

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3727359号
(P3727359)

(45) 発行日 平成17年12月14日(2005.12.14)

(24) 登録日 平成17年10月7日(2005.10.7)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 257/02

C07F 5/00

F I

C07D 257/02

C07F 5/00

D

請求項の数 10 (全 19 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平5-276577 (22) 出願日 平成5年11月5日(1993.11.5) (65) 公開番号 特開平6-228115 (43) 公開日 平成6年8月16日(1994.8.16) 審査請求日 平成12年11月1日(2000.11.1) (31) 優先権主張番号 P4237943.1 (32) 優先日 平成4年11月6日(1992.11.6) (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)</p>	<p>(73) 特許権者 390014166 シエーリング アクチエンゲゼルシヤフト Schering Aktiengesellschaft ドイツ連邦共和国 ベルリン (番地なし)) (74) 代理人 100061815 弁理士 矢野 敏雄 (74) 代理人 100094798 弁理士 山崎 利臣 (74) 代理人 230100044 弁護士 ラインハルト・アインゼル (72) 発明者 ヨハネス プラツェク ドイツ連邦共和国 ベルリン クライアレー 64 最終頁に続く</p>
---	---

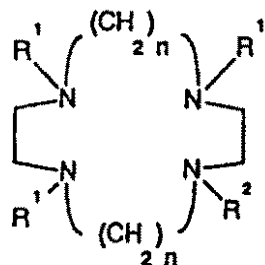
(54) 【発明の名称】 N-β-ヒドロキシアルキルトリ-N-カルボキシアルキル-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-およびN-β-ヒドロキシアルキルトリ-N-カルボキシアルキル-1, 4

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式I

【化1】



(I)

【式中、

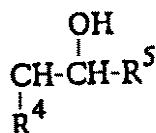
R¹ は、-CH₂-COOY、

Y は、水素または原子番号21~32、37~39、42~51または57~83の元素の金属イオン等価物であって、ただし少なくとも2個の置換基Yが金属等価物を表し、

n は、数字2または3、

R² は、基

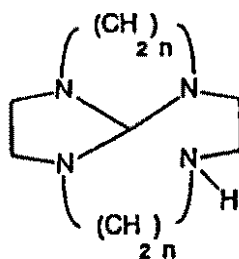
【化2】



(式中、
 R^4 および R^5 は、たがいに独立で、それぞれ水素原子、必要ならば1～10個の酸素原子、フェニレン-、フェレノキシ-またはフェレンジオキシ基で中断されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ -アルキル基であって、これは必要ならば1～3個の $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキル-、
 1～3個のトリフルオロメチル-、1～7個のヒドロキシル-、1～3個の $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルコキシ-または $(\text{C}_6 \sim \text{C}_{10})-\text{Ar}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルコキシ-、1～2個の CO_2R^6 -基で置換されており、ここで、 R^6 は、水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキル基、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ -アリール-または $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}-\text{Ar}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ アルキル基を表す) を表し、ここで場合により存在するヒドロキシル基は必要ならば保護された形で存在する) のN- -ヒドロキシアルキル-トリ-N-カルボキシアルキル-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-またはN- -ヒドロキシアルキル-トリ-N-カルボキシアルキル-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン)の金属錯体あるいは前記金属錯体と無機および/または有機塩基、アミノ酸またはアミノ酸アミドとの塩を製造する場合に、

1,4,7,10-テトラアザシクロドデカンまたは1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカンから得られた一般式 I I

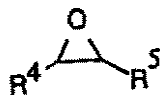
【化3】



(II)

(式中、 n は、数字2または3を表す) の化合物と、一般式 I I I

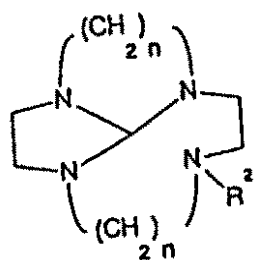
【化4】



(III)

(式中、
 R^4 および R^5 は上記のものを表し、ここで場合により存在するヒドロキシル-またはカルボキシル基は必要ならば保護されている) のエポキシドとを反応させて、一般式 I V

【化5】

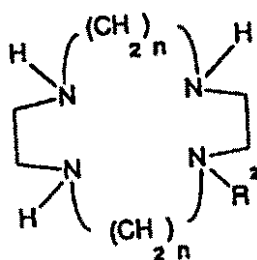


(IV)

〔式中、
 R^2 は上記のものを表し、ここで、場合により存在するヒドロキシル基および/またはカルボキシル基は必要ならば保護されている〕の中間体にし、
 これを鹼化して中間体V

10

【化6】



(V)

20

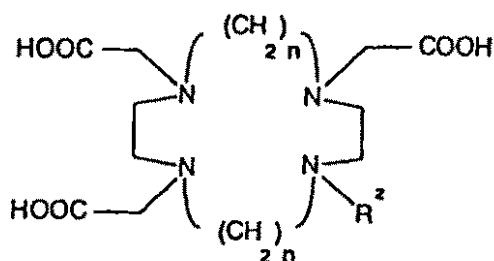
にし、さらに、これを、酸捕捉剤の存在で、式VI



〔式中、
 X は脱離基、
 Z は水素、カルボキシル保護基または金属陽イオンを表す〕の化合物と一緒に、必要ならば(V)中に場合により存在するヒドロキシル-またはカルボキシル基を保護した後、極性溶剤中、 $-10 \sim 170$ で $1 \sim 100$ 時間以内に反応させ、必要ならば保護基を分離させ、このようにして得られた式VII

30

【化7】



(VII)

40

の錯生成体を、原子番号21~32、37~39、42~51または57~83の元素の金属酸化物または金属塩と反応させ、場合によりなお存在している水素原子を無機および/または有機の塩基、アミノ酸またはアミノ酸アミドの陽イオンにより置換させるか、またはさらに存在する酸基を全てまたは部分的にエステルまたはアミドに変じることを特徴とする、N - -ヒドロキシアシルキル - トリ - N - カルボキシアシルキル - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - または N - -ヒドロキシアシルキル - トリ - N - カルボキシアシルキル - 1, 4, 8, 11 - テトラアザシクロテトラデカン の金属錯体あるいは前記金属錯体と無機および/または有機塩基、アミノ酸またはアミノ酸アミドとの塩の製法

50

。

【請求項 2】

一般式 (IV) の化合物への変換を、温度 20 ~ 210 の間で、溶剤を使用せず、または非プロトン性溶剤中で行う、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

一般式 (V) の化合物への変換を、温度 20 ~ 120 の間、含水アルコール中で、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムまたは塩酸を加えて行う、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

式 (VI) の化合物はクロロ酢酸である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

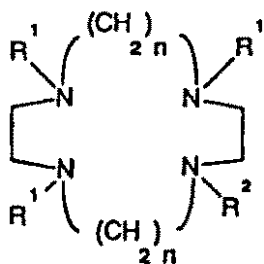
一般式 (VII) の化合物への変換を、ヒドロキシル - またはカルボキシル基を保護をせず、温度 40 ~ 100 の間、水中で 3 ~ 24 時間以内で行う、請求項 1 に記載の方法

。

【請求項 6】

式 (I)

【化 8】



(I)

〔式中、

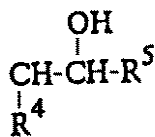
R^1 は、 $-CH_2-COOY$ 、

Y は、原子番号 21 ~ 32、37 ~ 39、42 ~ 51 または 57 ~ 83 の元素の金属イオン等価物であり、

n は、数字 2、

R^2 は、基

【化 9】



(式中、 R^4 および R^5 は、たがいに独立で、それぞれ水素原子、必要ならば 1 ~ 5 個の酸素原子、フェニレン、フェニレノキシまたはフェレンジオキシ基で中断されている $C_1 \sim C_{10}$ - アルキル基であって、これは必要ならば 1 ~ 3 個の $C_1 \sim C_6$ - アルキル - 1 ~ 3 個のトリフルオロメチル -、1 ~ 5 個のヒドロキシル -、1 ~ 3 個の $C_1 \sim C_7$ - アルコキシ - または 1 ~ 2 個の CO_2R^6 - 基、および / または 1 ~ 2 個の必要ならば 1 ~ 2 個のニトロ基または $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ基で置換されているフェノキシ - またはフェニル基で置換されており、ここで R^6 は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル基、またはベンジル基を表す) を表わす) の化合物を得る、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

10 - (1 - ヒドロキシメチル - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 1, 4, 7 - トリス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカンの金属錯体の製造のための、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

10

20

30

40

50

10 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1, 4, 7 - トリス(カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカンの金属錯体の製造のための、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

10 - (1 - ヒドロキシメチル - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 1, 4, 7 - トリス(カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカンのガドリニウムまたはジスプロシウム錯体の製造のための、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

10 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1, 4, 7 - トリス(カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカンのガドリニウムまたはジスプロシウム錯体の製造のための、請求項 1 に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、特許請求の範囲に記載した N - - ヒドロキシアルキル - トリ - N - カルボキシアルキル - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - および N - - ヒドロキシアルキル - トリ - N - カルボキシアルキル - 1, 4, 8, 11 - テトラアザシクロドデカン - 誘導体の金属錯体の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

造影診断薬 (Bildgebende Diagnostika) [ドイツ特許出願公開 (DE - OS) 第 3 6 2 5 4 1 7 号)、特に NMR 診断薬として重要なために、N - - ヒドロキシアルキル - トリ - N - カルボキシアルキル - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - および N - - ヒドロキシアルキル - トリ - N - カルボキシアルキル - 1, 4, 8, 11 - テトラアザシクロドデカン - 誘導体の金属錯体の製造は、種々の方法で研究されているが、これまでには満足すべき合成法、特に商業規模での製造のための合成法は発見されていない。

20

【0003】

ドイツ特許出願公開 (DE) 第 3 6 2 5 4 1 7 A 1 号明細書中には、N - 置換トリ - N - カルボキシアルキル - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン誘導体の金属錯体の製造が記載されており、ここでは第 4 番目の窒素原子に 1 個の置換基を有するトリ - N - エトキシカルボニルメチル - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン誘導体が、残存しているカルボキシル保護基の離脱の後に金属錯体に換えられている。この方法に必要な環状の出発物質は、目標を定めた環合成により得られる。この場合に 2 個の反応成分から出発し、これを文献から公知の方法 [例えばリッチマン (Richman, Org. Synthesis 58, 86(1978));アトキンス (Atkins, J. Amer. Chem. Soc. 96, 2268(1974))] により環化させる。この両者の反応成分の 1 個は保護された窒素原子を有し、鎖末に 2 個の離脱基 (例えば臭素 -、メシロキシ -、トシロキシ -、トリフラート - またはアルコキシカルボニル基) を有し、これらは第 2 の反応成分 (第 1 の反応成分とは異なる) トリアザ化合物の末端窒素原子により、保護された求核的に排除される。

30

40

【0004】

ドイツ特許出願公開 (DE) 第 3 6 2 5 4 1 7 A 1 号明細書中で使用されている保護基化学の方法では、保護基を再び除去しなければならない常に余分の反応工程が増える。更に、分割の際に大量の塩類が生成し、これは後で処理しなければならない。したがって、保護基を回避することは商業規模で使用できるような方法にまさに望ましいことである。

【0005】

トウィードル (Tweedle) と共同研究者とは、ヨーロッパ特許出願第 2 9 2 6 8 9 A 1 号明細書ならびに公開文献 Inorg. Chem. 1991, 30, 1265 ~ 1269 頁中で、非置換大環状化合物、1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカンから出発して、三環性の中間工程を経て N - ホルミル化合物を得ることができることを記載している。まだ非保護の窒素 3 個を

50

含んでいるこの化合物は、次にハロゲン酢酸エステル誘導体でトリアルキル化し、脱ホルミル化して、四置換テトラアザ大環状体に変じることができる。カルボキシル保護基を分別した後に、四置換錯生成体を得られ、これは錯体に変換できる。

【0006】

トウィードルと共同研究者とが記載したN-置換トリ-N-カルボキシアルキル-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン誘導体の金属錯体の合成法は、満足できないほどの多数の中間段階があるという欠点の他に、中間段階における精製に経費がかかり、また商業規模で実施するためには多量に必要となるイオン交換体の経費が高いことから、好適性が低い。さらに、トリ-N-カルボキシメチル-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン〔D03A、Inorg. Chem. 第30巻、第6号、1991、1267頁中の化合物(2)〕と第一級エポキシドとの反応は可能ではあるけれども、第二級エポキシドとの反応のためには収率はより悪く、商業規模での利用には適しない。

10

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

したがって、N-ヒドロキシアルキル-トリ-N-カルボキシアルキル-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-およびN-ヒドロキシアルキル-トリ-N-カルボキシアルキル-1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-誘導体の金属錯体の製造方法であって、反応の方法で必要とする求電子試薬の選択ができるだけ制限されず、なかでもこれが大量の物質の反応に適する方法を提供するという課題が存在する。

20

【0008】

【課題を解決するための手段】

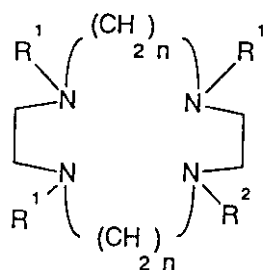
この課題は本方法により解決される。

【0009】

ところで、一般式I

【0010】

【化10】



30

(I)

【0011】

〔式中、

R¹ は、-CH₂-COOY、

40

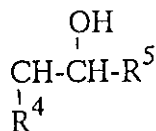
Yは、水素、原子番号21~23、37~39、42~51または57~83の元素の金属イオン当量であって、ただし少なくとも2個の置換基Yが金属当量を表し、

nは、数字2または3、

R² は、基

【0012】

【化11】



【0013】

(式中、

R⁴ および R⁵ は、たがいに独立で、それぞれ水素原子、必要ならば1～10個の酸素原子、フェニレン-、フェニレノキシ-またはフェニレンジオキシ基で中断されている C₁ ~ C₂₀-アルキル基であって、これは必要ならば1～3個の C₁ ~ C₆-アルキル-、1～3個のトリフルオロメチル-、1～7個のヒドロキシル-、1～3個の C₁ ~ C₇-アルコキシ-または (C₆ ~ C₁₀)-Ar (C₁ ~ C₄) アルコキシ-、1～2個の CO₂ R⁶-基 (ここで、R⁶ は、水素原子、C₁ ~ C₆-アルキル基、C₆ ~ C₁₀-アリール-または C₆ ~ C₁₀-Ar (C₁ ~ C₄) アルキル基を表す) で置換されている)

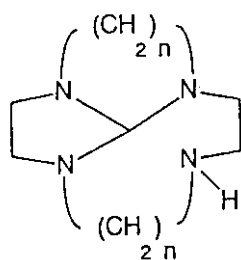
を表し、ここで場合により存在するヒドロキシル基は必要ならば保護された形で存在する] の N - - ヒドロキシアルキル - トリ - N - カルボキシアルキル - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - および N - - ヒドロキシアルキル - トリ - N - カルボキシアルキル - 1, 4, 8, 11 - テトラアザシクロテトラデカン - 誘導体の金属錯体の製造

法を発見し、これは、

1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカンまたは 1, 4, 8, 11 - テトラアザシクロテトラデカンから得られた一般式 I I

【0014】

【化12】



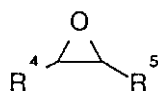
(II)

【0015】

〔式中、nは、数字2または3を表す〕の化合物と、一般式 I I I

【0016】

【化13】



(III)

【0017】

〔式中、R⁴ および R⁵ は上記のものを表し、ここで必要ならば存在するヒドロキシル-またはカルボキシル基は必要ならば保護されている〕のエポキシドとを反応させて、一般式 I V

10

20

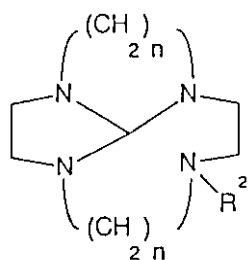
30

40

50

【 0 0 1 8 】

【 化 1 4 】



(IV)

10

【 0 0 1 9 】

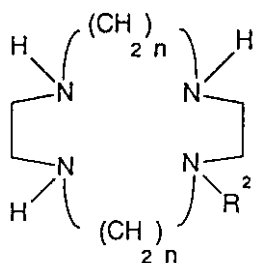
〔 式中、

 R^2 は上記のものを表し、

ここで、場合により存在するヒドロキシル基および/またはカルボキシル基は必要ならば保護されている)の中間体に変換させ、これを鹼化して中間体V

【 0 0 2 0 】

【 化 1 5 】



(V)

20

30

【 0 0 2 1 】

にし、さらにこれを、塩基の存在で、式VI

 $X - CH_2COOZ$

(VI)

〔 式中、

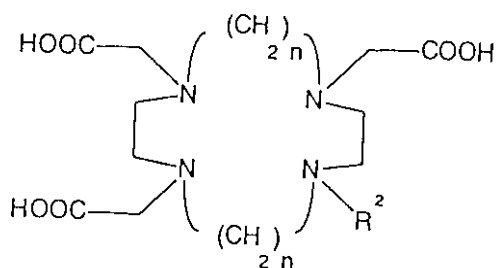
Xは脱離基、

Zは水素、カルボキシル保護基または金属陽イオンを表す)の化合物と反応させ、必要ならばヒドロキシル-またはカルボキシル基を保護した後、極性溶剤中、 $-10 \sim 170$ で $1 \sim 100$ 時間以内に反応させ、必要ならば保護基を離脱させ、このようにして得られた式VII

【 0 0 2 2 】

【 化 1 6 】

40



(VII)

10

【0023】

の錯生成体を原子番号 21 ~ 32、37 ~ 39、42 ~ 51 または 57 ~ 83 の元素の金属酸化物または金属塩と反応させ、また必要ならば、なお存在している水素原子を無機および/または有機の塩基、アミノ酸またはアミノ酸アミドの陽イオンで置換させるか、またはなお存在する酸基を全てまたは部分的にエステルまたはアミドに変じることより成る。

【0024】

本発明の方法は、以下のような意外な効果を示す。

【0025】

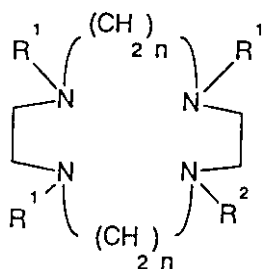
- 1) 一般式 (I) の希望する金属錯体が、「滴下反応」により有利な商業技術的条件下で、従来の技術の方法より高い収率で得られる、
- 2) 中間体は意外なほど高い純度で得られ、その分離と精製は不要になるほどである、
- 3) トウィードル等の方法とは異なり、この反応は第二級エポキシドとでも良い収率で進行する、
- 4) 従来の技術と比較して、本発明による方法はより少ない工程である、
- 5) 保護基の利用は、本発明による方法で可能ではあるが、必要ではない。

【0026】

有利に、式 (I)

【0027】

【化17】



(I)

40

【0028】

〔式中、

R^1 は、 $-CH_2-COOY$ 、

Y は、原子番号 21 ~ 23、37 ~ 39、42 ~ 51 または 57 ~ 83 の元素の金属イオン当量であり、ただし少なくとも 2 個の置換基 Y が金属当量を表し、

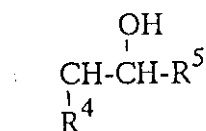
n は、数字 2、

R^2 は、基

50

【 0 0 2 9 】

【 化 1 8 】



【 0 0 3 0 】

10

(式中、 R^4 および R^5 は、たがいに独立で、それぞれ水素原子、必要ならば1～5個の酸素原子、フェニレン、フェレノキシまたはフェレンジオキシ基で中断されている C_1 ～ C_{10} -アルキル基であって、これは必要ならば1～3個の C_1 ～ C_6 -アルキル-、1～3個のトリフルオロメチル-、1～5個のヒドロキシル-、1～3個の C_1 ～ C_7 -アルコキシ-または1～2個の CO_2R^6 -基、および/または1～2個の必要ならば1～2個のニトロ基または C_1 ～ C_6 -アルコキシ基で置換されているフェノキシ-またはフェニル基で置換されており、ここで R^6 は、水素原子、 C_1 ～ C_6 -アルキル基、またはベンジル基を表す)を表す)の化合物が得られる。

【 0 0 3 1 】

殊に、10-(1-ヒドロキシメチル-2,3-ジヒドロキシプロピル)-1,4,7-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカンの金属錯体、および10-(2-ヒドロキシプロピル)-1,4,7-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカンの金属錯体の製造のための方法が有利である。

20

【 0 0 3 2 】

さらに、10-(1-ヒドロキシメチル-2,3-ジヒドロキシプロピル)-1,4,7-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカンのガドリニウム-またはジスプロシウム錯体、および10-(2-ヒドロキシプロピル)-1,4,7-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカンのガドリニウム-またはジスプロシウム錯体の製造のための方法が殊に有利である。

30

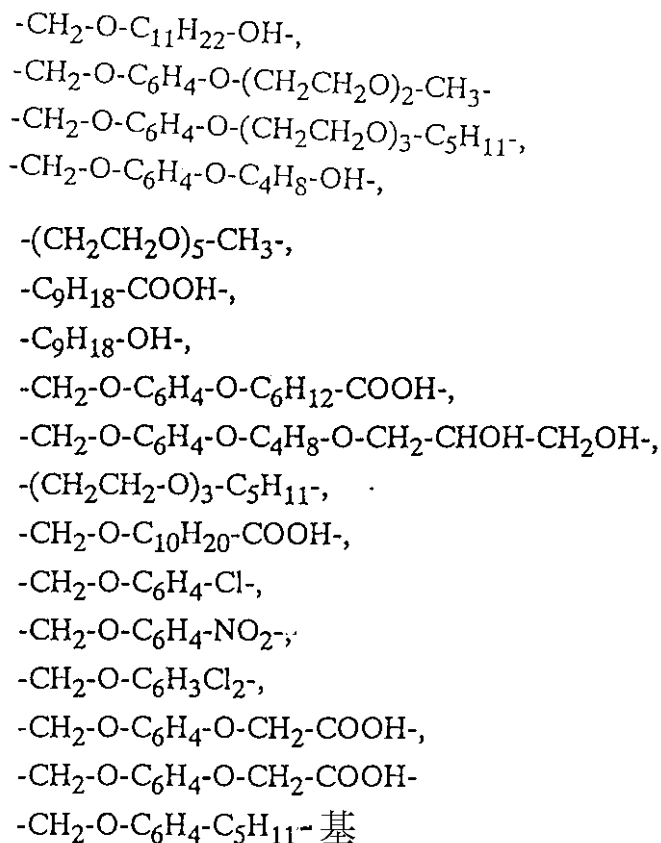
【 0 0 3 3 】

有利な基 R^4 および R^5 は、水素原子、メチル-、エチル-、2-ヒドロキシエチル-、2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル-、1-(ヒドロキシメチル)エチル-、プロピル-、イソプロピル-、イソプロペニル-、2-ヒドロキシプロピル-、3-ヒドロキシプロピル-、2,3-ジヒドロキシプロピル-、ブチル-、イソブチル-、イソブテニル-、2-ヒドロキシブチル-、3-ヒドロキシブチル-、4-ヒドロキシブチル-、2-ヒドロキシ-2-メチルブチル、3-ヒドロキシ-2-メチルブチル、4-ヒドロキシ-2-メチルブチル、2-ヒドロキシイソブチル、3-ヒドロキシイソブチル、2,3,4-トリヒドロキシブチル、1,2,4-トリヒドロキシブチル、ペンチル-、シクロペンチル-、2-メトキシエチル-、ヘキシル-、デシル-、テトラデシル-、トリエチレングリコールメチルエーテル-、テトラエチレングリコールメチルエーテル-およびメトキシベンジル基、ならびに

40

【 0 0 3 4 】

【 化 1 9 】



10

20

【 0 0 3 5 】

である。

【 0 0 3 6 】

R^4 および R^5 中のアルコキシ置換基としては、直鎖状または分枝状の基であって、炭素原子を 1 ~ 6 個ならびに 1 ~ 7 個を有するものと考えられ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシである。

30

【 0 0 3 7 】

炭素原子 1 ~ 6 個を有するアルキル基 R^6 としては、直鎖状または分枝状のアルキル基が該当し、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチルである。殊に有利にはメチル、エチル、*t*-ブチルである。

【 0 0 3 8 】

有利なアリール基およびアラルキル基 R^6 は、フェニル -、ナフチル - およびベンジル基である。

【 0 0 3 9 】

殊に有利な基 R^6 は、水素、メチル基またはベンジル基である。

【 0 0 4 0 】

反応原料として使用される一般式 I I のテトラアザトリシクロトリデカン - ならびに - ペンタデカンは、文献から公知の方法にしたがって得られ、そこでは 1, 4, 7 - 10 - テトラアザシクロデカンならびに 1, 4, 8, 11 - テトラアザシクロテトラデカンをジメチルホルムアミド - ジメチルアセタールと反応させる (米国特許第 4 0 8 5 1 0 6 号および第 4 1 3 0 7 1 5 号明細書)。この反応過程は、本発明による方法に有利に取り入れられる。

40

【 0 0 4 1 】

製造工程の反応条件

1) (I I) + (I I I) (I V) (V)

式 (I I I) のエポキシドとの三環状中間体 (I I) の反応は、溶剤を使用してまたは使

50

用せずに、0 ~ 220、有利には室温 ~ 210 の間で、1 ~ 48時間、有利には5 ~ 12時間以内に、必要ならば100 atm以下の圧力で行われる。

【0042】

化合物(IV)を含む反応混合物を、-20 ~ 80、有利には0 ~ 30に冷却した後、水/有機溶剤の混合物と混合し、0.5 ~ 12時間、有利には0.5 ~ 3時間、-20 ~ 室温、有利には0 ~ 室温で攪拌する。

【0043】

無機塩基または酸を加えることにより、0 ~ 150、有利には室温 ~ 120で1 ~ 72時間、有利には6 ~ 24時間以内に、攪拌しながら、必要ならば引き続き常法により保護基を除去し、式Vの中間体に変換させる。これは、所望の場合には塩としても、有利には塩酸塩としても分離できる。

10

【0044】

溶剤としては、式IIの化合物と式IIの化合物との反応の場合には、特に非プロトン性溶剤、例えばベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサンまたはジエチルエーテルが好適である。

【0045】

水と混合して用いられる溶剤は、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンである。

【0046】

塩基または酸としては、例えばアルカリ金属およびアルカリ土類金属の水酸化物、アルカリ金属およびアルカリ土類金属の炭酸塩または鉱酸、例えば塩酸または硫酸またはメタンスルホン酸が好適である。

20

【0047】

2)(V) + (VI) (VII)

式Vの中間体と式VIの化合物との引き続き反応の場合に酸捕捉剤として加えられる塩基は、第三級アミン(例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、N,N-ジメチルアミノピリジン)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-ノン-5-エン(DBN)、1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]-ウンデセ-5-エン(DBU)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩、またはアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例えばリチウム-、ナトリウム-、マグネシウム-、カルシウム-、バリウム-、カリウム-、-炭酸塩、-水酸化物および-炭酸水素塩)である。

30

【0048】

反応は極性溶剤、例えば水、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドまたはテトラヒドロフラン中ならびに炭素原子8個以下の鎖長のアルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール中で行われる。反応は、温度-10 ~ 170、有利には0 ~ 120、殊に有利には40 ~ 100、0.5 ~ 48時間、有利には3 ~ 24時間以内に実施する。

40

【0049】

必要ならば行われるカルボキシル-またはヒドロキシ官能基の保護基導入は、文献から公知の方法で行う。

【0050】

酸保護基としては、低級アルキル-、アリアル-およびアラルキル基、例えばメチル-、エチル-、プロピル-、n-ブチル-、t-ブチル-、フェニル-、ベンジル-、ジフェニルメチル-、トリフェニルメチル-、ピス(p-ニトロフェニル)-メチル基ならびにトリアルキルシリル基が該当する。

【0051】

保護基の離脱は、専門家に公知の方法、例えば加水分解、水素添加分解、含水アルコール

50

溶液中のアルカリを用いて温度 0 ~ 50 で行うエステル of アルカリ性鹼化、鉍酸または例えば *t*-ブチルエステルの場合にはトリフルオロ酢酸を用いる酸性鹼化で行われる。金属陽イオン Z としては、アルカリ金属ならびにアルカリ土類金属元素の金属陽イオンが可能である。

【0052】

ヒドロキシル保護基としては、例えばベンジル -、4 - メトキシベンジル -、4 - ニトロベンジル -、トリチル -、ジフェニルメチル -、トリメチルシリル -、ジメチル - *t*-ブチルシリル -、ジフェニル - *t*-ブチルシリル基が該当する。

【0053】

ヒドロキシル基は、また例えば T H P - エーテル、 - アルコキシエチルエーテル、 M E M - エーテルまたは芳香族または脂肪族カルボン酸、例えば酢酸または安息香酸とのエステルとして存在していてもよい。ポリオールの場合には、ヒドロキシル基はまたケタールの形で、アセトン、アセトアルデヒド、シクロヘキサノンまたはベンズアルデヒドで保護されていてもよい。

【0054】

ヒドロキシル保護基は、専門家に公知の文献の方法、例えば水素添加分解、リチウム / アンモニアを用いる還元的分解、エーテルおよびケタールの酸処理またはエステル of アルカリ処理により放出できる (例えば "Protective Groups in Organic Synthetics", T. W. Greene, John Wiley and Sons, 1981 参照)。

【0055】

中間的に得られる式 V I I の錯生成体は、有利にはイオン交換体により精製することができる。このためには、特別の陽イオン交換体 (H^+ - 形) が好適で、これを先ず水で洗浄し、引き続きアンモニア水溶液を用いて溶出すると希望する製品が得られる。特別の有利な交換体としては、I R 1 2 0 (H^+) や A M B 2 5 2 c (H^+) ならびにライレックス (Reillex (登録商標)) が知られている。ライレックス (登録商標) を用いると、錯生成体は水または含水アルコールで溶出できる。

【0056】

3) (V I I) (I)
式 I による金属錯体の製造は、自体公知の方法で行い、ここで一般式 V I I の錯生成体を原子番号 21 ~ 32、37 ~ 39、42 ~ 51 または 57 ~ 83 の元素の金属酸化物または金属塩と一緒に有利には水中および / または低級アルコール (例えばメタノール、エタノールまたはイソプロパノール) の水溶液中で、温度 20 ~ 110、有利には 80 ~ 100 で反応させる。殊に有利には、無機または有機の酸、有利には酢酸を 0.1 ~ 4 当量、有利には 0.2 ~ 2 当量添加することが知られている。

【0057】

このようにして得られた金属錯体溶液は、有利には酸性陽イオン交換体 (H^+ - 形) および塩基性陰イオン交換体 (OH^- - 形)、有利には I R 1 2 0 H^+ 、A M B 2 5 2 c / I R A 6 7 から成るイオン交換体のカスケードまたはバッチ処理により精製できる。

【0058】

最終精製は、有利には低級アルコールまたはアルコール - 水 - 混合物からの晶出により行われる。アルコールとしては、メタノール、イソプロパノール、有利にはエタノールが挙げられる。

【0059】

使用する金属塩は、例えば硝酸塩、酢酸塩、炭酸塩、塩化物または硫酸塩であってよい。使用する金属酸化物または金属塩中に含まれている金属は、原子番号 21 ~ 32、37 ~ 39、42 ないし 51 または 57 ~ 83 の元素であってよい。

【0060】

下記の実施例は、本発明の目的を詳しく説明するためのものであるが、これを減縮するものではない。

【0061】

10

20

30

40

50

【実施例】

例 1

10 - (1 - ヒドロキシメチル - 2, 3 - ジヒドロプロピル) - 1, 4, 7 - トリス (カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカンのガドリニウム錯体

a) トルエン 140 リットル中のシクレン (= 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン) 20 kg (116.10 モル) に、(窒素中で) ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 20 リットル (150.50 モル) を加える。ゆっくりと加熱昇温し、メタノール/ジメチルアミン/トルエンから成る共沸混合物を蒸留除去する。引き続き真空として溶剤を完全に蒸留除去する。残った油状物を 50 に冷却し、4, 4 - ジメチル - 3, 5, 8 - トリオキサビシクロ - [5, 1, 0] - オクタン 18.7 kg (約 95%) (132.22 モル) を滴加する (窒素中で)。次に 120 で 24 時間攪拌する。室温まで冷却し、水 100 リットル/メタノール 150 リットルの混合物を滴下する。次に 1 時間 50 で攪拌し、水酸化ナトリウム 13.93 kg (348.3 モル) を加える。引き続き 8 時間還流しながら加熱する。溶液を完全に乾燥するまで濃縮し、水 200 リットルを加え、再び水約 100 リットルを蒸留除去する。再び水 100 リットルを加え、この溶液に先ず n - ブタノール 200 リットルで、引き続き n - ブタノール 50 リットルで抽出する。集めたブタノール相を真空中で乾燥するまで濃縮し、残留物を水 300 リットル中に取り込む。次にそれぞれ酢酸エステル 50 リットルで抽出する。水相を分離し、約 200 リットルの体積まで濃縮する。

10

【0062】

b) クロロ酢酸 43.84 kg (464.4 モル) を水 150 リットル中に溶かし、50% カセイソーダ水溶液で pH 7 に調整する。この溶液に約 200 リットルの体積まで濃縮した水相を加え、80 に加熱する。pH 値は 50% カセイソーダ水溶液を加えて pH 9.5 ~ 10 の間に保つ。10 時間後にさらにクロロ酢酸 10.96 kg (116.1 モル) (あらかじめ上記のように水 35 リットル中で 50% カセイソーダ水溶液で中和する) を加える。80 で 12 時間攪拌し、pH 値を 9.5 ~ 10 に保つ。室温まで冷却し、濃塩酸により pH 0.8 とする。引き続き 60 で 2 時間攪拌する。溶液を真空中で完全に乾燥するまで濃縮する。残留物にメタノール 200 リットル/エタノール 200 リットルの混合物を 2 回加え乾燥するまで蒸発濃縮させる。引き続き残留物を 1 時間 50 でメタノール 400 リットルと一緒に十分攪拌する。沈殿する塩化ナトリウムを濾過分離し、メタノール 100 リットルで 2 回洗浄し、一緒にした濾液を真空中で乾燥するまで濃縮する。残留物を水 200 リットル中に溶かし、AMB 252c を充填したイオン交換体カラムに送る。十分な量の水で洗浄し、製品を 10% アンモニア水溶液で溶出させる。製品を含むフラクションを真空中で十分乾燥するまで蒸発濃縮させる。

20

30

【0063】

c) 残留物を水 200 リットル中に溶かし、酸化ガドリニウム 16.31 kg (45 モル) を加える。3 時間還流しながら沸騰させる。引き続き氷酢酸 2 リットルを加え、さらに 2 時間還流しながら沸騰させる。活性炭 5 kg を加え、90 で 1 時間攪拌する。溶液を濾過し、濾液を数回イオン交換カラムカスケード [IRA 67 (OH⁻ - 型)、AMB 252c (H⁺ - 型) から成る] (HPLC 制御をしながら) を通す。溶出物を体積 300 リットルまで濃縮し、酸性イオン交換体 IR 120 (H⁺) ならびに塩基性イオン交換体 IRA 67 (OH⁻) それぞれ 2 リットルと一緒に 3 時間攪拌する。交換体を濾過分離し、水 10 リットルで 2 回洗浄する。濾液に活性炭 5 kg を加え、2 時間 80 で攪拌する。溶液を濾過し、溶液を真空中で濃縮させる。残留物を 95% 含水エタノール (約 400 リットル) から晶出させる。沈殿物を吸引濾過分離し、純エタノール 80 リットルで 2 回洗浄し、48 時間、70 の乾燥器内で乾燥させる。

40

【0064】

収率：無色の結晶性粉末 47.6 kg (理論値の 65.0%) (水分補正/シクレンに対して)。

【0065】

50

含水率：. 4 . 1 %

元素分析（無水物質に対して）

計算値 C 35 . 75 H 5 . 17 N 9 . 27 G d 26 . 00

実験値 C 35 . 92 H 5 . 24 N 9 . 20 G d 25 . 83

例 2

10 - (1 - ヒドロキシメチル - 2, 3 - ジヒドロプロピル) - 1, 4, 7 - トリス(カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカンのジスプロシウム錯体酸化ガドリニウムの代わりに相当する酸化ジスプロシウム 16 . 78 kg (45 モル) を用いて反応させると、同様の方法で相当するジスプロシウム錯体が製造できる。

【0066】

収率：46 . 36 kg (理論値の62 . 7%) (水分補正ノシクレンに対して)

含水率：3 . 9 %

元素分析（無水物に対して）

計算値 C 35 . 44 H 5 . 12 N 9 . 19 D y 26 . 64

実験値 C 35 . 35 H 5 . 21 N 9 . 11 D y 26 . 57

例 3

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

a) トルエン 140 リットル中のシクレン (= 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン) 20 kg (116 . 10 モル) に、(窒素中で) ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 20 リットル (150 . 50 モル) を加える。ゆっくりと加熱昇温し、メタノール/ジメチルアミン/トルエンから成る共沸混合物を蒸留除去する。引き続き真空として溶剤を完全に蒸留除去する。残った油状物を 50 に冷却し、酸化プロピレン 10 . 11 kg (174 . 15 モル) を滴下する(窒素中で)。次に 24 時間還流しながら沸騰させ、引き続き過剰の酸化プロピレンを真空中で蒸留除去する。室温まで冷却し、水 100 リットル/メタノール 150 リットルの混合物を滴下する。次に 1 時間、50 で攪拌し、水酸化ナトリウム 13 . 93 kg (348 . 3 モル) を加える。引き続き 8 時間還流しながら加熱する。溶液を完全に乾燥するまで蒸発濃縮させ、水 200 リットルを加え、再び水 100 リットルを蒸留除去する。再び水 100 リットルを加え、この溶液を先ず n - ブタノール 200 リットルで、引き続き n - ブタノール 100 リットルで抽出する。集めた

【0067】

b) クロロ酢酸 43 . 84 kg (464 . 4 モル) を水 150 リットル中に溶かし、50 % カセイソーダ水溶液で pH 7 に調整する。この溶液に体積約 200 リットルまで濃縮した水相を加え、80 に加熱する。pH 値は 50 % カセイソーダ水溶液を加えて pH 9 . 5 ~ 10 の間に保つ。10 時間後にさらにクロロ酢酸 10 . 96 kg (116 . 1 モル) (あらかじめ上記のように水 35 リットル中で 50 % カセイソーダ水溶液により中和する) を加える。80 で 12 時間攪拌し、pH 値を 9 . 5 ~ 10 に保つ。室温に冷却し、濃塩酸により pH 0 . 8 とする。溶液を真空中で完全に乾燥するまで濃縮させる。残留物に 2 回メタノール 200 リットル/エタノール 200 リットルの混合物を加え、乾燥するまで蒸発濃縮させる。引き続き残留物を 1 時間 50 でメタノール 400 リットルと一緒に十分攪拌する。沈殿する塩化ナトリウムを濾過分離し、メタノール 100 リットルで 2 回洗浄し、一緒にした濾液を真空中で乾燥するまで濃縮させる。残留物を水 200 リットル中に溶かし、AMB 252 c を充填したイオン交換体カラムに送る。十分な量の水で洗浄し、製品を 10 % アンモニア水溶液で溶出させる。製品を含むフラクションを真空中で十分乾燥するまで蒸発濃縮させる。

【0068】

c) 残留物を水 200 リットル中に溶かし、酸化ガドリニウム 17 . 62 kg (48 . 6

10

20

30

40

50

モル)を加える。3時間還流しながら沸騰させる。引き続き氷酢酸2リットルを加え、さらに2時間還流しながら沸騰させる。活性炭5kgを加え、1時間90で攪拌する。溶液を濾過し、濾液を数回イオン交換カラムカスケード〔IRA67(OH⁻-型)、AMB252c(H⁺-型)から成る〕(HPLC制御をしながら)を通す。溶出物を体積300リットルまで濃縮させ、酸性イオン交換体IR120(H⁺)ならびに塩基性イオン交換体IRA67(OH⁻)それぞれ2リットルと一緒に3時間攪拌する。交換体を濾過分離し、水10リットルで2回洗浄する。濾液に活性炭5kgを加え、2時間、80で攪拌する。溶液を濾過し、真空中で濃縮させる。残留物をエタノール(約300リットル)から晶出させる。沈殿物を吸引濾過分離し、純エタノール80リットルで1回洗浄し、これを48時間、70の乾燥器内で乾燥させる。

10

【0069】

収率：無色の結晶性粉末45.22kg(理論値の67.2%)(水分補正/シクレンに対して)。

【0070】

含水率：.3.5%

元素分析(無水物に対して)

計算値 C 36.55 H 5.23 N 10.03 Gd 28.15

実験値 C 36.68 H 5.31 N 9.91 Gd 28.03

例4

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

20

酸化ガドリニウムの代わりに相当する酸化ジスプロシウム18.13kg(48.6モル)を使用して反応させると、実施例3c)と同じく相当するジスプロシウム錯体が製造できる。

【0071】

収率：47.14kg(理論値の65.3%)(水分補正/シクレンに対して)含水率：4.1%

元素分析(無水物に対して)

計算値 C 36.20 H 5.18 N 9.94 Dy 28.82

実験値 C 36.32 H 5.27 N 9.87 Dy 28.69

30

例5

10-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロピル)-1,4,7-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカンのガドリニウム錯体

同じようにして、酸化プロピレンの代わりに2,3-エポキシプロピルメチルエーテルを用いて、実施例3の記載のように反応させることができる。このようにして例えば1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン100g(0.58モル)から標題化合物216.7g(理論値の61%)が無色の粉末として得られる(水性アセトンから晶出)。

【0072】

含水率：3.8%

元素分析(無水物に対して)

計算値 C 36.72 H 5.72 N 9.52 Gd 26.71

実験値 C 36.51 H 5.83 N 9.39 Gd 26.57

40

例6

10-(2-ヒドロキシ-3-ベンジルオキシ-プロピル)-1,4,7-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカンのガドリニウム錯体

同じように、酸化プロピレンの代わりに2,3-エポキシプロピル-ベンジルエーテルを用いて、実施例3の記載のように反応させることができる。1,4,7,10-テトラアザシクロドデカンに対して、エポキシド1.1当量を使用する。110に16時間加熱する(実施例3に記載の24時間の代わりに)。このようにして1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン100g(0.58モル)から標題化合物249.2g(理論値

50

の62%)が無色の粉末として得られる(イソプロパノールから晶出)。

【0073】

含水率: 4.2%

元素分析(無水物に対して)

計算値 C 43.36 H 5.31 N 8.43 Gd 23.65

実験値 C 43.21 H 5.40 M 8.32 Gd 23.48

例7

10-(2,3,4-トリヒドロキシブチル)-1,4,7-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカンのガドリニウム錯体。

【0074】

同じように、4,4-ジメチル-3,5,8-トリオキサビシクロ-[5.1.0]-オクタンの代わりに2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-エチレンオキシドを用いて、実施例1の記載のように反応させることができる。1,4,7,10-テトラアザシクロドデカンに対して、エポキシド1.1当量を使用する。110に16時間加熱する(実施例1に記載の24時間の代わりに)。このようにして1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン100g(0.58モル)から標題化合物232.8g(理論値の62%)が無色の結晶性粉末として得られる(90%含水エタノールから晶出)。

【0075】

含水率: 3.5%

元素分析(無水物に対して)

計算値 C 35.75 H 5.17 N 9.26 Gd 26.00

実験値 C 35.55 H 5.23 N 9.14 Gd 25.87

例8

10-(2-ヒドロキシ-3-t-ブトキシ-プロピル)-1,4,7-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカンのガドリニウム錯体

同じように、酸化プロピレンの代わりに2,3-エポキシプロピル-t-ブチルエステルを用いて、実施例3の記載のように反応させることができる。1,4,7,10-テトラアザシクロドデカンに対して、エポキシド1.1当量を使用する。110に16時間加熱する(実施例3に記載の24時間の代わりに)。このようにして1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン100g(0.58モル)から標題化合物225g(理論値の59%)が無色の結晶性粉末として得られる(アセトン/エタノールから晶出)。

【0076】

含水率: 4.0%

元素分析(無水物に対して)

計算値 C 39.99 H 5.91 N 8.88 Gd 24.93

実験値 C 39.81 H 6.05 N 8.73 Gd 24.82

例9

10-(2,6,7-トリヒドロキシ-4-オキサヘブチル)-1,4,7-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカンのガドリニウム錯体

同じように、4,4-ジメチル-3,5,8-トリオキシビシクロ-[5.1.0]-オクタンの代わりに2,2-ジメチル-4-(2',3'-エポキシ)-プロピル-メチル-1,3-ジオキサラン)を用いて、実施例1の記載のように反応させることができる。1,4,7,10-テトラアザシクロドデカンに対して、エポキシド1.1当量を使用する。110に16時間加熱する(実施例1に記載の24時間の代わりに)。このようにして1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン100g(0.58モル)から標題化合物242.2g(理論値の62%)が無色の結晶性粉末として得られる(エタノールから晶出)。

【0077】

含水率: 3.6%

10

20

30

40

50

元素分析（無水物に対して）

計算値 C 37.03 H 5.44 N 8.64 Gd 24.24

実験値 C 36.91 H 5.58 N 8.49 Gd 24.13

例 10

10 - (2 - ヒドロキシ - 3 - イソプロポキシ - プロピル) - 1, 4, 7 - トリス(カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカンのガドリニウム錯体
 同じように、酸化プロピレンの代わりに2, 3 - エポキシプロピルイソプロピルエーテルを用いて、実施例3の記載のように反応させることができる。1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカンに対して、エポキシド1.1当量を使用する。110 に16時間加熱する（実施例3に記載の24時間の代わりに）。このようにして1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン100g(0.58モル)から標題化合物232.5g(理論値の63%)が無色の結晶性粉末として得られる（イソプロパノールから晶出）。

10

【0078】

含水率：3.1%

元素分析（無水物に対して）

計算値 C 38.93 H 5.72 N 9.08 Gd 25.50

実験値 C 38.85 H 5.81 N 8.93 Gd 25.35

例 11

10 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 1, 4, 7 - トリス(カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカンのガドリニウム錯体
 同じように、酸化プロピレンの代わりに酸化イソブチレンを用いて、実施例3の記載のように反応させることができる。このようにして例えば1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン100g(0.58モル)から標題化合物209.4g(理論値の60%)が無色の粉末として得られる(含水アセトンから晶出)。

20

【0079】

含水率：4.0%

元素分析（無水物に対して）

計算値 C 37.75 H 5.46 N 9.78 Gd 27.46

実験値 C 37.61 H 5.53 M 9.70 Gd 27.38

例 12

10 - (2 - ヒドロキシ - 3 - フェノキシ - プロピル) - 1, 4, 7 - トリス(カルボキシメチル) - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカンのガドリニウム錯体
 同じように、酸化プロピレンの代わりに2, 3 - エポキシプロピル - フェニルエーテルを用いて、実施例3の記載のように反応させることができる。1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカンに対して、エポキシド1.1当量を使用する。16時間, 110 に加熱する（実施例3に記載の24時間の代わりに）。このようにして1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン100g(0.58モル)から標題化合物252.4g(理論値の64%)が無色の結晶性粉末として得られる（水性アセトンから晶出）。

30

【0080】

含水率：3.7%

元素分析（無水物に対して）

計算値 C 43.49 H 5.02 N 8.45 Gd 23.73

実験値 C 43.31 H 5.11 M 8.38 Gd 23.65

40

フロントページの続き

(72)発明者 ハイツ グリース
ドイツ連邦共和国 ベルリン ヘルムシュテッター シュトラーセ 19

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 特開昭64-052764(JP,A)
特開平04-288063(JP,A)
特開平04-120065(JP,A)
Inorg.Chem., 1991年, Vol.30, No.6, p.1265-1269

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
C07D257/02
C07F 5/00
CA(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)

(54)【発明の名称】N - - ヒドロキシアルキル - トリ - N - カルボキシアルキル - 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - およびN - - ヒドロキシアルキル - トリ - N - カルボキシアルキル - 1, 4, 8, 11 - テトラアザシクロテトラデカン - 誘導体の金属錯体の製造方法