

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4689775号  
(P4689775)

(45) 発行日 平成23年5月25日 (2011.5.25)

(24) 登録日 平成23年2月25日 (2011.2.25)

(51) Int. Cl.	F 1		
<b>C 0 7 D 2 5 7 / 0 2</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 2 5 7 / 0 2	
<b>A 6 1 K 4 9 / 0 0</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 4 9 / 0 0	C
<b>C 0 7 F 5 / 0 0</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 F 5 / 0 0	D
<b>C 0 7 D 4 0 1 / 0 6</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 4 0 1 / 0 6	

請求項の数 16 (全 44 頁)

(21) 出願番号	特願平10-106097	(73) 特許権者	596005333
(22) 出願日	平成10年4月16日 (1998.4.16)		ブラッコ エッセ ピ ア
(65) 公開番号	特開平11-21279		イタリア国 ミラノ ヴィア エ. フォッ
(43) 公開日	平成11年1月26日 (1999.1.26)		リ 50
審査請求日	平成17年4月12日 (2005.4.12)	(74) 代理人	100078662
(31) 優先権主張番号	M197 A 000930		弁理士 津国 肇
(32) 優先日	平成9年4月18日 (1997.4.18)	(74) 代理人	100072279
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)		弁理士 渡邊 睦雄
		(74) 代理人	100075225
			弁理士 篠田 文雄
		(74) 代理人	100108590
			弁理士 佐伯 とも子
		(72) 発明者	フルヴィオ・ウッゲリ
			イタリア国 ミラノ ヴィア エ. フォッ
			リ 50

最終頁に続く

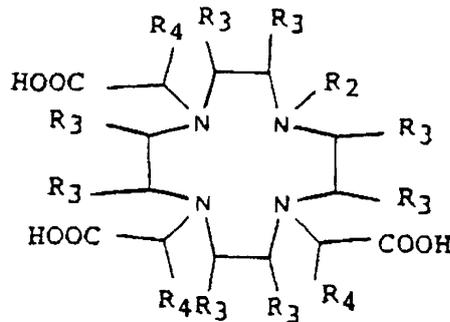
(54) 【発明の名称】 低毒性の常磁性金属のキレート錯体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ラセミまたは光学的に活性な形の式(II)：

【化3】



10

〔式中、

R<sub>2</sub> は、水素原子、または飽和もしくは不飽和の (C<sub>1</sub> - C<sub>15</sub>) 直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル鎖 (これは、場合により1つ以上の酸素もしくは硫黄原子、または -CO-、-CONH-、-NHCO-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、もしくは -SO<sub>2</sub>NH- 基により中断されているか、あるいは場合により1つ以上のNH<sub>2</sub>、OH、ハロゲン、あるいはCOOH基により置換されている) であり；該鎖は、場合により1つ以上の5-もしくは6

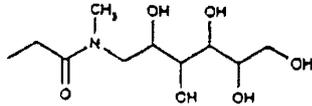
20

員の環式の炭素環または複素環式基で中断および/または置換されており、ここで該環式基は、場合により同一または異なる1つ以上の基：Xで置換されており、

Xは、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NHR_5$ 、 $-N(R_5)_2$ 、 $-O-R_5$ 、 $-S-R_5$ 、または $-CO-R_5$  ( $R_5$ は、同一または異なって、場合により1つ以上のヒドロキシル、アルコキシ、またはカルボキシル基で置換された( $C_1 - C_5$ )直鎖または分岐鎖状のアルキルである)であるか、あるいはXは、 $COOH$ 基であるか、あるいはXは、 $-SO_3H$ 基であるか、

$R_2$ は、基：

【化48】



10

であり；

$R_3$ は、同一または異なって、水素原子または $-CH_2OH$ 基であり；

$R_4$ は、同一または異なって、 $R_3$ と同じ定義を有するか、または $CH_3$ もしくは $C_2H_5$ であり、

ただし、少なくとも2つの $R_3$ は、 $-CH_2OH$ である]

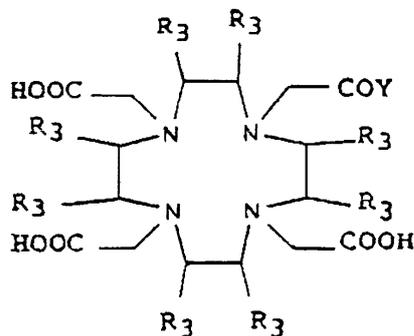
で示される化合物、あるいは式(II)の化合物の、原子番号20~31、39、42~44、49、57~83の金属元素の二価または三価イオンとのキレート錯体、あるいは第一級、第二級、第三級アミン、もしくは塩基性アミノ酸から選択される生理学的に許容しうる有機塩基との、またはカチオンがナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムもしくはこれらの混合物である無機塩基との、またはアセタート、スクシナート、シトラート、フマラート、マレアート、もしくはオキサラートから選択される生理学的に許容しうる有機酸のアニオンとの、またはハロゲン化水素のアニオン、もしくは硫酸イオンから選択される生理学的に許容しうる無機酸のアニオンとの生理学的に許容しうる塩。

20

【請求項2】

ラセミまたは光学的に活性な形の式(III)：

【化4】



(III)

30

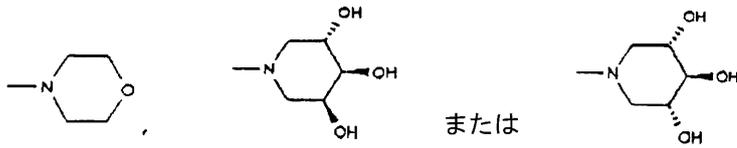
〔式中、

Yは、 $-OH$ 基または $-N(R_6)_2$ 基であり、

ここで、 $R_6$ は、同一または異なって、水素原子、または( $C_1 - C_{15}$ )直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル鎖(これは、場合により1つ以上の酸素原子、または $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、もしくは $-SO_2NH-$ 基により中断されているか、あるいは場合により1つ以上の $NH_2$ 、 $OH$ 、あるいは $COOH$ 基により置換されている)であるか、あるいは2つの $R_6$ がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、

40

## 【化37】



を形成し、

$R_3$  は、同一または異なって、水素原子、または  $-CH_2OH$  基であり、

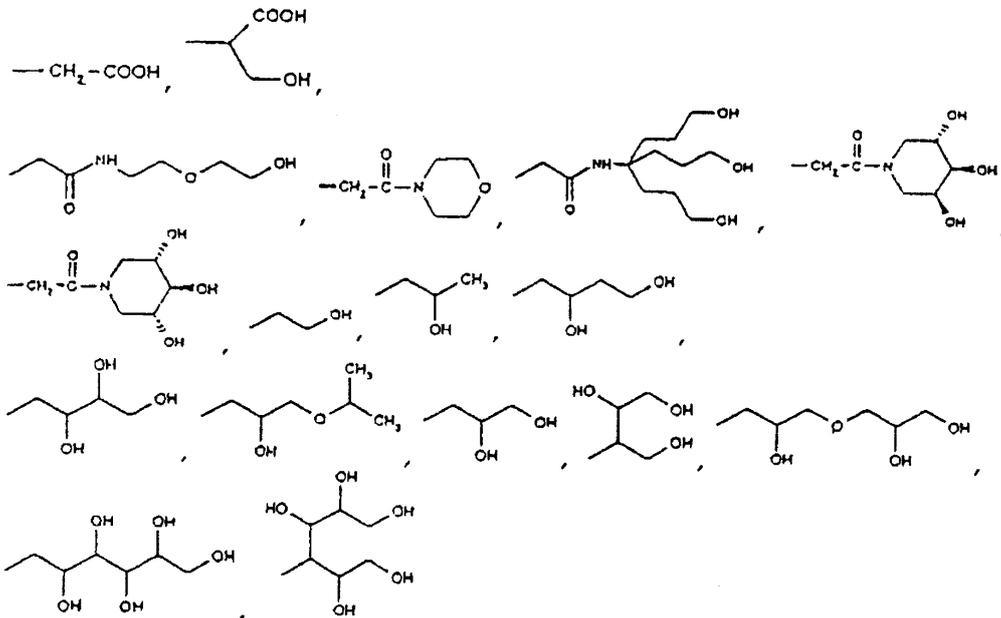
ただし、少なくとも2つの  $R_3$  は、 $-CH_2OH$  である]

で示される化合物、あるいは式(III)の化合物の、原子番号20~31、39、42~44、49、57~83の金属元素の二価または三価イオンとのキレート錯体、あるいは第一級、第二級、第三級アミン、もしくは塩基性アミノ酸から選択される生理学的に許容しうる有機塩基との、またはカチオンがナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムもしくはこれらの混合物である無機塩基との、またはアセタート、スクシナート、シトラート、フマラート、マレアート、もしくはオキサラートから選択される生理学的に許容しうる有機酸のアニオンとの、またはハロゲン化水素のアニオン、もしくは硫酸イオンから選択される生理学的に許容しうる無機酸のアニオンとの生理学的に許容しうる塩。

## 【請求項3】

$R_2$  が、以下の群：

## 【化6】



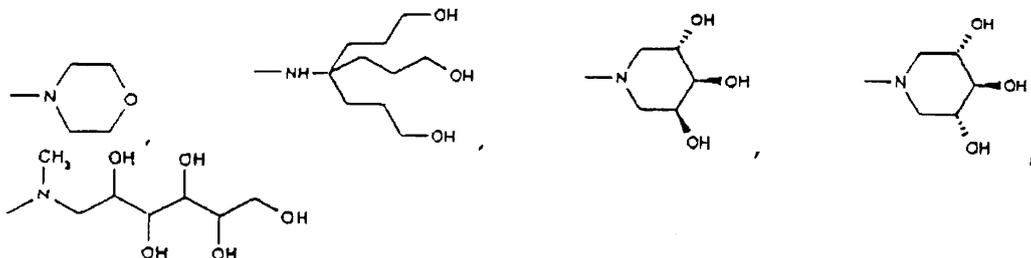
から選択される、請求項1記載の化合物。

## 【請求項4】

Y が、以下の群：

$-OH$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-OH$ 、

## 【化7】



10

20

30

40

50

から選択される、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 5】

錯体形成する二価もしくは三価金属イオンが、 $Fe^{(2+)}$ 、 $Fe^{(3+)}$ 、 $Gd^{(3+)}$ 、 $Eu^{(3+)}$ 、 $Dy^{(3+)}$ 、 $La^{(3+)}$ 、 $Yb^{(3+)}$ 、および  $Mn^{(2+)}$  から選択される、請求項 1 又は 3 記載の化合物。

【請求項 6】

錯体形成する二価もしくは三価金属イオンが、 $Fe^{(2+)}$ 、 $Fe^{(3+)}$ 、 $Gd^{(3+)}$ 、 $Eu^{(3+)}$ 、 $Dy^{(3+)}$ 、 $La^{(3+)}$ 、 $Yb^{(3+)}$ 、および  $Mn^{(2+)}$  から選択される、請求項 2 又は 4 記載の化合物。

【請求項 7】

以下の群：

{ 2 S - ( 2 R<sup>\*</sup> , 5 R<sup>\*</sup> , 8 R<sup>\*</sup> , 1 1 R<sup>\*</sup> ) } - 2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラ ( ヒドロキシメチル ) - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 , 1 0 - 四酢酸；

{ 2 S - ( 2 R<sup>\*</sup> , 5 R<sup>\*</sup> , 8 R<sup>\*</sup> , 1 1 R<sup>\*</sup> ) } - 2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラ ( ヒドロキシメチル ) - 1 0 - { 2 - [ ( 2 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) エチル ) アミノ ] - 2 - オキシエチル } - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 - 三酢酸；および

{ 2 S - ( 2 R<sup>\*</sup> , 5 R<sup>\*</sup> , 8 R<sup>\*</sup> , 1 1 R<sup>\*</sup> ) } - 2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラ ( ヒドロキシメチル ) - 1 0 - { 2 - ( 4 - モルホリニル ) - 2 - オキシエチル } - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 - 三酢酸；

から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

以下の群：

1 - デオキシ - 1 - ( メチルアミノ ) - D - グルシトールと塩形成した 2 , 9 - ビス ( ヒドロキシメチル ) - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 , 1 0 - 四酢酸 ( 1 : 1 ) のガドリニウム錯体；

{ 2 S - ( 2 R<sup>\*</sup> , 5 R<sup>\*</sup> , 8 R<sup>\*</sup> , 1 1 R<sup>\*</sup> ) } - 2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラ ( ヒドロキシメチル ) - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 , 1 0 - 四酢酸ナトリウム塩 ( 1 : 1 ) のガドリニウム錯体；

{ 2 S - ( 2 R<sup>\*</sup> , 5 R<sup>\*</sup> , 8 R<sup>\*</sup> , 1 1 R<sup>\*</sup> ) } - 2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラ ( ヒドロキシメチル ) - 1 0 - { 2 - [ ( 2 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) エチル ) アミノ ] - 2 - オキシエチル } - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 - 三酢酸のガドリニウム錯体；

{ 2 S - ( 2 R<sup>\*</sup> , 5 R<sup>\*</sup> , 8 R<sup>\*</sup> , 1 1 R<sup>\*</sup> ) } - 2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラ ( ヒドロキシメチル ) - 1 0 - { 2 - ( 4 - モルホリニル ) - 2 - オキシエチル } - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 - 三酢酸のガドリニウム錯体；

1 0 - { 2 - [ ( 2 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) エチル ) アミノ ] - 2 - オキシエチル } - , , - トリス ( ヒドロキシメチル ) - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 - 三酢酸のジスプロシウム錯体；

{ 2 S - ( 2 R<sup>\*</sup> , 5 R<sup>\*</sup> , 8 R<sup>\*</sup> , 1 1 R<sup>\*</sup> ) } - 2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラ ( ヒドロキシメチル ) - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 , 1 0 - 四酢酸ナトリウム塩 ( 1 : 1 ) のジスプロシウム錯体；

{ 2 S - ( 2 R<sup>\*</sup> , 5 R<sup>\*</sup> , 8 R<sup>\*</sup> , 1 1 R<sup>\*</sup> ) } - 2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラ ( ヒドロキシメチル ) - 1 0 - { 2 - [ ( 2 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) エチル ) アミノ ] - 2 - オキシエチル } - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 - 三酢酸のジスプロシウム錯体；および

{ 2 S - ( 2 R<sup>\*</sup> , 5 R<sup>\*</sup> , 8 R<sup>\*</sup> , 1 1 R<sup>\*</sup> ) } - 2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラ ( ヒドロキシメチル ) - 1 0 - { 2 - ( 4 - モルホリニル ) - 2 - オキシエチル } - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 - 三酢酸のジスプロシウム錯体；

10

20

30

40

50

から選択される、請求項 1 記載の常磁性キレート。

【請求項 9】

請求項 1、3、5、7 及び 8 のいずれか 1 項記載のキレート錯体、またはその生理学的に許容しうる塩の少なくとも 1 つを含む、MRI 診断用医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 2、4 及び 6 のいずれか 1 項記載のキレート錯体、またはその生理学的に許容しうる塩の少なくとも 1 つを含む、MRI 診断用医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1、3、5、7 及び 8 のいずれか 1 項記載の化合物のキレート錯体またはその塩の、ヒトまたは動物の身体の器官および/または組織を MRI によりイメージングするための医薬処方物の製造のための使用。

10

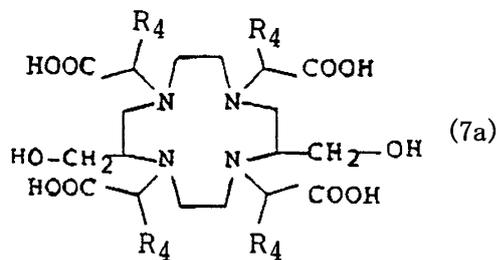
【請求項 12】

請求項 2、4 及び 6 のいずれか 1 項記載の化合物のキレート錯体またはその塩の、ヒトまたは動物の身体の器官および/または組織を MRI によりイメージングするための医薬処方物の製造のための使用。

【請求項 13】

式 (7a) :

【化 38】



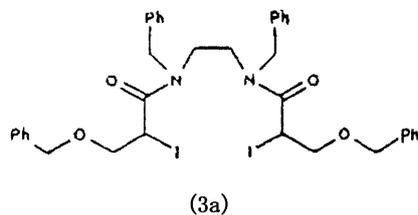
20

【式中、 $R_4$  は、同一または異なって、水素原子、 $-CH_2OH$  基、 $CH_3$  または  $C_2H_5$  である】の化合物を製造する方法であって、

a) 2-クロロ-3-ヒドロキシプロピオン酸塩化物 (1a) (ここで、ヒドロキシルは、ベンジルで保護されている) を、ビス(フェニルメチル)エチレンジアミン (2a) および NaI と反応させて、中間体 (3a) :

30

【化 39】

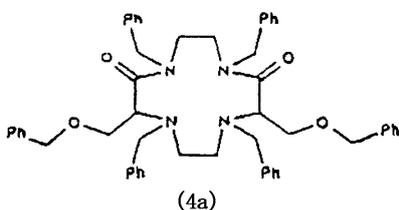


を得る工程 ;

40

b) 得られた中間体 (3a) をビス(フェニルメチル)エチレンジアミンとの反応により環化させて、中間体 (4a) :

【化 40】

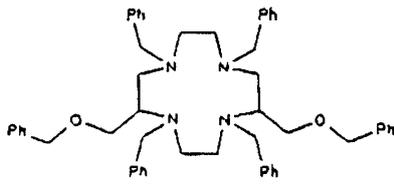


を得る工程 ;

50

c) 得られた中間体 (4 a) を、カルボニル基において還元して、化合物 (5 a) :

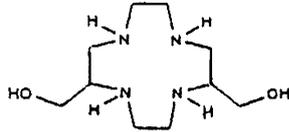
【化 4 1】



(5a)

を得て、次いで、ヒドロキシルを脱保護することによって、中間体 (6 a) :

【化 4 2】

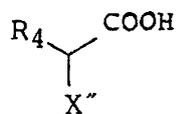


(6a)

を得る工程 ; 及び

d) 得られた中間体 (6 a) をカルボン酸の - 八口誘導体 :

【化 4 3】



〔式中、 $R_4$  は上記と同義であり、 $X$  はハロゲンである〕

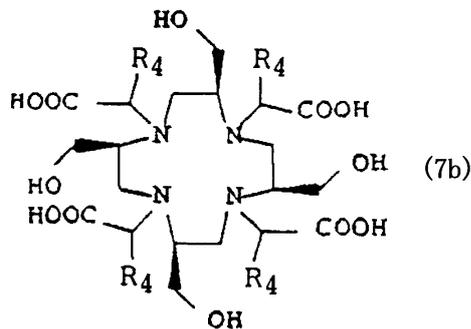
でアルキル化する工程 ;

を含む方法。

【請求項 1 4】

式 (7 b) :

【化 4 4】



(7b)

〔式中、 $R_4$  は、同一または異なって、水素原子、 $-CH_2OH$  基、 $CH_3$  または  $C_2H_5$  である〕の化合物を製造する方法であって、

A) (R) - 2 - [(フェニルメトキシ)メチル] - 1 - (フェニルメチル)アジリジン (4 b) を、酸化的光化学的増感剤及び触媒量の酸の存在下、室温 ~ 60 度の温度で、環式四量体化して、化合物 (5 b) :

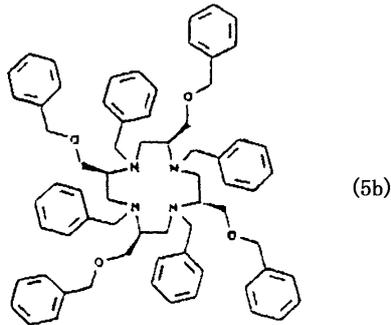
10

20

30

40

## 【化 4 5】

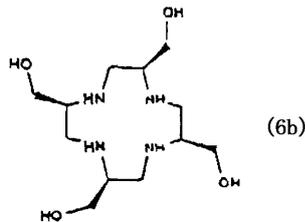


10

を得る工程；

B) 得られた化合物 ( 5 b ) を接触水素化により脱ベンジル化して、中間体 ( 6 b ) ；

## 【化 4 6】

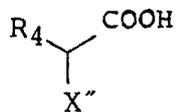


20

を得る工程；及び

C) 得られた中間体 ( 6 b ) をカルボン酸の - ハロ誘導体；

## 【化 4 7】



〔式中、R<sub>4</sub>は上記と同義であり、X'' はハロゲンである〕

でアルキル化する工程；

を含む方法。

## 【請求項 1 5】

2, 9 - ビス(ヒドロキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカンを酢酸の - ハロ誘導体と反応させ、次いでガドリニウムとの錯体形成および 1 - デオキシ - 1 - (メチルアミノ) - D - グルシトールとの塩形成を行う、1 - デオキシ - 1 - (メチルアミノ) - D - グルシトールと塩形成した 2, 9 - ビス(ヒドロキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7, 10 - 四酢酸 ( 1 : 1 ) のガドリニウム錯体を製造する方法。

30

## 【請求項 1 6】

〔 2 S - ( 2 R<sup>\*</sup>, 5 R<sup>\*</sup>, 8 R<sup>\*</sup>, 11 R<sup>\*</sup> ) 〕 - 2, 5, 8, 11 - テトラ(ヒドロキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカンを酢酸の - ハロ誘導体と反応させ、次いでガドリニウムとの錯体形成および NaOH を用いた塩形成を行う、〔 2 S - ( 2 R<sup>\*</sup>, 5 R<sup>\*</sup>, 8 R<sup>\*</sup>, 11 R<sup>\*</sup> ) 〕 - 2, 5, 8, 11 - テトラ(ヒドロキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7, 10 - 四酢酸ナトリウム塩 ( 1 : 1 ) のガドリニウム錯体を製造する方法。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、ヒトまたは動物の身体の器官または組織における異常を検出するために医療の分野において使用されている、よく知られた強力な診断法である、磁気共鳴映像 ( MRI ) として知られている診断技術の分野に関する ( Rocklage, S.M., Watson, A.D., and Carvlin, M.J., Magnetic Resonance Imaging, Chap. 14, Vol. 1, Second Ed., 1992; Sta

50

rk, D.D. and Bradley W.G.Edsを参照)。詳細には、本発明は、常磁性金属イオンとキレート形成することができる新規化合物、そのキレートを形成した錯体、および生理学的に許容しうるその塩、ならびにMRI造影剤としてのこれらの化合物の用途に関する。

【0002】

【従来の技術】

ランタノイドイオンは、in vivo において最も有毒な常磁性金属イオンの一つであることが知られている。したがって、該イオンは、診断を受ける被験者に対して、キレート錯体の形で投与する必要がある。電子供与性リガンドとのキレート形成により、金属イオンの毒性がある程度低下するからである。一方、このため、relaxivity特性が好ましくなく低下することがある。水プロトンの、内部の金属イオンの配位圏への到達が低下するからである。キレート錯体のrelaxivityは、一般に、対応する金属イオンよりも著しく低い(The British Journal of Radiology, 68, 225-247,1995)。

10

【0003】

したがって、常磁性キレート錯体が低毒性であるには、高い安定性を有する、つまり高い熱力学的安定定数を有することが重要である。例えば、金属イオンが、強固な構造中に取り込まれている大環状リガンドを用いることによって、高い安定性が得られる。例えば、Gd-DOTA (Dotarm、登録商標) または Gd-HP-DOTA (ProHance、登録商標) が、Gd-DTPA よりも高い安定性を有することが知られている(Investigative Radiology, 27 (Suppl.1), S1-S6, 1992; Topics in Magnetic Resonance Imaging, 7(3), 181-195,1995)。Gd-DOTA および Gd-HP-DOTA は、現在市販されている大環状リガンド造影剤である。

20

【0004】

熱力学的安定性は同一であっても、造影剤の毒性に影響を与えるその他の因子は、溶液(注射用処方物の場合)の浸透圧、および分子の固有の毒性、分子毒性である(Toxicology Letters, 64/65, 705-715, 1992)。溶液の浸透圧は特に、静脈内投与後の造影剤の毒性に影響を及ぼす; また逆に、造影剤を、血液脳関門の透過性障害を有する患者、例えば、脳血管障害、脳転移、外傷などを有する患者(造影剤が、中枢神経系の組織に入ることができる)に投与する場合、分子毒性を特に考慮しなければならない(Investigative Radiology, 25, S49-S50, 1990; M. Nadjmi Ed., XVth Congress of the European Society of Neuroradiology, Wurzburg, Sept. 13-17th, 1988, 581-584 - Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1989); 実際、このためにより著しい神経毒作用が現れることがある。分子毒性は、in vitro (ヒスタミン放出、ならびに酵素活性および凝固の阻害); または in vivo (本化合物を、毒性に対して最も感受性を示す基質である神経組織に直接投与する)のいずれかで行う試験により評価することができる。

30

【0005】

例えばマウスおよびラットに脳内投与(槽内投与、脳室内投与)後のDL<sub>50</sub>値を、造影剤の分子毒性の高度に敏感な指標として受け止めることができる(Toxicology Letters、引用文献)。特に、脳室内投与は、化合物の神経毒性を識別するには、最も敏感であると考えられる(Proceedings of the 10th National Congress of the Italian Toxicology Society, Pavia, September 21-24th, 100, 1994)。

40

【0006】

「神経毒性指数」は、式:

神経毒性指数 = DL<sub>50</sub>(静脈内投与) / DL<sub>50</sub>(脳槽内投与)

で定義される。

【0007】

静脈内投与後のDL<sub>50</sub>値が同じであり、脳内投与後のDL<sub>50</sub>値が高ければ、化合物の神経毒性指数が低いのは明らかである。

【0008】

一般的には、開鎖常磁性キレート類は、対応する大環状キレート類とは異なる脳毒性を有する; 詳細には、マグネビスト(Magnevist、登録商標)(ガドペンテタート ジメグル

50

ミン) およびオムニスキャン (Omniscan、登録商標) (ガドジアミド) などのキレート類は、ドタレム (Dotarem、登録商標) (ガドテラート)、ガドブトロール、およびプロハンス (ProHance、登録商標) (ガドテリドール) などの大環状キレート類よりも、脳槽内投与後に良好な耐薬性を示す (European Journal of Radiology, 21, 1-10, 1995)。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

したがって、MRI造影剤の分野における研究は、常磁性金属イオンに対して高い安定性を有し、遊離金属イオンの放出に由来する毒性が低く、良好な relaxivity と低い有効投与量を有し、特に特定の用途においては低い神経毒性指数を有するキレート剤に向けられている。これは、ある病巣 (感染、転移もしくは脳内新生物、亜急性脳梗塞、頭部および頸部腫瘍など) のイメージングを改良するために高用量の造影剤の投与が必要である場合、非常に重要である (Topics in Magnetic Resonance Imaging, 7(3), 181-195, 1995; The British Journal of Radiology, 68, 225-247, 1995)。

10

【0010】

【課題を解決するための手段】

本発明は、非常に望ましい神経毒性特性を有することを特徴とする常磁性金属のキレート錯体に関する。詳細には、本発明の常磁性キレート錯体は、マウスへの脳室内投与後、先行技術の教示するものと比較して、非常に高い  $DL_{50}$  値を有する。例えば、実施例1に記載する化合物 (10 - [2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] アミノ] - 2 - オキソエチル] - , , - トリス (ヒドロキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - 三酢酸のガドリニウム錯体) は、マウスに脳室内投与後に 0.23 mmol/kg の  $DL_{50}$  を示す。実施例2に記載する化合物 ( , , - トリス (ヒドロキシメチル) - 10 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - 三酢酸のガドリニウム錯体) および実施例4に記載する化合物 ( $Na^+ Gd [THM - DOTA] -$ ) は、非常に良好な耐薬性を有すると共に、マウスへの脳室内投与後の  $DL_{50}$  は、それぞれ 0.170 および 0.150 mmol/kg である。Gd - DOTA の対応する値は、0.064 mmol/kg である。これにより、本発明化合物を、腫瘍、転移などの脳病巣のイメージングに、患者にとって高度に安全な状態で使用することができることが強力に示唆されている。

20

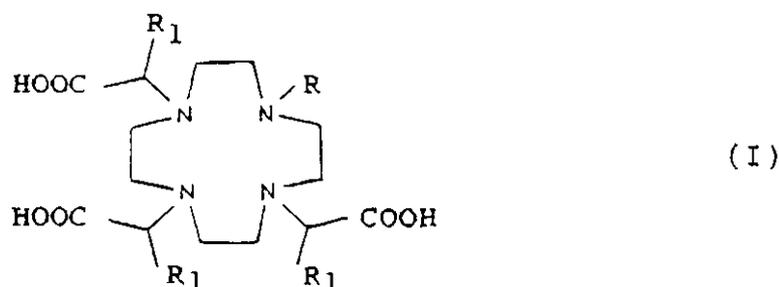
【0011】

本発明は、ラセミおよび光学的に活性な形の式 (I) :

30

【0012】

【化14】



40

【0013】

〔式中、

R は、(C<sub>1</sub> - C<sub>15</sub>) 直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル鎖 (これは、場合により1つ以上の酸素、窒素、もしくは硫黄原子、または -CO-、-CONH-、-NHCO-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、もしくは -SO<sub>2</sub>NH- 基により中断されているか、あるいは場合により1つ以上のNH<sub>2</sub>、OH、ハロゲン、あるいはCOOH基、または対応するエステルもしくはアミド誘導体により置換されている) であり; 該鎖は、場合により1つ以上の5-もしくは6員の環式の飽和炭素環または複素環式基で中断および/または置換されてお

50

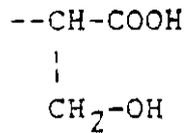
り、ここで該環式基は、場合により同一または異なる1つ以上の基：Xで置換されており、

Xは、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NHR_5$ 、 $-N(R_5)_2$ 、 $-O-R_5$ 、 $-S-R_5$ 、または $-CO-R_5$  ( $R_5$ は、同一または異なって、場合により1つ以上のヒドロキシル、アルコキシ、またはカルボキシル基で置換された( $C_1 - C_5$ )直鎖または分岐鎖状のアルキルである)であるか、あるいはXは、 $COOH$ 基、またはそのエステルもしくはアミド誘導体であるか、あるいはXは、 $-SO_3H$ 基、またはそのアミド誘導体であり； $R_1$ は、同一または異なって、水素原子または $-CH_2-OH$ 基であり、ただし、

- Rは、非置換アルキル、 $-CH_2COOH$ 、または

【0014】

【化15】



【0015】

ではなく、

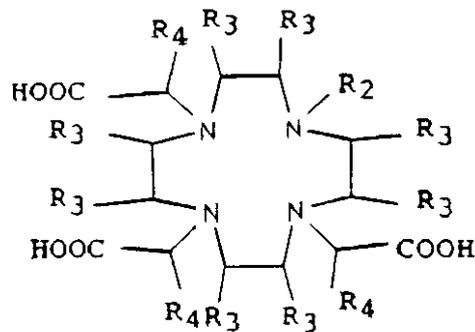
-  $R_1$  置換基のうち少なくとも2つは、 $-CH_2OH$ である]で示される化合物に関する。

【0016】

本発明は、またラセミおよび光学的に活性な形の式(II)：

【0017】

【化16】



【0018】

[式中、

$R_2$ は、水素原子、または飽和もしくは不飽和の( $C_1 - C_{15}$ )直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル鎖(これは、場合により1つ以上の酸素、窒素、もしくは硫黄原子、または $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、もしくは $-SO_2NH-$ 基により中断されているか、あるいは場合により1つ以上の $NH_2$ 、 $OH$ 、ハロゲン、あるいは $COOH$ 基、または対応するエステルもしくはアミド誘導体により置換されている)であり；該鎖は、場合により1つ以上の5-もしくは6員の環式の炭素環または複素環式基で中断および/または置換されており、ここで該環式基は、場合により同一または異なる1つ以上の基：Xで置換されており、

Xは、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NHR_5$ 、 $-N(R_5)_2$ 、 $-O-R_5$ 、 $-S-R_5$ 、または $-CO-R_5$  ( $R_5$ は、同一または異なって、場合により1つ以上のヒドロキシル、アルコキシ、またはカルボキシル基で置換された( $C_1 - C_5$ )直鎖または分岐鎖状のアルキルである)であるか、あるいはXは、 $COOH$ 基、またはそのエステルもしくはアミド誘導体であるか、あるいはXは、 $-SO_3H$ 基、またはそのアミド誘導体であり；

10

20

30

40

50

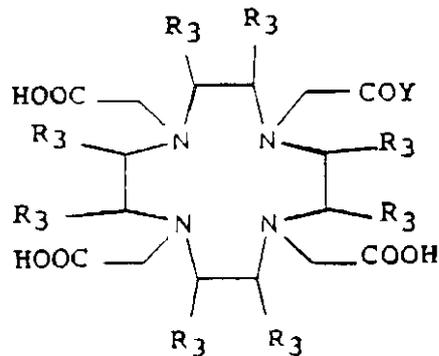
$R_3$  は、同一または異なって、水素原子または  $-CH_2OH$  基であり；  
 $R_4$  は、同一または異なって、 $R_3$  と同じ定義を有するか、または  $CH_3$  もしくは  $C_2H_5$  であり、  
 ただし、少なくとも2つの  $R_3$  は、 $-CH_2OH$  である〕  
 で示される化合物に関する。

【0019】

式(II)の化合物のなかで、特に好ましい化合物の一群は、ラセミおよび光学的に活性な形の式(III)：

【0020】

【化17】



(III)

【0021】

〔式中、

$Y$  は、 $-OH$  基または  $-N(R_6)_2$  基であり、  
 ここで、 $R_6$  は、同一または異なって、水素原子、または  $(C_1 - C_{15})$  直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル鎖（これは、場合により1つ以上の酸素もしくは窒素原子、または  $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、もしくは  $-SO_2NH-$  基により中断されているか、あるいは場合により1つ以上の  $NH_2$ 、 $OH$ 、あるいは  $COOH$  基、または対応するエステルもしくはアミド誘導体により置換されている）であるか、あるいは2つの  $R_6$  が一緒になって、アミド窒素原子を含む環式基を形成し、ここで該環式基は、場合により1つ以上の酸素および/または窒素原子で中断されているか、あるいは場合により1つ以上の基  $X$ （ここで、 $X$  は、同一または異なって、式(II)の化合物においてと同じ定義を有する）で置換されており、

$R_3$  は、同一または異なって、水素原子、または  $-CH_2OH$  基であり、  
 ただし、少なくとも2つの  $R_3$  は、 $-CH_2OH$  である〕  
 で示される化合物を含む。

【0022】

本発明の目的は、また

- キラル中心が存在する場合には、光学的に活性な形の式(I)、(II)、および(III)の化合物；

- 式(I)、(II)、および(III)の化合物の、原子番号20~31、39、42~44、49、57~83の金属元素の二価または三価イオン（特に好ましいのは、 $Gd(III)$ 、 $Mn(II)$ 、 $Fe(II)$ 、 $Fe(III)$ 、 $Cu(II)$ 、 $Cr(III)$ 、 $Eu(III)$ 、 $Dy(III)$ 、 $La(III)$ 、 $Yb(III)$ である）とのキレート錯体；

- 第一級、第二級、第三級アミン、もしくは塩基性アミノ酸から選択される生理学的に許容しうる有機塩基、あるいは無機塩基（このカチオンは、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムまたはこれらの混合物である）、あるいは生理学的に許容しうる有機酸のアニオン（アセタート、スクシナート、シトラート、フマラート、マレアート、またはオキサラートなど）、あるいはハロゲン化水素のアニオンまたは硫酸イオンなどの生理学的に許容しうる無機酸のアニオンとの塩；である。

【0023】

10

20

30

40

50

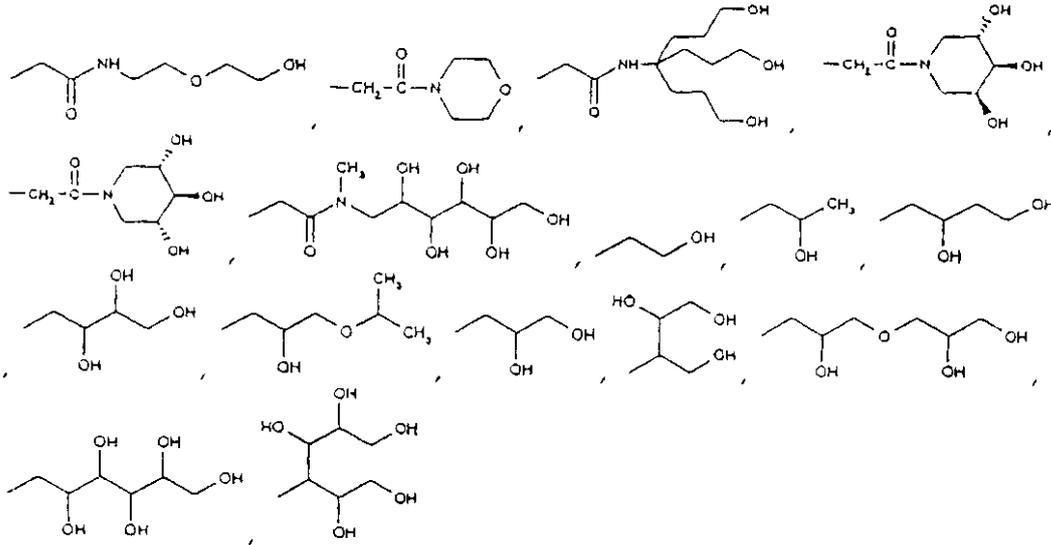
また式 (I)、(II)、および (III) の化合物、およびその錯体塩の、診断用医薬組成物の調製のための使用、ならびに処方物自体も、本発明の目的である。

【0024】

式 (I) の化合物において、R の特に好ましい定義は、以下に示すとおりである：

【0025】

【化18】



10

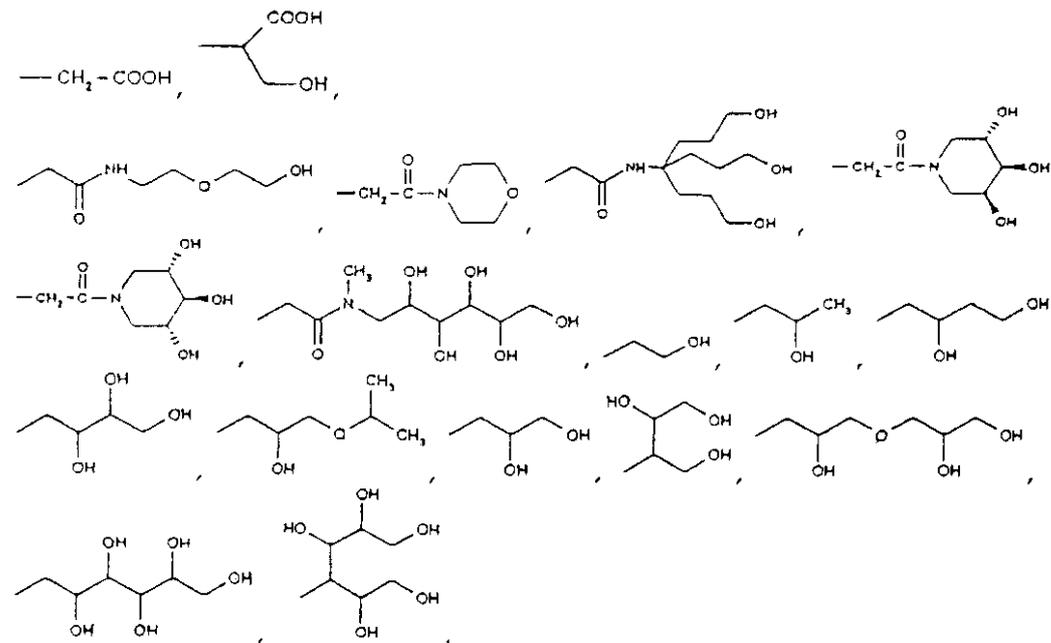
20

【0026】

式 (II) の化合物において、R<sub>2</sub> の特に好ましい定義は、以下に示すとおりである：

【0027】

【化19】



30

40

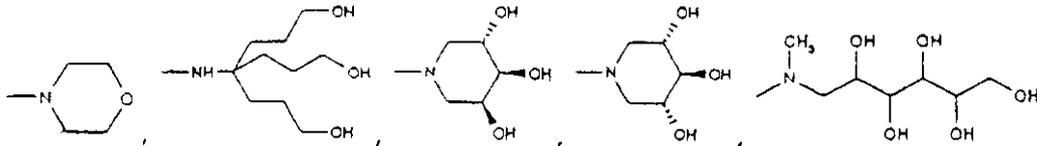
【0028】

式 (III) の化合物において、Y の特に好ましい定義は、以下に示すとおりである：

- OH、- NH - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - O - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - OH、

【0029】

【化20】



## 【0030】

本発明の化合物は、多くの異なる分野において有用な用途を有する。その用途の例は、金属イオンの回収、分離、選択的抽出；解毒剤または放射線療法剤としての治療における用途；磁気共鳴、X線、超音波、またはシンチグラフィによるin vivo またはin vitro 診断用の造影剤として用途が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

MRI用造影剤としては、式(I)～(III)のキレート剤の、原子番号21～29、39、42、44、57～71の金属元素の二価または三価イオンとのキレート錯体が、好ましくは使用され、Fe<sup>(2+)</sup>、Fe<sup>(3+)</sup>、Cu<sup>(2+)</sup>、Cr<sup>(3+)</sup>、Gd<sup>(3+)</sup>、Eu<sup>(3+)</sup>、Dy<sup>(3+)</sup>、La<sup>(3+)</sup>、Yb<sup>(3+)</sup>、およびMn<sup>(2+)</sup>が特に好ましく、Gd<sup>(3+)</sup>、Mn<sup>(2+)</sup>、Dy<sup>(3+)</sup>、およびFe<sup>(3+)</sup>が更に特に好ましい。

## 【0031】

X線または超音波イメージングにおける用途については、キレート金属種は、好ましくは重金属、例えば原子番号が37以上の非放射性金属である。

## 【0032】

シンチグラフィおよび放射線療法における用途については、キレート金属種は、<sup>51</sup>Cr、<sup>68</sup>Ga、<sup>111</sup>In、<sup>99m</sup>Tc、<sup>140</sup>La、<sup>168</sup>Ybなどの放射性同位元素である。

## 【0033】

重金属の解毒における用途については、本発明のリガンドは、生理学的に許容しうるイオン(Na<sup>+</sup>、Ca<sup>++</sup>、NH<sub>4</sub><sup>+</sup>、Zn<sup>++</sup>など)との塩、あるいはメグルミン塩などの形で投与することができる。

## 【0034】

上述の用途については、本発明化合物は、そのまま使用することができ、あるいは巨大分子と結合させて、または特定の身体部位に本化合物を運ぶ構造中に取り込ませて投与することもできる。

## 【0035】

キレート錯体が、総電荷を有する場合、これは、生理学的に許容しうる対イオンで中和するのが好ましい。本発明化合物および/またはそのキレート錯体と塩形成させるのに適当な物質としては、以下を挙げることができる：

- ハロゲン化水素のイオン(クロリド、ブロミド、ヨージド)、または硫酸イオンなどのそのほかのイオンなどの生理学的に許容しうる無機酸のアニオン；

- 塩基性物質との塩形成のための薬学的方法で一般的に用いられる生理学的に許容しうる有機酸のアニオン(アセタート、スクシナート、シトラート、フマラート、マレアート、オキサラートなど)；

- ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、および/またはこれらの混合物から選択される、アルカリまたはアルカリ土類金属イオンなどの無機塩基のカチオン；

- 第一級、第二級、および第三級アミンから選択される生理学的に許容しうる有機塩基のカチオン(エタノールアミン、ジエタノールアミン、モルホリン、グルカミン、N-メチルグルカミン、N,N-ジメチルグルカミンなど)；

- リシン、アルギニン、およびオルニチンなどのアミノ酸、またはアルパラギン酸およびグルタミン酸のカチオンおよびアニオン。

## 【0036】

特に好ましいのが、N-メチルグルカミン塩である。

## 【0037】

10

20

30

40

50

投与経路に関しては、本発明化合物は、血管内（例えば、静脈内、動脈内、冠血管内、心室内など）、硬膜下腔内、腹腔内、リンパ管内、腔内、および実質内経路により投与することができる。これらは、経口または腸内投与（胃腸管の造影に特に）に、あるいは体外と連絡した管状構造を有する体腔（例えば、子宮、膀胱）への直接注入にも適当である。

【0038】

特に好ましいのは、血管内経路、そして特に硬膜下腔内経路である。これは、本発明化合物が、独自の耐薬特性を有するからである。

【0039】

これらは、医薬または獣医学用処方物に通常使用される添加剤（例えば、安定剤、抗酸化剤、浸透圧およびpH調節剤、緩衝剤など）と共に処方することができる。

10

【0040】

非経口投与については、本発明化合物は、好ましくは無菌水溶液または懸濁液（そのpHは、6.0～8.5の範囲であることができる）として処方する。該水溶液または懸濁液は、0.002～1.0Mの範囲の濃度で投与することができる。

【0041】

これらの処方物はまた、凍結乾燥し、そのまま供給することができ、あるいは使用前に再構築してもよい。胃腸内への使用、または体腔への注入のためには、これらの物質を、例えば粘度を制御するための適当な添加剤を含有する溶液または懸濁液として処方することができる。

【0042】

20

経口投与のためには、これらは、薬学的技術において日常的に使用されている調製方法にしたがって、場合によっては胃内の酸性のpHから保護するために被覆された処方物（これにより、胃液の代表的pH値において通常起こるキレート化されていた金属イオンの放出が阻害される）として、処方することができる。

【0043】

甘味料および/または香料などのそのほかの添加剤もまた、薬学技術の公知の方法にしたがって加えることができる。

【0044】

本発明化合物の溶液または懸濁液は、エアロゾル - 気管支造影における使用のためのエアロゾルとしても処方することができる。

30

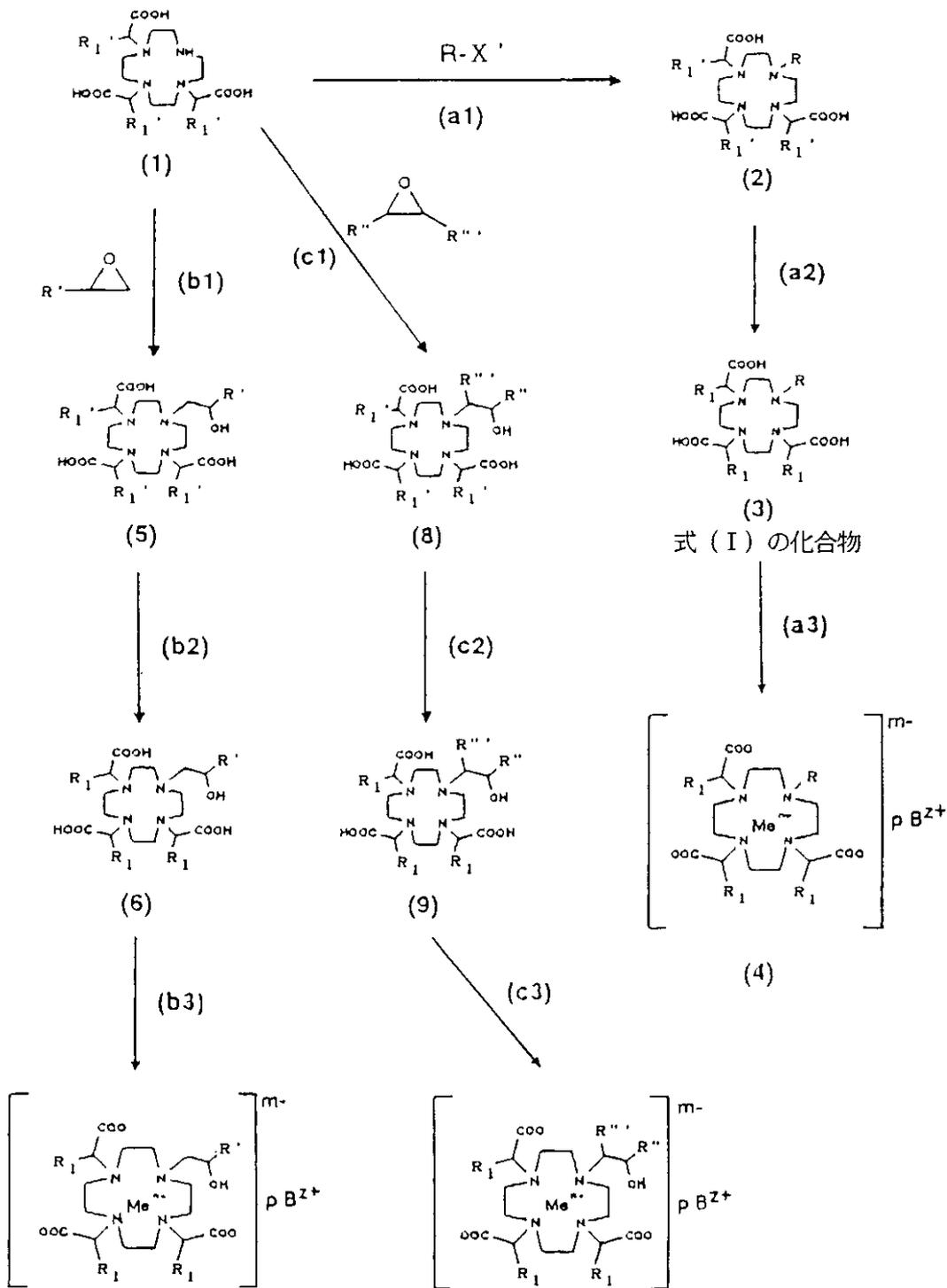
【0045】

式(I)の化合物は、好ましくは以下の合成スキーム1:

【0046】

【化21】

スキーム 1



10

20

30

40

【0047】

〔式中、

R<sub>1</sub> は、Hまたは -CH<sub>2</sub>-OPg (ここで、Pgは、例えばベンジルなどの保護基である) であり；

RおよびR<sub>1</sub> は、式(I)の化合物において定義したとおりであり；

X は、Cl、BrまたはIである〕

により調製することができる。

【0048】

50

出発物質は式(1)の化合物(WO89/05802号に記載された方法で調製)であり、ここでヒドロキシ基は、適当な保護基、例えば(ここに記載された場合では)ベンジルにより保護されている。

【0049】

(a1): 該化合物を、化合物 R - X (ここで、Rは、テトラアザシクロドデカンの窒素において置換する基であり、そしてXは、適当な脱離基、例えばCl、Brである)と反応させる。反応は、好ましくはH<sub>2</sub>OまたはDMF中、20~100の温度で行って、式(2)の化合物を得る。

(a2): 式(2)の化合物を、接触水素化により脱保護する。これは、水中、Pd/Cを用い、室温で行って、所望のリガンド(3)を得る。

(a3): リガンド(3)を、化学量論的量の、塩またはオキシドの形の金属と、場合により中和に必要な量の酸または塩基の存在下で反応させる。反応は、好ましくは水中、または適当な水-アルコール混合物中、25~100、好ましくは40~80の温度で行って、キレート錯体(4)を得るが、ここで、

Me<sup>n+</sup>は、原子番号20~31、39、42~44、49、および57~83の金属元素のイオン(例えば、Gd<sup>3+</sup>)であり；

nは、該イオンの正電荷数であり；

mは、キレート錯体の総電荷数であり；

Bは、キレート錯体と塩形成することのできる物質(例えば、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Mg<sup>++</sup>、Ca<sup>++</sup>、またはこれらの混合物、メグルミンなど)であり；

zは、Bの電荷数であり；そして

pは、積：p・z = mとなる数である。

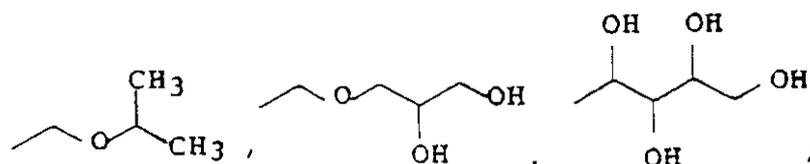
【0050】

Rが、大環状基の窒素に隣接する炭素原子が非置換であるモノ-またはポリヒドロキシアシル鎖である化合物である式(I)の化合物の場合、異なる合成経路を用いることもできる。

(b1) 化合物(1)を、塩基性媒質(例えば、KOH)中、適当なエポキシド(ここで、Rは、例えば、H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH、-CHOH-CH<sub>2</sub>OH、-CHOH-CHOH-CH<sub>2</sub>OH、または

【0051】

【化22】



【0052】

である)と反応させて、化合物(5)を得る。

【0053】

(b2) これを、工程(a2)に記載の方法によりヒドロキシルにおいて脱保護し；次に、得られた化合物(6)を、

(b3) 上述した一般的操作により、所望の金属の適当な塩またはオキシドと反応させて、対応するキレート錯体(7)を得る。

【0054】

一方、Rが、大環式基の窒素に隣接する炭素原子において置換されたモノ-もしくはポリヒドロキシアシル鎖である化合物である式(I)の化合物の場合、(c1) 化合物(1)を塩基性媒質(例えば、KOH)中、適当なエポキシド(ここで、RおよびR'は、独立して、H以外の上記のRの定義を有する)と反応させて、化合物(8)を得、脱保護および錯体形成後に最終化合物(10)を得る。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 5 】

式 (II) および (III) の化合物の調製については、ヒドロキシメチル置換基を導入する環上での位置に応じて、合成経路が異なる。以下の合成経路を用いることができる：

1) 「カニ様 (crab-like)」として知られている合成法 (Tetrahedron Letters, 31, 107 7-1080, 1990; Synlett, 611-620, 1993)。

## 【 0 0 5 6 】

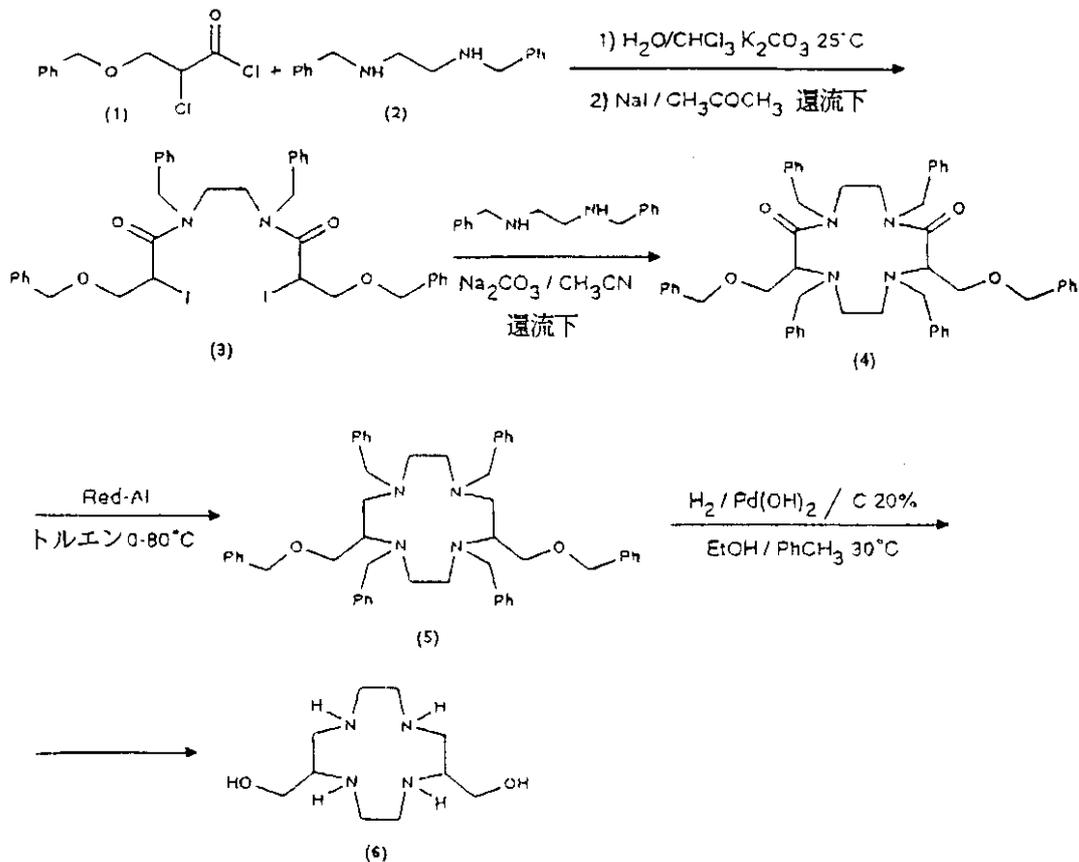
実施例 3 に記載のリガンドおよびその類似体の合成のための一般的スキームは、以下に記載する：

## 【 0 0 5 7 】

## 【 化 2 3 】

10

## スキーム 2



20

30

## 【 0 0 5 8 】

出発化合物は、2-クロロ-3-ヒドロキシプロピオン酸塩化物 (1) (ここで、ヒドロキシルは、適当な基、好ましくはベンジルで保護されている) である。この化合物を、ビス(フェニルメチル)エチレンジアミン (2) および NaI と反応させて、中間体 (3) を得、これをビス(フェニルメチル)エチレンジアミンとの反応により環化させて、中間体 (4) を得る。これをカルボニル基において還元して、化合物 (5) を得、ヒドロキシルを脱保護することによって、中間体 (6) を得る。

40

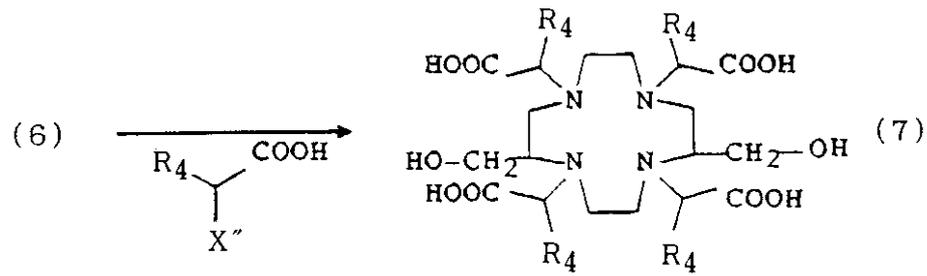
## 【 0 0 5 9 】

次に中間体 (6) を適当なカルボン酸の - ハロ誘導体でアルキル化して、所望のリガンド (7) を得、次に適当な金属との錯体形成、そして場合により塩形成に付す：

## 【 0 0 6 0 】

## 【 化 2 4 】

## スキーム 3



10

【0061】

〔式中、 $R_4$  は、式(11)の化合物について上記で定義したとおりであり、 $X''$  は、ハロゲンである〕

【0062】

2) 適当に置換されたN-ベンジルアジリジンの四量体化

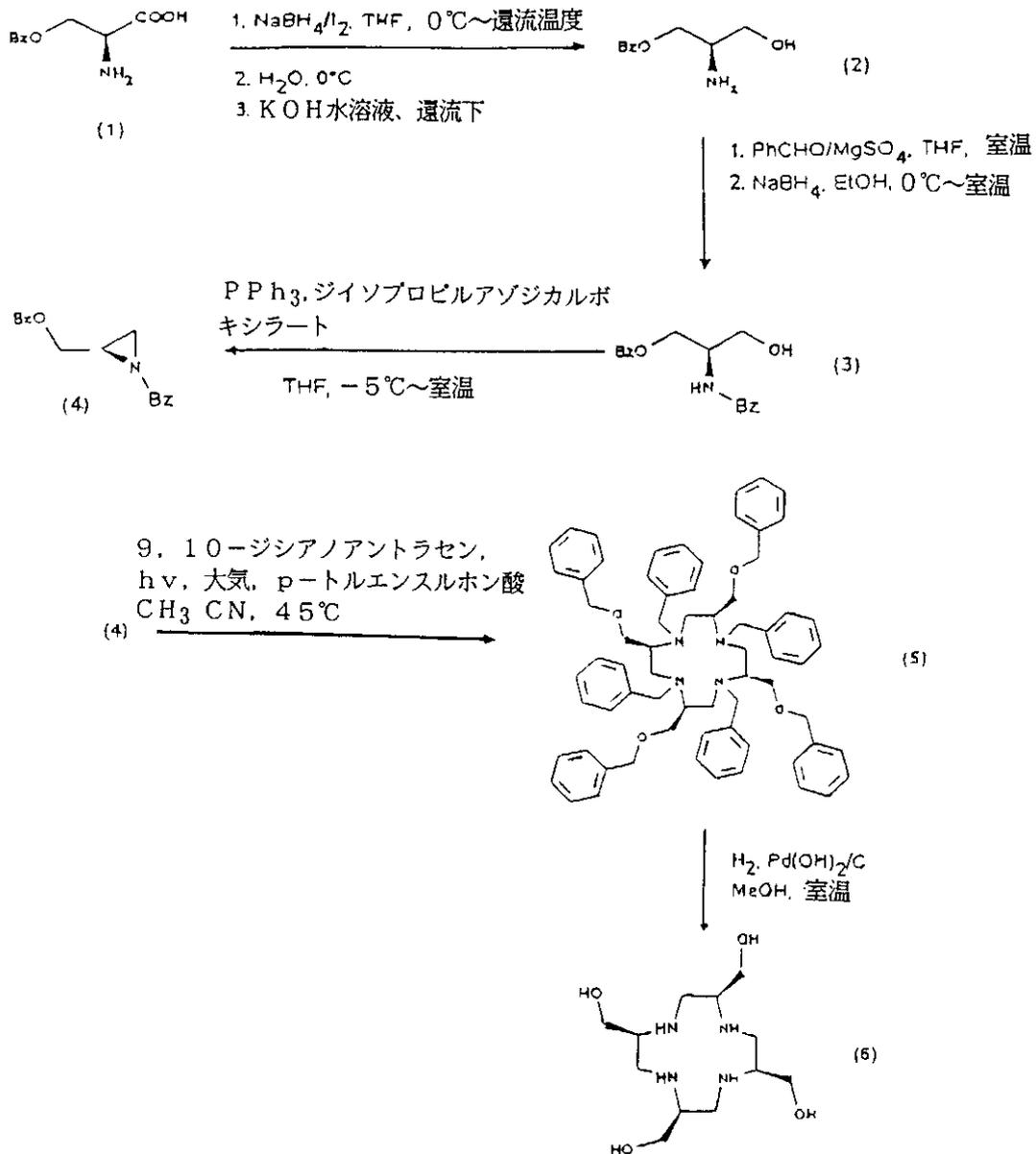
実施例4に記載のリガンドおよびその誘導体の合成のための一般的スキームを、以下に記載する：

【0063】

【化25】

20

## スキーム 4



【0064】

〔式中、Bz = ベンジル〕

【0065】

(R)-2-[(フェニルメトキシ)メチル]-1-(フェニルメチル)アジリジン(4)を環式四量体化して化合物(5)を得るのは、波長300nm以下の放射線照射からパイ  
 レックスフィルターで遮閉しながら、高圧水銀蒸気ランプから放射される光線を用いた光  
 誘導電子伝達メカニズムに基づくものであり；反応は、酸化的光化学的増感剤(9, 10  
 -ジシアノアントラセンなど)および触媒量の酸(4-トルエンスルホン酸など)の存在  
 下、室温~60の温度で行う。本反応は、好ましくはアセトニトリル中で行い；そうで  
 なければメタノール、または好ましくはアセトニトリル/メタノール混合物を用いること  
 ができる。

【0066】

次の工程で、得られた化合物(5)を接触水素化により脱ベンジル化して、中間体(6)  
 を得、これを適当なカルボン酸の-ハロ誘導體でアルキル化して、所望のリガンド(7)  
 )を得、次にこれを適当な金属と錯体形成させ、場合により塩形成させる：

10

20

30

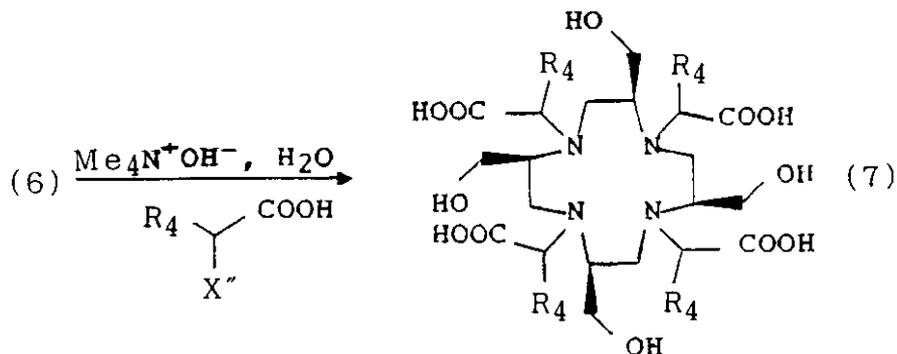
40

50

【 0 0 6 7 】

【 化 2 6 】

## スキーム 5



10

【 0 0 6 8 】

〔式中、 $R_4$  は、式(II)の化合物について上記で定義したとおりであり、 $X$  は、ハロゲンである〕

【 0 0 6 9 】

N - ベンジルアジリジンの環式四量体化の例は、以下の文献に記載されている：

20

1. WO 95 / 3 1 4 4 4、実施例 7 (C) は、〔S〕 - N - ベンジル - 2 - メチル - アジリジンの、触媒としてのエタノール中の p - トルエンスルホン酸による、室温における 6 4 ~ 4 8 時間かけての環式四量体化、そしてカラムクロマトグラフィーによる精製、および  $\text{NH}_4\text{OH}$  によるアルカリ化による〔2S - (2a, 5a, 8a, 11a)〕 - 2, 5, 8, 11 - テトラメチル - 1, 4, 7, 10 - テトラ(フェニルメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカンの合成を開示している。

2. 1, 4, 7, 10 - テトラベンジル - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカンは、N - ベンジルアジリジンおよび p - トルエンスルホン酸の混合物を 9 5 % エタノール中、6 時間還流することによって得られた (H. Heterocycl. Chem., 5(2), 305, 1968)。

3. 1 - ベンジル - 2 - (R) - エチルアジリジンを、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  と室温で 2 0 時間処理することによって、1, 4, 7, 10 - テトラベンジル - 2, 5, 8, 11 - テトラ - (R) - エチル - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカンが得られ；1 - ベンジル - 2 - (R) - エチルアジリジンを、同じ触媒と共にベンゼンまたはエタノール中 2 4 時間還流することによっても同じ化合物が得られる (Tetrahedron letters, 16, 1367-1370, 1970)。

30

4. N - (フェニルエチル)アジリジン、p - トルエンスルホン酸および水性エタノールを還流するまで 2 5 時間加熱することによって、1, 4, 7, 10 - テトラ(フェニルエチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカンが得られた (米国特許第 4, 0 9 3, 6 1 5 号)。

【 0 0 7 0 】

40

一方、本願の実施例 4 に記載するリガンドの合成の中間体である〔2S - (2R\*, 5R\*, 8R\*, 11R\*)〕 - 2, 5, 8, 11 - テトラ〔(フェニルメトキシ)メチル〕 - 1, 4, 7, 10 - テトラ(フェニルメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカンの調製に使用する適当に置換された N - ベンジルアジリジンを環式四量体化する方法は、予備的光化学的活性化(これにより、予想外に、高度に立体的に障害された化合物(化合物(5)、スキーム 4)が得られる)を含む。出願人が知る限り、これが、2つの環炭素原子の1つにおいて立体障害を有する官能基(ベンジルオキシメチル)で置換された N - ベンジルアジリジンの環式四量体化の最初の例である。

【 0 0 7 1 】

さらに、そして予想外に、脱ベンジル化化合物 (THM - Cyclen) の大員環の 4 つの不斉

50

炭素原子のすべてが、実験の項（実施例 4 E）により詳細に記載するように、同一の立体化学配置を有する；したがって、出発化合物であるアジリジンのステレオジェン中心の立体配置は、完全に保持されている。

【 0 0 7 2 】

実施例 4 に記載するリガンドであるガドリニウム錯体（2, 5, 8, 11 - テトラ（ヒドロキシメチル） - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7, 10 - 四酢酸（THM - DOTA））（RRRR、RRRS、RRSS および RSR S の 4 つの異性体）は、分子工学および分子動的シミュレーションの理論的計算に関する、分子モデリングの最近の文献の目的である（Eur. J. Med. Chem., 30, 539-546, 1995）。この文献は、純粋に理論的な計算を扱ったものであり、該化合物は、実際には合成されたことはない。したがって、本化合物は新規であり、その調製法は、その応用性、および高度な立体障害を有するが、制御された立体化学を有する化合物を得ることの可能性の両方について、特に独自性を有する。

10

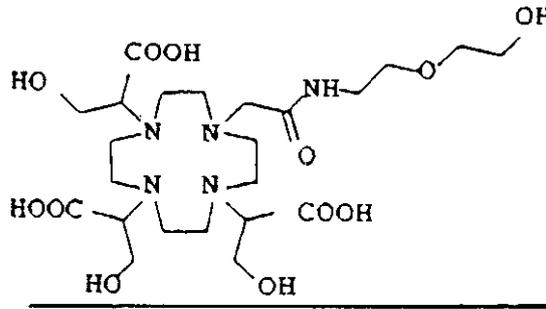
【 0 0 7 3 】

本発明の利用の可能性をより説明するために、本発明の好ましいリガンド（MRI 造影剤としての用途のための常磁性イオンとの錯体は、実験の項に記載する）のリストを以下に記載するが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 7 4 】

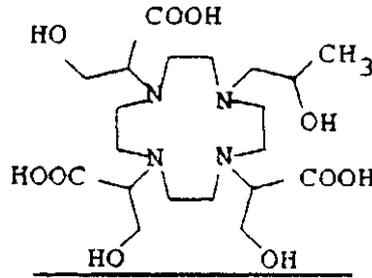
【 化 2 7 】

化合物 1 (実施例 1)

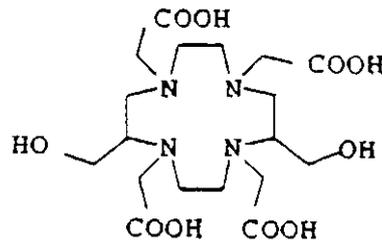


10

化合物 2 (実施例 2)

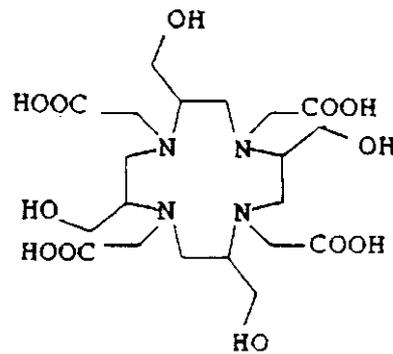


化合物 3 (実施例 3)



20

化合物 4 (実施例 4)

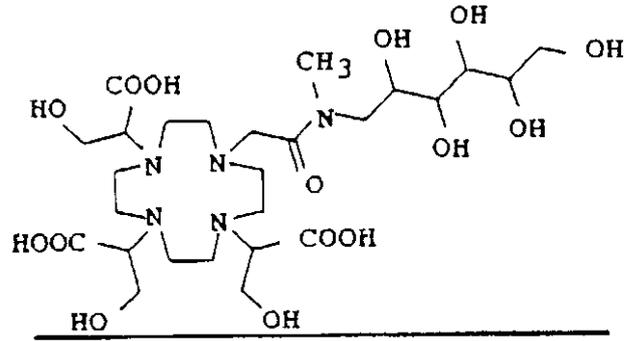


30

【 0 0 7 5 】

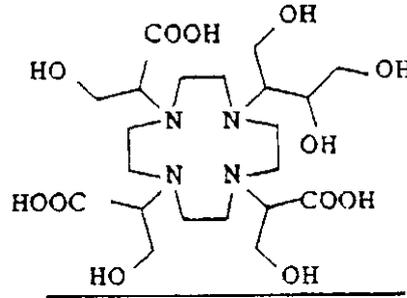
【 化 2 8 】

化合物5 (実施例1)



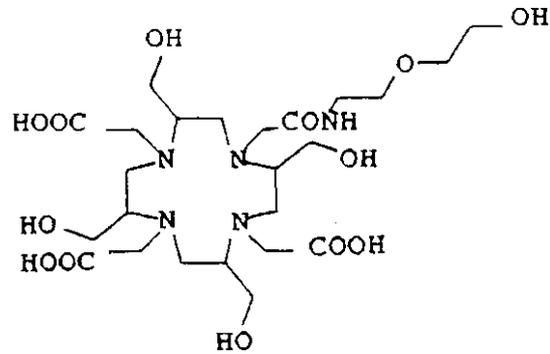
10

化合物6 (実施例2)



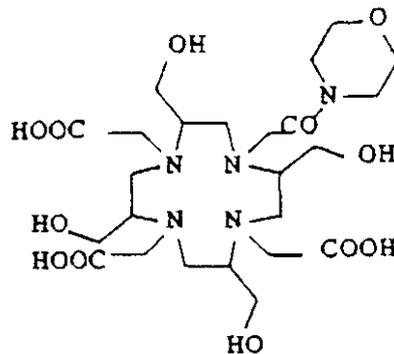
20

化合物7 (実施例4)



30

化合物8 (実施例4)



40

## 【0076】

本発明の好ましい実施態様としては、以下に記載する化合物および常磁性キレートが挙げられる。

以下の群：

10 - [ 2 - [ [ 2 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) エチル ] アミノ ] - 2 - オキソエチル ] - , , - トリス ( ヒドロキシメチル ) - 1 , 4 , 7 , 10 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 - 三酢酸 ;

, , - トリス ( ヒドロキシメチル ) - 10 - ( 2 - ヒドロキシプロピル ) - 1 , 4 , 7 , 10 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 - 三酢酸 ; 2 , 9 - ビス ( ヒド

50

ロキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7, 10 - 四酢酸:

{ 2S - ( 2R\*, 5R\*, 8R\*, 11R\* ) } - 2, 5, 8, 11 - テトラ(ヒドロキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7, 10 - 四酢酸;

1 - デオキシ - 1 - [メチル - [1 - オキソ - 2 - [4, 7, 10 - トリス(1 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシ - エタ - 1 - イル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカ - 1 - イル] エチル] アミノ] - D - グルシトール;

, , - トリス(ヒドロキシメチル) - 10 - [2, 3 - ジヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) プロピル] - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - 三酢酸;

{ 2S - ( 2R\*, 5R\*, 8R\*, 11R\* ) } - 2, 5, 8, 11 - テトラ(ヒドロキシメチル) - 10 - [2 - [ [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] アミノ] - 2 - オキソエチル] - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - 三酢酸;  
および

{ 2S - ( 2R\*, 5R\*, 8R\*, 11R\* ) } - 2, 5, 8, 11 - テトラ(ヒドロキシメチル) - 10 - [2 - (4 - モルホリニル) - 2 - オキソエチル] - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - 三酢酸;

から選択される化合物; ならびに

以下の群:

10 - [2 - [ [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] アミノ] - 2 - オキソエチル] - , , - トリス(ヒドロキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - 三酢酸のガドリニウム錯体;

, , - トリス(ヒドロキシメチル) - 10 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - 三酢酸のガドリニウム錯体;

1 - デオキシ - 1 - (メチルアミノ) - D - グルシトールと塩形成した 2, 9 - ビス(ヒドロキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7, 10 - 四酢酸(1:1)のガドリニウム錯体;

{ 2S - ( 2R\*, 5R\*, 8R\*, 11R\* ) } - 2, 5, 8, 11 - テトラ(ヒドロキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7, 10 - 四酢酸ナトリウム塩(1:1)のガドリニウム錯体;

1 - デオキシ - 1 - [メチル - [1 - オキソ - 2 - [4, 7, 10 - トリス(1 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシ - エタ - 1 - イル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカ - 1 - イル] エチル] アミノ] - D - グルシトールのガドリニウム錯体;

, , - トリス(ヒドロキシメチル) - 10 - [2, 3 - ジヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) プロピル] - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - 三酢酸のガドリニウム錯体;

{ 2S - ( 2R\*, 5R\*, 8R\*, 11R\* ) } - 2, 5, 8, 11 - テトラ(ヒドロキシメチル) - 10 - [2 - [ [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] アミノ] - 2 - オキソエチル] - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - 三酢酸のガドリニウム錯体;

{ 2S - ( 2R\*, 5R\*, 8R\*, 11R\* ) } - 2, 5, 8, 11 - テトラ(ヒドロキシメチル) - 10 - [2 - (4 - モルホリニル) - 2 - オキソエチル] - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - 三酢酸のガドリニウム錯体;

10 - [2 - [ [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] アミノ] - 2 - オキソエチル] - , , - トリス(ヒドロキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - 三酢酸のジスプロシウム錯体;

, , - トリス(ヒドロキシメチル) - 10 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - 三酢酸のジスプロシウム錯体;

;

10

20

30

40

50

1 - デオキシ - 1 - (メチルアミノ) - D - グルシトールと塩形成した 2, 9 - ビス(ヒドロキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7, 10 - 四酢酸(1:1)のジスプロシウム錯体:

[2S - (2R\*, 5R\*, 8R\*, 11R\*)] - 2, 5, 8, 11 - テトラ(ヒドロキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7, 10 - 四酢酸ナトリウム塩(1:1)のジスプロシウム錯体;

1 - デオキシ - 1 - [メチル - [1 - オキソ - 2 - [4, 7, 10 - トリス(1 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシ - エタ - 1 - イル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1 - イル] エチル] アミノ] - D - グルシトールのジスプロシウム錯体;

, , - トリス(ヒドロキシメチル) - 10 - [2, 3 - ジヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) プロピル] - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - 三酢酸のジスプロシウム錯体;

[2S - (2R\*, 5R\*, 8R\*, 11R\*)] - 2, 5, 8, 11 - テトラ(ヒドロキシメチル) - 10 - [2 - [[2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] アミノ] - 2 - オキソエチル] - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - 三酢酸のジスプロシウム錯体; および

[2S - (2R\*, 5R\*, 8R\*, 11R\*)] - 2, 5, 8, 11 - テトラ(ヒドロキシメチル) - 10 - [2 - (4 - モルホリニル) - 2 - オキソエチル] - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - 三酢酸のジスプロシウム錯体;

から選択される常磁性キレート。

【0077】

【実施例】

以下の実施例では、本発明の化合物を得るために出願人が決定した最良の実験条件を例示する。

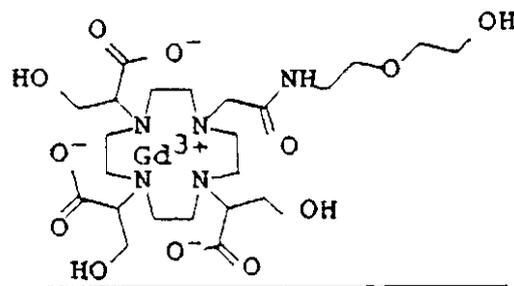
【0078】

実施例 1

10 - [2 - [[2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] アミノ] - 2 - オキソエチル] - , , - トリス(ヒドロキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - 三酢酸のガドリニウム錯体

【0079】

【化29】



【0080】

A) 2 - クロロ - N - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] アセトアミド  
2 - (2 - アミノエトキシ) エタノール(市販製品) 52.6 g (0.5 mol)を、10 ~ 15 で 2N HCl (20 mL; 0.04 mol)、H<sub>2</sub>O (50 mL) 及びジオキサン(50 mL)の溶液に滴下により加えた。pHが9に達したら、ジオキサン(100 mL)中の塩化クロロアセチル(市販製品)(67.8 g; 0.6 mol)の溶液を加えた。同時にアミン及び塩化物溶液を加えて、混合物のpHが9を維持するようにした。アミンの添加の終了後、pHスタットにより10N NaOH(72 mL; 0.072 mol)を加えて、混合物をpH9に維持した。ジオキサンを留去して、残渣をH<sub>2</sub>O(400 mL)に溶解した; この溶液を樹脂デユ

オライト (Duolite) (登録商標) A 3 0 B (7 0 0 mL) (OH<sup>-</sup>型) 及びデュオライト (Duolite) (登録商標) C 2 0 M B (7 0 0 mL) (H<sup>+</sup>型) の2つのカラムで溶出した。溶出液から溶媒を留去して、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した：

固定相：シリカゲル、2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ、イー・メルク (E. Merck) cod. 9385 (1 5 0 g)

溶離液：A c O E t (4 L)

目的化合物を得た (7 1 g ; 0 . 3 9 mol)。収率 7 8 %。

融点：7 Paで1 3 0 ~ 1 3 2

T L C : R f 0 . 2 2

固定相：シリカゲルプレート60F254 (イー・メルク (E. Merck) art. 5715)

溶離液：E t O A c

検出：1 N N a O H 中の 1 % K M n O <sub>4</sub>

<sup>1</sup>H - N M R、<sup>13</sup>C - N M R 及び質量スペクトルは、構造に一致した。

### 元素分析：

	C	H	Cl	N
計算値 (%)	39.68	6.66	19.52	7.71
実測値 (%)	40.25	6.92	19.35	7.82

【 0 0 8 1 】

B) 1 0 - [ 2 - [ [ 2 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] アミノ] - 2 - オキソエチル] - , , - トリス [ ( フェニルメトキシ) メチル] - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 - 三酢酸

, , - トリス [ ( フェニルメトキシ) メチル] - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 - 三酢酸ビス塩酸塩 ( W O 8 9 / 0 5 8 0 2、実施例 2 に記載されるように得た) 6 2 . 4 g ( 0 . 0 8 mol) を H<sub>2</sub> O 4 0 0 ml 及び 8 N K O H ( 4 6 . 2 mL ; 0 . 3 7 mol) に溶解した。この溶液に 2 - クロロ - N - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] アセトアミド 5 8 . 1 g ( 0 . 3 2 mol) を加えた。pH スタットにより 8 N K O H 2 6 mL ( 0 . 2 1 mol) を加えて pH 1 0 を維持しながら、混合物を 5 0 で 6 8 時間加熱した。この溶液を、3 7 % H C l により pH 1 . 5 まで酸性にした。沈殿物を濾過し、乾燥 ( 5 0 ; P<sub>2</sub> O<sub>5</sub> ; 2 kPa) して、分取 H P L C により精製した：

固定相：リクロプレップ (Lichroprep) R P - 8、2 5 ~ 4 0 μ m ; カラム 2 5 0 × 5 0 mm ;

温度：室温；

移動相：段階勾配溶出；

A = 水 / アセトニトリル、7 3 : 2 7

B = 水 / アセトニトリル、6 0 : 4 0

開始 (分)	終了 (分)	% A	% B	流速 (mL/分)
0	70	100	0	90
70	105	100	0	108
105	120	0	100	135

検出 (U V) : 2 1 0 nm ;

U V 検出器減衰 : 2 5 6 ;

注入 : 5 0 0 μ L ;

試料濃度 : 1 2 mg/mL ;

試料処理 : 充填前、H C l で pH 2 まで酸性にする；

装置 : メルク社 (Merck KGaA) プレップバー 1 0 0 (Preparbar100)

目的化合物を得た ( 3 1 g ; 0 . 0 3 6 mol)。収率 : 4 5 %。

融点：72 ~ 75

酸性力価 (0.1N NaOH)：95.6%

錯滴定力価 (0.1N ZnSO<sub>4</sub>)：94.7%

HPLC：97.3% (面積%)

固定相：スフェリ (Spheri) RP-2、10 μm；カラム 250 × 4.6 mm、ABI；

温度：45；

移動相：アイソクラチック溶出：A/B = 3 : 1 (前もって混合)；

A = 水中の 0.005 M TBASO<sub>4</sub>

B = CH<sub>3</sub>CN

流速：1 mL / 分；

検出 (UV)：210 nm；

注入：10 μL；

試料濃度：1 mg/mL；

装置：メルク社 (Merck KGaA) - ヒタチ (Hitachi) (L6200 及び L6000) 高圧勾配ポンプシステム、メルク社 (Merck KGaA) - ヒタチ (Hitachi) AS2000 オートサンプラー、メルク社 (Merck KGaA) T6300 カラムサーモスタット、V I Sメルク社 (Merck KGaA) - ヒタチ (Hitachi) L4250 UV 検出器。

K.F.：0.74%

<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR 及び質量スペクトルは、構造に一致した。

### 元素分析：

	C	H	N
計算値 (%)	62.03	7.22	8.22
実測値 (%)	62.37	7.45	8.21 (無水)

【0082】

C) 10 - [2 - { [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] アミノ } - 2 - オキソエチル] - トリス (ヒドロキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - 三酢酸

MeOH / H<sub>2</sub>O、7 : 3 (v/v) (430 mL) 中の前工程で得られた化合物 (87.6 g ; 0.103 mol) の溶液に、5% Pd / C 87.6 g を加えた；生じた懸濁液を 100 bar (10<sup>7</sup> Pa) 下で 60 ~ 65 で 10 時間水素化 (水素理論量：7.54 L) した。この混合物を冷却して触媒を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して 150 mL の容量とし、アンバーライト (登録商標) XAD1600 カラム (1, 050 mL) に充填した。化合物が完全に溶出するまで樹脂を H<sub>2</sub>O で洗浄した。化合物を含有する画分を合わせて凍結乾燥した。更に乾燥 (40；P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>；2 kPa) して、目的化合物を得た (40.75 g ; 0.07 mol)。収率 68%。

融点：145 ~ 150

酸性力価 (NaOH)：96%

錯滴定力価 (0.1N ZnSO<sub>4</sub>)：96%

TLC：Rf = 0.7

固定相：RP - 8 F<sub>254s</sub> プレート (メルク社 (Merck KGaA) art. 15424)

移動相：0.09 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

検出：1N NaOH 中の 1% KMnO<sub>4</sub>

HPLC：81% (面積%) - L / 303 法

固定相：リクロスファー (LiChrospher) 100 RP - 8、5 μm；250 × 4 mmメルク社 (Merck KGaA) カラム；

温度：40；

移動相：前もって混合した移動相によるアイソクラチック溶出；n - オクチルアミン 1 g を、水 950 ml と混合したアセトニトリル 50 ml に加える。この溶液を H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> で pH 6

10

20

30

40

50

に緩衝化する；

流速：1 mL / 分；

検出 (UV)：210 nm；

注入：10  $\mu$ L；

試料濃度：1 ~ 5 mg/mL；

装置：メルク社 (Merck KGaA) - ヒタチ (Hitachi) L6000 低圧勾配ポンプシステム、メルク社 (Merck KGaA) - ヒタチ (Hitachi) AS2000 オートサンプラー、メルク社 (Merck KGaA) T6300 カラムサーモスタット、メルク社 (Merck KGaA) - ヒタチ (Hitachi) L3000 充填器。

K.F. : 2.62 %

$^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR 及び質量スペクトルは、構造に一致した。

10

### 元素分析：

	C	H	N
計算値 (%)	47.50	7.45	12.04
実測値 (%)	46.60	7.67	12.10 (無水)

#### 【0083】

D) 10 - [ 2 - [ [ 2 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) エチル ] アミノ ] - 2 - オキソエチル ] - トリス ( ヒドロキシメチル ) - 1 , 4 , 7 , 10 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 - 三酢酸のガドリニウム錯体

20

$\text{H}_2\text{O}$  ( 300 mL ) 中の前工程で得られた化合物 ( 30.29 g ; 0.050 mol ) の溶液に、 $\text{Gd}_2\text{O}_3$  ( 9.06 g ; 0.025 mol ) を加えて、生じた懸濁液を室温で 65 時間攪拌した。不溶性残渣をミリポア ( Millipore ) HA0.45  $\mu\text{m}$  により濾過して、濾液を減圧下で 100 mL まで濃縮し、次にアンバーライト ( 登録商標 ) XAD1600 カラム ( 1,700 mL ) に充填した。樹脂を  $\text{H}_2\text{O}$  ( 9 L )、 $\text{H}_2\text{O} / \text{CH}_3\text{CN}$ 、95 : 5 ( v/v ) ( 2 L、 $\text{H}_2\text{O} / \text{CH}_3\text{N}$ 、90 : 10 ( v/v ) ( 2.5 L ) で洗浄した。化合物を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮し、凍結乾燥して化合物 36.15 g を得た。

#### 【0084】

一部 ( 19 g ) を逆相分取クロマトグラフィーにより更に精製した：

30

固定相：リクロプレップ ( Lichroprep ) ( 登録商標 ) RP - 8、40 ~ 63  $\mu\text{m}$  ; 200 g ;

カラム：600 x 26 mm スーパーフォーマンス ( Superformance ) ( 登録商標 ) メルク社 ( Merck KGaA ) ;

温度：室温；

移動相： $\text{H}_2\text{O}$ ；

流速：3 mL / 分；

検出：分光光度法 ( UV ) 206 nm ; 伝導度測定法；

注入：4 mL；

試料濃度：0.5 g/mL；

40

装置：メルク社 ( Merck KGaA ) - ヒタチ ( Hitachi ) L6000 低圧勾配ポンプシステム、ファルマシア社 ( Pharmacia LKB ) ユヴィコード ( UVICORD ) S II UV 検出器、CLR セル Mod. 401/D シリーズ 9302 を取り付けしたメトローム ( Metrohm ) 660 伝導度測定器

#### 【0085】

純粋な化合物を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して凍結乾燥した。更に乾燥 (  $\text{P}_2\text{O}_5$  ; 2 kPa ) して、目的化合物を得た ( 15.3 g ; 0.0208 mol )。収率：79 %  
融点：> 250

遊離リガンド ( HPLC ) : < 0.01 % ( L / 303 法、実施例 1 C )

TLC : Rf 0.42

固定相：プレート RP - 8 F<sub>254s</sub> ( メルク社 ( Merck KGaA ) art. 15424 )

50

溶離液：H<sub>2</sub>O

検出：1N NaOH中の1%KMnO<sub>4</sub>

HPLC：99.5%（面積%）（L/303法、実施例1C）

K.F.：3.62%

質量スペクトルは、構造に一致した。

元素分析：

	C	H	Gd	N
計算値 (%)	37.54	5.48	21.36	9.51
実測値 (%)	37.40	5.70	21.16	9.51 (無水)

10

【0086】

同様に以下の化合物を得た：

- ・ 10 - [ 2 - [ [ 2 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) エチル ] アミノ ] - 2 - オキソエチル ] - , , - トリス ( ヒドロキシメチル ) - 1 , 4 , 7 , 10 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 - 三酢酸のジスプロシウム錯体

- ・ 1 - デオキシ - 1 - [ メチル - [ 1 - オキソ - 2 - [ 4 , 7 , 10 - トリス ( 1 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシ - エタ - 1 - イル ) - 1 , 4 , 7 , 10 - テトラアザシクロドデカ - 1 - イル ] エチル ] アミノ ] - D - グルシトールのガドリニウム錯体

20

- ・ 1 - デオキシ - 1 - [ メチル - [ 1 - オキソ - 2 - [ 4 , 7 , 10 - トリス ( 1 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシ - エタ - 1 - イル ) - 1 , 4 , 7 , 10 - テトラアザシクロドデカ - 1 - イル ] エチル ] アミノ ] - D - グルシトールのジスプロシウム錯体。

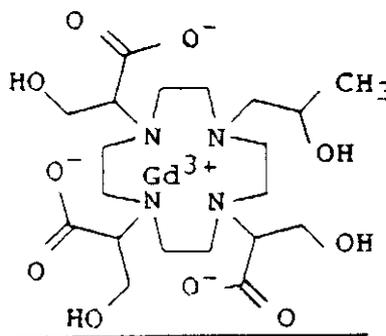
【0087】

実施例2

, , - トリス ( ヒドロキシメチル ) - 10 - ( 2 - ヒドロキシプロピル ) - 1 , 4 , 7 , 10 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 - 三酢酸のガドリニウム錯体

【0088】

【化30】



30

【0089】

A) 10 - ( 2 - ヒドロキシプロピル ) - , , - トリス [ ( フェニルメトキシ ) メチル ] - 1 , 4 , 7 , 10 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 - 三酢酸ビス塩酸塩。

40

プロピレンオキシド 4.7 g ( 0.08 mol ) を 15 分で、2N KOH ( 160 mL ; 0.32 mol ) 中の , , - トリス [ ( フェニルメトキシ ) メチル ] - 1 , 4 , 7 , 10 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 - 三酢酸ビス塩酸塩 ( WO 89 / 05802 、実施例 2 に記載されたように得た ) ( 31.2 g ; 0.04 mol ) の溶液に滴下により加えた。室温 ( 20 ) で 18 時間後、反応混合物を H<sub>2</sub>O ( 250 mL ) で希釈した。37% HCl ( 60 mL ) でこの溶液を酸性にして、沈殿物を得て、18 時間後にこれを濾過し、2N HCl ( 50 mL ) で洗浄して乾燥 ( P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> - NaOH ; 50 ; 2 kPa ) し、目的化合物 ( 31.7 g 乾燥 ; 0.037 mol ) を得た。収率：92%。

50

融点：165（合成）、171（分解）  
 酸性力価（0.1N NaOH）：100.2%  
 銀滴定力価（0.1N AgNO<sub>3</sub>）：98%  
 HPLC：97%（面積%）- L / 247法  
 固定相：カラムイー・メルク（E. Merck）リクロソープ（Lichrosorb）RP - 2；5 μm  
 ；250 × 5mm  
 移動相：アイソクラチック溶出、A / B、4：1  
 A = 水中の0.005M TBASO<sub>4</sub>  
 B = CH<sub>3</sub>CN  
 流速：2mL / 分  
 温度：45  
 注入：10 μL  
 試料濃度：1mg/mL  
 検出：UV 210nm  
 K.F.：2.75%  
<sup>13</sup>C - NMR及び質量スペクトルは、構造に一致した。

10

### 元素分析：

	C	H	N	Cl <sup>-</sup>
計算値 (%)	58.78	6.98	6.69	8.46
実測値 (%)	58.16	6.96	6.52	8.22 (無水)

20

### 【0090】

B) , , - トリス（ヒドロキシメチル）- 10 - （2 - ヒドロキシプロピル）  
 - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - 三酢酸  
 10N NaOH（40mL；0.4mol）でpH7.5に調整した、MeOH / H<sub>2</sub>O、2：1  
 （v/v）（300mL）中の前工程で得られた化合物（83.8g；0.0985mol）の溶液  
 に、5% Pd / C（84g）を加えて、生じた懸濁液をパー（Parr）のボンベ（mod.4561  
 、600mL）（水素理論量6.6L；0.295mol）中で10<sup>7</sup> Pa（100bar）下で75  
 ~ 80 で24時間水素化した。混合物を冷却し、吸引濾過し、次にミリポア（Millipore）  
 e）（登録商標）HA0.45 μmで濾過した。濾液を減圧下で250mLまで濃縮して、2  
 N HCl（180mL；0.36mol）でpH4に調整後、アンバーライト（登録商標）XAD160  
 0カラム（1.8L）に充填した。樹脂をH<sub>2</sub>Oで溶出し、リガンドを含有する画分を合  
 わせ、化合物を凍結乾燥して、0.23HClモル当量により塩形成した目的化合物を得た。

30

収率：58%

融点：130 ~ 135

酸性力価（0.1N NaOH）：124.5%；pH6.03での当量点

錯滴定力価（0.1N ZnSO<sub>4</sub>）：97%

TLC：Rf 0.65及びRf 0.7に2スポット

40

固定相：プレートRP - 8 F<sub>254s</sub>（メルク社（Merck KGaA）art. 15424）

溶離液：H<sub>2</sub>O

検出：1N NaOH中の1% KMnO<sub>4</sub>

注意：本化合物は、各々ラセミ混合物である一対のジアステレオマーからなる。

HPLC：99.9%（面積%）- L / 324法

固定相：リクロソープ（Lichrosorb）RP - 2、5 μm；カラム250 × 4mmオールテック（Alltech）；

温度：45；

移動相：アイソクラチック溶出：0.005M

硫酸水素テトラブチルアンモニウム；

流速：1 mL / 分；

検出 (UV)：210 nm；

注入：10  $\mu$ L；

試料濃度：5 ~ 10 mg/mL；

装置：メルク社 (Merck KGaA) - ヒタチ (Hitachi) L6000 低圧勾配ポンプシステム、メルク社 (Merck KGaA) - ヒタチ (Hitachi) AS2000 オートサンプラー、メルク社 (Merck KGaA) T6300 カラム サーモスタット、メルク社 (Merck KGaA) - ヒタチ (Hitachi) L3000

10

ダイオード アレイ 検出器。

K.F.：2.86 %

$^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR 及び質量スペクトルは、構造に一致した。

元素分析：

	C	H	N	Cl <sup>-</sup>
計算値 (%)	47.76	7.66	11.14	1.62
実測値 (%)	48.15	7.82	11.13	1.78 (無水)

【0091】

20

C) , , - トリス (ヒドロキシメチル) - 10 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7 - 三酢酸のガドリニウム錯体

H<sub>2</sub>O (300 mL) 中の前工程で得られた化合物 (32.85 g ; 0.05 mol) の溶液に Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (9.06 g ; 0.025 mol) を加えて、生じた懸濁液を室温で 6 時間攪拌した。溶液の pH を 1N HCl (7.5 mL ; 7.5 mmol) で 6.5 に調整して、不溶性残渣をミリポア (Millipore) HA0.45  $\mu$ m により濾過した。濾液を減圧下で 250 mL まで濃縮 (浴温 30 ) し、次に 25 時間電気透析した。

装置：HAR ED 0.004 (ヒドロ・エア・リサーチ (Hydro Air Research))；

電極液：1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> により pH3 に緩衝化した 2% Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (w/v)；

30

0.2% NaCl (w/v)；

電圧：12V

【0092】

保持物を減圧下で 100 mL まで濃縮 (浴温 30 ) し、次にリライト (Relite) (登録商標) カラム 3AS/FB (170 mL ; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 型) に充填し、続いてダウエックス (Dowex) (登録商標) CCR-3L B カラム (170 mL ; H<sup>+</sup> 型) に充填した。全ての化合物が溶出するまで H<sub>2</sub> で樹脂を洗浄した (4 L) (流速：5 mL / 分)。乾燥 (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ; 2 kPa) 後、目的化合物を得た (28.4 g ; 0.044 mol)。収率：88 %。

40

融点：> 250

遊離リガンド：0.01 % (HPLC) (L / 303 法、実施例 1 C)；

0.01 % (錯滴定)

TLC：Rf 0.32

TLC：プレート RP - 8 F<sub>254s</sub> (メルク社 (Merck KGaA) art. 15424)

溶離液：H<sub>2</sub>O

検出：1N NaOH 中の 1% KMnO<sub>4</sub>

HPLC：Rt 3.64 分 (56 %) 及び Rt 3.85 分 (44 %) に 2 つのピーク (面積 %)

方法：L / 303、実施例 1 C

50



## 元素分析：

	C	H	Cl
計算値 (%)	51.53	4.32	30.42
実測値 (%)	51.46	4.37	29.50

$^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR及び赤外吸収スペクトルは、構造に一致した。

【0098】

C) N, N - エチレンビス〔2 - ヨード - 3 - (フェニルメトキシ) - N - (フェニルメチル)プロパンアミド〕

$\text{CHCl}_3 / \text{H}_2\text{O}$  (1 : 1) (1, 000 mL) 中の 2 - クロロ - 3 - ベンジルオキシプロピオン酸塩化物 (140 g ; 0.6 mol) 及び  $\text{K}_2\text{CO}_3$  91.2 g ; 0.66 mol) の溶液に - 5 で 1 時間で N, N - ジベンジルエチレンジアミン 48.1 g (0.2 mol) をゆっくり加えた。0 で 1 時間後、混合物を更に 4 時間室温で攪拌した。相を分離し、有機相を  $\text{H}_2\text{O}$  (500 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥して蒸発乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル ; n - ヘキサン / 酢酸エチル、8 : 2, v/v) により精製した。生じた油状物をアセトン (500 mL) に溶解し、次に  $\text{NaI}$  (60 g ; 0.4 mol) を加えた。溶液を 30 時間還流した。5 で冷却後、混合物を濾過して、減圧下で溶媒を留去した。油状物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) に溶解して  $\text{H}_2\text{O}$  (300 mL) で洗浄した。相を分離し、有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、蒸発乾固して、目的化合物 (157 g ; 0.19 mol) を得た。収率 : 96 %。

HPLC 力価 : 96.4 % (面積) - L241 法

固定相 : イー・メルク (E. Merck) リクロスファー (Lichrospher) 100 RP - 18、 $5\ \mu\text{m}$  ; カラム  $250 \times 4\ \text{mm}$  イー・メルク (E. Merck) ;

移動相 : 勾配溶出 ;

A = 水中の 0.01 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  及び 0.017 M  $\text{H}_3\text{PO}_4$

B =  $\text{CH}_3\text{CN}$  ;

勾配時間割 : 分	%A	%B
0	95	5
20	20	80
45	20	80

流速 : 1 mL / 分 ;

温度 : 45 ;

注入 : 10  $\mu\text{L}$  ;

試料濃度 : 1 mg/mL ;

検出 (UV) : 210 nm。

$^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、質量及び赤外吸収スペクトルは、構造に一致した。

【0099】

D) 3, 8 - ビス〔(フェニルメトキシ)メチル〕 - 1, 4, 7, 10 - テトラ(フェニルメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロデカン - 2, 9 - ジオン

$\text{CH}_3\text{CN}$  (5, 000 mL) 中の前工程で得られた化合物 (200 g ; 0.24 mol) 及び  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (424 g ; 4.0 mol) の懸濁液に室温で N, N - ジベンジルエチレンジアミン (58.9 g ; 0.24 mol) を加えた。反応物を不活性雰囲気下で 16 日間 81 で、HPLC (L241 法、実施例 3 C) によりその進行をモニターしながら攪拌した。5 で冷却後、固体を濾過して、溶液を蒸発乾固した。油状残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 mL) に溶解して  $\text{H}_2\text{O}$  (500 mL) で洗浄した ; 有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥して、溶媒を留去し、こうして粗生成物 (200 g) を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル ; n - ヘキサン / 酢酸エチル、9 : 1 (v/v)) により精製した。溶媒を留去

して、固体残渣 (61 g) を 2 - プロパノール (200 mL) から再結晶して、目的化合物 (56 g ; 0.07 mol) を得た。収率 : 29 %。

HPLC 力価 : 100 % (面積) - L241 法、実施例 3 C

融点 : 86 ~ 87

$^1\text{H}$  - NMR、 $^{13}\text{C}$  - NMR、質量及び赤外吸収スペクトルは、構造に一致した。

K.F. : < 0.1 %

### 元素分析 :

	C	H	N	
計算値 (%)	77.97	7.05	6.99	10
実測値 (%)	77.94	7.06	6.96	

### 【0100】

E) 2, 9 - ビス [(フェニルメトキシ)メチル] - 1, 4, 7, 10 - テトラ (フェニルメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン

不活性雰囲気下で 5 に維持した、トルエン (300 mL) 中の前工程で得られた化合物 (37 g ; 46.2 mmol) の溶液に、30 分でトルエン中の水素化ビス (2 - メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム (RED - A1 (登録商標)) の溶液 (100 mL ; 0.35 mol) を加えた。反応混合物を 80 で 1 時間加熱した。- 15 で冷却後、反応混合物に  $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL) を加えることにより過剰の RED - A1 (登録商標) を注意深く分解した。0 で 2 時間後、コロイド状物を、サンド (上部) 及びシリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) (下部) の 2 層床で充填した G3 隔膜により濾過した。有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、蒸発乾固して、目的化合物 (32 g ; 41.4 mmol) を得た。収率 : 90 %

20

HPLC 力価 : 98.2 % (面積)

固定相 : イー・メルク (E. Merck) リクロソープ (Lichrosorb) RP - セレクト - B、5  $\mu\text{m}$  ; カラム 250 x 4 mm イー・メルク (E. Merck) ;

温度 : 45 ;

移動相 : 勾配溶出 ;

A = 水中の 0.01 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  及び 0.017 M  $\text{H}_3\text{PO}_4$

B =  $\text{CH}_3\text{CN}$

30

勾配時間割 : 分	%A	%B
0	95	5
30	20	80
45	20	80

流速 : 1 mL / 分 ;

検出 (UV) : 210 nm、280 nm ;

注入 : 10  $\mu\text{L}$  ;

試料濃度 : 1 mg/mL ;

装置 : イー・メルク (E. Merck) - ヒタチ (Hitachi) (L6200 及び L6000) 高圧勾配ポンプシステム、イー・メルク (E. Merck) - ヒタチ (Hitachi) AS2000 オートサンプラー、イー・メルク (E. Merck) T6300 カラムサーモスタット、イー・メルク (E. Merck) - ヒタチ (Hitachi) L4250 UV 検出器。

40

$^1\text{H}$  - NMR、 $^{13}\text{C}$  - NMR、質量及び赤外吸収スペクトルは、構造に一致した。

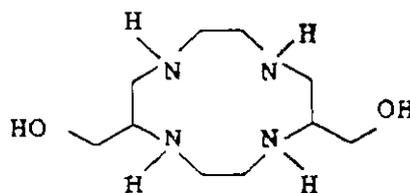
### 【0101】

F) 2, 9 - ビス (ヒドロキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン

### 【0102】

50

## 【化32】



## 【0103】

EtOH/トルエン(10:1; v/v)(400 mL)中の前工程で得られた化合物(12.3 g; 15.9 mmol)の溶液に、20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C12gを加えた。混合物を35で大気圧下で24時間水素化した。濾紙により触媒を濾過して、H<sub>2</sub>O/EtOH(1:1; v/v)(200 mL)で洗浄した。溶媒を留去し、粗生成物をH<sub>2</sub>O(20 mL)に溶解して、IRA400イオン交換樹脂カラム(200 mL; OH<sup>-</sup>型)で浸出した。溶媒を留去して、目的化合物(3.1 g; 13.3 mmol)を得た。収率: 84%。

HPLC力価: 100% (面積) - L/270 B法

固定相: イー・メルク(E. Merck)、端に蓋をしたスーパースファー(Superspher) RP-18; カラム250 × 4 mmリクロカート(Lichrocart)イー・メルク(E. Merck);

温度: 40 ;

移動相: アイソクラチック溶出:

A = 水中の0.005 硫酸水素テトラブチルアンモニウム;

流速: 1 mL/分;

検出(UV): 210; 280 nm;

注入: 10 μL;

試料調製: 分析する物質10 mgを0.1 M CuSO<sub>4</sub> 溶液1 mLに溶解し、次に溶離液で10 mLに希釈する;

装置: イー・メルク(E. Merck) - ヒタチ(Hitachi) L6200 低圧勾配ポンプシステム、イー・メルク(E. Merck) - ヒタチ(Hitachi) AS2000 オートサンプラー、イー・メルク(E. Merck) T6300 カラムサーモスタット、イー・メルク(E. Merck) - ヒタチ(Hitachi) L4000 UV 検出器、イー・メルク(E. Merck) - ヒタチ(Hitachi) L3000 ダイオードアレイ検出器。

融点: 175 ~ 176

<sup>1</sup>H - NMR、<sup>13</sup>C - NMR、質量及び赤外吸収スペクトルは、構造に一致した。

## 【0104】

G) 1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトールと塩形成した2,9-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸(1:1)のガドリニウム錯体

H<sub>2</sub>O(25 mL)中の前工程で得られた化合物(3.5 g; 0.015 mol)の溶液に、H<sub>2</sub>O(25 mL)中のプロモ酢酸(8.34 g; 0.06 mol)を加え、次に6 N NaOH(12 mL)でpH10に調整した。反応混合物を、2 N NaOHでpHを10に維持しながら40で攪拌した。24時間後、プロモ酢酸(8.34 g; 0.06 mol)を加えて、溶液を40及びpH10で更に24時間攪拌した。20で冷却後、反応混合物を濃縮(20 mL)して6 N HClでpHを3.5に調整した。溶液をアンバーライト(登録商標)C20 MBカラム(H<sup>+</sup>型; 600 mL)に充填して、中性になるまでH<sub>2</sub>Oで溶出し、次に本化合物が完全に溶出するまで2 N NH<sub>4</sub>OHで溶出した。溶液を20 mLまで濃縮し、次に6 N HClでpH1.5まで酸性にし、デュオライト(Duolite)(登録商標)XAD1600樹脂のカラム(1,200 mL)に充填し、H<sub>2</sub>Oで溶出した。10 mLまで濃縮後、EtOH(100 mL)を加えた; 生じた沈殿物を濾過し、EtOH(20 mL)で洗浄して、リガンドである2,9-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸(3.91 g; 6.9 mmol)を得た。

HPLC力価：100% (面積%) - L / 270 B法、実施例3F  
NMR及び質量スペクトルは、構造に一致した。

【0105】

H<sub>2</sub>O (25mL)中のリガンド(3.91g; 6.9mmol)の溶液に、H<sub>2</sub>O (30mL)中の1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトール(5.39g; 27.6mmol)の添加によりpH7を維持しながら、GdCl<sub>3</sub> × 6H<sub>2</sub>O (2.56g; 6.9mmol)をゆっくり加えた。溶液を室温で48時間攪拌して、ミリポア(Millipore) (登録商標) (HA-0.22µm)により濾過した。溶液を濃縮して、残渣をアンバーライト(登録商標) XAD1600樹脂(1,200mL)で精製した。溶媒を留去して、1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトールと塩形成した2,9-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸(1:1)のガドリニウム錯体(3.0g; 3.69mmol)を得た。収率：25%。

10

融点：>250 (分解)

遊離リガンド(0.001M GdCl<sub>3</sub>): <0.1%

HPLC力価：99.8% (面積%)

固定相：イー・メルク(E. Merck)リクロスファー(Lichrospher)100 RP-18、5µm; カラム250 × 4mmイー・メルク(E. Merck);

温度：40 ;

移動相：前もって混合した移動相によるアイソクラチック溶出：n-オクチルアミン1gを、水800mlと混合したアセトニトリル200mlに加える。溶液をH<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>でpH6に緩衝化する;

20

流速：1ml/分;

検出(UV)：210nm;

(FL)：ex=275nm; em=310nm;

注入：10µL;

試料濃度：1mg/mL;

装置：イー・メルク(E. Merck) - ヒタチ(Hitachi) (L6200及びL6000) 高圧勾配ポンプシステム、イー・メルク(E. Merck) - ヒタチ(Hitachi) AS2000 オートサンプラー、イー・メルク(E. Merck) T6300 カラムサーモスタット、イー・メルク(E. Merck) - ヒタチ(Hitachi) L4250 UV検出器、イー・メルク(E. Merck) - ヒタチ(Hitachi) F1080 蛍光検出器。

30

質量及び赤外吸収スペクトルは、構造に一致した。

K.F. : 9.71%

元素分析：

	C	H	N	Gd
計算値 (%)	36.89	5.70	8.60	19.32
実測値 (%)	35.74	5.28	8.60	20.70 (無水)

40

【0106】

同様に1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトールと塩形成した2,9-ビス(ヒドロキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸(1:1)のジスプロシウム錯体を得た。

【0107】

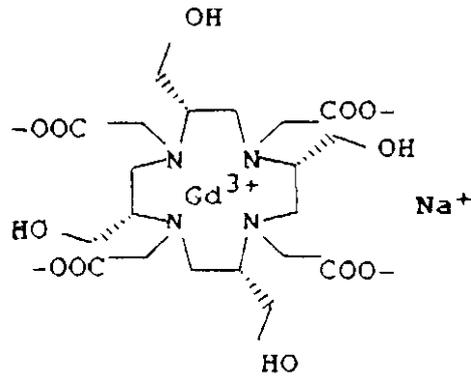
実施例4

[2S-(2R\*, 5R\*, 8R\*, 11R\*)]-2,5,8,11-テトラ(ヒドロキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸ナトリウム塩(1:1)のガドリニウム錯体(Na<sup>+</sup>Gd[THM-DOTA]<sup>-</sup>)

【0108】

50

## 【化33】



10

## 【0109】

A) (R)-2-アミノ-3-(フェニルメトキシ)プロパノール  
 無水THF(700mL、ナトリウム/ベンゾフェノンで蒸留)中のO-(フェニルメチル)-L-セリン(市販製品)(139.0g; 0.712mol)とNaBH<sub>4</sub> 96%; 75g; 1.9mol)との混合物に、N<sub>2</sub> 雰囲気下で、無水THF(350mL)中のI<sub>2</sub>(181.0g; 0.713mol)の溶液を0~15℃の温度でゆっくり(1.5時間かけて)加えた。添加が終了して暗色が消失したら、混合物を18時間還流し、次に0℃で冷却して、過剰のNaBH<sub>4</sub>を冷水(30mL)、続いて15N KOH(320mL)で分解した。  
 気泡の発生が観察されなくなったら、混合物を加熱して、大部分の有機溶媒(THF)を留去した。この水性混合物を6時間還流し、次に室温で更に18時間攪拌した。ここにCHCl<sub>3</sub>(700mL)及びEt<sub>2</sub>O(300mL)を激しく攪拌しながら加えた; 15分後、二相性混合物をセライト(登録商標)により濾過して、分離した固体をCHCl<sub>3</sub>/Et<sub>2</sub>O、3:1(4L)で繰り返し洗浄した。濾過した溶液を濃縮し、CH<sub>3</sub>CNと繰り返し共沸蒸留して水を除去した。粗生成油状物(130g)をフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 25%(w/w)、54:40:6~90:9:1)により2回精製し、こうして目的化合物(92.63g; 0.511mol)を得た。  
 収率: 72%。

20

TLC: Rf 0.57

30

固定相: シリカゲル。

溶離液: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/25%NH<sub>4</sub>OH(w/w)、82:15:3(v/v)。

検出: 254nm; 1N NaOH中の0.5%KMnO<sub>4</sub>; EtOH中の0.2%ニンヒドリン(w/v); 水中の、2%Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O(w/v); 4.2%(NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>(w/v)、6%H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(w/v)。

HPLC力価: 98%(面積)-L/242B法

固定相: リクロソープ(Lichrosorb)RP-セレクトB、5μm; カラム250×4mmメルク社(Merck KGaA);

温度: 50℃;

移動相: 勾配溶出;

40

A = 水中の0.01M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>B = CH<sub>3</sub>CN

勾配時間割: 分	%A	%B
0	90	10
10	90	10
30	30	70

流速: 1mL/分;

検出(UV): 220nm;

50

注入：10  $\mu$ L；

試料濃度：2 mg/mL；

装置：メルク社 (Merck KGaA) - ヒタチ (Hitachi) L6200 低圧勾配ポンプシステム、メルク社 (Merck KGaA) - ヒタチ (Hitachi) AS2000 オートサンプラー、メルク社 (Merck KGaA) T6300 カラムサーモスタット、メルク社 (Merck KGaA) - ヒタチ (Hitachi) L4000 UV 検出器。

$^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、質量及び赤外吸収スペクトルは、構造に一致した。

旋光能：[ $\alpha$ ] $^{20}_{589}$  = +5.0°；[ $\alpha$ ] $^{20}_{579.07}$  = +5.2°；[ $\alpha$ ] $^{20}_{576.96}$  = +5.3°；[ $\alpha$ ] $^{20}_{546.07}$  = +5.6°；[ $\alpha$ ] $^{20}_{435.83}$  = +9.7°；[ $\alpha$ ] $^{20}_{407.78}$  = +11.5° (c 1.85；THF)。

【0110】

B) (R)-3-(フェニルメトキシ)-2-[(フェニルメチル)アミノ]プロパノール

無水THF (4L、ナトリウム/ベンゾフェノンで蒸留)中の前工程で得られたアミノアルコール (201.7 g；1.113 mol)の溶液に、 $\text{N}_2$  雰囲気下でベンズアルデヒド (減圧蒸留により精製：120 mL；1.19 mol)、無水 $\text{MgSO}_4$  (120 g)及び4モレキュラーシーブ (真空下でオープンで乾燥、70 )を加えた；混合物を2時間攪拌し、次に濾過して溶媒を留去した；残った油状物を無水エタノール (4L)に溶解し、反応混合物を氷浴で冷却し、次に $\text{NaBH}_4$  (96%；40.35 g；1.02 mol)を少量ずつ加えた。20時間後、過剰の還元剤を、20% $\text{HCl}$  (w/v) (800 mL)で注意深く分解した。ロータリーエバポレーターで大部分のエタノールを留去した；固体 $\text{KOH}$ 及び次に $\text{Na}_2\text{CO}_3$ を、pHが約10になるまで加えた。この水性混合物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した。合わせた有機相を真空下で濃縮して、 $\text{CH}_3\text{CN}$ との繰り返し共沸蒸留に付し、こうして目的化合物を得た (296.7 g；1.093 mol)。収率：98%。

TLC： $R_f$  = 0.45

固定相：シリカゲル

溶離液： $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$  /  $\text{CH}_3\text{COOEt}$  /  $i\text{-PrOH}$ 、50：45：5 (v/v)

検出：254 nm；1N $\text{NaOH}$ 中の0.5% $\text{KMnO}_4$ ； $\text{EtOH}$ 中の0.2%ニンヒドリン (w/v)。

HPLC：85% (面積) - L / 153 A法

固定相：リクロソープ (Lichrosorb) RP - セレクトB、5  $\mu\text{m}$ ；カラム250  $\times$  4 mmメルク社 (Merck KGaA)；

温度：40；

移動相：勾配溶出；

A = 水中の0.017M  $\text{H}_3\text{PO}_4$

B =  $\text{CH}_3\text{CN}$

勾配時間割：分	%A	%B
0	90	10
5	90	10
30	20	80
50	20	80

流速：1 mL / 分；

検出 (UV)：210 nm；注入：10  $\mu$ L；

試料濃度：1 mg/mL；

装置：メルク社 (Merck KGaA) - ヒタチ (Hitachi) (L6200) 高圧勾配ポンプシステム、メルク社 (Merck KGaA) - ヒタチ (Hitachi) AS2000 オートサンプラー、メルク社 (Merck KGaA) T6300 カラムサーモスタット、メルク社 (Merck KGaA) - ヒタチ (Hitachi) L4250

10

20

30

40

50

UV検出器。

$^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、質量及び赤外吸収スペクトルは、構造に一致した。

【0111】

C) (R)-2-[(フェニルメトキシ)メチル]-1-(フェニルメチル)アジリジン

氷浴で冷却した、無水THF(800mL;ナトリウム/ベンゾフェノンで蒸留)中の前工程で得られたN-ベンジル-アミノアルコール(47.34g;0.175mol)、及び $\text{PPh}_3$ (50.86g;0.194mol)の溶液に、 $\text{N}_2$ 雰囲気下でアゾジカルボン酸ジイソプロピル(製品、フルカ(Fluka) art. 11626)(39.5mL;0.18~0.20mol)を2時間でシリンジポンプにより加えた。反応温度は16時間5に維持した。次に混合物を真空下で濃縮し、粗生成物をn-ヘキサン/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、3:1に溶解し、沈殿物を濾過した。この手順を繰り返し行って、大部分の $\text{PPh}_3\text{PO}$ (72.85g)を除去した。生じた粗生成油状物をフラッシュクロマトグラフィー(n-ヘキサン/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /i-PrOH、55:40:5; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ / $\text{CH}_3\text{COOEt}$ /i-PrOH、9:1:0.05~8:2:0.05)により2回精製して、目的化合物(39.78g;0.157mol)を得た。収率:90%。

TLC:  $R_f$  0.70

固定相:シリカゲル

溶離液: $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ / $\text{CH}_3\text{COOEt}$ /i-PrOH、60:35:5(v/v)

検出:254nm;1N NaOH中の0.5% $\text{KMnO}_4$ ;水中の、2% $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (w/v)、4.2% $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ (w/v)、6% $\text{H}_2\text{SO}_4$ (w/v)GC:95%(面積)

固定相:HP5;

フィルム厚:2.65 $\mu\text{m}$ ;

カラム(WCOT):10m x 0.53mm;

$^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、質量及び赤外吸収スペクトルは、構造に一致した。

エナンチオマー純度:>99.5%

K.F.:<0.1%

### 元素分析:

	C	H	N
計算値(%)	80.60	7.56	5.53
実測値(%)	80.53	7.75	6.05

【0112】

D) [2S-(2R<sup>\*</sup>, 5R<sup>\*</sup>, 8R<sup>\*</sup>, 11R<sup>\*</sup>)]-2, 5, 8, 11-テトラ[(フェニルメトキシ)メチル]-1, 4, 7, 10-テトラ(フェニルメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン

六つ口フラスコに以下の装置を取り付けた:メカニカルスターラー;冷却したパイレックス(Pyrex)フィルターに挿入した150W高圧水銀蒸気ランプ;反応混合物中に乾燥空気をバブリングするための毛細管;シリンジポンプ;温度計; $\text{N}_2$ 低速流に連結したグラハム(Graham)冷却器。フラスコを約50で水浴に浸漬した。

【0113】

$\text{CH}_3\text{CN}$ (400mL)中の4-トルエンスルホン酸溶液( $\text{PTSA} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、43.28g;0.228mol)の1/5を、 $\text{CH}_3\text{CN}$ (4.5L)中の前工程で得られたアジリジン(229.13g;GC89%;0.805mol)及び9,10-ジシアノアントラセン(DCA)(1.69g;7.40mmol)の溶液に加えた。45分後、残りの酸触媒を反応混合物に6時間でシリンジポンプにより滴下して加えた。7.5時間後、加熱及び光照射を停止した。18時間後、水(0.5L)及び固体 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (40g)を、激しく攪拌しながら加えた。有機溶媒を留去して、水相を $\text{CHCl}_3$ で抽出した。合わせた有機

10

20

30

40

50

相をpH7の緩衝液0.1M  $\text{KH}_2\text{PO}_4 / \text{K}_2\text{HPO}_4$  (0.5L)で洗浄し、次に $\text{MgSO}_4$ で乾燥した。溶媒の留去により生じた粗生成油状物(272.5g)を、フラッシュクロマトグラフィー( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} / 25\% \text{NH}_4\text{OH}$  (w/w)、1,000:13:3 (v/v))により精製し、こうして目的化合物(51.64g; 51.0mmol)を得た。収率: 25%。

TLC:  $R_f = 0.50$

固定相: シリカゲル

溶離液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} / 25\% \text{NH}_4\text{OH}$  (w/w)、1000:17:3 (v/v)

検出: 254nm; 1N  $\text{NaOH}$ 中の0.5%  $\text{KMnO}_4$ 。

10

HPLC: 97% (面積) - L/282A法

固定相: リクロソープ(Lichrosorb) RP-セレクトB、5 $\mu\text{m}$ ; カラム250 $\times$ 4mmメルク社(Merck KGaA);

温度: 35;

移動相: 勾配溶出;

A = 水中の0.017M  $\text{H}_3\text{PO}_4$

B =  $\text{CH}_3\text{CN}$

勾配時間割: 分	%A	%B
0	70	30
40	20	80
50	20	80

20

流速: 1mL/分;

検出(UV): 210nm;

注入: 10 $\mu\text{L}$ ;

試料濃度: 1mg/mL;

装置: メルク社(Merck KGaA) - ヒタチ(Hitachi) (L6200)高圧勾配ポンプシステム、メルク社(Merck KGaA) - ヒタチ(Hitachi) AS2000 オートサンプラー、メルク社(Merck KGaA) T6300 カラムサーモスタット、メルク社(Merck KGaA) - ヒタチ(Hitachi) L4500 充填器。

30

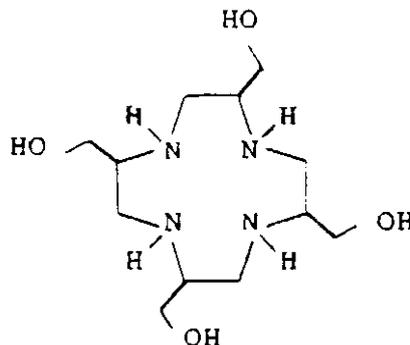
$^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR及び質量スペクトルは、構造に一致した。

【0114】

E) [2S-(2R\*, 5R\*, 8R\*, 11R\*)] - 2, 5, 8, 11-テトラ(ヒドロキシメチル) - 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン(THM-Cyclen)

【0115】

【化34】



40

【0116】

前工程の化合物6.17g (6.09mmol)を、乾燥パールマン(Pearlman)触媒Pd(OH)<sub>2</sub>/C(市販製品)(9g)の存在下で、無水MeOH(250mL)及び氷酢酸(C

50

H<sub>3</sub>COOH) (6 mL) に溶解した。ベンチュリ (Venturi) スターラーにより 24 時間で N<sub>2</sub> 雰囲気下で水素化を行った。水 (200 mL) を加えて、混合物を 24 時間攪拌し、次に濾紙により濾過し、次いでミリポア (Millipore) (登録商標) 0.45 μm フィルターにより濾過した。水及び酢酸をトルエンとの共沸により留去した。生じた粗生成物を水 (18 mL) に溶解し、アンバーライト (登録商標) IRA 400 イオン交換樹脂カラム (OH<sup>-</sup> 型、33 mL) に充填して水で溶出した。水を除去して目的化合物 (1.37 g; 4.69 mmol) を得た。収率: 77%。

融点: 160 ~ 225 (分解)。

<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、赤外吸収及び質量スペクトルは、構造に一致した。

K.F.: 0.76%

10

元素分析:

	C	H	N
計算値 (%)	49.30	9.65	19.16
実測値 (%)	49.42	9.73	18.95 (無水)

【0117】

固体状態の構造: 単結晶を得て、THM-Cyclenの濃縮水溶液にアセトン蒸気を拡散させることにより、これをX線結晶解析に使用することができた。結晶系: 単斜; 空間群: C2; 本分子は、二重の対称軸を認めるため、4つのステレオジェン中心が同一の絶対立体配置を有する。

20

a	b	c	α	β	γ	Z	R	wR2
[Å]	[Å]	[Å]	[°]	[°]	[°]			
18.217 $\alpha$	4.659 $\alpha$	10.262 $\alpha$	90.0	123.36 $\alpha$	90.0	2	0.042	0.12

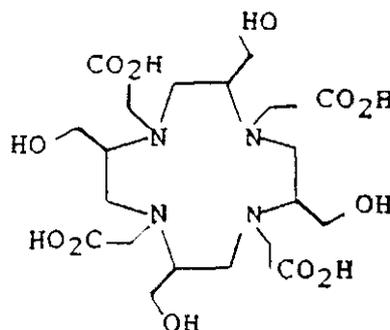
【0118】

F) [2S-(2R<sup>\*</sup>, 5R<sup>\*</sup>, 8R<sup>\*</sup>, 11R<sup>\*</sup>)]-2, 5, 8, 11-テトラ(ヒドロキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸 (THM-DOXA)

30

【0119】

【化35】



40

【0120】

65 に維持した、水 (500 mL) 中の THM-Cyclen (12.38 g; 42.37 mmol) の溶液に、約 10 の一定の pH 値を維持するためにインパルソマツト-ドジマツト (Impulso-mat-Dosimat) 装置により 1.4 M Me<sub>4</sub>NOH (水溶液) を連続して滴下しながら、2 時間で少量ずつ BrCH<sub>2</sub>COOH (23.55 g; 169.5 mmol) を加えた。更に BrCH<sub>2</sub>COOH (20.28 g; 146.0 mmol) を量を低下させながら加えて、反応を更に 3 日間続けた。

【0121】

50

混合物を氷浴で冷却して、6N HCl (70 mL) でpHを1.7に調整した。溶液を350 mLまで濃縮して、CH<sub>3</sub>CN (100 mL) で繰り返し抽出することにより大部分のテトラメチルアンモニウム塩を除去した。

【0122】

残った粗生成物中の不要なアニオン172 meqの含量を算出した。NaHCO<sub>3</sub>飽和溶液(0.9N、256 mL)を中性pHになるまで加えた；混合物を濃縮(160 mL)し、リライト(Relite)(登録商標)3AS/fbカラム(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>型；165 mL)に充填して、水で溶出(流速：220 mL/時)した。均質な画分を合わせて濃縮(200 mL)し、次に溶液(pH9)を、ダウエックス(Dowex)(登録商標)CCR3LB(H<sup>+</sup>型；140 mL)を含むピーカー中で、45の蒸気浴中で1時間攪拌した。次に樹脂を濾過して、水で洗  
10  
浄し、次いで再生(樹脂160 mLを1N HCl(1L)で飽和した)し、水、次に1N NaOH(200 mL)及び再度水で洗浄して；最後に1N HCl(1L)で再生した(流速：300 mL/時)。TLCによりMe<sub>4</sub>N<sup>+</sup>カチオンが検出されなくなり(ドラゲンドルフ(Dragendorff)試薬、Stahl, E., Duennschicht Chromatographie - Ein Laboratoriumshandbuch, Springler-Verlag; Berlin-Goettingen-Heidelberg, 1962, page 504, n.60により調製)、約3.6の定常pHに達するまで、樹脂による処理を更に3回繰り返した。CH<sub>3</sub>CNと共沸させて水を留去し、目的化合物を得た(11.98 g、22.8 mmol)。収率：54%。

HPLC：91% (面積) - L/330A法

固定相：リクロスファー(Lichrospher)100 RP-18、5 μm；カラム250 x 4  
20  
mmメルク社(Merck KGaA)；

温度：40；

移動相：前もって混合した移動相によるアイソクラチック溶出；n-オクチルアミン1gを、水819 mLと混合したアセトニトリル181 mLに加える。この溶液をH<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>でpH  
6.0に緩衝化する；流速：1.3 mL/分；

検出(UV)：200及び205 nm；

注入：10 μL；

試料濃度：1 mg/mL；

装置：メルク社(Merck KGaA) - ヒタチ(Hitachi)(L6200及びL6000)高圧勾配ポンプシステム、メルク社(Merck KGaA) - ヒタチ(Hitachi)AS2000オートサンプラー、メル  
30  
ク社(Merck KGaA)T6300カラムサーモスタット、メルク社(Merck KGaA) - ヒタチ(Hitachi) L4250 UV検出器。

<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、赤外吸収及び質量スペクトルは、構造に一致した。

K.F.：5.17%

元素分析：

	C	H	N
計算値 (%)	46.13	6.89	10.76
実測値 (%)	45.56	6.91	10.81 (無水)

【0123】

G)〔2S-(2R<sup>\*</sup>, 5R<sup>\*</sup>, 8R<sup>\*</sup>, 11R<sup>\*</sup>)〕-2, 5, 8, 11-テトラ(ヒドロキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸ナトリウム塩(1:1)のガドリニウム錯体

水(250 mL)中のTHM-DOTA(7.44 g；14.29 mmol)の溶液にGd(OAc)<sub>3</sub>14.37 mmolを加えた。混合物を60で20時間加熱し、次に繰り返し共沸蒸留(最初にトルエン、次にCH<sub>3</sub>CNとの)により酢酸及び水を除去した。残渣を水に溶解して、1N NaOHでpHを6.95に調整した。この溶液をゆっくりダウエックス(Dowex)(登録商標)CCR3LBカラム(Na<sup>+</sup>型；18 mL)で浸出した(流速22 mL/時)。  
40  
溶出液を回収して、無水EtOH、トルエン、CH<sub>3</sub>OHとの共沸蒸留により乾燥し

て、目的化合物 ( 9 . 4 5 g、1 3 . 4 9 mmol ) を得た。収率 : 9 4 %。

融点 : 3 2 0 ~ 3 4 0 ( 分解 )

H P L C : 8 9 % ( 面積 ) - L / 3 3 0 A 法、実施例 4 F

赤外吸収及び質量スペクトルは、構造に一致した。

K . F . : 9 . 0 9 %

減量重量 ( 1 3 0 ) : 9 . 3 9 %

### 元素分析 :

	C	H	Gd	N	Na
計算値 (%)	34.28	4.60	22.44	8.00	3.28ts
実測値 (%)	33.79	4.82	21.38	7.64	3.46

10

### 【 0 1 2 4 】

同様に以下の化合物を得た :

・ [ 2 S - ( 2 R<sup>\*</sup> , 5 R<sup>\*</sup> , 8 R<sup>\*</sup> , 1 1 R<sup>\*</sup> ) ] - 2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラ ( ヒドロキシメチル ) - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 , 1 0 - 四酢酸ナトリウム塩 ( 1 : 1 ) のジスプロシウム錯体

・ [ 2 S - ( 2 R<sup>\*</sup> , 5 R<sup>\*</sup> , 8 R<sup>\*</sup> , 1 1 R<sup>\*</sup> ) ] - 2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラ ( ヒドロキシメチル ) - 1 0 - [ 2 - [ [ 2 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) エチル ] アミノ ] - 2 - オキシエチル ] - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 - 三酢酸のガドリニウム錯体

20

・ [ 2 S - ( 2 R<sup>\*</sup> , 5 R<sup>\*</sup> , 8 R<sup>\*</sup> , 1 1 R<sup>\*</sup> ) ] - 2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラ ( ヒドロキシメチル ) - 1 0 - [ 2 - [ [ 2 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) エチル ] アミノ ] - 2 - オキシエチル ] - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 - 三酢酸のジスプロシウム錯体

・ [ 2 S - ( 2 R<sup>\*</sup> , 5 R<sup>\*</sup> , 8 R<sup>\*</sup> , 1 1 R<sup>\*</sup> ) ] - 2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラ ( ヒドロキシメチル ) - 1 0 - [ 2 - ( 4 - モルホリニル ) - 2 - オキシエチル ] - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 - 三酢酸のガドリニウム錯体

・ [ 2 S - ( 2 R<sup>\*</sup> , 5 R<sup>\*</sup> , 8 R<sup>\*</sup> , 1 1 R<sup>\*</sup> ) ] - 2 , 5 , 8 , 1 1 - テトラ ( ヒドロキシメチル ) - 1 0 - [ 2 - ( 4 - モルホリニル ) - 2 - オキシエチル ] - 1 , 4 , 7 , 1 0 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 - 三酢酸のジスプロシウム錯体。

30

## フロントページの続き

- (72)発明者 フランコ・フェデリ  
イタリア国 ミラノ ヴィア エ・フォッリ 50
- (72)発明者 アレッサンドロ・マイオッチ  
イタリア国 ミラノ ヴィア エ・フォッリ 50
- (72)発明者 マウリツィオ・フランツィーニ  
イタリア国 ミラノ ヴィア エ・フォッリ 50
- (72)発明者 マリオ・ヴァートゥアニ  
イタリア国 ミラノ ヴィア エ・フォッリ 50

審査官 守安 智

- (56)参考文献 特表平03-501848(JP,A)  
特開平05-112567(JP,A)  
特表平05-503519(JP,A)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 257/02  
C07F 5/00  
A61K 49/00  
REGISTRY(STN)  
CAplus(STN)