

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) **特 許 公 報 (B2)**

(11) 特許番号

特許第3949714号
(P3949714)

(45) 発行日 平成19年7月25日(2007.7.25)

(24) 登録日 平成19年4月27日 (2007.4.27)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 257/10 (2006.01)
C07F 5/00 (2006.01)

C O 7 D 257/10
C O 7 F 5/00

D

請求項の数 8 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願平7-510194	(73) 特許権者	ブラッコ インターナショナル ベスロー テン フェンノートシャップ オランダ国, 1008 デーエー アムス テルダム, パー. オー. ボックス 717 44, 1077 ゼットイックス アムス テルダム, ストラビンスキーラーン 30 51
(86) (22) 出願日	平成6年9月29日 (1994.9.29)	(74) 代理人	弁理士 石田 敬
(65) 公表番号	特表平8-503967	(74) 代理人	弁理士 吉田 維夫
(43) 公表日	平成8年4月30日 (1996.4.30)	(74) 代理人	弁理士 西山 雅也
(86) 国際出願番号	PCT/IB1994/000298		
(87) 国際公開番号	W01995/009161		
(87) 国際公開日	平成7年4月6日 (1995.4.6)		
審査請求日	平成13年9月18日 (2001.9.18)		
(31) 優先権主張番号	08/129,870		
(32) 優先日	平成5年9月30日 (1993.9.30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

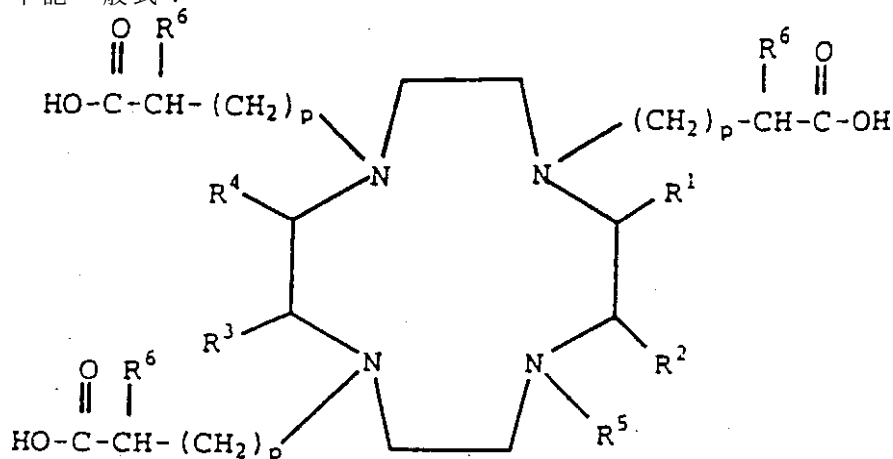
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肝臓胆管不磁気共鳴コントラスト剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式：

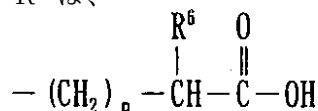


〔式中、

R¹とR²及びR³とR⁴は、それぞれ独立に、それらが結合しているテトラアザシクロデカン大環状体中の炭素原子と一緒にあって、融合した完全にもしくは部分的に飽和した非芳香族性シクロヘキシル環を形成し、この環は置換されていなくてもよく又はハロゲンもしくはヒドロキシル基により置換されていてもよく、そして更にベンゼン環に融合していても

よく；あるいは R^1 及び R^2 はそれぞれ水素であり、そして R^3 と R^4 は前記の如く融合した完全にもしくは部分的に飽和した非芳香族性シクロヘキシル環を形成し；

R^5 は、



又はヒドロキシエチルであり；

R^6 は水素又はメチルであり；

pは、ゼロ又は1である]

で表わされる化合物又はその塩。

10

【請求項2】

R^1 及び R^2 はそれぞれ水素であり、そして R^3 と R^4 は、それらが結合しているテトラアザシクロドデカン大環状体中の炭素原子と一緒にあって、融合した完全にもしくは部分的に飽和した非芳香族性シクロヘキシル環を形成し、この環は置換されていなくてもよく又はハロゲンもしくはヒドロキシル基により置換されていてもよく、そして更にベンゼン環に融合していてもよい、請求の範囲第1項記載の化合物。

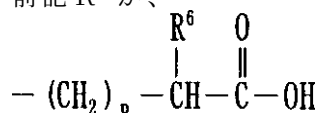
【請求項3】

R^1 と R^2 及び R^3 と R^4 は、それぞれ独立に、それらが結合しているテトラアザシクロドデカン大環状体中の炭素原子と一緒にあって、融合した完全にもしくは部分的に飽和した非芳香族性シクロヘキシル環を形成し、この環は置換されていなくてもよく又はハロゲンもしくはヒドロキシル基により置換されていてもよく、そして更にベンゼン環に融合していてもよい、請求の範囲第1項記載の化合物。

20

【請求項4】

前記 R^5 が、

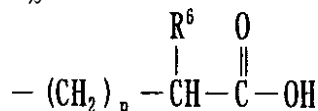


である請求の範囲第1項記載の化合物。

【請求項5】

R^1 と R^2 、及び R^3 と R^4 が、融合され、完全に飽和されたシクロヘキシル環を形成し、 R^5 が

30



であり、

R^6 が $-H$ であり、そして

pがゼロである請求の範囲第1項記載の化合物。

【請求項6】

2,5,8,11-テトラカルボキシメチル-2,5,8,11-テトラアザビシクロ〔10,4,0〕ヘキサデカン；

40

2,5,12,15-テトラカルボキシメチル-2,5,12,15-テトラアザトリシクロ〔14,4,0,0^{6,11}〕イコサン；

2,5,11-トリカルボキシメチル-8-(2'-ヒドロキシエチル)-2,5,8,11-テトラアザビシクロ〔10,4,0〕ヘキサデカン；

2,5,8,11-テトラカルボキシメチル-14,15-ベンゾ-2,5,8,11-テトラアザビシクロ〔10,4,0〕ヘキサデカン；

エイコサヒドロジベンゾ〔b,h〕〔1,4,7,10〕テトラアザシクロドデカン-5,8,13,16-テトラ酢酸；

1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a,9,12,12a,13,14,15,16,16a-オクタデカヒドロジベンゾ〔b,h〕

〔1,4,7,10〕テトラアザシクロドデシン-5,8,13,16-テトラ酢酸；

50

2,5,8,11-テトラカルボキシメチル-2,5,8,11-テトラアザビシクロ〔10,4,0〕ヘキサデク-14-エン；及び2,5,8,11-テトラカルボキシメチル-16(14)-ブromo-14(16)-ヒドロキシ-2,5,8,11-テトラアザビシクロ〔10,4,0〕ヘキサデカン；
から成る群から選択される請求の範囲第1項記載の化合物。

【請求項7】

21~29, 42, 44又は57~83の原子番号を有する原子から選択される金属原子により錯化された請求の範囲第1項~第6項のいずれか1項に記載の化合物を含んで成る金属キレート。

【請求項8】

前記金属がガドリニウムである請求の範囲第7項記載の金属キレート。

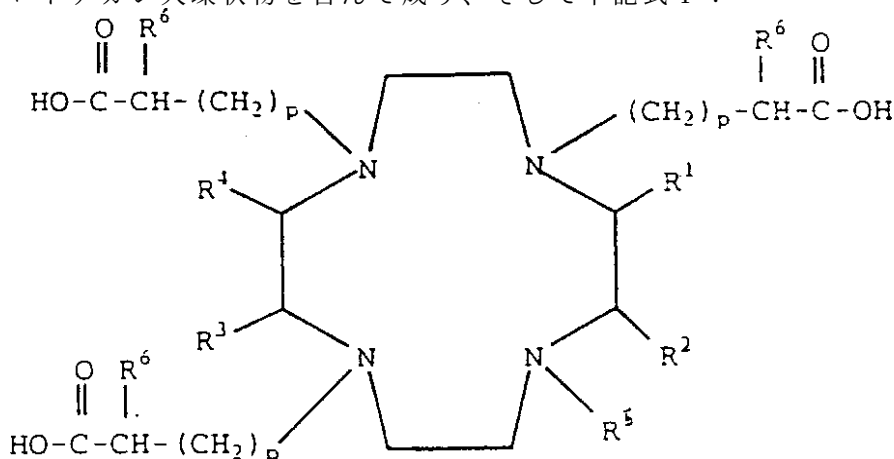
10

【発明の詳細な説明】

発明の簡単な記載

本発明によれば、新規化合物が供給される。それらの化合物は、たとえば金属キレートリガンドとして有用であり、そして金属錯体の形で、本発明の化合物は特に、診断用コントラスト剤として有用である。錯体中の金属が常磁性である場合、その診断用コントラスト剤は磁気共鳴イメージングのために適切であり、そして特に、肝臓及び胆管の磁気共鳴イメージング(MRI)のために有用である。

本発明の化合物は、少なくとも1つの融合されたシクロヘキシル環を含むテトラアザシクロドデカン大環状物を含んで成り、そして下記式I：



20

I

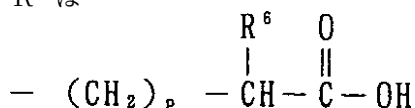
30

〔式中、

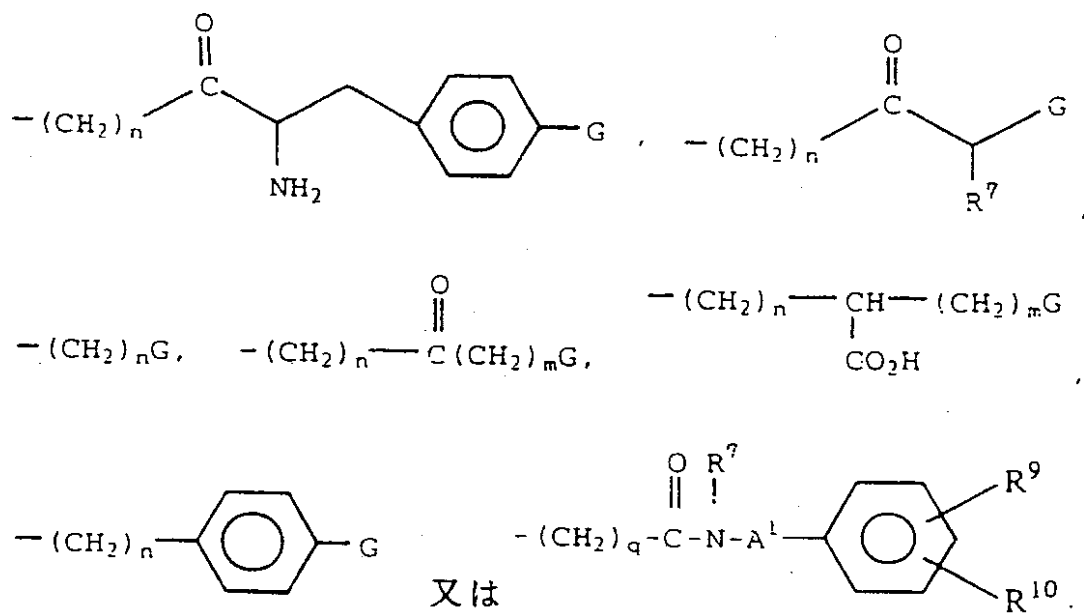
R^1 , R^2 , R^3 及び R^4 は、それらが結合されるテトラアザシクロドデカン大環状物における炭素原子と共に、置換されていない又は1又は複数のハロゲン、アルキル、エーテル、ヒドロキシ又はヒドロキシアルキル基により置換され得、そして炭素環式環にさらに融合され得る、融合され、完全に又は一部飽和された非芳香族シクロヘキシル環をそれぞれ形成し、又は R^1 及び R^2 はそれぞれ水素であり、そして R^3 及び R^4 は上記のように融合され、完全に又は一部飽和された非芳香族シクロヘキシル環を形成し、又は R^1 及び R^2 は上記のように融合され、完全に又は一部飽和された非芳香族シクロヘキシル環を形成し、そして R^3 及び R^4 は水素であり；

40

R^5 は



又は水素、アルキル、アラルキル、アリール、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、



10

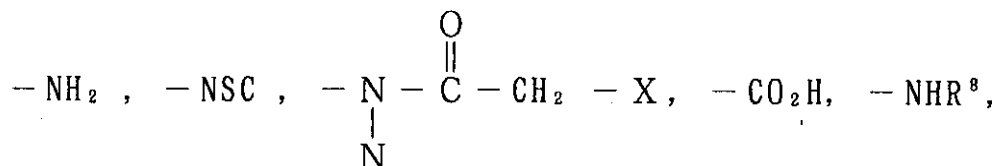
であり；

A^1 は $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---}$ 、 $\text{---}(\text{CH}=\text{CH})\text{---}$ 、 $\text{---}(\text{CH}=\text{CH})_2\text{---}$ 又は単結合であり；個々の $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---}$ はアルキル又はヒドロキシアルキルによりそれぞれ置換され得；

R^6 は水素又はアルキルであり；

R^7 は水素、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルキル、アリール又はアラルキルであり；

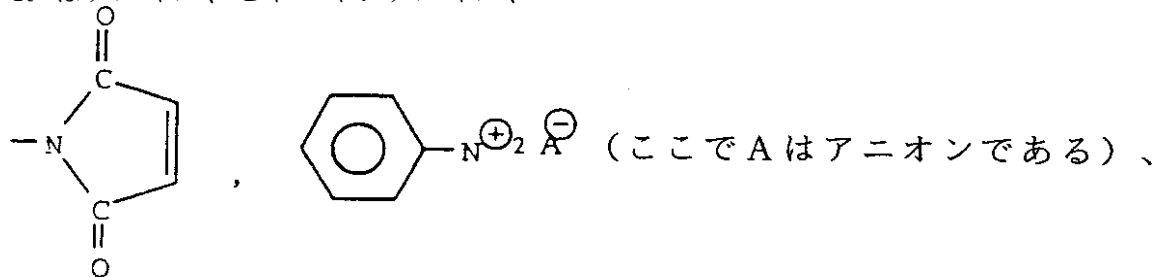
Gは



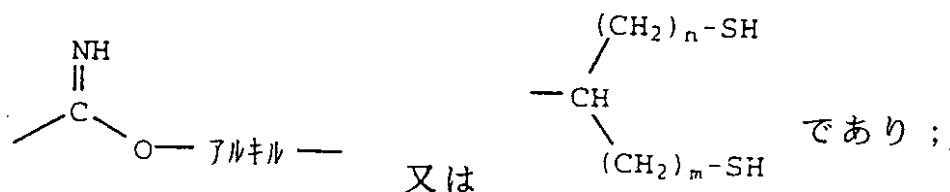
$\text{---N(R}^8)_2$ 又は ---CN

であり；

R^8 はアルキル、ヒドロキシアルキル、

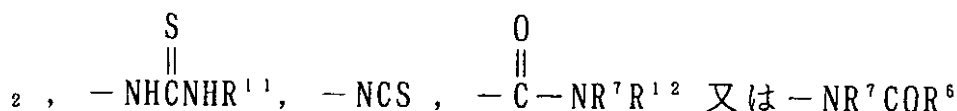


30



40

R^9 及び R^{10} はそれぞれ独立して水素、アルキル、



であり；

R^{11} は水素、アルキル又はヒドロキシアルキルであり；

R^{12} は水素、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルキル、アリール又はアラルキルであり；

Xはクロロ、ブロモ又はヨードであり；

m及びnはそれぞれ独立してゼロ又は1～5の整数であり；

pはゼロ又は1であり；そして

qは1～5の整数である]で表わされる化合物及びその塩により表わされる。

発明の詳細な記載

本発明の記載に使用される種々の用語の定義が下記に列挙される。それらの定義は、特にことわらない限り、個々に又はより大きな基の一部として、本明細書を通して使用されるような用語に適用する。

用語“アルキル”及び“アルコキシ”とは、直鎖及び枝分れ鎖の炭素原子の非置換鎖を意味する。1～5個の炭素原子を有するそれらの鎖が好ましい。メチル及びメトキシは最も好ましいアルキル及びアルコキシ基である。

用語“アリール”とは、フェニル及び置換されたフェニルを言及する。好ましい置換されたフェニル基は、1，2又は3個のハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルキル、アルコキシ、カルバモイル、カルボキサミド、アシルアミノ、又はカルボキシル成分により置換されたものである。

“ヒドロキシアルキル”とは、1又は複数のヒドロキシ基を含む、直鎖及び枝分れ鎖のアルキル基、たとえば $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 及び同様のものを言及する。（たとえば、Sovak, M., Editor, Radiocontrast Agents, Springer-Verlag, 1984, 1～125ページを参照のこと）。

用語“アラルキル”とは、アルキル基を通して結合されるアリール基を言及する。

用語“エーテル”とは、一般式 $-\text{R}-\text{O}-\text{R}$ （ここで個々のRは独立してアルキル又はアリールである）で表わされるアルキル又はアリール酸化物を言及する。

用語“炭素環式環”とは、すべての環原子が炭素である環システル、たとえばフェニル又はシクロヘキシルを言及する。前記環は、置換され得ず、又はたとえばアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオール、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、スルホンアミド及び同様のものにより置換され得る。

用語“ハロゲン”とは、ブロモ、クロロ、フルオロ又はヨードを言及する。

用語“アルカノイル”とは、アルキル $-\text{C}(0)-$ の基を言及する。

用語“アルカノイルオキシ”とは、基アルキル $-\text{C}(0)-\text{O}$ を言及する。

用語“アミノ”とは基 $-\text{NH}_2$ を言及する。

用語“アルキルアミノ”とは、基 $-\text{NHR}$ （ここでRはアルキルである）を言及する。

用語“ジアルキルアミノ”とは、基 $-\text{NRR}'$ （ここでR及びR'はそれぞれ独立してアルキルである）を言及する。

用語“アルカノイルアミノ”とは、基アルキル $-\text{C}(0)-\text{NH}-$ を言及する。

用語“チオール”とは、基 $-\text{SH}$ を言及する。

用語“アルキルチオール”とは、基 $-\text{SR}$ （ここでRはアルキルである）を言及する。

用語“ニトロ”とは、基 $-\text{NO}_2$ を言及する。

用語“シアノ”とは、基 $-\text{CN}$ を言及する。

用語“カルボキシ”とは、基 $-\text{C}(0)\text{OH}$ 又は基 $-\text{C}(0)\text{OR}$ （ここでRはアルキルである）

10

20

30

40

50

を言及する。

用語“アルコキシカルボニル”とは、基アルコキシ-C-(O)-を言及する。

用語“アルキルスルホニル”とは、基アルキル-SO₂-を言及する。

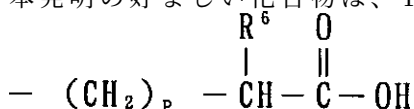
用語“スルホンアミド”とは、基-SO₂NH₂、基-SO₂NHR又は基-SO₂NRR'（ここでR及びR'はそれぞれ独立してアルキルである）を言及する。

用語“カルバモイル”とは、基-C(O)NH₂、基-C(O)NHR又は基-C(O)NRR'（ここでR及びR'はそれぞれ独立してアルキル、アルコキシ又はヒドロキシアルキルである）を言及する。

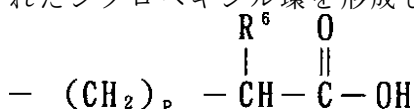
用語“カルボキサミド”とは、基-C(O)NH₂、基-C(O)NHR又は基-C(O)NRR'（ここでR及びR'はそれぞれ独立してアルキルである）を言及する。

用語“アシルアミノ”とは、基-NH-C(O)-R（ここでRはアルキルである）を言及する。

本発明の好ましい化合物は、R⁵が



であるものである。最とも好ましくは、R¹、R²、R³及びR⁴が融合され、完全に飽和されたシクロヘキシル環を形成し、R⁵が



であり、R⁶が-Hであり、そしてpがゼロである化合物である。

式Iの化合物及びその塩は、常磁性金属原子により錯化され、そして磁気共鳴イメージングのための弛緩増強剤として使用され得る。それらの剤は、哺乳類宿主（たとえばヒト）に投与される場合、異なった組織に種々の濃度で分布し、そして磁気共鳴イメージャーから高周波エネルギーの吸収により励起されたプロトン（組織における）の弛緩を触媒する。励起されたプロトンの弛緩の速度の促進は、宿主が磁気共鳴イメージャーによりスキャンされる場合、その磁気共鳴イメージャーは、前記剤の投与の前及び後で、又は投与の後、種々の時点で像を記録するために使用され、そして組織における前記剤の存在により創造される像の差異が診断に使用される。プロトン磁気共鳴イメージングにおいては、常磁性金属原子、たとえばガドリニウム（III）、及びマンガン（II）、クロム（II）及び鉄（III）（すべては好ましい電子的性質を有する常磁性金属原子である）は、式Iのリガンドにより錯化される金属として好ましい。ガドリニウム（III）は、それが最高の常磁性を有し、適切なリガンドに錯化される場合、それが低い毒性を有し、そしてそれが配位水の高い不安定性を有する事実により最とも好ましい錯化された金属である。

本発明の金属-キレートリガンドは、ランタニド（原子番号58～71）により錯化され、そして磁気共鳴像化又は磁気共鳴インビボ分光計において化学的シフト剤として使用され得る。

本発明の常磁性金属錯体は、肝臓担管剤として、すなわち肝臓及び担管の磁気共鳴イメージングのために特に有用である。

本発明の金属-キレートリガンドのためには上記使用が好ましいが、診断技術において作動するリガンドは、リガンドがまた、適切な金属により錯化され、そして他のイメージング技法、たとえばX線イメージング、放射性核種イメージング及び超音波イメージング及び放射性療法においてコントラスト剤として使用され得ることを認識する。

イメージングへの使用

イメージングのために本発明のリガンドを使用するためには、それらはまず、適切な金属により錯化される。これは当業界において知られている方法論により達成され得る。たとえば、金属が酸化物の形で又はハライド又はアセテートの形で水に添加され、そして本発明のリガンドの等モル量により処理される。リガンドが水溶性又は懸濁液として添加され得る。希釈酸又は塩基が、適切なpHを維持するために添加され得る（適切な場合）。24時

10

20

30

40

50

間までの間、100℃ほどの高温での加熱は、金属及びキレート剤；並びにそれらの濃度に依存して、錯化を促進するために時々、使用され得る。

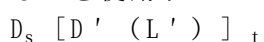
本発明のリガンドの金属錯体の医薬的に許容できる塩がまた、イメージング剤として有用である。それらは、なお溶液中で存在する状態で、上記で調製された金属錯体を中和するために塩基（たとえばアルカリ金属の水酸化物、メグルミン、アルギニン又はリシン）により調製され得る。金属錯体のいくつかは形式的には荷電されておらず、そしてカウンターイオンとしてカチオンを必要としない。そのような中性錯体は、荷電された錯体よりも静脈内投与されるX線及びNMRイメージング剤として好ましい。なぜならば、それらはそれらの低い浸透圧のために、より高い生理学的耐性の溶液を供給できるからである。しかしながら、肝臓担管剤としての使用のためには、負に荷電されたりガンドが好ましい。

本発明は、金属により任意に錯化される、式Iの化合物又はその塩、及び医薬的に許容できるビークル又は希釈剤を含んで成る医薬組成物を供給する。本発明はさらに、金属により錯化される、式Iの化合物又はその塩を宿主に投与し、そして前記宿主の診断用像、好ましくは磁気共鳴像を得ることを含んで成る診断用イメージングのための方法を提供する。

本発明のキレート錯体の滅菌水溶液は、0.003～1.0モルの濃度で経口、鞘内及び特に静脈内に哺乳類（たとえばヒト）に投与される。肝臓担管剤としての本発明の金属錯体の使用が好ましい。たとえば、肝臓の可視化のためには、その用量は好ましくは0.03～0.3mモル/kgである。肝臓及び担管の可視化が好ましいが、本発明の金属錯体は他の部位の可視化のためにも使用され得る。たとえば、磁気共鳴イメージングを用いての脳損傷の可視化に関しては、式Iのリガンドのガドリニウム錯体がkg体重当たり錯体0.05～0.5mモルの用量、好ましくは0.1～0.3mモル/kgの用量で静脈内投与され得る。腎臓の可視化のためには、用量は好ましくは0.05～0.20mモル/kgである。心臓の可視化のためには、用量は好ましくは0.05～0.3mモル/kgである。

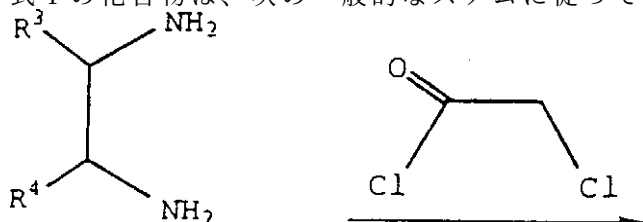
本発明の金属錯体の配合物のpHは好ましくは約6.0～8.0、最とも好ましくは約6.5～7.5である。生理学的に許容できる緩衝液（たとえばトリス（ヒドロキシメチル）-アミノメタン）及び他の生理学的に許容できる添加剤（たとえば安定剤、たとえばパラベン）がまた、存在できる。

二重掃去賦形剤、たとえば“Dual Functioning Excipient for Metal Chelate Contrast Agents”の標題の1993年3月15日に出願されたUS同時継続出願第032,763号に記載されるものを使用することもまた好都合である。それらの賦形剤は、下記式：



〔式中、D及びD'は独立してCa又はZnであり、L'は金属を錯化するのに使用されるリガンドとは異なる又はそれと同じであり得る有機リガンドでありそしてs及びtは独立して1, 2又は3である〕に対応する一般式を有する。

式Iの化合物は、次の一般的なスキームに従って調製され得る：

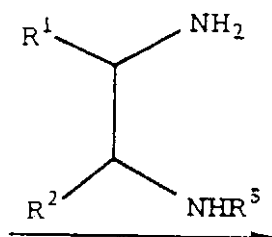
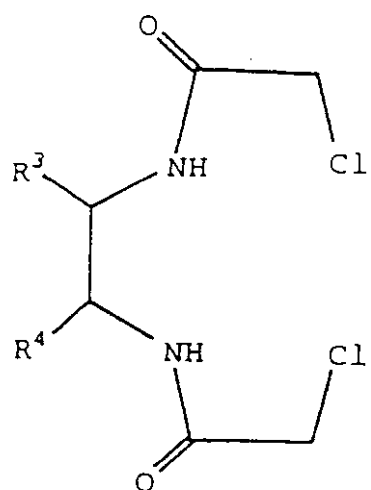


10

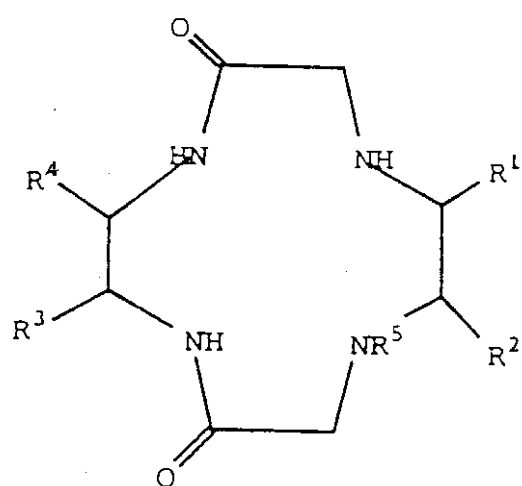
20

30

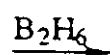
40



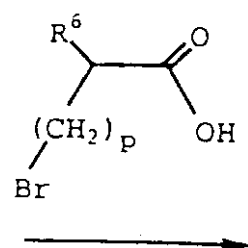
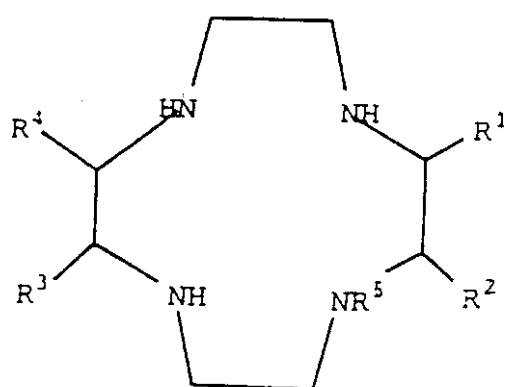
10



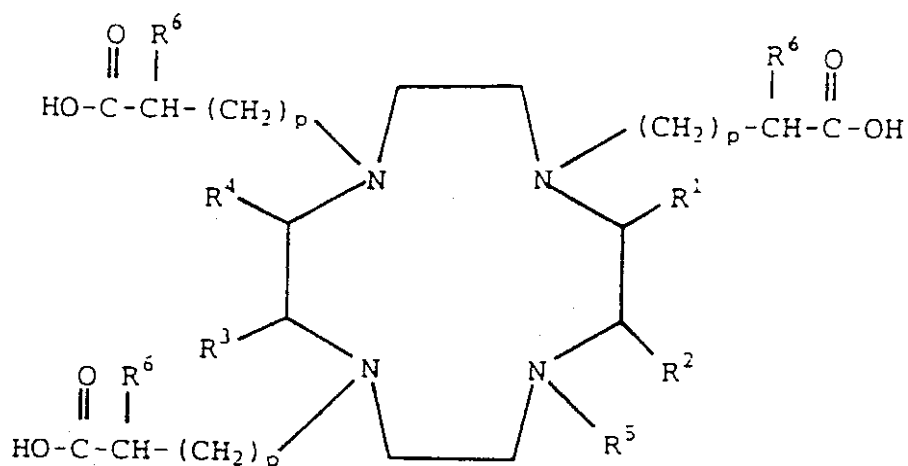
20



30



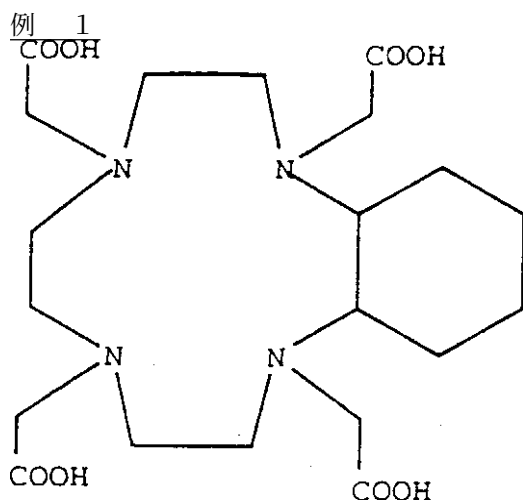
40



10

本発明の化合物及び錯体のすべての立体異性体は、単独（すなわち、他の異性体を実質的に有さない）で、一定の立体異性体（たとえば、ラセミ体）との混合物で又はそのいずれか他の混合物で存在できる。

本発明は次の例によりさらに記載されるであろう。それらの例は限定よりもむしろ例示的である。



20

2, 5, 8, 11-テトラカルボキシメチル-2, 5, 8, 11-テトラアザビシクロ [10, 4, 0] ヘキサデカン

(A) 4, 9-ジオキソ-2, 5, 8, 11-テトラアザビシクロ [10, 4, 0] ヘキサデカン

炭酸ナトリウム (226 g、2.13モル) 及びトランス-1, 2-ジアミノシクロヘキサン (14.1ml、117mモル) を、無水アセトニトリル (3.75 l) 中、N, N'-ジクロロアセチルエチレンジアミン (25 g、117mモル) の溶液に窒素下で添加した。N, N'-ジクロロアセチルエチレンジアミンを、“New multidentate potential ionophors of ether-amide type”, *Monat.Chem.*, 1985, 116, 217-221に報告されるようにして調製した。その反応混合物を20時間、還流した。形成される不溶性材料を濾過し、そしてその濾液の体積を1 lに蒸発により減じた。モノマーの結晶が室温でゆっくり形成した。それらを濾過により集め、そして生成物をアセトニトリル中での結晶化により精製した。収量は、白色固形物7.43 gであった。

40

濾過後に得られた化合物 (A) のアセトニトリル溶液を濃縮し、そして結晶化のいくつかの画分を集めた。個々の画分の質量スペクトル (FAB) 及び ^1H 及び ^{13}C NMRスペクトルを記録し、そして同じ化合物を主として含む画分を組合した。個々の画分を、アセトニトリルから2度結晶化した。

(B) 2, 5, 8, 11-テトラアザビシクロ [10, 4, 0] ヘキサデカン

乾燥された化合物 (A) (2.54 g、10mモル) を、テトラヒドロフラン (100ml、100mモ

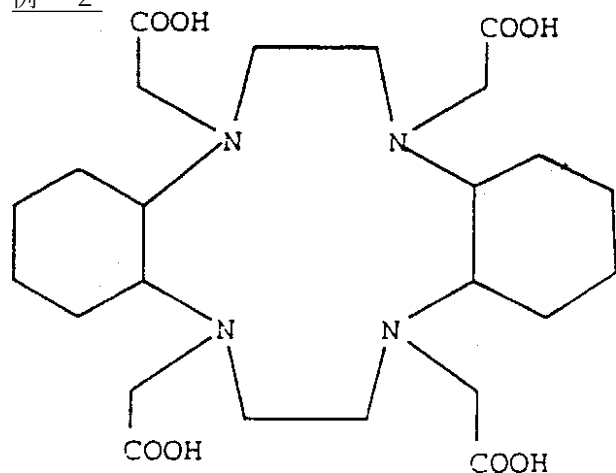
50

ル) 中、 BH_3 の 1 M 溶液に窒素化で添加した。その反応混合物を一晩、還流した。冷却の後、水を、過剰の BH_3 が完全に排除されるまで滴下した。得られる懸濁液を回転蒸発器上で乾燥せしめ、そして残存する固形物を 6 M の塩酸溶液 140 ml に添加した。温度を一晩 100 °C で維持した。水を真空下で排除し、そして固体残留物を最少量の水に溶解した。 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ を添加し、pH を 12~13 に調節した。その混合物を 3 度、塩化メチレンにより抽出した。組合された有機画分を乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、そして蒸発し、白色固形物として 2 g の化合物 (B) を得た。

(C) 2, 5, 8, 11-テトラカルボキシメチル-2, 5, 8, 11-テトラアザビシクロ [10, 4, 0] ヘキサデカン

ブロモ酢酸 (11.9 g、86 m モル) を水 (25 ml) に溶解した。溶液の温度を氷浴において 5 °C に下げ、そして酸を水酸化ナトリウム (3.43 g、86 m モル、13 ml の水) の水溶液により中和した。化合物 (B) (3.24 g、14.3 m モル) を、ブロモ酢酸ナトリウムの溶液に添加し、そして温度を 70~80 °C に上げた。pH を、水 (13 ml) 中、水酸化ナトリウム (3.43 g、86 m モル) の溶液の滴下により 9~10 に維持した。添加の最後で、温度を 70~80 °C で 6 時間維持した。次に、反応混合物の体積を 40 ml にし、そして pH を 6 M の塩酸により 3 に酸性化した。不溶性材料が急速に形成した。それを濾過し、そして微量のグリコール酸が NMR により見出れなくなるまで、水中において再結晶化した。標記化合物の第 2 画分を、反応混合物の追加の濃縮の後に得た。2 つの画分を組合し、そして白色固体としての標記化合物 3.6 g を、水での再結晶化の後に得た。質量スペクトル (FAB) : m/e 459 ($M+H$) 及び 481 ($M+Na$)。

例 2



2, 5, 12, 15-テトラカルボキシメチル-2, 5, 12, 15-テトラアザトリシクロ [14, 4, 0, 0^{6, 11}] イコサン

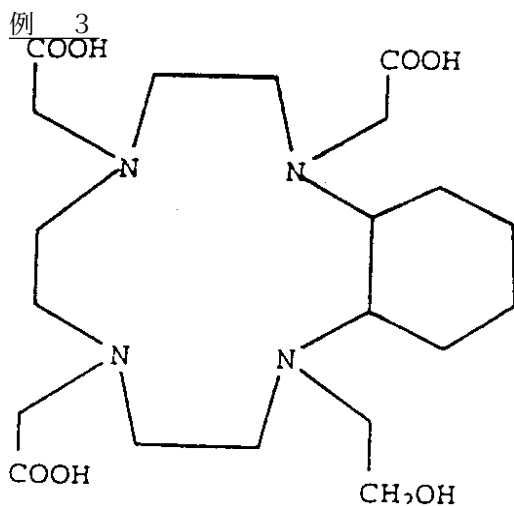
(A) 3, 14-ジオキソ-2, 5, 12, 15-テトラアザトリシクロ [14, 4, 0, 0^{6, 11}] イコサン

N, N'-ビス (クロロアセチル) -トランス-1, 2-ジアミノシクロヘキサンを、Sakurai, M. and Yoshikawa, S., "Stereochemical studies of N-methyl- (S) -alaninato-cobalt (III) complexes with chiral tetraamines. II. Cobalt (III) -N-methyl (S) - and (R) -alaninate-N, N' -bis (β-aminoethyl) -1 (R), 2 (R) -diaminocyclohexane systems," *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1974, 47, 1184-1189 に記載される方法に従って調製した。無水炭酸ナトリウム (250 g、2.36 モル) を、アセトニトリル 3750 ml 中、N, N'-ビス (クロロアセチル) -トランス-1, 2-ジアミノシクロヘキサン 33.4 g (125 m モル) 及びトランス-1, 2-ジアミノシクロヘキサン 15 ml (125 m モル) の溶液に添加した。温度を 82 °C に上げ、そして反応混合物を 20 時間、激しく攪拌した。反応の最後で、炭酸ナトリウムを濾過により排除し、そして溶媒を真空下で蒸発した。固体残留物をエタノールから再結晶化した。所望する化合物の 5 つまでの連続的バッチを、真空下でのエタノール性溶液の進行性濃縮の後に得た。その収量は、白色粉末として化合物 (A) 9.6 g であった。

(B) 2, 5, 12, 15-テトラアザトリシクロ [14, 4, 0, 0^{6,11}] イコサン
 テトラヒドロフラン (265ml) 中、 BH_3 の 1 M 溶液を、化合物 (A) 10.2 g (33.1mモル) にゆっくり添加した。その溶液を 24 時間煮沸した。次に、水を滴下し、過剰の BH_3 を破壊し、そして反応混合物を乾燥せしめた。固体残留物を、6 M の塩酸溶液 265ml に添加し、そしてその混合物を一晩還流した。塩酸を真空下で排除した。残留物をエタノール中で消化し、濾過し、そして水に溶解した。濃アンモニアを、pH が強酸基になるまで添加した。形成した無機沈殿物を濾過し、そして濾液を塩化メチレンにより抽出し、溶媒の排除の後、白色固体として化合物 (B) 6.3 g を得た。

(C) 2, 5, 12, 15-テトラカルボキシメチル-2, 5, 12, 15-テトラアザトリシクロ [14, 4, 0, 0^{6,11}] イコサン

乾燥されたジメチルホルムアミド 90ml 中、懸濁液を、化合物 (B) 1.88 g (6.7mモル)、3.72ml (33.5mモル) の $\text{Br}-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ 及び炭酸カリウム 4.63 g (33.5mモル) を混合することによって調製した。その混合物を窒素下で 90°C で 12 時間加熱した。その懸濁液を濾過し、そして水 90ml 中、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.09 g、73.6mモル) の溶液を、前記濾液に添加した。その混合物を 2 時間還流した。溶媒を真空下で排除し、そして残留物を最少の水に溶解した。pH を濃塩酸により 3 ~ 4 に調節し、そして無色の化合物が結晶化した。それを煮沸水において容易に再結晶化した。真空下での乾燥の後、白色粉末としての標記化合物 1.05 g を得た。¹³C NMR (D_2O 、320K、強酸 pH、ppm vs TMS) : 174.2, 66.8, 66.6, 58.3, 52.8, 52.1, 49.6, 27.8, 26.9, 26.5. 質量スペクトル (FAB) : m/e 281 (M+H)。



2, 5, 11-トリカルボキシメチル-8-(2'-ヒドロキシエチル)-2, 5, 8, 11-テトラアザビシクロ [10, 4, 0] ヘキサデカン

(A) 3, 10-ジオキソ-8-(2'-ヒドロキシエチル)-2, 5, 8, 11-テトラアザビシクロ [10, 4, 0] ヘキサデカン

5 l の無水アセトニトリルを含む 5 l 三角フラスコ中に、17.4 g (65mモル) の N, N'-ビス(クロロアセチル)-トランス-1, 2-ジアミノシクロヘキサン (例 2 を参照のこと)、6.8 g (65mモル) の 2-(2-アミノエチルアミノ) エタノール及び 130 g (1.23mモル) の炭酸ナトリウムを添加した。その反応混合物を 82°C で、窒素下で 50 時間加熱した。濾過により炭酸ナトリウムを排除した後、アセトニトリルを、その体積が 500ml に減じられるまで、真空下で排除した。沈殿物がすぐに形成し、そして反応混合物を室温で数時間攪拌した。沈殿物を濾過し、そして数 ml のアセトニトリルにより洗浄し、そして真空下で乾燥した。化合物 (A) 8.2 g が白色固体として得られた。

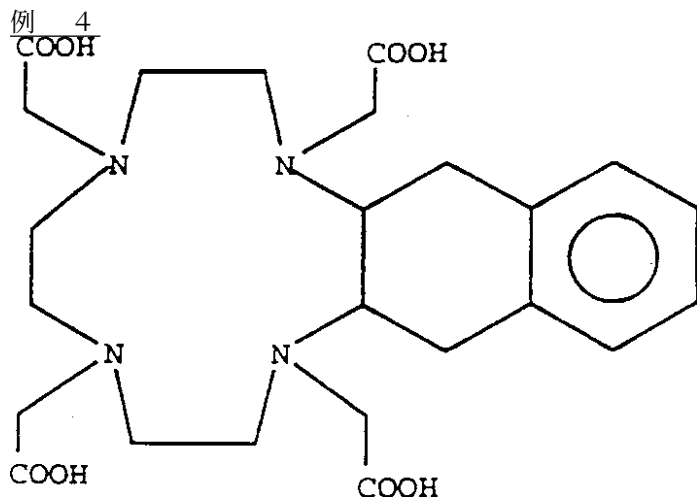
(B) 8-(2'-ヒドロキシエチル)-2, 5, 8, 11-テトラアザビシクロ [10, 4, 0] ヘキサデカン

窒素下での乾燥フラスコ中に、3.00 g (10mモル) の化合物 (A) 及び無水テトラヒドロフラン中、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ の 1 M 溶液 100ml を添加した。その反応混合物を 12 時間還流した。水

を、反応が過剰の $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ により生じなくなるまで滴下した。溶媒を、過剰のフォーム形成を回避するために数mlのメタノールの添加の後、回転蒸発器上で除去した。固体残留物を、pHが12~13に達するまで、 $\text{LiOF} \cdot \text{H}_2\text{O}$ の濃溶液約10mlにより処理した。この水性相を、塩化メチレン100mlにより6度抽出した。抽出物を集め、そして硫酸マグネシウム上で乾燥せしめた。溶媒を真空下で除去し、白色粉末として化合物(B) 2.62 gを得、これは追加の精製を伴わないで次の段階に使用される。

(C) 2, 5, 11-トリカルボキシメチル-8-(2'-ヒドロキシエチル)-2, 5, 8, 11-テトラアザビシクロ[10, 4, 0]ヘキサデカン

氷浴において冷却された水10ml中、プロモ酢酸3.19 g (23mモル)の溶液に、水5 mlに溶解された水酸化ナトリウム0.92 g (23mモル)を、5℃以下の温度を維持しながら添加した。この混合物を、水5 mlに溶解された化合物(B) 1.38 g (5.1mモル)の溶液に添加した。その反応混合物を70~80℃に加熱し、そして水5 ml中、水酸化ナトリウム0.92 g (23mモル)の溶液を、9~10の範囲にpHを維持しながら、滴下した。水酸化ナトリウムの完全な添加の後、反応混合物を70~80℃でさらに12時間、攪拌した。反応混合物を室温にし、そしてpHを、6 Mの塩酸溶液の添加により3にした。その溶液をカチオン交換樹脂(H^+ 形)に適用した。水により洗浄した後、大環状性リガンドを、0.5Mの水性アンモニアにより溶出した。回転蒸発の後、アンモニウム塩として標記化合物1.66 gを得た。酸形を、0.5Mの蟻酸によるアニオン交換カラム(ホルメート形)上での溶出により得た。 ^{13}C NMR (D_2O , 強酸pH, ppm vs TMS): 177.6, 175.4, 170.4, 67.7, 59.9, 57.9, 57.2, 54.9, 53.4, 52.2, 51.9, 49.9, 48.9, 48.3, 26.0-25.6。質量スペクトル(FAB): 酸形での標記化合物、 m/e 445 ($\text{M}+\text{H}$)。



2, 5, 8, 11-テトラカルボキシメチル-14, 15-ベンゾ-2, 5, 8, 11-テトラアザビシクロ[10, 4, 0]ヘキサデカン

(A) 4, 9-ジオキソ-14, 15-ベンゾ-2, 5, 8, 11-テトラアザビシクロ[10, 4, 0]ヘキサデカン

トランス-2, 3-ジアミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンを、Yano, T., Kobayashi, H. and Ueno, K., "Stereospecific syntheses and acid dissociation of 2, 3-diaminotetralins and 2, 3-diamino-trans-decalins", Bull.Chem.Soc.Jpn., 1973 46, 985~990により報告されるようにして調製した。機械的攪拌機及び還流冷却機を備えた2 lのフラスコに、無水アセトニトリル1 l及びトランス-2, 3-ジアミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン5.38 g (33.16mモル)を添加した。N, N'-ジクロロアセチルエチレンジアミン(7.06 g, 33.16mモル)及び無水炭酸ナトリウム64 g (0.60モル)を、前記溶液に添加した。90℃での20時間後、反応混合物を濾過し、そして濾液を、その体積が500mlに減じられるまで、蒸発した。沈殿物が、その溶液を室温で一晩放置した後、ゆっくりと形成した。それを濾過し、そして真空下で乾燥した。収量は5.52 gのカッ色粉末であった。化合物(A)を、50℃で水500mlに前記粉末を添加することによって単離した。カッ色の粘性油状物は溶解せず、そして濾過により排除された。残

る水溶液を、白色結晶が形成されるまで真空下で濃縮した。室温で一晩放置した後、化合物(A) 3.73 gを、濾過により集めた。化合物(A)の単離の後に残る反応混合物を、アセトニトリルの蒸発によりさらに濃縮したが、しかしそれは、ダイマー形(m.p. 230–231°C)のみしか生成しなかった。

(B) 14, 15-ベンゾ-2, 5, 8, 11-テトラアザビシクロ[10, 4, 0]ヘキサデカン

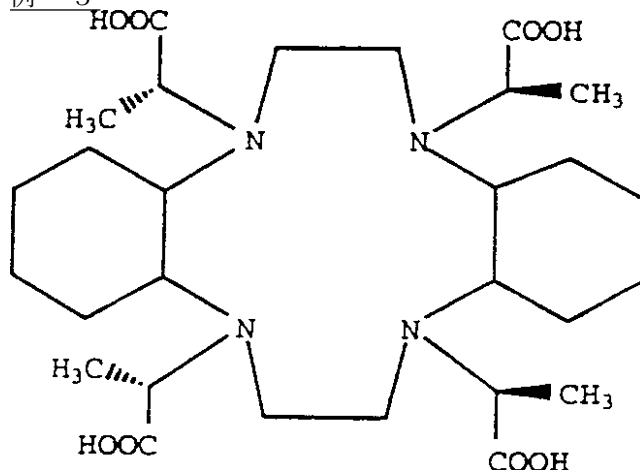
化合物(A)の還元を、無水テトラヒドロフラン中、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ の1 M溶液50mlに窒素スパージ下で1.5 g (4.96mモル)を添加することによって達成した。反応混合物を12時間、煮沸した。反応混合物を氷浴において急冷せしめ、そして水を、水素の発生がもはや観察されなくなるまでゆっくりと添加した。溶媒を回転蒸発器上で除去し、そして残存する固体を6 Mの塩酸50mlに懸濁した。その反応混合物を一晩還流した。揮発物を回転蒸発器上で除去した。過剰の塩酸を、残存する固体を水に溶解し、そしてその溶液を減圧下で蒸発することによって排除した。この工程を3度くり返した。過剰の塩酸の排除の後に得られた固体残留物を水30mlに溶解し、そして $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ の濃溶液を、そのpHが12~13に達するまで添加した。その溶液をジクロロメタン200mlにより抽出した。有機相を、デカントにより分離し、そして乾燥せしめ(硫酸マグネシウム)、濾過し、そして蒸発し、黄色のガラス状固体1.06 gを得た。分析上純粋なサンプルを、塩酸塩としてそのテトラアミンの再結晶化により得た。

(C) 2, 5, 8, 11-テトラカルボキシメチル-14, 15-ベンゾ-2, 5, 8, 11-テトラアザビシクロ[10, 4, 0]ヘキサデカン

ブromo酢酸(7.14 g, 51.4mモル)を、水20mlに溶解し、そして水10ml中、水酸化ナトリウム2.05 g (51.2mモル)の溶液の滴下により、温度を5°C以下に維持しながら、ゆっくりと中和した。その反応混合物を、水10ml中、化合物(B) 2.35 g (8.57mモル)の溶液に添加した。その温度を70~80°Cに上げ、そしてpHを、水酸化ナトリウムの水溶液(2.05 g, 51.42mモル、水10ml)の滴下により9~10の間に維持した。水酸化ナトリウムの添加は5時間後に完結し、そして反応混合物を70~80°Cで一晩放置した。冷却の後、反応混合物の体積を、回転蒸発器上で45mlに減じ、そして塩酸の6 M溶液を、pHが3に低められるまで、滴下した。ベージュ色の沈殿物(3.5 g)がすぐに形成した。それを濾過により集め、水において再結晶化し(無色の針状物)、そして真空下で乾燥せしめた。¹³C NMR

(D_2O 、強塩基媒体、ppm vs TMS) : 182.2, 182.1, 161.9, 161.8, 140.9, 140.3, 129.9, 129.5, 128.8, 128.2, 64.0, 60.7, 59.9, 58.1, 57.3, 56.1, 55.1, 54.9, 51.0, 50.6, 50.4, 46.6, 28.4. 質量スペクトル(FAB) : m/e 507 (M+H)。

例 5



エイコサヒドロジブンゾ[b, h][1, 4, 7, 10]テトラアザシクロドデカン-5, 8, 13, 16-テトラ酢酸

(A) N, N'-(1, 2-シクロヘキシレン)-ビス-(2-クロロアセトアミド)
塩化メチレン(875ml)中、1, 2-ジアミノシクロヘキサン(100 g, 0.88モルの溶液を氷浴において5°Cに冷却した。その反応混合物を、1) 塩化メチレン(1050ml)中、塩化

クロロアセチル (298 g、2.64mモル) の溶液、及び 2) 水 (280ml) 中、炭酸カリウム (279 g、2.02モル) の溶液により同時に処理した。添加の完結の後、その反応混合物を周囲温度でさらに 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過した。この反応を同じ規模でくり返した。濾過の後に残存する固体を上記サンプルと組合し、そして両者を 2 × 1000ml の氷冷却水により洗浄し、白色固体として化合物 (A) 278 g (60%) を得た。

(B) エイコサヒドロジベンゾ [b, h] [1, 4, 7, 10] テトラアザシクロードデカン-6, 15-ジオン

アセトニトリル (3000ml) 中、トランス-1, 2-ジアミノシクロヘキサン (15ml、125 mモル) 及び化合物 (A) (33.4 g、125mモル) の溶液を、炭酸ナトリウム (250 g、2.36mモル) により処理し、そしてその混合物を窒素下で還流加熱した。反応の進行を、所望する生成物に対応する新規ピークの形成と共に、出発材料の消出を示すことによって、HPLCによりモニターした。反応を周囲温度に冷却し、そして濾過し、炭酸ナトリウムを除去した。この溶液を真空下で濃縮し、粗生成物を得、これを無水エタノールから再結晶化し、251~271℃の融点を有する白色固体として、トランス-syn-トランス異性体、化合物 (B) 9.2 g (24%) を得た。

(C) エイコサヒドロジベンゾ [b, h] [1, 4, 7, 10] テトラアザシクロードデカン

新たに蒸着したテトラヒドロフラン (250ml) 中、化合物 (B) (5.1 g、16.5mモル) の懸濁液を、窒素下で 0 °C に冷却し、そしてテトラヒドロフラン (1 M、132ml、132mモル) 中、ジボランの溶液により処理した。添加の完結の後、その反応混合物を、窒素下で一晩、還流加熱した。24時間後、反応混合物を 0 °C に冷却し、そして過剰のジボランを、テトラヒドロフラン (約 100ml) 中、20% 水溶液の滴下により破壊した。溶媒を真空下で除去した。残留物を、6 N の塩酸 132ml により処理し、そして一晩、還流下で加熱した。その混合物を、真空下での乾燥により濃縮した。残留物を水に取り、そして濃水酸化ナトリウムにより pH を 12.5 に調節した。この材料を、塩化メチレンにより抽出し、そして真空下で濃縮し、所望する化合物 (C) を、白色固体として 3.4 g (74%) 得た。

(D) (L) -ベンジル-2-トリフリルオキシプロピオネート

0 °C で窒素下での塩化メチレン (40ml) 中、L-ベンジルラクテート (7.95 g、44.1mモル) 及びピリジン (3.66 g、46.3mモル) の溶液を、注射器を通してトリフリック無水物 (triflic anhydride) (12.44 g、44.1mモル) により処理した。20時間後、シリカゲル TLC をヘキサン：塩化メチレン (1 : 1, v/v) において開始せしめ、これは、単一のスポットの形成及び出発ラクテートの消出を示した。ピリジニウムトリフレートを濾過し、そして濾液を真空下で濃縮し、粗生成物を得た。この材料を、200 g のシリカゲル上でフラッシュし、ヘキサン：塩化メチレン (2 : 1, v/v) により溶出した。生成物を含む画分をプールし、無色の軽い油状物として化合物 (D) 5.4 g (39%) を得た。

(E) エイコサヒドロジベンゾ [b, h] [1, 4, 7, 10] テトラアザシクロードデカン-5, 8, 13, 16-テトラ酢酸、テトラキス-5, 8, 13, 16 (ベンジルオキシカルボニル) メチルエステル

窒素化でのアセトニトリル (25ml) 中、化合物 (C) (1.37 g、4.91mモル) の溶液を、粉末化された炭酸カリウム (3.38 g、24.5mモル) により処理した。その反応混合物を、注射器での滴下により、化合物 (D) (6.75 g、21.6mモル) により処理した。22時間後、反応混合物をアセトニトリル 50ml により希釈し、そして濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残留物を水 100ml に懸濁し、そして塩化メチレン 100ml により 4 度抽出した。有機抽出物を乾燥し (硫酸マグネシウム)、そして真空下で濃縮し、薄い黄色の油状物として生成物 4.6 g (101%) を得た。この材料をシリカゲル 450 g においてフラッシュクロマトグラフィー処理し、ヘキサン：酢酸エチル (3 : 1, v/v) 4 l により溶出し、続いて、ヘキサン：酢酸エチル (1 : 1, v/v) 2 l により溶出した。生成物を含む画分をプールし、粘性の薄黄色の油状物として化合物 (E) 1.62 g (35%) を得た。

(F) エイコサヒドロジベンゾ [b, h] [1, 4, 7, 10] テトラアザシクロードデカン-5, 8, 13, 16-テトラ酢酸

10

20

30

40

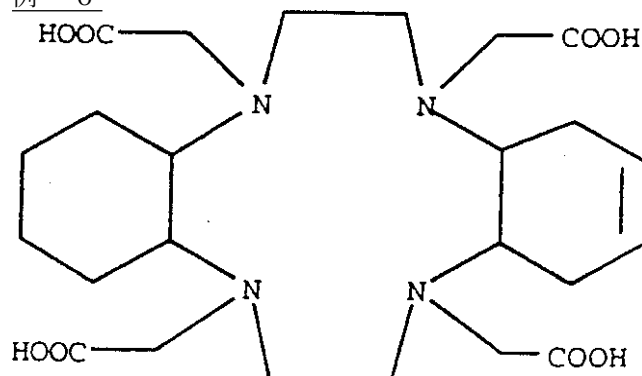
50

メタノール（6 ml）及び 2 M の水性塩酸（2.5 ml）中、化合物（E）の溶液を、10% Pd/C（湿潤、Degussaタイプ）により処理し、そして反応混合物を 1 大気圧下で水素ガスの一定の流れにゆだねた。22 時間後、反応混合物を Celite（R）を通して濾過し、そして 2 M の水性塩酸により洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、そして水から凍結乾燥し、塩酸塩 870 mg（73%）を得た。この材料を、同一の調製からの前の粗生成物 75 mg と組合し、そして得られた固体を水 100 ml に溶解した。この溶液を、濃水酸化アンモニウムにより 7.5 の pH に調節した。得られた溶液を、AG1-X2（ホルメート形）アニオン交換樹脂の 2.5 × 45 cm カラムに適用し、そして水により溶出し、無機塩を除いた。化合物を 2000 ml の水 ~ 2000 ml の 0.2 N 蟻酸のグラジエントにより溶離した。2 種の別々の画分を集め、そして凍結乾燥した：画分 1：425 mg.（理論的に 40%）、HPLC 純度（下記参照）= 99.4%；画分 2：100 mg.（理論的に 10%）、HPLC 純度 = 94.8%。HPLC：滞留時間 = 8.39 分、純度 = 99.4%；条件：カラム：PRP-X-100 5 μ - 100 ° A、250 × 4.6 mm i.d.；溶媒：CH₃CN / 50 mM のリン酸緩衝液、pH 6.2（1：4，v / v）；流速：1.0 ml / 分；検出：UV @ 220 nm。IR：(KBr) 2942 及び 2866（CH 延長）、1723 及び 1623（C = O）cm⁻¹。質量スペクトル：(FAB) 569⁺（M + H）⁺，523⁺（M + H - COOH）⁺，497⁺（M + H - CH（CH₃）COOH）⁺。C₂₈H₄₈N₄O₈ · 2.56 H₂O（614.8）についての分析：

計算値：C 54.70；H 8.71；N 9.11；O 27.48；

実測値：C 54.31；H 8.94；N 8.91。

例 6



1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a, 9, 12, 12 a, 13, 14, 15, 16, 16 a - オクタデカヒドロジベンゾ [b, h] [1, 4, 7, 10] - テトラアザシクロデシン - 5, 8, 13, 16 - テトラ酢酸

(A) トランス - 4 - シクロヘキセン - 1, 2 - ジアミン二塩酸塩

Dewar 冷却器及び隔壁を備えた、オープンで乾燥されたニツ首丸底フラスコに、無水エチルエーテル（50 ml）において、新しく蒸留されたフマリルジクロリド（13.0 ml、110 m モル）の攪拌溶液を、無水窒素雰囲気下で - 50 ° C に冷却した。凝縮されたブタジエン（40 ml）を、前記溶液にカニューレを通して添加し、そしてその反応混合物を室温に暖めた。その溶液を 3 時間、自発的に還流し、この後、過剰のブタジエン及びエチルエーテルを真空下で除去した。無色の油状物を、無水 1, 4 - ジオキサン（50 ml）に溶解し、そして溶液を、アジドトリメチルシラン（34 ml、250 m モル）により処理した。窒素発生、80 ~ 85 ° C の油標を用いて開始され、そして反応混合物を 105 ° C で一晩加熱した。溶液を室温に冷却し、アセトン（75 ml）により希釈し、そして濃塩酸（35 ml）により注意して処理した。ジアミンの塩酸塩を濾過により集め、そしてアセトン及びエチルエーテルにより洗浄した。化合物（A）14.4 g（64.69%）を、白色粉末として得た。

(B) N, N' - (1, 2 - シクロヘキシレン) - ビス - (2 - クロロアセトアミド)

塩化メチレン（438 ml）中、1, 2 - ジアミノシクロヘキサン（50.0 g、438 m モル）の溶液を、0 ~ 5 ° C に冷却し、そして機械攪拌機により激しく攪拌した。それに、塩化メチレン（430 ml）中、塩化クロロアセチル（105 ml、1.28 m モル）の溶液及び水（279 ml）中、炭酸カリウム（139.5 g、1.01 モル）の溶液を、4 時間にわたって添加し、そしてその混合物を室温で一晩、攪拌した。その懸濁液を濾過し、そして固体を氷冷却水により十分に

洗浄し、炭酸カリウムを除去した。濾液における層を分離し、そして有機層を乾燥状態近くに濃縮した。その混合物を濾過し、そして固体を前記のようにして処理した。回収された固体を組合し、そして真空オーブンにおいて50℃で五酸化リン上で乾燥せしめた。化合物(B)の収量は、白色固体として109.77 g (93.84%)であった。

(C) 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a, 9, 12, 12 a, 13, 14, 15, 16, 16 a-オクタデカヒドロジベンゾ [b, h] [1, 4, 7, 10] -テトラアザシクロド
デシン-6, 15-ジオン

アセトニトリル (3750ml) に化合物 (B) (33.4 g、125mモル)、化合物 (A) (23.1 g、125mモル、塩酸塩) 及び無水炭酸ナトリウム (250 g、2.36mモル) を含む懸濁液を激しく攪拌し、そして26時間、還流した。冷去後、炭酸ナトリウムを濾過により除去し、そして濾液を減圧下で蒸発乾燥せしめた。固体残留物 (22.1 g) を、エタノール (150ml) から再結晶化し、そして2種の異性体を含む材料7.95 gを得た。単一の純粋な異性体 (1.28 g) を、第2の再結晶化段階により得た。元の母液は、1.97 g以上の異性体材料を供給した。第2の結晶化からの母液を真空下で乾燥し、そして第2の結晶収穫物と組合した。材料 (3.22 g) の一部を、溶出液として塩化メチレン:メタノール (4:1 v/v) を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、純粋な生成物をさらに2.104 g (65%の回収率) で得た。その収量は混合された異性体生成物9.92 g (26%) であった。

(D) 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a, 9, 12, 12 a, 13, 14, 15, 16, 16 a-オクタデカヒドロジベンゾ [b, h] [1, 4, 7, 10] テトラアザシクロド
デシン-三塩酸塩

テトラヒドロフラン (100ml) に化合物 (C) (3.45 g、11.3mモル) 及び1 MのLAH (40 ml) を含む混合物を、無水窒素雰囲気下で21時間、還流した。溶液を冷却し、そして過剰のLAHを、Rochelles塩 (10ml) の飽和水溶液の注意した添加により分解した。無水エタノール (50ml) を、その懸濁液に添加し、そしてその混合物を一晩還流した。濾過の後、フィルターケーキにおける残留生成物を、熱エタノール (2×100ml) により固体を処理することにより抽出した。濾液を組合し、そして蒸発し、カッ色の塊状物4.0 gを得た。アセトニトリルからの結晶化は、エチルエーテルに溶解されるオフホワイト色の結晶を付与し、そしてヘキサンにより洗浄した。この材料 (400mg、1.6mモル) の一部を、メタノール性塩酸 (7ml) による処理により塩酸塩に転換した。

(E) 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a, 9, 12, 12 a, 13, 14, 15, 16, 16 a-オクタデカヒドロジベンゾ [b, h] [1, 4, 7, 10] テトラアザシクロド
デシン-5, 8, 13, 16-テトラ酢酸

粗化合物 (D) (1.05 g、3.77mモル)、無水炭酸カリウム (2.61 g、18.8mモル) 及びt-ブチルプロモアセテート (3.23 g、16.6mモル) を含む混合物を、50~50℃で一晩、無水窒素雰囲気下で加熱した。冷却の後、その反応混合物を、アセトニトリル (10ml) により希釈し、濾過し、そしてフィルターケーキを、追加の10mlのアセトニトリルにより洗浄した。濾液を組合し、そして蒸発を減圧下で行なった。残留物を水 (25ml) に懸濁し、そして塩化メチレン (4×10ml) により抽出した。有機層をブライン (40ml) により洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発乾燥し、粗テトラエステル2.35 gを得た。粗テトラエステルの保護解除を、無水窒素雰囲気下で、アニゾール (12ml) 及びTFA (100 ml) により前記エステルを一晩処理することにより達成した。TFAを真空下で除去し、そして残留物を水にくり返して溶解し、そしてその溶液が曇りを有さなくなるまで、減圧下で濃縮した。粗生成物 (2.0 g) を、水 (50ml) に溶解し、pH7.0に中和し、そしてAG-1 (1.5×30cm、ホルメート) アニオン交換クロマトグラフィーにより精製した。カラムを、蟻酸の線状グラジエント (0~0.2Nの蟻酸、それぞれ2 l) により洗浄し、そして生成物を約0.05Nの蟻酸で溶出した。純粋な生成物を含む画分を組合し、蒸発乾燥し、水に溶解し、そして凍結乾燥し、標記化合物541mg (45%) を、ふんわりした白色材料として得た。HPLC: カラム: PRPX-100、5 µ、250×4.6mm。条件: 50mMのNaH₂PO₄ (pH6.2) 中、20%CH₃CN; 流速: 1.0ml/分; 検出器: 220nmでのUV; tr=7.31分。IR (KBr, cm⁻¹): 2940 (CH延長); 1717 (C=O延長); 1636 (C=C延長)。MS (PPINCI NH₃/dep 100, m

10

20

30

40

50

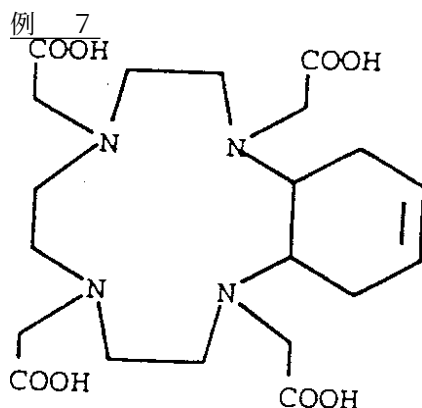
／z) : 511 (M+H)⁺。

C₂₄H₃₈N₄O₈ · 2.28H₂Oについての

計算値 : C 52.26 ; H 7.78 ; N 10.16 ; O 29.81

実測値 : C 52.27 ; H 7.84 ; N 10.01 ; H₂O 7.44%

(脱着KF)。



2, 5, 8, 11-テトラカルボキシメチル-2, 5, 8, 11-テトラアザ-ビシクロ [10, 4, 0] ヘキサデカ-14-エン

(A) 4, 9-ジオキソ-2, 5, 8, 11-テトラアザ-ビシクロ [10, 4, 0] ヘキサデカ-14-エン

トランス-4-シクロヘキセン-1, 2-ジアミンの合成は、Witiak et al. (J. Med. Chem. 1987, 30, 1327-1336) に報告されている。トランス-4-シクロヘキセン-1, 2-ジアミン (9.25 g, 82.5mモル) 及びN, N'-ジクロロアセチレンジアミン (17.55 g, 82.5mモル) を、アセトニトリル2700mlに溶解した。無水炭酸ナトリウム (158 g, 1.5モル) を前記溶液に添加し、そしてその混合物を23時間、還流した。冷却の後、不溶性塩を濾過し、そして濾液を乾燥せしめた。固体残留物を約20mlの熱エタノールにおいて再結晶化した。融点 : 203~205°C。

(B) 2, 5, 8, 11-ビシクロ [10, 4, 0] ヘキサデカ-14-エン

化合物 (A) (0.8 g, 3.17mモル) を、乾燥され、そして水素化リチウムアルミニウム上で蒸留されたジグリム (diglyme) 100mlに窒素化で添加した。前記化合物は、温度が高められる場合に溶解した。水素化リチウムアルミニウム (3.91 g, 0.1モル) を、温溶液に添加し、そしてその温度を100°Cに高めた。反応混合物を15日間攪拌した。冷却の後、過剰の水素化物を、酢酸エチル及び水の注意した添加により破壊した。不溶性材料を濾過し、そして水及びエタノールにより洗浄した。溶媒を80°Cで真空下で排除した。残留物を、6 Mの塩酸に溶解し、そしてその溶液を回転蒸発器上で乾燥せしめた。残留物をエタノール約20mlに添加した。懸濁液を1時間還流し、そして次に、4°Cで一晩維持した。沈殿物を濾過し、そして真空下で乾燥せしめた。遊離アミンを、トリクロロメタンにその塩酸塩を添加することによって得、そして無水アンモニアにより飽和した。懸濁液を一晩攪拌し、そして不溶性塩化アンモニウムを濾過した。溶媒を排除し、そして粘性液体が残った。質量スペクトル : (FAB、3-ニトロベンジルアルコールにおけるサンプル) : m/e 225 (M+H)。

(C) 2, 5, 8, 11-テトラカルボキシメチル-2, 5, 8, 11-テトラアザ-ビシクロ [10, 4, 0] ヘキサデカ-14-エン

ブromo酢酸 (0.63 g, 4.5モル) を水に溶解し、そして水酸化ナトリウムの水溶液 (0.18 g, 4.55mモル、水2mlにおいて) により、5°C以下でゆっくりと中和した。この溶液を、水3ml中、化合物 (B) (0.17 g, 0.76mモル) の溶液に添加した。その反応混合物を70~80°Cで加熱し、そして水酸化ナトリウムの溶液 (0.18 g, 4.55mモル、水2mlにおいて) を、9~10の間にpHを維持するために5時間にわたって滴下した。攪拌を、80°Cで一晩続けた。pHを、濃塩酸により3に下げ、そして反応混合物を空気の流れ下でゆっくりと濃縮した。標記化合物はゆっくりと結晶を形成し、そして少量の水において再結晶化した

10

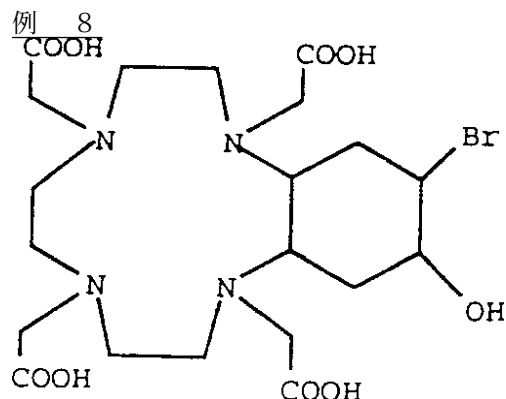
20

30

40

50

。収率：45%、0.15 g. ^{13}C NMR (D_2O 、プロトン化された形)：177.6, 177.0, 173.0, 172.8, 127.5, 124.7, 64.5, 58.4, 57.3, 57.0, 55.7, 53.6, 52.5, 52.4, 50.2, 48.8, 47.6, 26.0, 25.4. 質量スペクトル (3-ニトロベンジルアルコールにおけるサンプル)：m/e 479 (M+Na), 501 (M-H+2 Na)。



10

2, 5, 8, 11-テトラカルボキシメチル-16 (14) -ブromo-14 (16) -ヒドロキシ-2, 5, 8, 11-テトラアザビシクロ [10. 4. 0] ヘキサデカン

例 7 の化合物の二塩酸塩 (0.2 g、0.38 mモル) を、水 4 ml に溶解し、そして pH を 6 に調節した。N-ブromosuccinimide (0.07 g、0.38 mモル) を、この溶液に 10°C で添加した。反応混合物を、N-ブromosuccinimide が完全に溶解するまで、10°C で 1 時間攪拌した。透明な溶液を 4°C で一晩維持した。溶媒を回転蒸発器上で及び暗室において除去した。固体残留物を最少量のメタノールに溶解し、そしてアセトンを、溶液がわずかに曇るまで添加した。その化合物を、4°C で一晩、結晶化するまで放置し、そして暗室において濾過により集めた。収率：45%。 ^{13}C NMR (D_2O 、プロトン化された形)：179.2, 178.6, 173.1, 172.5, 71.6, 63.2, 62.8, 58.5, 58.4, 57.2, 56.7, 56.0, 53.7, 52.9, 52.6, 51.7, 50.2, 49.4, 48.0, 47.7, 29.2, 28.9, 27.8, 27.1

20

質量スペクトル：(3-ニトロベンジルアルコールにおけるサンプル)：m/e 575 及び 577 (M+Na), 597 及び 599 (M-H+2 Na)。

例 9

例 1 ~ 8 に報告されたリガンドのガドリニウム (III) 錯体

30

すべてのガドリニウム (III) 錯体を、水中、三塩化ガドリニウム及び例 1 ~ 8 に報告されるリガンドの 1 種の理論的混合物の pH を調節することによって調製した。錯化反応を約 3 の pH で開始せしめ、そしてその溶液を、水酸化ナトリウムの希釈水溶液の数滴のそれぞれの添加の前、約 10 分間 60°C に加熱した。水酸化ナトリウムの添加を、pH が 6.5 に達した時に停止せしめた。錯化反応を、3 ~ 4 時間で錯化した。個々の溶液を濃縮し、そして生成物を分離用 HPLC により精製した。適切な画分の蒸発が無色の固形物を生成せしめた。

フロントページの続き

- (72)発明者 デスル, ジャンーフランソワ
ベルギー国 ベー—4000 アングルール, アレ デ ルージェーゴルジェ, 11
- (72)発明者 ツィードル, マイケル エフ.
アメリカ合衆国, ニュージャージー 08540, プリンストン, ライブラリー プレイス 72
- (72)発明者 ラツェップ, ピーター シー.
アメリカ合衆国, ニュージャージー 08690, ハミルトン スクエア, マリオ ドライブ 24
- (72)発明者 ワグラー, トーマス アール.
アメリカ合衆国, ニュージャージー 08540, プリンストン, クラリッジ コート #12101
- (72)発明者 マリネリー, エドマンド アール.
アメリカ合衆国, ニュージャージー 08648, ローレンスビル, クリブデン コート 27

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 特表昭62-503034 (JP, A)
特開平4-154729 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D257/00 - 257/12
REGISTRY(STN)
CA(STN)