

(ここで、 R_2 は、 $(C_1 - C_5)$ - アルキル - $(C_6 - C_{10})$ - アリール (場合により 1 個以上のハロゲン原子、OH 及び $(C_1 - C_5)$ - アルキル基で置換されている) であり；

R_3 は、 $(C_6 - C_{10})$ アリール (場合により 1 個以上のハロゲン原子、OH 及び / 又は $(C_1 - C_5)$ - アルキル基で置換されている) であり；

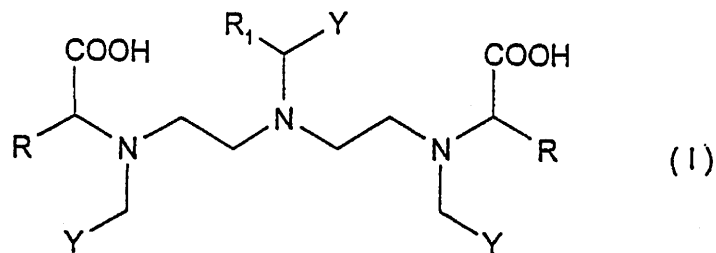
m は、1 ~ 5 の範囲である)

R_1 は、 R と同じ意味であってよい (ただし、 Y が、 $PO(OH)_2$ であるとき、 R_1 は、 H 、 $(CH_2)_mNH_2$ 、又は $(CH_2)_mCOOH$ 若しくはそのアミノ誘導体から選択され、そして 3 個の Y 基がすべて $PO(OH)_2$ のとき、2 個の R 基及び R_1 は同時に H ではない)

で示される化合物。

【請求項 2】 前記式 (I) の化合物

【化 1】



〔式中、

Y は、 $COOH$ 基又は $PO(OH)_2$ 基であり (ただし、少なくとも 1 つの Y 基は、 $PO(OH)_2$ である)、

R は、水素原子、又は $-(CH_2)_m-O-R_2$ 、 $(C_1 - C_5)$ - アルキル - $(C_6 - C_{10})$ - アリール若しくは $(C_1 - C_5)$ - アルキル - ヘテロアリールであり、このアリール若しくはヘテロアリール残基は、場合により 1 個以上のハロゲン原子、OH 基、アルキル ($C_1 - C_5$) 基及び / 若しくは OR_3 基で置換されている、1 個若しくは 2 個の縮合環を含み、

(ここで、 R_2 は、 $(C_1 - C_5)$ - アルキル - $(C_6 - C_{10})$ - アリール (場合により 1 個以上のハロゲン原子、OH 及び $(C_1 - C_5)$ - アルキル基で置換されている) であり；

R_3 は、 $(C_6 - C_{10})$ アリール (場合により 1 個以上のハロゲン原子、OH 及び / 又は $(C_1 - C_5)$ - アルキル基で置換されている) であり；

m は、1 ~ 5 の範囲である)

R_1 は、 R と同じ意味であってよい (ただし、 Y が、 $PO(OH)_2$ であるとき、 R_1 は、 H 、 $(CH_2)_mNH_2$ 、又は $(CH_2)_mCOOH$ 若しくはそのアミノ誘導体から選択される) と、

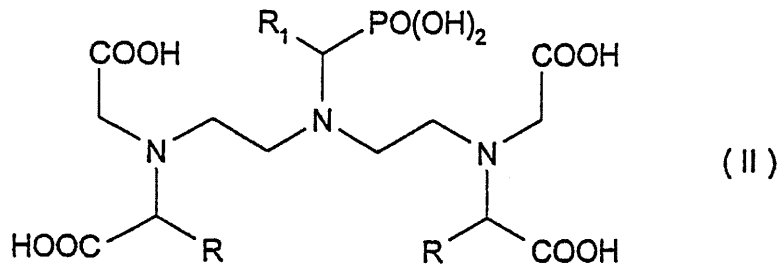
20 ~ 31 の間、39、42、43、44、49、及び 57 ~ 83 の間の範囲の原子番号を有する金属元素のイオンとのキレート化された錯体、

並びにそれらの

第 1 級、第 2 級、第 3 級アミン若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、又はカチオンが、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム若しくはその混合物から選択される無機塩基との塩。

【請求項 3】 式 (II)：

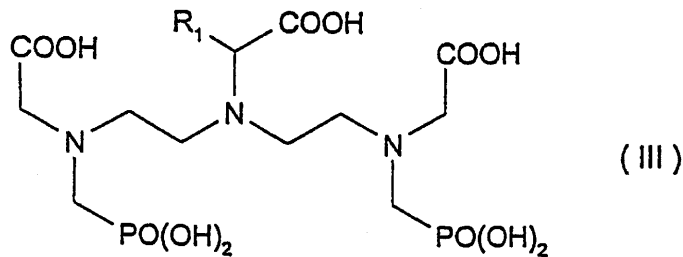
【化 2】



〔式中、R 及び R₁ は、上記と同義である〕で示される、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】 式 (III) :

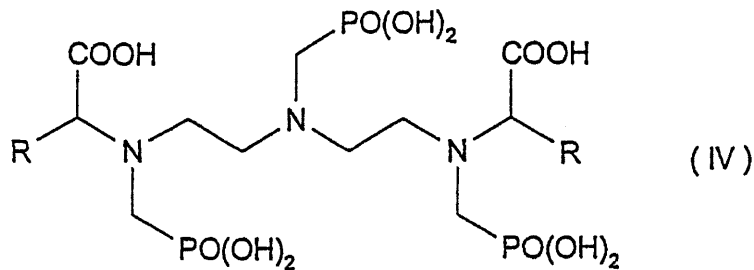
【化 3】



〔式中、R₁ は、上記と同義である〕で示される、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 5】 式 (IV) :

【化 4】



〔式中、R は、上記と同義である〕で示される、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 6】 R 又は R₂ が、ベンジル、フェネチル、又はナフチルメチルから選択される (C₁ - C₅) - アルキル - (C₆ - C₁₀) - アリール〔ここで、アリール残基は、場合により 1 個以上のハロゲン原子又は OR₃ 基 (ここで、R₃ は、上記と同義である) で置換されている〕である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】 R が、ピリジルメチル又はインドリルメチルから選択される (C₁ - C₅) - アルキル - ヘテロアリールである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】 N, N - [(ホスホノメチルイミノ)ジ - 2, 1 - エタンジイル]ビス〔N - カルボキシメチル - L - フェニルアラニン〕;

〔4S - (4R^{*}, 12R^{*})〕 - 4 - カルボキシ - 5, 11 - ビス(カルボキシメチル) - 1 - フェニル - 12 - [(フェニル - メトキシ)メチル] - 8 - (ホスホノメチル) - 2 - オキサ - 5, 8, 11 - トリアザトリデカン - 13 - 酸;

N, N - [(ホスホノメチルイミノ)ジ - 2, 1 - エタンジイル]ビス〔N - カルボキシメチル - L - トリプトファン〕;

N, N - ビス〔2 - [(カルボキシメチル)(ホスホノメチル)アミノ]エチル〕 - O - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 3, 5 - ジョード - L - チロシン;

N, N - [(ホスホノメチルイミノ)ジ - 2, 1 - エタンジイル]ビス〔N - (カル

ボキシメチル) - グリシン] ;

N, N - [(ホスホノメチルイミノ)ジ - 2, 1 - エタンジイル]ビス[N - (ホスホノメチル) - グリシン]ガドリニウム錯体 ;

N, N - [[[3 - カルボキシ - 1 - ホスホノプロピル] イミノ] ジ - 2, 1 - エタンジイル] ビス [N - (カルボキシメチル) グリシン] ;

4 - フェニル - N - [trans - 4 - [[[4 - [ビス [2 - [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] アミノ] - 1 - オキソ - 4 - ホスホノブチル] アミノ] メチル] シクロヘキシルカルボニル] - L - フェニルアラニン ;

(3 , 5 , 7 , 12) - 3 - [[4 - [ビス [2 - [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] アミノ] - 1 - オキソ - 4 - ホスホノブチル] アミノ] - 7 , 12 - ジヒドロキシコラン - 24 - 酸 ;

N, N - [[[3 - アミノ - 1 - ホスホノプロピル] イミノ] ジ - 2, 1 - エタンジイル] ビス [N - (カルボキシメチル) グリシン]

から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】 Gd (3^{+})、Dy (3^{+})、Fe (3^{+})、Fe (2^{+}) 及び Mn (2^{+}) から選択される金属イオンとのキレート錯体の形態である、請求項 2 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】 生理学的に許容しうる塩形成有機塩基が、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, N - ジメチルグルカミン、N - メチルグルカミン、リシン、アルギニン、オルニチンから選択される、請求項 2 ~ 9 記載の化合物。

【請求項 11】 100 ns 以下の M 値を有する、請求項 9 記載の化合物。

【請求項 12】 10 ~ 100 ns の範囲の M 値を有する、請求項 11 記載の化合物。

【請求項 13】 20 ~ 50 ns の範囲の M 値を有する、請求項 12 記載の化合物。

【請求項 14】 式 (II) (ここで、 R_1 は、H であり、そして R は、請求項 1 と同義である) を有する、請求項 3 記載の化合物の製造方法であって、

a) 適切なアミノ酸のエステル化 ;

b) 適切なプロモ酢酸エステルと反応させることによる、工程 a) からのエステルの N - アルキル化 ;

c) プロモエタノール、トリフルオロメタンスルホン酸無水物及び 2, 6 - ルチジンから調製されるトリフルオロメタンスルホン酸 2 - プロモエチルエステルと反応させることによる、工程 b) からの中間体のプロモアルキル化 ;

d) トリベンジルヘキサヒドロトリアジンと適切な垂リン酸ジアルキルとの直接縮合、及びこれに続く縮合生成物の接触水素化による脱ベンジル化による、アミノメチルホスホン酸ジエチルエステルの調製 ;

e) 工程 c) からの中間体と反応させることによる、アミノメチルホスホン酸ジエチルエステルのビスアルキル化、及びヘキサエステルの単離 ;

f) ヘキサエステルの酸性官能基の脱保護、及び酸キレート化剤の単離を含むことを特徴とする方法。

【請求項 15】 工程 c) からのプロモアルキル誘導体が、あるいは対応するヒドロキシ誘導体から出発して、適切な臭素化剤と反応させることにより調製される、請求項 14 記載の方法。

【請求項 16】 式 (II) (ここで、R は、H であり、そして R_1 は、請求項 1 と同義である) を有する、請求項 3 記載の化合物の製造方法であって、

a) 無水フタル酸とジエチレントリアミンとを酢酸中で反応させることによる、2, 2 - (イミノジ - 2, 1 - エタンジイル)ビス - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオンの調製 ;

b) 3 - ベンジルオキシカルボニルプロピオンアルデヒドと適切な有機媒体中で反応させ、次に垂リン酸トリス (tert - ブチル) と反応させることによる、工程 a) からのビス

- フタルイミド誘導体の N - アルキル化 ;
- c) フタル酸基の脱離 ;
- d) 適切なハロ酢酸エステルと反応させることによる、工程 c) からのジアミンの N - アルキル化 ;
- e) d) からの中間体の接触水素化による脱ベンジル化、及びヘキサエステルモノカルボン酸誘導体の単離 ;
- f) e) からのヘキサエステルモノカルボン酸中間体と適切なアミノ化合物との反応、及び対応するアミドの単離 ;
- g) ヘキサエステルの酸性官能基の脱保護、及び酸キレート化剤の回収を含むことを特徴とする方法。

【請求項 17】 式 (III) を有する、請求項 4 記載の化合物の製造方法であって、

- a) 適切に活性化された亜リン酸ビス tert - ブチルとアミンールとを反応させ、適切な酸水溶液での処理によって、生じるトリメチルシリル誘導体に対応するヒドロキシ誘導体に直接変換することによる、アミノメチルホスホン酸ビス tert - ブチルエステル (ビス - N - アルキル) 誘導体の調製 ;
- b) 工程 a) からの中間体の接触水素化 ;
- c) 適切なハロ酢酸エステルと反応させることによる、工程 b) から生じる化合物の N - アルキル化 ;
- d) メタンスルホニルクロリド及び適切な臭素化剤と反応させることによる、対応するプロモ誘導体への工程 c) からのアミノアルコールの変換 ;
- e) 工程 d) からのプロモ誘導体と適切にエステル化された便利なアミノ酸との縮合、及びポリエステル回収 ;
- f)ポリエステルの酸性官能基の脱保護、及びキレート化剤の回収を含むことを特徴とする方法。

【請求項 18】 合成工程 a) において、ホスホン酸 tert - ブチルエステルが、Me₃SiCl で活性化される、請求項 17 記載の方法。

【請求項 19】 工程 a) におけるアミノメチルホスホン酸ビス tert - ブチルエステル (ビス - N - アルキル) 誘導体の合成が、触媒量のランタニドトリフラートにより触媒化される、請求項 17 記載の方法。

【請求項 20】 使用されるランタニドトリフラートが、イッテルビウムトリフラートである、請求項 19 記載の方法。

【請求項 21】 診断的用途のための、請求項 2 ~ 13 のいずれか 1 項記載の錯体化合物。

【請求項 22】 適切な担体との混合物として、請求項 2 ~ 13 のいずれか 1 項記載のキレート錯体化合物を含むことを特徴とする、造影画像診断用薬剤組成物。

【請求項 23】 MRI による、人体又は動物体の臓器及び / 又は組織のイメージング用診断処方調製のための、請求項 2 ~ 13 記載のキレート錯体化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、常磁性の 2 価及び 3 価の金属イオンをキレート化できる新しい化合物、該金属イオンとのそのキレート、並びに磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging) (MRI) における造影剤 (contrast agent) としてのその使用に関する。

【0002】

放射線科医の観点から、健常組織と罹患組織の間のより良好なコントラスト増強を意味する放射線画像の改善は、適切な外来物質の事前投与により得ることができる診断の助けになると考えられる。

【0003】

これらの物質は、検査下の組織に属する水のプロトンの、緩和性 (このようなプロトンが外部磁場に曝されるとき) として知られている、特定の性状の有意な変性を引き起こす。

【 0 0 0 4 】

これらの物質は、MRI用の造影剤として知られている。線状及び環状ポリアミノポリカルボン酸リガンドと常磁性金属との多数のキレート錯体が、MRI造影剤として有用であることが知られている。

【 0 0 0 5 】

該化合物は、一般に2つの基本的なポリアミノポリカルボン酸構造、即ち、ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)及び1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸(DOTA)に由来する。

【 0 0 0 6 】

本発明の化合物は、キレート化剤構造における結合部位の1つとして、少なくとも1つのホスホン酸残基を含むことを特徴とする、新規なポリアミノ誘導体である。

【 0 0 0 7 】

緩和性(r_{1p})は、ビシナルプロトンの核磁気緩和速度を増大させる能力を特徴とする、常磁性錯体の固有特性である。 $q \geq 1$ (ここで、 q は、配位水分子の数である)であるGd(III)キレートの場合に、溶媒の水プロトンに関して観測される緩和の増大への顕著な寄与は、結合水の分子と残りの溶媒の分子との間の交換に由来する(S. Aimeら, Chem. Soc. Rev., 1998, 27, 19)。

【 0 0 0 8 】

この寄与(r_{1p}^{is})は、以下の方程式:

【 0 0 0 9 】

【数1】

$$r_{1p}^{is} = \frac{1.8 \cdot 10^{-5} q}{(T_{1M} + \tau_M)}$$

【 0 0 1 0 】

により、配位球面内部に配位している水分子のプロトンの緩和時間(T_{1M})及び滞留時間(τ_M)に関係づけられる。

【 0 0 1 1 】

T_{1M} は、配位水のプロトンの滞留時間 τ_M 及び金属イオンの電子緩和時間 τ_S を通じて、常磁性種の再配向からの寄与 R を受ける。更に r_{1p}^{is} は、 $T_{1M} > \tau_M$ (高速交換条件)であり、かつ T_{1M} が可能な限り短いときに、最大である。

【 0 0 1 2 】

臨床実務において従来使用される磁場の値での r_{1p} の顕著な増大は、種々の方法で、主として分子タンピングを減少させ、その結果の r_{1p} の増大により、今日までに達成されている。しかし、水分子の滞留時間 τ_M により引き起こされる限定作用のため、期待される r_{1p} の増大は未だ観測されていない。約30nsの τ_M 値だけが、 r_{1p} の増大により誘導される T_{1M} の減少を完全に活用することを可能にするため、このパラメーターの微調整は、MRI分野における現在の研究の主要な対象になっている。こういう理由で、ランタニド(III)錯体における水分子の交換速度値は、新規なMRI造影剤の開発において最も重要である。実際、Gd(III)錯体に配位している水分子の滞留時間は、これが、核-電子双極性相互作用に直接寄与し、かつ溶媒の水分子への常磁性作用の転移効率を制御するため、特に重要な役割を演じる。

【 0 0 1 3 】

一般にポリアミノポリカルボン酸誘導体を含む、上記引用先行技術の造影剤は、一般に200~2500nsの間に含まれる τ_M 値を示しているが、このような値は、30nsという最適値よりも有意に高い。

【 0 0 1 4 】

上記パラメーターの最適化及び協調化は、新規なMRI造影剤の開発に従事する誰にと

っても、未だ非常に重要な目標である。

【0015】

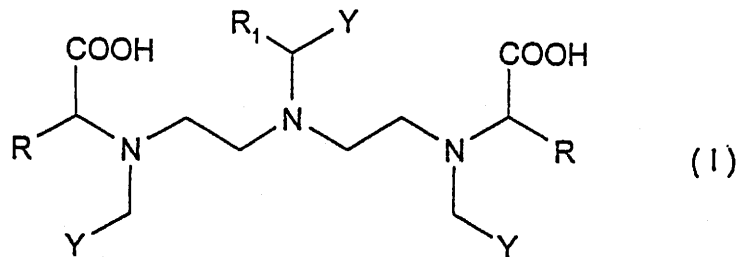
本発明は、キレート化剤の構造における結合部位として少なくとも1つのホスホン酸残基を含むことを特徴とする、プロトン交換速度の増大を引き起こすことができ、よって有利には M 値が低い、ポリアミノ誘導体に関する。

【0016】

更に詳細には、本発明の目的は、ラセミ体及び光学活性体両方の、式(I)：

【0017】

【化5】



【0018】

〔式中、

Yは、COOH基又はPO(OH)₂基であり(ただし、少なくとも1つのY基は、PO(OH)₂である)、

Rは、水素原子、又は-(CH₂)_m-O-R₂、(C₁-C₅)-アルキル-(C₆-C₁₀)-アリール若しくは(C₁-C₅)-アルキル-ヘテロアリールであり、このアリール若しくはヘテロアリール残基は、場合により1個以上のハロゲン原子、OH基、アルキル(C₁-C₅)基及び/若しくはOR₃基で置換されている、1個若しくは2個の縮合環を含むことを特徴とするが、ここで、

R₂は、(C₁-C₅)-アルキル-(C₆-C₁₀)-アリール(場合により1個以上のハロゲン原子、OH及び(C₁-C₅)-アルキル基で置換されている)であり；

R₃は、(C₆-C₁₀)アリール(場合により1個以上のハロゲン原子、OH及び/又は(C₁-C₅)-アルキル基で置換されている)であり；

mは、1~5の範囲であり；

R₁は、Rと同じ意味であってよい(ただし、Yが、PO(OH)₂であるとき、R₁は、H、(CH₂)_mNH₂、(CH₂)_mCOOH又はそのアミノ誘導体から選択される)〕で示される非環式ポリアミノ誘導体キレート化剤である。

【0019】

本発明の更なる目的は、該式(I)の化合物と、20~31の間、39、42、43、44、49、又は57~83の間の範囲の原子番号を有する金属元素の2価及び3価イオンとのキレート、並びに第1級、第2級、第3級アミン若しくは塩基性アミノ酸から選択される生理学的に適合性の有機塩基との、又はカチオンが、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム若しくはその混合物から選択される無機塩基とのその塩である。

【0020】

本発明の更なる目的は、MRIの使用による、人体又は動物体の臓器及び/又は組織のイメージング用製剤の調製のための、式(I)の化合物、常磁性金属とのその錯体及び生理学的に適合性のその塩の使用である。

【0021】

(C₁-C₅)-アルキル-(C₆-C₁₀)-アリール基の例は、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチルを含むことを特徴とし、ここでアリール残基は、場合により1個以上のハロゲン原子又はOR₃基(ここで、R₃は、上記と同義である)で置換されている。

【0022】

(C₁ - C₅) - アルキル - ヘテロアリール基の例は、ピリジルメチル又はインドリルメチルを含むことを特徴とする。

【0023】

(C₆ - C₁₀) アリール基の例は、場合により1個以上のハロゲン原子、OH及び/又は(C₁ - C₅) - アルキル基で置換されている、フェニル又はナフチルを含むことを特徴とする。

【0024】

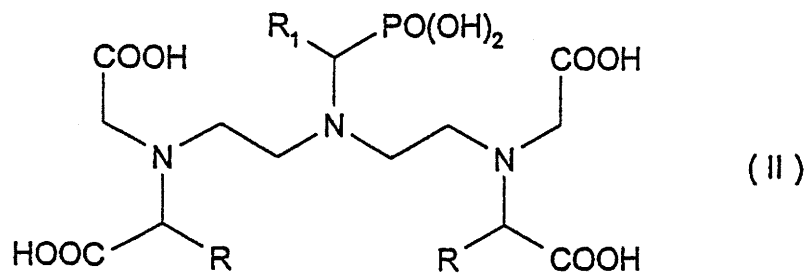
(C₁ - C₅) - アルキル基の例は、好ましくはメチル、エチル、イソプロピルを含むことを特徴とする。

【0025】

好ましいものは、式(II)：

【0026】

【化6】



【0027】

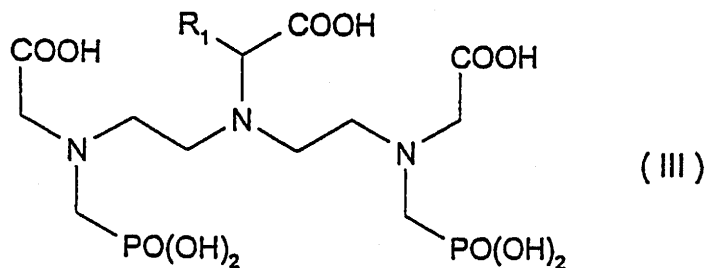
〔ここでは、4個の脇のカルボン酸基及び中央のホスホン酸基が存在し、そして式中、R及びR₁は、上記と同義である〕で示される化合物である。式(II)の化合物の中で、特に好ましいものは、R₁が、水素原子であり、そしてRが、全ての前述の意味を想定できるものである。

【0028】

また好ましいものは、式(III)：

【0029】

【化7】

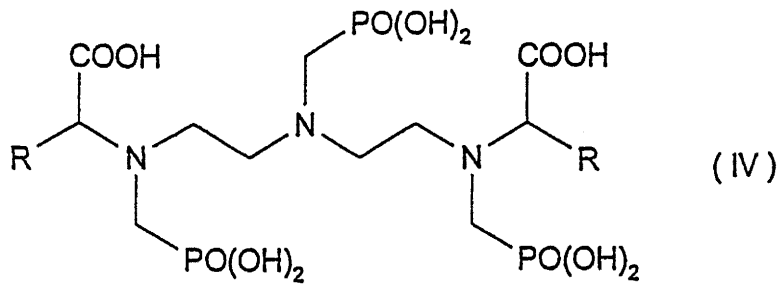


【0030】

〔ここでは、2個の脇のホスホン酸基及び3個のカルボン酸基が存在し、そして式中、R₁は、上述の全ての値をとる〕で示される化合物、並びに一般式(IV)：

【0031】

【化8】



【0032】

〔ここでは、3個のホスホン酸基及び2個のカルボン酸基が存在し、そして式中、Rは、上述の値をとる〕で示される化合物である。

【0033】

特に好ましいものは、以下の化合物：

N, N - [(ホスホノメチルイミノ)ジ - 2, 1 - エタンジイル]ビス〔N - カルボキシメチル - L - フェニルアラニン〕；

〔〔4S - (4R⁺, 12R⁺)〕 - 4 - カルボキシ - 5, 11 - ビス(カルボキシメチル) - 1 - フェニル - 12 - [(フェニル - メトキシ)メチル] - 8 - (ホスホノメチル) - 2 - オキサ - 5, 8, 11 - トリアザトリデカン - 13〕酸；

N, N - [(ホスホノメチルイミノ)ジ - 2, 1 - エタンジイル]ビス〔N - カルボキシメチル - L - トリプトファン〕；

N, N - ビス〔2 - [(カルボキシメチル)(ホスホノメチル)アミノ]エチル〕 - O - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3, 5 - ジョード - L - チロシン；

N, N - [(ホスホノメチルイミノ)ジ - 2, 1 - エタンジイル]ビス〔N - (カルボキシメチル) - グリシン〕；

N, N - [(ホスホノメチルイミノ)ジ - 2, 1 - エタンジイル]ビス〔N - (ホスホノメチル)グリシン〕ガドリニウム錯体；

N, N - [(〔3 - カルボキシ - 1 - ホスホノプロピル〕イミノ)ジ - 2, 1 - エタンジイル]ビス〔N - (カルボキシメチル)グリシン〕；

4 - フェニル - N - [trans - 4 - [(〔4 - [(ビス〔2 - [(ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル)アミノ] - 1 - オキソ - 4 - ホスホノブチル)アミノ]メチル)シクロヘキシルカルボニル] - L - フェニルアラニン；

(3, 5, 7, 12) - 3 - [(〔4 - [(ビス〔2 - [(ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル)アミノ] - 1 - オキソ - 4 - ホスホノブチル)アミノ] - 7, 12 - ジヒドロキシコラン - 24 - 酸；

N, N - [(〔3 - アミノ - 1 - ホスホノプロピル〕イミノ)ジ - 2, 1 - エタンジイル]ビス〔N - (カルボキシメチル)グリシン〕；

並びにその常磁性キレート錯体及び生理学的に適合性のその塩である。

【0034】

好ましいキレートは、2価又は3価の金属イオンが、Gd(³⁺)、Dy(³⁺)、Fe(³⁺)、Fe(²⁺)及びMn(²⁺)から選択されるものである。特に好ましいものは、Gd(³⁺)キレートである。

【0035】

本発明のキレート錯体を塩形成させるのに場合により適切な無機塩基の好ましいカチオンは、特に、カリウム、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム及びその混合物のような、アルカリ金属又はアルカリ土類金属のイオンを含むことを特徴とする。

【0036】

この目的に適切な有機塩基の好ましいカチオンは、とりわけ、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のような、第 1 級、第 2 級及び第 3 級アミンのプロトン付加により得られるものである。

【 0 0 3 7 】

アミノ酸の好ましいカチオンは、例えば、リシン、アルギニン又はオルニチンのカチオンを含むことを特徴とする。

【 0 0 3 8 】

キレート化剤の構造における結合部位としての、少なくとも 1 個のホスホン酸基の導入によって、予期しないことに、プロトン交換速度が有利に増大しており、よって特に低い M 値を有する造影剤が提供された。

【 0 0 3 9 】

特に、本発明のキレート錯体は、 $M < 1 0 0 \text{ ns}$ の値、好ましくは $1 0 \sim 1 0 0 \text{ ns}$ の間の値、最も好ましくは $2 0 \sim 5 0 \text{ ns}$ の間の値を特徴とする。

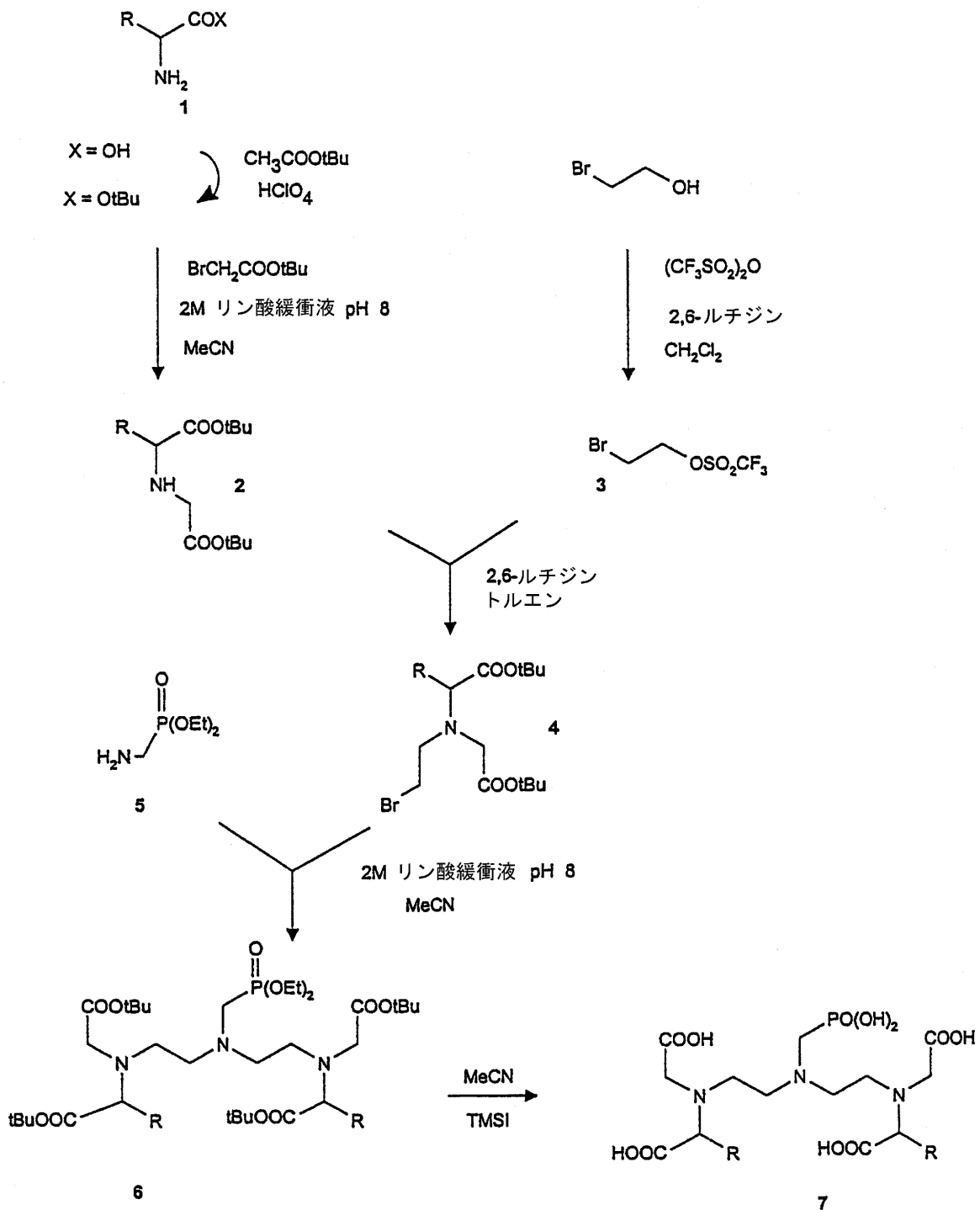
【 0 0 4 0 】

本発明の化合物への種々の合成アプローチの中で、式 (II) の化合物、特に R_1 が、H であり、そして R が、請求項 1 と同義である化合物の調製に好ましいものは、下記スキーム 1 に報告される：

【 0 0 4 1 】

【化 9】

スキーム 1



【 0 0 4 2 】

式中、Rは、化合物（I）に関して上に定義される値をとる。

【 0 0 4 3 】

簡単に述べると、スキーム1の合成プロセスは、以下の工程を含むことを特徴とする：

a) 適切なアミノ酸のエステル化。該エステル化は、有利には、アミノ酸と酢酸アルキル及び HClO_4 のような酸とを反応させることにより行うことができる。変法においては、前もって CBZCl との反応によりN-保護されたアミノ酸を、 K_2CO_3 のような塩基の存在下で、ハロゲン化アルキルとの反応によりエステル化することができる；

【 0 0 4 4 】

b) プロモ酢酸 tert - ブチルのような適切なプロモ酢酸エステルと反応させることによる、生じるエステル (中間体 1) の N - アルキル化。該反応は、好ましくはアセトニトリル、THF、EtOAcの中から選択される有機溶媒中で、かつ pH 8 の緩衝液の存在下で行われる;

【0045】

c) プロモエタノール、トリフルオロメタンスルホン酸無水物及び 2, 6 - ルチジンから前もって調製されるトリフルオロメタンスルホン酸 2 - プロモエチルエステル (中間体 3) と反応させることによる、中間体 2 のプロモアルキル化。このプロモアルキル化は、適切には、例えば、トルエン、アセトニトリル、ジクロロエタンの中から選択される有機溶媒中で、かつエチレンジアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンの中から選択されるアミンの存在下で行われて、中間体 4 が得られる。本発明の変法では、あるいは化合物 4 は、WO 98/05625 (参照することによりその全体を本明細書の一部とする) に記載されるように得られる、対応する N - (2 - ヒドロキシエチル) 誘導体から出発して、トリフェニルホスフィンの存在下で、NBS のような臭素化剤と反応させることにより調製することができる;

【0046】

d) トリベンジルヘキサヒドロトリアジンと適切な亜リン酸ジアルキルとの直接縮合、及びこれに続く縮合生成物の接触水素化による脱ベンジル化による、アミノメチルホスホン酸ジエチルエステル (中間体 5) の調製;

【0047】

e) 中間体 4 との反応による中間体 5 のビスアルキル化、及びヘキサエステル 6 の単離。本発明のプロセスでは、ビスアルキル化反応は、好ましくはアセトニトリル、酢酸エチルのような有機溶媒中で、かつ pH 8 の緩衝液の存在下で行われる;

【0048】

f) 中間体 6 の酸性官能基の脱保護、及び酸キレート化剤 7 の単離。該脱保護は、ヘキサエステルとヨードトリメチルシランとを、 CH_3CN のような有機溶媒中で反応させることにより達成できる。

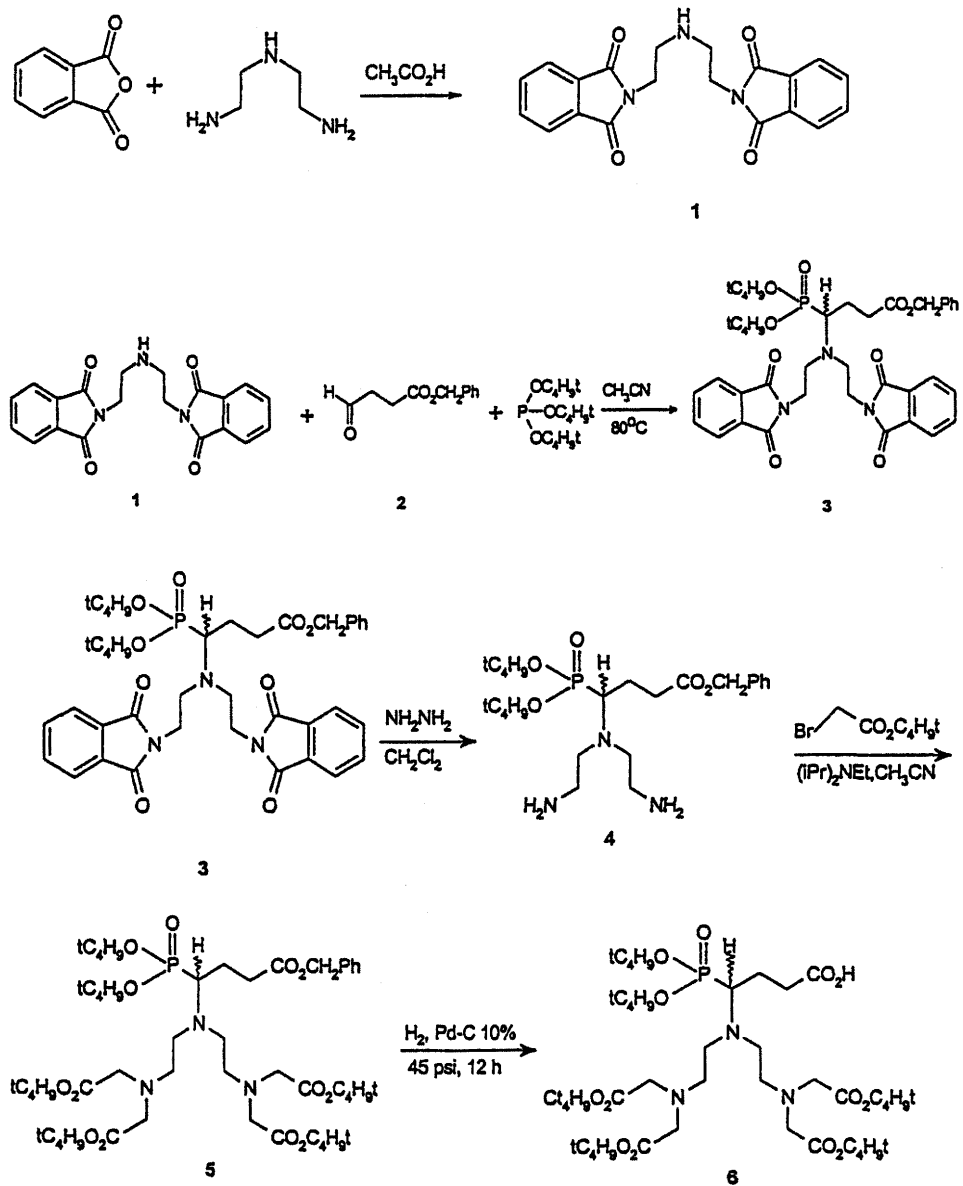
【0049】

一方、R が、H であり、そして R_1 が、請求項 1 と同義である、式 (II) の化合物の調製のための異なる合成アプローチは、下記スキーム 1 (2) に報告される:

【0050】

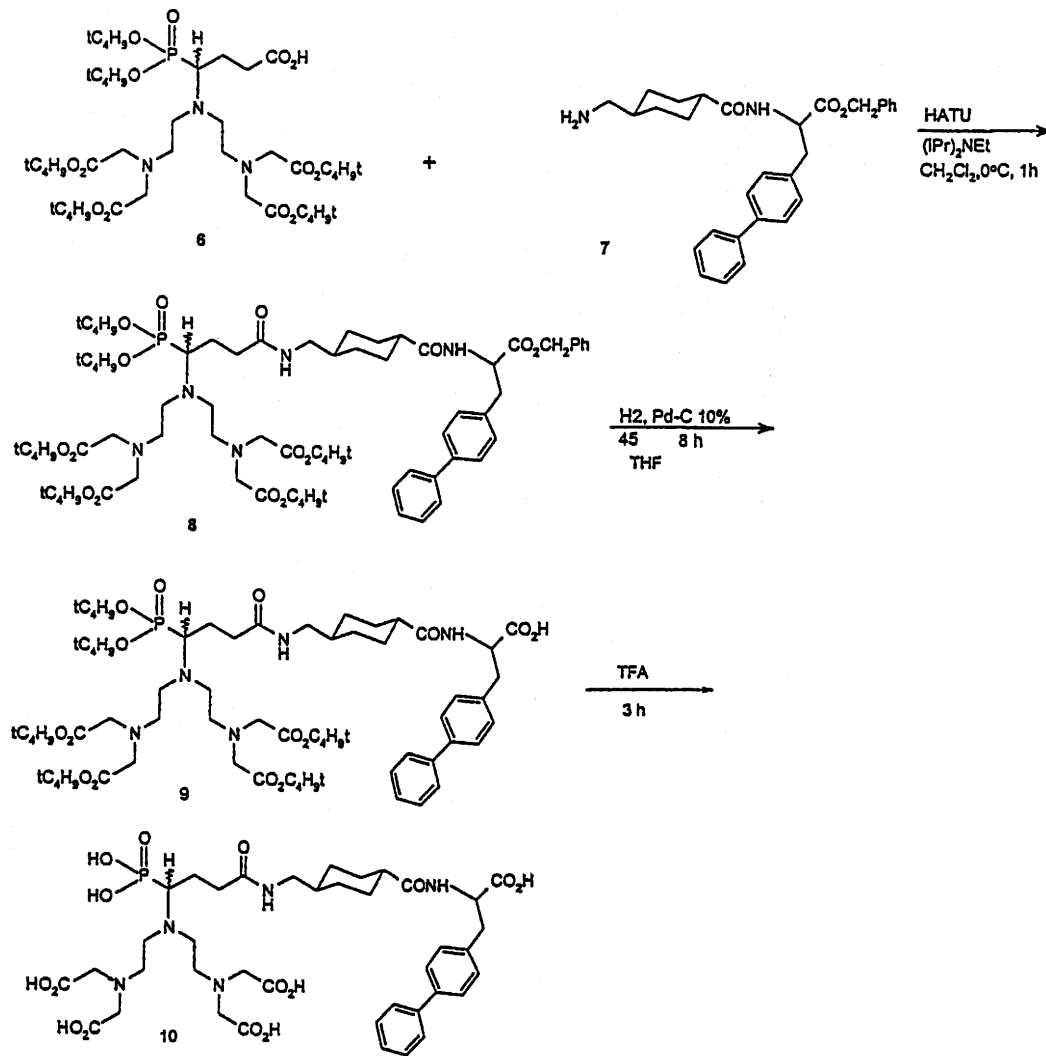
【化 10】

スキーム 1 (2)



【 0 0 5 1 】

【 化 1 1 】



【 0 0 5 2 】

〔ここでは、一例として、本発明の幾つかの好ましい錯体化合物の1つの調製法が詳述されている〕。

【 0 0 5 3 】

スキーム1(2)の合成プロセスは、本質的に以下の工程を含むことを特徴とする：

a) 無水フタル酸とジエチレントリアミンとを酢酸中で反応させることによる、2,2-(イミノジ-2,1-エタンジイル)ビス-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(中間体1)の調製；

【 0 0 5 4 】

b) 3-ベンジルオキシカルボニルプロピオンアルデヒド(中間体2)と適切な有機媒体中で反応させ、次に垂リン酸トリス(tert-ブチル)と反応させることにより、中間体3が得られる、ビス-フタルイミド誘導体1のN-アルキル化；

【 0 0 5 5 】

c) 例えば、ヒドラジンとの反応により、対応するジアミン(中間体4)が得られる、フタル酸基の脱離；

【 0 0 5 6 】

d) 例えば、プロモ酢酸tert-ブチルのような適切なハロ酢酸エステルとの反応により、中間体5が得られる、ジアミン4のN-アルキル化。この反応は、好ましくはアセトニトリル、酢酸エチルから選択される有機溶媒中で、かつ例えば、ジイソプロピルエチルア

ミンのような適切な第3級アミンの存在下で行われる；

【0057】

e) 中間体5の接触水素化による脱ベンジル化、及びヘキサエステルモノカルボン酸6の単離。好ましいプロセスでは、この水素化は、例えば、THFのような有機溶媒中で行われ、そして10% Pd-Cにより触媒される；

【0058】

f) ヘキサエステルモノカルボン酸6と適切なアミノ化合物(化合物7)との反応、及び対応するアミド(誘導体8)の単離。好ましいプロセスでは、該反応は、HATU(ヘキサフルオロ-リン酸O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N,N-テトラメチルウロニウム)の存在下で実施される；

【0059】

g) ヘキサエステルの酸性官能基の脱保護、及び酸キレート化剤(化合物10)の回収。本発明の1つの好ましいプロセスでは、酸性官能基の脱保護は、工程e)で調製されるヘキサエステル誘導体(中間体6)に実施されて、例えば、本発明の実験の部において後に開示される、実施例7の酸キレート化剤が得られる。スキーム1(2)のプロセスでは、そうでなければ、脱保護は、アミド誘導体8に含まれるベンジルエステルの接触水素化による第1の脱ベンジル化工程、及びキレート化剤10が得られる、ヘキサエステル9の残留酸性官能基の脱保護を含む第2の工程を含む。水素化は、好ましくは、例えば、THFのような有機溶媒中で行われ、そして10% Pd-Cにより触媒される。これに続く脱保護は、例えば、ヘキサエステル9とトリフルオロ酢酸とを反応させることにより実施することができる。

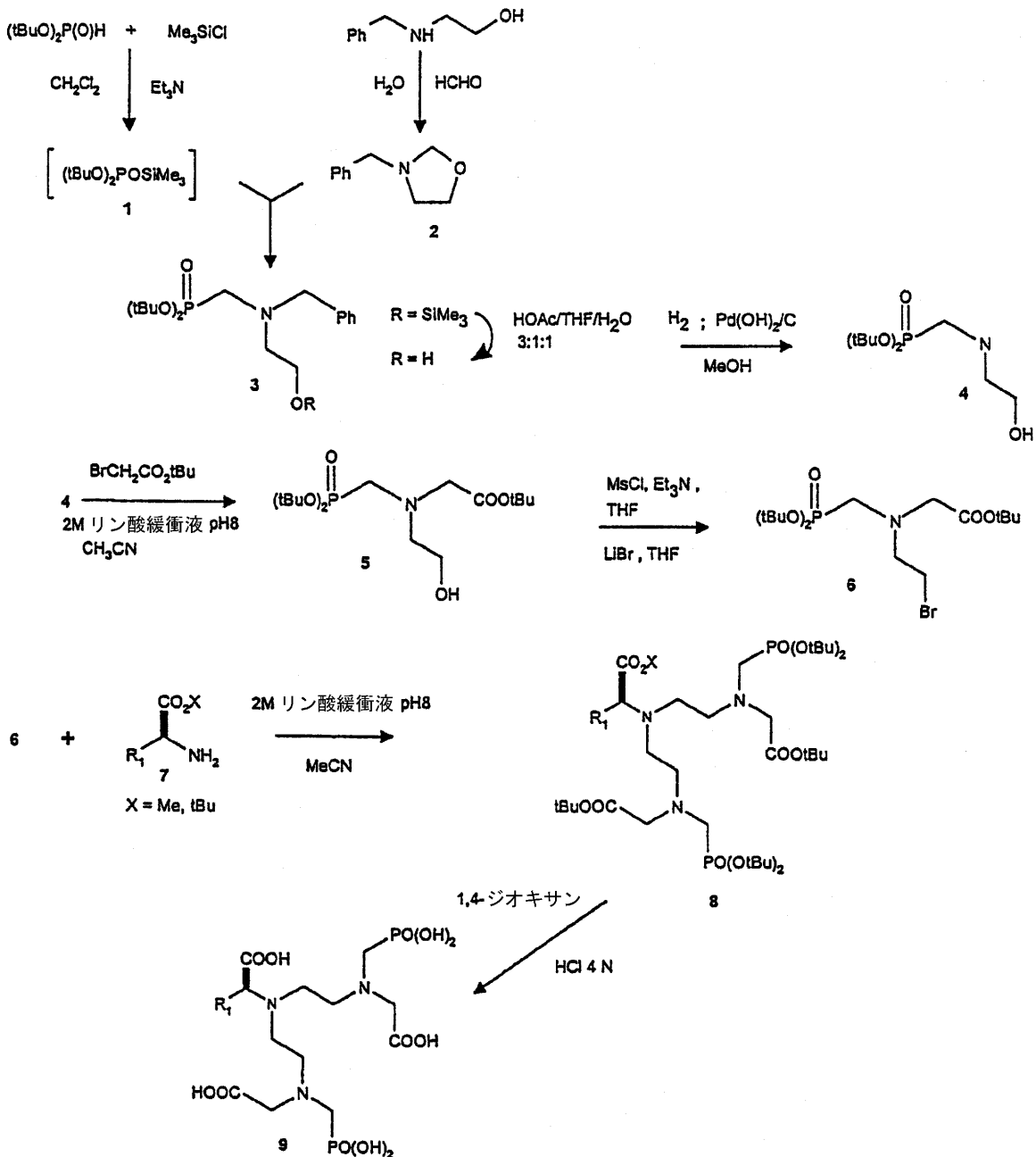
【0060】

他方では、一般式(III)の化合物は、好ましくは下記スキーム2により調製される。

【0061】

【化12】

スキーム 2



【 0 0 6 2 】

〔式中、 R_1 は、化合物（I）に関して上に定義される値をとる〕。

【 0 0 6 3 】

スキーム 2 の合成プロセスは、以下の工程を含むことを特徴とする：

a) 適切に活性化された亜リン酸ビスtert-ブチル（中間体 1）とアミノール（中間体 2）とを反応させることによる、アミノメチルホスホン酸ビスtert-ブチルエステル（ビス-N-アルキル）誘導体（中間体 3）の調製。特に、本発明のプロセスでは、ホスホン酸tert-ブチルエステルは、有利には、有機溶媒中で、かつトリエチルアミンのようなアミンの存在下で行われる反応において、例えば、 Me_3SiCl で活性化される。生じるトリメチルシリル誘導体は、2-ベンジルアミノエタノールと水性ホルムアルデヒドから

得られる中間体2と反応させる。この反応は、触媒量のランタニドトリフラートの存在により活性化される。特に好ましいのは、イッテルビウムトリフラートである。本発明のプロセスでは、生じるトリメチルシリル誘導体は、単離されないが、酢酸水溶液のような適切な酸水溶液での処理により、対応するヒドロキシ誘導体に直接変換される。

【0064】

b) 中間体3の接触水素化。好ましいプロセスでは、この反応は、アルコール性媒体中で行われ、そしてPd(OH)₂/Cにより触媒される。

【0065】

c) プロモ酢酸tert-ブチルのような、適切なハロ酢酸エステルと反応させることによる、工程b)から生じる化合物(中間体4)のN-アルキル化。この反応は、好ましくはアセトニトリル、酢酸エチルから選択される有機溶媒中で、かつ緩衝液pH8の存在下で行われる。

【0066】

d) メタンスルホニルクロリド及び臭化リチウムのような臭素化剤と反応させることによる、対応するプロモ誘導体への単離アミノアルコール(中間体5)の変換。この反応は、THF、アセトニトリル、酢酸エチルから選択される有機溶媒中で、窒素雰囲気下で、かつトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンから選択されるアミンの存在下で、20~50の範囲の温度で行われる。

【0067】

e) プロモ誘導体(中間体6)と適切にエステル化された便利なアミノ酸(中間体7)との縮合、及びポリエステル(中間体8)の単離。該反応は、有利には、好ましくはアセトニトリル、THF、酢酸エチルから選択される有機溶媒中で、かつ緩衝液pH8の存在下で行われる。

【0068】

f) ポリエステルの酸性官能基の脱保護、及びキレート化剤(化合物9)の単離。脱保護は、例えば、ポリエステルと、HCl、H₂SO₄から選択される酸とを、ジオキサンのような有機溶媒の水性混合物中で反応させることにより達成される。

【0069】

本発明の化合物は、血管内(例えば、動脈内、冠動脈内、心室内投与など)、髄腔内、腹腔内、リンパ内及び腔内投与に使用することができるため、広範な応用性を有する。更には、本化合物は、経口又は経腸投与に適しており、よって、特に胃腸管のイメージングに適している。

【0070】

非経口投与には、好ましくはこれらは、pHが6.0~8.5の範囲であってよい、無菌水性液剤又は懸濁剤として処方することができる。

【0071】

これらの水性液剤又は懸濁剤は、0.002~1.0Mの範囲の濃度で投与することができる。これらの処方は、使用前に再構成されるように、凍結乾燥して供給してもよい。

【0072】

胃腸への使用又は腔内の注射のために、これらの物質は、例えば、粘度を制御するために、場合により適切な賦形剤を含む液剤又は懸濁剤として処方することができる。

【0073】

経口投与には、これらは、製剤技術において日常的に使用される調製法により、又は胃内の酸性pHに対する追加的防御を得るために(こうして、胃液に典型的なpH値で特に発生する、キレート金属イオンの放出を防ぐ)コーティング処方として処方することができる。

【0074】

甘味料及び/又は香味料のような他の賦形剤も、製剤処方の既知の方法により加えることができる。

【0075】

本発明の化合物の液剤又は懸濁剤はまた、エーロゾル - 気管支造影法及び点滴注入において使用されるエーロゾルとして処方することができる。

【0076】

本発明の化合物は、場合により適切な高分子、ターゲティングベクターに化学的に複合させるか、又は適切な担体中に包むことができる。

【0077】

例えば、これらはまた、リポソームにカプセル封入することができるか、又はこれらは、その化学構造の構成成分であってもよく、単一若しくは多重ラメラ小胞として使用することができる。

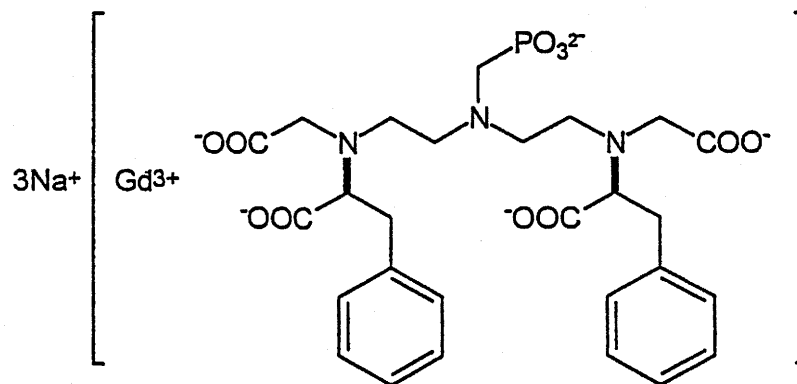
【0078】

より良好に本発明の広い応用ポテンシャルを例証するために、本発明の好ましい化合物の非限定的リストが下記に報告される。

【0079】

【化13】

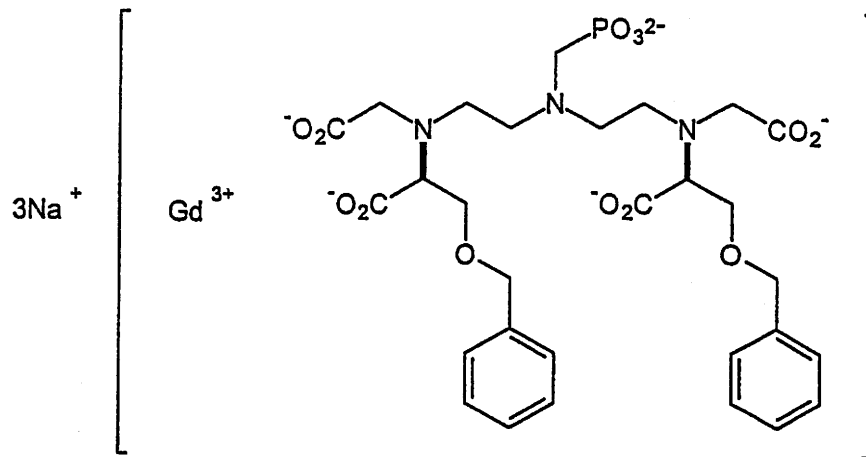
化合物 1



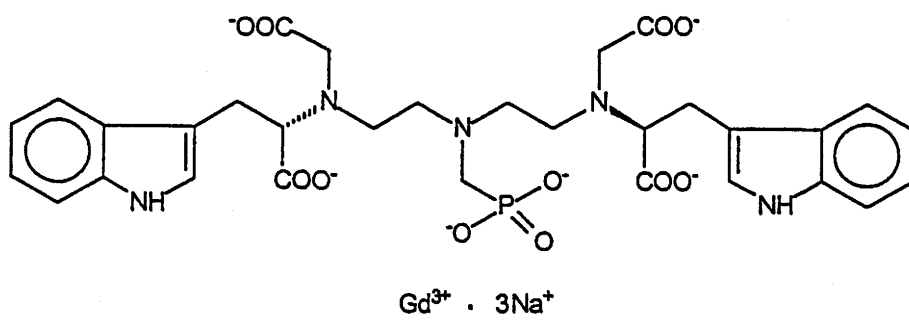
【0080】

【化14】

化合物 2



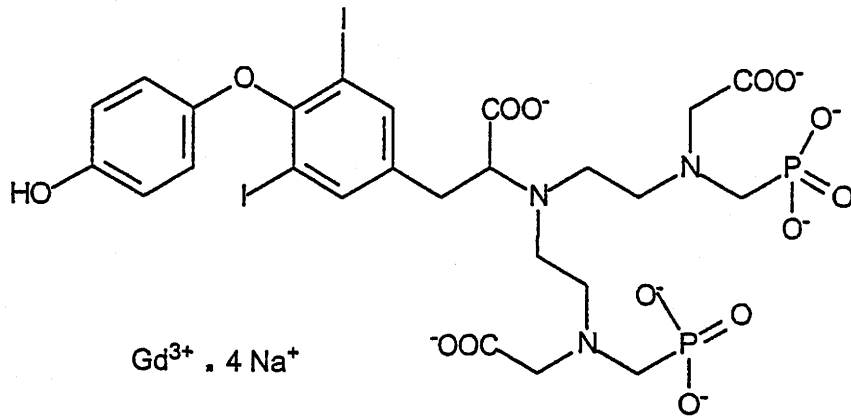
化合物 3



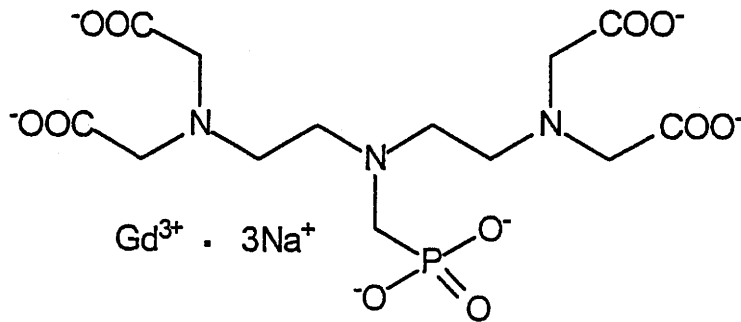
【 0 0 8 1 】

【 化 1 5 】

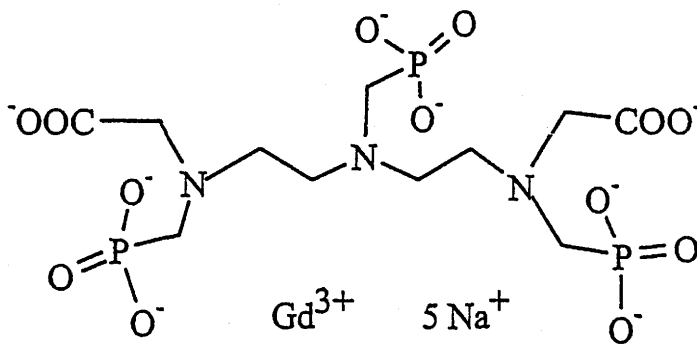
化合物 4



化合物 5



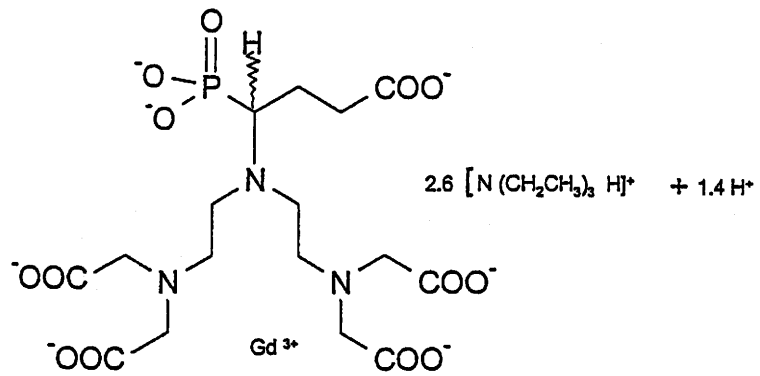
化合物 6



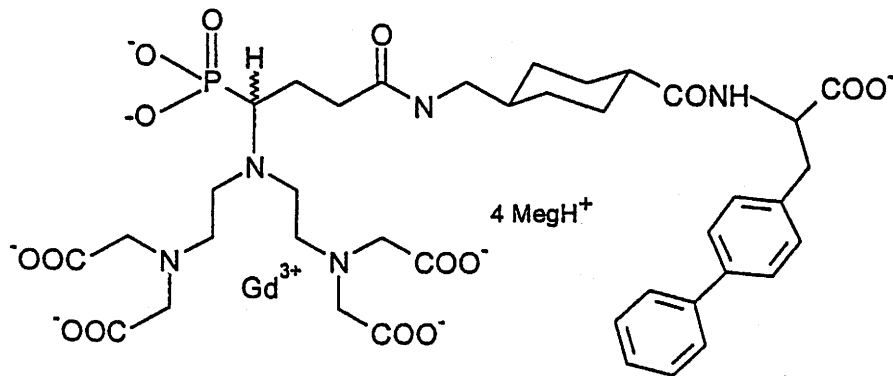
【 0 0 8 2 】

【 化 1 6 】

化合物 7



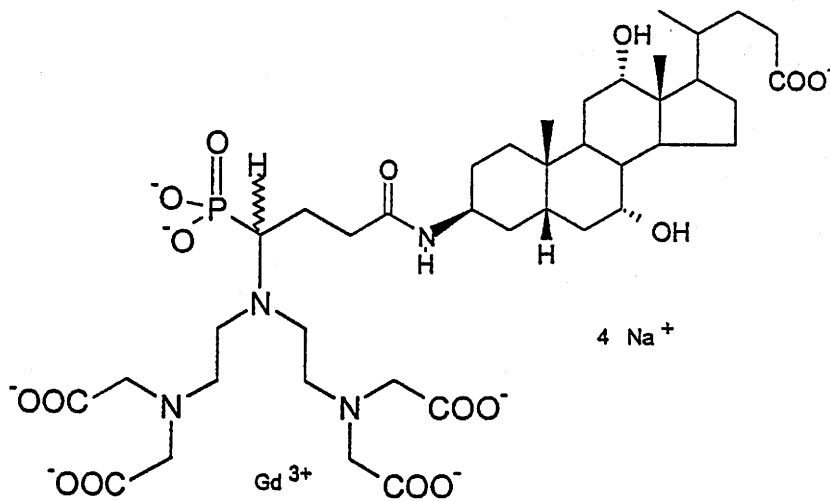
化合物 8



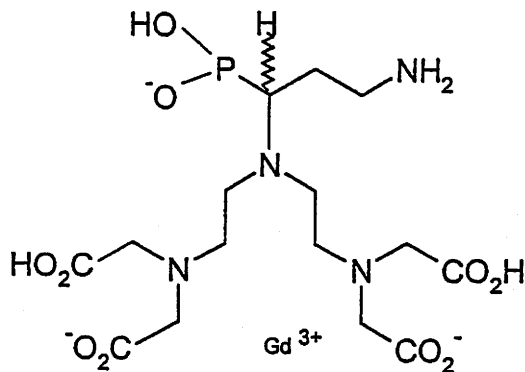
【 0 0 8 3 】

【 化 1 7 】

化合物 9



化合物 10



【 0 0 8 4 】

実験の部

実施例 1

Na と塩形成 (1 : 3) した [N , N - { (ホスホノメチルイミノ) ジ - 2 , 1 - エタンジイル } ビス [N - カルボキシメチル - L - フェニルアラニン] のガドリニウム錯体

【 0 0 8 5 】

【 0 0 8 6 】

A) L - フェニルアラニン 1 , 1 - ジメチルエチルエステル

氷浴で冷却し、激しく攪拌した、酢酸 tert - ブチル (3 2 0 mL) 中の L - フェニルアラニン (6 2 . 6 g ; 3 7 9 mmol) の溶液に、7 0 % H C l O ₄ 水溶液 (3 5 mL、4 0 7 mmol) をゆっくり加えた。室温で 1 1 日間攪拌後、混合物を水 1 0 0 mL で希釈して、氷浴で冷却した。この混合物を 5 N Na O H で塩基性になると、白色の固体 (未反応フェニルアラニン) が沈殿し、これを濾過した。次に混合物を E t O A c (4 × 2 0 0 mL) で抽

出し、有機相を合わせて、水 (2 × 200 mL) 及び 5% Na_2CO_3 (300 mL) で洗浄した。 Na_2SO_4 で乾燥し、真空下で溶媒を注意深く除去した後、所望の化合物を無色の油状物 (53.53 g; 242 mmol) として得たが、これは更に精製する必要がなく、-18 で貯蔵した。

【0087】

収率：64%

TLC：担体：シリカゲルプレート 60F 254 メルク

溶離液： CHCl_3 / CH_3OH / 25% NH_4OH 90 : 9 : 1 .

検出：エタノール中 0.2% (w/v) ニンヒドリン $R_f = 0.6$

^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR 及び MS スペクトルは、表示構造に一致した。

【0088】

B) N - [2 - (1 , 1 - ジメチルエトキシ) - 2 - オキソエチル] - L - フェニルアラニン 1 , 1 - ジメチルエチルエステル

アセトニトリル (400 mL) 及び 2M リン酸緩衝液 pH8 (200 mL) 中の L - フェニルアラニン 1 , 1 - ジメチルエチルエステル (ポイント A で調製された化合物) (53.53 g; 242 mmol)、プロモ酢酸 tert - ブチル (37.3 mL; 254 mmol) の乳濁液を室温で 16 時間激しく攪拌した。分液後、有機相から溶媒を留去し、残渣を EtOAc にとった；水相は、EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (2 × 300 mL)、食塩水 (200 mL) で洗浄し、そして最後に Na_2SO_4 で乾燥した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (n - ヘキサン / EtOAc、9 : 1 ~ 75 : 25) により精製した。真空下で溶媒の除去後、所望の化合物は、無色の油状物 (66.04 g; 196.90 mmol) として得た。

【0089】

収率：81%

TLC：担体：シリカゲルプレート 60F 254 メルク

溶離液： CHCl_3 / CH_3OH 95 : 5 .

検出：エタノール中 0.2% (w/v) ニンヒドリン $R_f = 0.5$

^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR 及び MS スペクトルは、表示構造に一致した。

【0090】

C) トリフルオロメタンスルホン酸 2 - プロモエチルエステル

トリフルオロメタンスルホン酸無水物 240 g (850 mmol) を 1.5 時間で、不活性雰囲気下、-5 に冷却した CH_2Cl_2 中のプロモエタノール (57 mL; 0.80 mol) 及び 2, 6 - ルチジン (104 mL; 890 mmol) の溶液に加えた。10 分後、混合物を容量 1/4 まで濃縮し、次にシリカゲルの小層 (溶離液：n - ヘキサン / EtOAc = 9 : 1) を通して溶出した。溶媒の留去及び乾燥により、所望の生成物を得た (147.2 g; 570 mmol)。

【0091】

収率：72%

TLC：担体：シリカゲルプレート 60F 254 メルク

溶離液：n - ヘキサン / $i\text{Pr}_2\text{O}$ = 8 : 2

検出：1M NaOH 中 0.5% KMnO_4 $R_f = 0.6$

^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR 及び MS スペクトルは、表示構造に一致した。

【0092】

D) N - (2 - プロモエチル) - N - [2 - (1 , 1 - ジメチルエトキシ) - 2 - オキソエチル] - L - フェニルアラニン 1 , 1 - ジメチルエステル

ポイント C) で調製された中間体 (147.2 g; 573 mmol) を、窒素下、無水トルエン 600 mL 中の N - [2 - (1 , 1 - ジメチルエトキシ) - 2 - オキソエチル] - L - フェニルアラニン 1 , 1 - ジメチルエチルエステル (65.93 g; 197 mmol) 及び 2, 6 - ルチジン (72 mL; 620 mmol) の溶液に -15 で加えた。室温で 16 時間後、EtOAc 200 mL、 H_2O 200 mL 及びエチレンジアミン 50 mL をこの混合物に

加えた。有機相を H_2O 300 mL、酢酸緩衝液 pH = 5.8 100 mL、 $CuSO_4$ 飽和水溶液（以降 a q $CuSO_4$ ）100 mL、飽和 a q NH_4Cl 200 mL で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して溶媒を留去した。この残渣を iPr_2O にとり、迅速にシリカゲルの小層を通して濾過した。濾液から溶媒を留去することにより、所望の生成物を得た（83.08 g ; 188 mmol）。

【0093】

収率：95.4%

GC測定：97%（面積%）

TLC：担体：シリカゲルプレート 60F 254 メルク

溶離液：n-ヘキサン/EtOAc = 9 : 1

検出：1M NaOH中0.5% $KMnO_4$ Rf = 0.5

1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0094】

E) [(フェニルメチル)アミノ]メチルホスホン酸ジエチルエステル

1,3,5-トリベンジルヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジン（98% ; 12.48 g ; 34.21 mmol）を、窒素雰囲気下100 で6時間、亜リン酸ジエチル（94% ; 15.5 mL ; 113 mmol）と反応させた。次にこの混合物を室温まで冷却し、エチルエーテル（150 mL）にとり、6N HCl（20 mL）で酸性にした。有機相を1N HCl（10 mL）で抽出し、水相を5N KOHで塩基性にし、次に Et_2O （300 + 150 mL）で抽出し、食塩水（100 mL）で洗浄して、最後に Na_2SO_4 で乾燥した。真空下で溶媒の留去後、生成物を無色の油状物（25.05 g ; 97.37 mmol）として回収し、これを-18 の温度で貯蔵した。

【0095】

収率：95%

TLC：担体：シリカゲルプレート 60F 254 メルク

溶離液：トルエン/EtOAc/ $iPrOH$ 7 : 2 : 1

検出：1M NaOH中0.5% $KMnO_4$ Rf = 0.38

1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0096】

F) アミノメチルホスホン酸ジエチルエステル

メタノール（600 mL）中のポイントEで調製された化合物（28.3 g ; 110 mmol）の溶液を、 $Pd(OH)_2/C$ （32 g）及び $HCOONH_4$ （120 g）の存在下で6時間激しく攪拌した。次に混合物をセライト（Celite）（登録商標）の層を通して濾過し、濾過溶液から溶媒を留去することにより、残渣が得られ、これをエタノール（200 mL）にとり、 OH^- 型のアンバーライト（Amberlite）（登録商標）IRA 400樹脂（150 mL、前もって無水エタノールで調整）で3時間処理した。次にこの懸濁液を濾過して、溶液を蒸発乾固することにより油状物（20.47 g）を得たが、これをフラッシュクロマトグラフィー（ $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 、54 : 40 : 6 ~ 89 : 10 : 1）により精製して、生成物15.09 g（90.3 mmol）を無色の油状物として得た。

【0097】

収率：82%

TLC：担体：シリカゲルプレート 60F 254 メルク

溶離液： $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 25% 89 : 10 : 1

検出：254 nm ; 1M NaOH中0.5% $KMnO_4$; エタノール中0.2% (w/v) ニンヒドリン Rf = 0.5

1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0098】

G) N,N - [[(ジエトキシホスフィニル)メチル]イミノ]ジ-2,1-エタンジイル]ビス[N - [2 - (1,1-ジメチルエトキシ) - 2 - オキシエチル] - L - フ

フェニルアラニン} 1, 1 - ジメチルエチルエステル

CH₃CN (300 mL) 及び 2M リン酸緩衝液 pH = 8 (200 mL) 中のポイント F) で調製されたアミノメチルホスホン酸エステル (8.29 g; 49.6 mmol)、臭化物 (ポイント D で調製) (62.92 g; 103.8 mmol) の乳濁液を、室温で 16 時間激しく撹拌した。水相を新鮮緩衝液 (200 mL) で置換後、混合物を更に 32 時間撹拌した。有機相から減圧下で溶媒を留去し、EtOAc にとり、そして水相を EtOAc (3 × 150 mL) で繰り返し抽出した。合わせた有機相を H₂O、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して、減圧下で溶媒を留去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (溶離液: n - ヘキサン / EtOAc / iPrOH = 7 : 3 : 0.1 ~ 6 : 4 : 0.2) により精製して、所望の生成物 (31.38 g; 35.25 mmol) を得た。

【0099】

収率: 71%

HPLC 測定: 97% (面積%)

TLC: 担体: シリカゲルプレート 60F 254 メルク

溶離液: n - ヘキサン / iPr₂O = 65 : 35

検出: 1M NaOH 中 0.5% KMnO₄ Rf = 0.6

¹H - NMR、¹³C - NMR、IR 及び MS スペクトルは、表示構造に一致した。

【0100】

H) N, N - [(ホスホノメチルイミノ)ジ - 2, 1 - エタンジイル]ビス [N - カルボキシメチル - L - フェニルアラニン]

CH₃CN 500 mL 中のポイント G) で調製されたヘキサエステル (31.21 g; 35.06 mmol) の溶液に、-15 で不活性雰囲気下、ヨードトリメチルシラン (80 mL; 58.8 mmol) をゆっくり加えた。次に混合物を室温で 3 日間撹拌した。氷上での冷却及び H₂O (300 mL) の添加後、揮発性物質を減圧下で除去し、6N NaOH で残留混合物の pH を 8 に調整した。次に粗生成物をアンバーライト (登録商標) XAD1600 樹脂を通すクロマトグラフィー (水、7% aq Na₂SO₃ 及び最後に H₂O / CH₃CN 勾配 (95 : 5 ~ 30 : 70) で溶出) により精製して、所望の生成物 (19.66 g; 32.25 mmol) を得た。

【0101】

収率: 92%

HPLC 測定: 100% (面積%)

元素分析

	C	H	N	P	
計算値 (%)	53.20	5.95	6.89	5.08	
実測値 (%)	52.93	6.18	6.83	4.21	H ₂ O 1.51%

TLC: 担体: シリカゲルプレート 60F 254 メルク

溶離液: n - ヘキサン / EtOAc = 9 : 1

検出: 1M NaOH 中 0.5% KMnO₄ Rf = 0.5

比放射度: []²⁰₅₈₉ = +8.4; []²⁰₅₇₈ = +8.7; []²⁰₅₄₆ = +10.6; []²⁰₄₃₆ = +24.9; []²⁰₄₀₅ = +34.1; []²⁰₃₆₅ = +55.1 (c 1.17; 0.5 N NaOH)

¹H - NMR、¹³C - NMR、³¹P - NMR、IR 及び MS スペクトルは、表示構造に一致した。

【0102】

I) N, N - [(ホスホノメチルイミノ)ジ - 2, 1 - エタンジイル]ビス [N - カルボキシメチル - L - フェニルアラニン] のガドリニウム錯体三ナトリウム塩

ポイント H で調製された化合物 (19.66 g; 32.25 mmol) の水溶液に、pH を 6 ~ 7 の範囲に保持しながら、GdCl₃ · 6H₂O (32.25 mmol) 及び 2N NaOH を加えた。反応の進行は、HPLC によりチェックした。18 時間後、溶液をミリポア (Millipore) (登録商標) フィルターを通して濾過し、ナノ濾過して濃縮した (250 mL

)。この脱塩溶液を、ダウエックス (Dowex) (登録商標) CCR 3 L B カラム (Na⁺型; 35 mL) を通してゆっくり浸出して、所望の生成物 (25.48 g; 30.71 mmol) を得た。

【0103】

収率: 95%

融点: > 210 (分解)

HPLC測定: 100% (面積%)

元素分析

	C	H	N	Gd	Na	P
計算値 (%)	39.08	3.64	5.06	18.95	8.31	3.73
実測値 (%)	37.61	4.13	5.14	17.03	7.96	3.40

H₂O 9.47%

比施光度: []²⁰₅₈₉ = -35.4; []²⁰₅₇₈ = -36.8; []²⁰₅₄₆ = -42.5; []²⁰₄₃₆ = -70.6; []²⁰₄₀₅ = -84.6; []²⁰₃₆₅ = -110.0 (c 1.40; H₂O)

IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

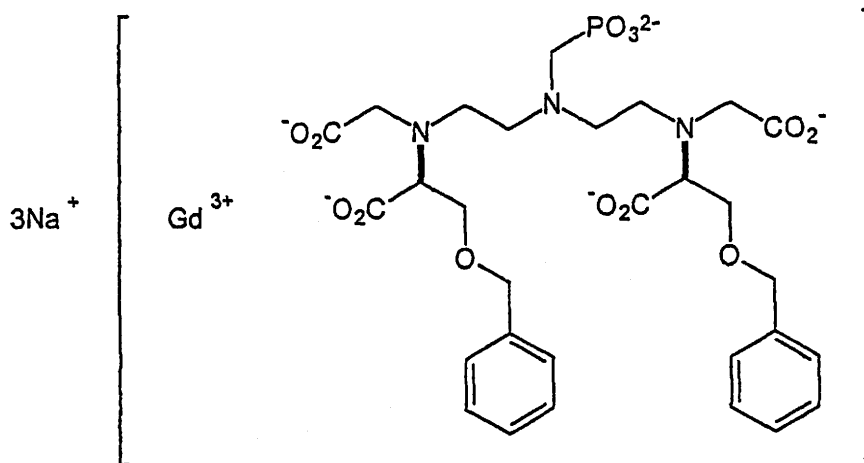
【0104】

実施例 2

Naと塩形成 (1:3) した [4S - (4R⁺, 12R⁺)] - 4 - カルボキシ - 5, 11 - ビス (カルボキシメチル) - 1 - フェニル - 12 - [(フェニルメトキシ)メチル] - 8 - (ホスホノメチル) - 2 - オキサ - 5, 8, 11 - トリアザトリデカン - 13 - 酸のガドリニウム錯体

【0105】

【化19】



【0106】

A) N - (2 - ブロモエチル) - N - [2 - (1, 1 - ジメチルエトキシ) - 2 - オキソエチル] - O - (フェニルメチル) - L - セリン 1, 1 - ジメチルエチルエステル

この中間体は、スキーム 1 に要約される合成工程にしたがい、実施例 1 のそれと同様に調製した。

【0107】

あるいは、本プロセスの変法では、そして特にこの場合に、中間体 4 は、以下のとおり調製した:

無水 THF (600 mL) 中の N - [2 - (1, 1 - ジメチルエトキシ) - 2 - オキソエチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - O - (フェニルメチル) - L - セリン 1, 1 - ジメチルエチルエステル (WO 98/05625 に記載されるように調製) (61.7 g; 15

0.7 mmol) 及びトリエチルアミン (3.1 mL; 22.0 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、-15 / -10 で、メタンスルホニルクロリド (12.5 mL; 16.0 mmol) 及び臭化リチウム (1.11 g; 1.25×10^{-3} mol) をゆっくり加えた。

【0108】

溶媒を留去し、そしてトルエン及びジエチルエーテルに残渣を溶解した後、溶液を水及び食塩水で洗浄し、次に Na_2SO_4 で乾燥して、蒸発乾固することにより、標題生成物を無色の油状物 (69.79 g; 147.7 mmol) として得た。

【0109】

収率：98%

TLC：担体：シリカゲルプレート 60F 254 メルク

溶離液：n-ヘキサン / EtOAc = 8 : 2

検出：1M NaOH 中 0.5% KMnO_4 ; I_2 ; 254 nm; Rf = 0.75

^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR 及び MS スペクトルは、表示構造に一致した。

【0110】

B) [4S - (4R^{*}, 12R^{*})] - 8 - [(ジエトキシホスフィニル)メチル] - 4 - [(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル] - 5, 11 - ビス[2 - (1, 1-ジメチルエトキシ) - 2 - オキソエチル] - 1 - フェニル - 12 - [(フェニルメトキシ)メチル] - 2 - オキサ - 5, 8, 11 - トリアザトリデカン - 13 - 酸 1, 1-ジメチルエチルエステル

CH_3CN (250 mL) 及び 2M リン酸緩衝液 pH = 8 (200 mL) 中の 1F に記載されるように調製したアミノホスホン酸エステル (11.23 g; 67.20 mmol) 及び 2A に記載されるように調製した臭化物 (68.72 g; 145.5 mmol) の乳濁液を室温で 24 時間激しく攪拌した。相を分離し、水相を EtOAc (250 + 100 mL) で繰り返し抽出し、有機相は、減圧下で溶媒を留去し、次に EtOAc にとった。合わせた有機相を H_2O 、食塩水で洗浄して、 Na_2SO_4 で乾燥した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (第 1 カラム：溶離液：トルエン / EtOAc / iPrOH = 80 : 18 : 2 ~ 66 : 31 : 3; 第 2 及び第 3 カラム：溶離液：n-ヘキサン / EtOAc / iPrOH、66 : 32 : 2) により精製した。真空下で溶媒を留去することにより、生成物を無色の油状物 (44.84 g; 47.19 mmol) として得た。

【0111】

収率：70%

TLC：担体：シリカゲルプレート 60F 254 メルク

溶離液：n-ヘキサン / EtOAc / iPrOH = 50 : 45 : 5

検出：1M NaOH 中 0.5% KMnO_4 ; I_2 ; 254 nm; Rf = 0.5

^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR 及び MS スペクトルは、表示構造に一致した。

【0112】

C) [4S - (4R^{*}, 12R^{*})] - 4 - カルボキシ - 5, 11 - ビス(カルボキシメチル) - 1 - フェニル - 12 - [(フェニルメトキシ)メチル] - 8 - (ホスホノメチル) - 2 - オキサ - 5, 8, 11 - トリアザトリデカン - 13 - 酸

CH_3CN 600 mL 中のポイント B で調製されたヘキサエステル (42.03 g; 44.23 mmol) の溶液に、-15 で不活性雰囲気下、ヨードトリメチルシラン (80 mL; 58.8 mmol) をゆっくり加えた。混合物を室温で 24 時間攪拌した。氷上での冷却及び水 (150 mL) の添加後、揮発性物質を減圧下で除去し、6N KOH で pH を 8 に調整した。生じた溶液を濃縮し、 Et_2O / EtOAc、1 : 1 (2 × 250 mL)、 CH_2Cl_2 (2 × 250 mL) で洗浄し、50 に加熱して、6N HCl で pH 2.6 まで酸性にした。 CH_3CN (100 mL) の添加後、まだ熱い生じた混合物をアンバーライト (登録商標) XAD 1600 樹脂のカラムにゆっくり載せて、次に生成物が完全に溶出するまで、これを水及びこれに続く H_2O / CH_3CN 勾配 (95 : 5 ~ 50 : 50) で溶出した。溶出混合物は、カラムへの生成物の沈殿を回避するために、定期的に加熱する必要があった。溶媒の留去後、所望の生成物を白色の固体 (23.52 g; 35.12 mmol) として得た。

【0113】

収率：79%

HPLC測定：100%（面積%）

元素分析

	C	H	N	P	
計算値（%）	52.02	6.02	6.28	4.63	
実測値（%）	51.07	6.16	6.31	4.35	H ₂ O 2.67%

比施光度：〔 〕²⁰₅₈₉ = +14.5；〔 〕²⁰₅₇₈ = +14.9；〔 〕²⁰₅₄₆ = +17.0；〔 〕²⁰₄₃₆ = +29.0；〔 〕²⁰₄₀₅ = +35.4；〔 〕²⁰₃₆₅ = +46.5；（c 1.06；CH₃OH）

¹H-NMR、¹³C-NMR、³¹P-NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0114】

D) Naと塩形成（1：3）した〔4S-（4R⁺，12R⁺）〕-4-カルボキシ-5，11-ビス（カルボキシメチル）-1-フェニル-12-〔（フェニルメトキシ）メチル〕-8-（ホスホノメチル）-2-オキサ-5，8，11-トリアザトリデカン-13-酸のガドリニウム錯体

H₂O/CH₃CNの8：1混合物（0.5L）中のポイントCで調製されたりガンド（22.14g；33.06mmol）の溶液に、Gd₂O₃（5.936g；16.37mmol）及び1N NaOH（80mL）を加えた。HPLCにより反応の進行を追跡しながら、反応混合物を60℃で20時間保持した。次に懸濁液をミリポア（登録商標）フィルターを通して濾過し、濃縮（120mL）し、ダウエックス（登録商標）CCR3LBカラム（Na⁺型；50mL）でゆっくり浸出した。溶出液を最初にカルボピューロン（Carbopuron）（登録商標）2Sで処理し、次に濾紙及びミリポア（登録商標）VC 0.1µmフィルターを通して濾過した。溶媒の留去後、生成物を白色の固体（30.51g；34.29mmol）として得た。

【0115】

収率：約100%

融点：>250（分解）

HPLC測定：100%（面積%）

元素分析

	C	H	N	Gd	Na	P
計算値（%）	39.15	3.85	4.72	17.67	7.75	3.48
実測値（%）	35.62	4.46	4.43	16.00	6.86	2.86

H₂O 8.54%

比施光度：〔 〕²⁰₅₈₉ = -26.0；〔 〕²⁰₅₇₈ = -27.4；〔 〕²⁰₅₄₆ = -31.2；〔 〕²⁰₄₃₆ = -50.0；〔 〕²⁰₄₀₅ = -58.3；〔 〕²⁰₃₆₅ = -72.1；（c 1.115；H₂O）

IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

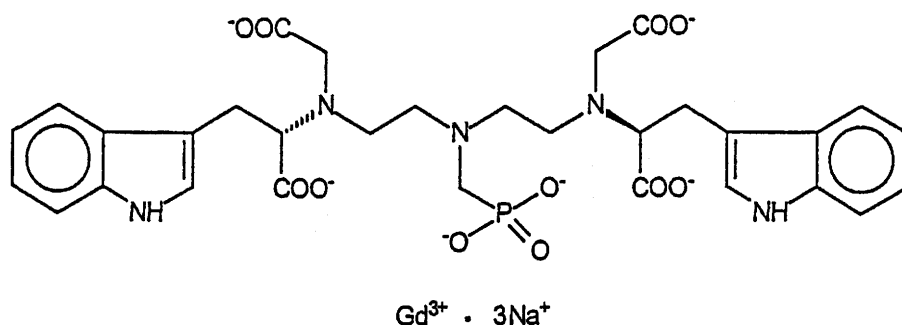
【0116】

実施例3

Naと塩形成（1：3）したN，N-〔（ホスホノメチルイミノ）ジ-2，1-エタンジール〕ビス〔N-カルボキシメチル-L-トリプトファン〕のガドリニウム錯体

【0117】

【化20】



【0118】

A) N - [(フェニルメトキシ) カルボニル] - L - トリプトファン 1, 1 - ジメチルエチルエステル

ジメチルアセトアミド (750 mL) 中の N - [(フェニルメトキシ) カルボニル] - L - トリプトファン (33.27 g ; 98.32 mmol) (L - トリプトファンと CBZCl とを H₂O 及び 1N NaOH 中で反応させることにより前もって調製)、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (BTEAC) (22.4 g ; 98.32 mmol) 及び K₂CO₃ (176.91 g ; 1.28 mol) の懸濁液に、臭化 tert - ブチル (265 mL ; 236 mmol) を加えた。溶液を 55 まで加熱して、19 時間激しく攪拌した。次に混合物を室温まで冷却し、H₂O (3 L) で希釈し、次に EtOAc (2 × 1 L) で抽出した。有機相を蒸発乾固することにより、標題生成物を淡黄色の油状物 (36 g ; 98 mmol) として得た。

【0119】

収率 : 99 %

HPLC 測定 : 99 % (面積%)

TLC : 担体 : シリカゲルプレート 60F 254 メルク

溶離液 : n - ヘキサン / EtOAc = 7 : 3

検出 : 1M NaOH 中 0.5 % KMnO₄ ; 254 nm ; Rf = 0.44

¹H - NMR、¹³C - NMR、IR 及び MS スペクトルは、表示構造に一致した。

【0120】

B) N - [2 - (1, 1 - ジメチルエトキシ) - 2 - オキシエチル] - L - トリプトファン 1, 1 - ジメチルエチルエステル

CH₃CN (150 mL) 及び 2M リン酸緩衝液 (pH 8 ; 150 mL) 中の、ポイント A で調製された生成物の接触水素化により得られた L - トリプトファン 1, 1 - ジメチルエチルエステル (17.10 g ; 65.68 mmol) の溶液に、プロモ酢酸 tert - ブチル (10.7 mL ; 72.25 mmol) を加え、生じた混合物を強力攪拌下に 23 時間放置した。有機相を分離し、濃縮して残渣を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 : n - ヘキサン / EtOAc、8 : 2) により精製して、所望の生成物を淡赤色の油状物 (20.07 g ; 53.59 mmol) として得た。

【0121】

全収率 : 54.5 % (L - トリプトファンから)

HPLC 測定 : 100 % (面積%)

TLC : 担体 : シリカゲルプレート 60F 254 メルク

溶離液 : n - ヘキサン / EtOAc = 7 : 3

検出 : 1M NaOH 中 0.5 % KMnO₄ ; 254 nm ; Rf = 0.28

¹H - NMR、¹³C - NMR、IR 及び MS スペクトルは、表示構造に一致した。

【0122】

C) N - [2 - (1, 1 - ジメチルエトキシ) - 2 - オキシエチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - L - トリプトファン 1, 1 - ジメチルエチルエステル

ジャケット付き反応器に、CH₃CN (25 mL) 中のポイント B で調製された N - [2

- (1 , 1 - ジメチルエトキシ) - 2 - オキソエチル } - L - トリプトファン 1 , 1 - ジメチルエチルエステル (5 g ; 1 3 . 3 5 mmol) の溶液を入れた。 - 8 0 °C まで冷却したこの溶液に、エチレンオキシド (1 3 mL ; 2 6 0 mmol) 及びイッテルビウムトリフラート (0 . 8 3 g ; 1 . 3 4 mmol) を加えた。次にこの混合物を室温までゆっくり加温し、そして 1 5 時間後、水 (5 0 mL) で希釈して Et₂O (3 × 5 0 mL) で抽出した。有機相を蒸発乾固して粗生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 : n - ヘキサン / EtOAc、7 : 3) により精製して、所望の生成物を淡黄色の油状物 (4 . 3 2 g ; 1 0 . 3 2 mmol) として得た。

【 0 1 2 3 】

収率 : 7 7 %

HPLC測定 : 9 9 % (面積 %)

TLC : 担体 : シリカゲルプレート 6 0 F 2 5 4 メルク

溶離液 : n - ヘキサン / EtOAc = 7 : 3

検出 : 1 M NaOH 中 0 . 5 % KMnO₄ ; 2 5 4 nm ; R f = 0 . 2 3

¹H - NMR、¹³C - NMR、IR 及び MS スペクトルは、表示構造に一致した。

【 0 1 2 4 】

D) N - (2 - ブロモエチル) - N - [2 - (1 , 1 - ジメチルエトキシ) - 2 - オキソエチル] - L - トリプトファン 1 , 1 - ジメチルエチルエステル

CH₂Cl₂ (4 4 mL) 中の中間体 C (4 . 6 4 g ; 1 1 . 0 9 mmol) の溶液に、窒素下、Ph₃P (2 . 9 g ; 1 1 . 0 9 mmol) を加えた。0 °C に冷却した生じた混合物に、NBS (1 . 9 7 g ; 1 1 . 0 9 mmol) を少量ずつ加えた。0 °C で 3 時間及び室温で 1 時間後、Ph₃PO が白色の固体として沈殿するまで溶液を濃縮した。次に混合物を 4 °C で 7 2 時間保持して沈殿を終了させた。沈殿物を濾過して、濾液を濃縮することにより粗生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 : n - ヘキサン / EtOAc、8 : 2) により精製して、所望の生成物を淡黄色の油状物 (4 . 4 6 g ; 9 . 2 6 mmol) として得た。

【 0 1 2 5 】

収率 : 8 3 %

HPLC測定 : 9 4 % (面積 %)

TLC : 担体 : シリカゲルプレート 6 0 F 2 5 4 メルク

溶離液 : n - ヘキサン / EtOAc = 8 : 2

検出 : 1 M NaOH 中 0 . 5 % KMnO₄ ; 2 5 4 nm ; R f = 0 . 4 2

¹H - NMR、¹³C - NMR、IR 及び MS スペクトルは、表示構造に一致した。

【 0 1 2 6 】

E) N , N - [[(ジエトキシホスフィニル) メチル] イミノ] ジ - 2 , 1 - エタンジイル] ビス [N - [2 - (1 , 1 - ジメチルエトキシ) - 2 - オキソエチル] - L - トリプトファン 1 , 1 - ジメチルエチルエステル]

CH₃CN (1 0 0 mL) 中のアミノメチルホスホン酸ジエチルエステル (実施例 1 F のように調製) (5 . 2 5 g ; 3 1 . 4 1 mmol) 及びポイント 3 D で調製された中間体 (3 0 . 2 5 g ; 6 2 . 8 2 mmol) の溶液に、2 M リン酸緩衝液 pH 8 (2 0 0 mL) を加えた。生じた 2 層性混合物を強力攪拌下に 1 8 時間保持した ; 次に有機層を分離し、濃縮して、粗生成油を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 : n - ヘキサン / EtOAc / CH₃OH、9 : 1 : 0 . 5) により精製して、ヘキサエステルをロウ状固体 (2 1 . 6 g ; 2 2 . 3 mmol) として得た。

【 0 1 2 7 】

収率 : 7 1 %

HPLC測定 : 1 0 0 % (面積 %)

TLC : 担体 : シリカゲルプレート 6 0 F 2 5 4 メルク

溶離液 : n - ヘキサン / EtOAc / CH₃OH = 9 : 1 : 0 . 5

検出 : 1 M NaOH 中 0 . 5 % KMnO₄ ; 2 5 4 nm ; R f = 0 . 4 0

^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0128】

F) N, N - [(ホスホノメチルイミノ)ジ-2, 1-エタンジイル]ビス[N-カルボキシメチル-L-トリプトファン]

CH_3CN (200 mL) 中のポイントEのように調製されたヘキサエステル (15.17 g; 15.67 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下0℃で、 $(\text{CH}_3)_3\text{SiI}$ (32 mL; 23.5 mmol) を加えた。次にこの溶液を室温で22時間攪拌した。-5℃に冷却後、混合物を H_2O (30 mL) で希釈して、 Et_2O (2 × 400 mL) で洗浄した。水層を分離し、2N NaOHでpH7に中和して80 mLまで濃縮した。0~5℃に冷却後、2N HCl (32 mL) の添加により混合物を酸性にして、沈殿物を得たが、これを濾過し、 H_2O で洗浄し、乾燥して、所望の生成物を結晶性の白色固体 (8.37 g、12.17 mmol) として得た。

【0129】

収率：78%

融点：157~160

HPLC測定：98% (面積%)

元素分析

	C	H	N	P
計算値 (%)	54.15	5.57	10.18	4.50
実測値 (%)	50.13	5.80	9.34	4.35

H₂O 7.78%

比施光度：[]²⁰₅₈₉ = -10.69; []²⁰₅₇₈ = -11.19; []²⁰₅₄₆ = -12.38;

[]²⁰₄₃₆ = -16.54; (c 2.02; NaOH 0.1N)

^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、 ^{31}P -NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0130】

G) N, N - [(ホスホノメチルイミノ)ジ-2, 1-エタンジイル]ビス[N-カルボキシメチル-L-トリプトファン]のガドリニウム錯体三ナトリウム塩

5℃に冷却した H_2O (80 mL) 中のポイントFのように調製されたキレート化剤 (6.0 g; 8.72 mmol) の懸濁液に、最初に1N NaOH (28 mL) を加えて清澄な溶液を得て、次に1N NaOHの同時添加によりpHを7に保持しながら GdCl_3 (0.17 M溶液) (51 mL; 8.72 mmol) を加えた。この溶液を室温で1時間放置し、ミリポア (登録商標) HAWP 0.45 μmフィルターを通して濾過し、続いて H_2O で溶出するアンバーライト (登録商標) XAD 1600カラムを通して浸出した。溶出液を蒸発乾燥することにより生成物を白色の固体 (7.12 g; 7.85 mmol) として得た。

【0131】

収率：90%

融点：>250 (分解)

HPLC測定：99.6% (面積%)

元素分析

	C	H	N	P
計算値 (%)	41.02	3.55	7.71	17.32
実測値 (%)	36.18	4.42	7.55	16.79

H₂O 11.74%

比施光度：[]²⁰₅₈₉ = -20.96; []²⁰₅₇₈ = -21.60; []²⁰₅₄₆ = -24.55;

[]²⁰₄₃₆ = -40.61; []²⁰₄₀₅ = -47.83 []²⁰₃₆₅ = -60.85; (c 2.505

; H₂O)

IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0132】

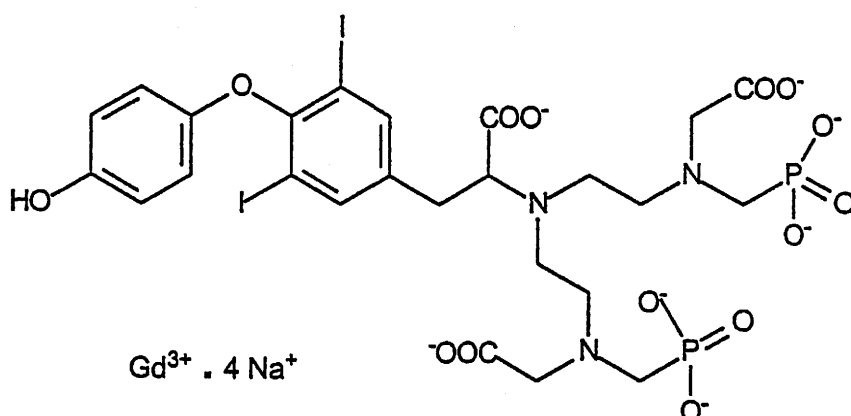
実施例4

ナトリウムと塩形成 (1:5) したN, N - ビス[2 - [(カルボキシメチル) (ホス

ホノメチル)アミノ]エチル]-O-(4-ヒドロキシフェニル)-3,5-ジヨード-L-チロシンのガドリニウム錯体

【0133】

【化21】



【0134】

A) [(2-ヒドロキシエチル)(フェニルメチル)アミノ]メチル]ホスホン酸1,1-ジメチルエチルエステル

氷浴で冷却した、水(30 mL)中の2-ベンジルアミノエタノール(30.59 g; 196 mmol)の溶液に、ホルムアルデヒド(35%水溶液、16.3 mL; 205 mmol)を加えた。5分後、混合物を室温まで加温し、次に $CHCl_3$ (3×40 mL)で抽出した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、蒸発乾固してアミナル(スキーム2の中間体2)を無色の油状物として回収し、これを真空下 P_2O_5 で更に乾燥した。

【0135】

CH_2Cl_2 (300 mL)中の垂リン酸ジ-tert-ブチル(38.12 g; 196 mmol)及びトリエチルアミン(28.0 mL; 200 mmol)の溶液に、クロロトリメチルシラン(26.5 mL; 197 mmol)を(30分で)ゆっくり加え、10分間攪拌した。中間体を含む生じた混合物に、次に CH_2Cl_2 (100 mL)中の上で調製されたアミナルの溶液を加え、次いでイッテルビウムトリフラート(12.36 g; 19.9 mmol)を加え、反応物を室温で1.5時間保持した。水及び更に CH_2Cl_2 の添加後、不溶性塩をセライト(登録商標)を通して濾過し、溶液を真空下で濃縮した。生じた中間体は単離しなかったが、 $AcOH/THF/H_2O$ 混合物、3:1:1(250 mL)で希釈し、生じた均質な溶液を真空下で濃縮した;トルエン及び H_2O との共沸蒸留により大体の $AcOH$ を除去して、 Na_2CO_3 の添加により溶液のpHを中性に調整した。混合物を $EtOAc$ (3×80 mL)で抽出し、有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、次いで蒸発乾固することにより、生成物を無色の油状物(43.46 g; 122 mmol)として得た。

【0136】

収率: 62%

TLC: 担体: シリカゲルプレート 60F 254 メルク

溶離液: $iPr_2O/CH_2Cl_2/iPrOH = 70:25:5$

検出: 1M $NaOH$ 中0.5% $KMnO_4$; 254 nm; I_2 ; $Rf = 0.38$

^1H-NMR 、 $^{13}C-NMR$ 、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0137】

B) [(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル]ホスホン酸1,1-ジメチルエチルエステル

無水 $MeOH$ (1 L)中の中間体A(43.46 g; 122 mmol)の溶液に、窒素下、触媒として $Pd(OH)_2/C$ (40 g)を注意深く加えた。次に混合物を H_2 雰囲気中で2時間激しく攪拌した。 $MgSO_4$ 及びセライト(登録商標)を通す濾過後、生じた溶液が

ら溶媒を留去した。残留メタノールは、シクロヘキサンとの共沸蒸留により留去して、所望の中間体を無色の油状物(39.45 g)として得て、これは溶媒痕跡量を含んでいるが、更に精製することなく次の反応に(そのまま)使用できた。

【0138】

TLC:担体:シリカゲルプレート 60F 254 メルク

溶離液:CH₂Cl₂/CH₃OH/25%(w/w)NH₄OH=89:10:1

検出:1M NaOH中0.5% KMnO₄;エタノール中2%ニンヒドリン;Rf=0.5

¹H-NMR、¹³C-NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0139】

C)N-[[ビス(1,1-ジメチルエトキシ)]ホスホノメチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-グリシン 1,1-ジメチルエチルエステル

アセトニトリル(250 mL)及び2Mリン酸緩衝液pH8(200 mL)中の単離されたままの中間体B(39.45 g)、プロモ酢酸tert-ブチル(17.8 mL; 121 mmol)の乳濁液を室温で4日間激しく攪拌した。相を分離した;有機相から溶媒を留去し、残渣をEtOAc(3×150 mL)で処理した。合わせた有機相をH₂O(2×200 mL)、食塩水(100 mL)で洗浄して、Na₂SO₄で乾燥した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(最初にiPr₂O/CH₂Cl₂/iPrOH=70:30:2、次にEt₂O/CH₂Cl₂/iPrOH=70:30:2~60:40:3で溶出)により精製して、所望の中間体を無色の油状物(28.71 g; 75.27 mmol)として得た。

【0140】

収率:62%

TLC:担体:シリカゲルプレート 60F 254 メルク

溶離液:iPr₂O/CH₂Cl₂/iPrOH=60:35:5

検出:1M NaOH中0.5% KMnO₄;I₂;Rf=0.4

¹H-NMR、¹³C-NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0141】

D)N-[[ビス(1,1-ジメチルエトキシ)]ホスホノメチル]-N-(2-プロモエチル)グリシン 1,1-ジメチルエチルエステル

-15 に冷却した無水THF(500 mL)中の中間体C及びトリエチルアミンの溶液に、窒素下、メタンスルホニルクロリド(2.8 mL; 36.1 mmol)をゆっくり加えた。
-10 で1.5時間後、臭化リチウム(25.0 g; 288 mol)を加え、徐々に室温まで加温しながら、混合物を強力攪拌下に16時間放置した。次に大体の揮発性物質を減圧下で留去した;残渣をEtOAc(300 mL)及びEt₂O(300 mL)で希釈してH₂O(2×200 mL)で洗浄した。有機相をH₂O/食塩水、1:1(200 mL)、食塩水(100 mL)で洗浄して、最後にNa₂SO₄で乾燥した。溶媒の留去後、粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶離液:n-ヘキサン/Et₂O/iPrOH、1:1:0.01)により精製して、所望の中間体(12.35 g; 27.79 mmol)を得て、これを-18 で貯蔵すると結晶化した。

【0142】

収率:83%

融点:50~51

TLC:担体:シリカゲルプレート 60F 254 メルク

溶離液:iPr₂O/EtOAc=8:2

検出:1M NaOH中0.5% KMnO₄;I₂;Rf=0.35

¹H-NMR、¹³C-NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0143】

E)N,N-ビス[[2-[[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキシエチル]{{(1,1-ジメチルエトキシ)ホスフィニル}メチル}アミノ]エチル]-O-(4-ヒドロキシフェニル)-3,5-ジヨード-L-チロシン 1,1-ジメチルエチルエス

テル

アセトニトリル及び2Mリン酸緩衝液pH8中の中間体D(12.05g; 27.12mol)及び3,5-ジヨードチロシンメチルエステル(5.85g; 10.85mmol)の乳濁液を室温で72時間激しく攪拌した。水相を新鮮緩衝液で置換して、溶液を更に3日間攪拌下に放置した。次に相を分離した;水層をEtOAc(250+100mL)で抽出し、有機層から溶媒を留去して、残渣をEtOAcにとった。合わせたEtOAc溶液をH₂O(100mL)、H₂O/食塩水、1:1(100mL)、食塩水(100mL)で洗浄した。Na₂SO₄での乾燥及び溶媒の留去後、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(溶離液:n-ヘキサン/Et₂O/iPrOH、72:20:8)により精製した。所望の中間体(スキーム2による中間体8)を、無色の油状物(11.32g; 8.94mmol)として得た。

【0144】

収率: 82%

HPLC測定: 98.2%(面積%)

TLC: 担体: シリカゲルプレート 60F 254 メルク

溶離液: トルエン/EtOAc/iPrOH = 1:1:0.02

検出: 1M NaOH中0.5% KMnO₄; 254nm; I₂; Rf = 0.40

¹H-NMR、¹³C-NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0145】

F)N,N-ビス〔2-〔(カルボキシメチル)(ホスホノメチル)アミノ〕エチル〕-O-(4-ヒドロキシフェニル)-3,5-ジヨード-L-チロシン

1,4-ジオキサン(100mL)中のポリエステルE)(24.9g; 19.6mmol)の溶液に、4N HCl(180mL)を加えた。溶液を70℃に3時間、次にHPLCにより反応の進行を追跡しながら、90℃で1時間加熱した。混合物を室温に冷却し、200mLまで濃縮して、アンバーライト(登録商標)XAD1600カラムにゆっくり載せた。最初のH₂Oでの溶出後、H₂O/CH₃CNに基づく勾配溶離液を使用することにより、所望の生成物を白色の固体(15.5g; 16.86mmol)として得た。

【0146】

収率: 86%

HPLC測定: 100%(面積%)

元素分析

	C	H	N	I	P
計算値(%)	32.81	3.63	4.59	27.23	6.77
実測値(%)	31.11	3.78	4.33	26.11	6.57

H₂O 3.96%

比放射度: []²⁰₅₈₉ = +7.5; []²⁰₅₇₈ = +7.8; []²⁰₅₄₆ = +9.2; []²⁰₄₃₆ = +18.1; []²⁰₄₀₅ = +23.1 []²⁰₃₆₅ = +33.3; (c 1.03; CH₃CO OH/HCl 6N 4:1)

¹H-NMR、¹³C-NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0147】

G)ナトリウムと塩形成(1:5)したN,N-ビス〔2-〔(カルボキシメチル)(ホスホノメチル)アミノ〕エチル〕-O-(4-ヒドロキシフェニル)-3,5-ジヨード-L-チロシンのガドリニウム錯体

リガンドF)(15.33mmol)の水溶液にpH7でGd₂O₃(2.80g; 15.39mmol)を加えた。この溶液をH₂Oで2Lまで希釈して、HPLCにより錯化の進行を追跡しながら、70℃で6時間加熱した。変換がわずかに約14.5%であったため、2N NaOHでpHを約7に保持しながら、攪拌下この溶液に0.164M aq GdCl₃(78.0mL; 12.8mmol)の溶液を加えた。錯化の終了後、混合物をミリポア(登録商標)HAWP 0.45µmフィルターを通して濾過し、1Lまで濃縮して、ダウエックス(登録商標)CCR3LBカラム、Na⁺型を通して浸出した。溶出液を250mLまで濃

縮してナノ濾過した。真空下で濃縮後、得られた暗色の溶液を60でカルボピューロン（登録商標）2Sで処理し、濾過して最後に凍結乾燥することにより、まだ塩化物イオンを含む固体を得たが、次にこれをH₂Oに溶解して、アンバーライト（登録商標）XAD1600での溶出（最初にH₂Oで、次にH₂O / CH₃CN勾配で溶出）により精製して、所望のGd錯体（12.67g；10.74mmol）を得た。

【0148】

弱カチオン交換樹脂での錯体の精製により、元素分析によって確認されたように、フェノール基が脱プロトン化した生成物を得た。

【0149】

収率：70%

融点：>280

HPLC測定：99.5%（面積%）

元素分析

	C	H	Gd	I	N	Na	P
計算値（%）	25.46	2.14	13.33	21.52	3.56	9.75	5.25
実測値（%）	24.01	3.09	12.44	20.19	3.35	8.52	5.16
						H ₂ O 6.56%	

IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

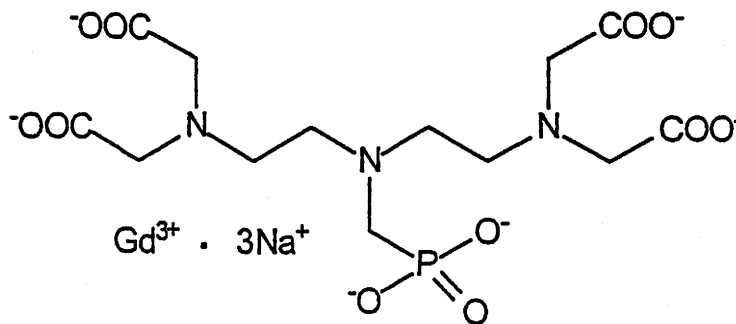
【0150】

実施例5

Naと塩形成（1：3）したN,N-〔（ホスホノメチルイミノ）ジ-2,1-エタンジイル〕ビス〔N-（カルボキシメチル）グリシン〕のガドリニウム錯体

【0151】

【化22】



【0152】

A) N,N-〔〔〔（ジエトキシホスフィニル）メチル〕イミノ〕ジ-2,1-エタンジイル〕ビス〔N-〔2-（1,1-ジメチルエトキシ）-2-オキソエチル〕グリシン〕1,1-ジメチルエチルエステル

生成物は、1Fに記載されるように調製したアミノホスホン酸エステル（15.09g；90.28mmol）とJ. Org. Chem. 1993, 58, 1151に記載されるように調製した臭化物（70.09g；199.0mmol）を反応させることにより調製した。反応は1Gに報告されるように行い、生成物は無色の油状物（35.59g；50.14mmol）として回収した。

【0153】

収率：56%

HPLC測定：98.2%（面積%）

TLC：担体：シリカゲルプレート 60F 254メルク

溶離液：トルエン/EtOAc/iPrOH = 50：45：5

検出：1M NaOH中0.5% KMnO₄；254nm；Rf = 0.40

^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0154】

B) N, N - [(ホスホノメチルイミノ)ジ-2, 1-エタンジイル]ビス[N-(カルボキシメチル)-グリシン]

ポイントAで調製されたヘキサエステル(29.23 g; 41.18 mmol)を、1Hに報告されたのと同じ条件下、ヨードメチルシランで脱保護した。生じた粗生成物をリライト(ReLite)(登録商標)3AS/fbカラムに載せて、残留ヨウ化物が排除されるまで水で溶出し、次に60 に維持されたダウエックス(登録商標)CCR3LB樹脂のカラムに載せた。精製化合物を含む溶液を凍結乾燥することにより、キレート化剤を白色の固体(9.69 g; 22.6 mmol)として得た。

【0155】

収率: 55%

融点: 110 ~ 114

HPLC測定: 96% (面積%)

元素分析

	C	H	N	P
計算値 (%)	36.37	5.63	9.79	7.21
実測値 (%)	35.03	5.76	9.43	6.92

H_2O 1.05%

^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0156】

C) N, N - [(ホスホノメチルイミノ)ジ-2, 1-エタンジイル]ビス[N-(カルボキシメチル)グリシン]のガドリニウム錯体三ナトリウム塩

H_2O (60 mL)中の工程Bのように得られたキレート化剤(6.0 g; 13.97 mmol)の溶液に、2N NaOH (15 mL)及び Gd_2O_3 (2.53 g; 6.99 mmol)を加えた。懸濁液を70 で1時間加熱し、次にミリポア(登録商標)HAWP 0.45 μm フィルターを通して濾過した。溶液を2N NaOHで中和し、乾燥するまで濃縮することにより、標題錯体を白色の固体(9.1 g; 14 mmol)として定量的収率で得た。

【0157】

融点: > 250

HPLC測定: 100% (面積%)

元素分析

	C	H	Gd	N	Na	P
計算値 (%)	24.04	2.79	24.21	6.47	10.62	4.77
実測値 (%)	23.94	3.00	24.06	6.45	10.74	4.71

IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

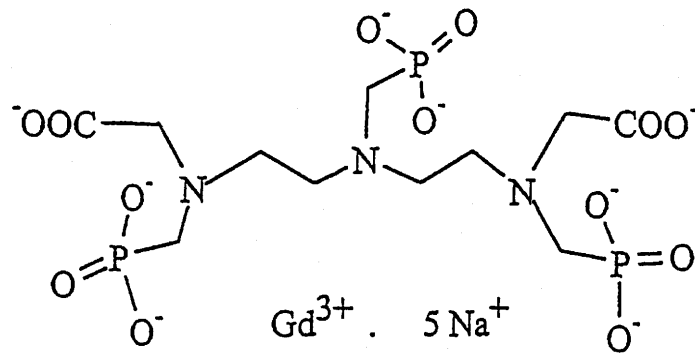
【0158】

実施例6

Naと塩形成(1:5)したN, N - [(ホスホノメチルイミノ)ジ-2, 1-エタンジイル]ビス[N-(ホスホノメチル)グリシン]のガドリニウム錯体

【0159】

【化23】



【0160】

実施例 1 F に記載されるように調製したアミノメチルホスホン酸ジエチルエステルを、実施例 4 D により調製されたプロモ誘導体と反応させた。

【0161】

生じたヘキサエステルを 4 F に報告されたのと同じ条件下で脱保護した。単離された酸性キレート化剤を、3 G に報告された方法により錯化した。

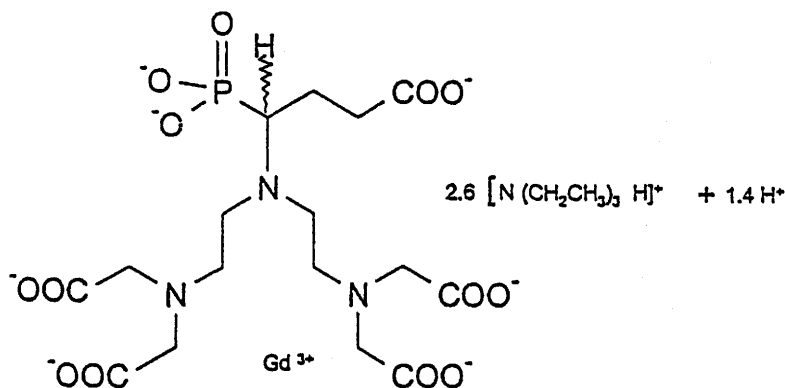
【0162】

実施例 7

トリエチルアミンと塩形成 (1 : 4) した N, N - [[[3 - カルボキシ - 1 - ホスホノプロピル] イミノ] ジ - 2 , 1 - エタンジイル] ビス [N - (カルボキシメチル) グリシン] のガドリニウム錯体

【0163】

【化 2 4】



【0164】

A) 2, 2 - (イミノジ - 2 , 1 - エタンジイル) ビス - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン)

酢酸 (106 g) 中の無水フタル酸 (32.0 g ; 216 mmol) とジエチレントリアミン (10.32 g ; 100 mmol) の混合物を 1 時間還流した。酢酸をロータリーエバポレーターで除去して、得られた淡黄色の油状物を一晚真空下で静置した。油状物が静置により凝固し、次にこれを重炭酸ナトリウムの飽和溶液で粉砕することにより、酢酸及び少量の未反応無水フタル酸を除去した。次に黄色の固体を濾過し、水で洗浄し、クロロホルム (500 mL) で溶解して、このクロロホルム溶液を Na_2SO_4 で乾燥した。クロロホルムの留去により固体 (28.0 g) を得た。

【0165】

収率 : 77.1 %

分析試料は、エタノールから結晶化した。

融点：180～81

^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

HPLC測定：96.7% (面積%)

【0166】

B) 4 - [ビス〔2 - (1, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ジオキソ - 2 H - イソインドール - 2 - イル)エチル〕アミノ] - 4 - [ビス(1, 1 - ジメチルエトキシ)ホスフィニル]ブタン酸フェニルメチルエステル

アセトニトリル(25 mL)中の3 - ベンジルオキシカルボニルプロピオンアルデヒド(4.0 g; 20.80 mmol)の溶液を、アセトニトリル(75 mL)中のポイントA)で調製されたビス(フタルイミド)誘導体(6.8 g; 18.70 mmol)のスラリーに30分かけて加えた。添加の間、反応混合物の温度を80～90 に維持した。反応混合物を80 で更に30分間攪拌した。アルデヒドの添加の間に反応混合物の色は黄色に変わった。アセトニトリル(15 mL)中の亜リン酸トリス(tert - ブチル)(5.2 g; 20.8 mmol)を滴下により加え、この反応混合物を室温で48時間攪拌した。亜リン酸トリス(tert - ブチル)の添加後(~3時間)、反応混合物は清澄な黄色の溶液になった。次にアセトニトリルを除去して、残渣をEtOAc(50 mL)で処理した。生成した固体を濾過して、このEtOAc溶液をシリカゲルのカラム(50:50のヘキサン - EtOAcで充填)に直接適用した。カラムは最初ヘキサン - EtOAc(600 mL)で溶出し、次に70:30(EtOAc:ヘキサン)で溶出した。生成物を含む画分を集めて、溶媒を留去することにより油状物を得た。これを真空下で乾燥することにより白色の固体(9.9 g)を得た。

【0167】

収率：72%

分析試料は、ヘキサン - EtOAcから結晶化した。

融点：120～121

HPLC測定：99.2% (面積%)

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	64.00	6.30	5.70
実測値(%)	63.90	6.34	5.54

^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0168】

C) 4 - [ビス(2 - アミノエチル)アミノ] - 4 - [ビス(1, 1 - ジメチルエトキシ)ホスフィニル]ブタン酸フェニルメチルエステル

CH_2Cl_2 (50.0 mL)中のポイントB)で調製されたtert - ブトキシホスフィニル誘導体(5.65 g; 7.80 mmol)の溶液に、ヒドラジン(1.5 g; 46.80 mmol)、続いて水(0.2 mL)を加え、反応混合物を室温で攪拌した。反応は、 ^1H NMRにより追跡した(反応は36時間で終了した)。沈殿したフタルヒドラジドをセライト(登録商標)を通して濾過し、フィルターケーキを CH_2Cl_2 で洗浄した。合わせた塩化メチレン溶液から溶媒を留去することにより濃厚な油状物を得て、これを真空下で乾燥した。得られたジアミン(3.61 g)は、更に精製することなく、アルキル化工程に使用した。

【0169】

収率：97%

^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0170】

D) N, N - [[[1 - [ビス(1, 1 - ジメチルエトキシ)ホスフィニル] - 3 - [(フェニルメトキシ)カルボニル]プロピル]イミノ]ジ - 2, 1 - エタンジイル]ビス[N - [2 - (1, 1 - ジメチルエトキシ) - 2 - オキソエチル]グリシン 1, 1 - ジ

メチルエチルエステル]

アセトニトリル (60 mL) 中のポイント C) で調製されたジアミノ中間体 (7.5 g ; 15.9 mmol) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (18.55 g ; 25 mL ; 142 mmol) 及びプロモ酢酸 tert - ブチル (13.2 g ; 10.0 mL ; 69.5 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。アセトニトリル及び過剰のジイソプロピルエチルアミンをロータリーエバポレーターで除去して、残渣を K_2CO_3 溶液 (5%、100 mL) で塩基性にした。反応混合物をジエチルエーテル (2 x 150 mL) で抽出し、ジエチルエーテル溶液を水で洗浄して乾燥 (Na_2SO_4) した。ジエチルエーテルの留去により、油状物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。カラムはヘキサン - EtOAc (7 : 3) で充填して、ヘキサン - EtOAc (7 : 3) (500 mL) 及び次にヘキサン - EtOAc (5 : 5) で溶出した。所望の化合物を含む画分 (Rf 0.5) を集めて、溶媒を留去することにより、濃厚な粘性油状物 (7.5 g) を得た。

【0171】

収率 : 51%

1H - NMR、 ^{13}C - NMR、IR 及び MS スペクトルは、表示構造に一致した。

【0172】

E) N, N - [[[1 - [ビス (1, 1 - ジメチルエトキシ) ホスフィニル] - 3 - カルボキシプロピル] イミノ] ジ - 2, 1 - エタンジイル] ビス [N - [2 - (1, 1 - ジメチルエトキシ) - 2 - オキソエチル] グリシン 1, 1 - ジメチルエチルエステル]

THF (30 mL) 中のポイント D) で調製されたベンジルエステル (4.63 g ; 5 mmol) の溶液に、10% Pd - C (2.0 g、デグッサ (Degussa) 型、~50% 水) を加え、混合物を 45 psi で 12 時間水素化した。触媒をセライト (登録商標) を通して濾過し、フィルターケーキを THF (2 x 30 mL) で洗浄した。合わせた THF 溶液をロータリーエバポレーターで濃縮することにより、酸を濃厚な粘性油状物として得た。これを真空下で 24 時間乾燥して、所望の化合物 (3.98 g) を単離し、これを更に精製することなくそのまま使用した。

【0173】

収率 : 95.2%

1H - NMR、 ^{13}C - NMR、IR 及び MS スペクトルは、表示構造に一致した。

【0174】

F) N, N - [[[3 - カルボキシ - 1 - ホスホプロピル] イミノ] ジ - 2, 1 - エタンジイル] ビス [N - (カルボキシメチル) グリシン]

工程 E) で調製されたヘキサエステル (0.84 g、1 mmol) を TFA に溶解して、この混合物を室温で 24 時間攪拌した。TFA をロータリーエバポレーターで除去して、残渣を無水ジエチルエーテル (10 mL) で処理した。沈殿した固体を濾過して、真空下で乾燥することにより、酸キレート化リガンドを TFA 塩 (0.45 g) として得た。

【0175】

収率 : 90%

HPLC 測定 : 86% (面積%)

1H - NMR、 ^{13}C - NMR、IR 及び MS スペクトルは、表示構造に一致した。

【0176】

G) トリエチルアミンと塩形成した N, N - [[[3 - カルボキシ - 1 - ホスホプロピル] イミノ] ジ - 2, 1 - エタンジイル] ビス [N - (カルボキシメチル) グリシン] のガドリニウム錯体

工程 F) で得られた酸キレート化リガンド TFA 塩 (0.25 g) をアセトニトリルと水の 1 : 1 混合物 (5 mL) に溶解して、次に $Gd(OAc)_3$ (0.25 g ; 6 mmol) を反応混合物に加えた。反応混合物の当初の pH は、1.29 であることが判った。次に 1 N NaOH の添加により溶液の pH を 5.0 に調整して、混合物を室温で 24 時間攪拌した。次に Gd 錯体を、トリエチルアミン重炭酸塩緩衝液を使用して DEAE セファデックス (Sephadex) クロマトグラフィーにより精製した。800 - mM 緩衝液で溶出した画分を集

めて、凍結乾燥することにより、Gd錯体をトリエチルアミン塩(0.2g)として得た。

【0177】

HPLC測定：100% (面積%)

元素分析：C₁₆H₂₅N₃O₁₃P Gd · 2.6 C₆H₁₅N · 3 H₂O に関して計算

	C	H	Gd	N	H ₂ O
計算値 (%)	39.02	7.25	16.10	8.06	3.00
実測値 (%)	39.09	7.33	16.19	8.25	3.03

IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

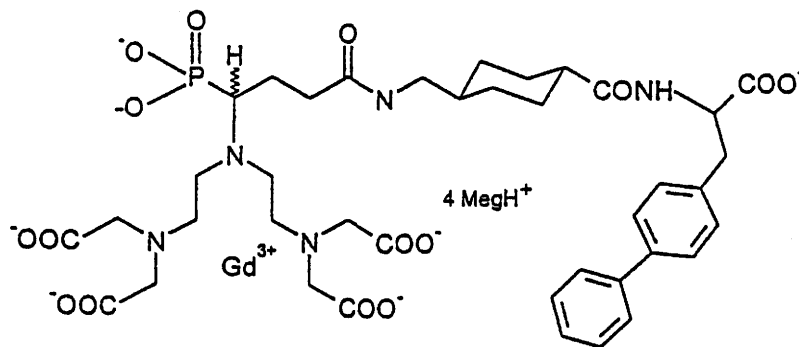
【0178】

実施例 8

メグルミンと塩形成(1:4)した4-フェニル-N-〔trans-4-〔〔4-〔ビス〔2-〔ビス(カルボキシメチル)アミノ〕エチル〕アミノ〕-1-オキソ-4-ホスホノブチル〕アミノ〕メチル〕シクロヘキシルカルボニル〕-L-フェニルアラニンのガドリニウム錯体

【0179】

【化25】



【0180】

A) 4-フェニル-N-〔〔〔trans-4-〔〔4-〔ビス〔2-〔ビス〔2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル〕アミノ〕エチル〕アミノ〕-4-〔ビス(1,1-ジメチルエトキシ)ホスフィニル〕-1-オキソブチル〕アミノ〕メチル〕シクロヘキシル〕カルボニル〕-L-フェニルアラニン フェニルメチルエステル

CH₂Cl₂ (15 mL) 中の実施例 7 のポイント E) で開示されるように得られたモノ酸 (0.9 g; 1.075 mmol) の溶液に、HATU (ヘキサフルオロリン酸 O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N,N-テトラメチルウロニウム) (0.475 g; 1.25 mmol) を加え、この混合物を 0 °C で 10 分間攪拌した。次にジイソプロピルエチルアミン 0.39 g (3.0 mmol) を加え、混合物を 0 °C で更に 10 分間攪拌した。次に TFA 塩〔4-フェニル-N-〔〔trans-4-(アミノメチル)シクロヘキシル〕カルボニル〕-L-フェニルアラニン フェニルメチルエステル〕 (0.584 g; 1.0 mmol) (アミノ化合物 7) を反応混合物に加え、0 °C で 2 時間及び室温で 24 時間攪拌した。CH₂Cl₂ を除去して、残渣を EtOAc (75.0 mL) で抽出した。EtOAc 溶液を K₂CO₃ 溶液 (10%、2 × 50 mL)、水で洗浄して、乾燥 (Na₂SO₄) した。EtOAc の留去により、油状物を得て、これを真空下で乾燥することにより、泡状固体を得て、これを EtOAc を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物含有画分を集めて、溶媒を留去することにより油状物を得て、これを真空下で乾燥することにより泡状固体 (1.1 g) を得た。これは、分析的に純粋であることが判り、次の工程に使用した。

【0181】

収率：85%

元素分析

	C	H	N
計算値 (%)	65.10	8.40	5.40
実測値 (%)	64.55	7.86	5.31

^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0182】

B) 4-フェニル-N-[[trans-4-[[[4-[ビス[2-[ビス[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル]アミノ]エチル]アミノ]-4-[ビス(1,1-ジメチルエトキシ)ホスフィニル]-1-オキソブチル]アミノ]メチル]シクロヘキシル]カルボニル]-L-フェニルアラニン

ポイントA)で開示されるように得られたベンジルエステル(1g; 0.0078mmol)の溶液に、10% Pd-C(0.5g; デグツサ型、ほぼ50%水)を加え、混合物を45psiで8時間水素化した。触媒をセライト(登録商標)を通して濾過し、フィルターケーキをTHF(2×30mL)で洗浄した。合わせたTHF溶液をロータリーエバポレーターで濃縮することにより、酸を濃厚な粘性油状物として得た。これを真空下で24時間乾燥することにより、泡状固体(0.9g)を得て、次にこれを更に精製することなくそのまま使用した。

【0183】

収率：97%

^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0184】

C) 4-フェニル-N-[[trans-4-[[[4-[ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]アミノ]-1-オキソ-4-ホスホノブチル]アミノ]メチル]シクロヘキシル]カルボニル]-L-フェニルアラニン

トリフルオロ酢酸(4mL)をポイントB)で調製されたヘキサ-(tert-ブチル)エステル(0.9g; 0.75mmol)に加え、混合物を室温で12時間攪拌した。次にジエチルエーテル(30.0mL)を反応混合物に加えて、沈殿物を濾過して真空下で乾燥することにより、白色の固体(0.8g)(収率：97%)を得た。TFA塩のHPLC分析は、これがかなり純粋であり、そして更に精製することなくGdキレート化に有用であることを示した。TFA塩(100mg)から分取HPLCにより分析用試料を得た。純粋な生成物を含む画分を集めて、凍結乾燥することにより、白色の飛散性固体(50mg)を得た。

【0185】

精製収率：50%

元素分析(C₄₁H₅₅F₃N₅O₁₇P・2H₂Oに関して計算)

	C	H	N
計算値 (%)	48.81	6.05	6.84
実測値 (%)	48.60	5.90	6.90

^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、 ^{31}P -NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0186】

D) 4-フェニル-N-[[trans-4-[[[4-[ビス[2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]アミノ]-1-オキソ-4-ホスホノブチル]アミノ]メチル]シクロヘキシルカルボニル]-L-フェニルアラニンのガドリニウム錯体

ポイントC)で開示されるように得られたTFA塩(0.3g; 0.275mmol)を、アセトニトリル(7.0mL)と水(2mL)との混合物に加えた。ここに水(2.0mL)中のGd(OAc)₃(0.132g; 0.325mmol)の溶液を滴下により加えた。この溶液の当初のpHは1.29であることが判った。溶液が混濁し、そして水中のメグルミンの溶液を加えることにより、溶液のpHを5.0に調整した。混濁した反応混合物を室温で4

8時間攪拌した。次にメグルミン溶液の添加により反応混合物のpHを9.0に上昇させ、次いでアセトニトリル及び水を使用して分取HPLCにより精製した。純粋な生成物を含む画分を集めて凍結乾燥することにより、飛散性固体(220mg)を得た。

【0187】

収率：78.5%

HPLC測定：97.7% (面積%)

C₆₇H₁₁₉N₉O₃₅PGd · 5H₂Oの元素分析

	C	H	N	Gd
計算値 (%)	42.60	6.88	6.67	8.32
実測値 (%)	42.54	6.93	6.47	7.06

IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

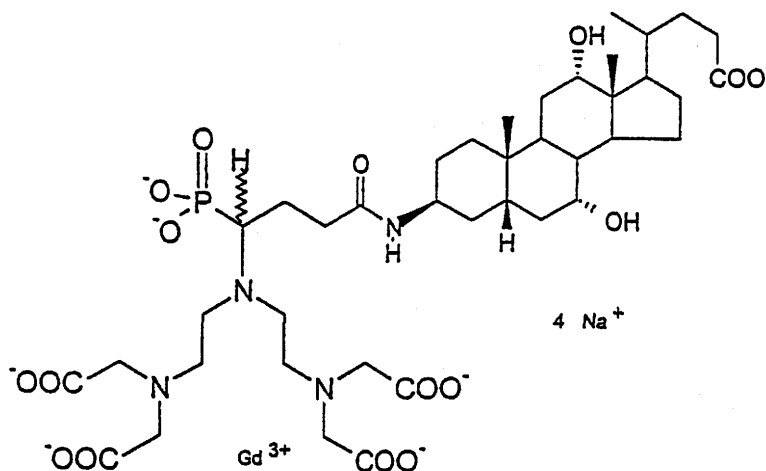
【0188】

実施例9

ナトリウムと塩形成(1:4)した(3, 5, 7, 12)-3-[[4-[[ビス[2-[[ビス[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル]アミノ]エチル]アミノ]-1-オキソ-4-ホスホノブチル]アミノ]-7,12-ジヒドロキシコラン-24-酸のガドリニウム錯体

【0189】

【化26】



【0190】

A)(3, 5, 7, 12)-3-[[4-[[ビス[2-[[ビス[2-(1,1-ジメチルエトキシ)-2-オキソエチル]アミノ]エチル]アミノ]-4-[[ビス(1,1-ジメチルエトキシ)ホスフィニル]-1-オキソブチル]アミノ]-7,12-ジヒドロキシコラン-24-酸メチルエステル

CH₂Cl₂中の実施例7のポイントE)で開示されるように得られたモノ酸(1.2g; 1.4mol)の溶液に、HATU(0.6g; 1.5mol)を加え、この混合物を0で10分間攪拌した。次にジイソプロピルエチルアミン(1mL)を加え、混合物を0で更に10分間攪拌した。次に3-アミノコラン酸メチルエステル(WO 9532741に開示される化合物)(0.526g; 1.25mmol)を混合物に加え、0で2時間及び室温で48時間攪拌した。CH₂Cl₂をロータリーエバポレーターで除去して、残渣をEtOAcで抽出した。EtOAc層をK₂CO₃(10%、2×30mL)、水で洗浄して、乾燥(Na₂SO₄)した。EtOAcの留去により、油状物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:CH₃OH、95:5)により精製した。生成物含有画分(Rf=0.5)を集めて、溶媒を留去することにより油状物を得て、これを真空下で乾燥することにより所望の化合物(1.1g)を泡状固体として得た。

【0191】

収率：71%

TLC：担体：シリカゲルプレート 60F 254 メルク

溶離液：CH₂Cl₂/CH₃OH 95：5

検出：I₂；254nm；Rf = 0.5

¹H-NMR、¹³C-NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0192】

B) (3, 5, 7, 12) - 3 - [[4 - [ビス[2 - [ビス[2 - (1, 1 - ジメチルエトキシ) - 2 - オキソエチル]アミノ]エチル]アミノ] - 4 - [ビス(1, 1 - ジメチルエトキシ)ホスフィニル] - 1 - オキソブチル]アミノ] - 7, 12 - ビス(アセチルオキシ)コラン - 24 - 酸メチルエステル

ピリジンと無水酢酸との混合物(1：1、2mL)に、工程A)で調製されたジヒドロキシコール酸誘導体(1.24g；1mmol)を加え、混合物を室温で48時間撹拌した。過剰の無水酢酸及びピリジンを除去し、残渣を重炭酸ナトリウムの飽和溶液(5.0mL)で処理してジエチルエーテルで抽出した。このジエチルエーテル溶液を水で洗浄して乾燥(Na₂SO₄)した。ジエチルエーテルの留去により、粘性油状物を得て、これをEtOAc - ヘキサン(8：2)を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を集めて、溶媒を留去することにより、油状物を得て、これを真空下で乾燥することにより、所望の二酢酸エステル(0.44g)を泡状固体として得た。

【0193】

収率：75%

¹H-NMR、¹³C-NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0194】

C) (3, 5, 7, 12) - 3 - [[4 - [ビス[2 - [ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]アミノ] - 1 - オキソ - 4 - ホスホノブチル]アミノ] - 7, 12 - ジヒドロキシコラン - 24 - 酸

トリフルオロ酢酸(3mL)を工程B)で調製されたヘキサ(tert - ブチル)エステル(0.662g；0.5mmol)に加え、混合物を室温で30分間撹拌して、4で18時間保持した。次にトリフルオロ酢酸を除去することにより、所望の脱保護中間体(0.52g)を油状物として得て、これを真空下で乾燥した。エタノール、水(1：1.5mL)中の該化合物の溶液に、水酸化ナトリウム(20%、5mL)を加え、混合物を室温で24時間撹拌した。反応の終了はHPLCにより追跡した。溶媒を除去して、1N HClで残渣を中和することにより、完全に脱保護されたポリ酸を塩酸塩として得て、これを濾過して、真空下で乾燥することにより、所望のキレート化合物(0.35g)を得た。

【0195】

収率：79%

HPLC測定：98% (面積%)

¹H-NMR、¹³C-NMR、IR及びMSスペクトルは、表示構造に一致した。

【0196】

D) ナトリウムと塩形成(1：4)した(3, 5, 7, 12) - 3 - [[4 - [ビス[2 - [ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル]アミノ] - 1 - オキソ - 4 - ホスホノブチル]アミノ] - 7, 12 - ジヒドロキシコラン - 24 - 酸のガドリニウム錯体水(2mL)中のGdCl₃·6H₂O(50mg、0.135mmol)の溶液に、アセトニトリル - 水の混合物(1：1.7mL)に溶解した工程C)で調製された塩酸塩(0.104g；0.1mmol)を加えた。反応混合物の当初のpHは、1.27であることが判った。1N NaOHの添加により、反応混合物のpHを5.5まで上昇させた。混濁した反応混合物を48時間撹拌し、1N NaOHの添加により溶液のpHを10に上昇させた。得られた混濁溶液を遠心分離し、清澄な上澄溶液を集めて、分取HPLCにより精製した。純粋な生成物を含む画分を集めて凍結乾燥することにより、所望の化合物を得た。

【0197】

精製収率：62%

H P L C 測定 : 9 8 % (面積 %)

元素分析 ($C_{40}H_{60}N_4O_{16}P G d \cdot 4 N a \cdot 8 H_2O$ に関して)

	C	H	Gd	N
計算値 (%)	37.62	6.00	12.31	4.39
実測値 (%)	37.37	5.95	11.43	4.40

M S : (M + H) ⁺ = 1 0 4 6 . 4

I R スペクトルは、表示構造に一致した。