CH ₂ -	
	-NH (CH ₂ CH ₂) ₃ CH ₂ CH ₂ CONHCH ₂ -	
	-NH (CH ₂ CH ₂) ₃ CH ₂ CH ₂ COOCH ₂ -	
	-NHCH ₂ CH ₂ CO-	
	-CH ₂ O (CH ₂ CH ₂) ₂ CH ₂ CH ₂ -	

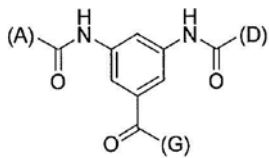
J为以下的3种结构中的任一种,(G)表示与G的键合,

[化学式4]



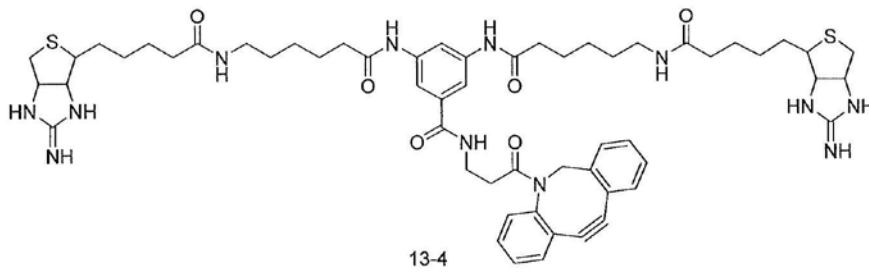
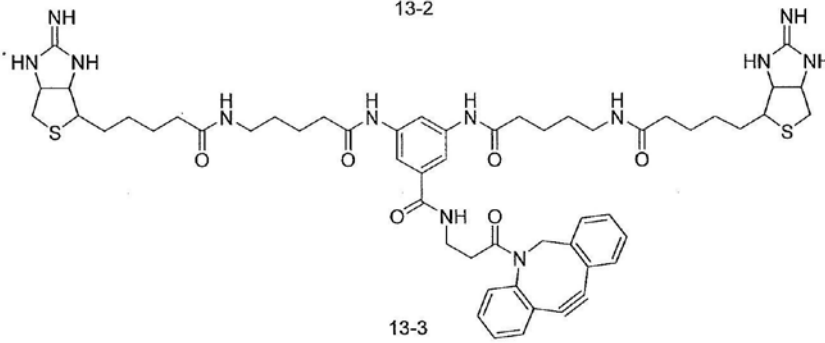
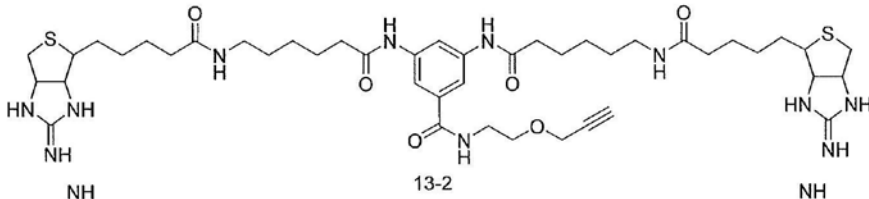
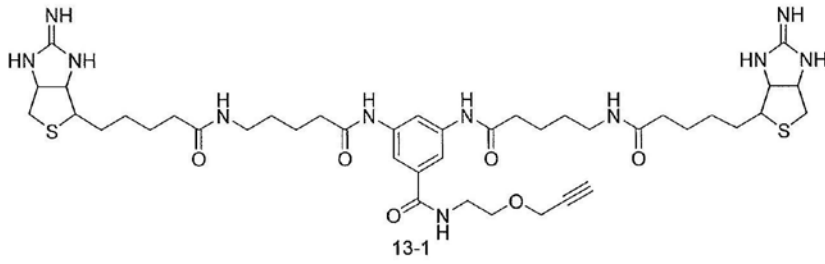
3. 如权利要求2所述的药物递送用基材,其中,E为以下的结构,其中,(A)表示与A的键合,(D)表示与D的键合,(G)表示与G的键合,

[化学式5]

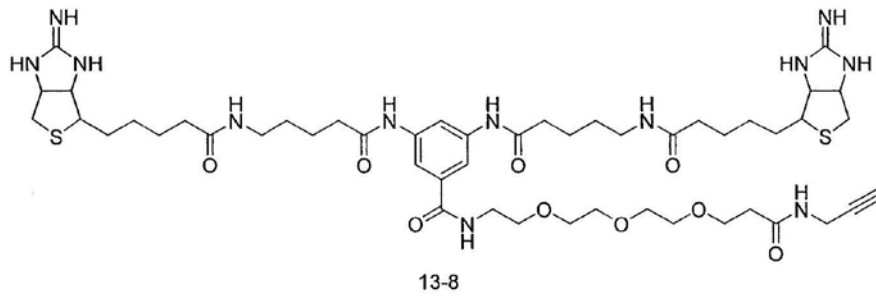
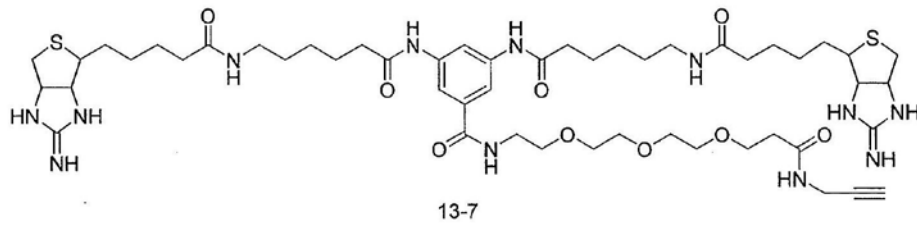
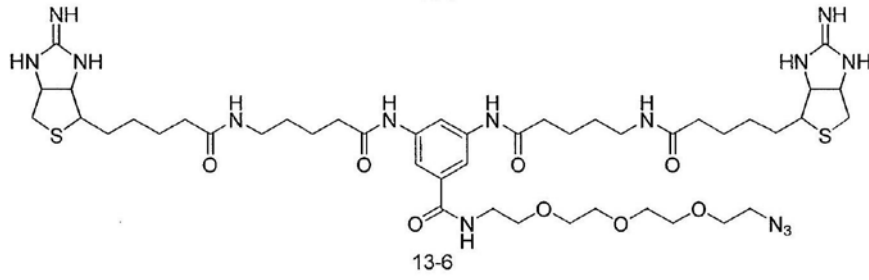
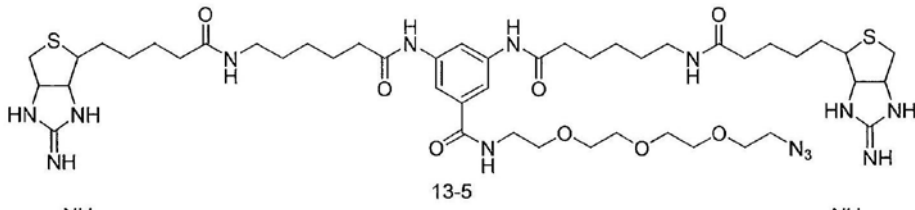


4. 如权利要求2所述的药物递送用基材,其中,双亚氨基生物素化合物为选自以下的化合物13-1~13-23中的1种,

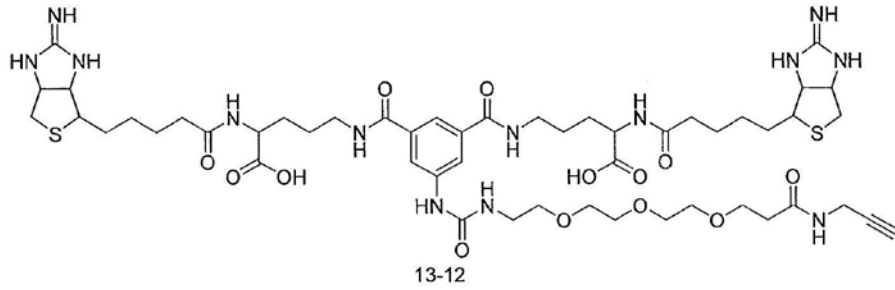
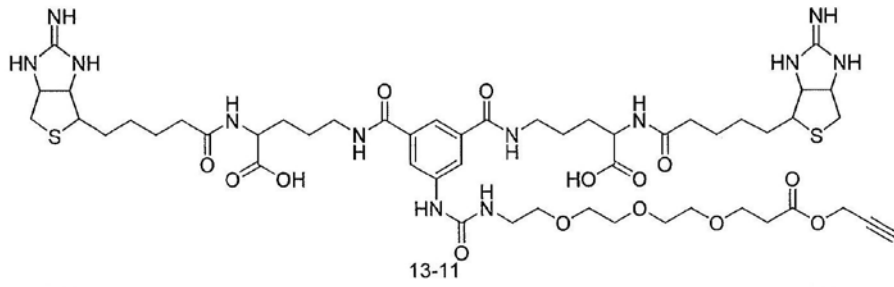
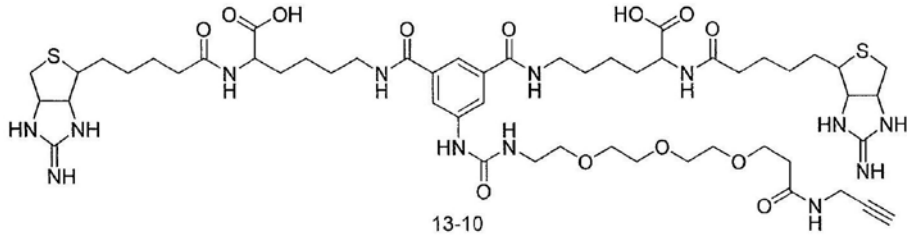
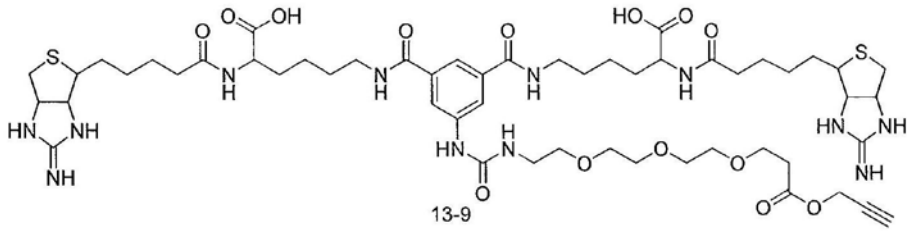
[化学式6]



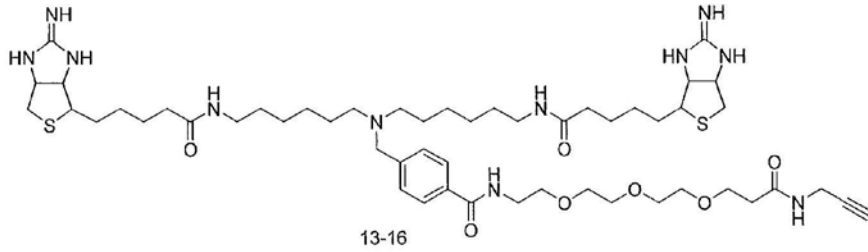
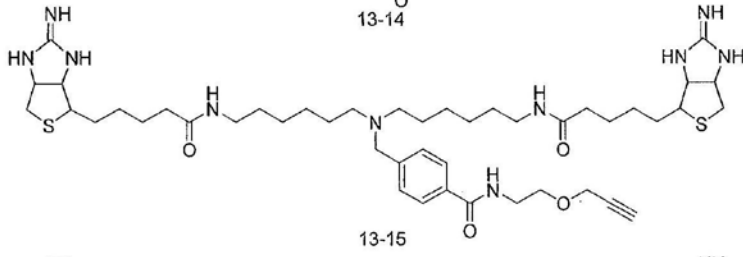
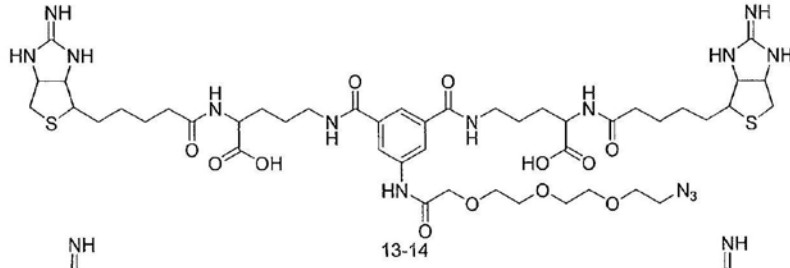
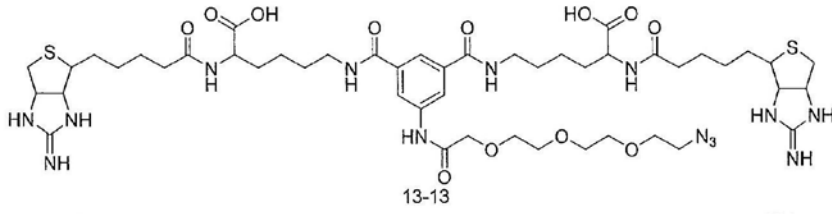
[化学式7]



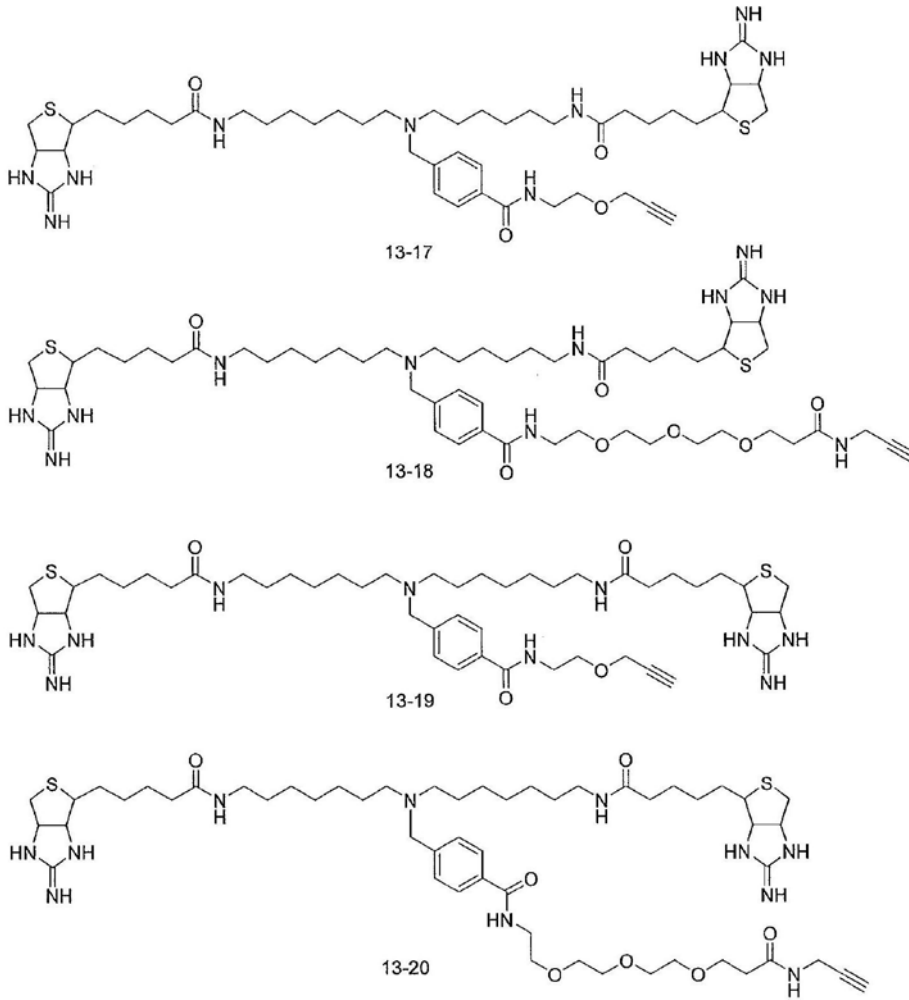
[化学式8]



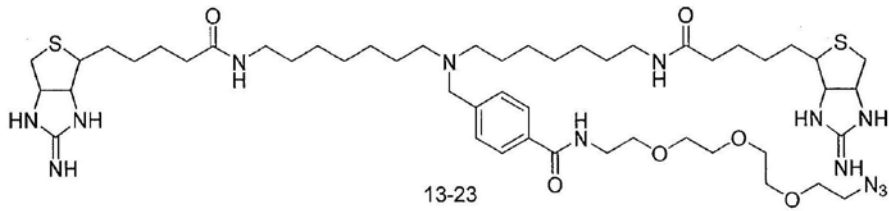
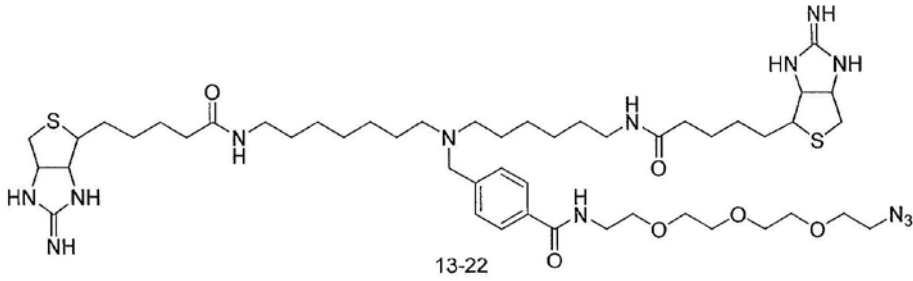
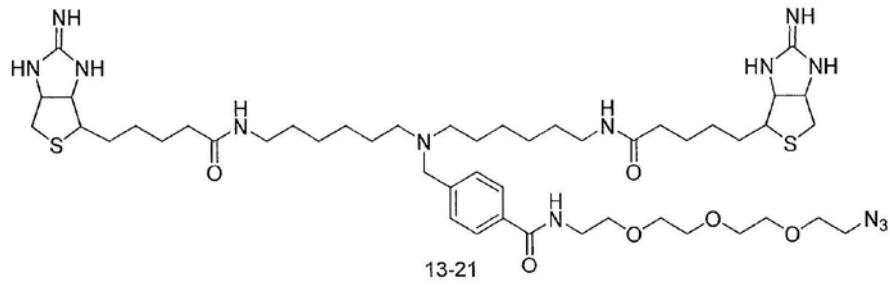
[化学式9]



[化学式10]

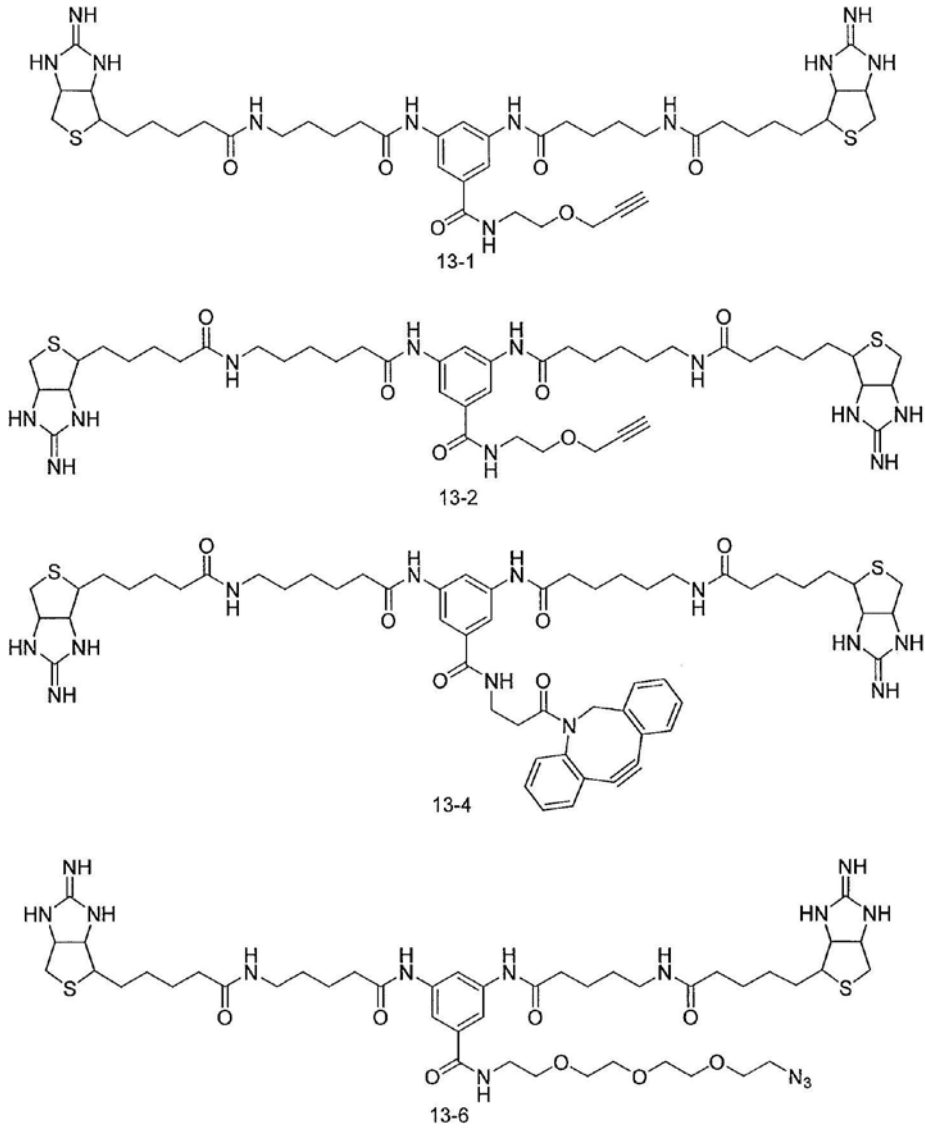


[化学式11]

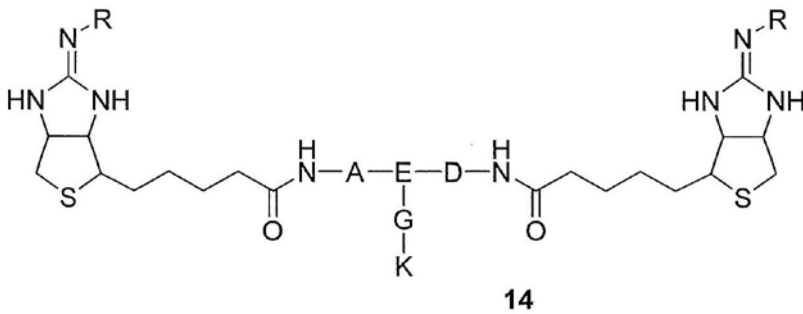


5. 如权利要求4所述的药物递送用基材,其中,双亚氨基生物素化合物为以下中的任一种化合物,

[化学式12]



6. 药物递送剂,其是用于向经链霉素亲和素标记化的物质递送药物的药物递送剂,其特征在于,包含通式14表示的药物键合双亚氨基生物素化合物,
[化学式13]



式中,

A、D、E为将2个双环键合的间隔基团,G表示将E与K键合的间隔基团,

A及D为下表中的4种结构中的一种,

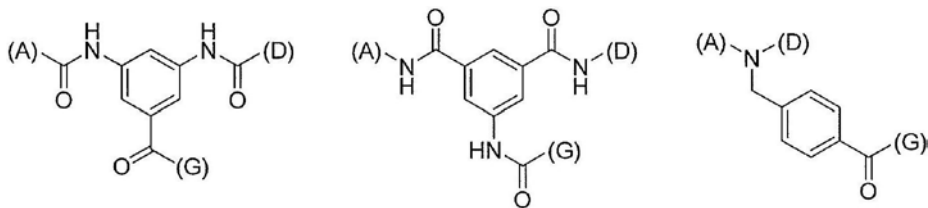
[表3]

表3

	A, D	
(亚氨基生物素侧)	-(CH ₂) ₄ -	(E侧)
	-(CH ₂) ₅ -	
	-(CH ₂) ₆ -	
	-(CH ₂) ₇ -	
	-CH (COOH) CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	
	-CH (COOH) CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	

E为以下的3种结构中的任一种,其中,(A)表示与A的键合,(D)表示与D的键合,(G)表示与G的键合,

[化学式14]



G表示下表中的6种结构中的任一种,

[表4]

表4

	G	
(E侧)	-NHCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	(J侧)
	-NH (CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₂ -	
	-NH (CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₂ CH ₂ CONHCH ₂ -	
	-NH (CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₂ CH ₂ COOCH ₂ -	
	-NHCH ₂ CH ₂ CO-	
	-CH ₂ O (CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₂ CH ₂ -	

R为H,

K表示药物。

7. 权利要求1~5中任一项所述的双亚氨基生物素化合物作为用于向经链霉亲和素标记化的物质递送药物的基材的用途。

8. 权利要求6所述的药物键合双亚氨基生物素化合物作为用于向经链霉亲和素标记化的物质递送药物的药物递送剂的用途。

9. 药物递送方法,其是向经链霉亲和素标记化的物质递送药物的方法,其特征在于,包括下述步骤:

将药物键合于药物递送用基材,

将键合了该药物的药物递送用基材键合于所述经链霉亲和素标记化的物质,介由该药物递送用基材,将该药物键合于所述经链霉亲和素标记化的物质,

其中,所述药物递送用基材为权利要求1~5中任一项所述的双亚氨基生物素化合物。

10. 药物递送剂的制造方法,其是用于向经链霉亲和素标记化的物质递送药物的药物

递送剂的制造方法,其特征在于,包括下述步骤:利用官能团J将药物键合于权利要求1~5中任一项所述的双亚氨基生物素化合物。

11.如权利要求10所述的药物递送用的化合物的制造方法,其中,所述药物为生物活性物质或荧光化合物。

12.权利要求1~5中任一项所述的双亚氨基生物素化合物在用于向经链霉亲和素标记化的物质递送药物的药物递送剂的制造方法中的用途。

13.如权利要求12所述的用途,其中,所述药物为生物活性物质或荧光化合物。

双亚氨基生物素化合物的药物递送用的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及作为在医药领域中有用的化合物的双亚氨基生物素化合物的药物递送用的用途。

背景技术

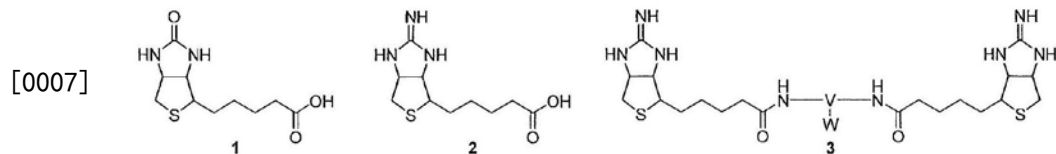
[0002] 已知生物素(由下述式1表示)是在生物体内存在的一种分子,与链霉亲和素牢固地键合($K_d=10^{-15}M$),已广泛应用于生物学研究。

[0003] 利用它们的强力的相互作用、利用键合力经调节的修饰型双生物素和链霉亲和素在医药中进行应用是已知的。

[0004] 亚氨基生物素(由下述式2表示)是一种修饰型生物素,是生物素的环状脲结构成为了环状胍的化合物。亚氨基生物素可作为能够调节与链霉亲和素的键合力的结构使用,进而,通式3表示的双亚氨基生物素化合物作为可应用于预靶向(pre-targeting)医药的结构是已知的(专利文献1)。

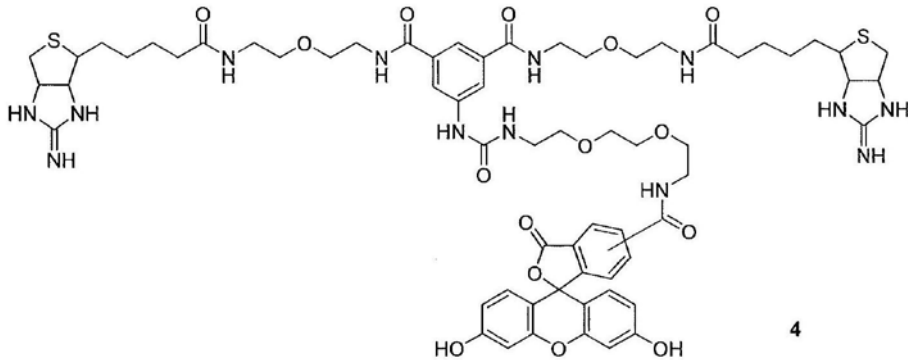
[0005] 此前,报道了通式3表示的双亚氨基生物素化合物的间隔基团V上键合的侧链W中具备聚乙二醇、酰胺键,在其末端具有用于键合荧光化合物、作为药剂的有效成分的化合物的胺、羧酸。然而,在向它们的末端赋予荧光化合物等时,需要对反应性高的官能团进行保护、然后进行脱保护。

[0006] [化学式1]

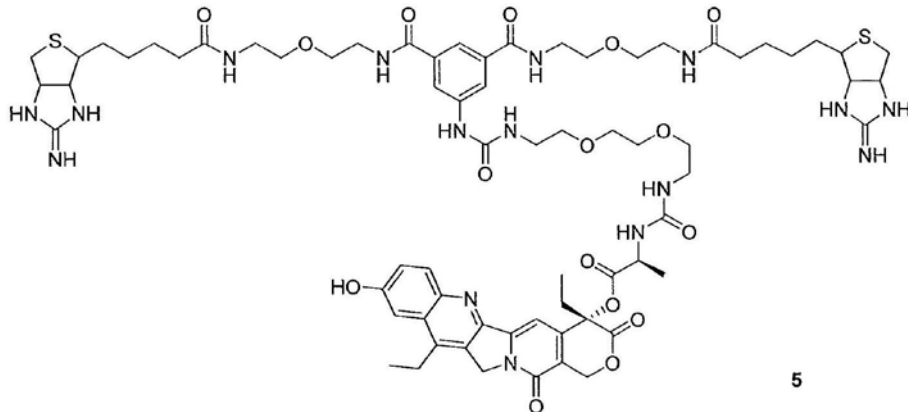


[0008] 例如,报道了专利文献1记载的以下的式4、式5表示的双亚氨基生物素化合物在分子内具有荧光团、药剂,在基于预靶向法的药物传递(drug delivery)、诊断技术中 useful。然而,这些分子的合成需要多个步骤,在合成的最后阶段,官能团选择性修饰、保护基的引入脱去有时成为问题。

[0009] [化学式2]



[0010]



[0011] 因此,需要开发双亚氨基生物素部分是共通的且能简便地仅将末端进行转化的化合物。因此,双亚氨基生物素化合物的合成成为多个步骤,从工业生产的观点考虑,存在改良的余地,期求将双亚氨基生物素部分与药剂、荧光化合物更简便地键合的方法。

[0012] 现有技术文献

[0013] 专利文献

[0014] 专利文献1:国际公开第2015/125820号

发明内容

[0015] 发明所要解决的课题

[0016] 然而现状是,以往技术中并未公开用于将双亚氨基生物素部分与药剂、荧光化合物简便地键合的方法。

[0017] 本发明的技术课题在于提供:具有用于将双亚氨基生物素部分与药剂、荧光化合物简便地键合的结构、在用于向经链霉亲和素标记化的物质递送药物的用途中有用的双亚氨基生物素化合物。

[0018] 用于解决课题的手段

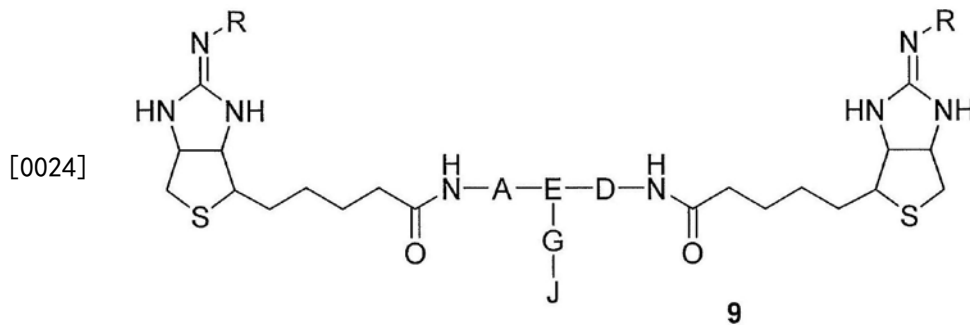
[0019] 为了解决本发明的课题,本申请的发明人对利用了由K.B.Sharpless定义的点击反应的分子设计进行了研究。

[0020] 在点击反应中,使炔烃与叠氮基反应而形成三唑的Huisgen环化是最常应用的反应之一。认为通过合成在双亚氨基生物素末端具有炔烃、叠氮基的化合物,从而可在不进行复杂的保护基引入脱去的情况下,简便地修饰侧链的末端。

[0021] 本申请的发明人基于以上内容,得到本发明涉及的双亚氨基生物素化合物的分子结构,从而完成了本发明。

[0022] 本发明涉及的双亚氨基生物素化合物的特征在于,由下述通式9表示。

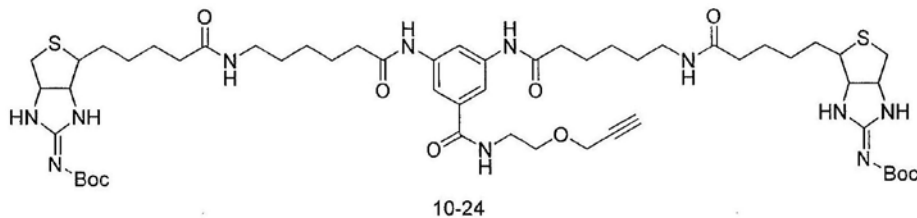
[0023] [化学式3]



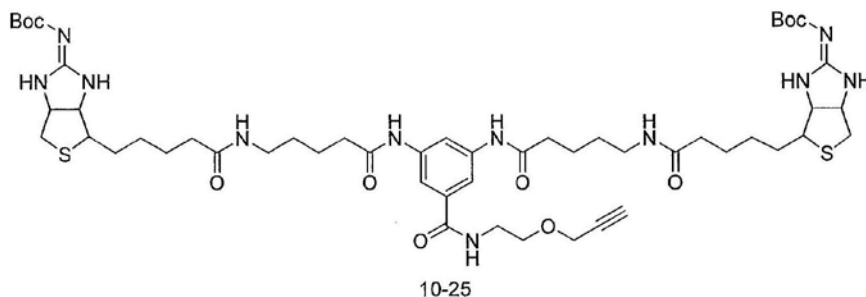
[0025] (式中,A、D、E为将2个双环键合的间隔基团,E表示可形成支链的结构,各自可以具有取代基,可形成环结构。J表示用于进行点击反应的官能团,G表示将E与J键合的间隔基团,R表示氢、乙酰基、苄基、三氟乙酰基或叔丁氧基羰基[以下,记为Boc基]。)

[0026] 其中,由上述通式9表示的双亚氨基生物素化合物中不包括以下的化合物10-24及化合物10-25。

[0027] [化学式4]



[0028]



[0029] 上述通式9表示的双亚氨基生物素化合物作为用于向经链霉亲和素标记化的物质递送药物的基材有用。

[0030] 将药物键合于上述通式9表示的双亚氨基生物素化合物而得到的、药物键合双亚氨基生物素化合物可作为向经链霉亲和素标记化的物质递送药物的药物递送剂使用。

[0031] 使用上述通式9表示的双亚氨基生物素化合物的、向经链霉亲和素标记化的物质递送药物的方法包括下述步骤:将药物键合于药物递送用基材,将键合了该药物的药物递送用基材键合于前述经链霉亲和素标记化的物质,介由该药物递送用基材,将该药物键合于前述经链霉亲和素标记化的物质,

[0032] 前述药物递送用基材的特征在于,为上述通式9表示的双亚氨基生物素化合物。

[0033] 上述通式9表示的双亚氨基生物素化合物可作为用于向经链霉亲和素标记化的物质递送药物的药物递送剂的制造方法中的、药物递送用基材使用。

[0034] 使用上述通式9表示的双亚氨基生物素化合物的、用于向经链霉亲和素标记化的物质递送药物的药物递送剂的制造方法的特征在于,包括下述步骤:利用官能团J将药物键合于通式9表示的双亚氨基生物素化合物。

[0035] 作为药物,可使用生物活性物质或荧光化合物。

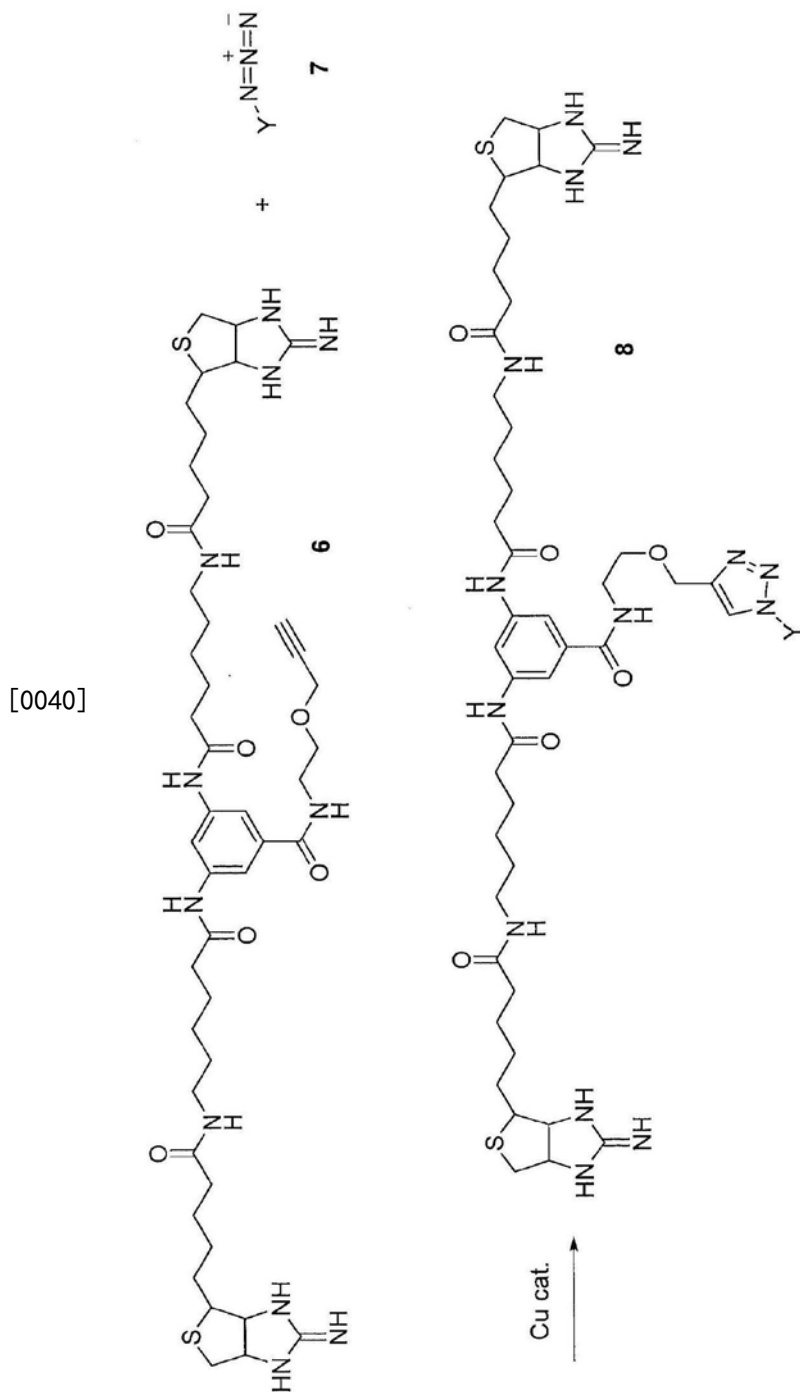
[0036] 发明的效果

[0037] 通过本发明,可提供具有用于将双亚氨基生物素部分与药剂简便地键合的结构、在向经链霉亲和素标记化的物质递送药物的用途中有用的双亚氨基生物素化合物。

具体实施方式

[0038] 根据本发明涉及的双亚氨基生物素化合物的一个方式,可进行以下的反应。

[0039] [化学式5]



[0041] 上述的反应中,通过在铜催化条件下,使式6表示的双亚氨基生物素化合物的具有炔烃结构的末端、与式7表示的化合物的由叠氮基形成的末端反应,从而可得到具备具有三唑环的末端的式8表示的双亚氨基生物素化合物。

[0042] 作为式7、式8的Y,可使用生物活性物质、荧光化合物等药物。式8的化合物因其分子结构而与前述式4、式5同样可应用于预靶向、靶标搜索。

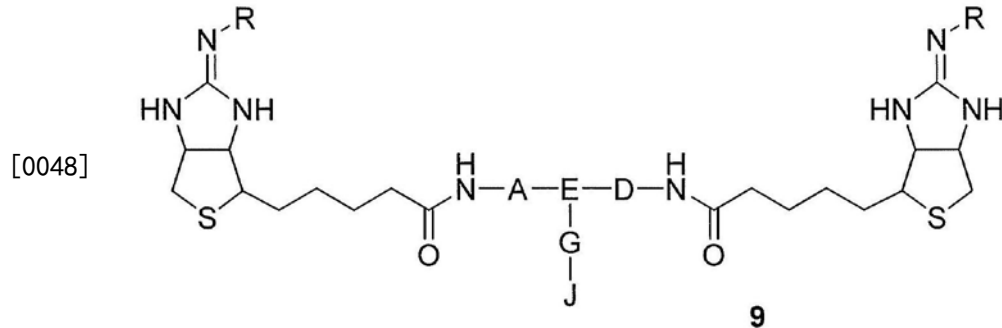
[0043] 在点击反应中频繁应用的Huisgen环化反应为官能团选择性地发生,因此,不需要对上述反应中的式6、式7之外的部分进行保护基等的修饰。因此,可在合成的最后将两个分子键合。进而,即使是以双亚氨基生物素部分作为共同结构、替换了炔烃结构和叠氮基的化合物也能同样地进行反应,因此,可进行适合于化合物的灵活合成。

[0044] 因此,为了合成作为式8的药物递送剂的有效成分有用的双亚氨基生物素化合物,需要作为药物递送用基材的式6这样的化合物。

[0045] 以下,详细地说明本发明。

[0046] 作为药物递送用基材有用的双亚氨基生物素化合物由以下的通式9表示。

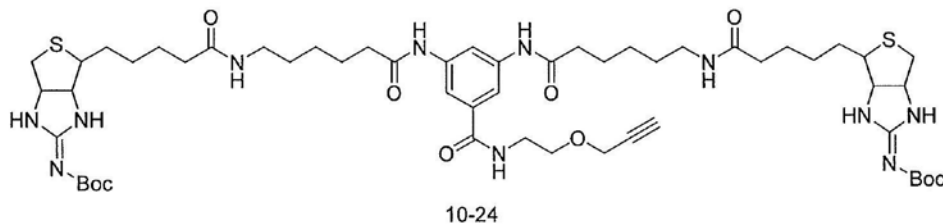
[0047] [化学式6]



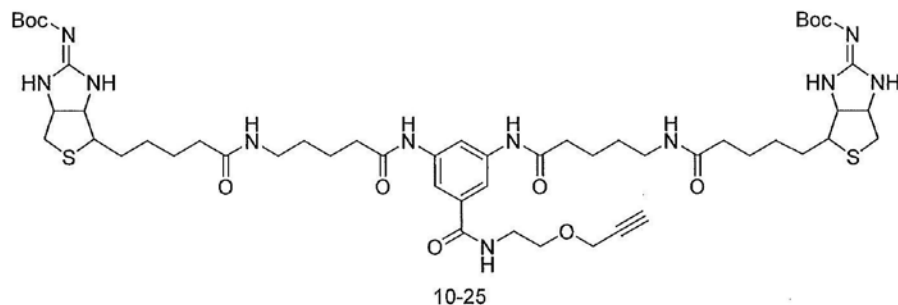
[0049] (式中,A、D、E为将2个双环键合的间隔基团,E表示可形成支链的结构,各自可以具有取代基,可形成环结构。J表示用于进行点击反应的官能团,G表示将E与J键合的间隔基团,R表示氢、乙酰基、苄基、三氟乙酰基或Boc基。)

[0050] 其中,由上述通式9表示的双亚氨基生物素化合物中不包括以下的化合物10-24及化合物10-25。

[0051] [化学式7]



[0052]



[0053] 药物递送用基材的特征在于,包含上文示出的双亚氨基生物素化合物,可应用于向经链霉亲和素标记化的物质递送药物。

[0054] 作为E的与A、D及G键合的部分,可优选使用氮原子、碳原子、酰胺基、苯环或杂环(例如呋喃环、嘧啶环、吡咯环、吡啶环等)。

[0055] A、D及E所具有的环结构、取代基能够在可得到本发明的目标效果的范围内选择。

[0056] 作为由A、D及E形成的部分,优选下述部分:A由a1-a2-a3-a4形成,D由d1-d2-d3-d4形成,A-E-D由a1-a2-a3-a4-E-d1-d2-d3-d4表示,a1、a2、a3、a4、E、d1、d2、d3及d4各自独立

地从以下的表1的各栏中选择。

[0057] [表1]

[0058] 表1

[0059]

A				E	D			
a1	a2	a3	a4		d4	d3	d2	d1
(CH2)4	(CH2)1	CO	NH	Ph	NH	CO	(CH2)1	(CH2)4
(CH2)3	(CH2)2	NH	CO	N	CO	NH	(CH2)2	(CH2)3
(CH2)2	NH	NHCO	NHCO	CH	NHCO	NHCO	NH	(CH2)2
(CH2)5	CO	键合	(CH2)1	杂环	(CH2)1	键合	CO	(CH2)5
(CH2)6	O		(CH2)2		(CH2)2		O	(CH2)6
(CH2)7	(CH2)3		(CH2)3		(CH2)3		(CH2)3	(CH2)7
(CH2)8	(CH2)4		(CH2)4		(CH2)4		(CH2)4	(CH2)8
CH(COOH)	(CH2)5		(CH2)5		(CH2)5		(CH2)5	CH(COOH)
CH(COOMe)	CH(COOH)		键合		键合		CH(COOH)	CH(COOMe)
键合	CH(COOMe)						CH(COOMe)	键合
	键合						键合	

[0060] 本发明中,表1~表4中记载的“键合”是指将相邻的基团进行直接键合的直接键合。

[0061] 作为A-E-D,优选选自以下的表2~表4的组合1~113的结构。

[0062] [表2]

[0063] 表2

[0064]

	A				E	D			
	a1	a2	a3	a4		d4	d3	d2	d1
1	(CH2)4	CO	NH	键合	Ph	键合	NH	CO	(CH2)4
2	(CH2)5	CO	NH	键合	Ph	键合	NH	CO	(CH2)5
3	(CH2)5	键合	键合	键合	N	键合	键合	键合	(CH2)5
4	(CH2)5	键合	键合	键合	N	键合	键合	键合	(CH2)6
5	(CH2)6	键合	键合	键合	N	键合	键合	键合	(CH2)6
6	(CH2)6	键合	键合	键合	N	键合	键合	键合	(CH2)7
7	(CH2)7	键合	键合	键合	N	键合	键合	键合	(CH2)7
8	(CH2)7	键合	键合	键合	N	键合	键合	键合	(CH2)8
9	(CH2)8	键合	键合	键合	N	键合	键合	键合	(CH2)8
10	(CH2)8	键合	键合	键合	N	键合	键合	键合	(CH2)9
11	(CH2)9	键合	键合	键合	N	键合	键合	键合	(CH2)9
12	(CH2)10	键合	键合	键合	N	键合	键合	键合	(CH2)10
13	(CH2)11	键合	键合	键合	N	键合	键合	键合	(CH2)11
14	(CH2)10	CO	NH	键合	Ph	键合	NH	CO	(CH2)10
15	(CH2)9	CO	NH	键合	Ph	键合	NH	CO	(CH2)9
16	(CH2)8	CO	NH	键合	Ph	键合	NH	CO	(CH2)8
17	(CH2)7	CO	NH	键合	Ph	键合	NH	CO	(CH2)7
18	(CH2)6	CO	NH	键合	Ph	键合	NH	CO	(CH2)6
19	(CH2)4	CO	NH	键合	Ph	键合	NH	CO	(CH2)5
20	(CH2)3	CO	NH	键合	Ph	键合	NH	CO	(CH2)4
21	(CH2)3	CO	NH	键合	Ph	键合	NH	CO	(CH2)3
22	(CH2)7	NH	CO	键合	Ph	键合	CO	NH	(CH2)7
23	(CH2)6	NH	CO	键合	Ph	键合	CO	NH	(CH2)6
24	(CH2)5	NH	CO	键合	Ph	键合	CO	NH	(CH2)5
25	(CH2)4	NH	CO	键合	Ph	键合	CO	NH	(CH2)5
26	(CH2)4	NH	CO	键合	Ph	键合	CO	NH	(CH2)4
27	(CH2)3	NH	CO	键合	Ph	键合	CO	NH	(CH2)4
28	(CH2)3	NH	CO	键合	Ph	键合	CO	NH	(CH2)3
29	CH(COOH)	(CH2)2	CO	NH	Ph	NH	CO	(CH2)2	CH(COOH)
30	CH(COOH)	(CH2)2	CO	NH	Ph	NH	CO	(CH2)3	CH(COOH)
31	CH(COOH)	(CH2)3	CO	NH	Ph	NH	CO	(CH2)3	CH(COOH)
32	CH(COOH)	(CH2)3	CO	NH	Ph	NH	CO	(CH2)4	CH(COOH)
33	CH(COOH)	(CH2)4	CO	NH	Ph	NH	CO	(CH2)4	CH(COOH)
34	CH(COOH)	(CH2)4	CO	NH	Ph	NH	CO	(CH2)5	CH(COOH)
35	(CH2)2	CH(COOH)	CO	NH	Ph	NH	CO	CH(COOH)	(CH2)2
36	(CH2)2	CH(COOH)	CO	NH	Ph	NH	CO	CH(COOH)	(CH2)3
37	(CH2)3	CH(COOH)	CO	NH	Ph	NH	CO	CH(COOH)	(CH2)3
38	(CH2)3	CH(COOH)	CO	NH	Ph	NH	CO	CH(COOH)	(CH2)4
39	(CH2)4	CH(COOH)	CO	NH	Ph	NH	CO	CH(COOH)	(CH2)4
40	(CH2)4	CH(COOH)	CO	NH	Ph	NH	CO	CH(COOH)	(CH2)5
41	(CH2)2	CH(COOH)	NH	CO	Ph	CO	NH	CH(COOH)	(CH2)2
42	(CH2)2	CH(COOH)	NH	CO	Ph	CO	NH	CH(COOH)	(CH2)3
43	(CH2)3	CH(COOH)	NH	CO	Ph	CO	NH	CH(COOH)	(CH2)3
44	(CH2)3	CH(COOH)	NH	CO	Ph	CO	NH	CH(COOH)	(CH2)4
45	(CH2)4	CH(COOH)	NH	CO	Ph	CO	NH	CH(COOH)	(CH2)4
46	(CH2)4	CH(COOH)	NH	CO	Ph	CO	NH	CH(COOH)	(CH2)5
47	CH(COOH)	(CH2)2	NH	CO	Ph	CO	NH	(CH2)2	CH(COOH)
48	CH(COOH)	(CH2)2	NH	CO	Ph	CO	NH	(CH2)3	CH(COOH)
49	CH(COOH)	(CH2)3	NH	CO	Ph	CO	NH	(CH2)3	CH(COOH)
50	CH(COOH)	(CH2)3	NH	CO	Ph	CO	NH	(CH2)4	CH(COOH)

[0065] [表3]

[0066] 表3

[0067]

	A				E	D			
	a1	a2	a3	a4		d4	d3	d2	d1
51	CH(COOH)	(CH2)4	NH	CO	Ph	CO	NH	(CH2)4	CH(COOH)
52	CH(COOH)	(CH2)4	NH	CO	Ph	CO	NH	(CH2)5	CH(COOH)
53	CH(COOMe)	(CH2)2	CO	NH	Ph	NH	CO	(CH2)2	CH(COOMe)
54	CH(COOMe)	(CH2)2	CO	NH	Ph	NH	CO	(CH2)3	CH(COOMe)
55	CH(COOMe)	(CH2)3	CO	NH	Ph	NH	CO	(CH2)3	CH(COOMe)
56	CH(COOMe)	(CH2)3	CO	NH	Ph	NH	CO	(CH2)4	CH(COOMe)
57	CH(COOMe)	(CH2)4	CO	NH	Ph	NH	CO	(CH2)4	CH(COOMe)
58	CH(COOMe)	(CH2)4	CO	NH	Ph	NH	CO	(CH2)5	CH(COOMe)
59	(CH2)2	CH(COOMe)	CO	NH	Ph	NH	CO	CH(COOMe)	(CH2)2
60	(CH2)2	CH(COOMe)	CO	NH	Ph	NH	CO	CH(COOMe)	(CH2)3
61	(CH2)3	CH(COOMe)	CO	NH	Ph	NH	CO	CH(COOMe)	(CH2)3
62	(CH2)3	CH(COOMe)	CO	NH	Ph	NH	CO	CH(COOMe)	(CH2)4
63	(CH2)4	CH(COOMe)	CO	NH	Ph	NH	CO	CH(COOMe)	(CH2)4
64	(CH2)4	CH(COOMe)	CO	NH	Ph	NH	CO	CH(COOMe)	(CH2)5
65	(CH2)2	CH(COOMe)	NH	CO	Ph	CO	NH	CH(COOMe)	(CH2)2
66	(CH2)2	CH(COOMe)	NH	CO	Ph	CO	NH	CH(COOMe)	(CH2)3
67	(CH2)3	CH(COOMe)	NH	CO	Ph	CO	NH	CH(COOMe)	(CH2)3
68	(CH2)3	CH(COOMe)	NH	CO	Ph	CO	NH	CH(COOMe)	(CH2)4
69	(CH2)4	CH(COOMe)	NH	CO	Ph	CO	NH	CH(COOMe)	(CH2)4
70	(CH2)4	CH(COOMe)	NH	CO	Ph	CO	NH	CH(COOMe)	(CH2)5
71	CH(COOMe)	(CH2)2	NH	CO	Ph	CO	NH	(CH2)2	CH(COOMe)
72	CH(COOMe)	(CH2)2	NH	CO	Ph	CO	NH	(CH2)3	CH(COOMe)
73	CH(COOMe)	(CH2)3	NH	CO	Ph	CO	NH	(CH2)3	CH(COOMe)
74	CH(COOMe)	(CH2)3	NH	CO	Ph	CO	NH	(CH2)4	CH(COOMe)
75	CH(COOMe)	(CH2)4	NH	CO	Ph	CO	NH	(CH2)4	CH(COOMe)
76	CH(COOMe)	(CH2)4	NH	CO	Ph	CO	NH	(CH2)5	CH(COOMe)
77	(CH2)3	NH	CO	(CH2)	N	(CH2)	CO	NH	(CH2)3
78	(CH2)3	NH	CO	(CH2)	N	(CH2)	CO	NH	(CH2)4
79	(CH2)4	NH	CO	(CH2)	N	(CH2)	CO	NH	(CH2)4
80	(CH2)4	NH	CO	(CH2)	N	(CH2)	CO	NH	(CH2)5
81	(CH2)5	NH	CO	(CH2)	N	(CH2)	CO	NH	(CH2)5
82	(CH2)5	NH	CO	(CH2)	N	(CH2)	CO	NH	(CH2)6
83	CH(COOMe)	(CH2)3	NHCO	(CH2)	N	(CH2)	NHCO	(CH2)3	CH(COOMe)
84	CH(COOMe)	(CH2)4	NHCO	(CH2)	N	(CH2)	NHCO	(CH2)4	CH(COOMe)
85	CH(COOMe)	(CH2)5	NHCO	(CH2)	N	(CH2)	NHCO	(CH2)5	CH(COOMe)
86	(CH2)2	NH	CO	(CH2)2	N	(CH2)2	CO	NH	(CH2)2
87	(CH2)2	NH	CO	(CH2)2	N	(CH2)2	CO	NH	(CH2)3
88	(CH2)3	NH	CO	(CH2)2	N	(CH2)2	CO	NH	(CH2)3
89	(CH2)3	NH	CO	(CH2)2	N	(CH2)2	CO	NH	(CH2)4
90	(CH2)4	NH	CO	(CH2)2	N	(CH2)2	CO	NH	(CH2)4
91	(CH2)4	NH	CO	(CH2)2	N	(CH2)2	CO	NH	(CH2)5
92	(CH2)3	CO	NH	键合	CH	(CH2)	NH	CO	(CH2)3
93	(CH2)3	CO	NH	键合	CH	(CH2)	NH	CO	(CH2)4
94	(CH2)4	CO	NH	键合	CH	(CH2)	NH	CO	(CH2)4
95	(CH2)4	CO	NH	键合	CH	(CH2)	NH	CO	(CH2)5
96	(CH2)5	CO	NH	键合	CH	(CH2)	NH	CO	(CH2)5
97	(CH2)5	CO	NH	键合	CH	(CH2)	NH	CO	(CH2)6
98	(CH2)6	CO	NH	键合	CH	(CH2)	NH	CO	(CH2)6
99	(CH2)3	CO	NH	(CH2)	CH	(CH2)	NH	CO	(CH2)3
100	(CH2)3	CO	NH	(CH2)	CH	(CH2)	NH	CO	(CH2)4

[0068] [表4]

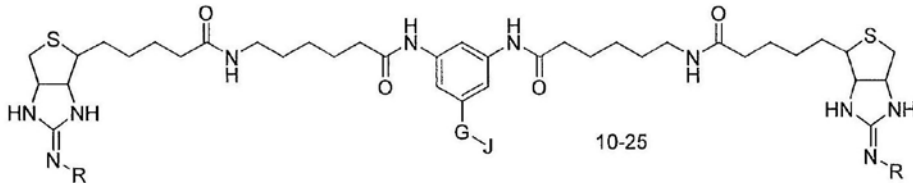
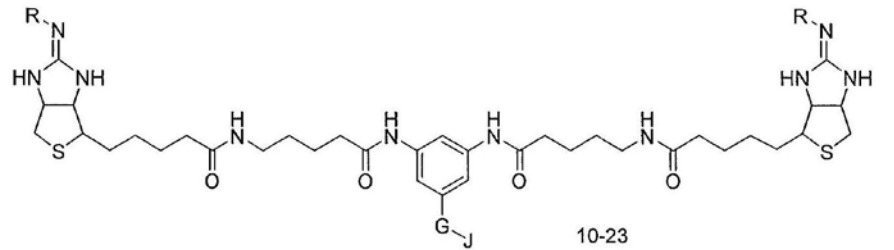
[0069] 表4

[0070]

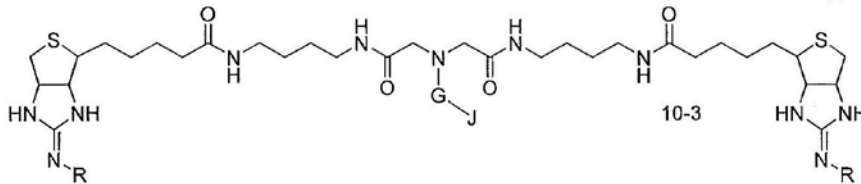
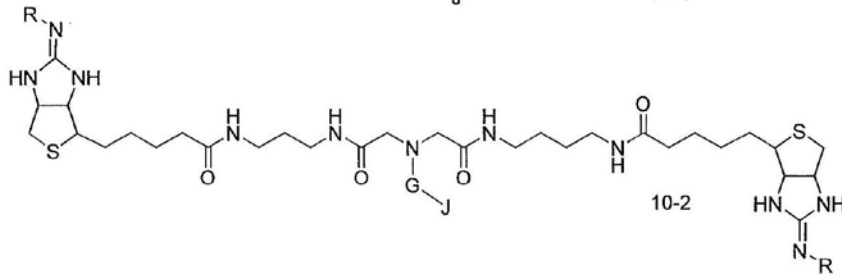
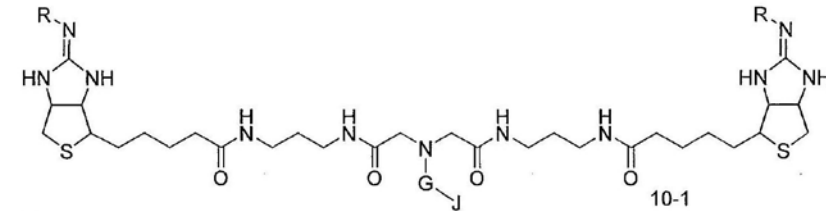
	A				E	D			
	a1	a2	a3	a4		d4	d3	d2	d1
101	(CH ₂) ₄	CO	NH	(CH ₂)	CH	(CH ₂)	NH	CO	(CH ₂) ₄
102	(CH ₂) ₄	CO	NH	(CH ₂)	CH	(CH ₂)	NH	CO	(CH ₂) ₅
103	(CH ₂) ₅	CO	NH	(CH ₂)	CH	(CH ₂)	NH	CO	(CH ₂) ₅
104	键合	(CH ₂) ₃	NH	CO	CH	CO	NH	(CH ₂) ₃	键合
105	键合	(CH ₂) ₃	NH	CO	CH	CO	NH	(CH ₂) ₄	键合
106	键合	(CH ₂) ₄	NH	CO	CH	CO	NH	(CH ₂) ₄	键合
107	键合	(CH ₂) ₄	NH	CO	CH	CO	NH	(CH ₂) ₅	键合
108	键合	(CH ₂) ₅	NH	CO	CH	CO	NH	(CH ₂) ₅	键合
109	键合	(CH ₂) ₅	NH	CO	CH	CO	NH	(CH ₂) ₆	键合
110	键合	(CH ₂) ₆	NH	CO	CH	CO	NH	(CH ₂) ₆	键合
111	CH(COOH)	(CH ₂) ₃	NHCO	(CH ₂)	N	(CH ₂)	NHCO	(CH ₂) ₃	CH(COOH)
112	CH(COOH)	(CH ₂) ₄	NHCO	(CH ₂)	N	(CH ₂)	NHCO	(CH ₂) ₄	CH(COOH)
113	CH(COOH)	(CH ₂) ₅	NHCO	(CH ₂)	N	(CH ₂)	NHCO	(CH ₂) ₅	CH(COOH)

[0071] 作为本发明涉及的更优选的双亚氨基生物素化合物,可举出以下的通式(10-1)~(10-38)表示的化合物。

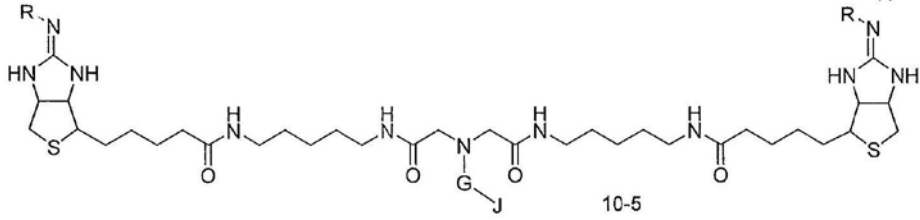
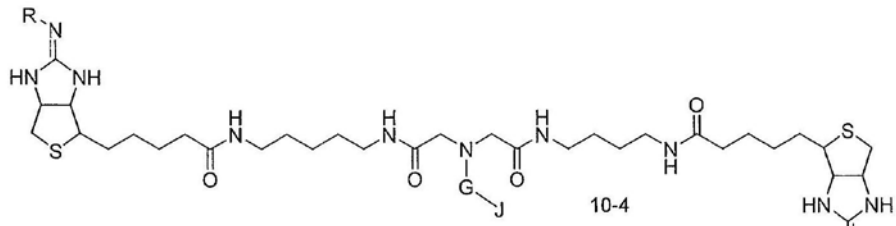
[0072] [化学式8]



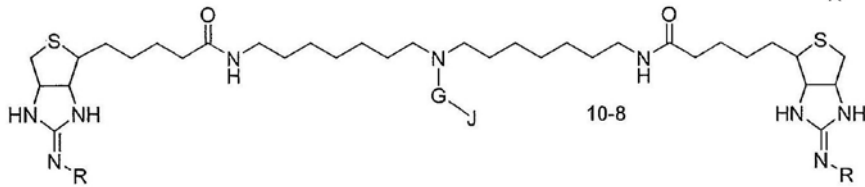
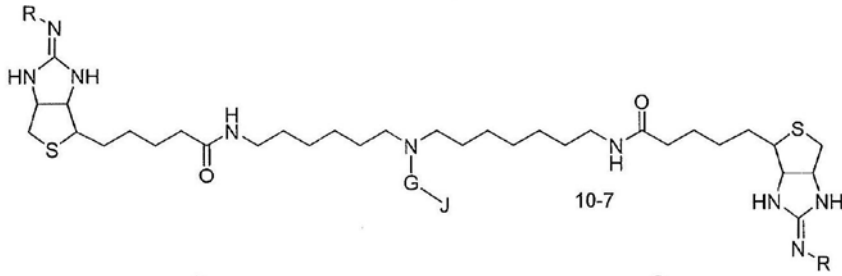
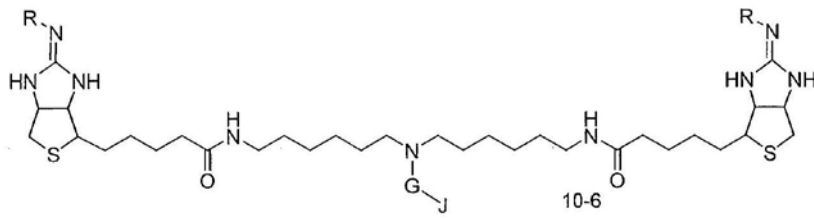
[0073]



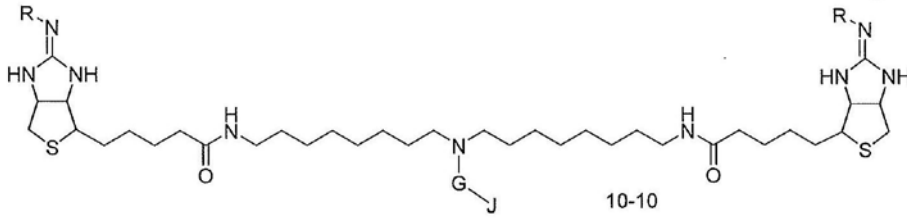
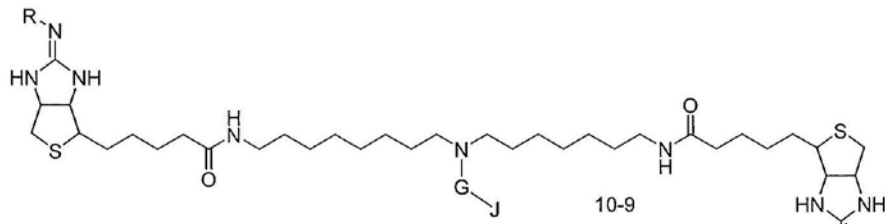
[0074] [化学式9]



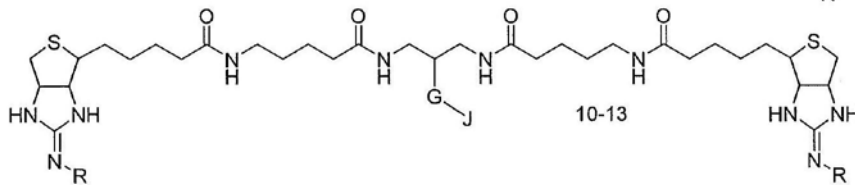
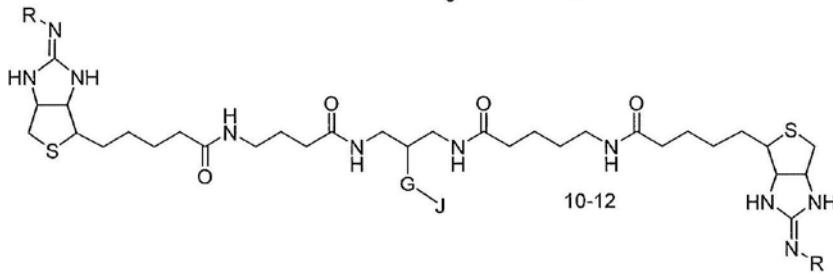
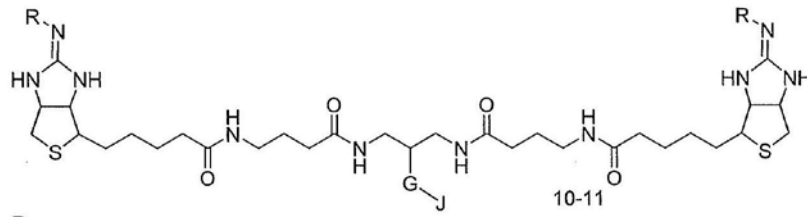
[0075]



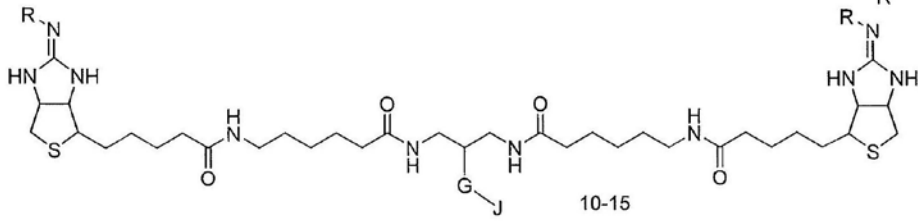
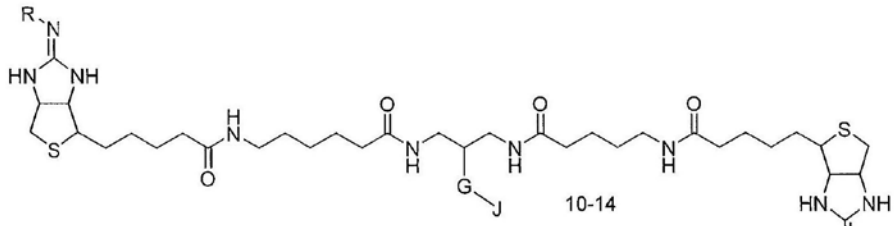
[0076] [化学式10]



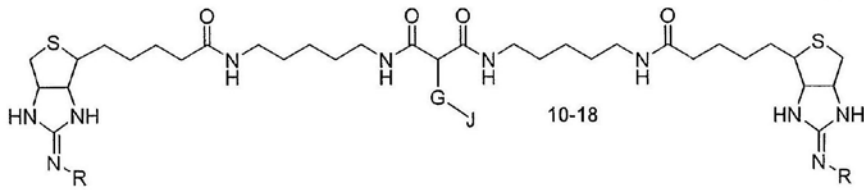
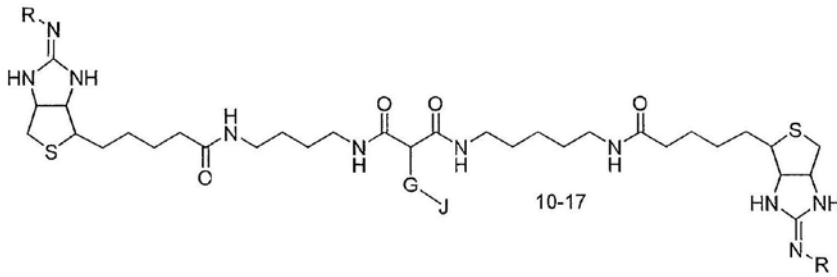
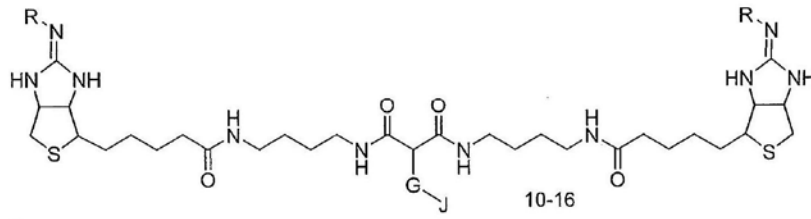
[0077]



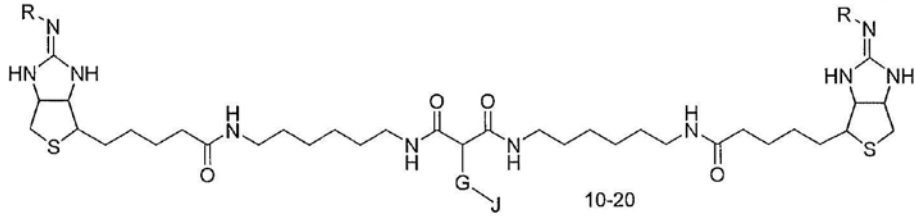
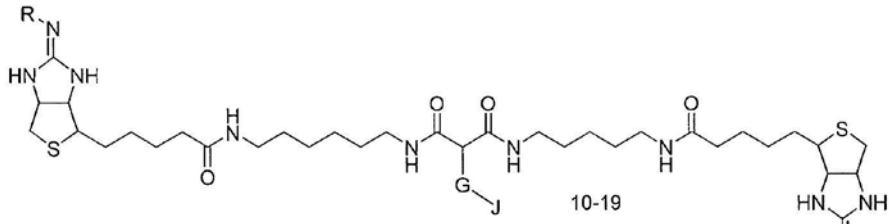
[0078] [化学式11]



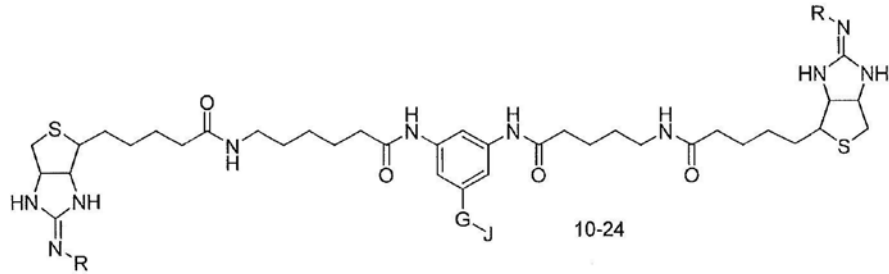
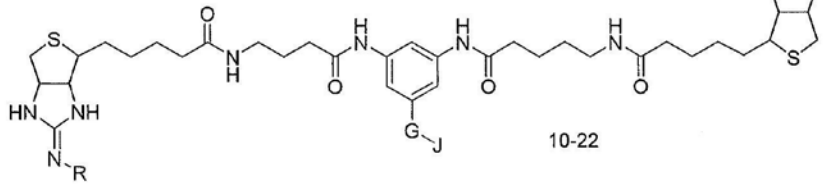
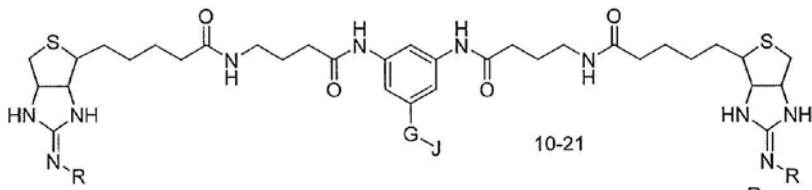
[0079]



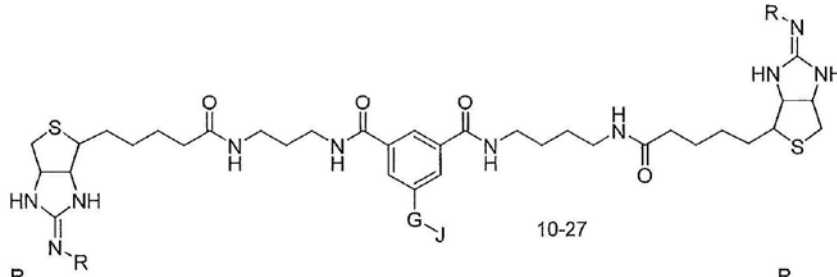
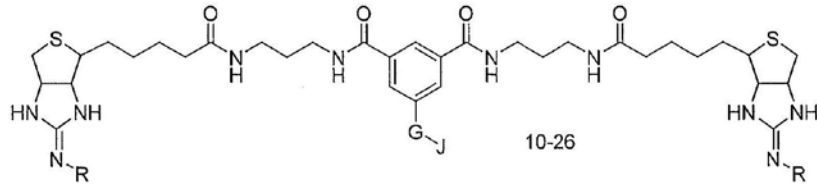
[0080] [化学式12]



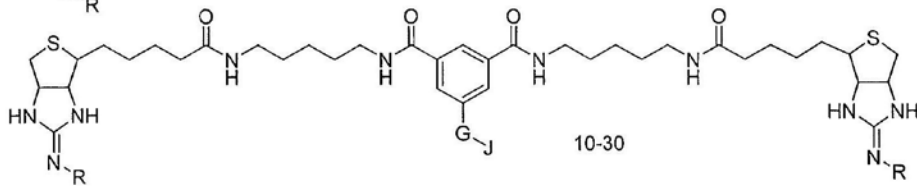
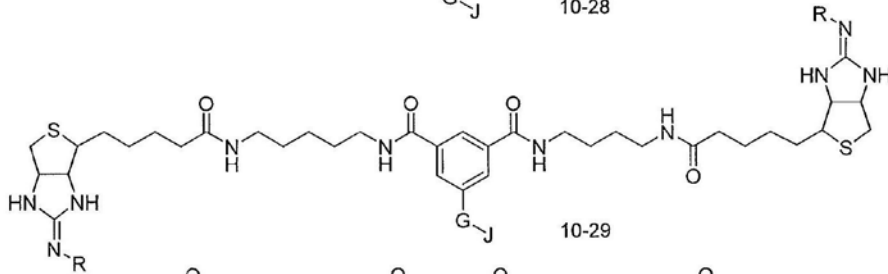
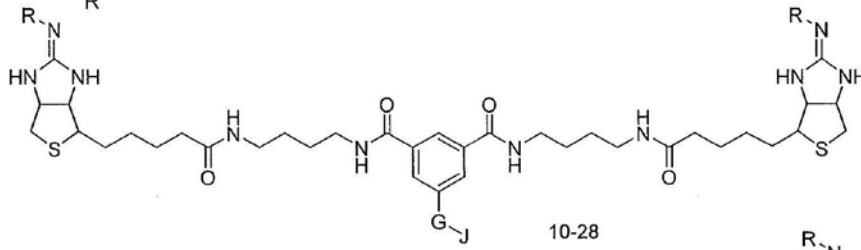
[0081]



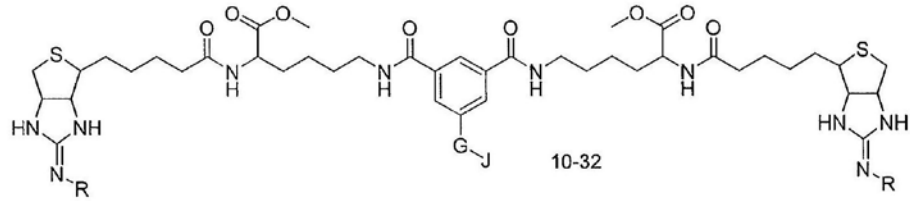
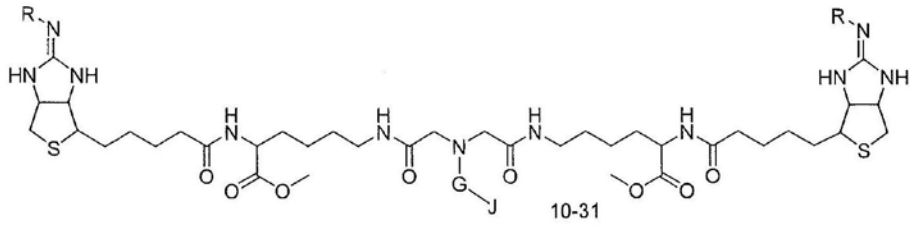
[0082] [化学式13]



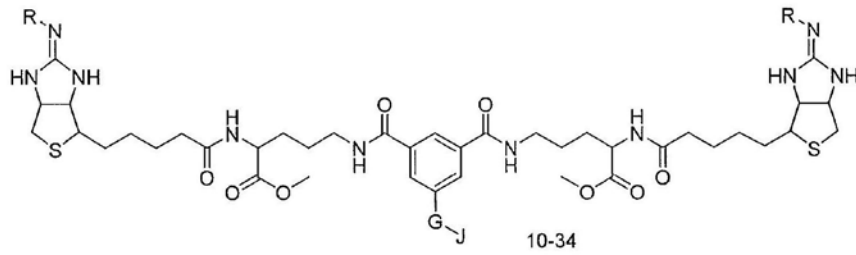
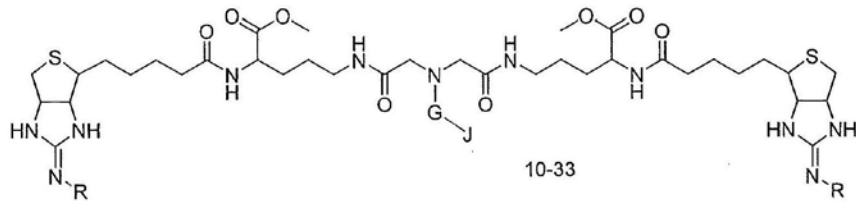
[0083]



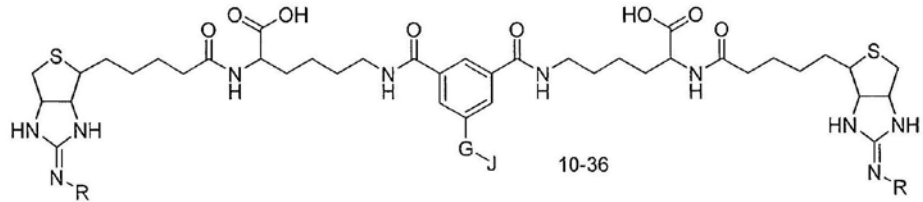
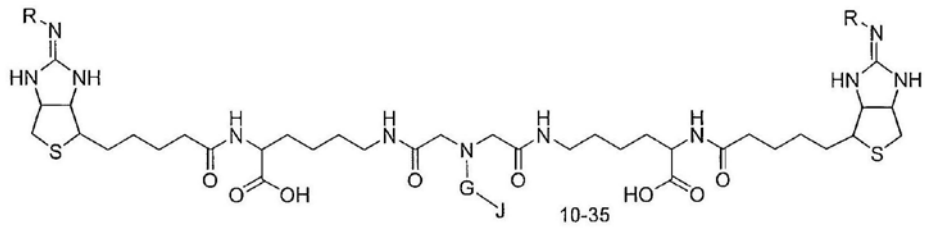
[0084] [化学式14]



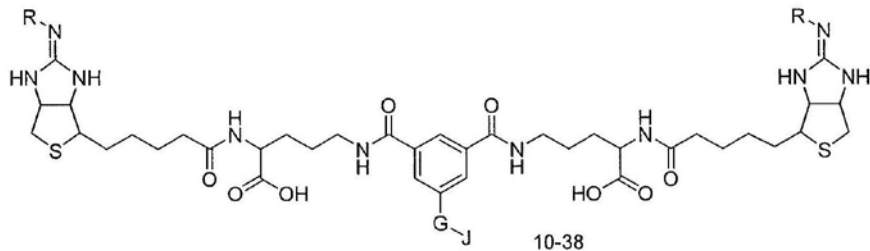
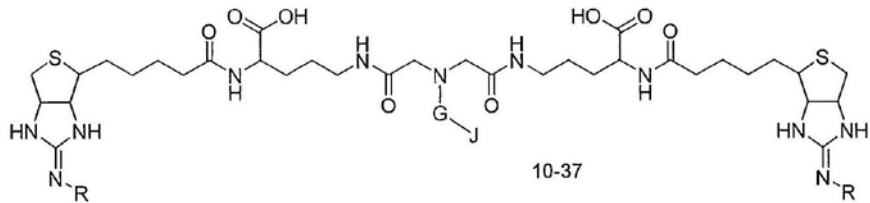
[0085]



[0086] [化学式15]



[0087]



[0088] G为将E与J连接的连接基团,由g1-g2-g3-g4-g5-g6-g7表示,g1、g2、g3、g4、g5、g6及g7优选各自独立地为从以下的表4的各栏中选择的连接基团。

[0089] [表5]

[0090] 表5

[0091]

g1	g2	g3	g4	g5	g6	g7
NHCO	(CH ₂) ₂	键合	键合	键合	键合	键合
CO	CO	(OCH ₂ CH ₂) ₃	CO	NH	(CH ₂) ₁	NH
O	Ph	O	NHCO	O	(CH ₂) ₂	O
NH	(CH ₂) ₁	Ph	(CH ₂) ₁	CO	(CH ₂) ₃	CO
(CH ₂) ₁	(CH ₂) ₃	杂环	(CH ₂) ₂	Ph	(CH ₂) ₄	
(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₁	(CH ₂) ₃	杂环	(CH ₂) ₅	
(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₅	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₄	(OCH ₂ CH ₂) ₁	(CH ₂) ₆	
(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₆	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₅	(OCH ₂ CH ₂) ₂		
(CH ₂) ₅	(OCH ₂ CH ₂) ₁	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₆	(OCH ₂ CH ₂) ₃		
(CH ₂) ₆	(OCH ₂ CH ₂) ₂	(CH ₂) ₅	(OCH ₂ CH ₂) ₁	(OCH ₂ CH ₂) ₄		
Ph	(OCH ₂ CH ₂) ₃	(CH ₂) ₆	(OCH ₂ CH ₂) ₂	(OCH ₂ CH ₂) ₅		
杂环	(OCH ₂ CH ₂) ₄	(OCH ₂ CH ₂) ₁	(OCH ₂ CH ₂) ₃	(OCH ₂ CH ₂) ₆		
键合	(OCH ₂ CH ₂) ₅	(OCH ₂ CH ₂) ₂	(OCH ₂ CH ₂) ₄	(OCH ₂ CH ₂) ₇		

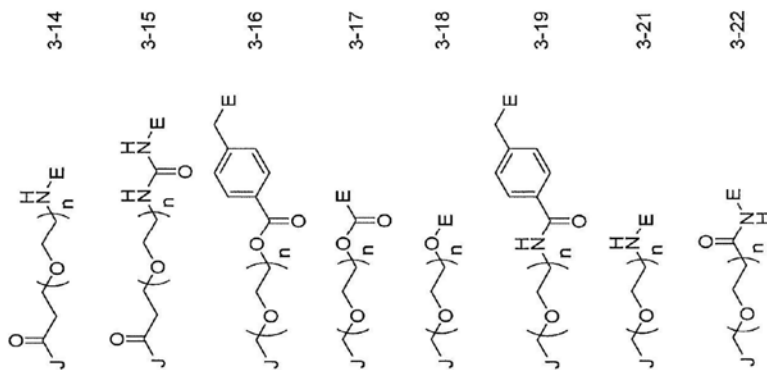
	(OCH ₂ CH ₂) ₆	(OCH ₂ CH ₂) ₄	(OCH ₂ CH ₂) ₅	(OCH ₂ CH ₂) ₈		
	(OCH ₂ CH ₂) ₇	(OCH ₂ CH ₂) ₅	(OCH ₂ CH ₂) ₆	(OCH ₂ CH ₂) ₉		
	(OCH ₂ CH ₂) ₈	(OCH ₂ CH ₂) ₆	(OCH ₂ CH ₂) ₇			
	(OCH ₂ CH ₂) ₉	(OCH ₂ CH ₂) ₇	(OCH ₂ CH ₂) ₈			
	键合	(OCH ₂ CH ₂) ₈	(OCH ₂ CH ₂) ₉			
		(OCH ₂ CH ₂) ₉				

[0092] 作为表5中的杂环,可举出例如呋喃环、嘧啶环、吡咯环、吡啶环等。

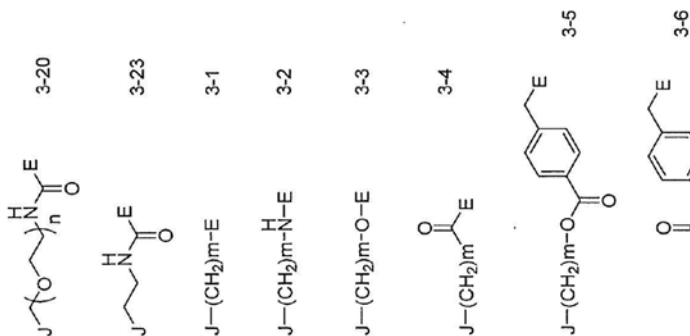
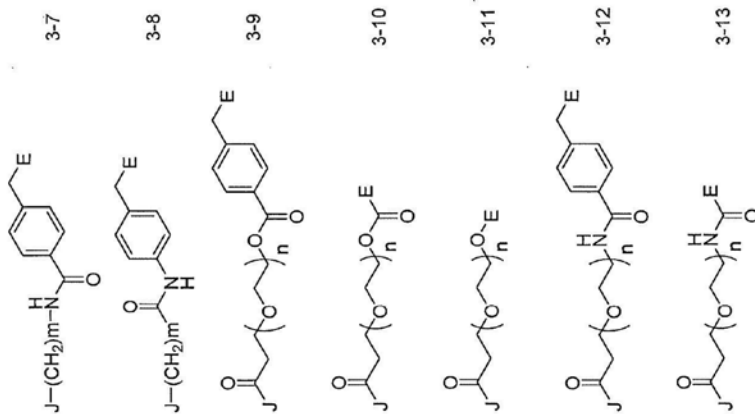
[0093] 关于作为G而优选的连接基团,可举出以下所示的通式(3-1)~(3-22)表示的连接基团。

[0094] 需要说明的是,以下的各通式中,为了表示与J及E的键合位置而示出了J及E,G为除了该J及E之外的部分。

[0095] [化学式16]



[0096]



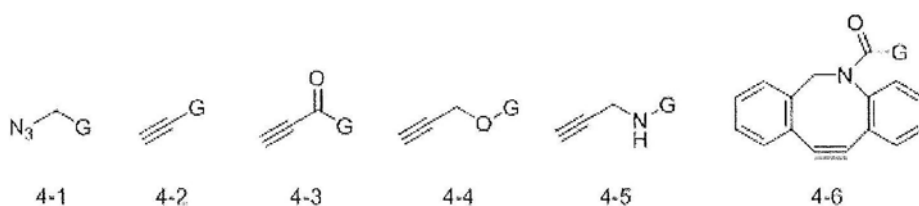
[0097] 上述通式3-1~3-22中, $-(\text{CH}_2)_m-$ 中的 m 各自独立地表示1~6的整数, $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-$ 中的 n 各自独立地表示1~9的整数。

[0098] J为用于进行点击反应的官能团。作为所述官能团,可举出叠氮基、具有炔烃结构的基团、四嗪基、反式环辛炔基等。这些中,优选叠氮基及具有炔烃结构的基团,可根据G的与J键合的部位的结构来选择使用。

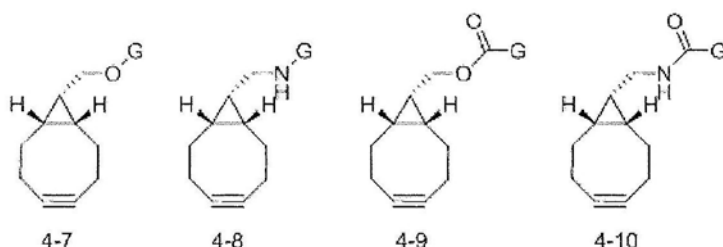
[0099] 作为具有炔烃结构的基团,可举出炔基、炔基氧基、炔基氨基等,作为这些基团中包含的炔基,可举出乙炔基、炔丙基等碳原子数为2~3的炔基。

[0100] 作为优选的叠氮基及具有炔烃结构的基团,可举出以下的式(4-1)~(4-10)表示的各基团。需要说明的是,下述各式中,标示了G的位置表示与G的键合位置。

[0101] [化学式17]



[0102]



[0103] 化学式6的化合物中,R、A、D、E、G、J的结构、取代基能够在可得到本发明的目标效果的范围内选择。

[0104] 作为R,可优选使用氢原子。

[0105] 作为A、D,进一步优选为从具备烷基链或具有取代基的烷基链的以下表6所示的6种结构中选择的一种结构。

[0106] [表6]

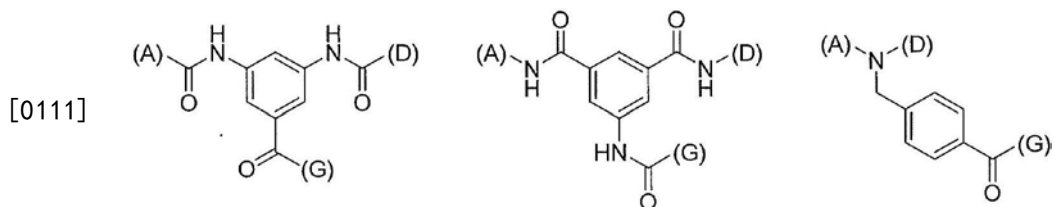
[0107] 表6

[0108]

	A, D	
(亚氨基生物素侧)	$-(\text{OH}_2)_4-$	(E侧)
	$-(\text{CH}_2)_5-$	
	$-(\text{CH}_2)_6-$	
	$-(\text{CH}_2)_7-$	
	$-\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	
	$-\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	

[0109] 作为E,进一步优选为从以二氨基苯甲酸、单氨基二苯甲酸或苄基胺为中心骨架的以下3种结构中选择的一种结构(其中,(A)表示与A的键合,(D)表示与D的键合,(G)表示与G的键合,)

[0110] [化学式18]



[0112] 作为G,进一步优选为从具有乙二醇的以下的表7中示出的6种结构中选择的一种结构。

[0113] [表7]

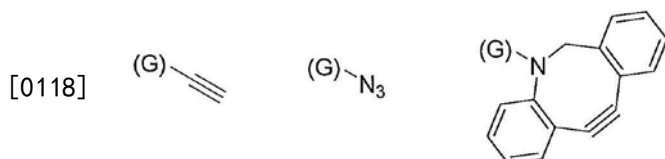
[0114] 表7

[0115]

	G	
(E侧)	-NHCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	(J侧)
	-NH(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₂ -	
	-NH(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₂ CH ₂ CONHCH ₂ -	
	-NH(CH ₂ CH ₂ O) ₃ CH ₂ CH ₂ COOCH ₂ -	
	-NHCH ₂ CH ₂ CO-	
	-CH ₂ (CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₂ CH ₂ -	

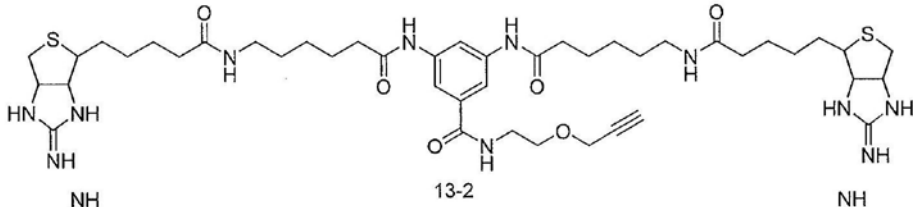
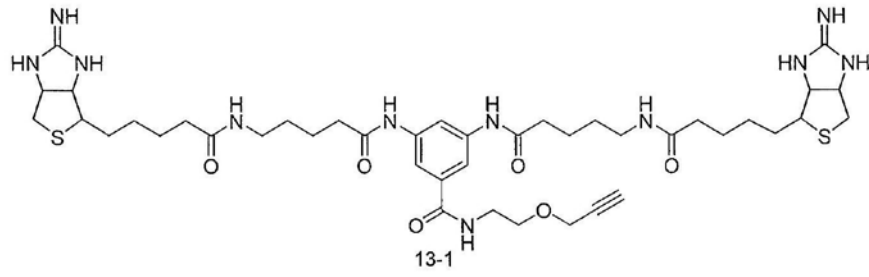
[0116] 作为J,进一步优选为从具有炔基或叠氮基的以下的3种结构中选择的一种结构(其中,(G)表示与G的键合,)

[0117] [化学式19]

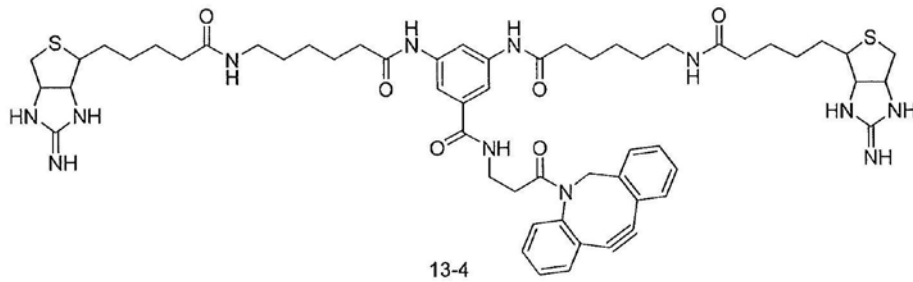
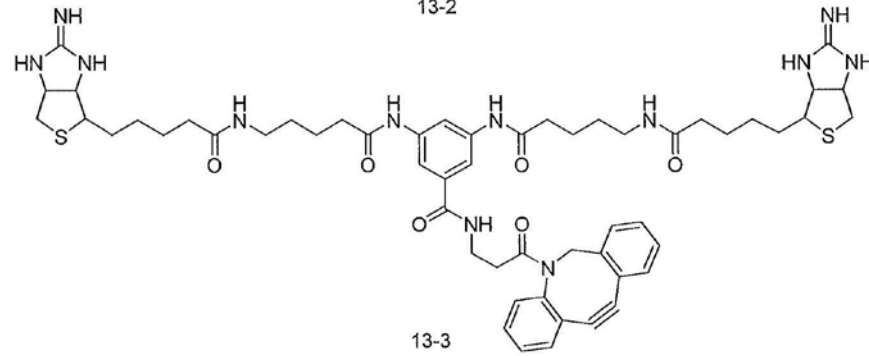


[0119] 将作为本发明涉及的双亚氨基生物素化合物而进一步优选的化合物示于以下的化合物13-1~13-23。

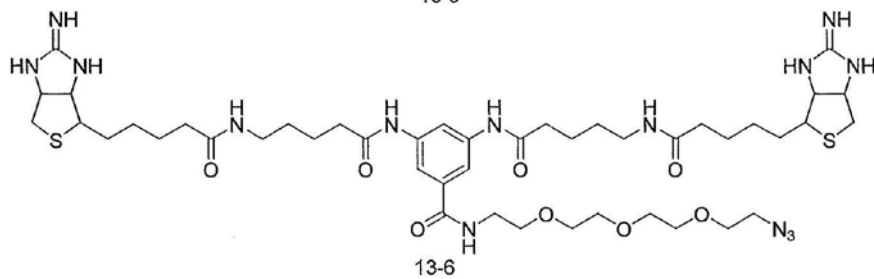
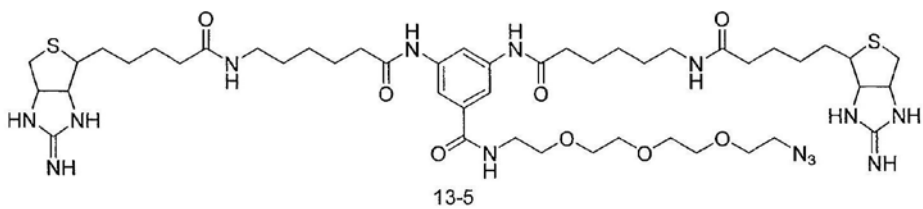
[0120] [化学式20]



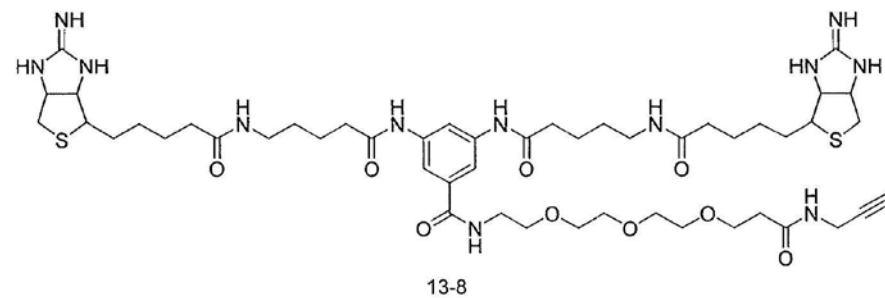
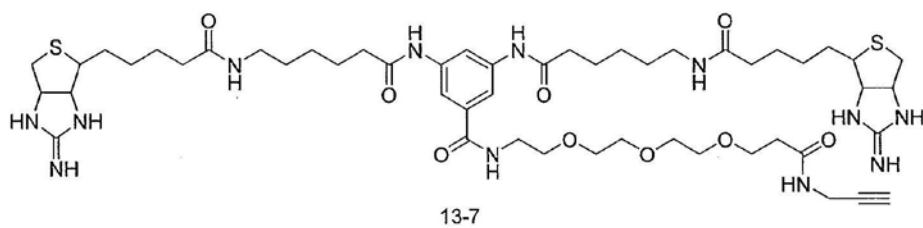
[0121]



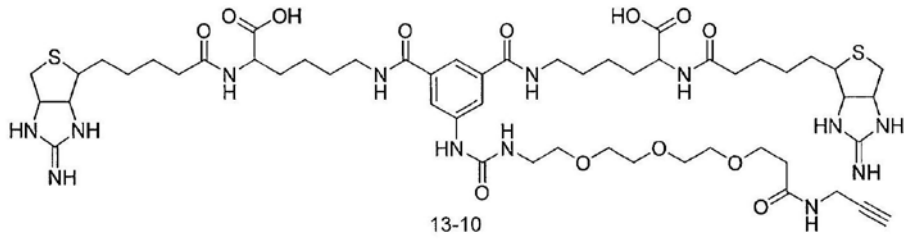
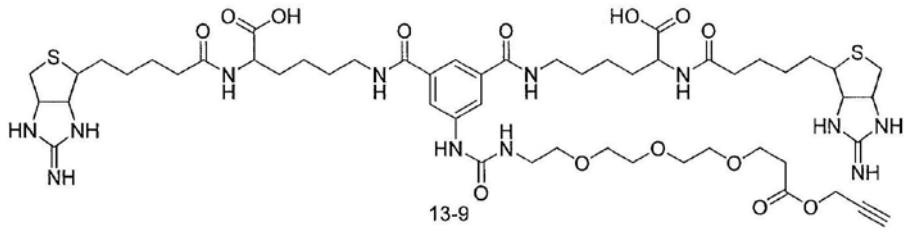
[0122] [化学式21]



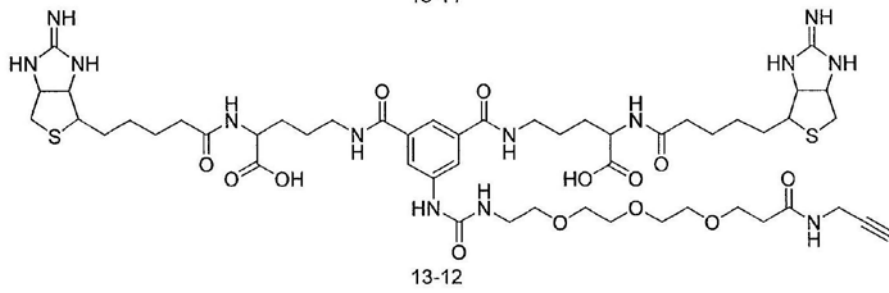
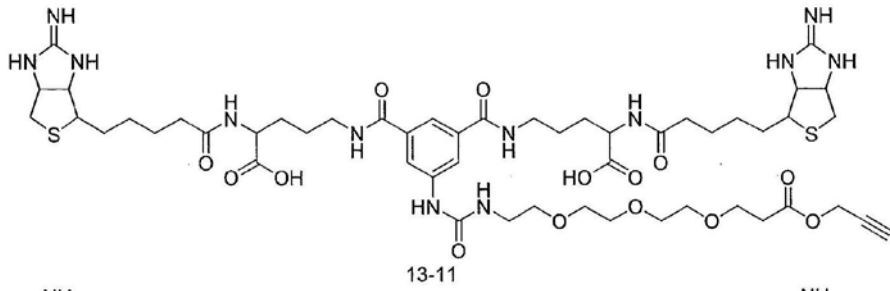
[0123]



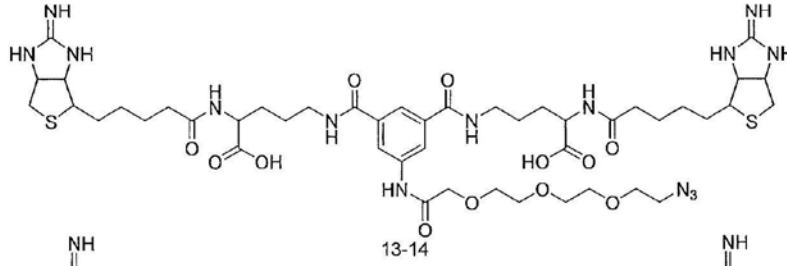
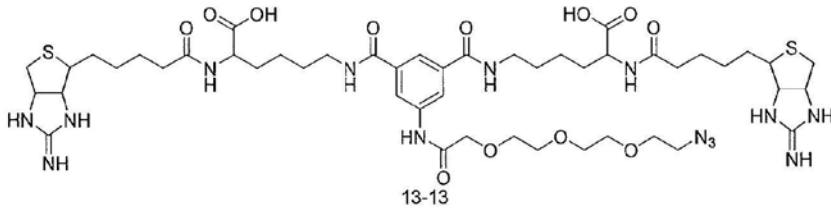
[0124] [化学式22]



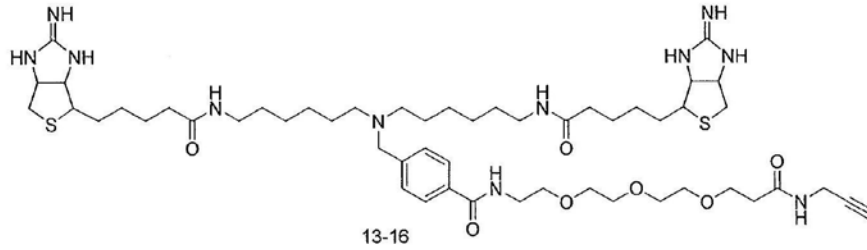
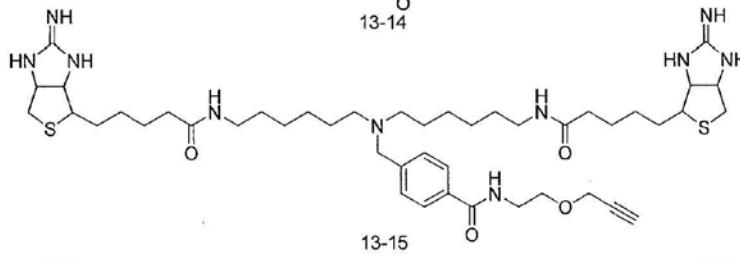
[0125]



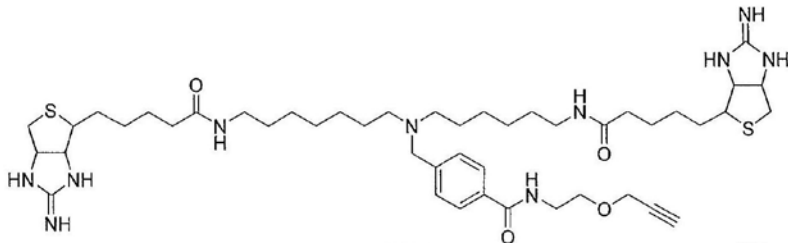
[0126] [化学式23]



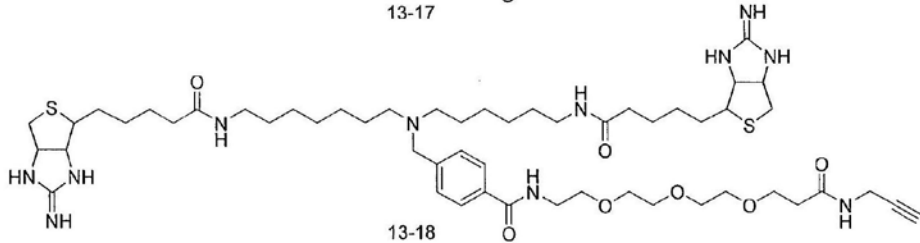
[0127]



[0128] [化学式24]

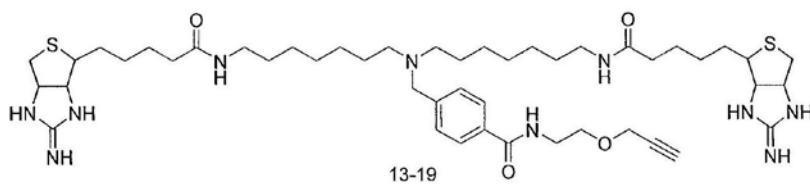


13-17

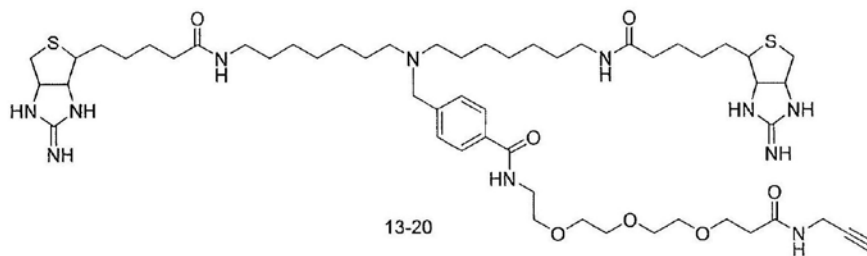


13-18

[0129]

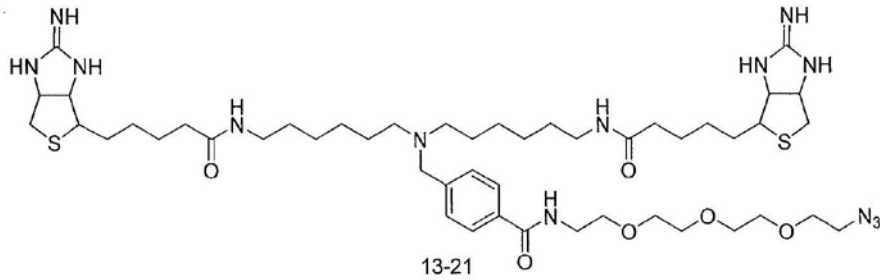


13-19

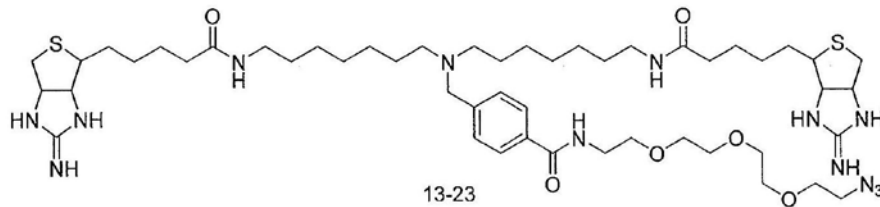
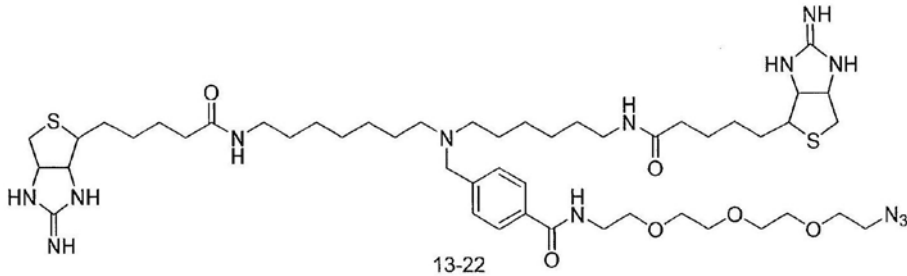


13-20

[0130] [化学式25]

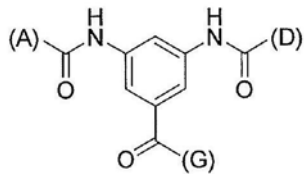


[0131]



[0132] 作为间隔基团结构的E,特别优选为以下的结构(其中,(A)表示与A的键合,(D)表示与D的键合,(G)表示与G的键合,)

[0133] [化学式26]

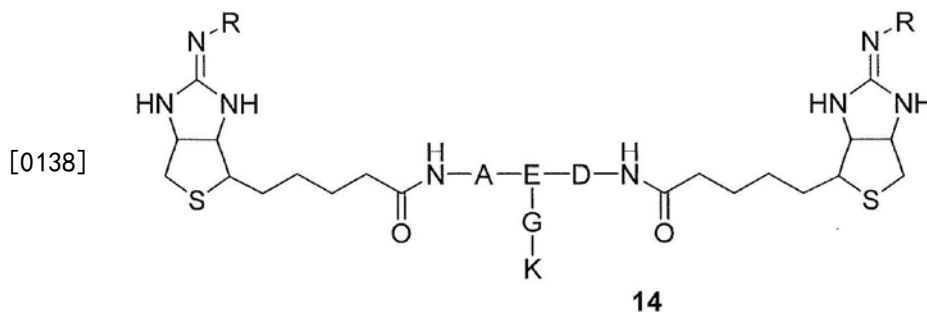


[0134]

[0135] 关于具有由上述结构形成的E作为间隔基团结构的、进一步优选的化合物,可举出上述的化合物13-1、13-2、13-4及13-6。

[0136] 本发明涉及的药物递送剂包含以下的通式14表示的药物键合双亚氨基生物素作为有效成分。

[0137] [化学式27]



[0139] (式中,A、D、E、G、R与通式9同样地定义,K表示药物。)

[0140] 就用于衍生化的药物而言,只要是具有可利用通式9的官能团J而键合于通式9的化合物的结构、且可应用于预靶向的药物即可,没有特别限制。作为药物,可举出生物活性

物质或荧光化合物。

[0141] 作为生物活性物质的具体例,可举出抗癌药、中枢神经系统用药、免疫疾病药、循环系统用药等。

[0142] 另外,作为荧光化合物的具体例,可举出香豆素(coumarin)类似物、花青(cyanine)类似物、罗丹明(rhodamine)类似物、荧光素类似物等。

[0143] 对于药物递送剂而言,除了通式9表示的化合物之外,可包含制剂用的载体、赋形剂、溶剂等稀释剂等。利用药物递送剂,可进行药物向位于包含人在内的动物等生物体内或生物体外的经链霉亲和素标记化的物质或部位的递送。

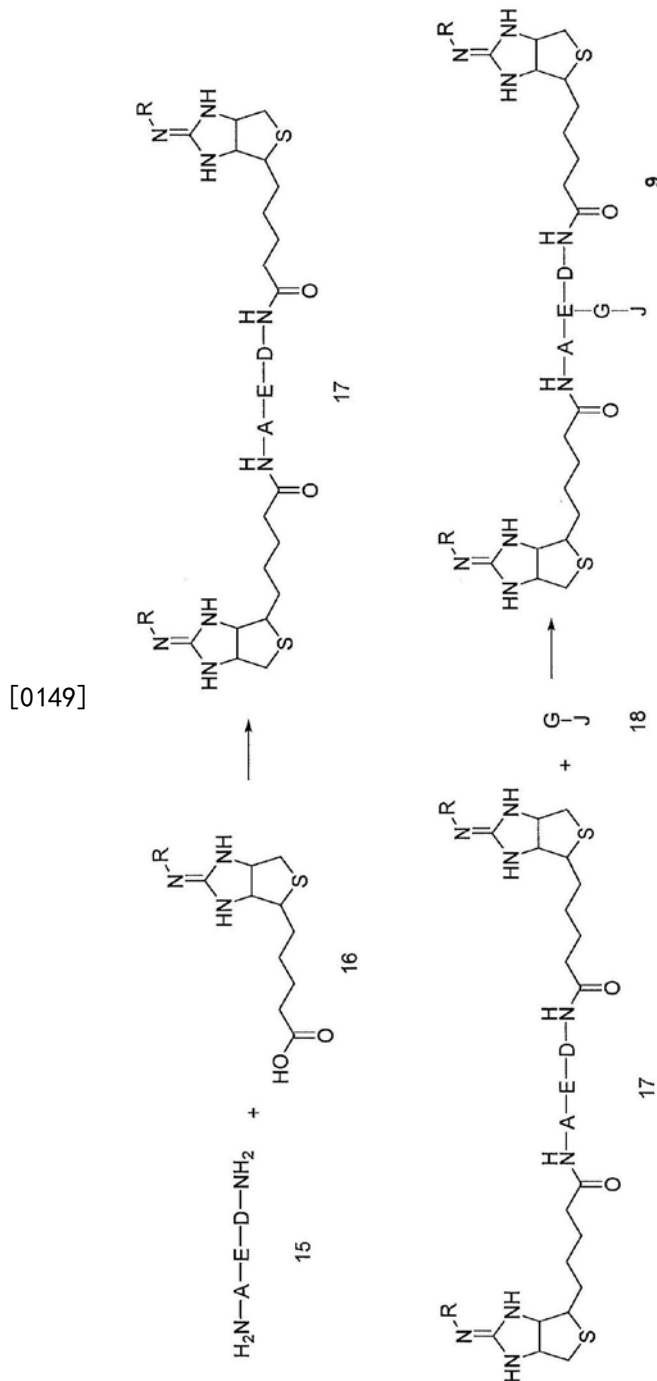
[0144] 以下,对通式9表示的化合物的制造方法进行说明。

[0145] 通式9的结构中的酯键、酰胺键可通过以下的反应形成。

[0146] 通过通式15表示的胺与通式16表示的羧酸的缩合,可形成通式17的酰胺。

[0147] 另外,通式9的结构中的E与G的酰胺键或酯键可通过通式17与18的缩合而形成。

[0148] [化学式28]



[0150] 以下,对可应用于通式9的制造的缩合反应的条件进行说明。

[0151] 作为缩合反应中使用的溶剂,可使用N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、四氢呋喃、四氢吡喃、二氯甲烷、1,4-二氧杂环己烷、氯仿、甲苯、苯中的任一种或将它们中的2种以上合并使用。

[0152] 作为溶剂,优选使用N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷、1,4-二氧杂环己烷中的任一种或将它们中的2种以上合并使用。

[0153] 作为溶剂,更优选将N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷或1,4-二氧杂环己烷作为单一溶剂使用。

[0154] 作为溶剂,进一步优选将N,N-二甲基甲酰胺、乙腈或四氢呋喃作为单一溶剂使用。

[0155] 作为缩合反应的缩合剂,可使用碳二亚胺系缩合剂(例如,N,N'-二环己基碳二亚胺、N,N'-二异丙基碳二亚胺、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐等)、苯并三唑系缩合剂(例如,0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐等)、三唑系缩合剂(例如,4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓(morpholinium)氯化物等)、脲鎓型缩合剂(例如,(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代乙叉氨基氧基)二甲基氨基-吗啉代-碳鎓六氟磷酸盐等)中的任一种或将它们中的2种以上合并使用。

[0156] 作为缩合剂,优选使用碳二亚胺系缩合剂、苯并三唑系缩合剂、三唑系缩合剂、脲鎓型缩合剂中的任一种。

[0157] 作为缩合剂,更优选使用碳二亚胺系缩合剂、苯并三唑系缩合剂、脲鎓型缩合剂中的任一种。

[0158] 作为缩合剂,进一步优选使用0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐、(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代乙叉氨基氧基)二甲基氨基-吗啉代-碳鎓六氟磷酸盐中的任一种。

[0159] 在缩合反应中的羧酸的活化中,可使用酰卤(例如,酰氯、酰氟、酰溴等)、活性酯(例如,N-羟基琥珀酰亚胺酯、N-羟基磺基琥珀酰亚胺酯、1-酰基氧基-7-氮杂苯并三唑、1-酰基氧基苯并三唑等)中的至少1种。

[0160] 在羧酸的活化中,优选使用酰卤、琥珀酸酯、活性酯中的至少1种。

[0161] 在羧酸的活化中,更优选使用酰氯、N-羟基琥珀酰亚胺酯、N-羟基磺基琥珀酰亚胺酯中的至少1种。

[0162] 在羧酸的活化中,进一步优选使用酰氯、N-羟基琥珀酰亚胺酯中的至少1种。

[0163] 作为缩合反应的添加剂,可使用叔胺(例如,三乙基胺、二异丙基乙基胺、三甲基胺等)、4-二甲基氨基吡啶、咪唑中的任一种或将它们中的2种以上合并使用。

[0164] 作为添加剂,优选使用三乙基胺、二异丙基乙基胺、三甲基胺、4-二甲基氨基吡啶中的任一种或将它们中的2种以上合并使用。

[0165] 作为添加剂,更优选使用三乙基胺、二异丙基乙基胺、三甲基胺、4-二甲基氨基吡啶中的任一种。

[0166] 作为添加剂,进一步优选使用三乙基胺或二异丙基乙基胺。

[0167] 缩合反应的反应温度可从-78℃以上且150℃以下、优选0℃以上且150℃以下、进一步优选0℃以上且50以下的范围中选择。

[0168] 作为缩合反应的反应基质浓度,可从0.001mol/L~无溶剂的范围、优选0.01mol/L~10mol/L的范围中选择。

[0169] 缩合反应的反应时间可从1分钟~100小时的范围、进一步优选30分钟~24小时的范围中选择。

[0170] 在缩合反应的纯化中,可使用结晶化、过滤洗涤、硅胶柱色谱法、凝胶过滤色谱法等。

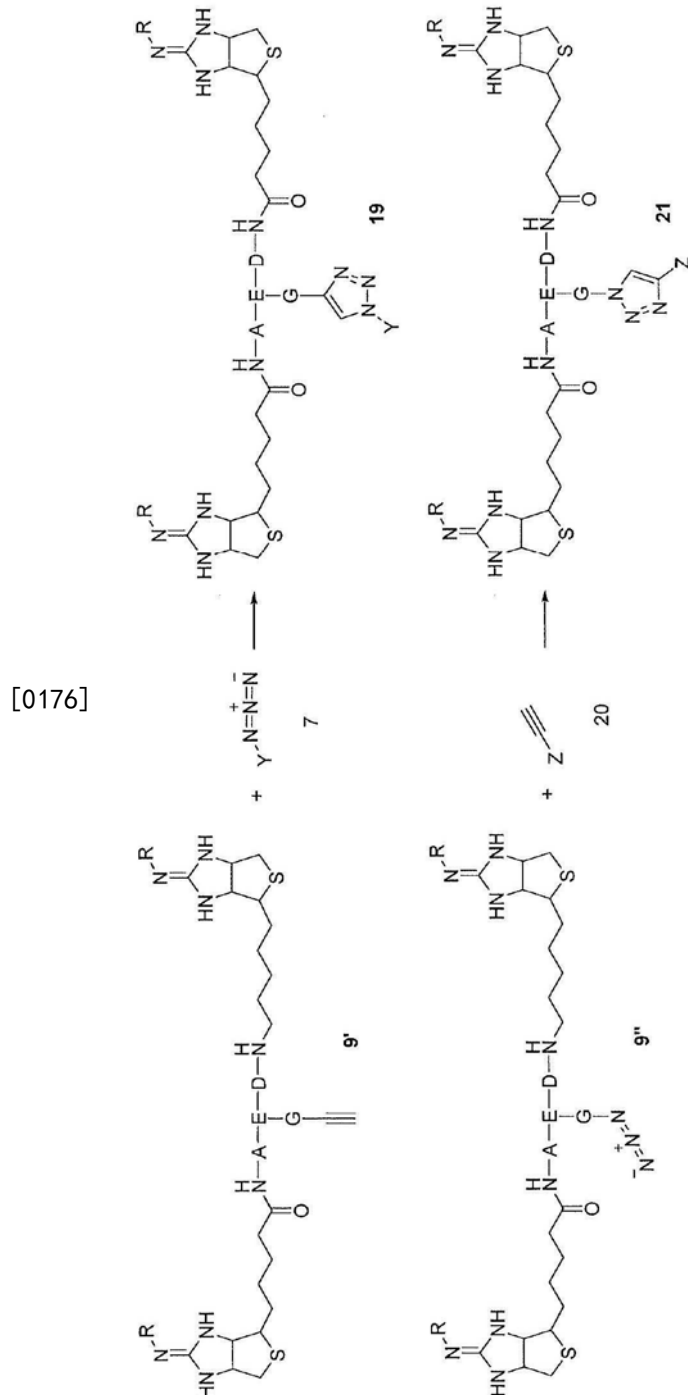
[0171] 作为优选的纯化方法,使用结晶化、过滤洗涤及硅胶柱色谱法中的至少1种。

[0172] 以下,对通式14表示的药物递送用的化合物的制造方法进行说明。

[0173] 通式14的G与K之间的键合可通过以下的反应形成。

[0174] 例如,通式9'的结构中的J为炔烃的情况下,通过使通式7表示的叠氮化物反应,从而形成通式18表示的结构。或者,通式9'的结构中的J为叠氮化物的情况下,通过使通式19表示的叠氮化物反应,从而形成通式20表示的结构。(其中,Y、Z表示与炔烃或叠氮化物键合的生物活性物质、荧光化合物的结构)

[0175] [化学式29]



[0177] 以下,对可应用于通式14的制造的环化反应的条件进行说明。

[0178] 作为环化反应中使用的溶剂,可使用N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、四氢呋喃、四氢吡喃、二氯甲烷、1,4-二氧杂环己烷、二甲基亚砷、氯仿、甲苯、苯、水、乙酸、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇中的任一种或将它们中的2种以上合并使用。

[0179] 作为溶剂,优选使用N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、氯仿、甲苯、苯、水、乙酸、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇中的任一种或将它们中的2种以上合并使用。

[0180] 作为溶剂,更优选使用N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、1,4-二氧杂环己烷、水、乙酸、甲醇、乙醇、叔丁醇中的任一种或将它们中的2种以上合并使用。

[0181] 作为溶剂,进一步优选使用N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、1,4-二氧杂环己烷、水、乙酸、乙醇、叔丁醇中的任一种。

[0182] 作为环化反应中使用的催化剂,可使用一价的铜盐(例如,氯化亚铜(I)、溴化亚铜(I)、碘化亚铜(I)、乙酸亚铜(I)等)、二价的铜盐(例如,氯化铜(II)、溴化铜(II)、碘化铜(II)、乙酸铜(II)、硫酸铜(II)等)、银盐(氯化银、溴化银、碘化银、乙酸银等)、钪盐中的任一种或将它们中的2种以上合并使用。

[0183] 或者,也可在不添加催化剂的情况下进行环化反应。

[0184] 作为催化剂,优选使用一价的铜盐、二价的铜盐、银盐中的任一种或将它们中的2种以上合并使用。

[0185] 作为催化剂,进一步优选使用氯化亚铜(I)、溴化亚铜(I)、碘化亚铜(I)、乙酸亚铜(I)、氯化铜(II)、溴化铜(II)、碘化铜(II)、乙酸铜(II)、硫酸铜(II)中的任一种。

[0186] 作为环化反应的添加剂,可使用抗坏血酸、抗坏血酸钠、抗坏血酸钾、抗坏血酸钙中的任一种或将它们中的2种以上合并使用。或者,也可在不添加添加剂的情况下进行环化反应。

[0187] 作为添加剂,优选使用抗坏血酸、抗坏血酸钠、抗坏血酸钾中的任一种。

[0188] 作为添加剂,进一步优选使用抗坏血酸钠。

[0189] 环化反应的反应温度可从-78℃以上且150℃的范围、优选0℃以上且100℃以下的范围、进一步优选0℃以上且60℃以下的范围中选择。

[0190] 环化反应的反应基质浓度可从0.001mol/L~无溶剂的范围、优选0.01mol/L~10mol/L的范围中选择。

[0191] 环化反应的反应时间可从1分钟~168小时的范围、优选30分钟~24小时的范围中选择。

[0192] 环化反应的纯化中,可使用结晶化、过滤洗涤、硅胶柱色谱法、凝胶过滤色谱法。

[0193] 作为优选的纯化方法,使用结晶化、过滤洗涤、硅胶柱色谱法中的至少1种。

[0194] 实施例

[0195] 以下,记载本发明的实施例,但本发明不受它们的限制。NMR分析值使用日本电子公司制EX-270(270MHz)来测定。

[0196] 对于HPLC分析而言,在以下的2个条件下进行分析。

[0197] (分析条件A)

[0198] • 柱:YMC-Pack ODS-AM 150*6mm

[0199] • 流速:1mL/min.

[0200] • 柱温:40℃

[0201] • 检测波长:254nm

[0202] • 流动相:0.1%三氟乙酸水溶液/乙腈

[0203] (分析条件B)

[0204] • 柱:YMC Triart C18 75*2mm

[0205] • 流速:0.3mL/min.

[0206] • 柱温:35℃

[0207] • 检测波长:254nm

[0208] • 流动相:0.1%三氟乙酸水溶液/乙腈

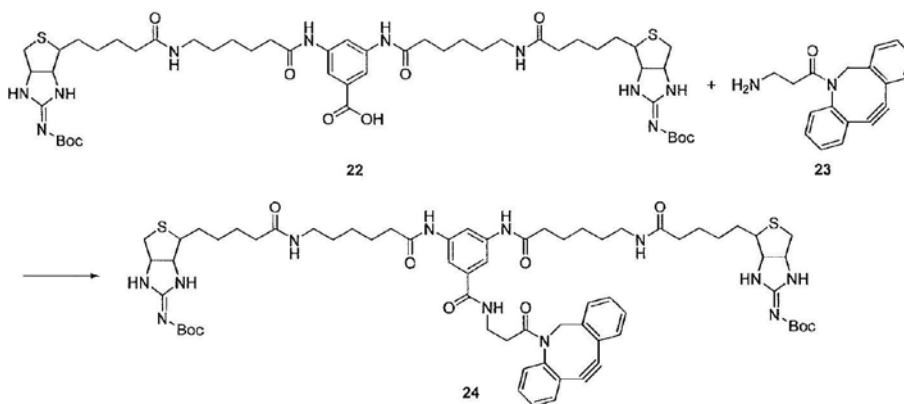
[0209] 对于梯度条件而言,例如记载为0.1%三氟乙酸水溶液/乙腈=85/15(12分钟)35/65,表示下述条件:将0.1%三氟乙酸水溶液从85%经12分钟减少至35%,然后恢复至85%。

[0210] 以下,以合成流程(反应式)的形式记载实施例。

[0211] [实施例1-1]

[0212] (双(Boc-亚氨基生物素)化合物24的合成)

[0213] [化学式30]



[0214]

[0215] 向135mg (0.13mmol) 的双(Boc-亚氨基生物素) 22中添加1mL的脱水二甲基甲酰胺,进而添加22mg (1.05当量) 的羰基二咪唑。于40℃进行1小时搅拌,添加已溶解于0.7mL的脱水氯仿中的36mg (1当量) 的胺23 (Sigma-Aldrich, CAS No;1255942-06-3),于室温进行5小时搅拌。反应结束后,进行减压浓缩,添加10mL的氯仿,用0.1N盐酸调节至pH 5。生成沉淀物,将水和氯仿除去。将沉淀物溶解于甲醇中,用硫酸镁干燥,进行浓缩,得到残余物。用硅胶柱(氯仿/甲醇=20/1~5/1)进行纯化,得到128mg的酰胺24。(收率75%)

[0216] (目标反应产物的分析值)

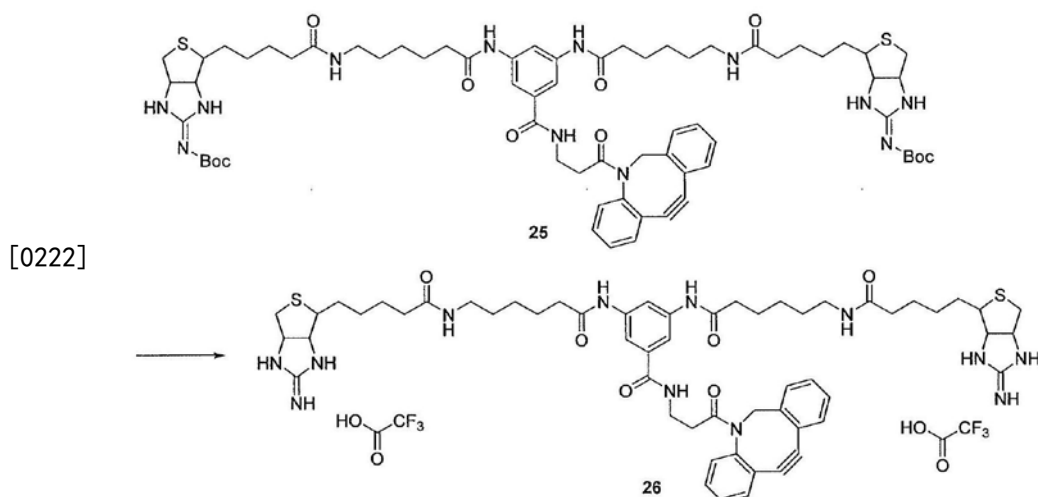
[0217] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 8.2 (1H, br. t), 8.0 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.75 (2H, t), 7.3-7.7 (12H, m), 5.05 (1H, d), 4.55-4.65 (2H, m), 4.3-4.4 (3H, m), 4.1 (1H, m), 3.64 (1H, d), 3.4-3.5 (4H, m), 3.2-3.3 (2H, m), 3.16 (4H, d), 2.95-3.1 (4H, br. t), 2.8-2.9 (4H, m), 2.5-2.6 (1H, m), 2.2-2.35 (4H, t), 2.0-2.1 (4H, t), 1.8-2.0 (1H, m), 1.2-1.7 (24H, m), 1.4 (18H, s)

[0218] HPLC保留时间(分析条件A):14.7分钟(0.1%三氟乙酸水溶液/乙腈=85/15(18分钟)5/95)

[0219] [实施例1-2]

[0220] (双亚氨基生物素化合物26的合成)

[0221] [化学式31]



[0223] 向实施例1-1中合成的15mg (11.6 μ mol) 的酰胺25中添加0.5mL的三氟乙酸,于室温进行1小时搅拌。通过于60 $^{\circ}$ C将反应液减压浓缩,从而得到13.3mg的双亚氨基生物素26的三氟乙酸盐。(收率95%)

[0224] (目标反应产物的分析值)

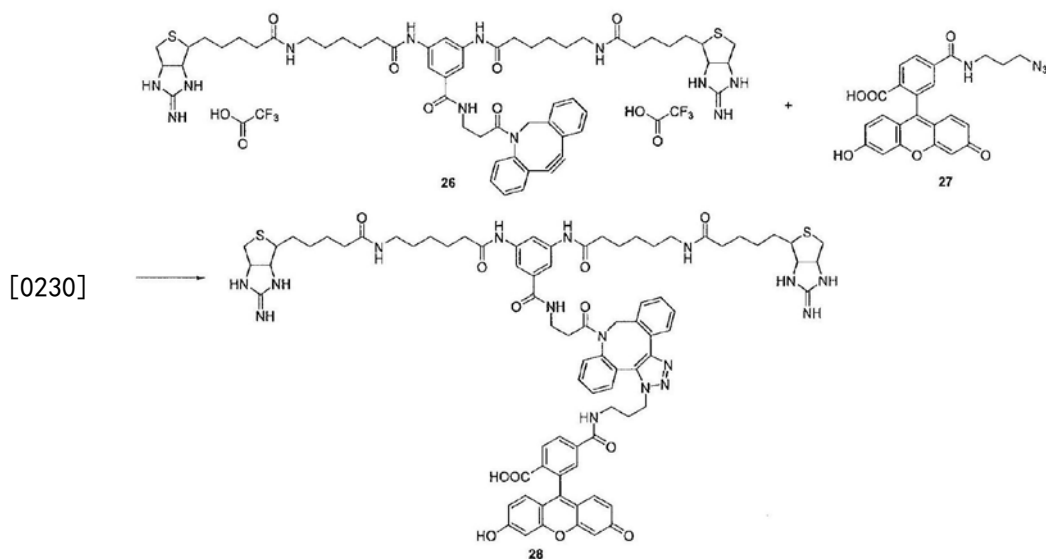
[0225] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 10.0 (2H, s) , 8.2 (1H, br. t) , 8.0 (1H, s) , 7.95 (1H, s) , 7.75 (2H, t) , 7.72-7.3 (15H, m) , 5.05 (1H, d) , 4.61-4.55 (2H, m) , 4.47-4.40 (3H, m) , 4.19 (1H, m) , 3.60 (1H, d) , 3.53-3.43 (4H, m) , 3.34-3.22 (2H, m) , 3.16 (4H, d) , 3.11-2.89 (4H, br. t) , 2.82-2.75 (4H, m) , 2.61-2.57 (1H, m) , 2.30 (4H, t) , 2.05 (4H, t) , 1.98-1.90 (1H, m) , 1.72-1.27 (24H, m)

[0226] HPLC保留时间(分析条件A) : 10.3分钟 (0.1%三氟乙酸水溶液/乙腈=85/15 (18分钟) 5/95)

[0227] [实施例1-3]

[0228] (双亚氨基生物素-荧光素化合物28的合成)

[0229] [化学式32]



[0231] 将实施例1-2中合成的13mg (12 μ mol) 的双亚氨基生物素26的三氟乙酸盐溶解于1mL的脱水二甲基甲酰胺中,添加0.72mL的氯仿溶液。进而,添加11mg (2当量) 的6-羧基荧光

素叠氮化物27的氯仿溶液。于室温搅拌一夜,然后,于60℃将反应液减压浓缩。用2mL的1当量盐酸水溶液将残余物洗涤两次,然后进行减压干燥,得到非晶状的25mg的双亚氨基生物素-荧光素28。

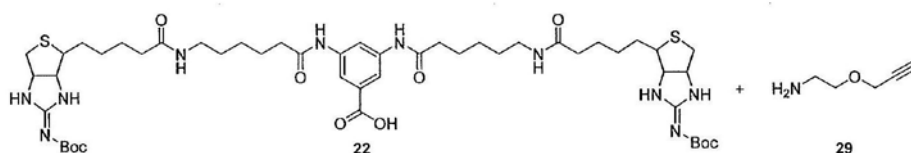
[0232] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 10.4 (1H, br. s) , 10.0 (2H, s) , 8.3 (3H, m) , 8.1 (1H, d) , 8.0 (1H, s) , 7.95 (1H, s) , 7.75 (2H, t) , 7.72-7.3 (15H, m) , 7.53 (1H, d) , 7.00 (1H, d) , 6.46 (1H, d) , 6.22 (3H, m) , 6.11 (1H, d) , 5.05 (2H, m) , 4.61-4.55 (2H, m) , 4.47-4.40 (3H, m) , 4.19 (1H, m) , 3.60 (1H, d) , 3.53-3.43 (6H, m) , 3.34-3.22 (2H, m) , 3.16 (4H, d) , 3.11-2.89 (4H, br. t) , 2.82-2.75 (4H, m) , 2.62-2.57 (3H, m) , 2.30 (4H, t) , 2.05 (4H, t) , 1.98-1.90 (1H, m) , 1.72-1.27 (24H, m)

[0233] HPLC保留时间(分析条件A) : 12.6分钟 (0.1%三氟乙酸水溶液/乙腈=85/15 (18分钟) 5/95)

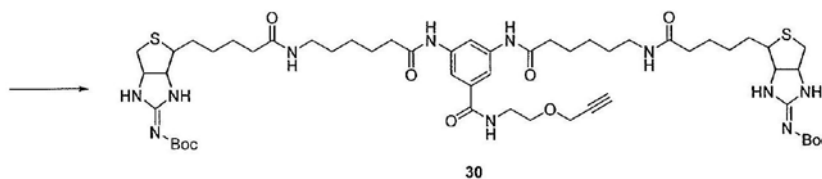
[0234] [实施例2-1]

[0235] (双(Boc-亚氨基生物素)化合物30的合成)

[0236] [化学式33]



[0237]



[0238] 代替实施例1-1中135mg的双(Boc-亚氨基生物素)22和36mg的胺23的使用,而使用500mg (0.49mmol) 的双(Boc-亚氨基生物素)22和36mg (1.27等量) 的胺29,按照实施例1-1记载的合成法进行反应,得到128mg的双(Boc-亚氨基生物素)30。(收率49%)

[0239] (目标反应产物的分析值)

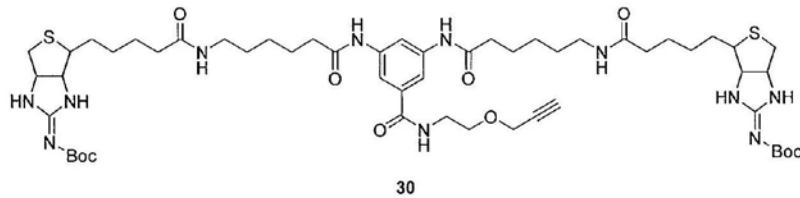
[0240] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 9.97 (2H, s) , 8.4 (1H, br. t) , 8.0 (1H, s) , 7.95 (1H, s) , 7.74 (2H, t) , 7.65 (3H, d) , 4.6-4.5 (2H, m) , 4.35-4.25 (2H, m) , 4.16 (2H, d) , 4.1 (1H, m) , 3.56 (2H, t) , 3.45-3.35 (3H, m) , 3.25-3.15 (1H, m) , 2.95-3.1 (4H, br. q) , 2.9-2.75 (4H, m) , 2.45-2.2 (4H, t) , 2.1-2.0 (4H, t) , 1.2-1.7 (24H, m) , 1.4 (18H, s)

[0241] HPLC保留时间(分析条件A) : 11.3分钟 (0.1%三氟乙酸水溶液/乙腈=85/15 (12分钟) 5/95)

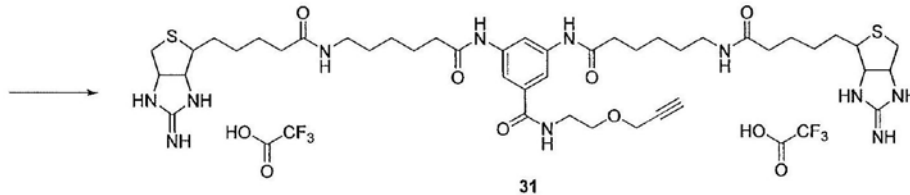
[0242] [实施例2-2]

[0243] (双亚氨基生物素化合物31的合成)

[0244] [化学式34]



[0245]



[0246] 代替实施例1-2中15mg (11.6 μ mol) 的酰胺25的使用, 而使用实施例2-1中合成的15mg (13.5 μ mol) 的双(Boc-亚氨基生物素)-乙炔30, 按照实施例1-2记载的合成法进行反应, 得到13.8mg的双亚氨基生物素31的三氟乙酸盐。(收率100%)

[0247] (目标反应产物的分析值)

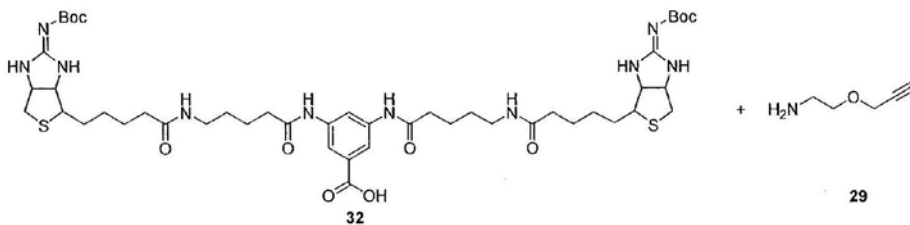
[0248] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 9.99 (2H, s), 8.40 (1H, t), 8.35 (2H, s), 8.09 (1H, s), 7.79 (2H, t), 7.70 (4H, br. s), 7.66 (2H, s), 4.65-4.61 (2H, m), 4.47-4.42 (2H, m), 4.16 (2H, d), 3.56 (2H, t), 3.45-3.38 (3H, m), 3.27-3.20 (2H, m), 3.06 (4H, q), 2.94-2.73 (4H, m), 2.31 (4H, t), 2.06 (4H, t), 1.71-1.24 (24H, m)

[0249] HPLC保留时间(分析条件A): 9.68分钟(0.1%三氟乙酸水溶液/乙腈=85/15(12分钟) 5/95)

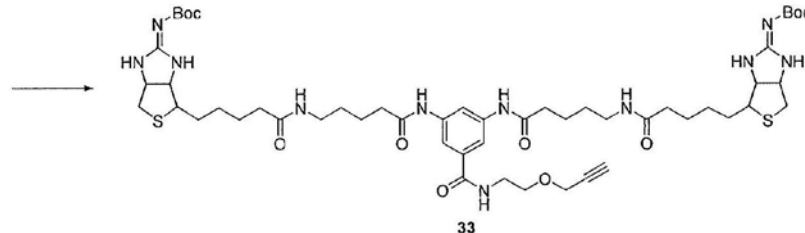
[0250] [实施例3-1]

[0251] (双(Boc-亚氨基生物素)化合物33的合成)

[0252] [化学式35]



[0253]



[0254] 代替实施例1-1中135mg的双(Boc-亚氨基生物素)22和36mg的胺23的使用, 而使用355mg (355 μ mol) 的双(Boc-亚氨基生物素)32和55.2 μ L (1.5当量) 的胺29, 按照实施例1-1记载的合成法进行反应, 得到55.6mg的作为目标反应产物的双(Boc-亚氨基生物素)33。(收率15%)

[0255] (目标反应产物的分析值)

[0256] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 9.99 (2H, s), 8.39 (1H, br. t), 8.07 (1H, s), 7.93 (2H, s), 7.77 (2H, t), 7.65 (4H, br. s), 4.53-4.84 (2H, m), 4.27-4.23 (2H, m), 4.17 (2H, d), 3.56 (2H, t),

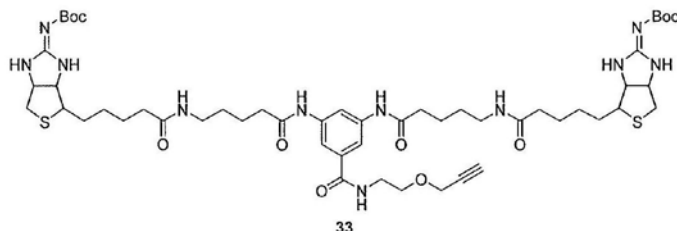
3.44-3.38 (3H, m), 3.21-3.14 (2H, m), 3.09-3.01 (4H, br. q), 2.83-2.80 (4H, m), 2.31 (4H, t), 2.05 (4H, t), 1.62-1.42 (20H, m), 1.36 (18H, s)

[0257] HPLC保留时间(分析条件B):4.99分钟(0.1%三氟乙酸水溶液/乙腈=85/15(7分钟) 5/95)

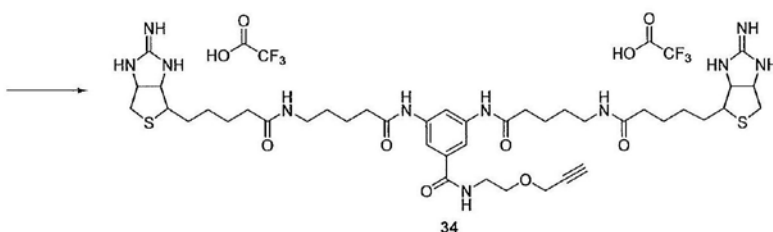
[0258] [实施例3-2]

[0259] (双亚氨基生物素化合物34的合成)

[0260] [化学式36]



[0261]



[0262] 代替实施例1-2中15mg (11.6 μ mol) 的酰胺25的使用,而使用实施例3-1中合成的5.1mg (4.7 μ mol) 的双(Boc-亚氨基生物素) 33,按照实施例1-2记载的合成法进行反应,得到5.2mg的双亚氨基生物素34的三氟乙酸盐。(收率100%)

[0263] (目标反应产物的分析值)

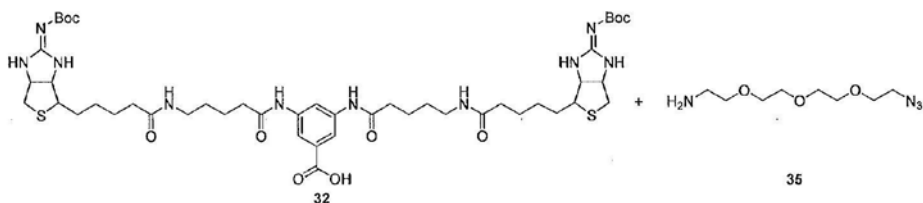
[0264] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 10.00 (2H, s), 8.40 (1H, t), 8.35 (2H, s), 8.07 (1H, s), 7.79 (2H, t), 7.70 (4H, br. s), 7.66 (2H, s), 4.66-4.61 (2H, m), 4.47-4.42 (2H, m), 4.16 (2H, d), 3.56 (2H, t), 3.45-3.39 (3H, m), 3.27-3.20 (2H, m), 3.05 (4H, q), 2.94-2.73 (4H, m), 2.31 (4H, t), 2.06 (4H, t), 1.71-1.24 (20H, m)

[0265] HPLC保留时间(分析条件B):3.76分钟(0.1%三氟乙酸水溶液/乙腈=85/15(7分钟) 5/95)

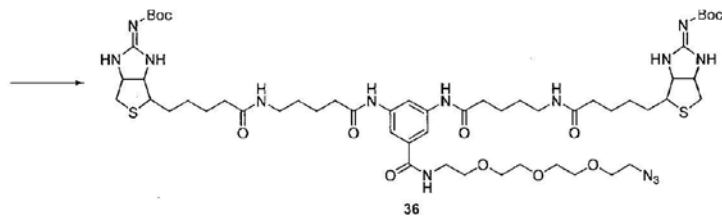
[0266] [实施例4-1]

[0267] (双(Boc-亚氨基生物素)-叠氮化物化合物36的合成)

[0268] [化学式37]



[0269]



[0270] 代替实施例1-1中135mg的双(Boc-亚氨基生物素)22和36mg的胺23的使用,而使用50mg(50 μ mol)的双(Boc-亚氨基生物素)32和15.0 μ L(1.5当量)的胺35,按照实施例1-1记载的合成法进行反应,得到16.0mg的双(Boc-亚氨基生物素)-叠氮化物36。(收率27%)

[0271] (目标反应产物的分析值)

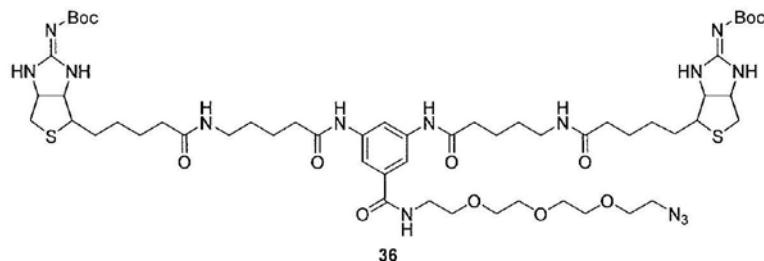
[0272] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6):10.0(2H,s),8.35(1H,t),8.05(1H,s),7.93(2H,s),7.77(2H,t),7.66(4H,m),4.55(2H,m),4.27(2H,m),3.54-3.51(12H,m),3.39-3.37(2H,m),3.18-3.16(2H,m),3.06-3.04(4H,m),2.83-2.75(4H,m),2.30(4H,t),2.05(4H,t),1.70-1.41(22H,m),1.35(18H,s)

[0273] HPLC保留时间(分析条件B):5.64分钟(0.1%三氟乙酸水溶液/乙腈=85/15(7分钟)20/80)

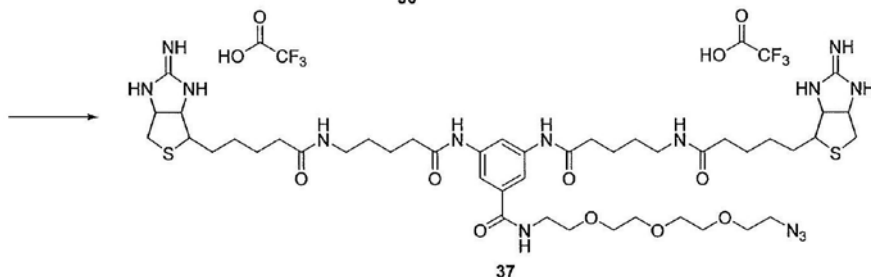
[0274] [实施例4-2]

[0275] (双亚氨基生物素-叠氮化物化合物37的合成)

[0276] [化学式38]



[0277]



[0278] 代替实施例1-2中15mg(11.6 μ mol)的酰胺25的使用,而使用实施例4-1中合成的16mg(13 μ mol)的双(Boc-亚氨基生物素)-叠氮化物36,按照实施例1-2记载的合成法进行反应,得到14.5mg的双亚氨基生物素-叠氮化物37的三氟乙酸盐。(收率100%)

[0279] (目标反应产物的分析值)

[0280] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6):10.00(2H,s),8.47-8.44(1H,m),8.35(1H,m),8.21(2H,m),

8.05 (1H,m) , 7.81-7.76 (5H,m) , 7.67 (2H,d) , 4.66-4.61 (2H,m) , 4.47-4.42 (2H,m) , 3.60-3.50 (12H,m) , 3.57 (2H,m) , 3.25 (2H,m) , 3.05 (4H,q) , 2.94-2.75 (4H,m) , 2.31 (4H,t) , 2.06 (4H,t) , 1.71-1.24 (22H,m)

[0281] HPLC保留时间(分析条件B):4.34分钟(0.1%三氟乙酸水溶液/乙腈=85/15(7分钟) 20/80)。