

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2019年10月3日(03.10.2019)



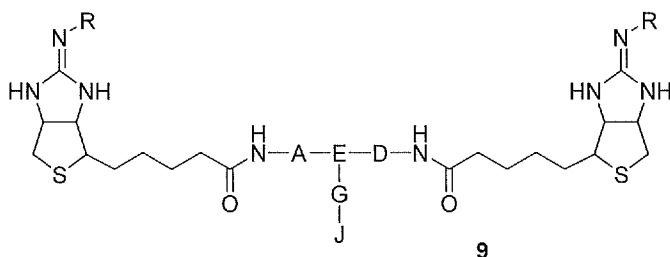
(10) 国際公開番号

WO 2019/189867 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61K 47/54 (2017.01) C07D 519/00 (2006.01)  
A61K 45/00 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2019/014284
- (22) 国際出願日: 2019年3月29日(29.03.2019)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2018-069302 2018年3月30日(30.03.2018) JP
- (71) 出願人: 三井化学株式会社 (MITSUI CHEMICALS, INC.) [JP/JP]; 〒1057122 東京都港区東新橋一丁目5番2号 Tokyo (JP). 国立大学法人東京大学 (THE UNIVERSITY OF TOKYO) [JP/JP]; 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 Tokyo (JP). サヴィッド・セラピューティクス株式会社 (SAVID THERAPEUTICS INC.) [JP/JP]; 〒1040054 東京都中央区勝どき2丁目1-11 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 鈴木 常司 (SUZUKI Tsuneji); 〒2990265 千葉県袖ヶ浦市長浦580-32 三井化学株式会社内 Chiba (JP). 真野 昂裕 (MANO Kosuke); 〒2990265 千葉県袖ヶ浦市長浦580-32 三井化学株式会社内 Chiba (JP). 戸谷 由之 (TOTANI Yoshiyuki); 〒2990265 千葉県袖ヶ浦市長浦580-32 三井化学株式会社内 Chiba (JP). 清水 洋平 (SHIMIZU Yohei); 〒0600808 北海道札幌市北区北8条西5丁目 国立大学法人北海道大学内 Hokkaido (JP). 杉

(54) Title: USE OF BIS-IMINOBIOTIN COMPOUND FOR DRUG DELIVERY PURPOSES

(54) 発明の名称: ビスイミノビオチン化合物の薬物送達用の用途



(57) Abstract: The technical problem of the present invention is to provide a bis-iminobiotin compound which has a structure that enables the easy bonding of a bis-iminobiotin moiety to a drug or a fluorescent compound and is useful for the delivery of a drug to a streptavidin-labeled substance. The bis-iminobiotin compound that can solve the technical problem of the present invention is represented by general formula 9. (In the formula, A, D and E independently represent a spacer capable of bonding two bicyclo rings to each other, wherein E represents a structure that may be branched, each of A, D and E may have a substituent, and A, D and E may together form a cyclic structure; J represents a functional group for achieving a click reaction; G represents a spacer capable of bonding E to J; and R represents a hydrogen atom, an acetyl group, a benzyl group, a trifluoroacetyl group or a Boc group.)

(57) 要約: 本発明の技術課題は、ビスイミノビオチン部分と薬剤や蛍光化合物を簡便に結合するための構造を有する、ストレプトアビジンで標識化された物質への薬物送達用として有用なビスイミノビオチン化合物を提供することにある。本発明の技術課題を達成するビスイミノビオチン化合物は、下記一般式9で表される。(式中、A、D、Eは2つのビシクロ環を結合するスペーサーであり、Eは分岐をとることのできる構造を表し、それぞれ置換基を有してもよく、環構造を形成してもよい。Jはクリック反応を行うための官能基を表し、GはEとJを結合するスペーサーを表し、Rは、水素、アセチル基、ベンジル基、トリフルオロアセチル基またはBoc基を表す。)

山 暁(SUGIYAMA Akira); 〒1138654 東京都文  
京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京  
大学内 Tokyo (JP). 塚越 雅信(TSUKAGOSHI  
Masanobu); 〒1040054 東京都中央区勝どき2  
丁目1-1-1 サヴィッド・セラピューテ  
ィックス株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人:宮崎 昭夫, 外(MIYAZAKI Teruo et al.);  
〒1080014 東京都港区芝5丁目26番24  
号 田町スクエア3階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保  
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,  
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,  
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,  
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,  
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,  
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,  
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保  
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,  
MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,  
TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,  
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,  
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,  
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

## 明 細 書

発明の名称：ビスイミノピオチン化合物の薬物送達用の用途

### 技術分野

[0001] 本発明は、医薬の分野で有用な化合物である、ビスイミノピオチン化合物の薬物送達用の用途に関する。

### 背景技術

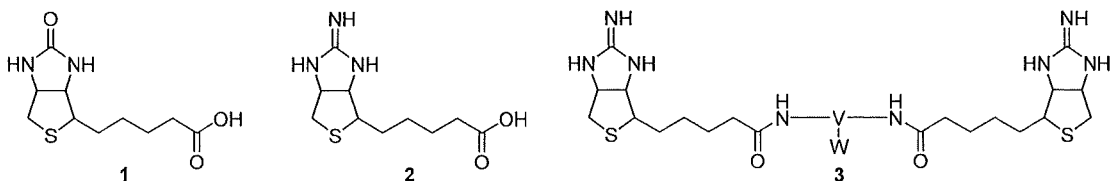
[0002] ビオチン（下記式1で表される）は生体内に存在する分子の一つであり、ストレプトアビジンと強固に結合する（ $K_d = 10^{-15}$  M）ことが知られ、生物学的研究に広く用いられている。

これらの強力な相互作用を利用し、結合力が調整された改変型ビスビオチンとストレプトアビジンを利用した医薬への利用が知られている。

イミノピオチン（下記式2で表される）は改変型ビオチンの一つであり、ビオチンの環状ウレア構造が環状グアニジンとなった化合物である。イミノピオチンはストレプトアビジンとの結合力を調整できる構造として用いられ、さらに一般式3で表されるビスイミノピオチン化合物が、プレターゲティング医薬に利用可能な構造として知られている（特許文献1）。

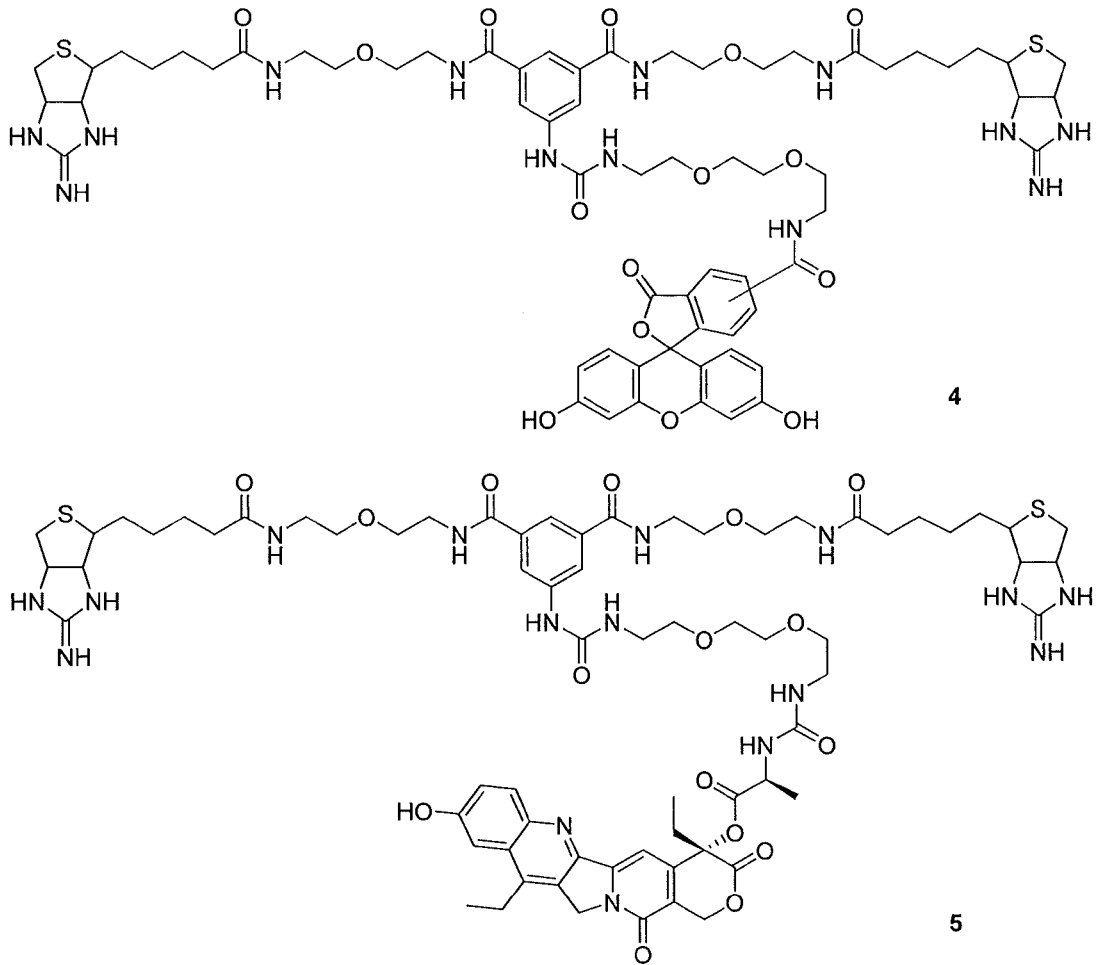
現在までに、一般式3で表されるビスイミノピオチン化合物のスペーサーVに結合する側鎖Wにはポリエチレングリコールやアミド結合を有するものがあり、その末端には蛍光化合物や薬剤の有効成分としての化合物を結合するためのアミンやカルボン酸を有するものが報告されている。しかしこれらの末端に蛍光化合物などを付ける際に、反応性の高い官能基を保護し、後から脱保護する必要があった。

[0003] [化1]



[0004] 例えば、特許文献1記載の以下の式4、式5で表されるビスイミノピオチン化合物は分子内に蛍光団や薬剤を有しており、プレターゲティング法に基づくドラッグデリバリーや診断技術に有用であると報告されている。しかしそれらの分子の合成には多段階を要し、合成終盤での官能基選択的な修飾や保護基の着脱が問題となる場合がある。

[0005] [化2]



[0006] そのため、ビスイミノピオチン部分は共通で末端のみを簡便に変換可能な化合物の開発が必要であった。そこで、ビスイミノピオチン化合物の合成が多段階となり、工業的生産の観点からは改良の余地があり、ビスイミノピオチン部分と薬剤や蛍光化合物をより簡便に結合する手法が求められていた。

先行技術文献

## 特許文献

[0007] 特許文献1：国際公開第2015/125820号

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0008] しかしながら、ビスイミノビオチン部分と薬剤や蛍光化合物を簡便に結合するための手法は、従来技術には開示されていないのが現状である。

本発明の技術課題は、ビスイミノビオチン部分と薬剤や蛍光化合物を簡便に結合するための構造を有する、ストレプトアビジンで標識化された物質への薬物送達用として有用なビスイミノビオチン化合物を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

[0009] 本発明の課題を解決するために、本発明者らはK. B. Sharplessにより定義されるクリック反応を利用した分子デザインを考案した。

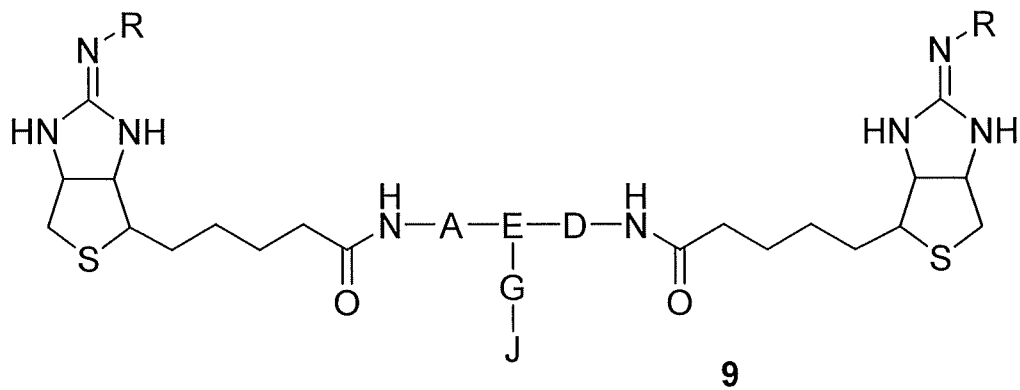
クリック反応の中でアルキンとアジド基を反応させトリアゾールを形成するヒュスゲン環化は最も用いられる反応の一つである。ビスイミノビオチン末端にアルキンやアジド基を有した化合物を合成することで、煩雑な保護基の着脱なしで側鎖の末端を簡便に修飾することが可能になると考えた。

本発明者は、以上の点に基づいて本発明にかかるビスイミノビオチン化合物の分子構造を得て本発明を完成した。

本発明にかかるビスイミノビオチン化合物は、下記一般式9で表されることを特徴とする。

[0010]

[化3]

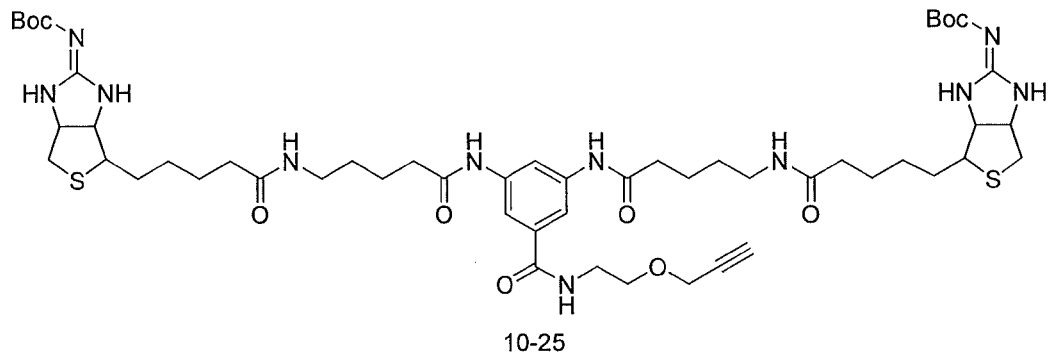
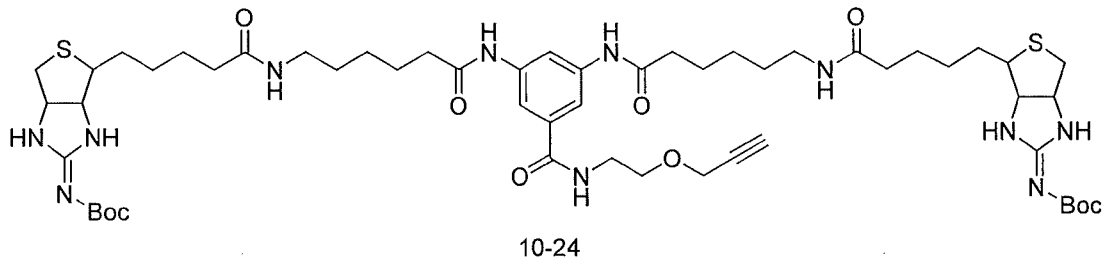


[0011] (式中、A、D、Eは2つのビシクロ環を結合するスペーサーであり、Eは分岐をとることのできる構造を表し、それぞれ置換基を有してもよく、環構造を形成してもよい。Jはクリック反応を行うための官能基を表し、GはEとJを結合するスペーサーを表し、Rは、水素、アセチル基、ベンジル基、トリフルオロアセチル基またはターシャリーブトキシカルボニル[以下、Boc]基を表す。)

但し、以下の化合物10-24及び化合物10-25は、上記一般式9で示されるビスイミノビオチン化合物から除かれる。

[0012]

[化4]



[0013] 上記一般式9で表されるビスイミノビオチン化合物は、ストレプトアビジンで標識化された物質への薬物送達用基材として有用である。

上記一般式9で表されるビスイミノビオチン化合物に薬物を結合させて得られる、薬物結合ビスイミノビオチン化合物は、ストレプトアビジンで標識化された物質への薬物送達剤としての使用することができる。

上記一般式9で表されるビスイミノビオチン化合物を用いる、ストレプトアビジンで標識化された物質への薬物送達方法は、薬物送達用基材に薬物を結合させること、該薬物が結合した薬物送達用基材を前記ストレプトアビジンで標識化された物質に結合させて、該薬物送達用基材を介して前記ストレプトアビジンで標識化された物質に該薬物を結合すること、を含み、

前記薬物送達用基材が、上記一般式9で表されるビスイミノビオチン化合物である、ことを特徴とする。

上記一般式9で表されるビスイミノビオチン化合物は、ストレプトアビジンで標識化された物質への薬物送達用の薬物送達剤の製造方法における、薬物送達用基材として使用することができる。

上記一般式 9 で表されるビスイミノビオチン化合物を用いる、ストレプトアビジンで標識化された物質への薬物送達用の薬物送達剤の製造方法は、一般式 9 で表されるビスイミノビオチン化合物に官能基 J を利用して薬物を結合させること、を含むことを特徴とする。

薬物としては、生物活性物質又は蛍光化合物を用いることができる。

### 発明の効果

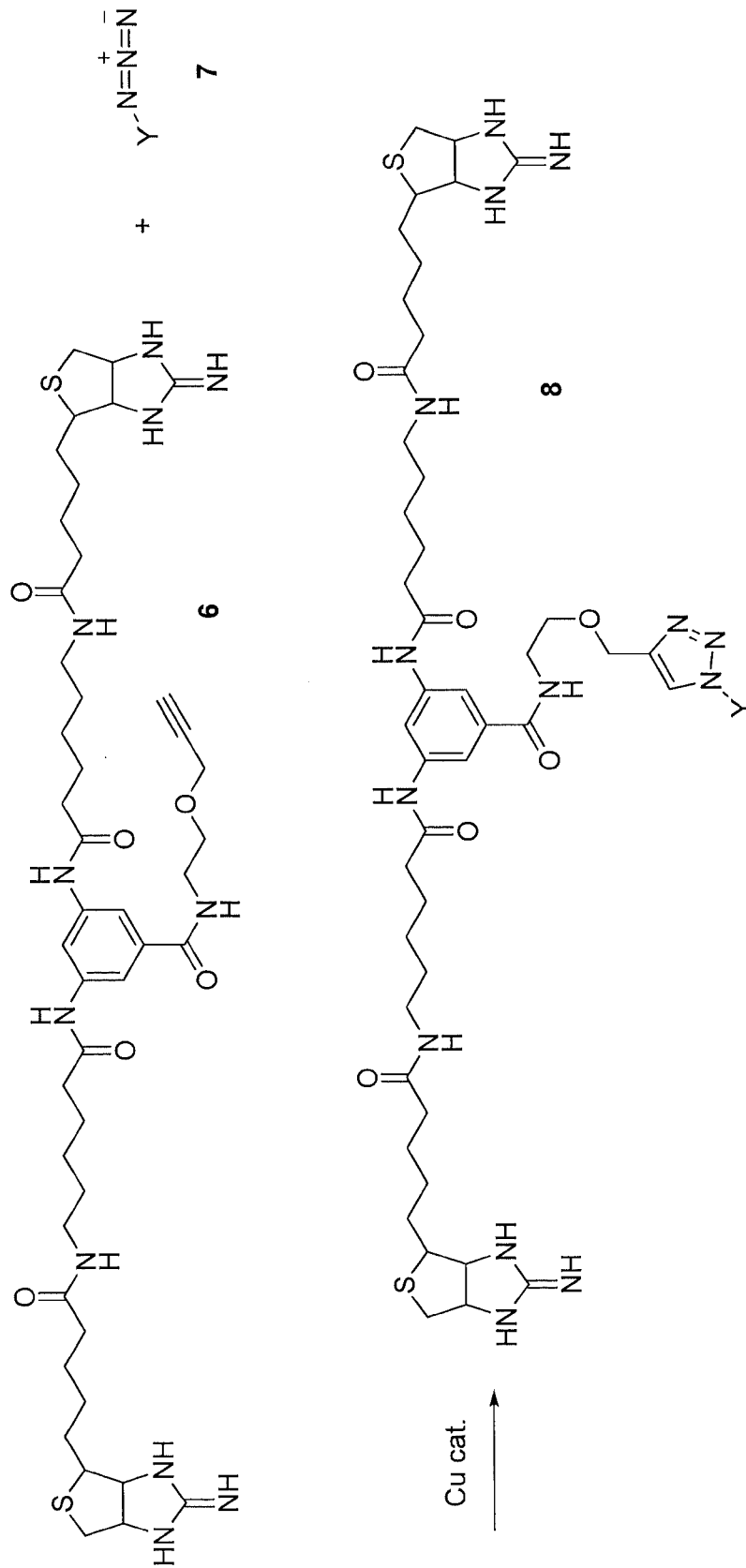
[0014] 本発明によれば、ビスイミノビオチン部分と薬剤を簡便に結合するための構造を有し、ストレプトアビジンで標識化された物質への薬物送達用として有用なビスイミノビオチン化合物を提供することができる。

### 発明を実施するための形態

[0015] 本発明にかかるビスイミノビオチン化合物の一形態によれば、以下の反応が可能となる。

[0016]

[化5]



[0017] 上記の反応において、式6で表されるビスイミノピオチン化合物のアルキン構造を有する末端と、式7で表される化合物のアジド基からなる末端を、銅触媒条件下に付すことで反応させることにより、トリアゾール環を有する末端を有する式8で表されるビスイミノピオチン化合物が得られる。

式7、式8のYとして、生物活性物質や蛍光化合物などの薬物を用いることができる。式8の化合物はその分子構造から、前述の式4や式5と同様に、プレターゲティングや標的探索に利用可能である。

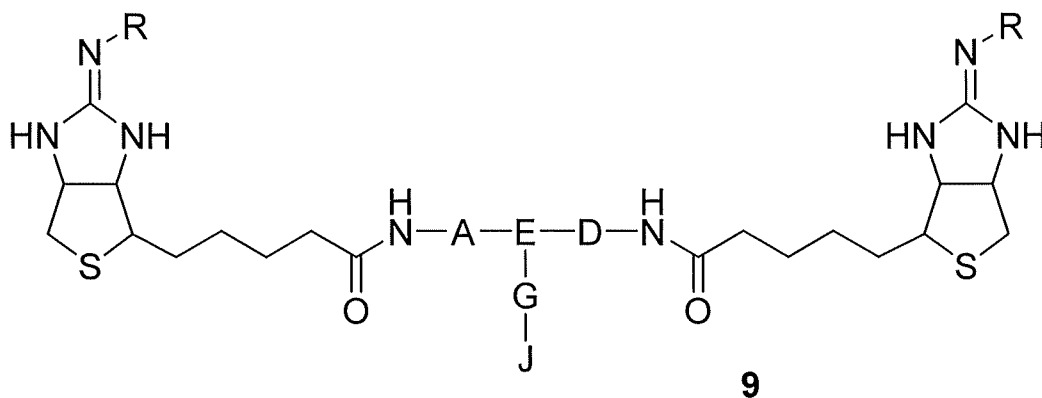
クリック反応で頻繁に利用されるヒュスゲン環化反応は官能基選択的に起こることから、上記の反応における式6や式7の他の部分に保護基などの修飾を必要としない。そのため合成の最後に二つの分子を結合させることが可能となる。さらにビスイミノピオチン部分を共構造とし、アルキン構造とアジド基を入れ替えた化合物でも同様に反応できることから、化合物に合わせた柔軟な合成が可能となる。

よって、式8の薬物送達剤の有効成分として有用なビスイミノピオチン化合物を合成するためには、薬物送達用基材としての式6のような化合物が必要となる。

以下、本発明について詳細に説明する。

薬物送達用基材として有用なビスイミノピオチン化合物は、以下の一般式9で表される。

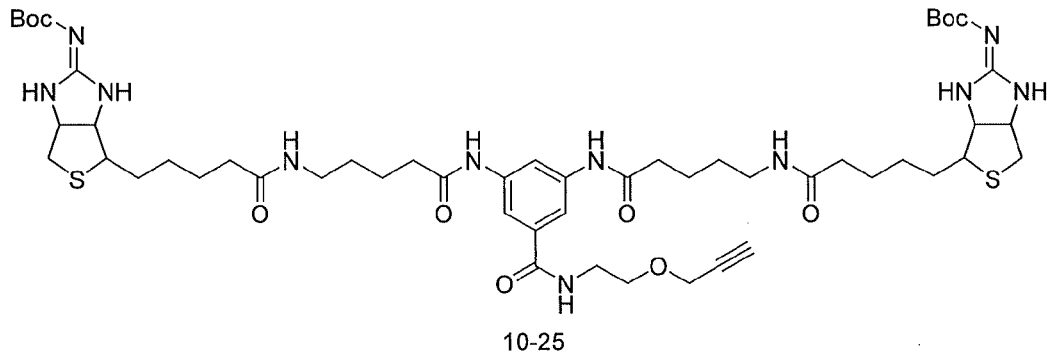
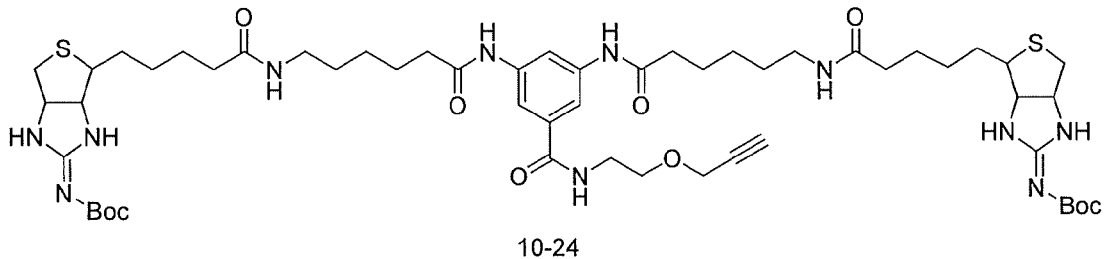
[0018] [化6]



[0019] (式中、A、D、Eは2つのピシクロ環を結合するスペーサーであり、Eは分岐をとることのできる構造を表し、それぞれ置換基を有してもよく、環構造を形成してもよい。Jはクリック反応を行うための官能基を表し、GはEとJを結合するスペーサーを表し、Rは、水素、アセチル基、ベンジル基、トリフルオロアセチル基またはBoc基を表す。)

但し、以下の化合物10-24及び化合物10-25は、上記一般式9で示されるビスイミノピオチン化合物から除かれる。

[0020] [化7]



[0021] 上記で表されるビスイミノピオチン化合物を含み、ストレプトアビジンで標識化された物質への薬物送達に利用されることを特徴とする薬物送達用基材である。

EのA、D及びGと結合する部分としては、窒素原子、炭素原子、アミド基、ベンゼン環またはヘテロ環（例えばフラン環、ピリミジン環、ピロール環、ピリジン環など）を好ましく用いることができる。

A、D及びEが有する環構造や置換基は、本発明の目的効果が得られる範囲において選択することができる。

A、D及びEからなる部分としては、Aがa1-a2-a3-a4からなり、Dがd1-d2-d3-d4からなり、A-E-Dがa1-a2-a3-a4-E-d1-d2-d3-d4で表され、a1、a2、a3、a4、E、d1、d2、d3及びd4がそれぞれ独立して以下の表1の各欄から選択される部分が好ましい。

[0022] [表1]

表1

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	結合	(CH2)1	ヘテロ環	(CH2)1	結合	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)		結合		結合		CH(COOH)	CH(COOMe)
結合	CH(COOMe)						CH(COOMe)	結合
	結合						結合	

[0023] 本発明において表1～表4に記載される「結合」は、隣接する基を直接結合する直接結合を意味する。

A-E-Dとしては、以下の表2～表4の組合せ1～113から選択される構造が好ましい。

[0024]

[表2]

表 2

	A				E	D			
	a1	a2	a3	a4		d4	d3	d2	d1
1	(CH2)4	CO	NH	結合	Ph	結合	NH	CO	(CH2)4
2	(CH2)5	CO	NH	結合	Ph	結合	NH	CO	(CH2)5
3	(CH2)5	結合	結合	結合	N	結合	結合	結合	(CH2)5
4	(CH2)5	結合	結合	結合	N	結合	結合	結合	(CH2)6
5	(CH2)6	結合	結合	結合	N	結合	結合	結合	(CH2)6
6	(CH2)6	結合	結合	結合	N	結合	結合	結合	(CH2)7
7	(CH2)7	結合	結合	結合	N	結合	結合	結合	(CH2)7
8	(CH2)7	結合	結合	結合	N	結合	結合	結合	(CH2)8
9	(CH2)8	結合	結合	結合	N	結合	結合	結合	(CH2)8
10	(CH2)8	結合	結合	結合	N	結合	結合	結合	(CH2)9
11	(CH2)9	結合	結合	結合	N	結合	結合	結合	(CH2)9
12	(CH2)10	結合	結合	結合	N	結合	結合	結合	(CH2)10
13	(CH2)11	結合	結合	結合	N	結合	結合	結合	(CH2)11
14	(CH2)10	CO	NH	結合	Ph	結合	NH	CO	(CH2)10
15	(CH2)9	CO	NH	結合	Ph	結合	NH	CO	(CH2)9
16	(CH2)8	CO	NH	結合	Ph	結合	NH	CO	(CH2)8
17	(CH2)7	CO	NH	結合	Ph	結合	NH	CO	(CH2)7
18	(CH2)6	CO	NH	結合	Ph	結合	NH	CO	(CH2)6
19	(CH2)4	CO	NH	結合	Ph	結合	NH	CO	(CH2)5
20	(CH2)3	CO	NH	結合	Ph	結合	NH	CO	(CH2)4
21	(CH2)3	CO	NH	結合	Ph	結合	NH	CO	(CH2)3
22	(CH2)7	NH	CO	結合	Ph	結合	CO	NH	(CH2)7
23	(CH2)6	NH	CO	結合	Ph	結合	CO	NH	(CH2)6
24	(CH2)5	NH	CO	結合	Ph	結合	CO	NH	(CH2)5
25	(CH2)4	NH	CO	結合	Ph	結合	CO	NH	(CH2)5
26	(CH2)4	NH	CO	結合	Ph	結合	CO	NH	(CH2)4
27	(CH2)3	NH	CO	結合	Ph	結合	CO	NH	(CH2)4
28	(CH2)3	NH	CO	結合	Ph	結合	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)

[0025]

[表3]

表 3

	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	結合	CH	(CH2)	NH	CO	(CH2)3
93	(CH2)3	CO	NH	結合	CH	(CH2)	NH	CO	(CH2)4
94	(CH2)4	CO	NH	結合	CH	(CH2)	NH	CO	(CH2)4
95	(CH2)4	CO	NH	結合	CH	(CH2)	NH	CO	(CH2)5
96	(CH2)5	CO	NH	結合	CH	(CH2)	NH	CO	(CH2)5
97	(CH2)5	CO	NH	結合	CH	(CH2)	NH	CO	(CH2)6
98	(CH2)6	CO	NH	結合	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

[0026]

[表4]

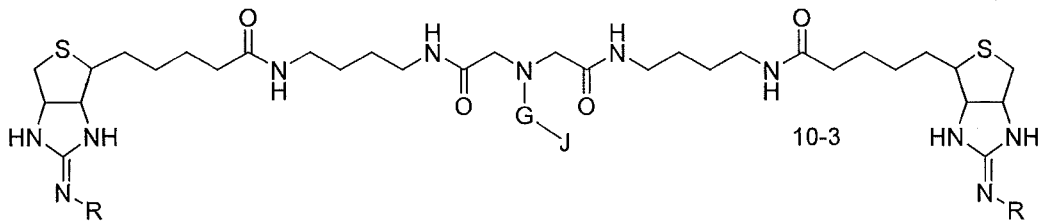
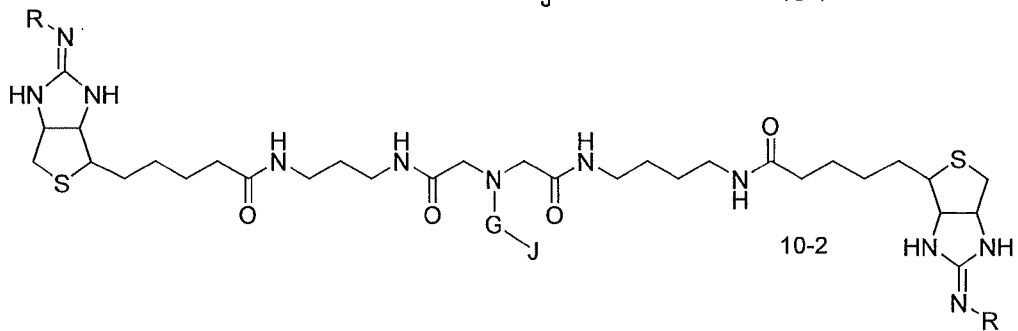
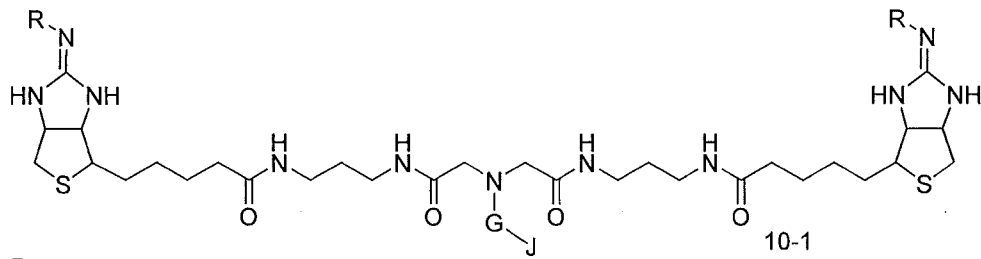
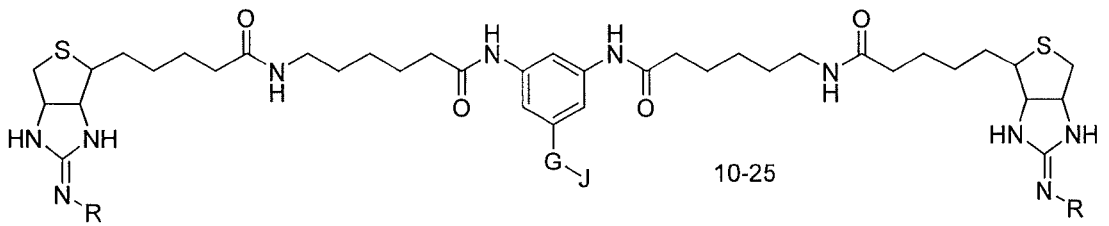
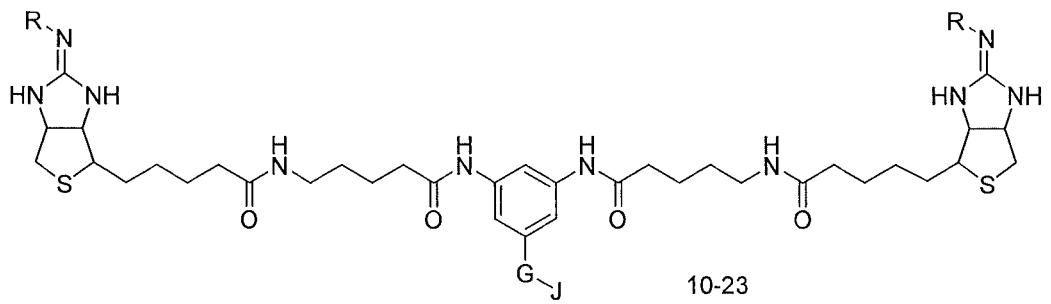
表 4

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

[0027] 本発明にかかるより好ましいビスイミノビオチン化合物として、以下の一般式(10-1)～(10-38)で示される化合物を挙げることができる。

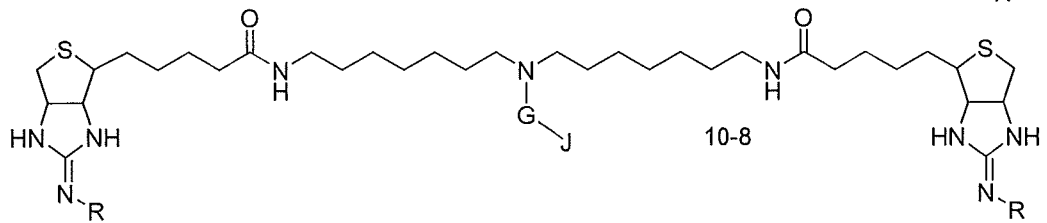
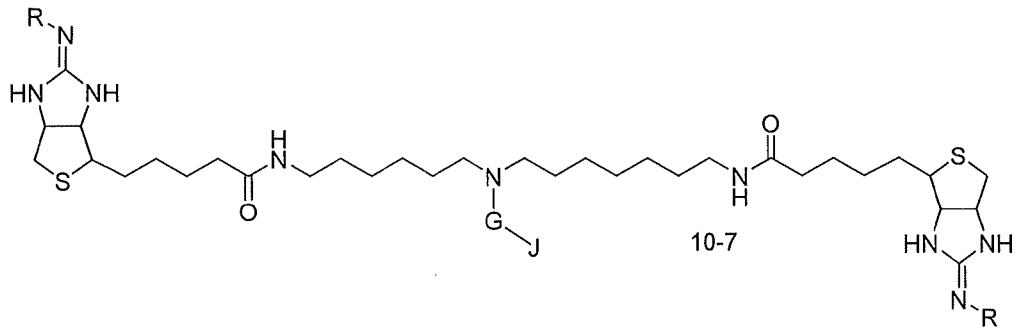
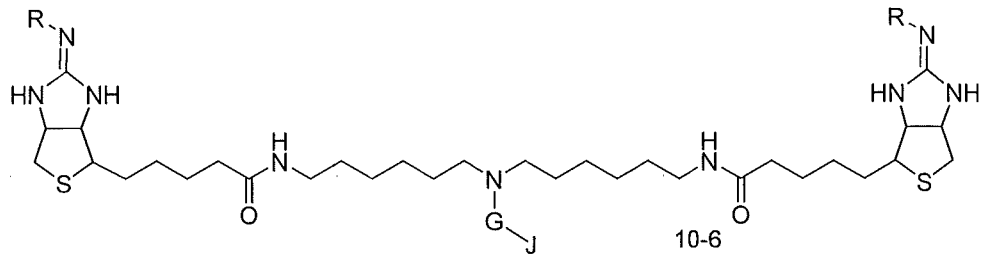
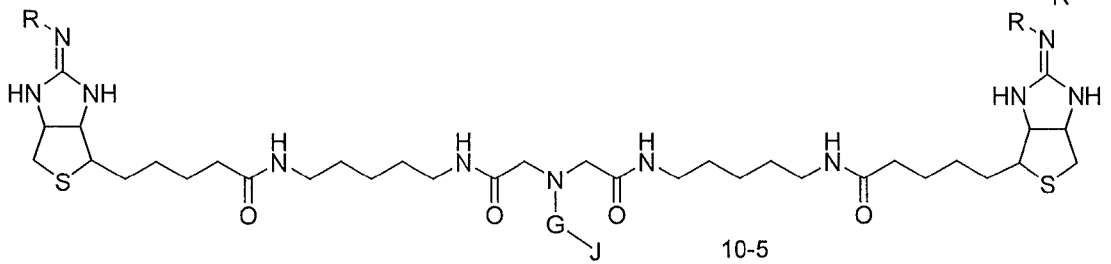
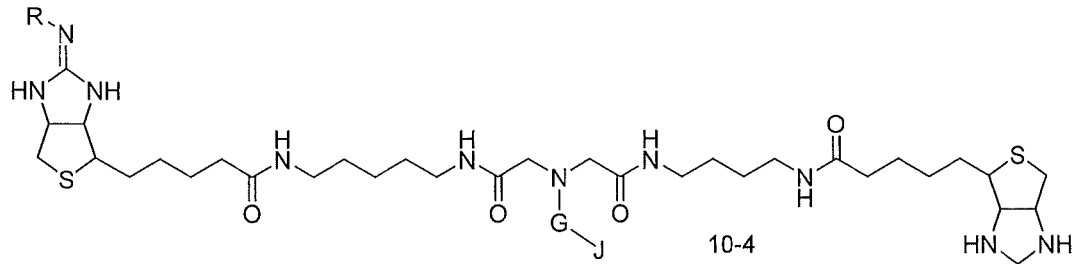
[0028]

[化8]



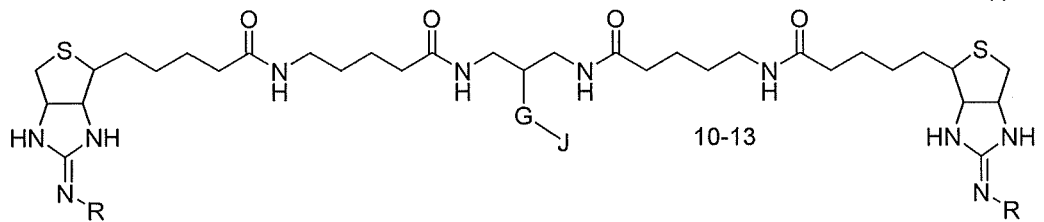
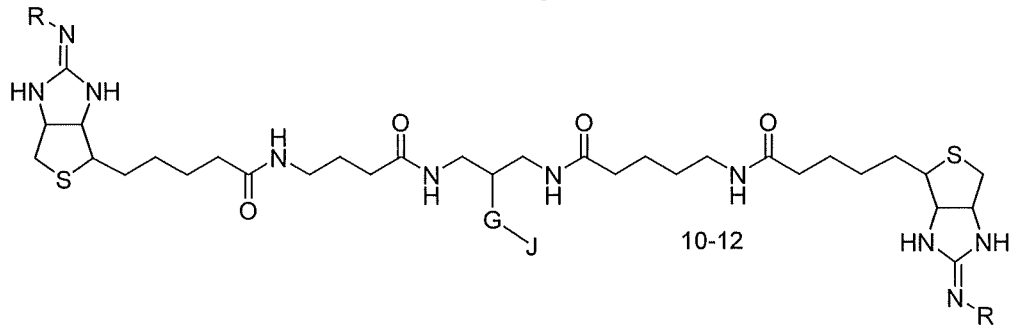
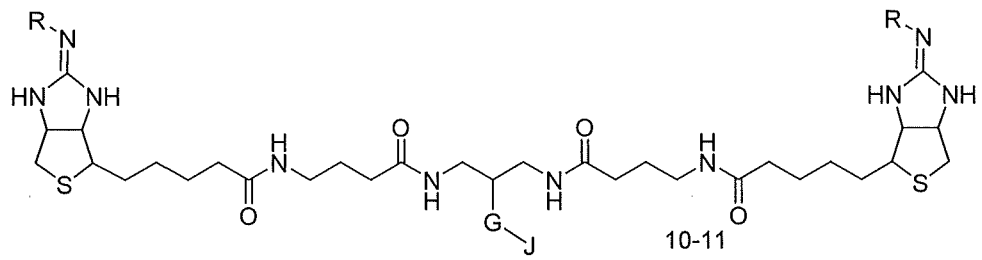
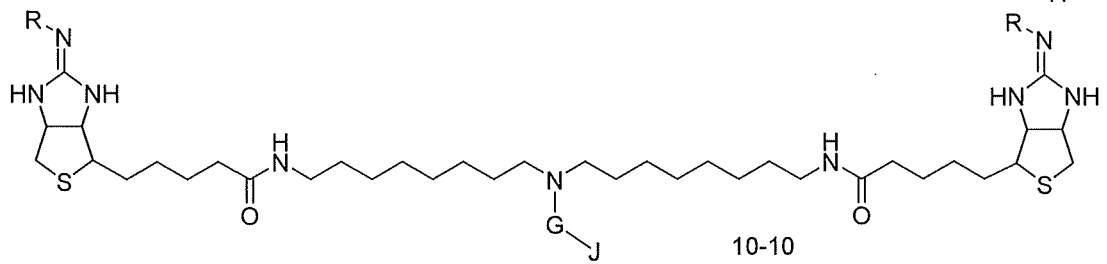
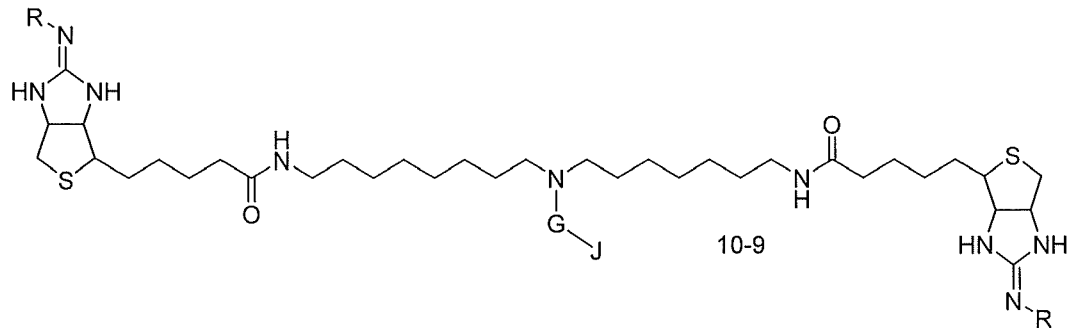
[0029]

[化9]



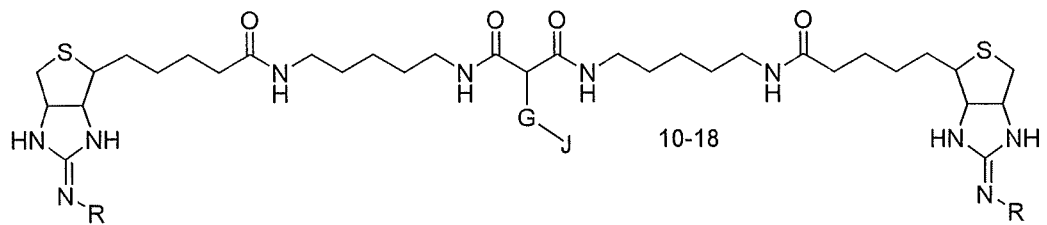
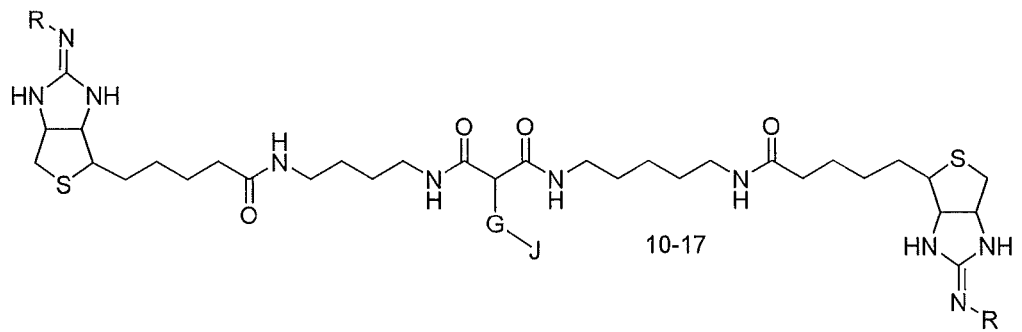
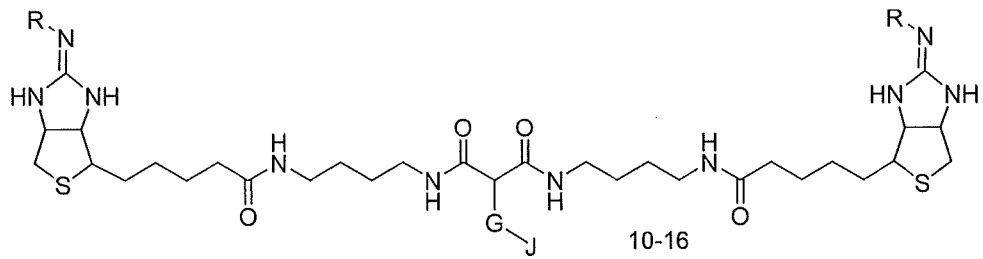
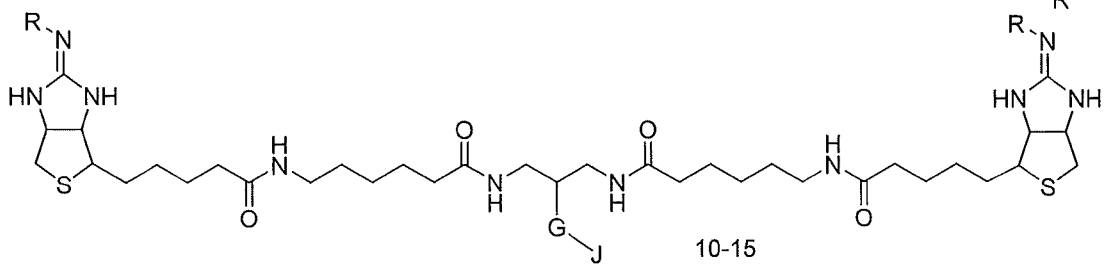
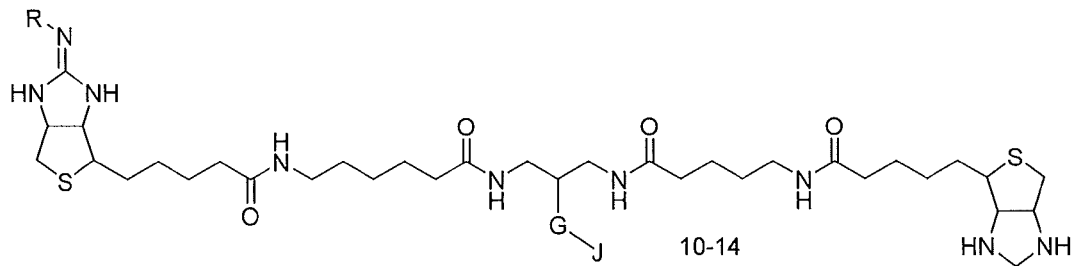
[0030]

[化10]



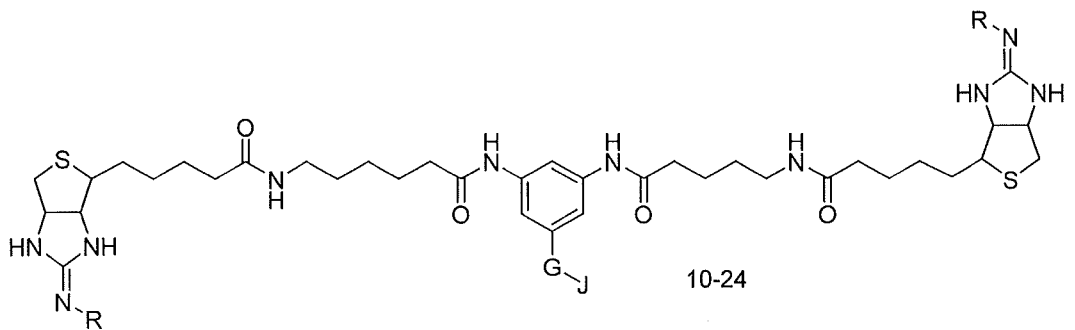
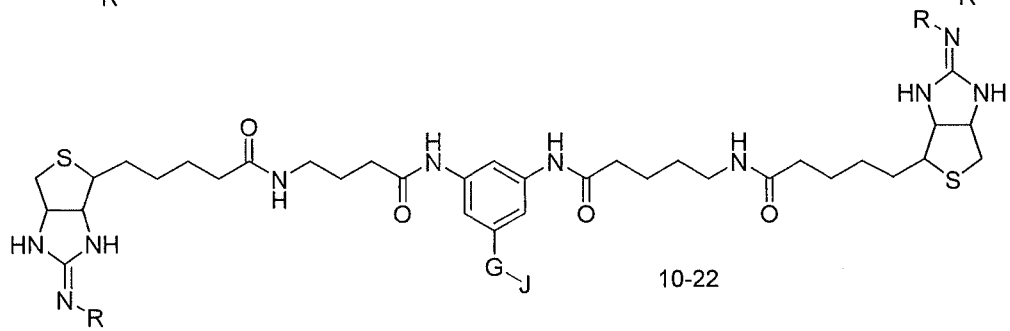
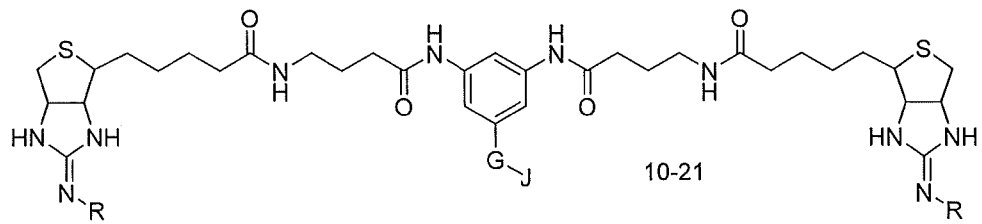
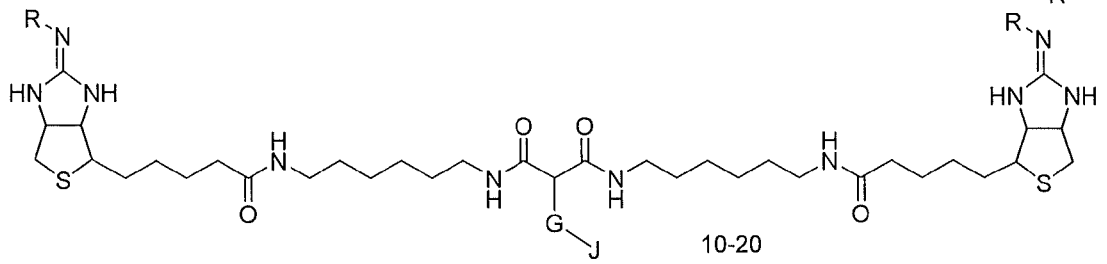
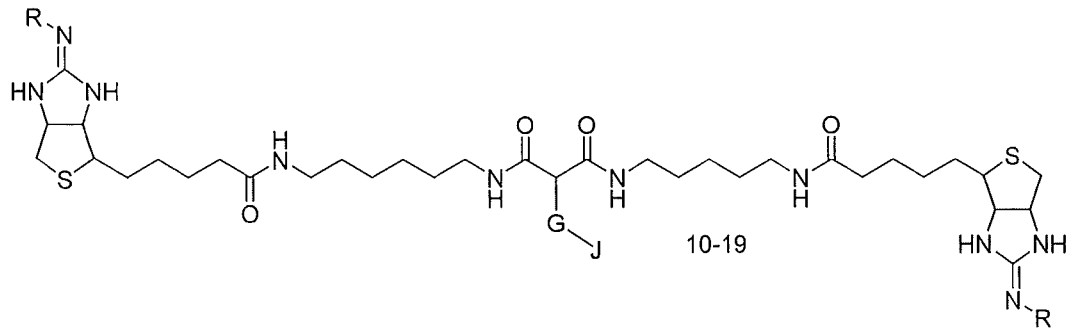
[0031]

[化11]



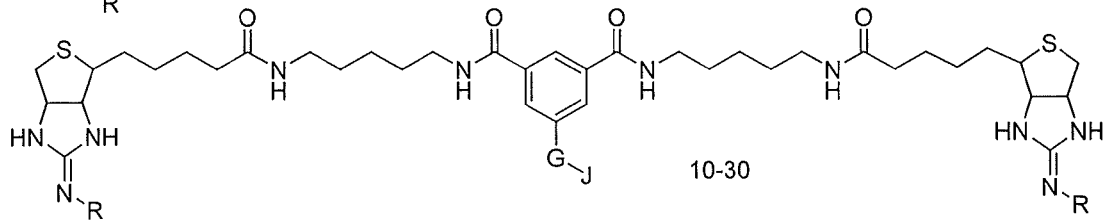
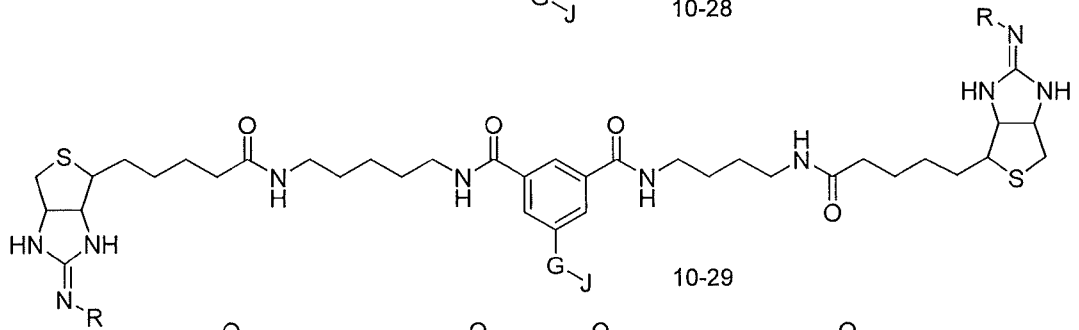
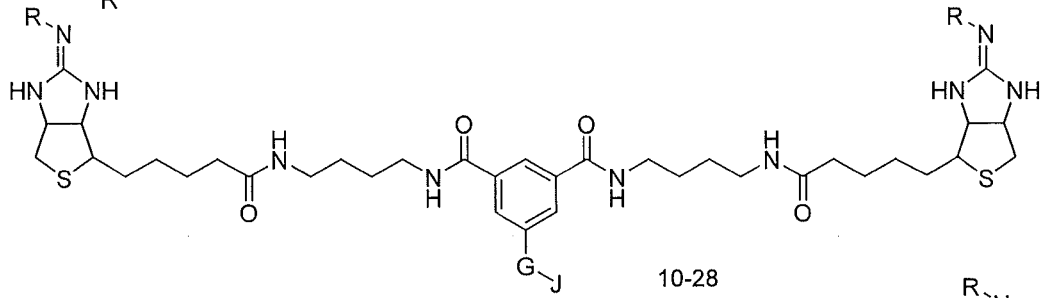
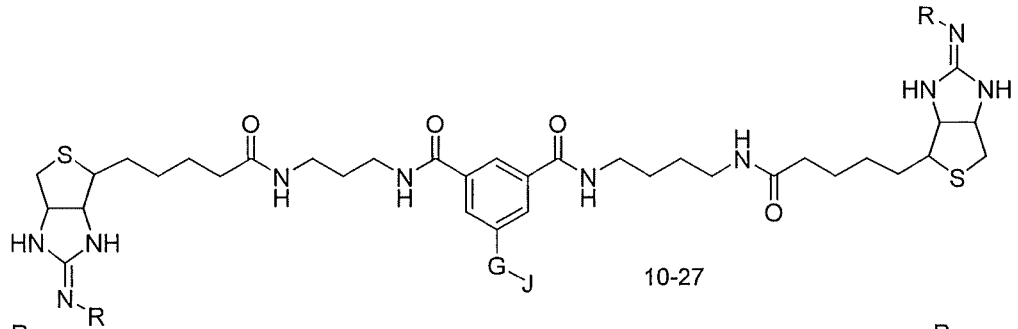
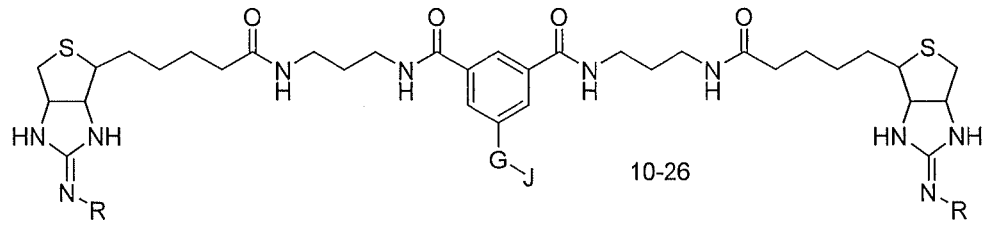
[0032]

[化12]



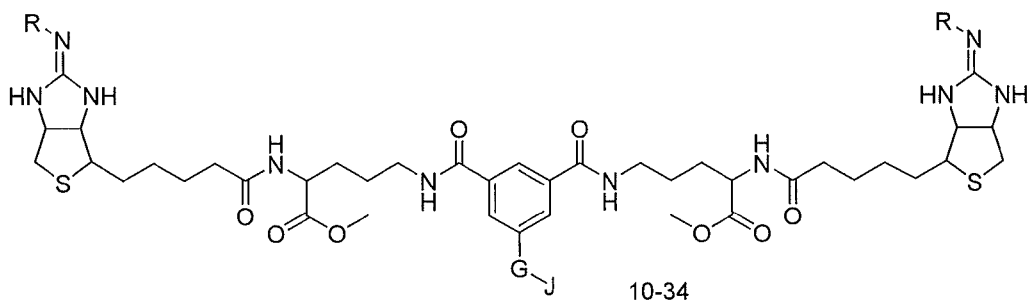
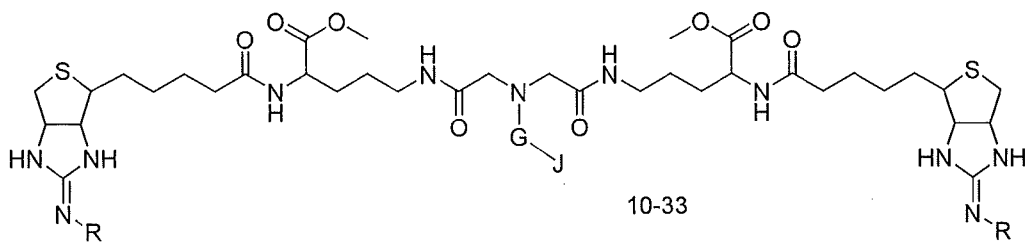
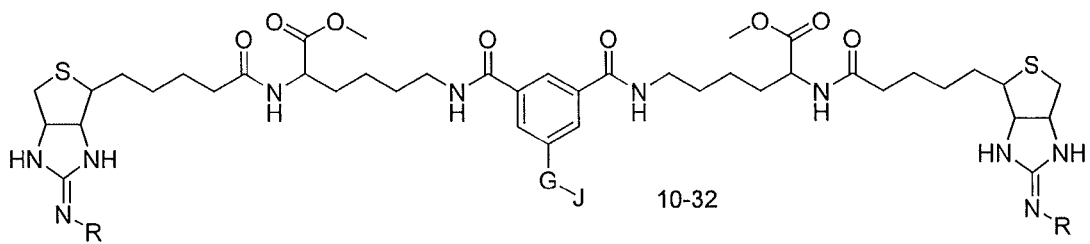
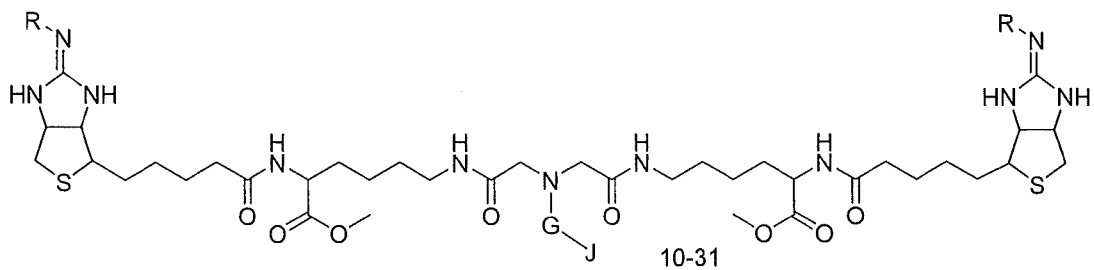
[0033]

[化13]



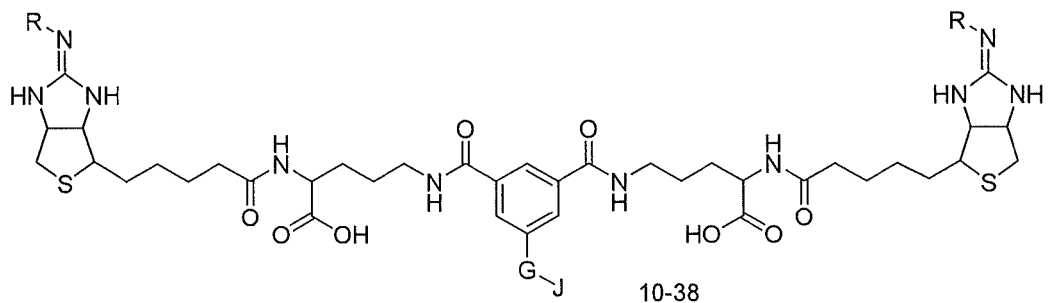
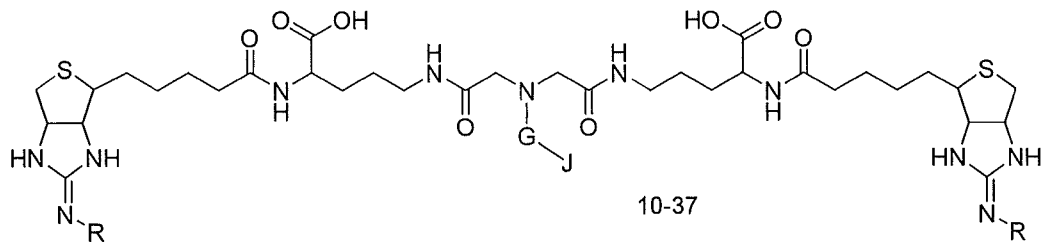
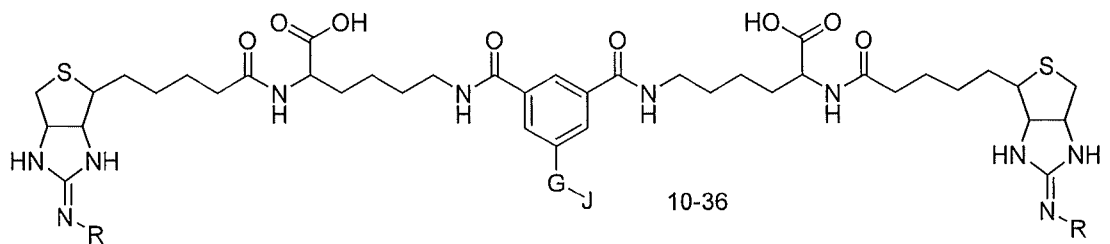
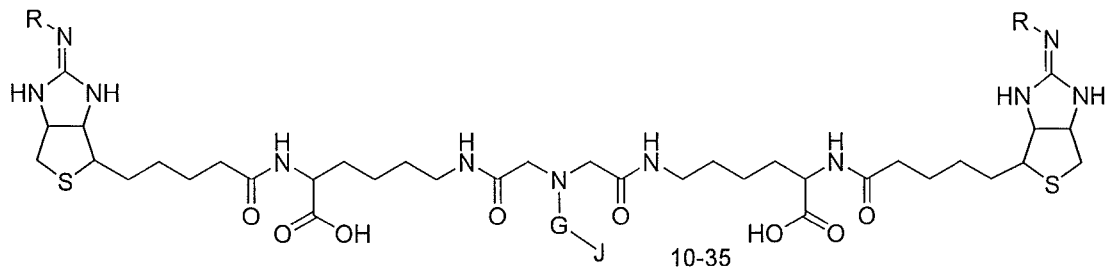
[0034]

[化14]



[0035]

[化15]



[0036] Gは、EとJを連結する連結基であり、 $g_1 - g_2 - g_3 - g_4 - g_5 - g_6 - g_7$ で表され、 $g_1$ 、 $g_2$ 、 $g_3$ 、 $g_4$ 、 $g_5$ 、 $g_6$ 及び $g_7$ はそれぞれ独立して以下の表4の各欄から選択される連結基が好ましい。

[0037]

[表5]

表 5

g1	g2	g3	g4	g5	g6	g7
NHCO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	結合	結合	結合	結合	結合
CO	CO	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO	NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	NH
O	Ph	O	NHCO	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	O
NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO
(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	ヘテロ環	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	ヘテロ環	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		
(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		
Ph	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		
ヘテロ環	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>		
結合	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>		
	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>		
	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub>		
	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>			
	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>			
	結合	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub>			
		(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub>				

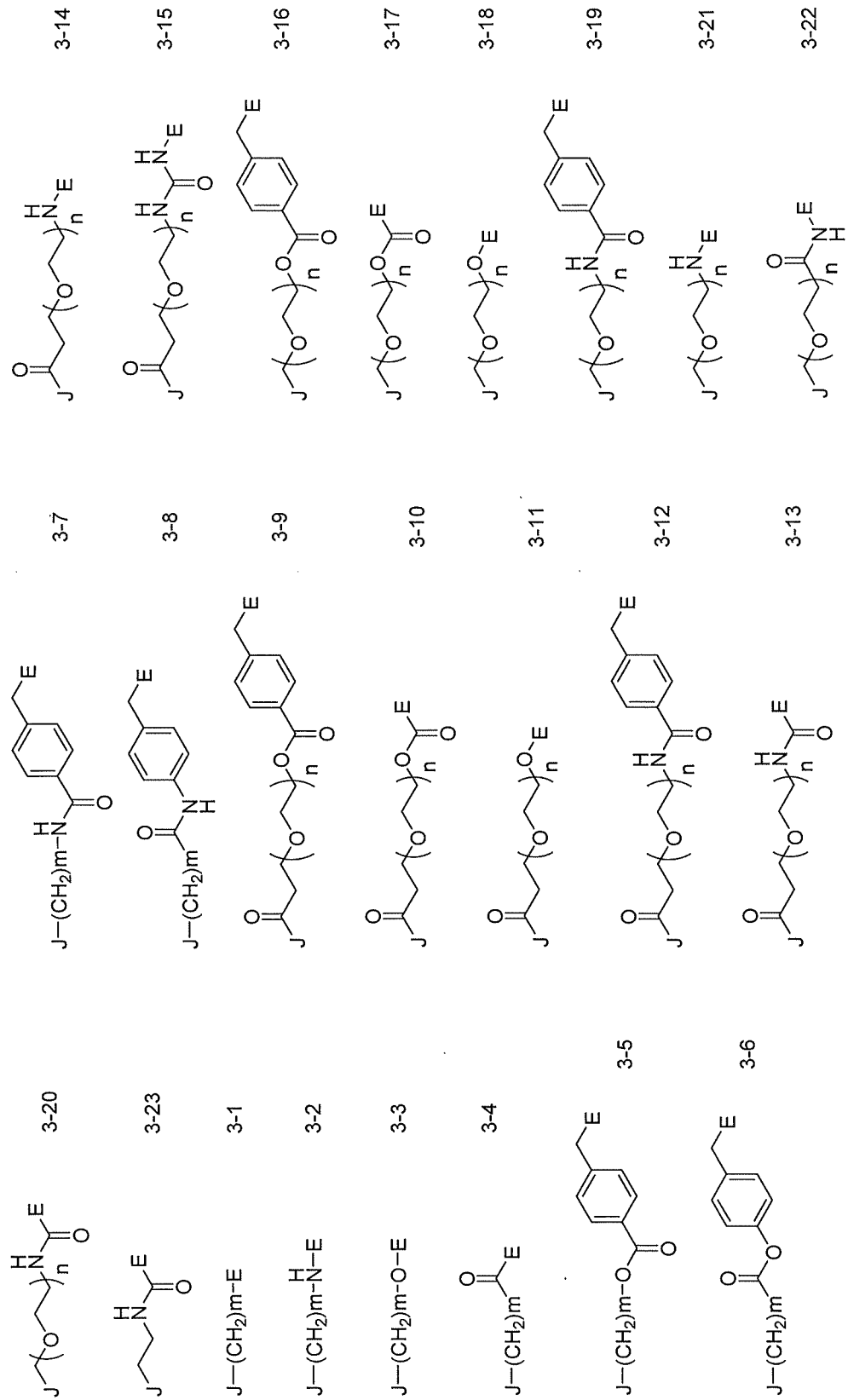
[0038] 表5におけるヘテロ環としては、例えばフラン環、ピリミジン環、ピロール環、ピリジン環などを挙げるができる。

Gとして好ましい連結基として、以下に示す一般式(3-1)~(3-2)で表される連結基を挙げるができる。

なお、以下の各一般式では、J及びEとの結合位置を示すために、J及びEを表示しているが、GはこのJ及びEを除いた部分である。

[0039]

[化16]



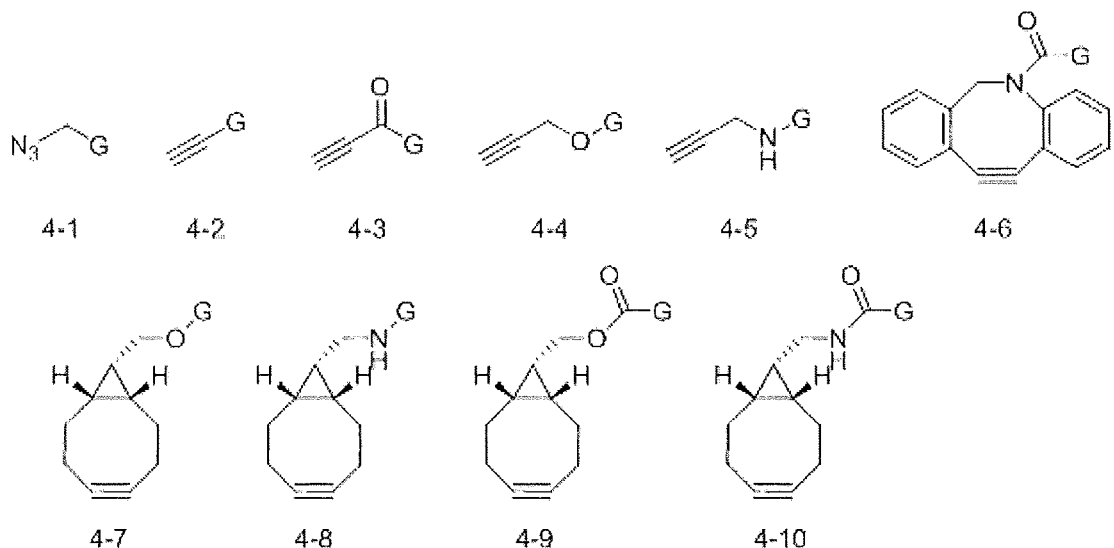
[0040] 上記一般式 3-1 ~ 3-22 において、 $-(CH_2)_m-$  における  $m$  はそれぞれ独立して 1 ~ 6 の整数を表し、 $-(OCH_2CH_2)_n-$  における  $n$  はそれぞれ独立して 1 ~ 9 の整数を表す。

J はクリック反応を行うための官能基である。かかる官能基としては、アジド基、アルキン構造を有する基、テトラジン基、トランス-シクロオクチン基などを挙げることができる。これらの中では、アジド基及びアルキン構造を有する基が好ましく、G の J との結合部位の構造に応じて選択して用いることができる。

アルキン構造を有する基としては、アルキニル基、アルキニルオキシ基、アルキニルアミノ基等を挙げることができ、これらの基に含まれるアルキニル基としてはエチニル基、プロパギル基等の炭素数 2 ~ 3 のアルキニル基を挙げることができる。

好ましいアジド基及びアルキン構造を有する基としては、以下の式 (4-1) ~ (4-10) で表される各基を挙げることができる。なお、下記各式において G が表示されている位置は G との結合位置を示す。

[0041] [化17]



[0042] 化 6 の化合物で R、A、D、E、G、J の構造や置換基が本発明の目的効果が得られる範囲において選択することができる。

Rとしては水素原子を好ましく用いることができる。

A、Dとしては、アルキル鎖もしくは置換基を持つアルキル鎖を有する以下の表6に示す6つの構造から選択された一つの構造であることがさらに好ましい。

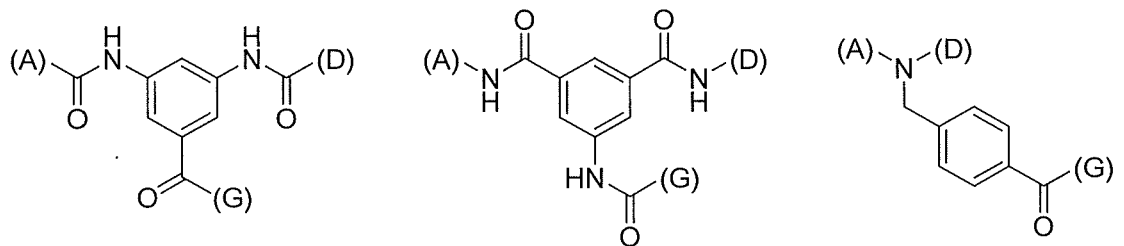
[0043] [表6]

表6

	A, D	
(イミノピオチン側)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	(E側)
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -	
	-CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
	-CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	

[0044] Eとしては、ジアミノ安息香酸、モノアミノジ安息香酸またはベンジルアミンを中心骨格とする、以下の3つの構造から選択された一つの構造がさらに好ましい（但し、(A)はAへの結合を表し、(D)はDへの結合を表し、(G)はGへの結合を表す）。

[0045] [化18]



[0046] Gとしては、エチレングリコールを有する以下の表7に示す6つの構造から選択される一つの構造がさらに好ましい。

[0047]

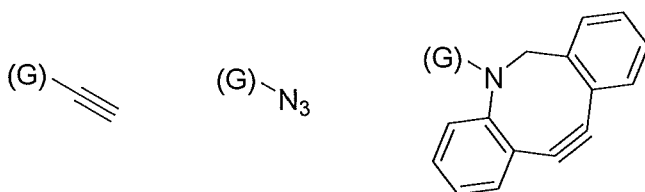
[表7]

表 7

	G	
(E側)	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -	(J側)
	-NH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	
	-NH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> -	
	-NH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> -	
	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-	
	-CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	

[0048] Jとしては、アルキニル基またはアジド基を有する以下の3つの構造から選択される一つの構造がさらに好ましい（但し、(G)はGへの結合を表す）。

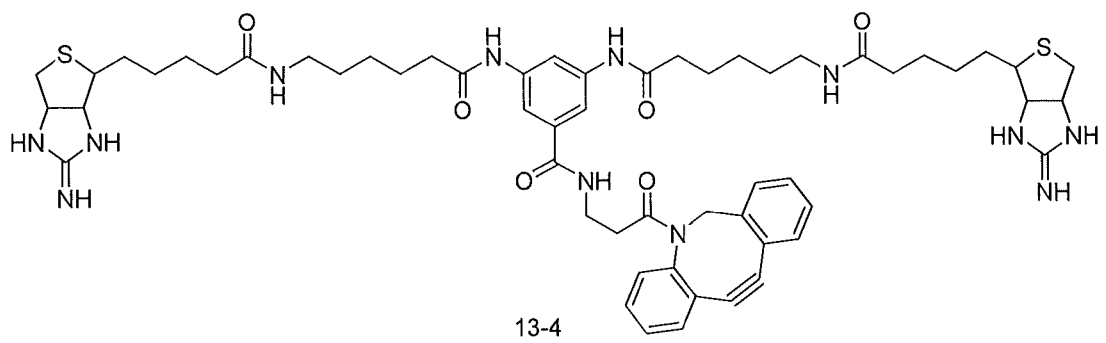
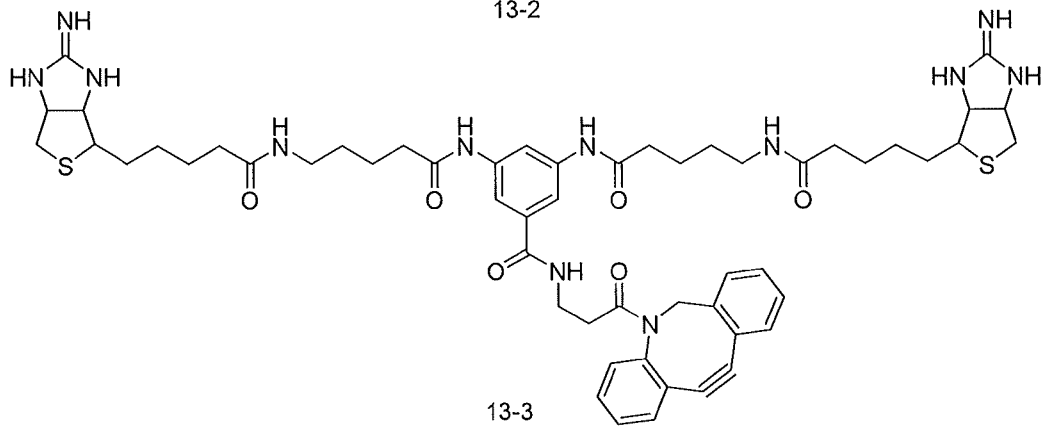
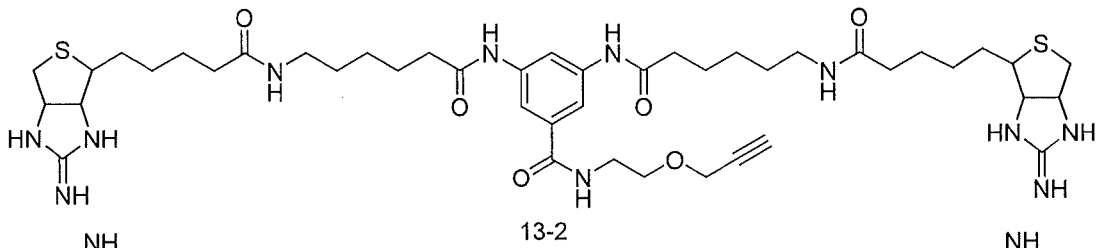
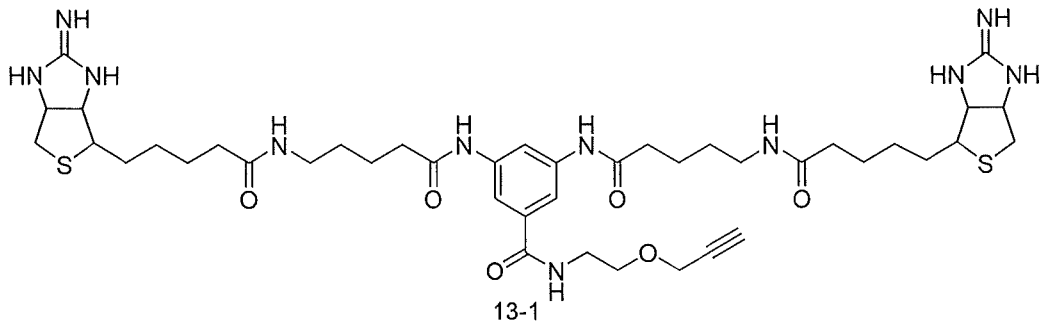
[0049] [化19]



[0050] 本発明にかかるビスイミノピオチン化合物としてさらに好ましい化合物を、以下の化合物13-1~13-23に示す。

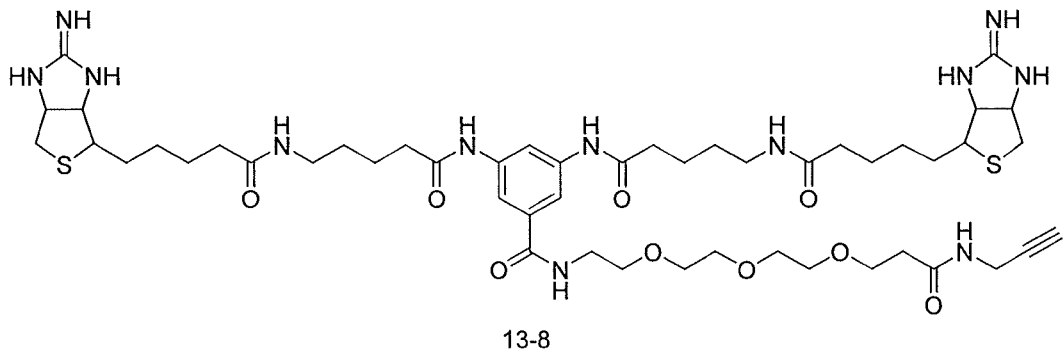
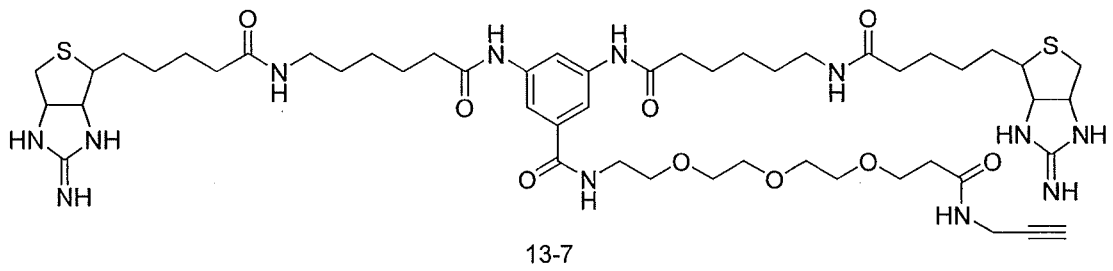
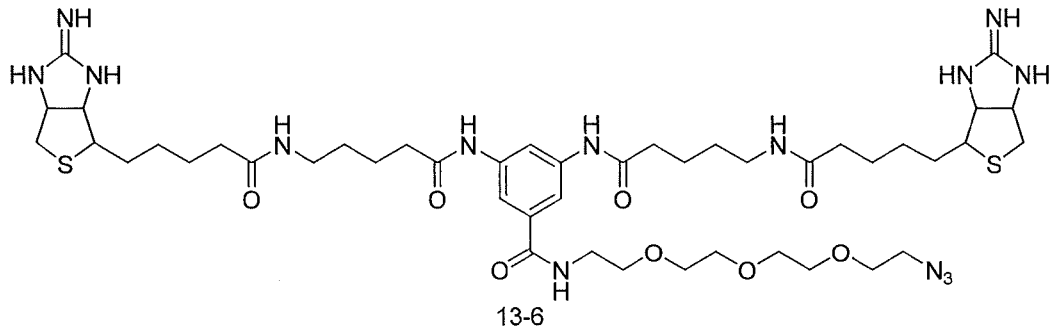
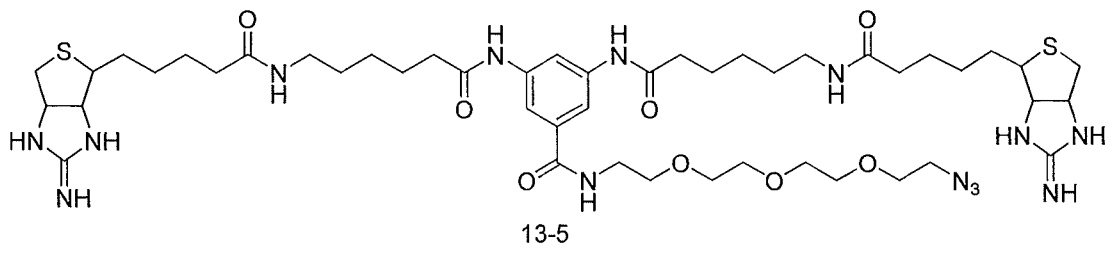
[0051]

[化20]



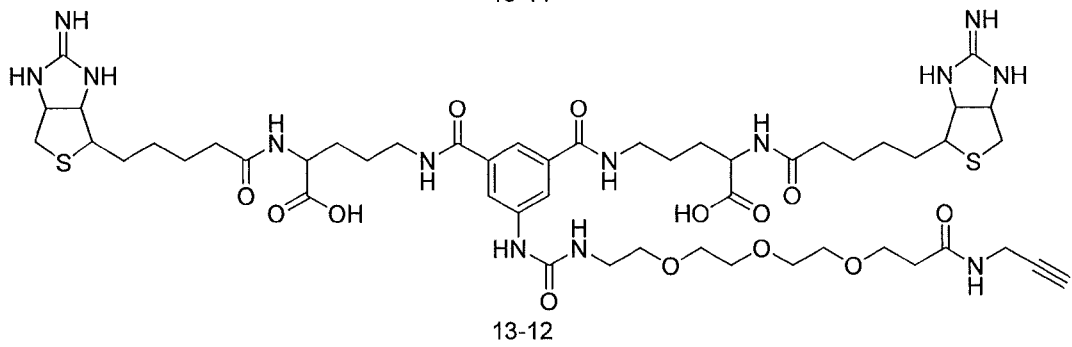
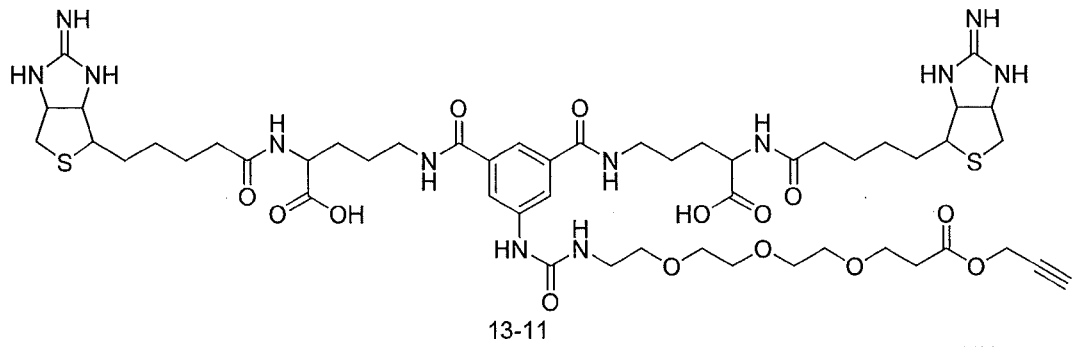
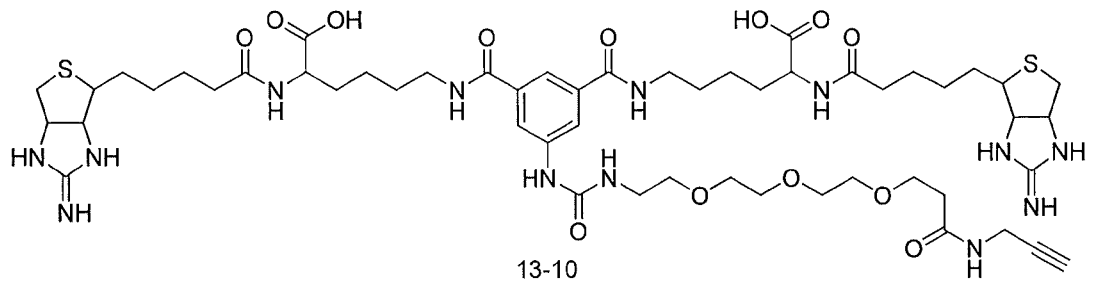
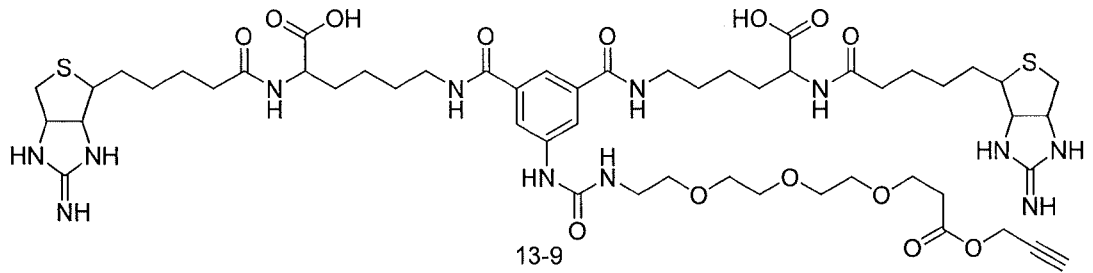
[0052]

[化21]



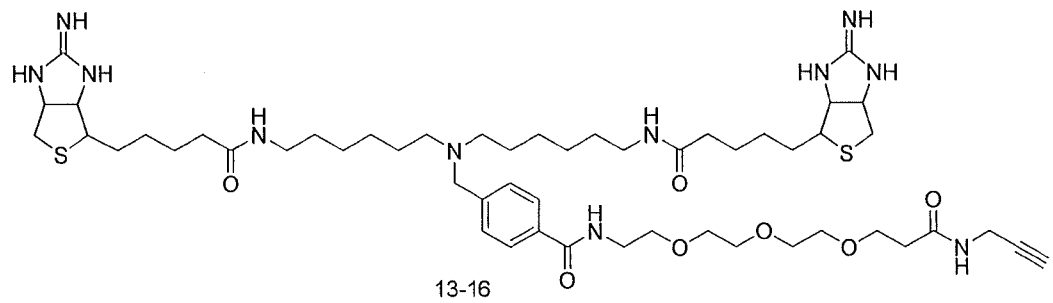
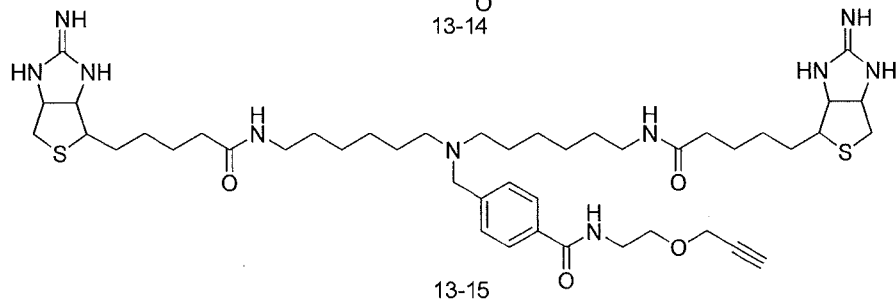
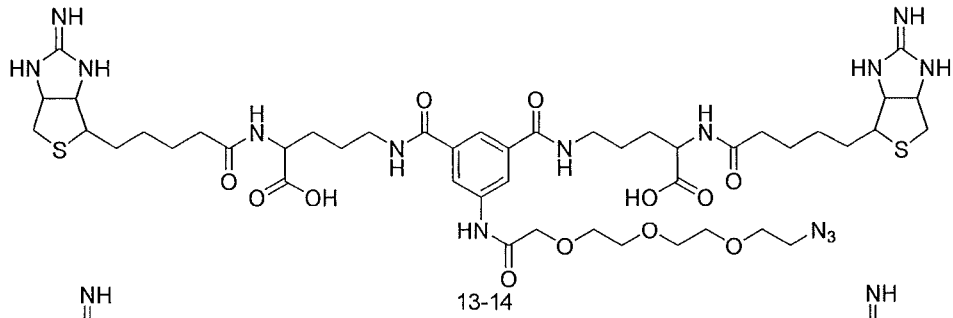
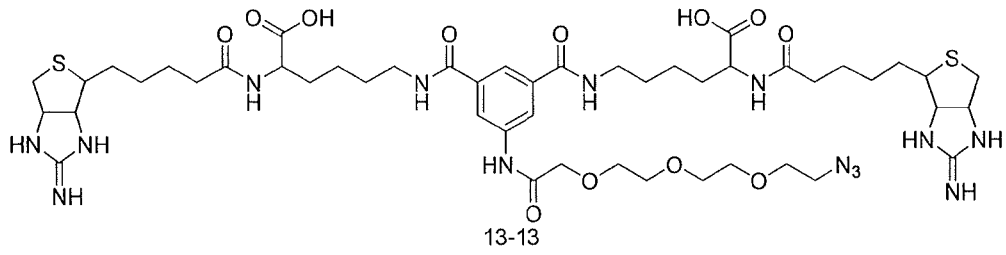
[0053]

[化22]



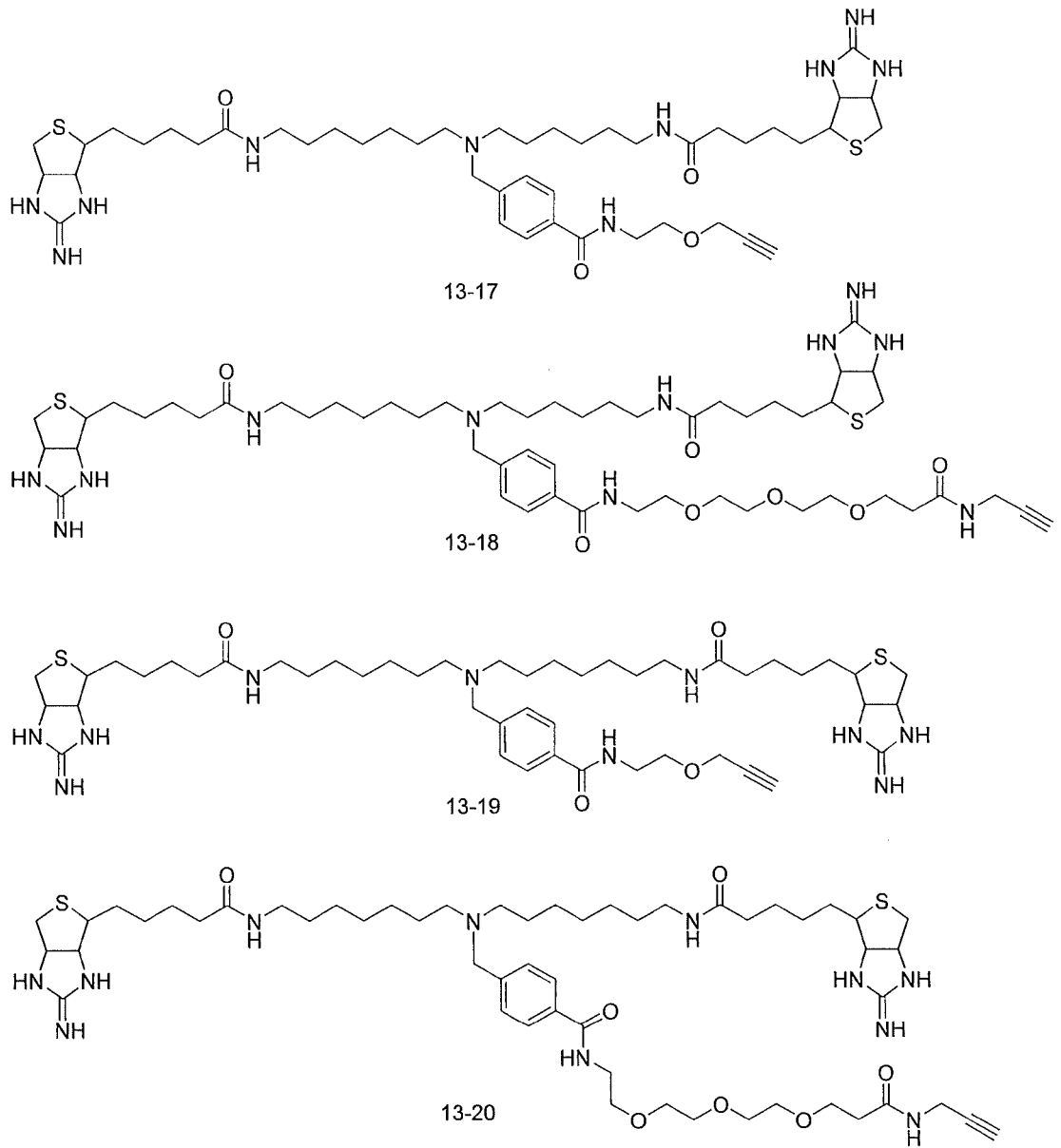
[0054]

[化23]



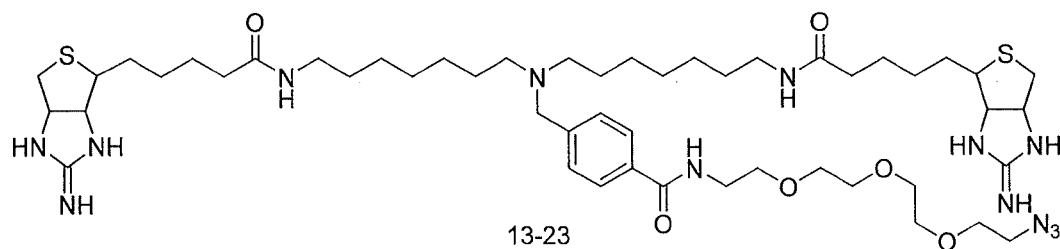
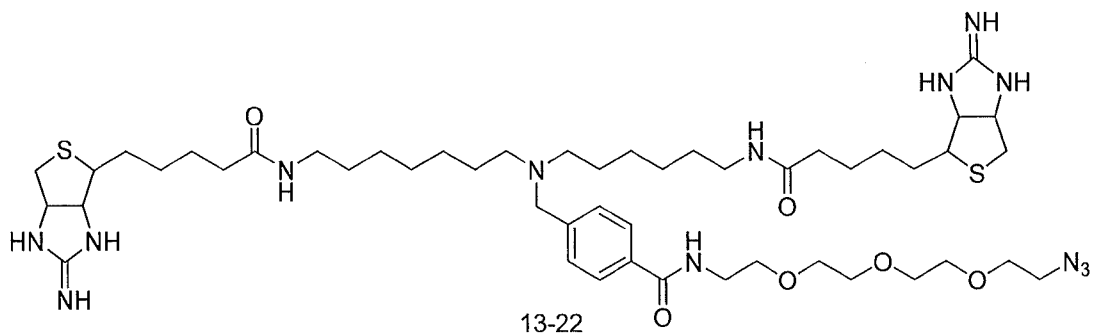
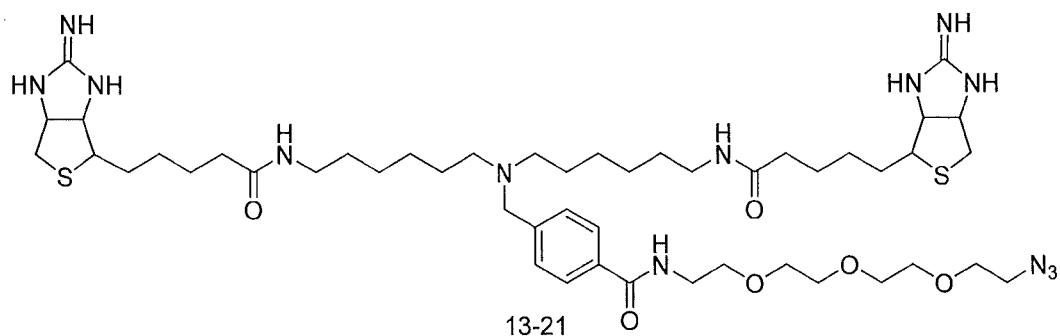
[0055]

[化24]



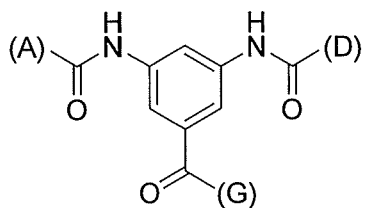
[0056]

[化25]



[0057] スペーサー構造としてのEは、以下の構造であることが特に好ましい（但し、(A)ではAへの結合を表し、(D)はDへの結合を表し、(G)はGへの結合を表す）。

[0058] [化26]

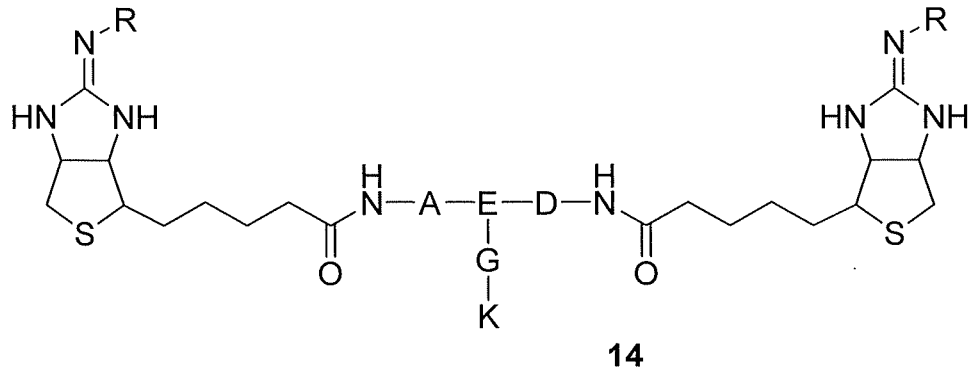


[0059] スペーサー構造として上記の構造からなるEを有する、さらに好ましい化

合物としては、上記の化合物 13-1、13-2、13-4 及び 13-6 を挙げる事ができる。

[0060] 本発明にかかる薬物送達剤は有効成分として、以下の一般式 14 で表される薬物結合ビスイミノピオチンを含む。

[0061] [化27]



[0062] (式中、A、D、E、G、Rは一般式9と同様に定義され、Kは薬物を表す。)

誘導化に用いる薬物は、一般式9の官能基Jを利用して一般式9の化合物に結合可能な構造を有し、かつプレターゲティングに利用できる薬物なら特に限定されることはない。薬物としては生物活性物質または蛍光化合物を挙げることができる。

生物活性物質の具体例としては、抗がん剤や中枢神経系用薬、免疫疾患薬、循環器用薬などがあげられる。

また、蛍光化合物の具体例としては、クマリン類縁体やシアニン類縁体、ローダミン類縁体、フルオレセイン類縁体などがあげられる。

薬物送達剤は、一般式9で表される化合物に加えて、製剤用の担体、賦形剤、溶媒等の希釈剤等を含んでもよい。薬物送達剤によって、ヒトを含む動物等の生体内、または生体外にあるストレプトアビジンで標識化された物質あるいは部位への薬物の送達が可能となる。

[0063] 以下、一般式9で表される化合物の製造方法について説明する。

[0064] 一般式9の構造中のエステル結合やアミド結合は以下の反応によって形成

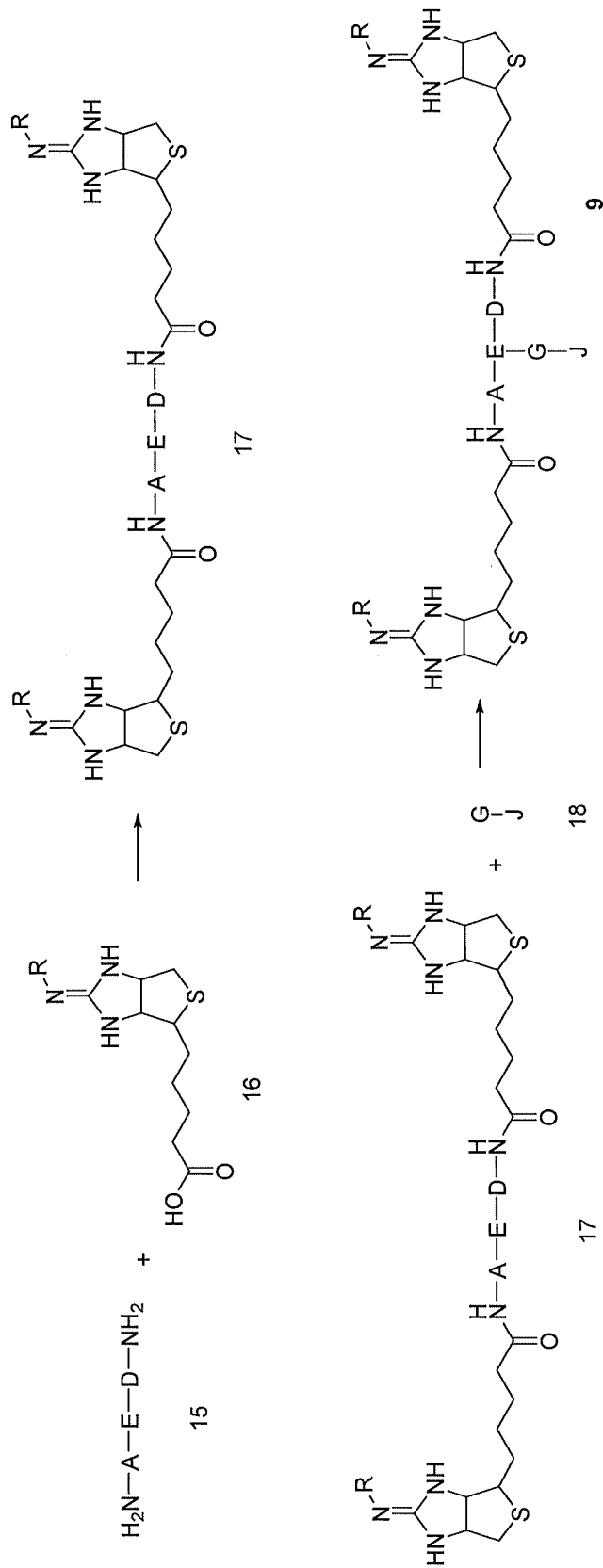
することができる。

一般式 15 で表されるアミンと一般式 16 で表されるカルボン酸との縮合により一般式 17 のアミドを形成することができる。

また、一般式 9 の構造中の E と G のアミド結合またはエステル結合は一般式 17 と 18 の縮合により形成することができる。

[0065]

[化28]



[0066] 以下に一般式9の製造に利用し得る縮合反応の条件について記述する。

縮合反応で使用される溶剤としては、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、クロロホルム、トルエン、ベンゼンの何れか一つまたはこれらの2種以上を併用して用いることができる。

溶媒として好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、1,4-ジオキサンの何れか一つまたはこれらの2種以上を併用して用いる。

溶媒としてより好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンまたは1,4-ジオキサンを単一溶媒として用いる。

溶媒としてさらに好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルまたはテトラヒドロフランを単一溶媒として用いる。

[0067] 縮合反応の縮合剤としては、カルボジイミド系縮合剤（例えば、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、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など）、ベンゾトリアゾール系縮合剤（例えば、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートなど）、トリアゾール系縮合剤（例えば、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリドなど）、ウロニウム型縮合剤（例えば、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウムヘキサフルオロリン酸塩など）の何れか一つまたはこれらの2種以上を併用して用いることができる。

縮合剤として好ましくは、カルボジイミド系縮合剤、ベンゾトリアゾール系縮合剤、トリアゾール系縮合剤、ウロニウム型縮合剤の何れか一つを用いる。

縮合剤としてより好ましくは、カルボジイミド系縮合剤、ベンゾトリアゾ

ール系縮合剤、ウロニウム型縮合剤の何れか一つを用いる。

縮合剤としてさらに好ましくは、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウムヘキサフルオロリン酸塩の何れか一つを用いる。

[0068] 縮合反応におけるカルボン酸の活性化には、酸ハロゲン化物（例えば、酸塩化物や酸フッ化物、酸臭化物など）、活性エステル（例えば、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシスルホコハク酸イミドエステル、1-アシルオキシ-7-アザベンゾトリアゾール、1-アシルオキシベンゾトリアゾールなど）の少なくとも1種を用いることができる。

カルボン酸の活性化に、好ましくは、酸ハロゲン化物、コハク酸エステル、活性エステルの少なくとも1種を用いる。

カルボン酸の活性化に、より好ましくは、酸塩化物、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシスルホコハク酸イミドエステルの少なくとも1種を用いる。

カルボン酸の活性化に、さらに好ましくは、酸塩化物、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステルの少なくとも1種を用いる。

[0069] 縮合反応の添加剤としては、3級アミン（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリメチルアミンなど）、4-ジメチルアミノピリジン、イミダゾールの何れか一つまたはこれらの2種以上を併用して用いることができる。

添加剤として好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンの何れか一つまたはこれらの2種以上を併用して用いる。

添加剤としてより好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンの何れか一つを用い

る。

添加剤としてさらに好ましくは、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンを用いる。

縮合反応の反応温度は、 $-78^{\circ}\text{C}$ 以上 $150^{\circ}\text{C}$ 以下、好ましくは、 $0^{\circ}\text{C}$ 以上 $150^{\circ}\text{C}$ 以下、更に好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ 以上 $50$ 以下の範囲から選択することができる。

縮合反応の反応基質濃度としては $0.001\text{ mol/L}$ から無溶媒の範囲、好ましくは、 $0.01\text{ mol/L}$ から $10\text{ mol/L}$ の範囲から選択することができる。

縮合反応の反応時間は1分から100時間の範囲、さらに好ましくは30分から24時間の範囲から選択することができる。

縮合反応の精製には、結晶化、ろ過洗浄、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、ゲル濾過クロマトグラフィー等を用いることができる。

好ましい精製方法として、結晶化、ろ過洗浄及びシリカゲルカラムクロマトグラフィーの少なくとも1種を用いる。

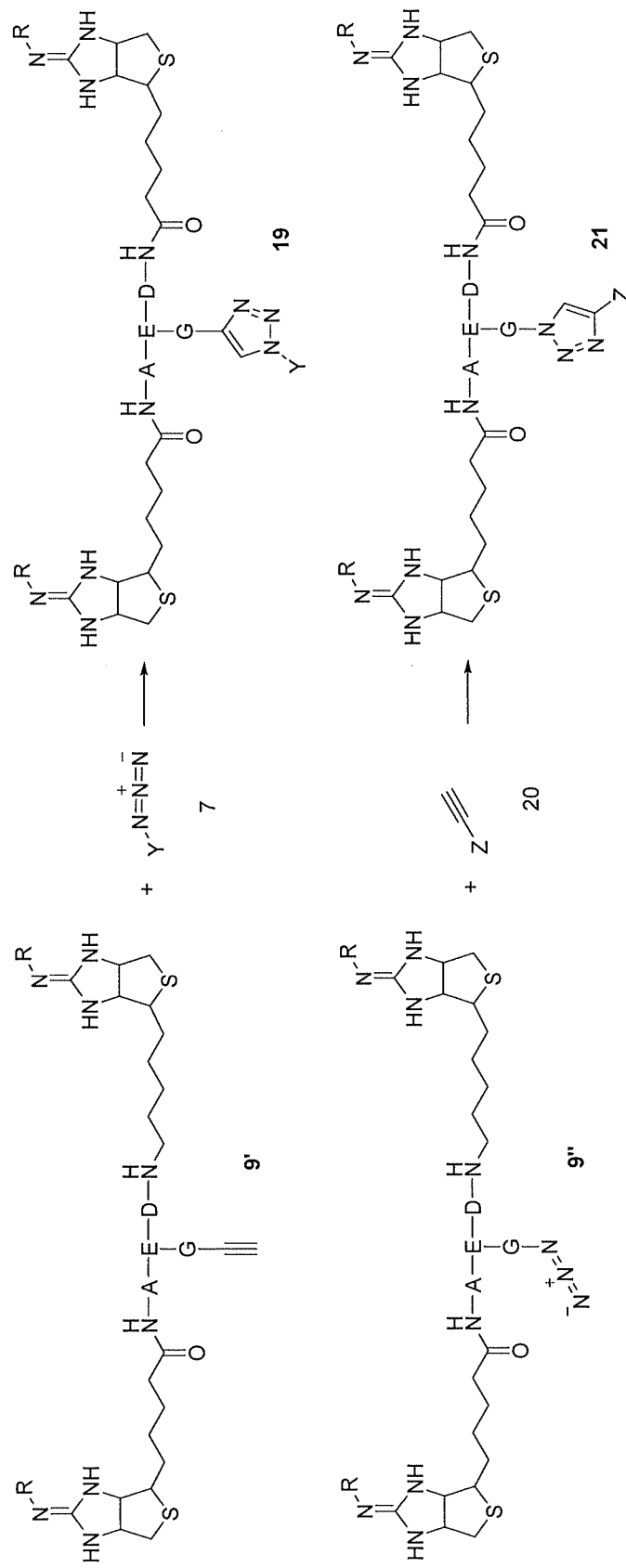
[0070] 以下、一般式14で表される薬物送達用の化合物の製造方法について説明する。

一般式14のGとKの間の結合は以下の反応により形成することができる。

例えば、一般式9'の構造中のJがアルキンの場合には、一般式7で表されるアジドを反応させることで、一般式18で表される構造を形成する。または一般式9''の構造中のJがアジドの場合には、一般式19で表されるアジドを反応させることで一般式20で表される構造を形成する。(但し、Y、Zはアルキンまたはアジドと結合する生物活性物質や蛍光化合物の構造を表す)

[0071]

[化29]



[0072] 以下に一般式 1 4 の製造に利用し得る環化反応の条件について記述する。

環化反応で使用される溶剤としては、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、トルエン、ベンゼン、水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ノルマルブチルアルコール、ターシャリーブチルアルコールの何れか一つまたはこれらの2種以上を併用して用いることができる。

溶剤として好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、クロロホルム、トルエン、ベンゼン、水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ノルマルブチルアルコール、ターシャリーブチルアルコールの何れか一つまたはこれらの2種以上を併用して用いる。

溶剤としてより好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、水、酢酸、メタノール、エタノール、ターシャリーブチルアルコールの何れか一つまたはこれらの2種以上を併用して用いる。

溶剤としてさらに好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、水、酢酸、エタノール、ターシャリーブチルアルコールの何れか一つを用いる。

環化反応で使用される触媒としては、一価の銅塩（例えば、塩化銅(I)、臭化銅(I)、ヨウ化銅(I)、酢酸銅(I)など）、二価の銅塩（例えば、塩化銅(II)、臭化銅(II)、ヨウ化銅(II)、酢酸銅(II)、硫酸銅(II)など）、銀塩（塩化銀、臭化銀、ヨウ化銀、酢酸銀など）、ルテニウム塩の何れか一つまたはこれらの2種以上を併用して用いることができる。

あるいは触媒を添加せずに環化反応を行ってもよい。

触媒として好ましくは、一価の銅塩、二価の銅塩、銀塩の何れか一つまたはこれらの2種以上を併用して用いる。

触媒としてさらに好ましくは、塩化銅(I)、臭化銅(I)、ヨウ化銅(I)、酢酸銅(I)、塩化銅(II)、臭化銅(II)、ヨウ化銅(II)、酢酸銅(II)、硫酸銅(II)

の何れか一つを用いる。

環化反応の添加剤としては、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カリウム、アスコルビン酸カルシウムの何れか一つまたはこれらの2種以上を併用して用いることができる。あるいは、添加剤を添加せずに環化反応を行ってもよい。

添加剤として好ましくは、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カリウムの何れか一つを用いる。

添加剤としてさらに好ましくは、アスコルビン酸ナトリウムを用いる。

環化反応の反応温度は、 $-78^{\circ}\text{C}$ 以上 $150^{\circ}\text{C}$ の範囲、好ましくは、 $0^{\circ}\text{C}$ 以上 $100^{\circ}\text{C}$ 以下の範囲、さらに好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ 以上 $60^{\circ}\text{C}$ 以下の範囲から選択することができる。

環化反応の反応基質濃度は、 $0.001\text{ mol/L}$ から無溶媒の範囲、好ましくは、 $0.01\text{ mol/L}$ から $10\text{ mol/L}$ の範囲から選択することができる。

環化反応の反応時間は、1分から168時間の範囲、好ましくは30分から24時間の範囲から選択することができる。

環化反応の精製には、結晶化、ろ過洗浄、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、ゲル濾過クロマトグラフィーを用いることができる。

好ましい精製方法として、結晶化、ろ過洗浄、シリカゲルカラムクロマトグラフィーの少なくとも1種を用いる。

## 実施例

[0073] 以下に、本発明の実施例を記載するが、本発明はこれらによって制限されるものではない。NMR分析値は日本電子社製EX-270 (270 MHz) を用いて測定した。

HPLC分析は、以下の2条件で分析を行った。

(分析条件A)

- ・ カラム : YMC-Pack ODS-AM 150\*6 mm
- ・ 流速 : 1 mL/min.
- ・ カラム温度 :  $40^{\circ}\text{C}$

- ・ 検出波長：254 nm
- ・ 移動相：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリル  
(分析条件B)
- ・ カラム：YMC Triart C18 75\*2 mm
- ・ 流速：0.3 mL/min.
- ・ カラム温度：35℃
- ・ 検出波長：254 nm
- ・ 移動相：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリル

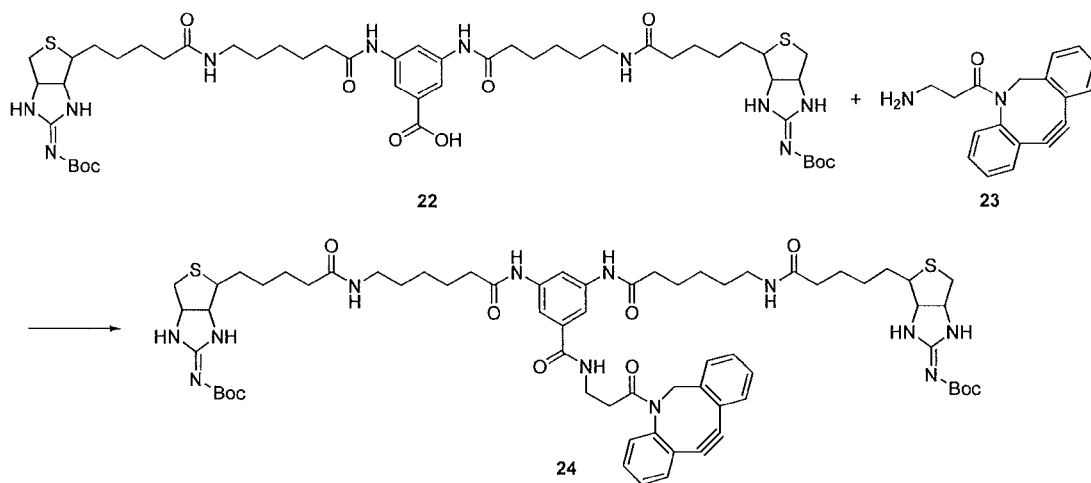
グラジエント条件は、例えば0.1%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリル = 85/15 (12分) 35/65と記載するが、0.1%トリフルオロ酢酸水溶液を85%から35%に12分かけて減少させ、そのあと85%に戻す条件を表す。

[0074] 以下に実施例を合成フロー（反応式）として記載する。

[実施例1-1]

(ビス (Boc-イミノピオチン) 化合物24の合成)

[0075] [化30]



[0076] 135 mg (0.13 mmol) のビス (Boc-イミノピオチン) 22に1 mLの脱水ジメチルホルムアミドを加え、さらに22 mg (1.05当量) のカルボニルジイミダゾールを加えた。40℃で1時間攪拌し、0.7 mLの脱水クロロホルムに溶解させた36 mg (1当量)のアミン 23 (Sigma-Aldrich、CAS No; 1255942-06-3) を加

え、室温で5時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し10 mLのクロロホルムを加え、0.1 N塩酸でpH 5に調整した。沈殿物が生じ、水とクロロホルムを除去した。沈殿物をメタノールに溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して残渣を得た。シリカゲルカラム（クロロホルム／メタノール = 20/1から5/1）で精製し、128 mgのアミド24 を得た。（収率75%）

（目的反応生成物の分析値）

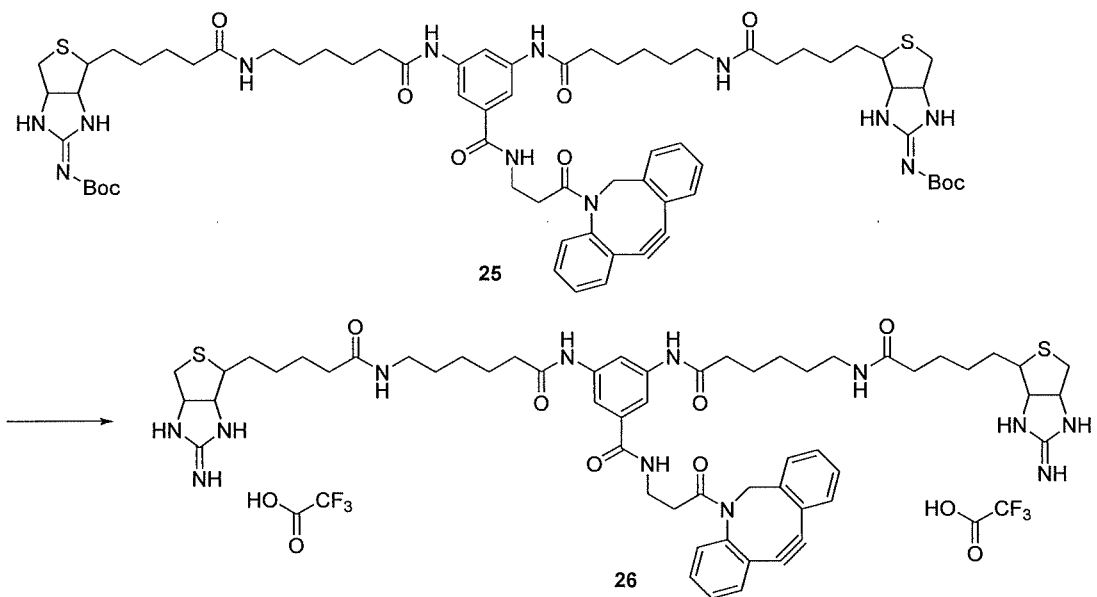
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.2 (1H, br. t), 8.0 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.75 (2H, t), 7.3-7.7 (12H, m), 5.05 (1H, d), 4.55-4.65 (2H, m), 4.3-4.4 (3H, m), 4.1 (1H, m), 3.64 (1H, d), 3.4-3.5 (4H, m), 3.2-3.3 (2H, m), 3.16 (4H, d), 2.95-3.1 (4H, br. t), 2.8-2.9 (4H, m), 2.5-2.6 (1H, m), 2.2-2.35 (4H, t), 2.0-2.1 (4H, t), 1.8-2.0 (1H, m), 1.2-1.7 (24H, m), 1.4 (18H, s)

HPLC保持時間（分析条件A） ; 14.7分（0.1%トリフルオロ酢酸水溶液／アセトニトリル = 85/15（18分）5/95）

[0077] [実施例1-2]

（ビスイミノピオチン化合物26の合成）

[0078] [化31]



[0079] 実施例1-1で合成した15 mg (11.6  $\mu\text{mol}$ ) のアミド 25 に0.5 mLのトリフルオロ酢酸を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を60 °Cで減圧濃縮することで、13.3 mgのビスイミノピオチン 26 のトリフルオロ酢酸塩を得た。(収率95%)

(目的反応生成物の分析値)

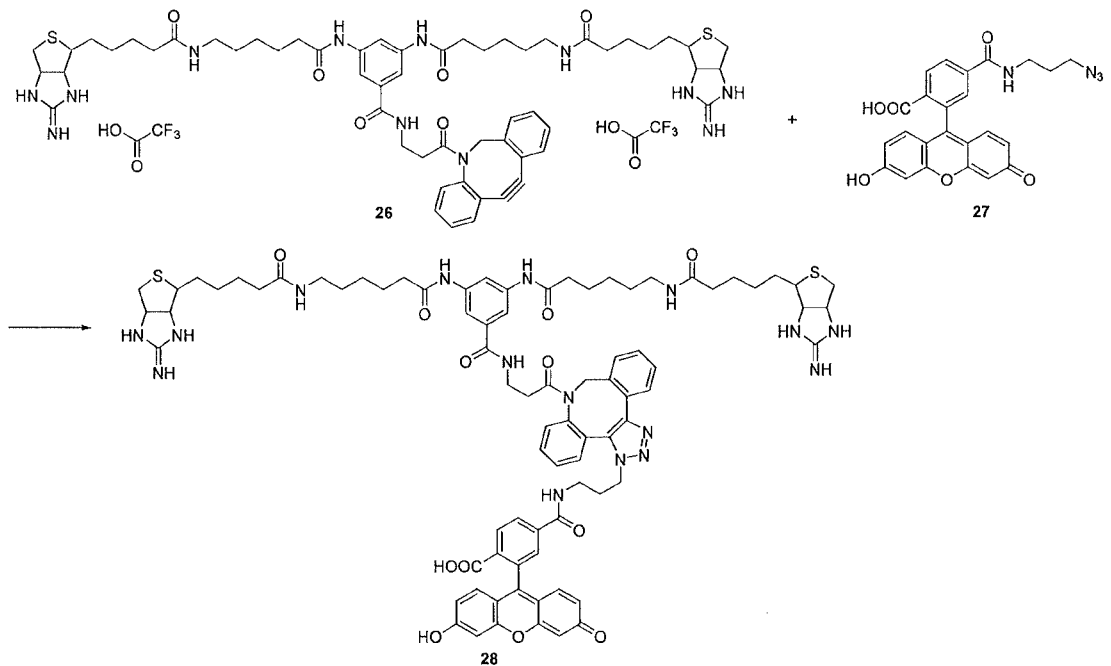
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.0 (2H, s), 8.2 (1H, br. t), 8.0 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.75 (2H, t), 7.72-7.3 (15H, m), 5.05 (1H, d), 4.61-4.55 (2H, m), 4.47-4.40 (3H, m), 4.19 (1H, m), 3.60 (1H, d), 3.53-3.43 (4H, m), 3.34-3.22 (2H, m), 3.16 (4H, d), 3.11-2.89 (4H, br. t), 2.82-2.75 (4H, m), 2.61-2.57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

HPLC保持時間 (分析条件A) ; 10.3分 (0.1%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリル = 85/15 (18分) 5/95)

[実施例1-3]

(ビスイミノピオチン-フルオロセイン化合物28の合成)

[0080] [化32]



[0081] 実施例 1 - 2 で合成した 13 mg (12  $\mu$ mol) のビスイミノピオチン 26 のトリフルオロ酢酸塩を 1 mL の脱水ジメチルホルムアミドに溶解し、0.72 mL のクロロホルム溶液を加えた。さらに、11 mg (2 当量) の 6-カルボキシフルオロセインアジド 27 のクロロホルム溶液を加えた。室温で 1 夜攪拌した後、反応液を 60 °C で減圧濃縮した。残渣を 2 mL の 1 規定塩酸水溶液で二回洗浄した後、減圧乾燥してアモルファス状の 25 mg のビスイミノピオチン-フルオロセイン 28 を得た。

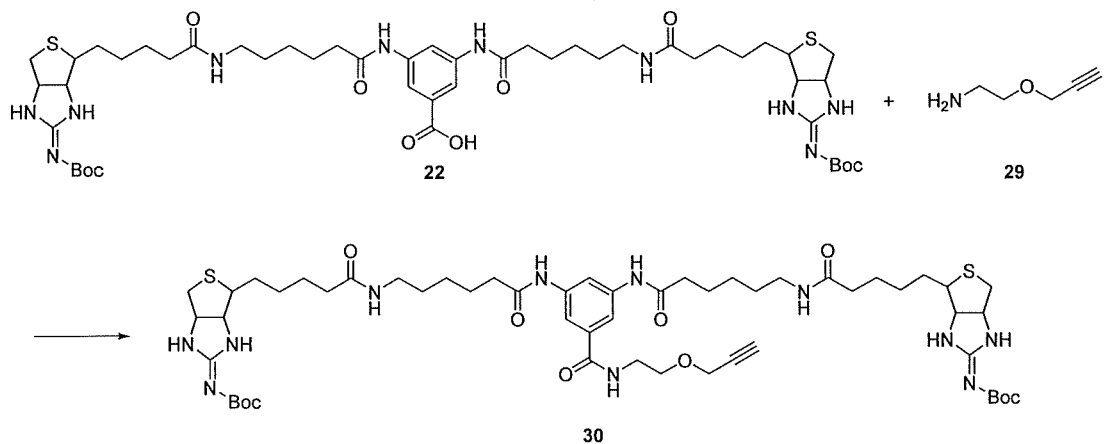
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.4 (1H, br. s), 10.0 (2H, s), 8.3 (3H, m), 8.1 (1H, d), 8.0 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.75 (2H, t), 7.72-7.3 (15H, m), 7.53 (1H, d), 7.00 (1H, d), 6.46 (1H, d), 6.22 (3H, m), 6.11 (1H, d), 5.05 (2H, m), 4.61-4.55 (2H, m), 4.47-4.40 (3H, m), 4.19 (1H, m), 3.60 (1H, d), 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)

HPLC 保持時間 (分析条件 A) ; 12.6 分 (0.1% トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリル = 85/15 (18 分) 5/95)

[0082] [実施例 2 - 1]

(ビス (Boc-イミノピオチン) 化合物 30 の合成)

[0083] [化 33]



[0084] 実施例 1 - 1 において、135 mg のビス (Boc-イミノピオチン) 22 と 36 mg

のアミン 23を使用する代わりに、500 mg (0.49 mmol) のビス (Boc-イミノ  
 ビオチン) 22と36 mg (1.27等量) のアミン29を用い、実施例 1 - 1 記載の合  
 成法に従って反応を行い、128 mgのビス (Boc-イミノビオチン) 30 を得た。

(収率49%)

(目的反応生成物の分析値)

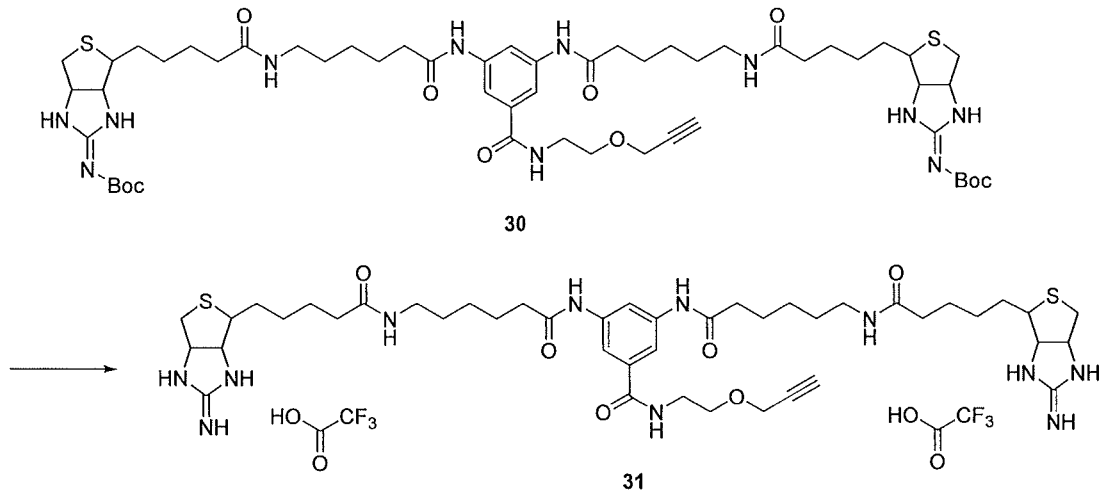
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.97 (2H, s), 8.4 (1H, br. t), 8.0 (1H, s), 7.95 (1  
 H, s), 7.74 (2H, t), 7.65 (3H, d), 4.6-4.5 (2H, m), 4.35-4.25 (2H, m)  
 , 4.16 (2H, d), 4.1 (1H, m), 3.56 (2H, t), 3.45-3.35 (3H, m), 3.25-3.  
 15 (1H, m), 2.95-3.1 (4H, br. q), 2.9-2.75 (4H, m), 2.45-2.2 (4H, t),  
 2.1-2.0 (4H, t), 1.2-1.7 (24H, m), 1.4 (18H, s)

HPLC保持時間 (分析条件A) ; 11.3分 (0.1%トリフルオロ酢酸水溶液/ア  
 セトニトリル = 85/15 (12分) 5/95)

[0085] [実施例 2 - 2]

(ビスイミノビオチン化合物31の合成)

[0086] [化34]



[0087] 実施例 1 - 2 において、15 mg (11.6  $\mu$ mol) のアミド 25を使用する代わ  
 りに、実施例 2 - 1 で合成した15 mg (13.5  $\mu$ mol) のビス (Boc-イミノビオ  
 チン) -アセチレン30を用い、実施例 1 - 2 記載の合成法に従って反応を行い

、13.8 mgのビスイミノピオチン 31 のトリフルオロ酢酸塩を得た。(収率10%)

(目的反応生成物の分析値)

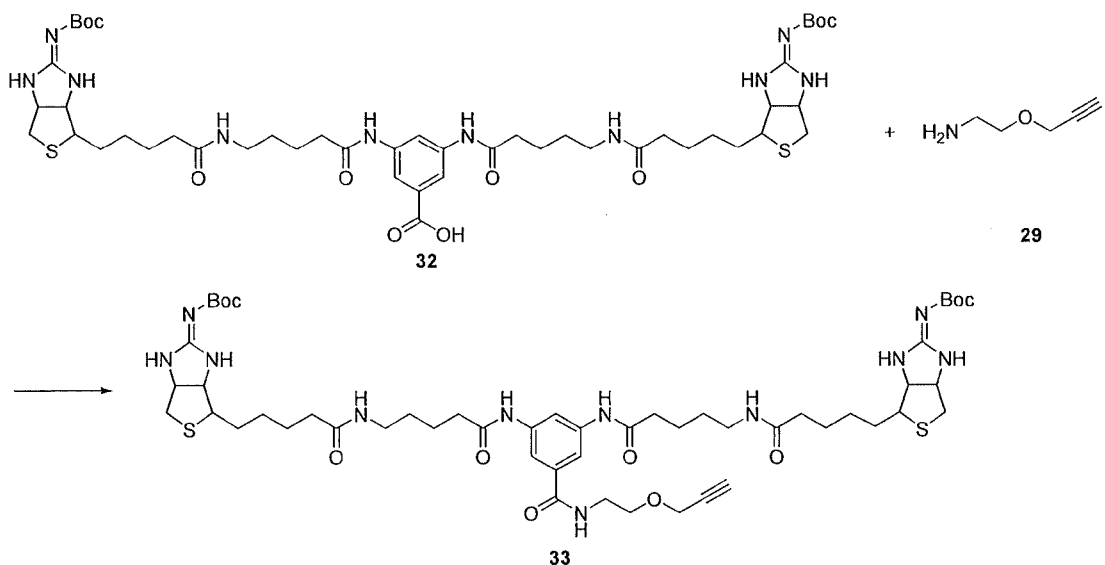
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 9.99 (2H, s), 8.40 (1H, t), 8.35 (2H, s), 8.09 (1H, s), 7.79 (2H, t), 7.70 (4H, br. s), 7.66 (2H, s), 4.65–4.61 (2H, m), 4.47–4.42 (2H, m), 4.16 (2H, d), 3.56 (2H, t), 3.45–3.38 (3H, m), 3.27–3.20 (2H, m), 3.06 (4H, q), 2.94–2.73 (4H, m), 2.31 (4H, t), 2.06 (4H, t),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

HPLC保持時間 (分析条件A) ; 9.68分 (0.1%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリル = 85/15 (12分) 5/95)

[0088] [実施例3-1]

(ビス (Boc-イミノピオチン)化合物33の合成)

[0089] [化35]



[0090] 実施例1-1において、135 mg のビス (Boc-イミノピオチン) 22と36 mg のアミン 23を使用する代わりに、355mg (355  $\mu\text{mol}$ ) のビス (Boc-イミノピオチン) 32と55.2  $\mu\text{L}$  (1.5当量) のアミン29 を用い、実施例1-1記載の合成法に従って反応を行い、55.6 mgの目的反応生成物としてのビス (Boc-イミノピオチン) 33を得た。(収率15%)

(目的反応生成物の分析値)

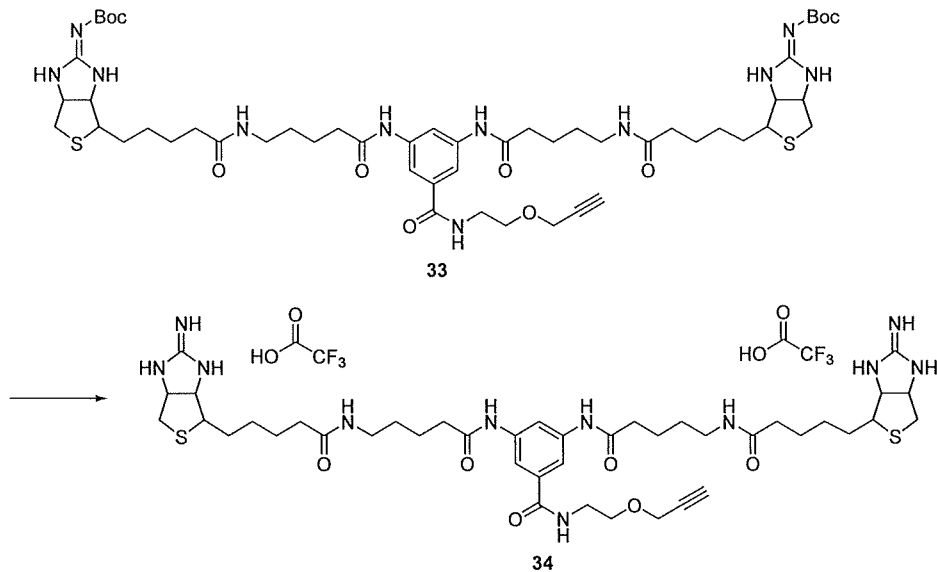
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 9.99 (2H, s), 8.39 (1H, br. t), 8.07 (1H, s), 7.93 (2H, s), 7.77 (2H, t), 7.65 (4H, br. s), 4.53–4.84 (2H, m), 4.27–4.23 (2H, m), 4.17 (2H, d), 3.56 (2H, t), 3.44–3.38 (3H, m), 3.21–3.14 (2H, m), 3.09–3.01 (4H, br. q), 2.83–2.80 (4H, m), 2.31 (4H, t), 2.05 (4H, t), 1.62–1.42 (20H, m), 1.36 (18H, s)

HPLC保持時間 (分析条件B) ; 4.99分 (0.1%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリル = 85/15 (7分) 5/95)

[0091] [実施例3-2]

(ビスイミノピオチン化合物34の合成)

[0092] [化36]



[0093] 実施例1-2において、15 mg (11.6  $\mu\text{mol}$ ) のアミド 25を使用する代わりに、実施例3-1で合成した5.1 mg (4.7  $\mu\text{mol}$ ) のビス (Boc-イミノピオチン) 33を用い、実施例1-2記載の合成法に従って反応を行い、5.2 mgのビスイミノピオチン34のトリフルオロ酢酸塩を得た。(収率100%)

(目的反応生成物の分析値)

$^1\text{H-NMR}$  (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)

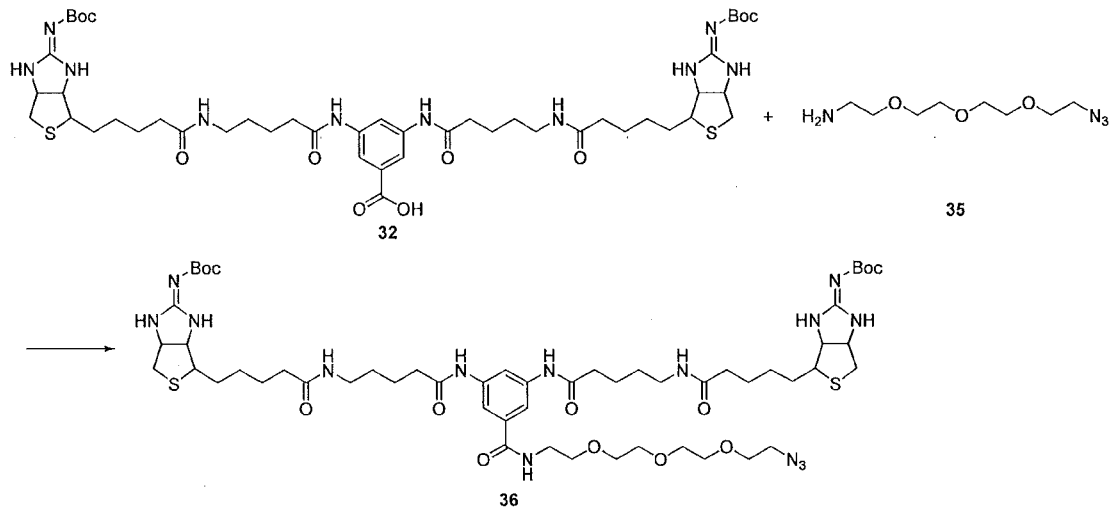
, 4.47-4.42 (2H, m), 4.16 (2H, d), 3.56 (2H, t), 3.45-3.39 (3H, m), 3.27-3.20 (2H, m), 3.05 (4H, q), 2.94-2.73 (4H, m), 2.31 (4H, t), 2.06 (4H, t), 1.71-1.24 (20H, m)

HPLC保持時間 (分析条件B) ; 3.76分 (0.1%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリル = 85/15 (7分) 5/95)

[0094] [実施例4-1]

(ビス (Boc-イミノピオチン) -アジド化合物36の合成)

[0095] [化37]



[0096] 実施例1-1において、135 mg のビス (Boc-イミノピオチン) 22と36 mg のアミン 23を使用する代わりに、50 mg (50  $\mu\text{mol}$ ) のビス (Boc-イミノピオチン) 32と15.0  $\mu\text{L}$  (1.5当量) のアミン35 を用い、実施例1-1記載の合成法に従って反応を行い、16.0 mgのビス (Boc-イミノピオチン) -アジド 36を得た。(収率27%)

(目的反応生成物の分析値)

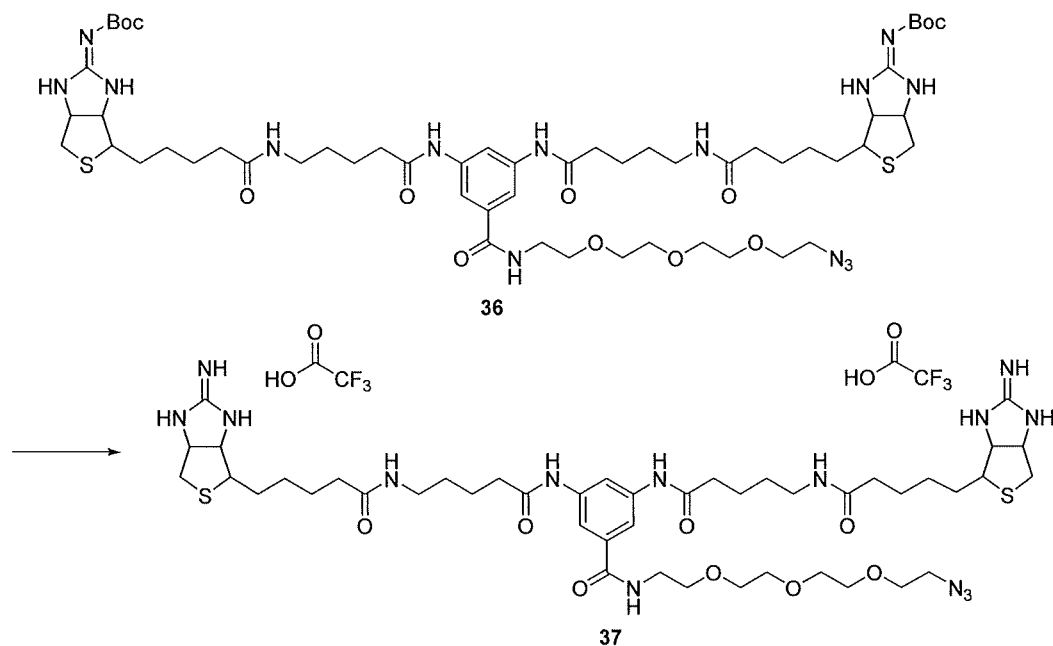
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.0 (2H, s), 8.35 (1H, t), 8.05 (1H, s), 7.93 (2H, s), 7.77 (2H, t), 7.66 (4H, m), 4.55 (2H, m), 4.27 (2H, m), 3.54-3.51 (12H, m), 3.39-3.37 (2H, m), 3.18-3.16 (2H, m), 3.06-3.04 (4H, m), 2.83-2.75 (4H, m), 2.30 (4H, t), 2.05 (4H, t), 1.70-1.41 (22H, m), 1.35 (18H,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

HPLC保持時間（分析条件B）；5.64分（0.1%トリフルオロ酢酸水溶液／アセトニトリル = 85/15（7分）20/80）

[0097] [実施例4-2]

（ビスイミノピオチン-アジド化合物37の合成）

[0098] [化38]



[0099] 実施例1-2において、15 mg (11.6  $\mu\text{mol}$ ) のアミド 25を使用する代わりに、実施例4-1で合成した16 mg (13  $\mu\text{mol}$ ) のビス (Boc-イミノピオチン) -アジド36を用い、実施例1-2記載の合成法に従って反応を行い、14.5 mgのビスイミノピオチン-アジド37 のトリフルオロ酢酸塩を得た。（収率100%）

（目的反応生成物の分析値）

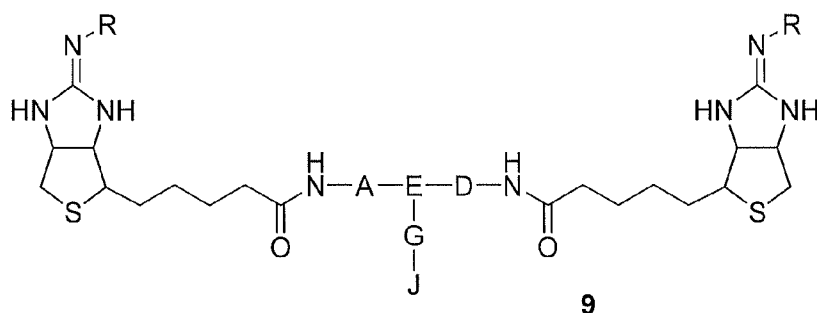
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.00 (2H, s), 8.47-8.44 (1H, m), 8.35 (1H, m), 8.21 (2H, m), 8.05 (1H, m), 7.81-7.76 (5H, m), 7.67 (2H, d), 4.66-4.61 (2H, m), 4.47-4.42 (2H, m), 3.60-3.50 (12H, m), 3.57 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.05 (4H, q), 2.94-2.75 (4H, m), 2.31 (4H, t), 2.06 (4H, t), 1.71-1.24 (22H, m)

HPLC保持時間（分析条件B）；4.34分（0.1%トリフルオロ酢酸水溶液／アセトニトリル = 85/15（7分）20/80）

## 請求の範囲

[請求項1] ストレプトアビジンで標識化された物質への薬物送達用基材であって、下記一般式9で表されるビスイミノピオチン化合物を含むことを特徴とする薬物送達用基材：

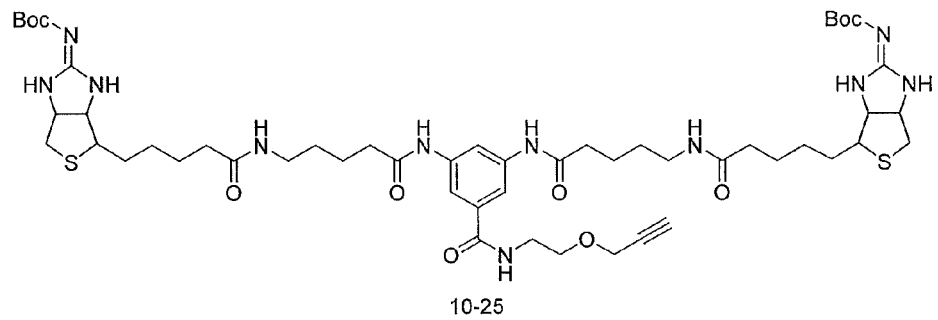
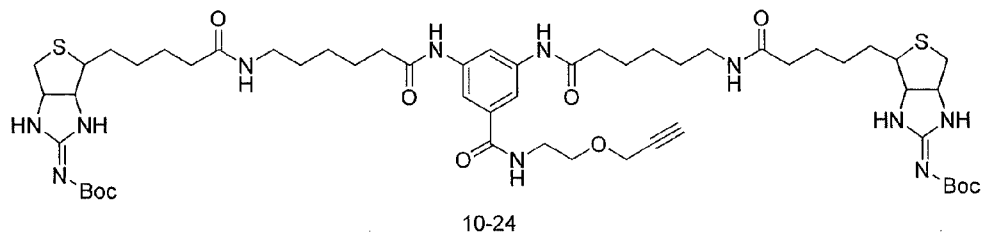
[化1]



(式中、A、D、Eは2つのピシクロ環を結合するスペーサーであり、Eは分岐をとることのできる構造を表し、それぞれ置換基を有してもよく、環構造を形成してもよい。Jはクリック反応を行うための官能基を表し、GはEとJを結合するスペーサーを表し、Rは、水素、アセチル基、ベンジル基、トリフルオロアセチル基またはBoc基を表す。)

但し、以下の化合物10-24及び化合物10-25：

[化2]



を除く。

[請求項2]

一般式 9 において、

R は H であり、

A 及び D は、以下の表の 4 つの構造のうちの一つであり、

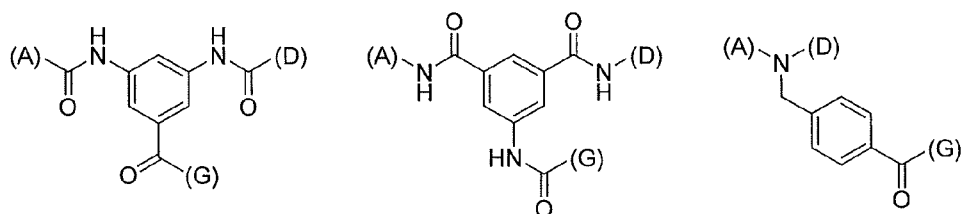
[表1]

表 1

	A, D	
(イミノビオチン側)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	(E側)
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -	
	-CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
	-CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	

E は、以下の 3 つの構造 (但し、(A) は A への結合を表し、(D) は D への結合を表し、(G) は G への結合を表す) の何れか一つであり、

[化3]



Gは、以下の表の6つの構造のどれか一つであり、

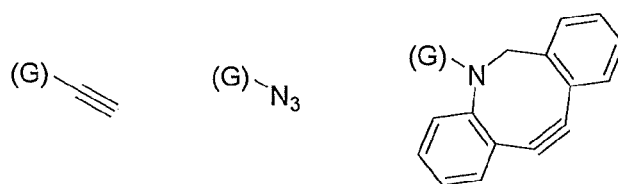
[表2]

表 2

G		
(E側)	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -	(J側)
	-NH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	
	-NH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> -	
	-NH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> -	
	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-	
	-CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	

Jは以下の3つの構造（(G)はGへの結合を表す）のどれか一つである、

[化4]

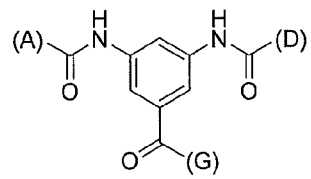


請求項 1 に記載の薬物送達用基材。

[請求項3]

Eが以下の構造（但し、(A)はAへの結合を表し、(D)はDへの結合を表し、(G)はGへの結合を表す）である、請求項2記載の薬物送達用基材。

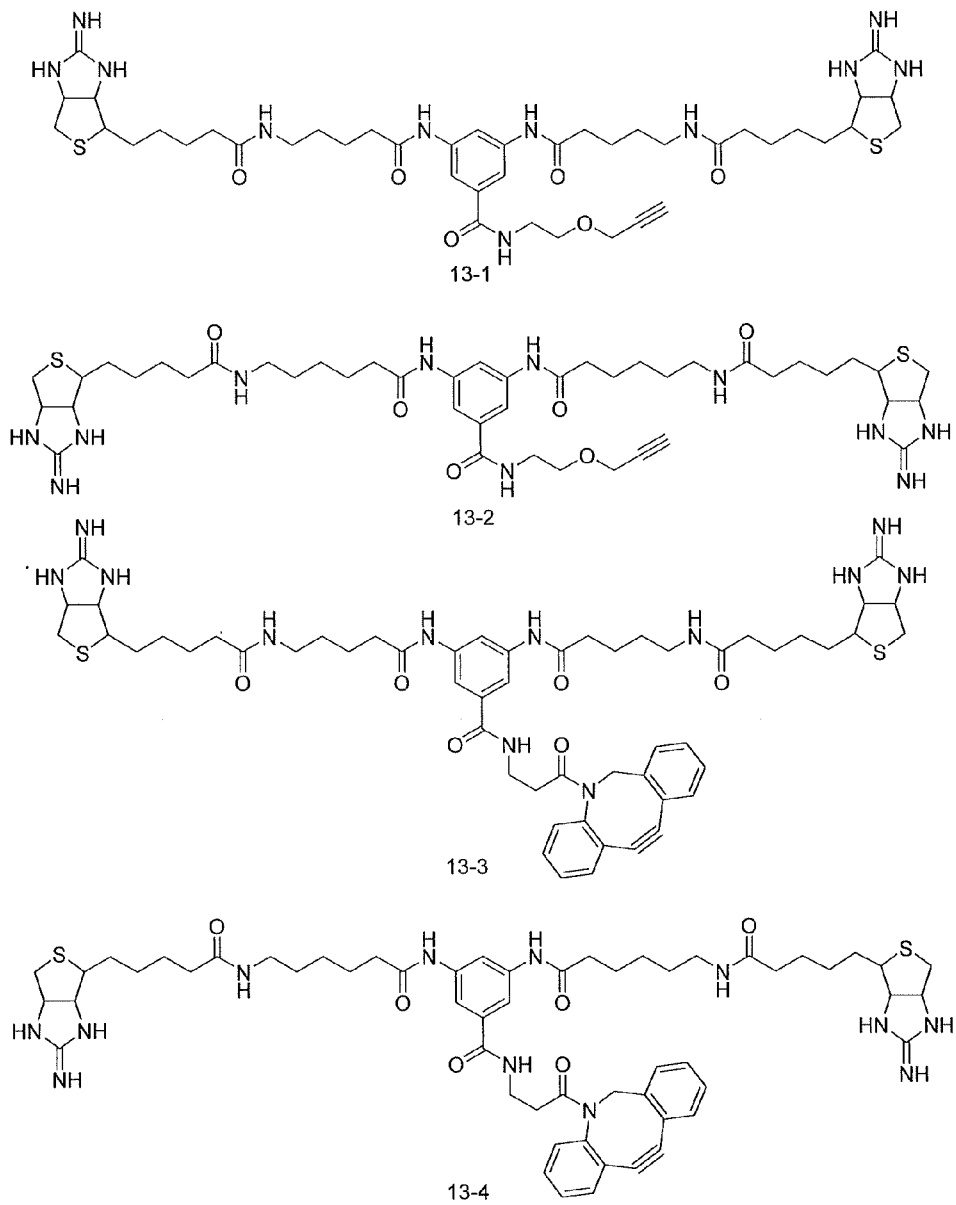
[化5]



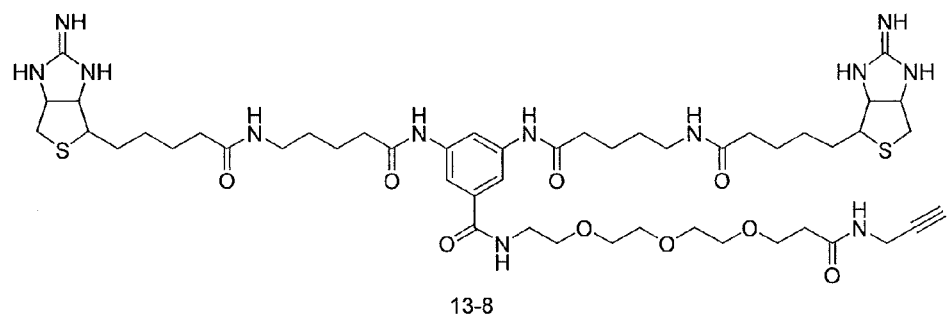
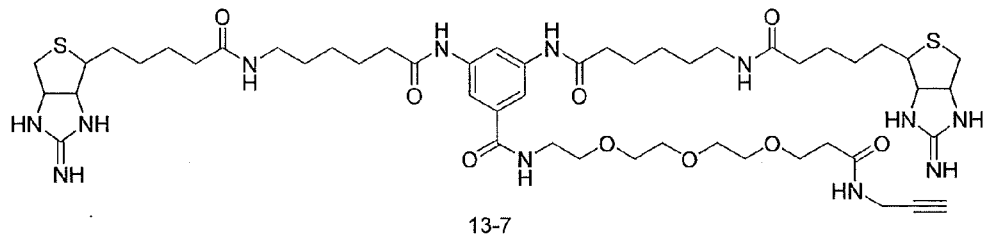
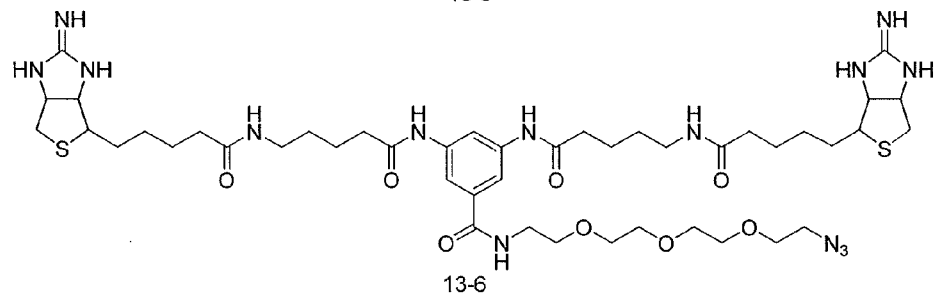
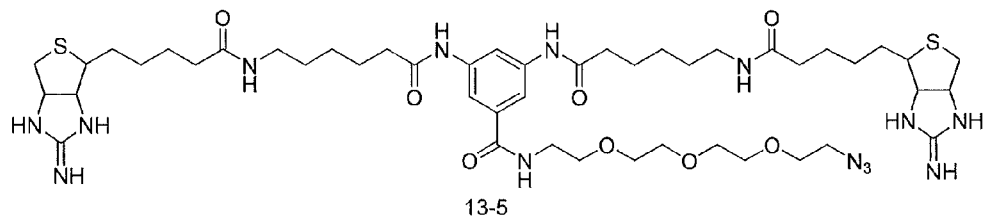
[請求項4]

ビスイミノピオチン化合物が以下の化合物13-1~13-23から選択される1つである、請求項2に記載の薬物送達用基材。

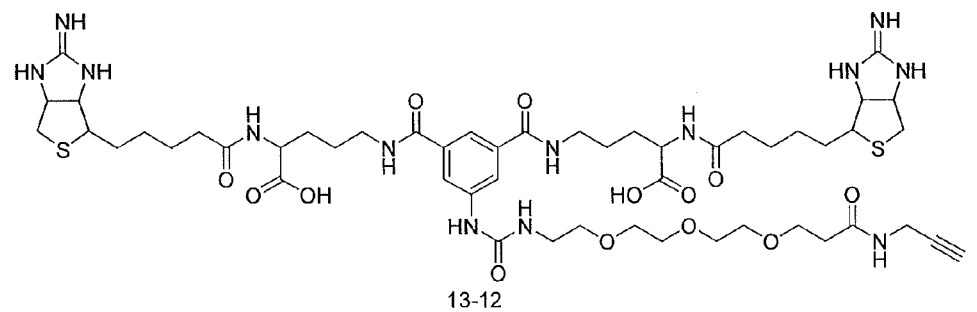
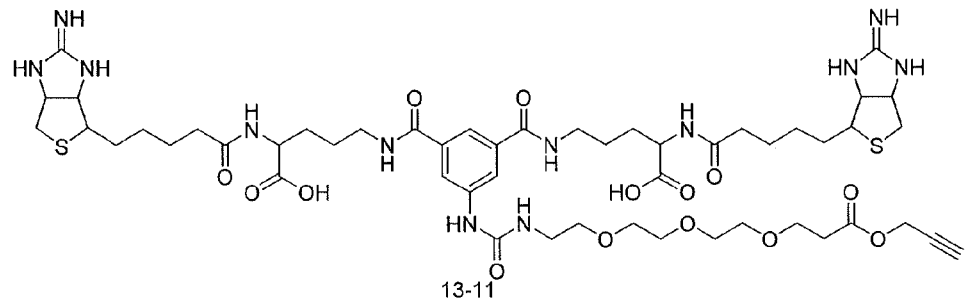
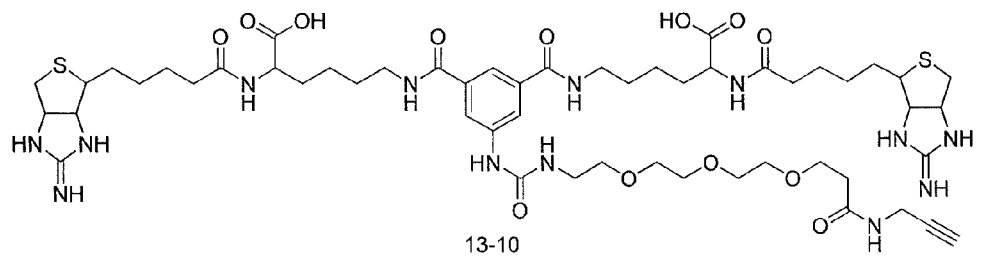
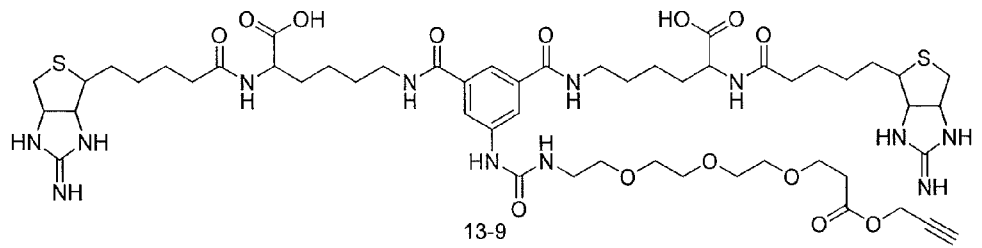
[化6]



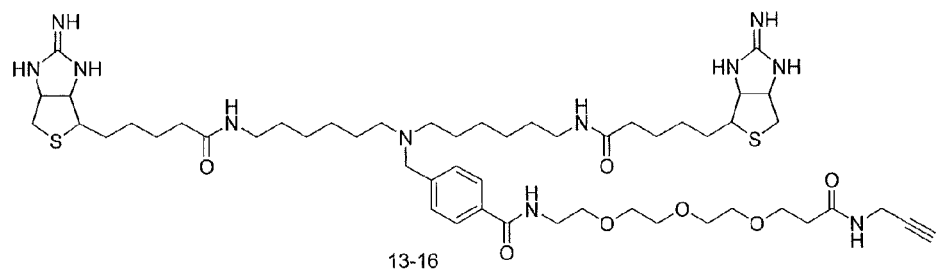
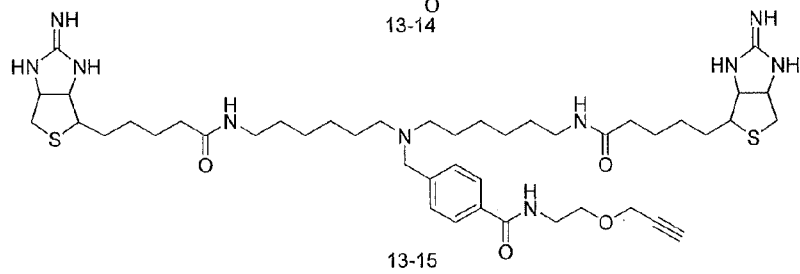
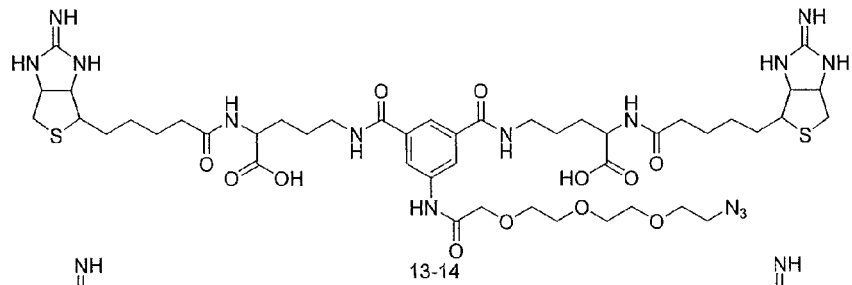
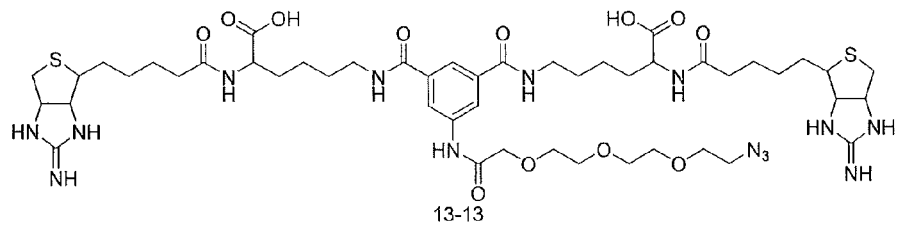
[化7]



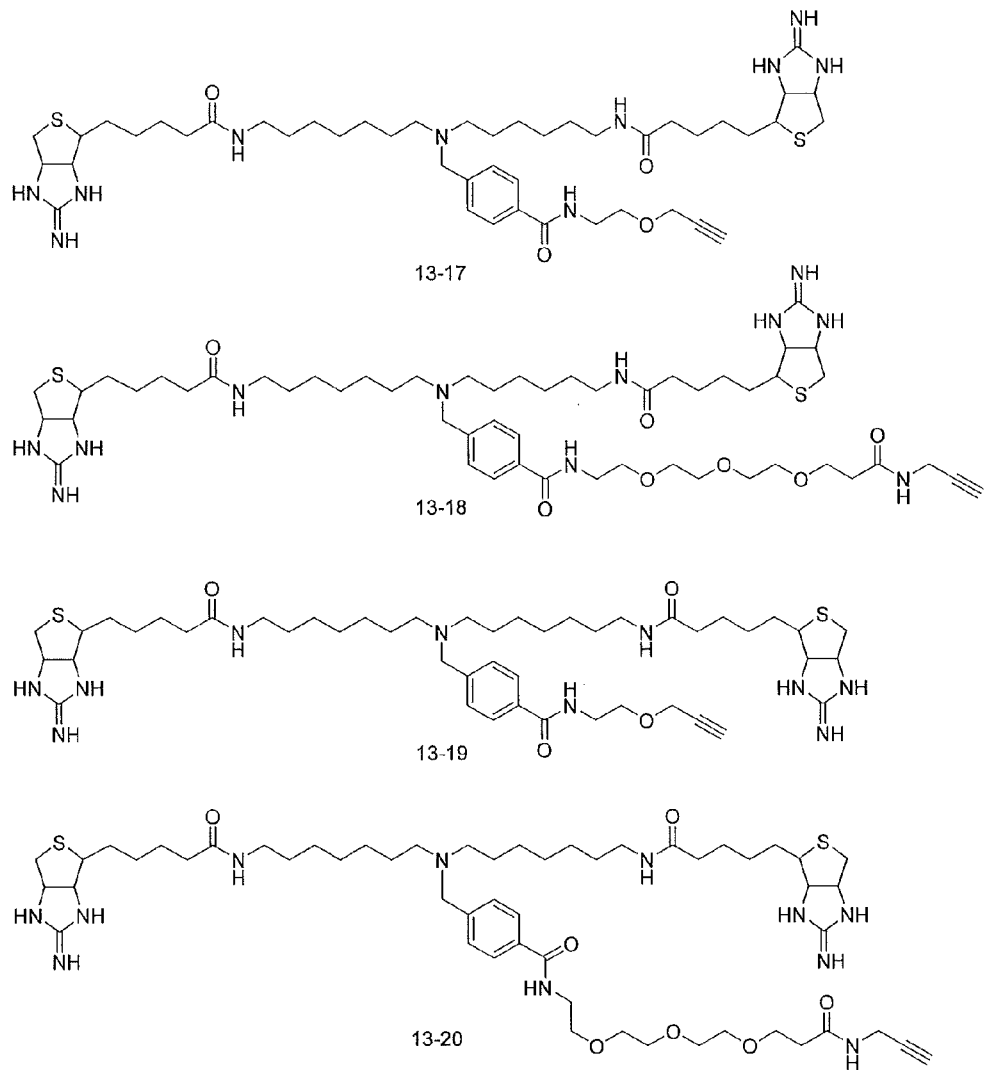
[化8]



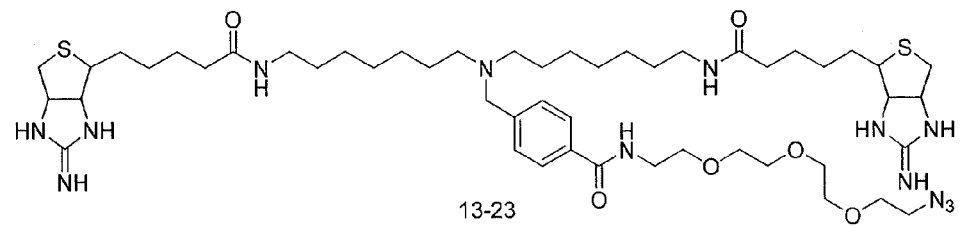
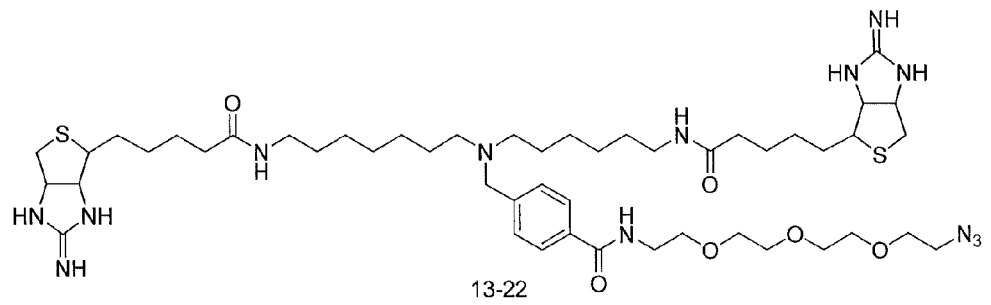
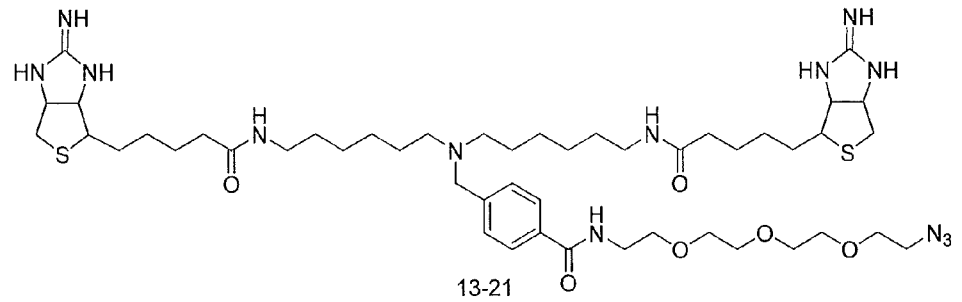
[化9]



[化10]



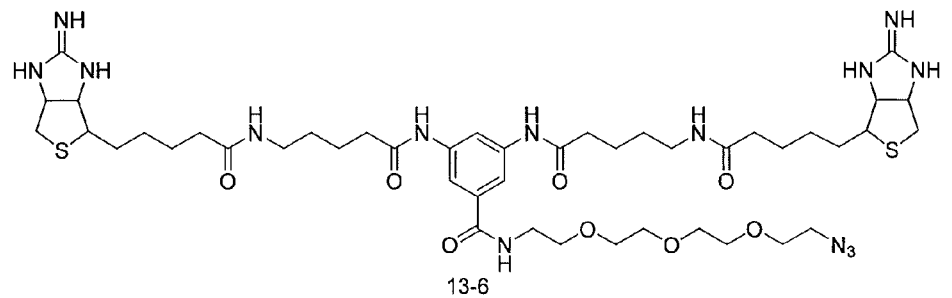
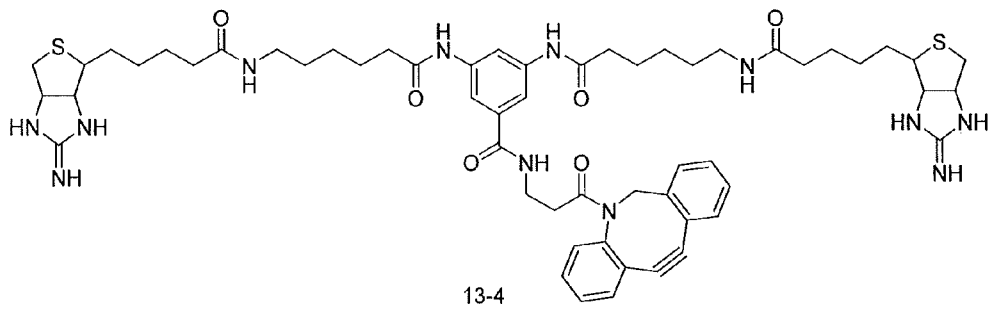
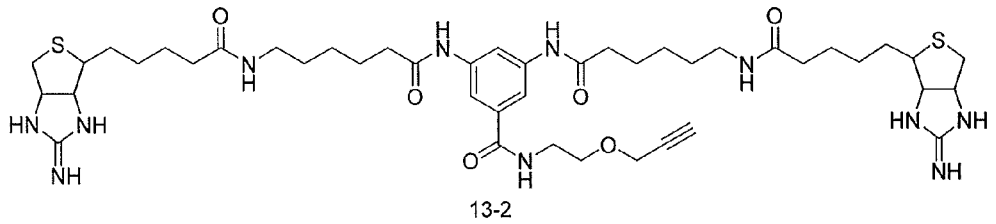
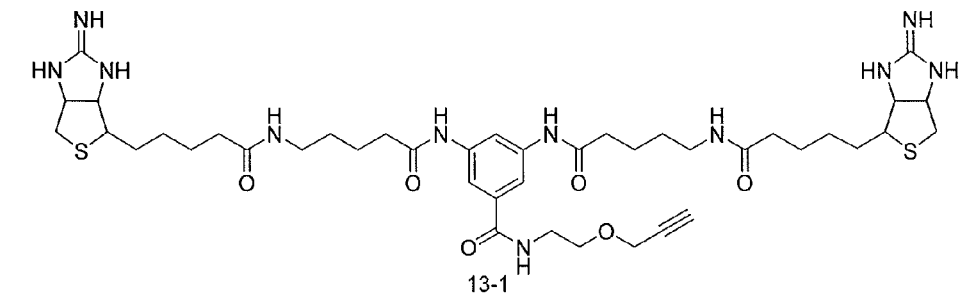
[化11]



[請求項5]

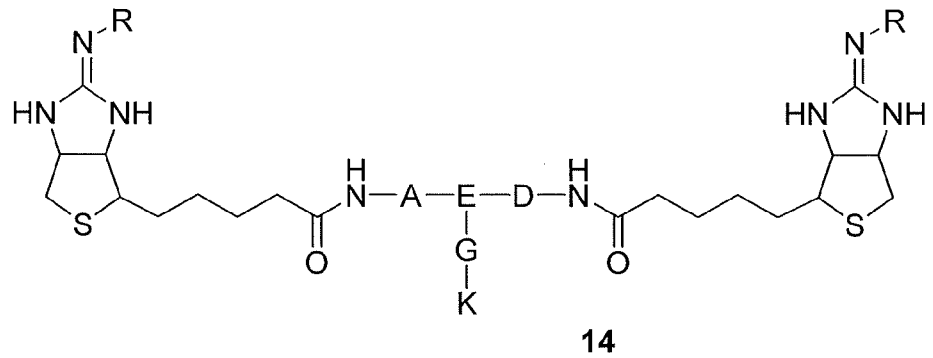
ビスイミノビオチン化合物が、以下の何れか一つの化合物である、  
請求項4記載の薬物送達用基材。

[化12]



[請求項6]            ストレプトアビジンで標識化された物質への薬物送達用の薬物送達剤であって、一般式14

[化13]



(式中、

A、D、Eは2つのピシクロ環を結合するスペーサーであり、GはEとKを結合するスペーサーを表し、

A及びDは、以下の表の4つの構造のうちの一つであり、

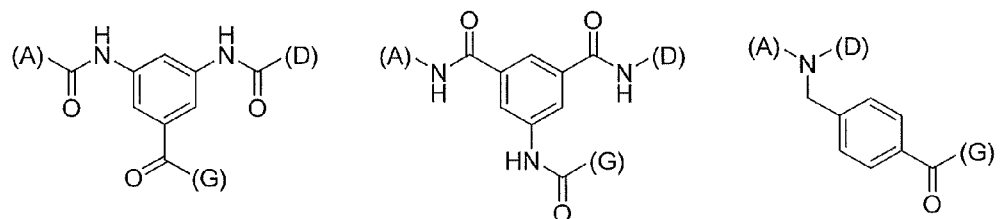
[表3]

表 3

	A, D	
(イミノビオチン側)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	(E側)
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -	
	-CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
	-CH(COOH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	

Eは、以下の3つの構造（但し、(A)はAへの結合を表し、(D)はDへの結合を表し、(G)はGへの結合を表す）のどれか一つであり、

[化14]



Gは、以下の表の6つの構造の何れか一つであり、

[表4]

表 4

G		
(E側)	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -	(J側)
	-NH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	
	-NH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> GONHCH <sub>2</sub> -	
	-NH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> -	
	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-	
	-CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	

RはHであり、

Kは薬物を表す。)

で表される、薬物結合ビスイミノビオチン化合物を含むことを特徴とする薬物送達剤。

[請求項7] 請求項1乃至5のいずれか1項に記載のビスイミノビオチン化合物の、ストレプトアビジンで標識化された物質への薬物送達用基材としての使用。

[請求項8] 請求項6に記載の薬物結合ビスイミノビオチン化合物の、ストレプトアビジンで標識化された物質への薬物送達用の薬物送達剤としての使用。

[請求項9] ストレプトアビジンで標識化された物質への薬物送達方法であって、薬物送達用基材に薬物を結合させること、該薬物が結合した薬物送達用基材を前記ストレプトアビジンで標識化された物質に結合させて、該薬物送達用基材を介して前記ストレプトアビジンで標識化された物質に該薬物を結合すること、を含み、

前記薬物送達用基材が、請求項1乃至5のいずれか1項に記載のビスイミノビオチン化合物である、ことを特徴とする薬物送達方法。

[請求項10] ストレプトアビジンで標識化された物質への薬物送達用の薬物送達剤の製造方法であって、請求項1乃至5のいずれか1項に記載のビスイミノビオチン化合物に官能基Jを利用して薬物を結合させること、

を含むことを特徴とする、薬物送達剤の製造方法。

[請求項11] 前記薬物が、生物活性物質又は蛍光化合物である、請求項10に記載の薬物送達用の化合物の製造方法。

[請求項12] ストレプトアビジンで標識化された物質への薬物送達用の薬物送達剤の製造方法における、請求項1乃至5のいずれか1項に記載のビスイミノビオチン化合物の使用。

[請求項13] 前記薬物が、生物活性物質又は蛍光化合物である、請求項12に記載の使用。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2019/014284

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl. A61K47/54 (2017.01) i, A61K45/00 (2006.01) i, C07D519/00 (2006.01) i,  
G01N33/53 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. A61K47/54, A61K45/00, C07D519/00, G01N33/53

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2015/125820 A1 (SAVID THERAPEUTICS INC.) 27 August 2015, claims 1-5, 7, example 11, paragraphs [0192]-[0201] & US 2017/0145063 A1 claims 1-5, 7, example 11, paragraphs [0349]-[0357] & EP 3109252 A1 & CN 106459089 A	1-13

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 18 June 2019 (18.06.2019)	Date of mailing of the international search report 25 June 2019 (25.06.2019)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer  Telephone No.
--	---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/014284

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SIBBERSEN, Christian et al., "A cleavable azide resin for direct click chemistry mediated enrichment of alkyne-labeled proteins", Chemical Communications, 18 October 2014, vol. 50, no. 81, pp. 12098-12100 (in particular, fig. 1A, 3)	1-13
Y	WO 2017/132298 A1 (MEDIMMUNE, LLC) 03 August 2017, page 19, line 1 to page 20, line 14 & JP 2019-506161 A & EP 3407914 A1 & CN 108495653 A	1-13
A	SZYCHOWSKI, Janek et al., "Cleavable Biotin Probes for Labeling of Biomolecules via the Azide-Alkyne Cycloaddition", Journal of the American Chemical Society, 29 November 2010, vol. 132, issue 51, pp. 18351-18360	1-13
A	GOLAS, Patricia L. and MATYJASZEWSKI, Krzysztof, "Marrying click chemistry with polymerization: expanding the scope of polymeric materials", Chemical Society Reviews, 2010, vol. 39, no. 4, pp. 1338-1354	1-13

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K47/54(2017.01)i, A61K45/00(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i, G01N33/53(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K47/54, A61K45/00, C07D519/00, G01N33/53

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2019年
日本国実用新案登録公報	1996-2019年
日本国登録実用新案公報	1994-2019年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2015/125820 A1 (サヴィッド・セラピューティックス株式会社) 2015.08.27, 請求項 1-5, 7, 実施例 11, 段落 0192-201 & US 2017/0145063 A1 Claims1-5, 7, Example11, Paragraphs0349-0357 & EP 3109252 A1 & CN 106459089 A	1-13

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

- |  |   |
|--|---|
| 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの                                 | 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの     |
| 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの                         | 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの                     |
| 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) | 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの |
| 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献                                      | 「&」 同一パテントファミリー文献   |
| 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願                                   |   |

国際調査を完了した日

18.06.2019

国際調査報告の発送日

25.06.2019

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大西 隆史

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

1149

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	SIBBERSEN, Christian et al., A cleavable azide resin for direct click chemistry mediated enrichment of alkyne-labeled proteins, Chemical Communications, 2014.10.18, Vol. 50, No. 81, p. 12098-12100 (特に図 1A, 図 3)	1-13
Y	WO 2017/132298 A1 (MEDIMMUNE, LLC) 2017.08.03, 第 19 頁第 1 行-第 20 頁第 14 行 & JP 2019-506161 A & EP 3407914 A1 & CN 108495653 A	1-13
A	SZYCHOWSKI, Janek et al., Cleavable Biotin Probes for Labeling of Biomolecules via the Azide - Alkyne Cycloaddition, Journal of the American Chemical Society, 2010.11.29, Vol. 132, Issue 51, p. 18351-18360	1-13
A	GOLAS, Patricia L. and MATYJASZEWSKI Krzysztof, Marrying click chemistry with polymerization: expanding the scope of polymeric materials, Chemical Society Reviews, 2010, Vol. 39, No. 4, p. 1338-1354	1-13



(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

(30) 优先权数据

2018-069302 2018.03.30 JP

11256

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

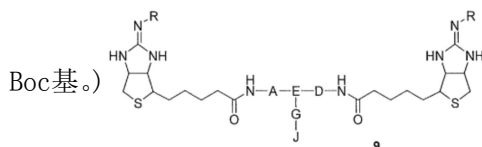
权利要求书11页 说明书38页

(54) 发明名称

双亚氨基生物素化合物的药物递送用的用途

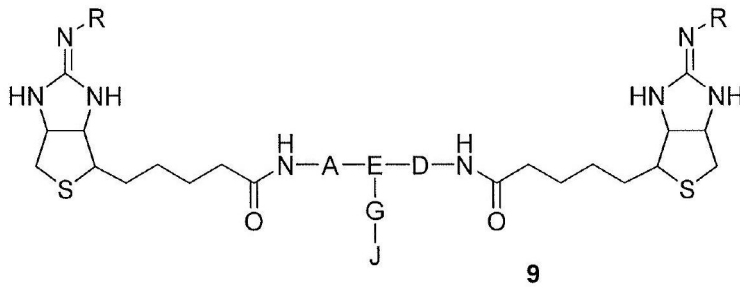
(57) 摘要

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:

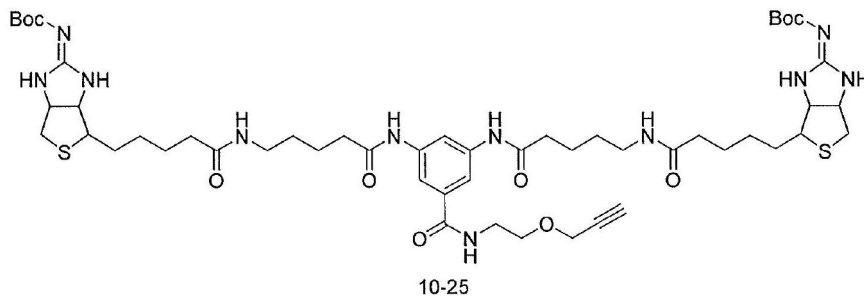
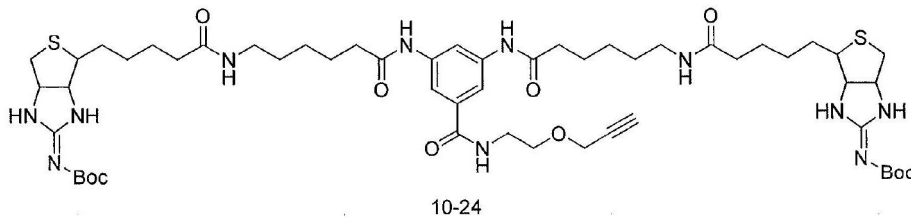
[化学式1]



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]

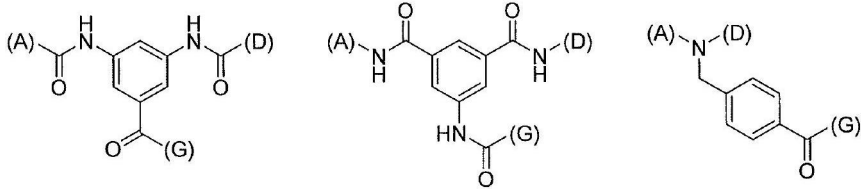
表1

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

	-CH (COOH) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
	-CH (COOH) CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	

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,

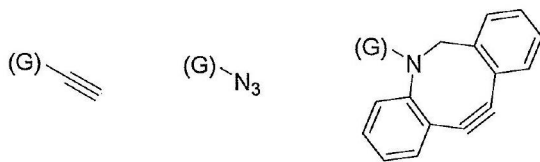
[表2]

表2

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

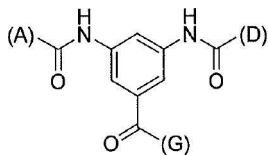
J为以下的3种结构中的任一种,(G)表示与G的键合,

[化学式4]



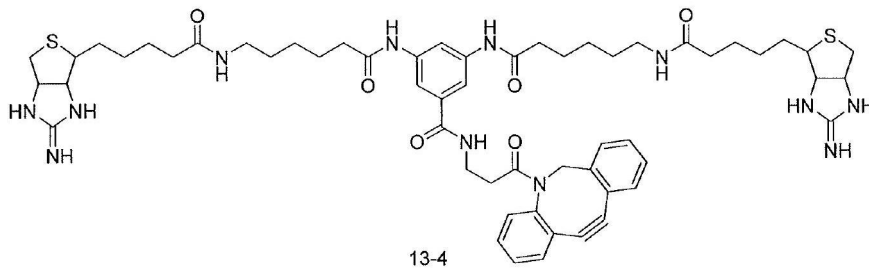
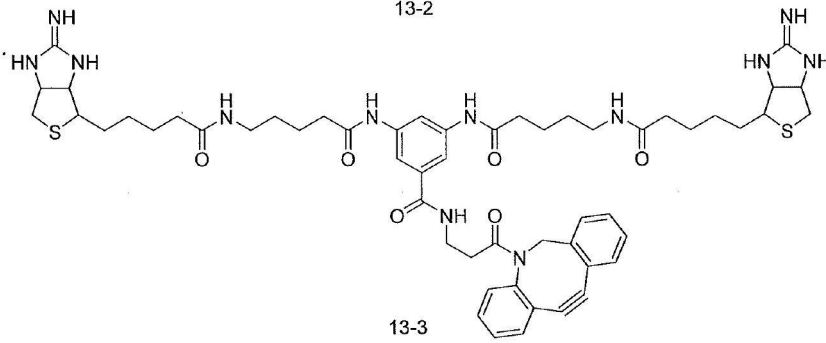
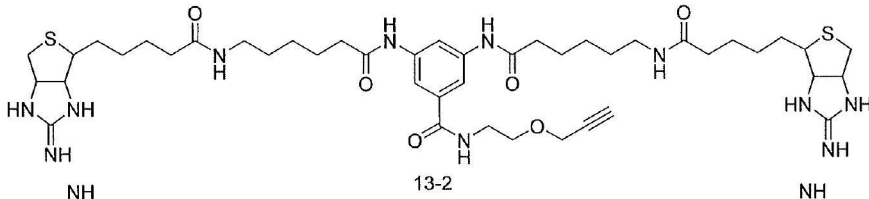
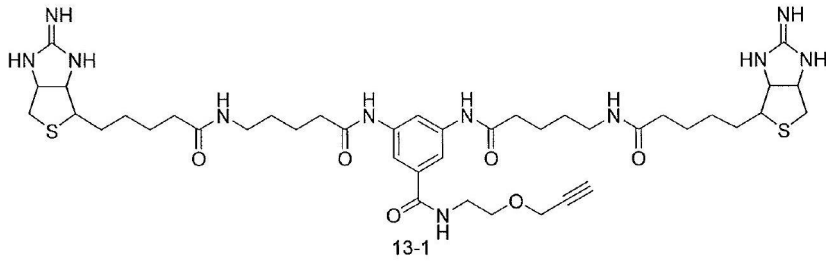
3. 如权利要求2所述的药物递送用基材,其中,E为以下的结构,其中,(A)表示与A的键合,(D)表示与D的键合,(G)表示与G的键合,

[化学式5]

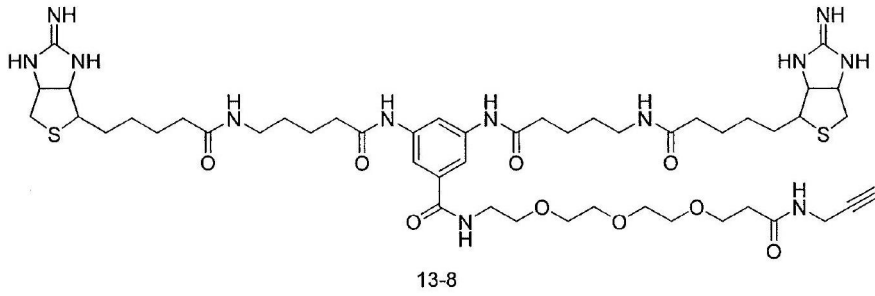
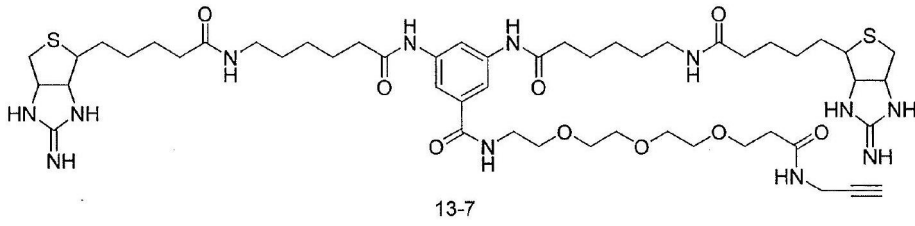
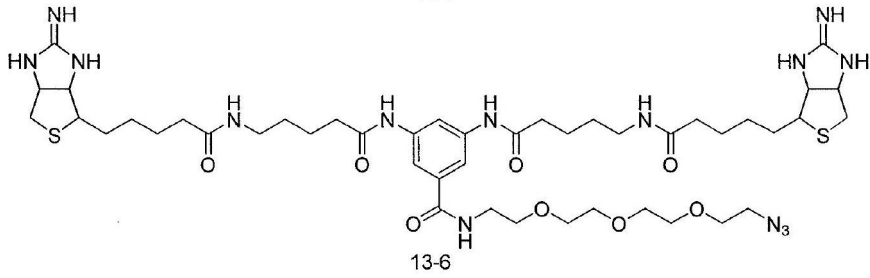
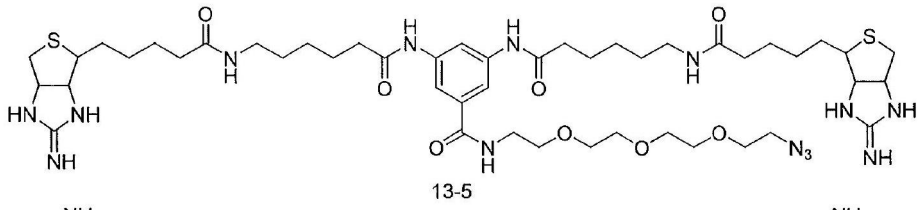


4. 如权利要求2所述的药物递送用基材,其中,双亚氨基生物素化合物为选自以下的化合物13-1~13-23中的1种,

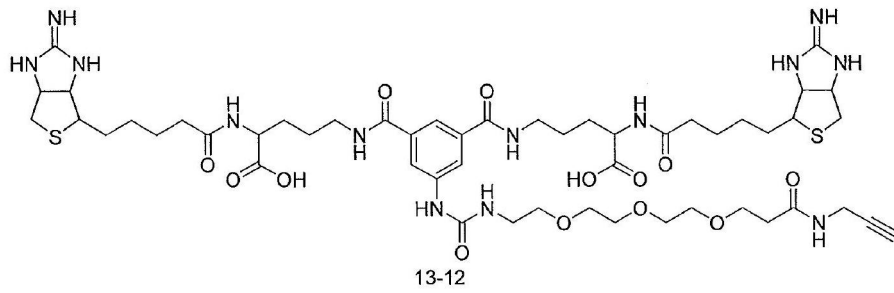
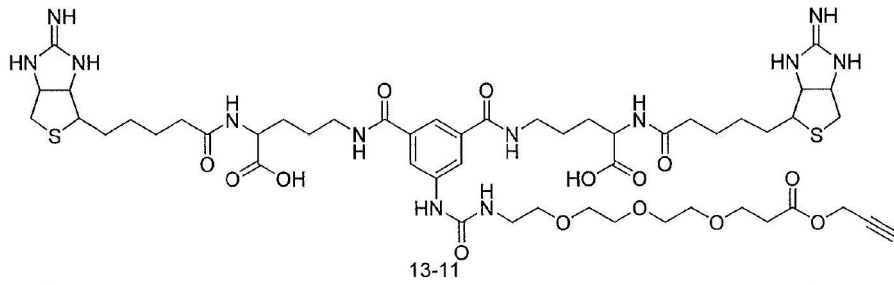
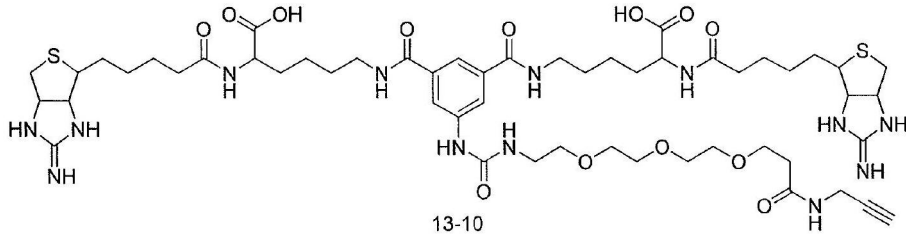
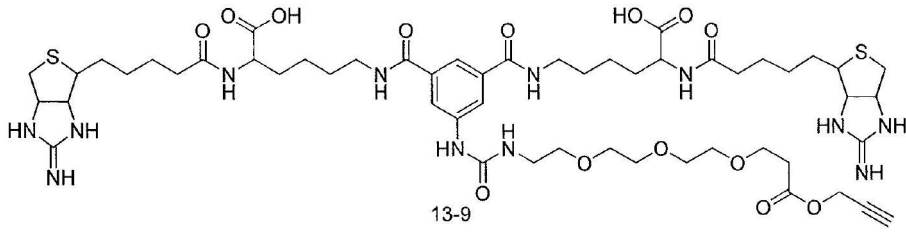
[化学式6]



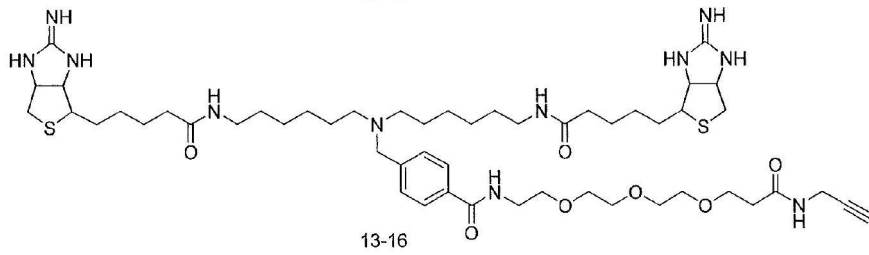
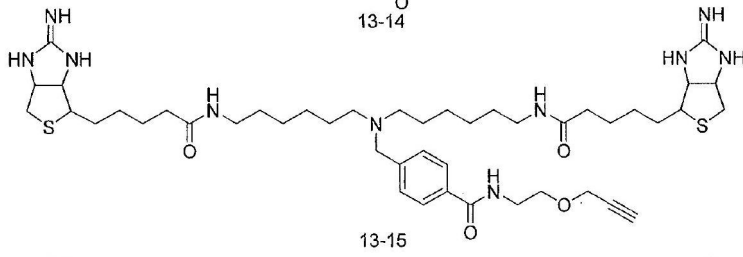
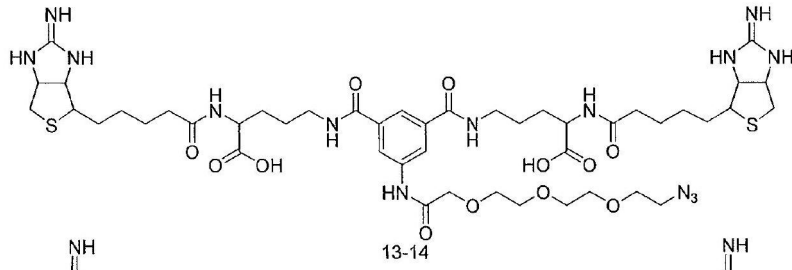
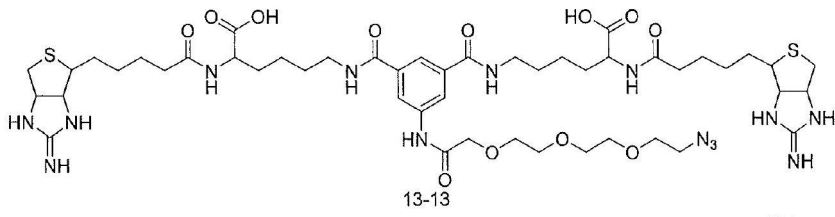
[化学式7]



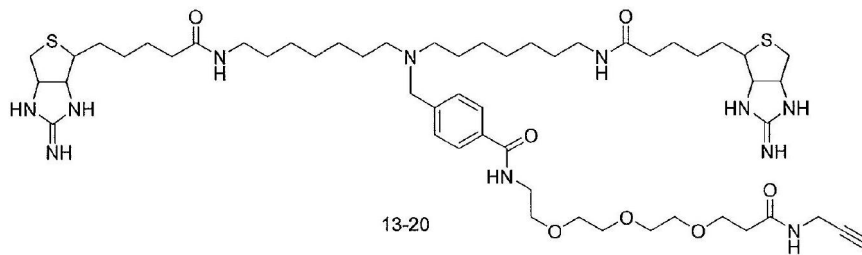
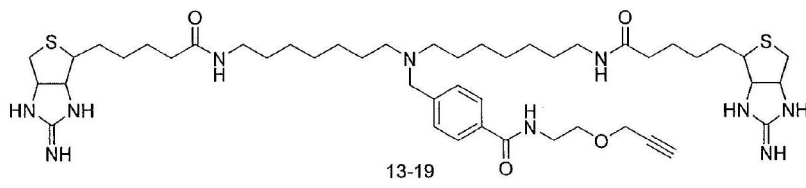
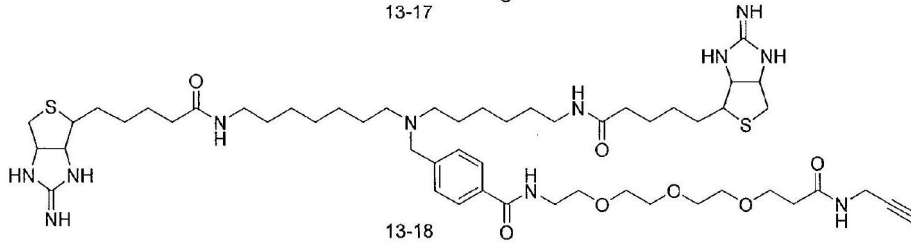
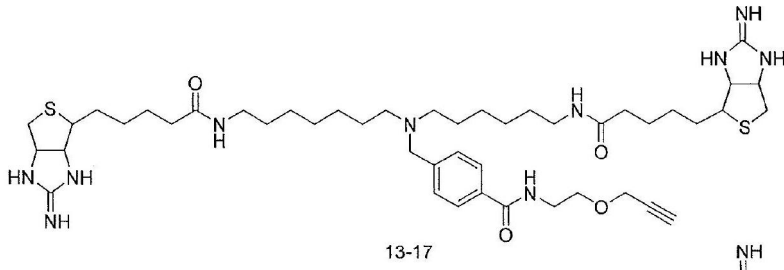
[化学式8]



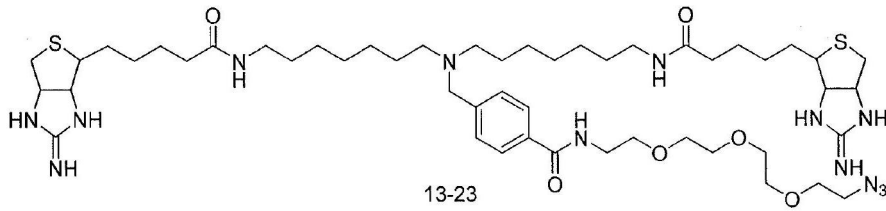
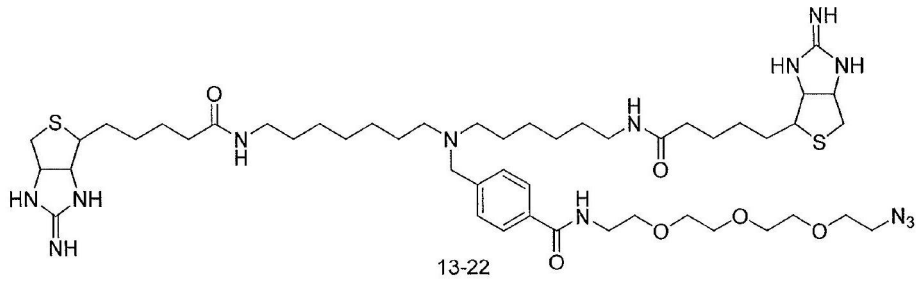
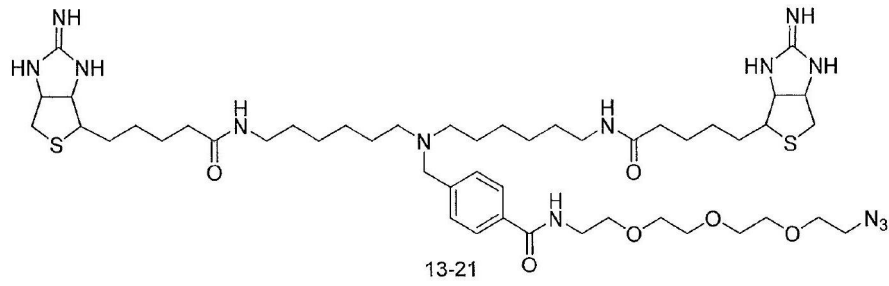
[化学式9]



[化学式10]

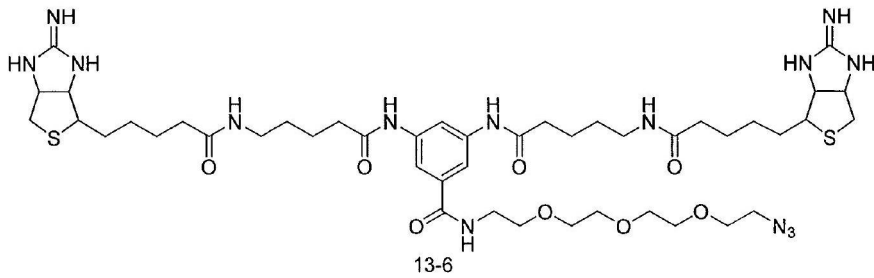
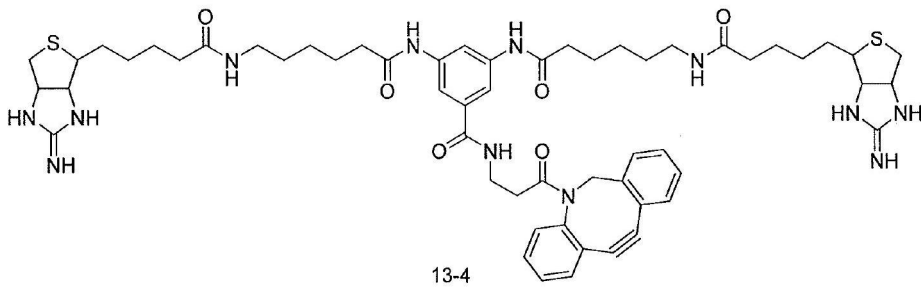
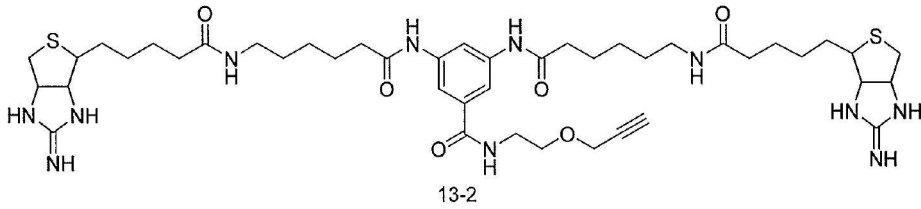
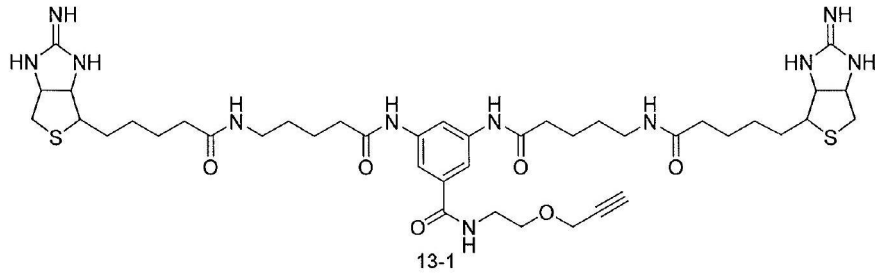


[化学式11]



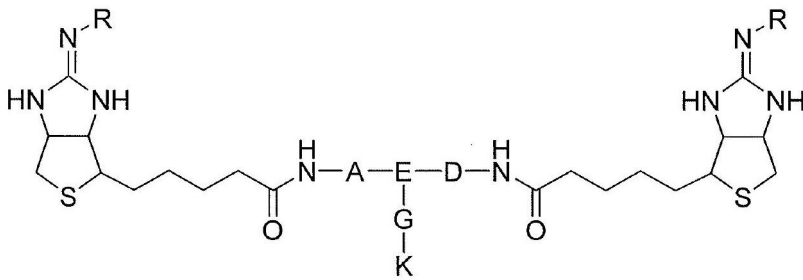
5. 如权利要求4所述的药物递送用基材,其中,双亚氨基生物素化合物为以下中的任一种化合物,

[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,

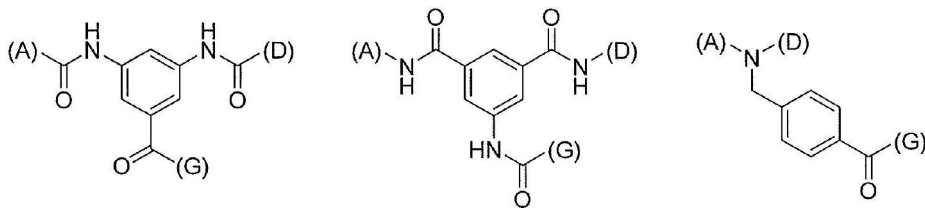
[表3]

表3

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

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 <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -	(J侧)
	-NH (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	
	-NH (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> -	
	-NH (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> -	
	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-	
	-CH <sub>2</sub> O (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	

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

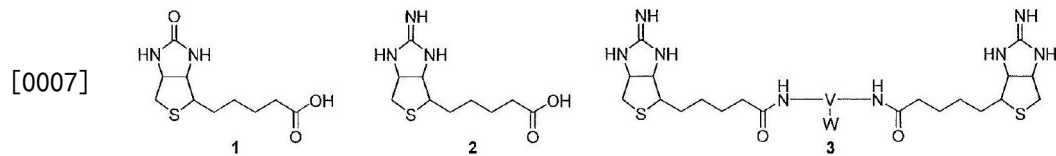
[0002] 已知生物素(由下述式1表示)是在生物体内存在的一种分子,与链霉亲和素牢固地键合( $K_d=10^{-15}M$ ),已广泛应用于生物学研究。

[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)。

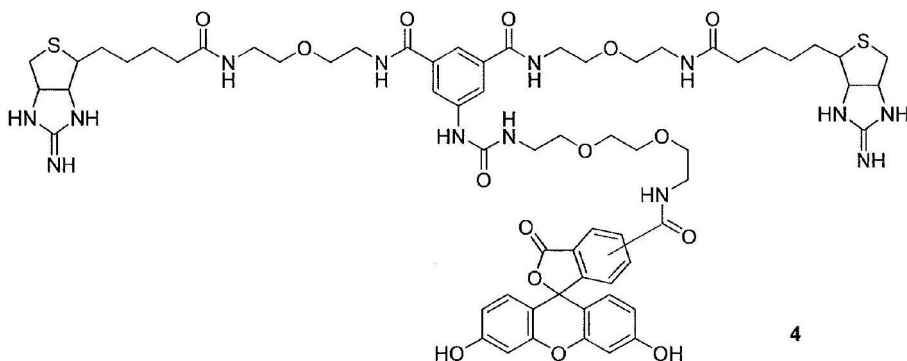
[0005] 此前,报道了通式3表示的双亚氨基生物素化合物的间隔基团V上键合的侧链W中具备聚乙二醇、酰胺键,在其末端具有用于键合荧光化合物、作为药剂的有效成分的化合物的胺、羧酸。然而,在向它们的末端赋予荧光化合物等时,需要对反应性高的官能团进行保护、然后进行脱保护。

[0006] [化学式1]

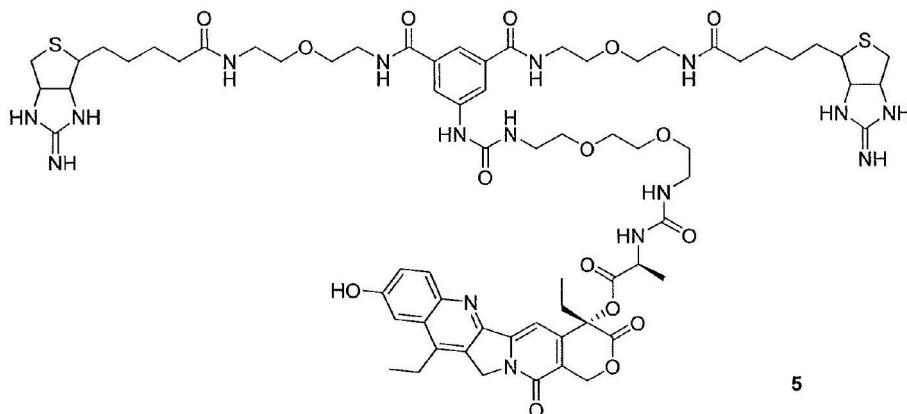


[0008] 例如,报道了专利文献1记载的以下的式4、式5表示的双亚氨基生物素化合物在分子内具有荧光团、药剂,在基于预靶向法的药物传递(drug delivery)、诊断技术中 useful。然而,这些分子的合成需要多个步骤,在合成的最后阶段,官能团选择性修饰、保护基的引入脱去有时成为问题。

[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

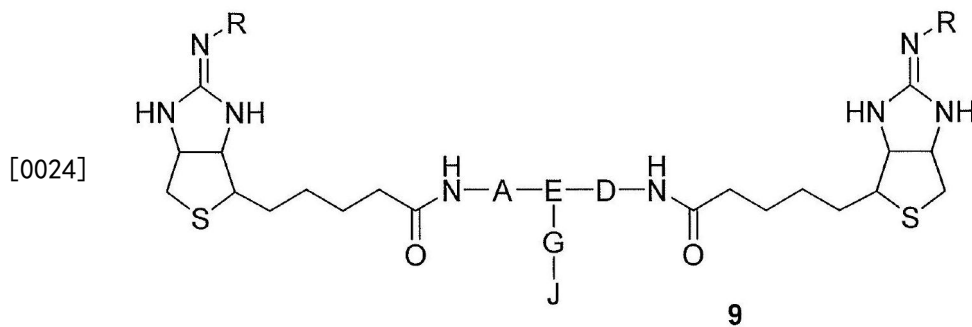
[0019] 为了解决本发明的课题,本申请的发明人对利用了由K.B.Sharpless定义的点击反应的分子设计进行了研究。

[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。

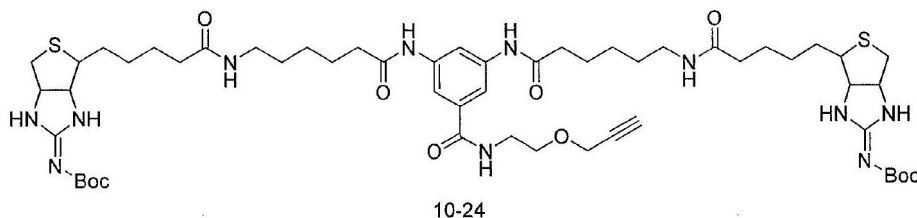
[0023] [化学式3]



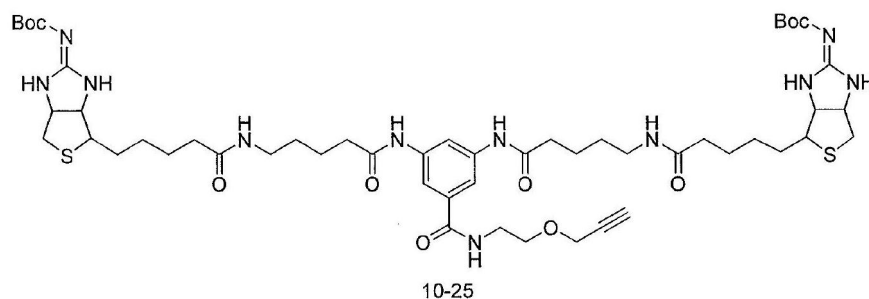
[0025] (式中,A、D、E为将2个双环键合的间隔基团,E表示可形成支链的结构,各自可以具有取代基,可形成环结构。J表示用于进行点击反应的官能团,G表示将E与J键合的间隔基团,R表示氢、乙酰基、苄基、三氟乙酰基或叔丁氧基羰基[以下,记为Boc基]。)

[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。

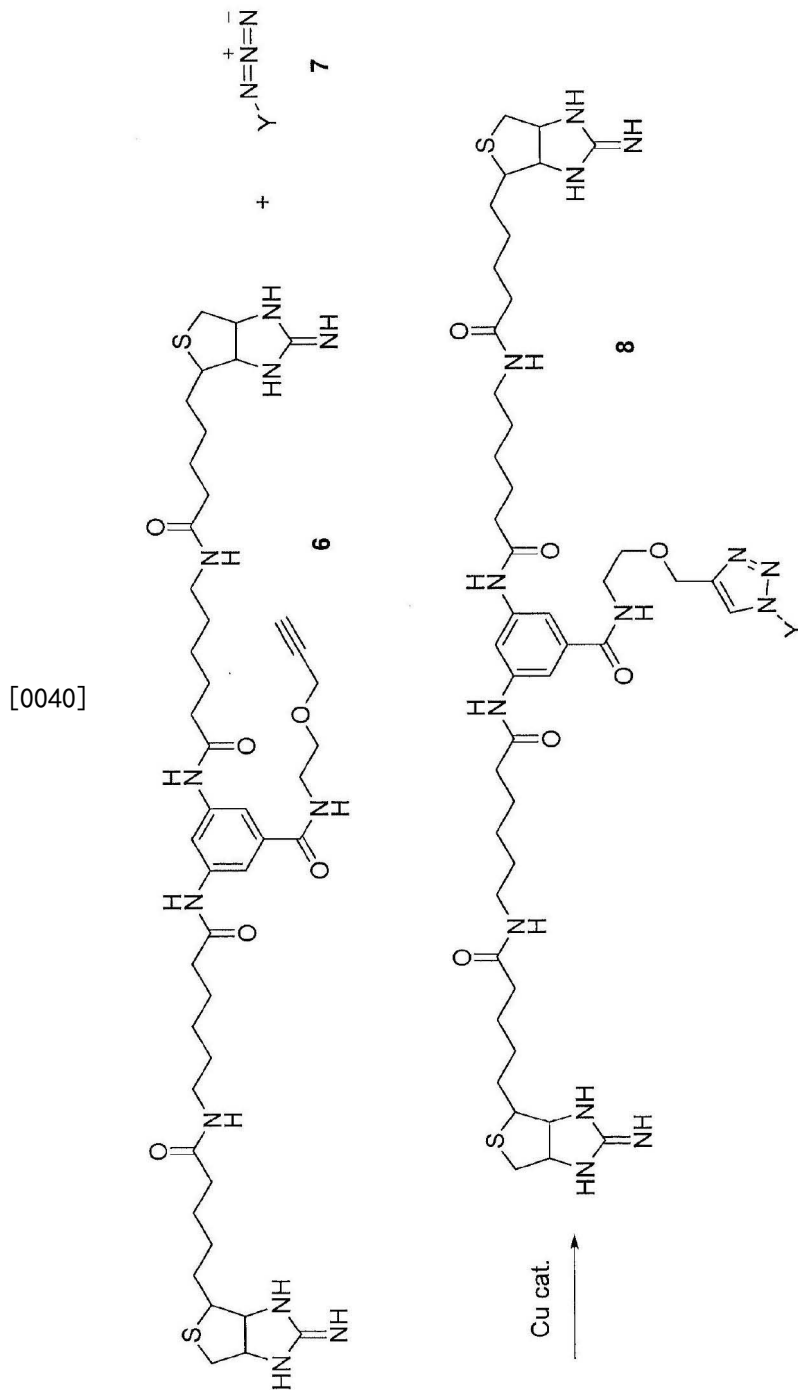
[0036] 发明的效果

[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。

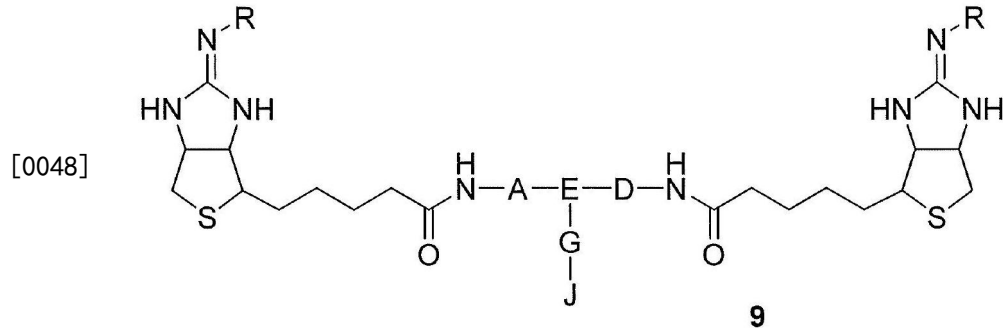
[0043] 在点击反应中频繁应用的Huisgen环化反应为官能团选择性地发生,因此,不需要对上述反应中的式6、式7之外的部分进行保护基等的修饰。因此,可在合成的最后将两个分子键合。进而,即使是以双亚氨基生物素部分作为共同结构、替换了炔烃结构和叠氮基的化合物也能同样地进行反应,因此,可进行适合于化合物的灵活合成。

[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。

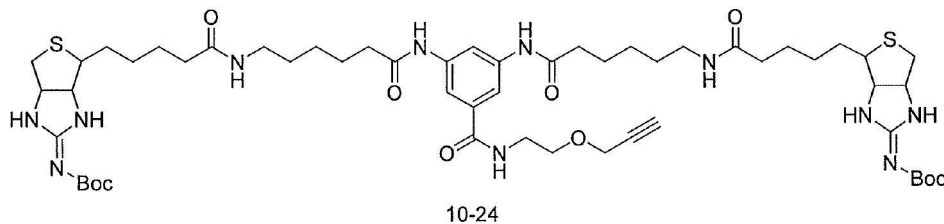
[0047] [化学式6]



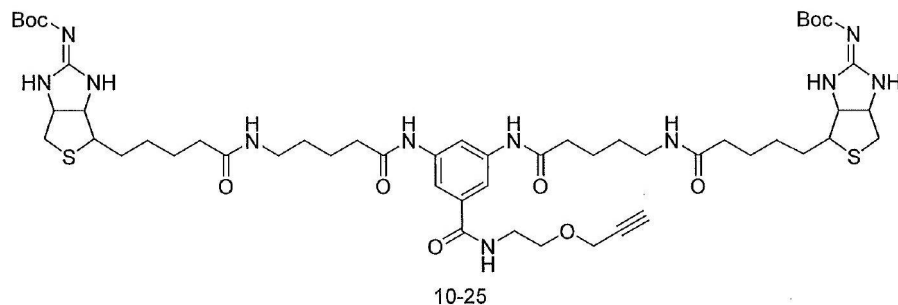
[0049] (式中,A、D、E为将2个双环键合的间隔基团,E表示可形成支链的结构,各自可以具有取代基,可形成环结构。J表示用于进行点击反应的官能团,G表示将E与J键合的间隔基团,R表示氢、乙酰基、苄基、三氟乙酰基或Boc基。)

[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]

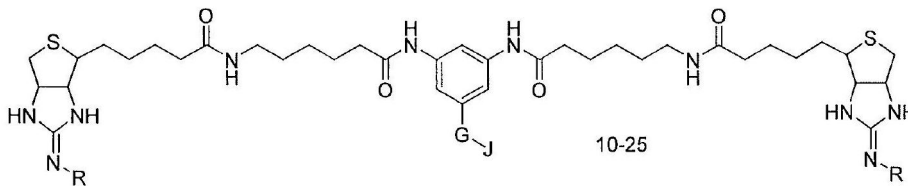
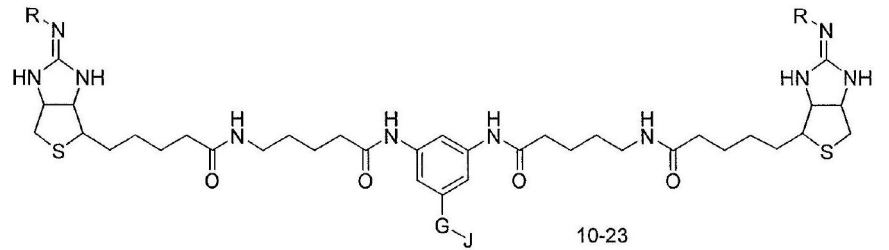
[0069] 表4

[0070]

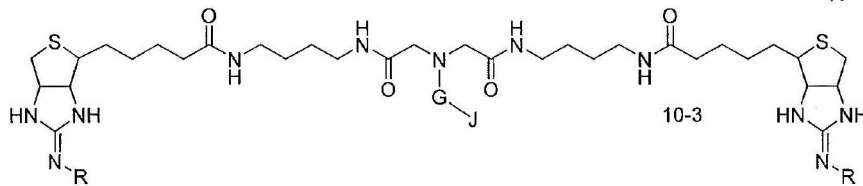
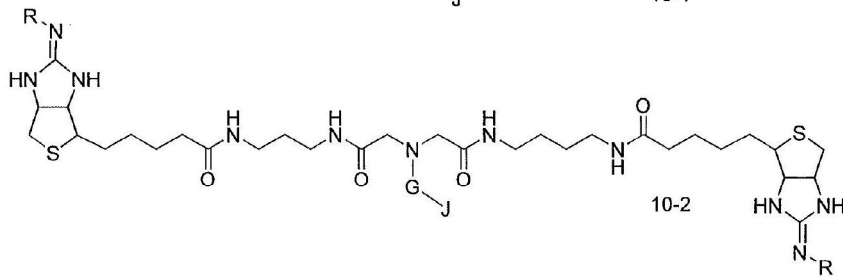
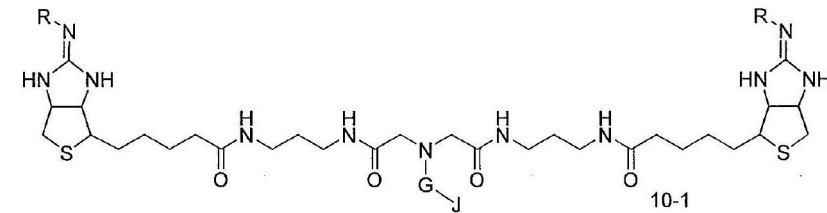
	A				E	D			
	a1	a2	a3	a4		d4	d3	d2	d1
101	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	CO	NH	(CH <sub>2</sub> )	CH	(CH <sub>2</sub> )	NH	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
102	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	CO	NH	(CH <sub>2</sub> )	CH	(CH <sub>2</sub> )	NH	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>
103	(CH <sub>2</sub>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

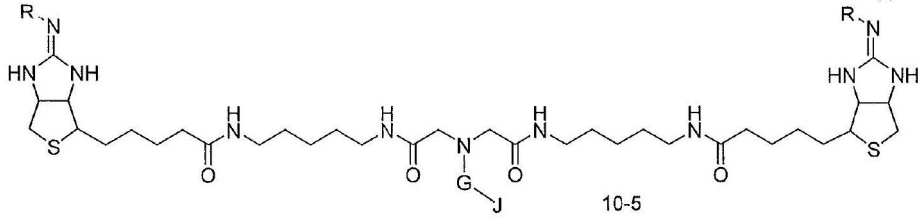
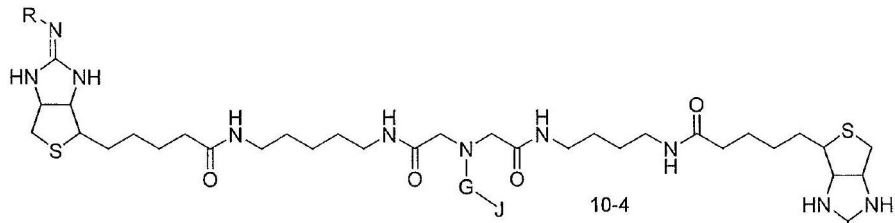
[0072] [化学式8]



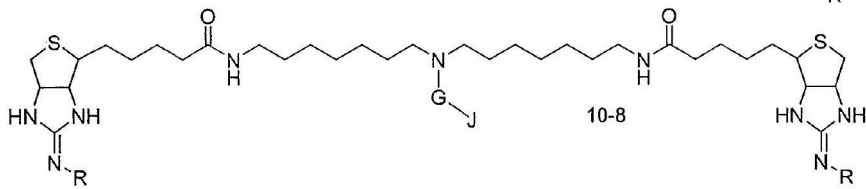
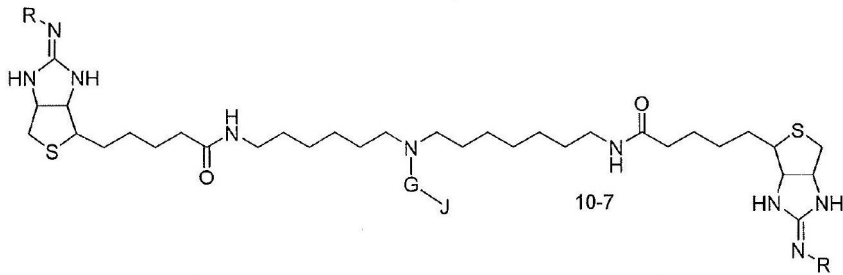
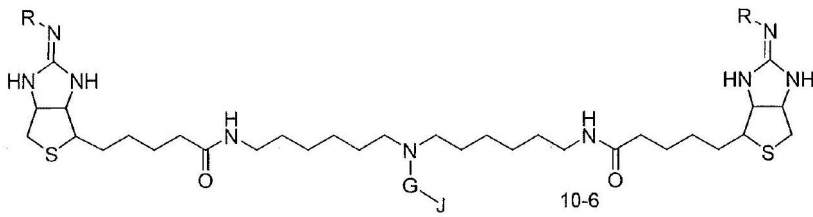
[0073]



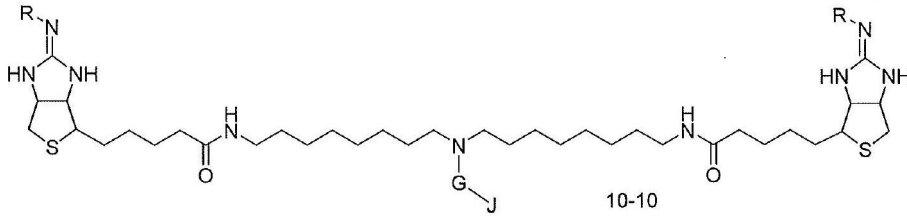
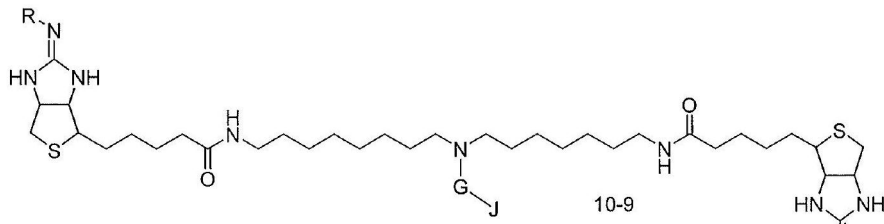
[0074] [化学式9]



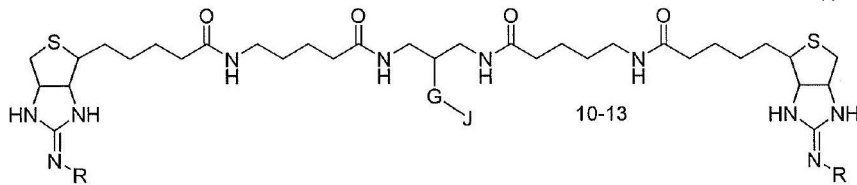
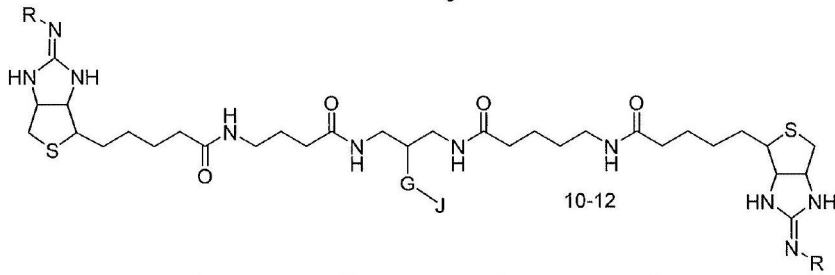
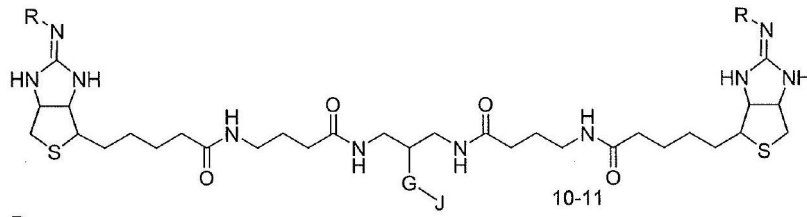
[0075]



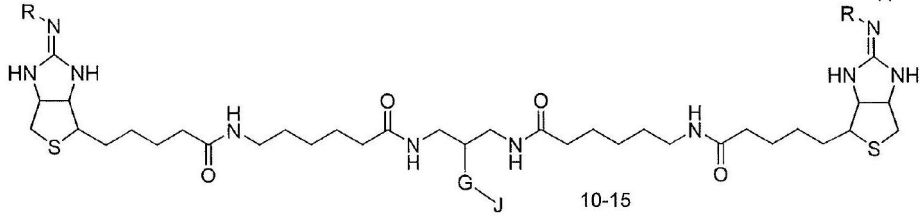
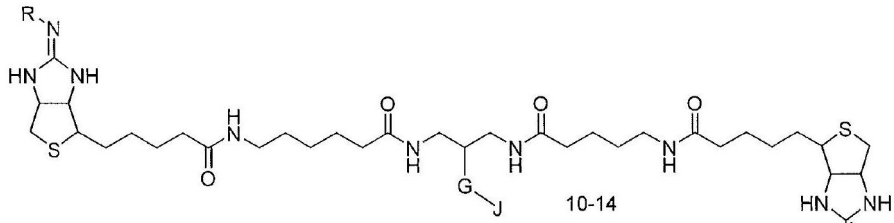
[0076] [化学式10]



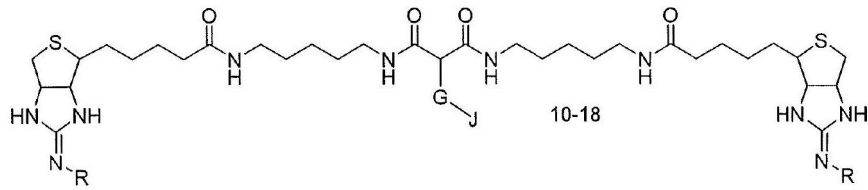
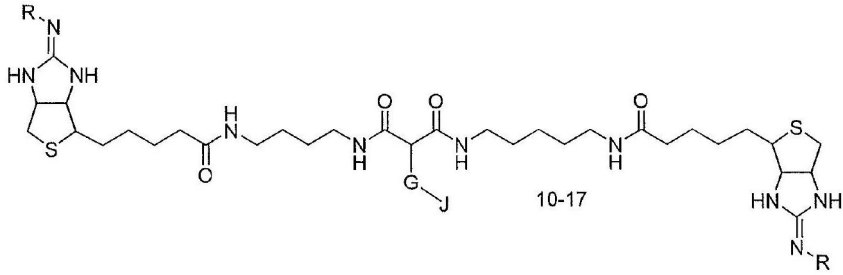
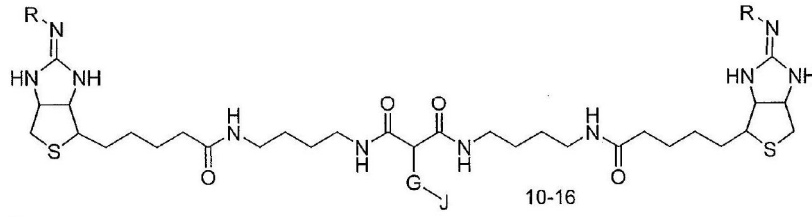
[0077]



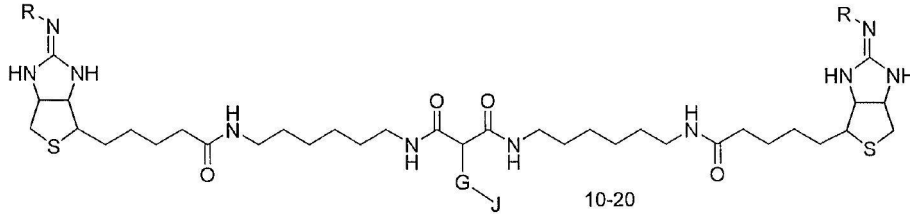
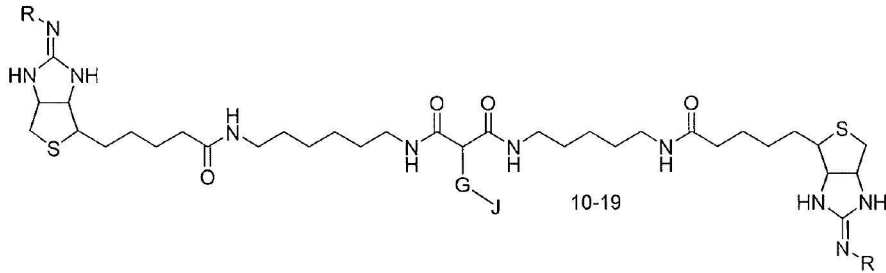
[0078] [化学式11]



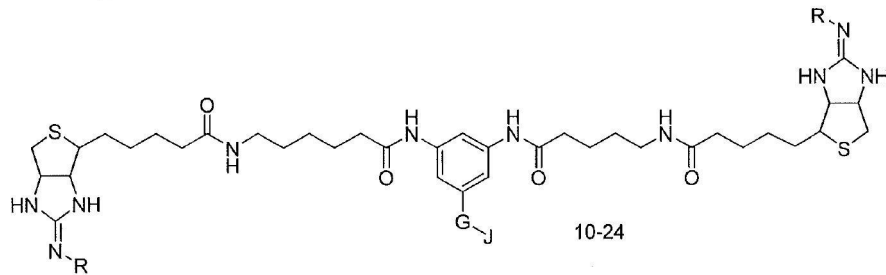
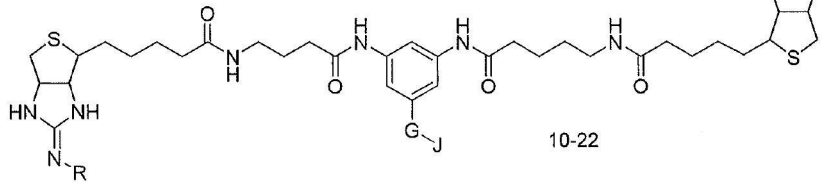
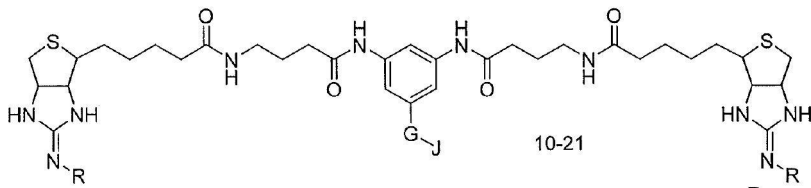
[0079]



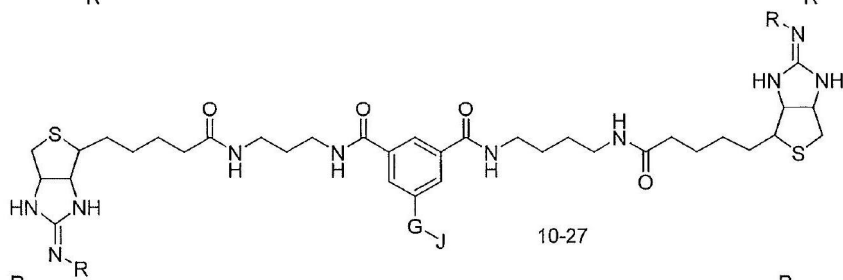
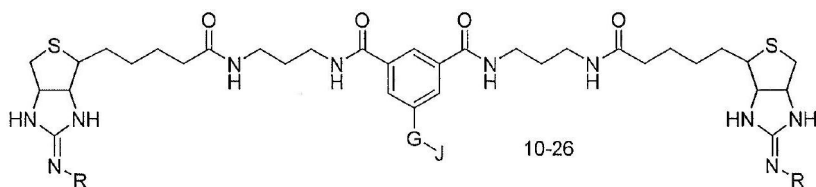
[0080] [化学式12]



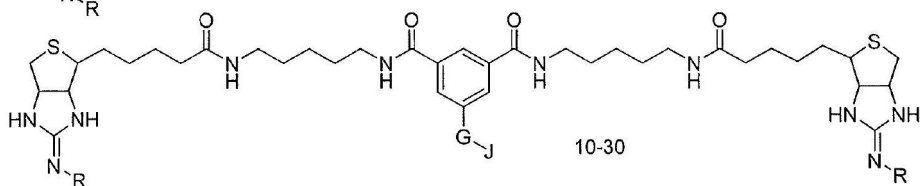
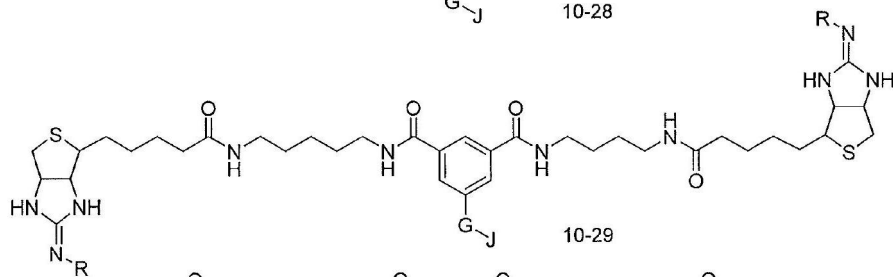
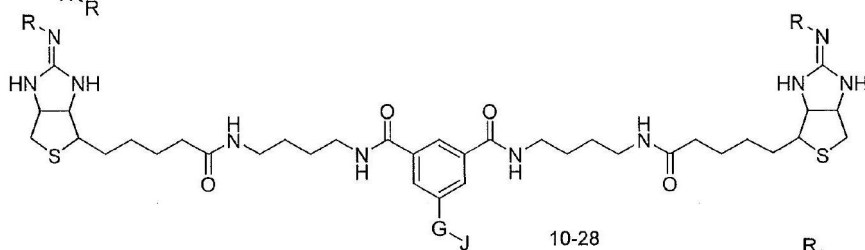
[0081]



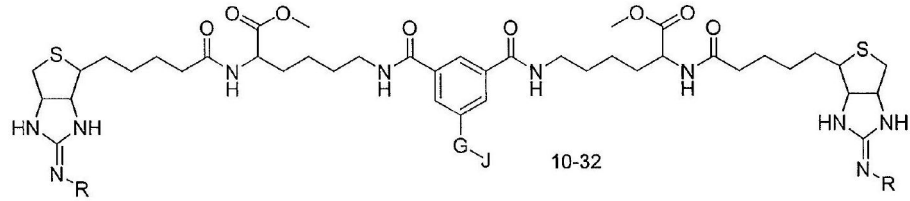
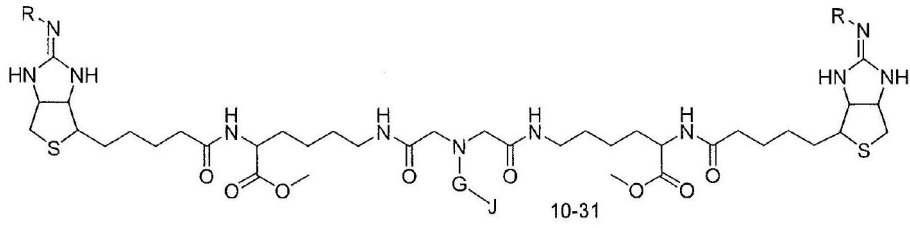
[0082] [化学式13]



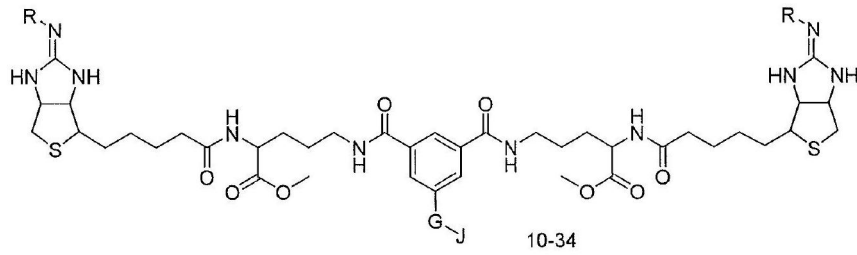
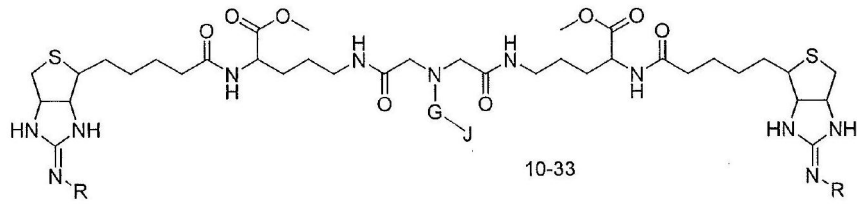
[0083]



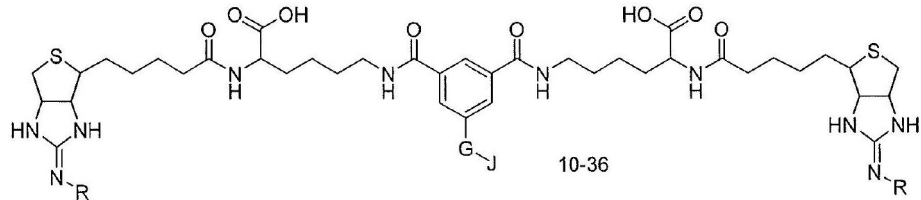
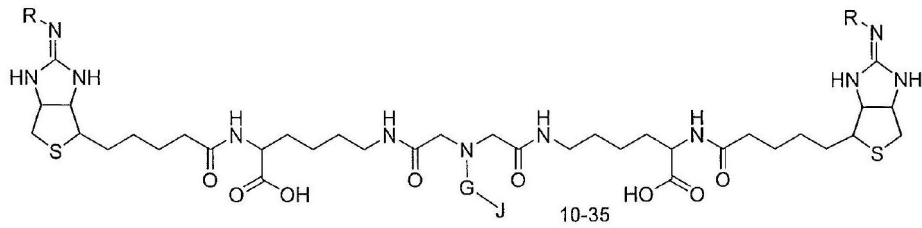
[0084] [化学式14]



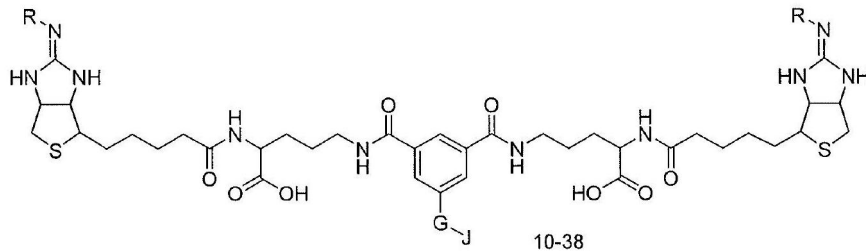
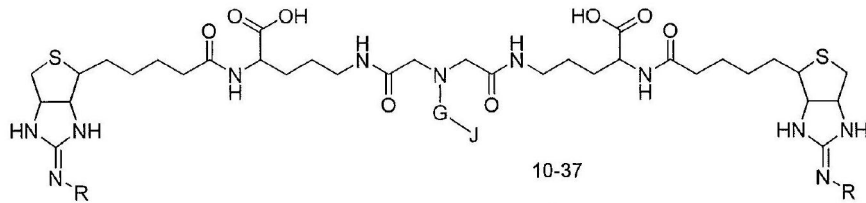
[0085]



[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 <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	键合	键合	键合	键合	键合
CO	CO	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO	NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	NH
O	Ph	O	NHCO	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	O
NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	CO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CO
(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	杂环	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	杂环	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		
(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		
Ph	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		
杂环	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>		
键合	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>		

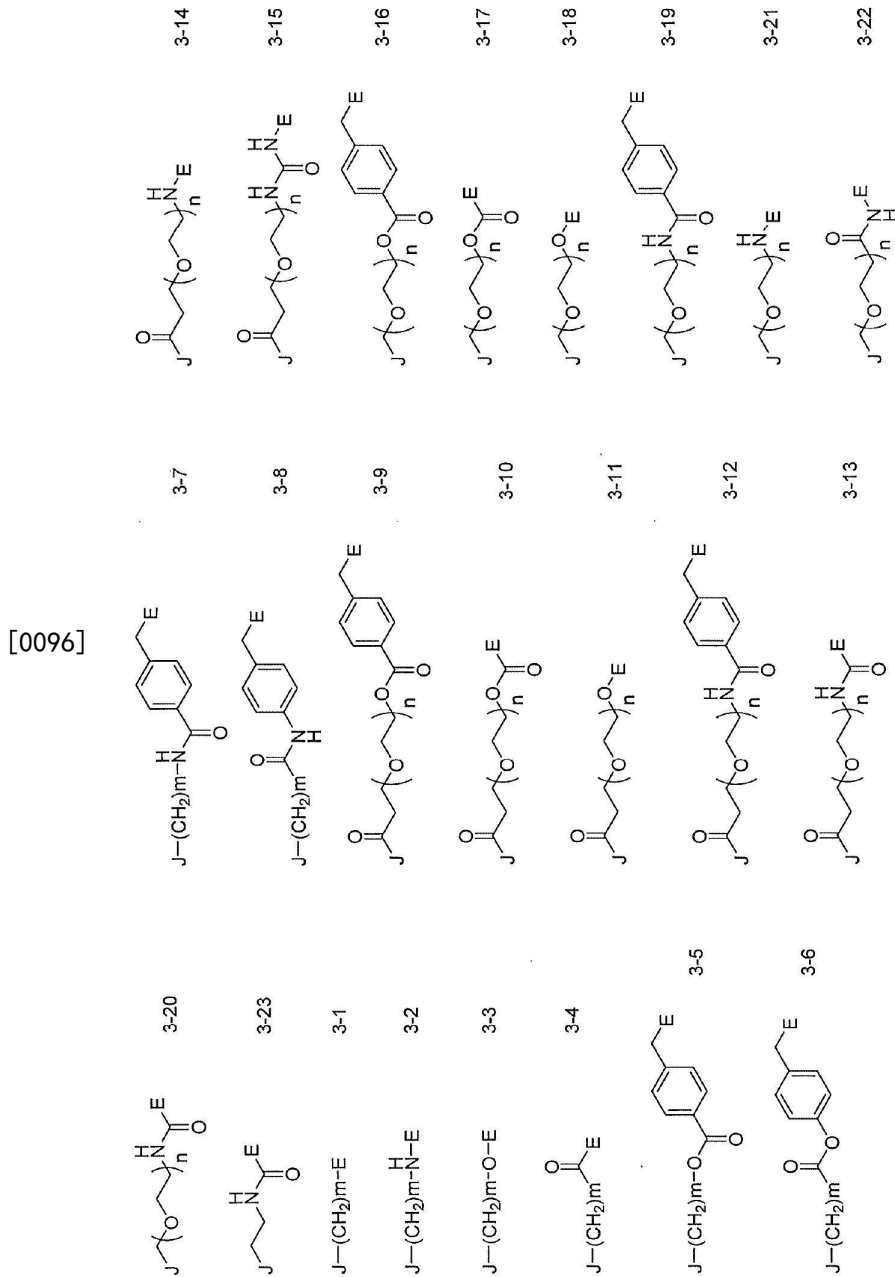
	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>		
	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub>		
	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>			
	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>			
	键合	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub>	(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub>			
		(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub>				

[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]

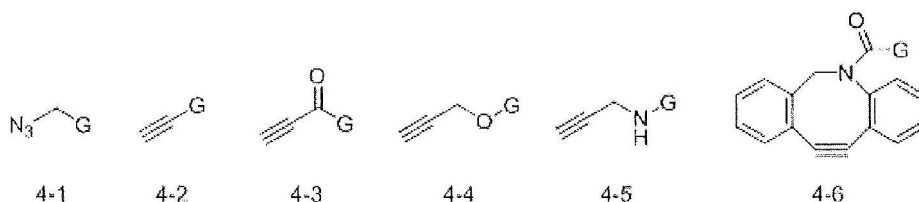
[0097] 上述通式3-1~3-22中,  $-(\text{CH}_2)_m-$ 中的 $m$ 各自独立地表示1~6的整数,  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-$ 中的 $n$ 各自独立地表示1~9的整数。

[0098] J为用于进行点击反应的官能团。作为所述官能团,可举出叠氨基、具有炔烃结构的基团、四嗪基、反式环辛炔基等。这些中,优选叠氨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。

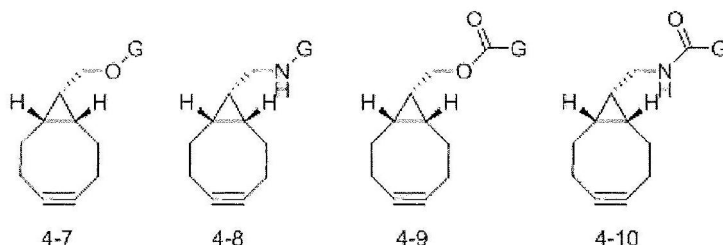
[0099] 作为具有炔烃结构的基团,可举出炔基、炔基氧基、炔基氨基等,作为这些基团中包含的炔基,可举出乙炔基、炔丙基等碳原子数为2~3的炔基。

[0100] 作为优选的叠氨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]

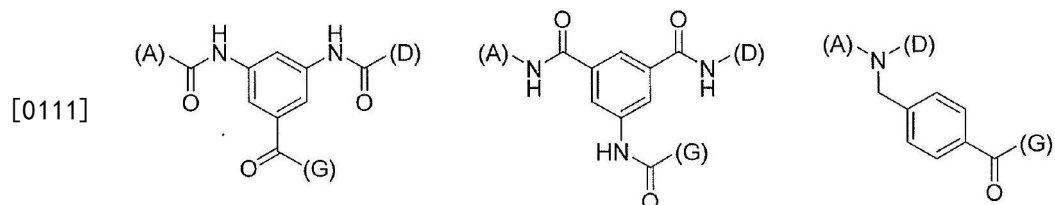
[0107] 表6

[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]

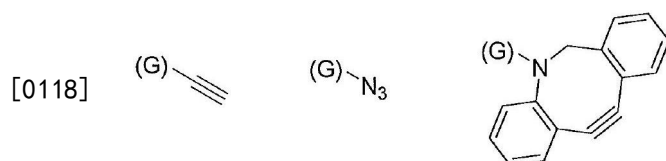
[0114] 表7

[0115]

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

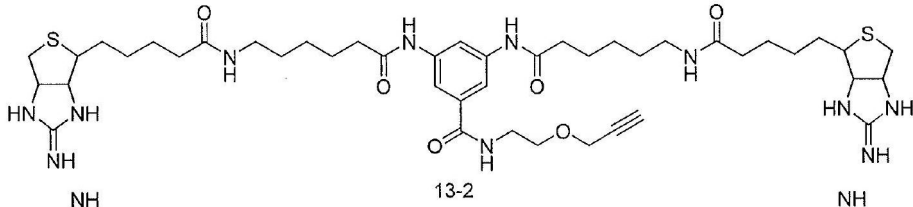
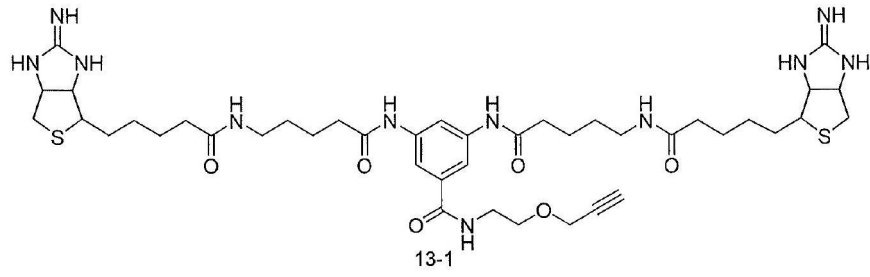
[0116] 作为J,进一步优选为从具有炔基或叠氮基的以下的3种结构中选择的一种结构(其中,(G)表示与G的键合,)

[0117] [化学式19]

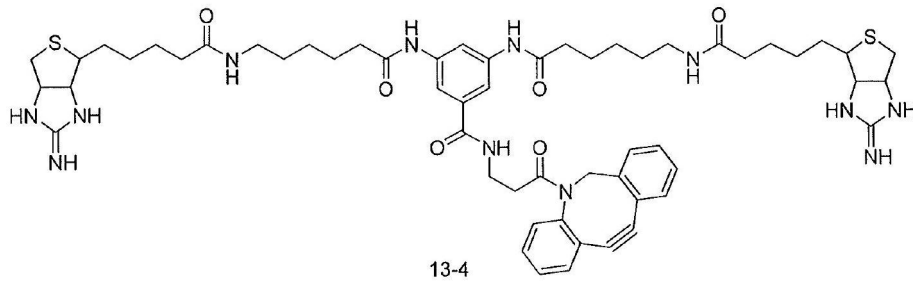
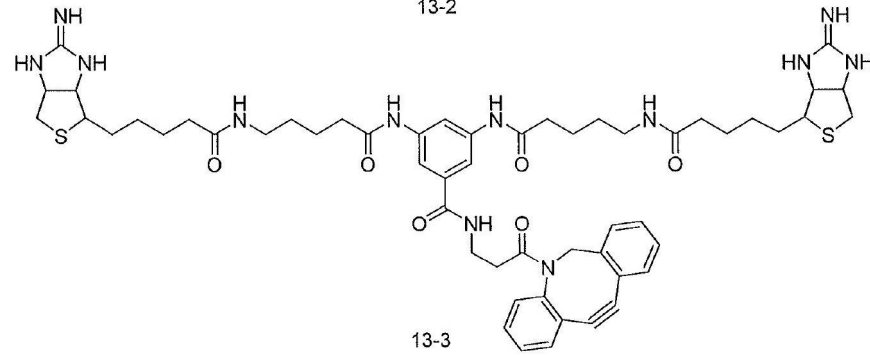


[0119] 将作为本发明涉及的双亚氨基生物素化合物而进一步优选的化合物示于以下的化合物13-1~13-23。

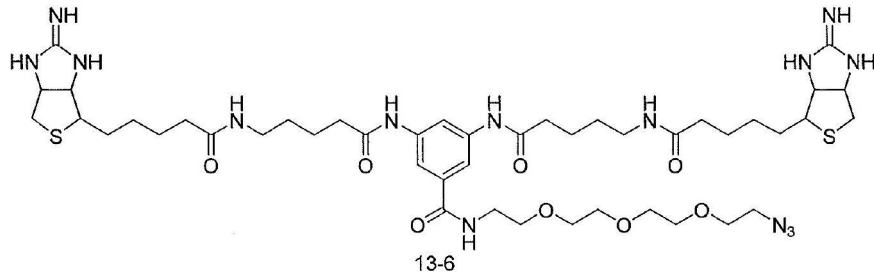
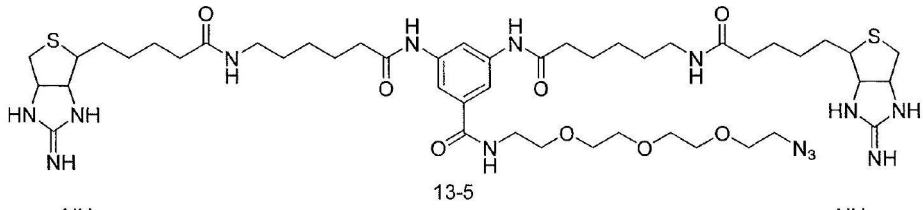
[0120] [化学式20]



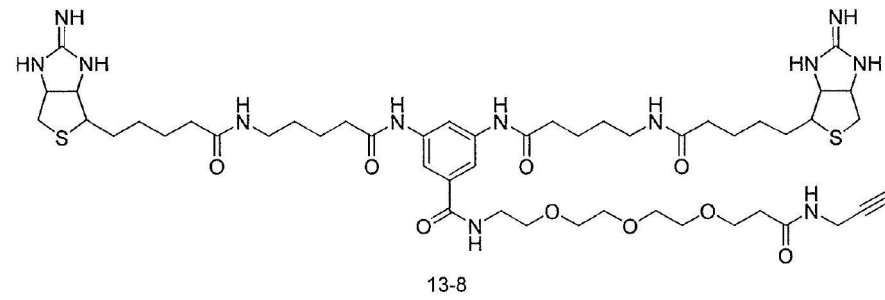
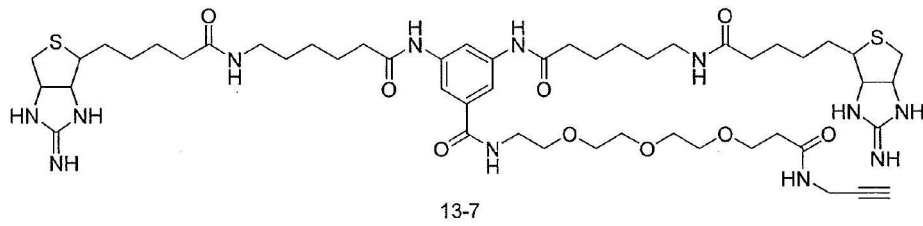
[0121]



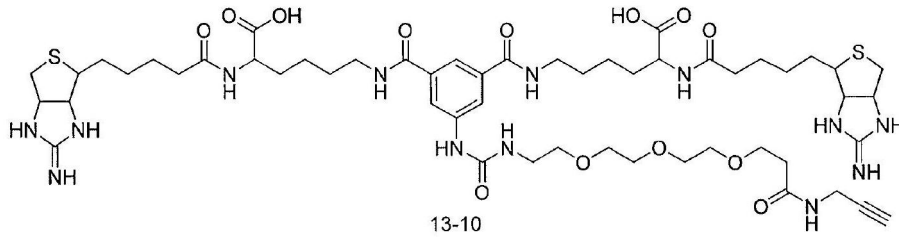
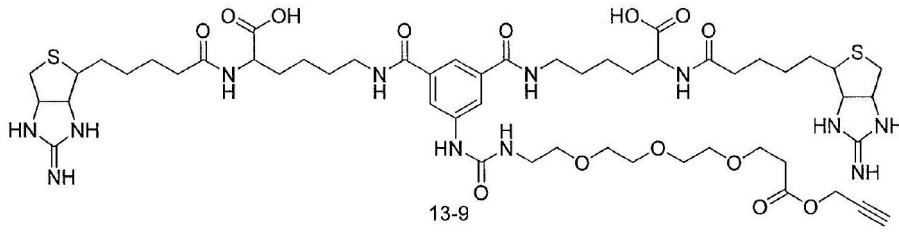
[0122] [化学式21]



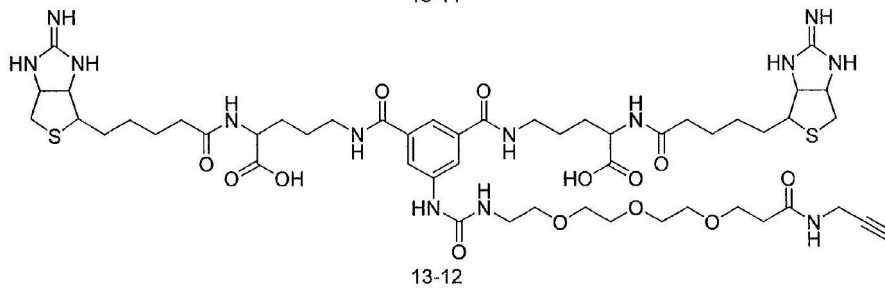
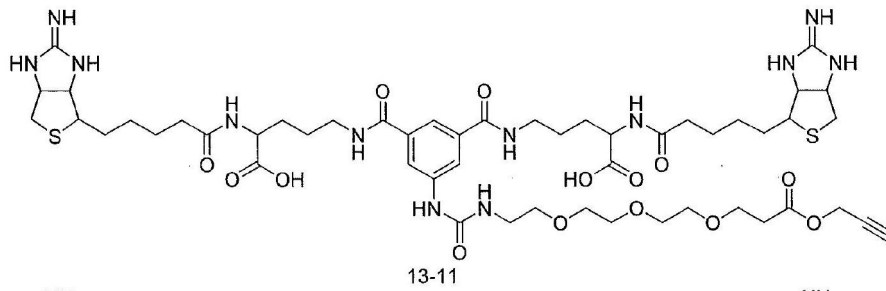
[0123]



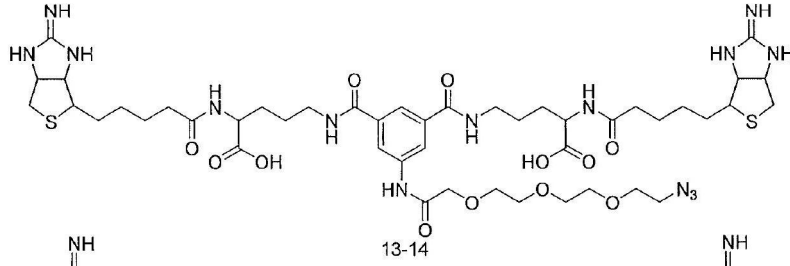
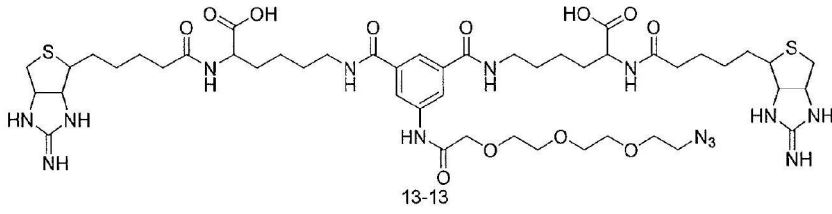
[0124] [化学式22]



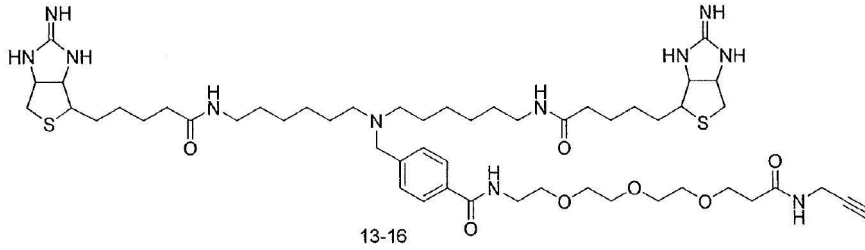
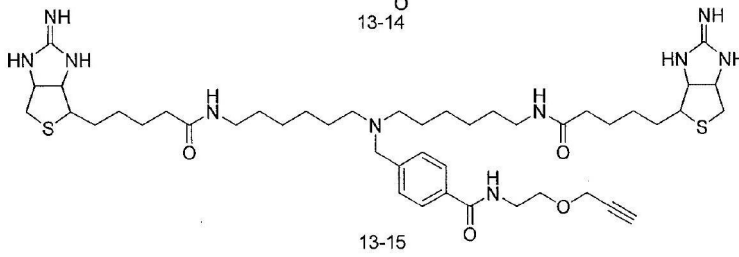
[0125]



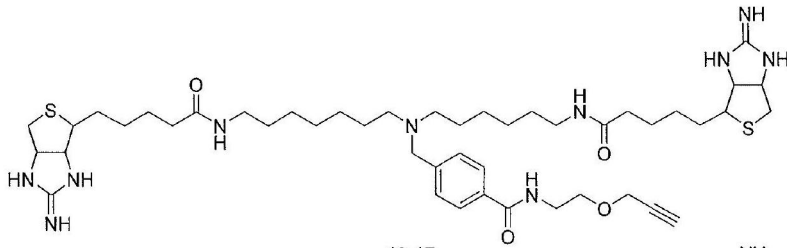
[0126] [化学式23]



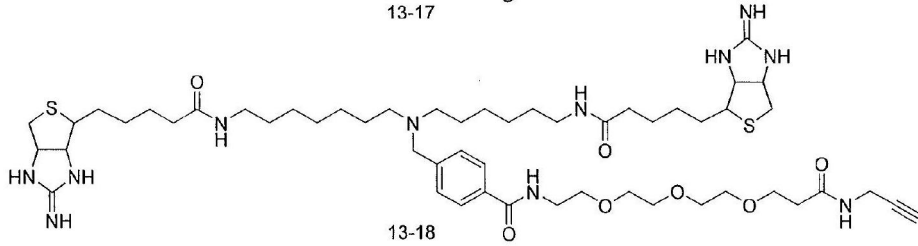
[0127]



[0128] [化学式24]

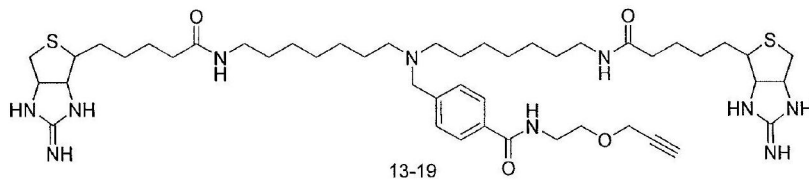


13-17

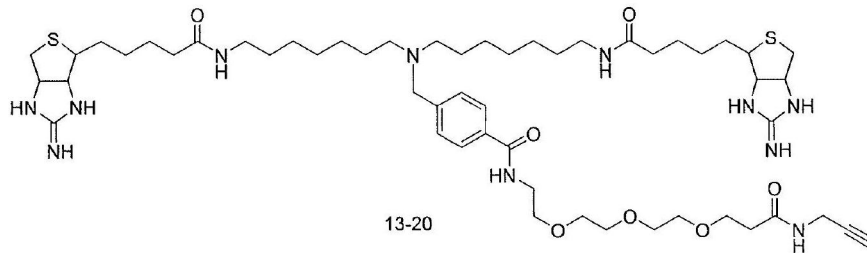


13-18

[0129]

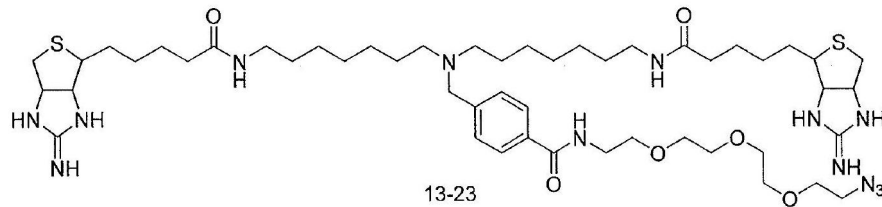
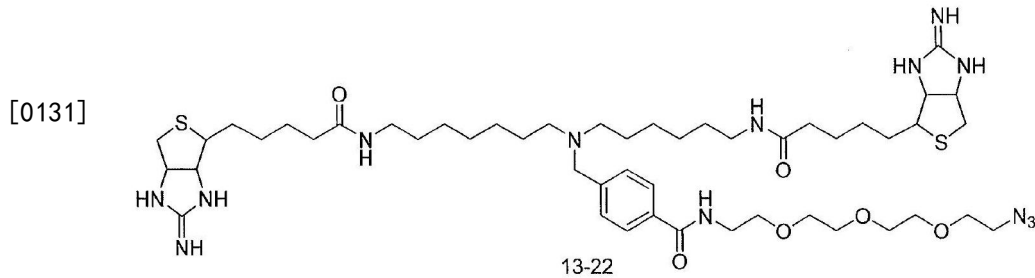
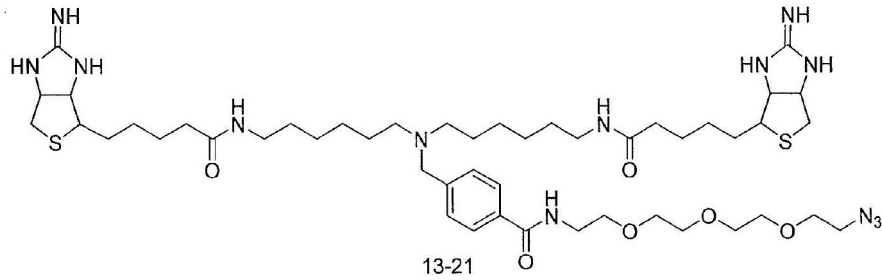


13-19



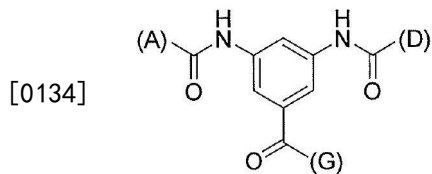
13-20

[0130] [化学式25]



[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,)

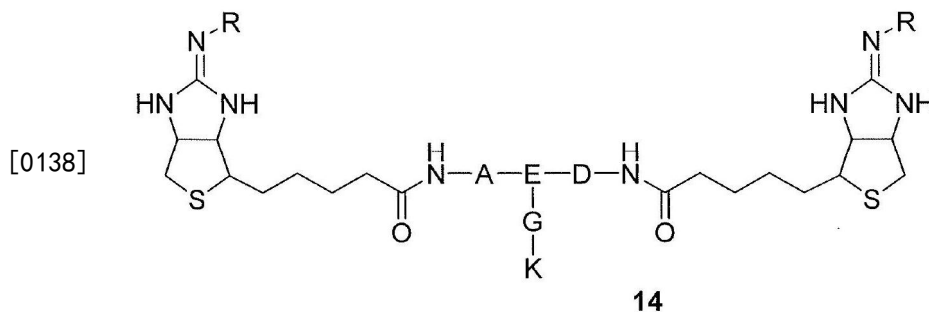
[0133] [化学式26]



[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。

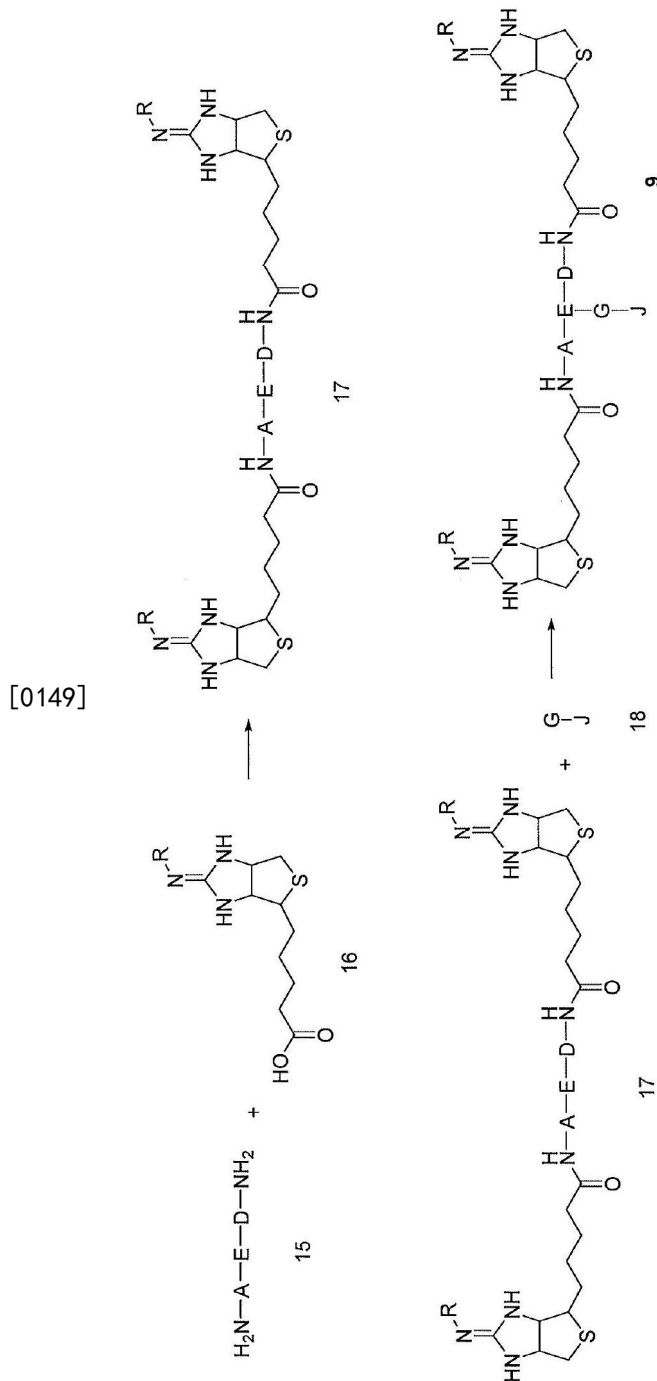
[0144] 以下,对通式9表示的化合物的制造方法进行说明。

[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。

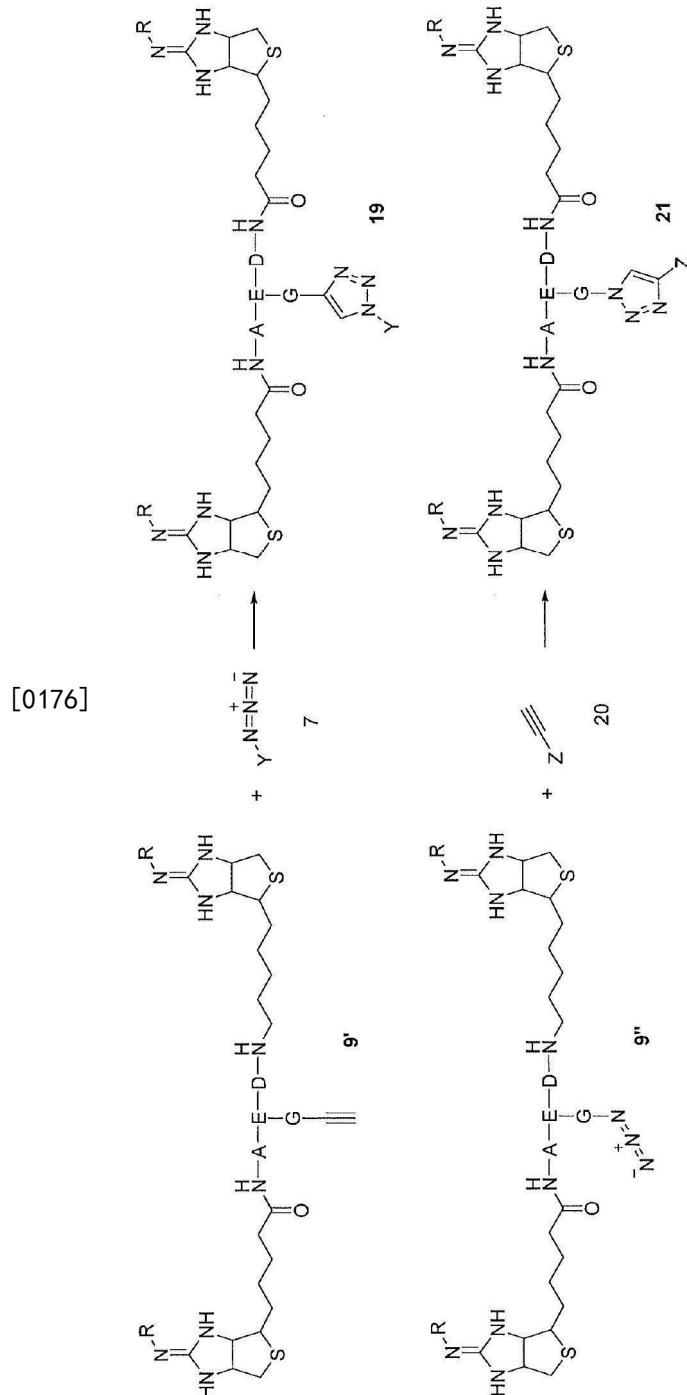
[0171] 作为优选的纯化方法,使用结晶化、过滤洗涤及硅胶柱色谱法中的至少1种。

[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

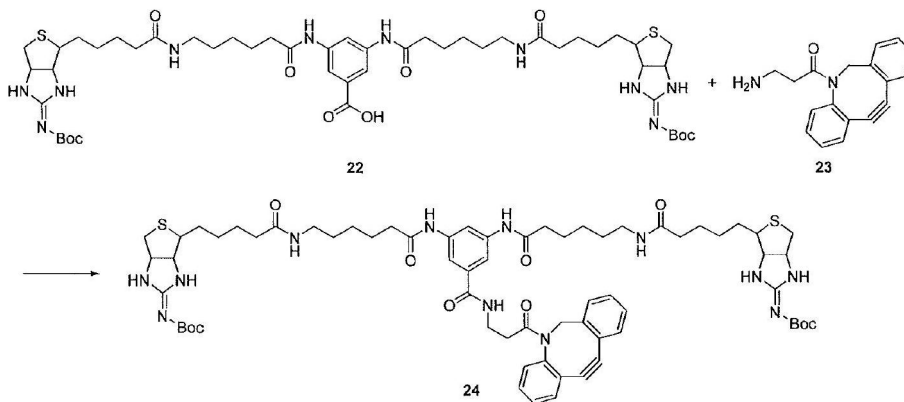
[0209] 对于梯度条件而言,例如记载为0.1%三氟乙酸水溶液/乙腈=85/15(12分钟)35/65,表示下述条件:将0.1%三氟乙酸水溶液从85%经12分钟减少至35%,然后恢复至85%。

[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)

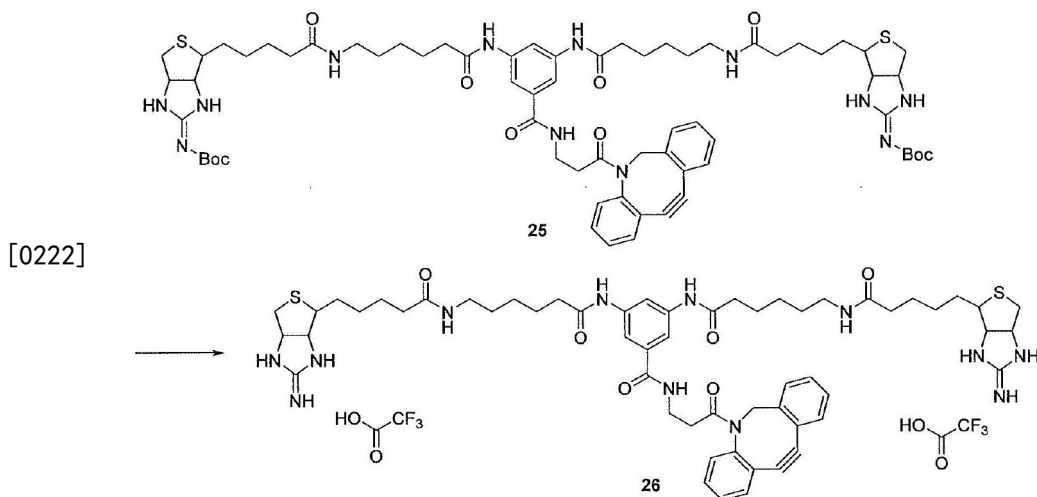
[0217]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 8.2 (1H, br. t), 8.0 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.75 (2H, t), 7.3-7.7 (12H, m), 5.05 (1H, d), 4.55-4.65 (2H, m), 4.3-4.4 (3H, m), 4.1 (1H, m), 3.64 (1H, d), 3.4-3.5 (4H, m), 3.2-3.3 (2H, m), 3.16 (4H, d), 2.95-3.1 (4H, br. t), 2.8-2.9 (4H, m), 2.5-2.6 (1H, m), 2.2-2.35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

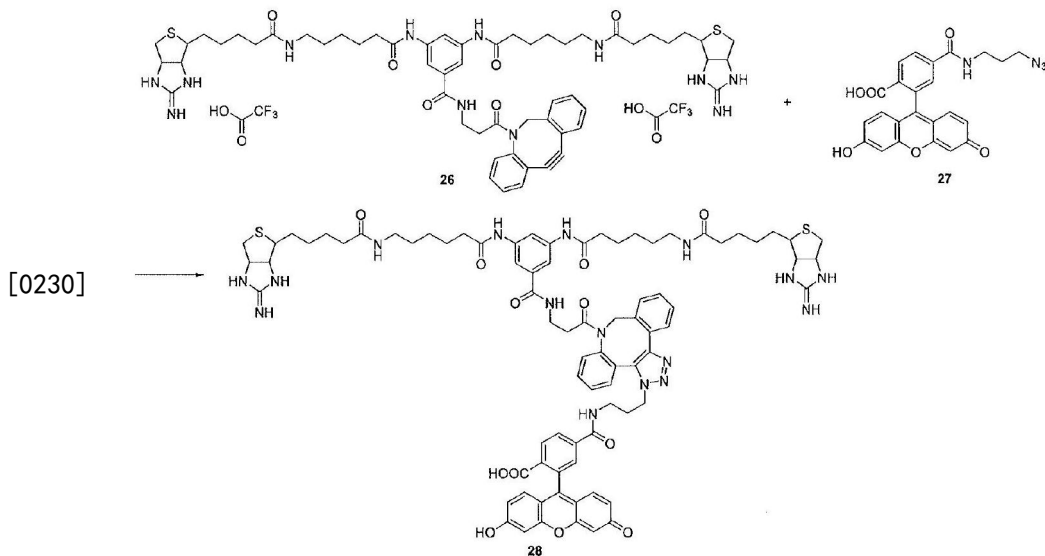
[0225]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.0 (2H, s) , 8.2 (1H, br. t) , 8.0 (1H, s) , 7.95 (1H, s) , 7.75 (2H, t) , 7.72-7.3 (15H, m) , 5.05 (1H, d) , 4.61-4.55 (2H, m) , 4.47-4.40 (3H, m) , 4.19 (1H, m) , 3.60 (1H, d) , 3.53-3.43 (4H, m) , 3.34-3.22 (2H, m) , 3.16 (4H, d) , 3.11-2.89 (4H, br. t) , 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 $\mu$ 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。

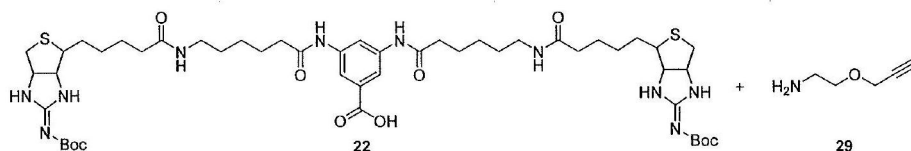
[0232]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 10.4 (1H, br. s) , 10.0 (2H, s) , 8.3 (3H, m) , 8.1 (1H, d) , 8.0 (1H, s) , 7.95 (1H, s) , 7.75 (2H, t) , 7.72-7.3 (15H, m) , 7.53 (1H, d) , 7.00 (1H, d) , 6.46 (1H, d) , 6.22 (3H, m) , 6.11 (1H, d) , 5.05 (2H, m) , 4.61-4.55 (2H, m) , 4.47-4.40 (3H, m) , 4.19 (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)

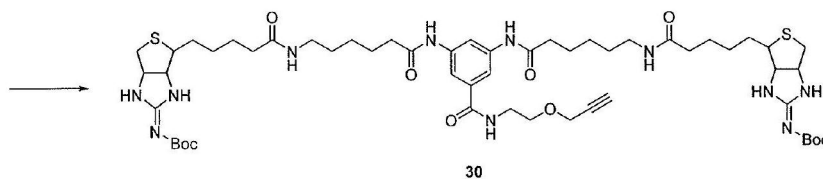
[0234] [实施例2-1]

[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)

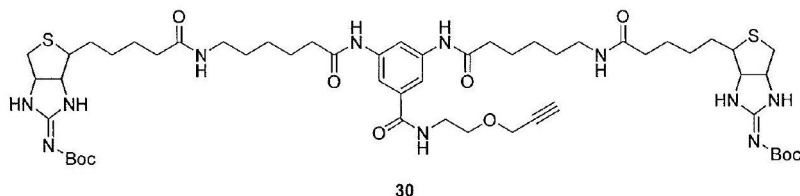
[0240]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 9.97 (2H, s) , 8.4 (1H, br. t) , 8.0 (1H, s) , 7.95 (1H, s) , 7.74 (2H, t) , 7.65 (3H, d) , 4.6-4.5 (2H, m) , 4.35-4.25 (2H, m) , 4.16 (2H, d) , 4.1 (1H, m) , 3.56 (2H, t) , 3.45-3.35 (3H, m) , 3.25-3.15 (1H, m) , 2.95-3.1 (4H, br. q) , 2.9-2.75 (4H, m) , 2.45-2.2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

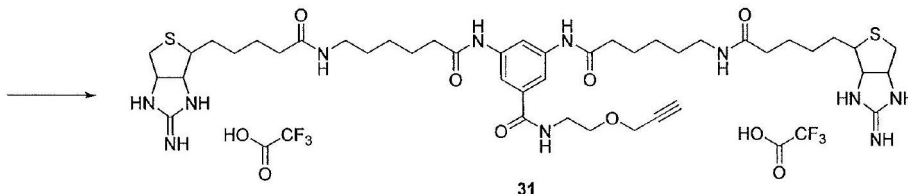
[0242] [实施例2-2]

[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 $\mu$ mol) 的酰胺25的使用, 而使用实施例2-1中合成的15mg (13.5 $\mu$ 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)

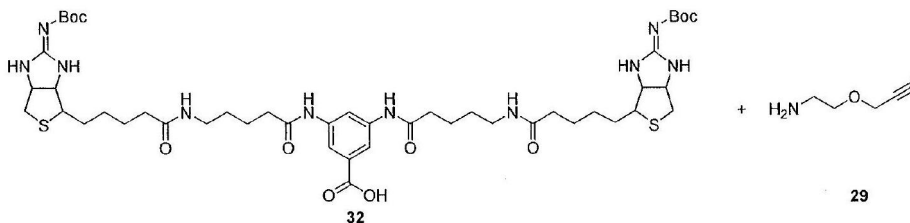
[0248]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 9.99 (2H, s), 8.40 (1H, t), 8.35 (2H, s), 8.09 (1H, s), 7.79 (2H, t), 7.70 (4H, br. s), 7.66 (2H, s), 4.65-4.61 (2H, m), 4.47-4.42 (2H, m), 4.16 (2H, d), 3.56 (2H, t), 3.45-3.38 (3H, m), 3.27-3.20 (2H, m), 3.06 (4H, q), 2.94-2.73 (4H, m), 2.31 (4H, t), 2.06 (4H,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

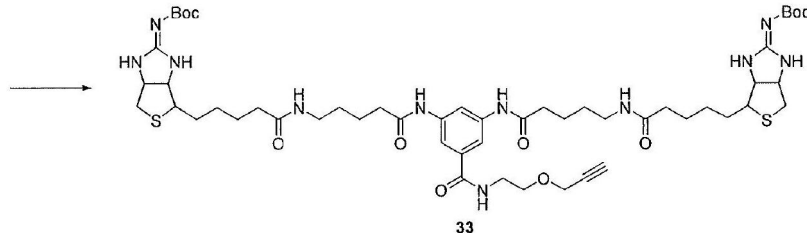
[0250] [实施例3-1]

[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 $\mu$ mol) 的双(Boc-亚氨基生物素) 32和55.2 $\mu$ 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),

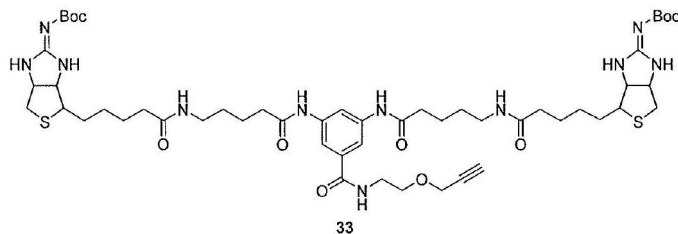
3.44-3.38 (3H, m), 3.21-3.14 (2H, m), 3.09-3.01 (4H, br. q), 2.83-2.80 (4H, m), 2.31 (4H, t), 2.05 (4H, t), 1.62-1.42 (20H, m), 1.36 (18H, s)

[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)

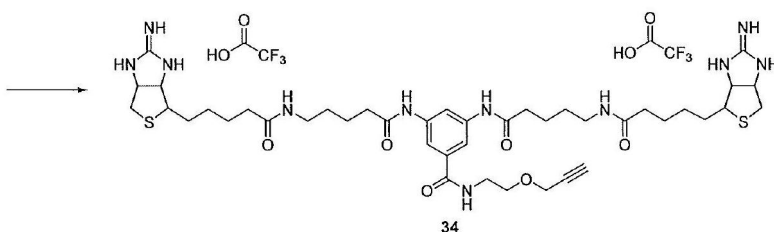
[0258] [实施例3-2]

[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 $\mu$ mol) 的酰胺25的使用, 而使用实施例3-1中合成的5.1mg (4.7 $\mu$ 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)

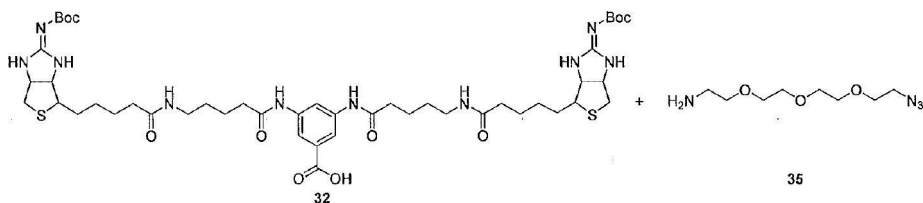
[0264]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 10.00 (2H, s), 8.40 (1H, t), 8.35 (2H, s), 8.07 (1H, s), 7.79 (2H, t), 7.70 (4H, br. s), 7.66 (2H, s), 4.66-4.61 (2H, m), 4.47-4.42 (2H, m), 4.16 (2H, d), 3.56 (2H, t), 3.45-3.39 (3H, m), 3.27-3.20 (2H, m), 3.05 (4H, q), 2.94-2.73 (4H, m), 2.31 (4H, t), 2.06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

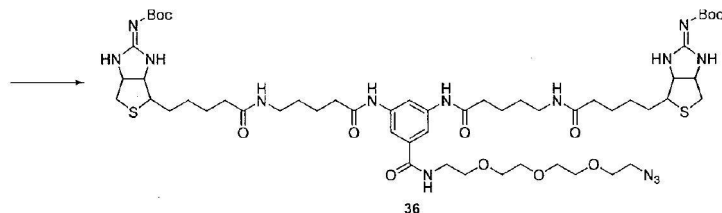
[0266] [实施例4-1]

[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 $\mu$ mol)的双(Boc-亚氨基生物素)32和15.0 $\mu$ 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)

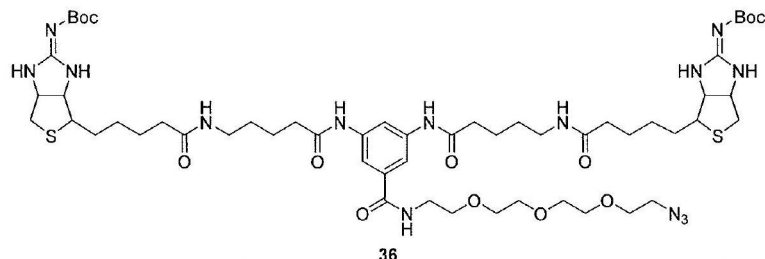
[0272]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ):10.0(2H,s),8.35(1H,t),8.05(1H,s),7.93(2H,s),7.77(2H,t),7.66(4H,m),4.55(2H,m),4.27(2H,m),3.54-3.51(12H,m),3.39-3.37(2H,m),3.18-3.16(2H,m),3.06-3.04(4H,m),2.83-2.75(4H,m),2.30(4H,t),2.05(4H,t),1.70-1.41(22H,m),1.35(18H,s)

[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)

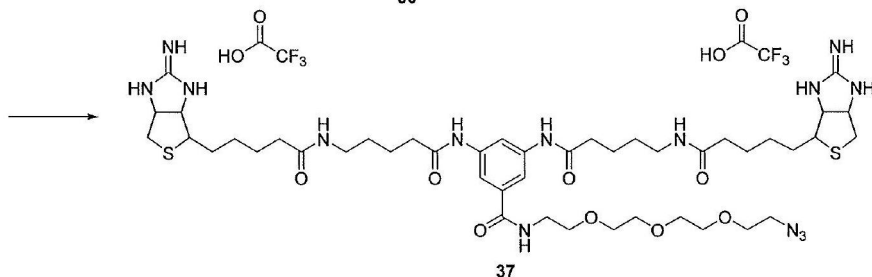
[0274] [实施例4-2]

[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 $\mu$ mol)的酰胺25的使用,而使用实施例4-1中合成的16mg(13 $\mu$ 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)。