(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-533430
(P2024-533430A)
(43)公表日　令和6年9月12日(2024.9.12)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07F	9/40 (2006.01)	C07F	9/40	CCSP	4C076
C07F	9/38 (2006.01)	C07F	9/38	C	4C085
C07F	9/30 (2006.01)	C07F	9/30		4H048
C07F	5/00 (2006.01)	C07F	5/00	D	4H049
C07F	3/06 (2006.01)	C07F	3/06		4H050

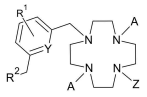
審査請求　有　予備審査請求　未請求　（全302頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-515590(P2024-515590)
(86)(22)出願日　令和4年9月9日(2022.9.9)
(85)翻訳文提出日　令和6年5月10日(2024.5.10)
(86)国際出願番号　PCT/CZ2022/050087
(87)国際公開番号　WO2023/036350
(87)国際公開日　令和5年3月16日(2023.3.16)
(31)優先権主張番号　21196175.0
(32)優先日　令和3年9月10日(2021.9.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　516213013
ウスタフ オルガニッケ ヘミエ アー ビオヘミエ アカデミエ ヴェド ツェーエル，ヴェー．ヴェー．イー
チェコ共和国，１６６　１０　プラハ　６，フレミンゴヴォ ナム．５４２／２
(74)代理人　110000338
弁理士法人 ＨＡＲＡＫＥＮＺＯ ＷＯＲＬＤ ＰＡＴＥＮＴ ＆ ＴＲＡＤＥＭＡＲＫ
(72)発明者　ポラセク，ミロスラフ
チェコ共和国，１６０００ プラハ ６，テルロンスカー ８７１／７４
(72)発明者　デビッド，トーマス
チェコ共和国，２５０　６４ ホボルチョ
最終頁に続く

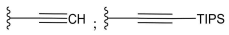
(54)【発明の名称】　希土類元素および／またはｓ－、ｐ－、ｄ－ブロック金属の錯形成用化合物、それらの配位化合物、ペプチドコンジュゲート、それらの調製方法およびそれらの使用

(57)【要約】
表題：希土類元素および／またはｓ－、ｐ－、ｄ－ブロック金属の錯形成用化合物、それらの配位化合物、ペプチドコンジュゲート、それらの調製方法およびそれらの使用
本発明は、一般式（Ｉ）の化合物であって、
【化１】

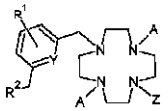


（Ｉ）

ここで、Ｙは、窒素またはＮ－オキシドであり、Ｒ^{1}は、水素；ハロゲン；水酸基；アジド；アミン；トリフルオロメチル；－ＣＯＯ－アルキル；－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＭｅ）$_{2}$；－ＳＨ；
－ＳＯ$_{3}$Ｈ；－ＳＯ$_{2}$Ａｒ（ここで、Ａｒはフェニルである）；ＮＯ$_{2}$；
【化２】

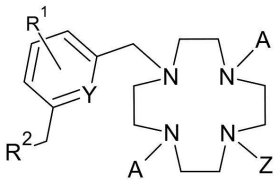


；Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール（任意に、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＯ$_{2}$、－Ｎ、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌおよび／または－Ｃ



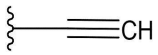
（Ｉ）

【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（Ｉ）の化合物
【化１】

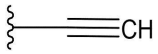


（Ｉ）

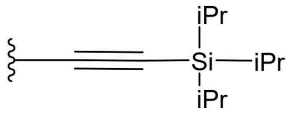
ここで、
Ｙは、窒素；Ｎ－オキシド；からなる群から選択され；
Ｒ^{1}は、Ｈ；ハロゲン；－ＯＨ；－Ｎ$_{3}$；－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｎ$_{3}$（ここで、ｎは１～３の範囲の整数である）；－ＮＲ$_{2}$（ここで、Ｒは、Ｈ、または、分枝状もしくは直鎖状でありえるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択される）；－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＮＲ$_{2}$（ここで、ｎおよびＲは上記で定義されたとおりである）；Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール（任意に、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＯ$_{2}$、－Ｎ、
【化２】



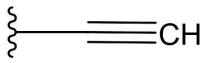
、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌおよび／または－ＣＨ$_{2}$ＣＯＯＨで置換され得る）；Ｃ$_{7}$～Ｃ$_{10}$アリールアルキル（任意に、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＯ$_{2}$、－Ｎ$_{3}$、
【化３】



、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、および／または、－ＣＨ$_{2}$ＣＯＯＨで置換され得る）；－ＣＦ$_{3}$；－ＣＯＯＲ（ここで、Ｒは上記で定義されたとおりである）；－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＯＯＲ（ここで、ｎおよびＲは上記で定義されたとおりである）；
【化４】



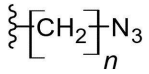
；－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＭｅ）$_{2}$；
【化５】



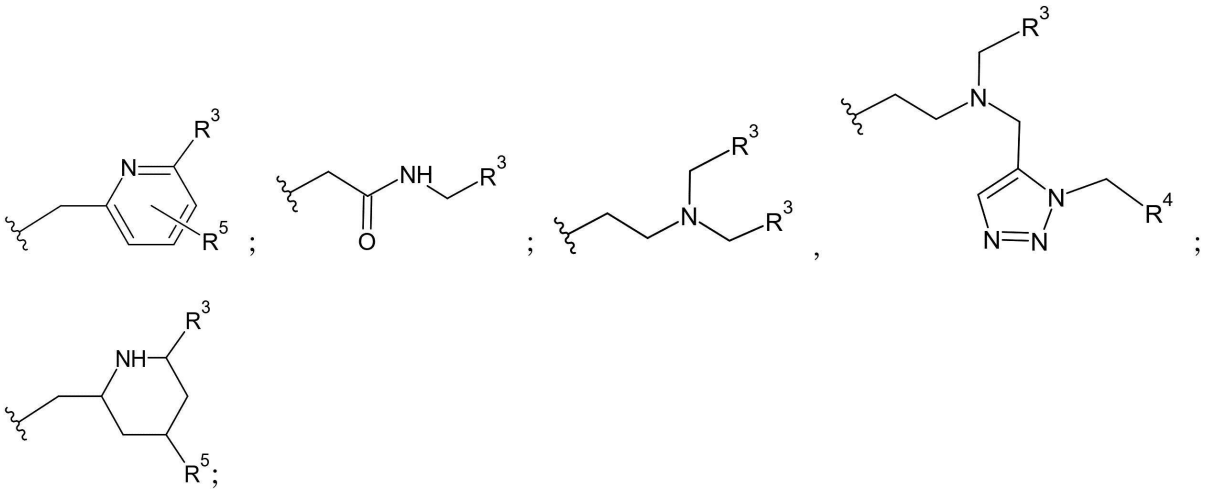
；－ＳＨ；－ＳＯ$_{3}$Ｈ；－ＳＯ$_{2}$Ａｒ（ここで、Ａｒはフェニルである）；ＮＯ$_{2}$；からなる群から選択され；
Ｒ^{2}は、
【化６】



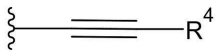
；または
【化７】



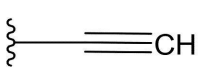
（ここで、ｎは１～３の範囲の整数である）；であり；
Ａは、Ｈ；－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＨ（ここで、ｎは１～３の整数である）；－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＯＯＨ；－ＣＨ（（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨ$_3$）ＣＯＯＨ（ここで、ｎは上記で定義されたとおりである）；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ）$_2$（ここで、Ｒは上記で定義されたとおりである）；－ＣＨ（（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＨ）ＣＯＯＨ（ここで、ｎは１～３の整数である）；－ＣＨ（（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＨ$_2$）ＣＯＯＨ（ここで、ｎは１～３の整数である）；－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ$_2$）；－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ）－ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）（Ａｒ）（ここで、Ａｒは、任意にＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルで置換され得るフェニルである）；からなる群から独立して選択され；
Ｚは、
【化８】



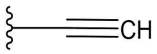
からなる群から選択され、
ここで、
Ｒ^{3}は、
【化９】



であり、
Ｒ^{4}は、Ｈ；ハロゲン；ピペリジニル；トリメチルシリル；トリイソプロピルシリル；フェニル；Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（分枝状または直鎖状でありえる）；Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル；－ＣＦ$_3$；－（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＨＲ^6（ここで、ｎは１～３の範囲の整数であり、Ｒ^{6}は、Ｈ、フルオレニルメチルオキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニルから選択される）；Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$（ＮＨＲ^6）（ここで、Ｒ^{6}は上記で定義されたとおりである）；アダマンチル；
【化１０】



；－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＨ（ここで、ｎは上記で定義されたとおりである）；Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アリール（任意に、－ＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$
【化１１】

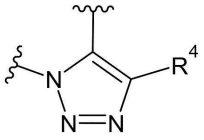


、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、および／または、－ＣＨ$_2$ＣＯＯＨで置換され得る）；からなる群から選択され；
Ｒ^{5}は、Ｒ^1、または、

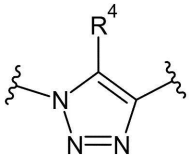
【化１２】



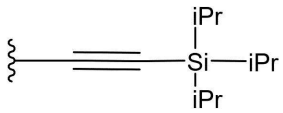
（ここで、Ｒ^{4}は上記で定義されたとおりである）であるか；および／または、
Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、共に、式
【化１３】



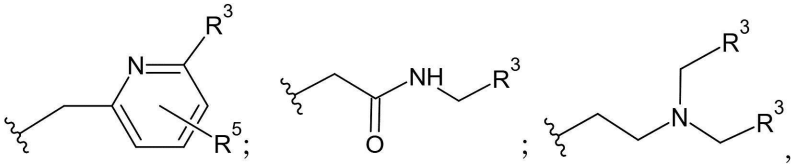
、または、式
【化１４】



の１，２，３－トリアゾール基（ここで、Ｒ^{4}は上記で定義されたとおりである）；を形成し；
ただし、最大で１つのＡがＨである。
【請求項２】
請求項１に記載の一般式（Ｉ）の化合物であって：
Ｙは窒素であり；
Ｒ^{1}は、Ｈ；Ｃｌ；－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$；フェニル（任意に－ＣＯＯＨまたは－ＣＨ$_{2}$ＣＯＯＨで置換され得る）；ベンジル（任意に－ＣＯＯＨまたは－ＣＨ$_{2}$ＣＯＯＨで置換され得る）；－ＣＦ$_{3}$；－ＣＯＯＣＨ$_{3}$；－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$；－ＣＯＯｔＢｕ；
【化１５】



；からなる群から選択され；
Ａは、Ｈ；－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＯＯＨ、（ここで、ｎは１または２である）；－ＣＨ$_{2}$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$；－ＣＨ$_{2}$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）（ＯＥｔ）；－ＣＨ$_{2}$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＥｔ）$_{2}$；－ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ$_{2}$）；－ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ）－ＣＨ$_{2}$ＣＯＯＨ；－ＣＨ$_{2}$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）（Ｐｈ）；からなる群から独立して選択され；
Ｚは、
【化１６】



からなる群から選択され、
ここで、
Ｒ^{3}は
【化１７】



であり；

Ｒ^{4}は、Ｈ；ハロゲン；ピペリジニル；トリメチルシリル；トリイソプロピルシリル；フェニル；シクロプロピル、ｔｅｒｃ－ブチル；－ＣＦ$_{3}$；－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$；－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｈ）（Ｆｍｏｃ）；－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$（ＮＨ$_{2}$）；－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$（ＮＨＢｏｃ）；アダマンチル；からなる群から選択され；

Ｒ^{5}は、Ｈ、または、

【化１８】



（ここで、Ｒ^{4}は上記で定義されたとおりである）であり；

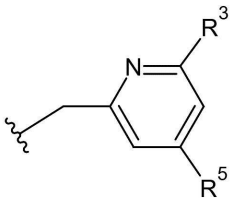
ただし、最大で１つのＡがＨである、化合物。

【請求項３】

請求項１または２に記載の化合物であって、

Ｚは、

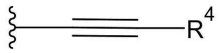
【化１９】



であり；

Ｒ^{3}は

【化２０】



であり；

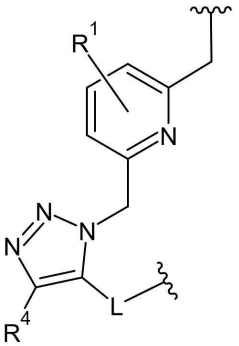
Ｒ^{4}およびＲ^{5}は上記で定義されたとおりであり、好ましくはＲ^{4}およびＲ^{5}はＨである、化合物。

【請求項４】

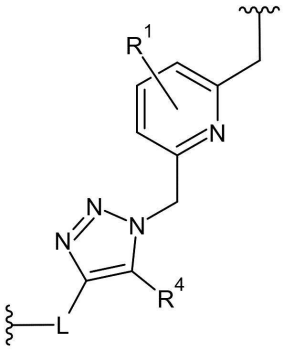
請求項１に記載の化合物であって、

Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、共に、サイクレン部分における、２つの対向する窒素原子間の架橋が、一般式（ＩＩａ）または（ＩＩｂ）の実体（entity）であるような、

【化２１】



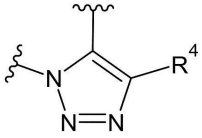
(IIa)



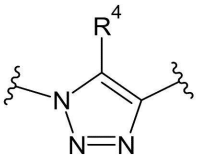
(IIb);

、式

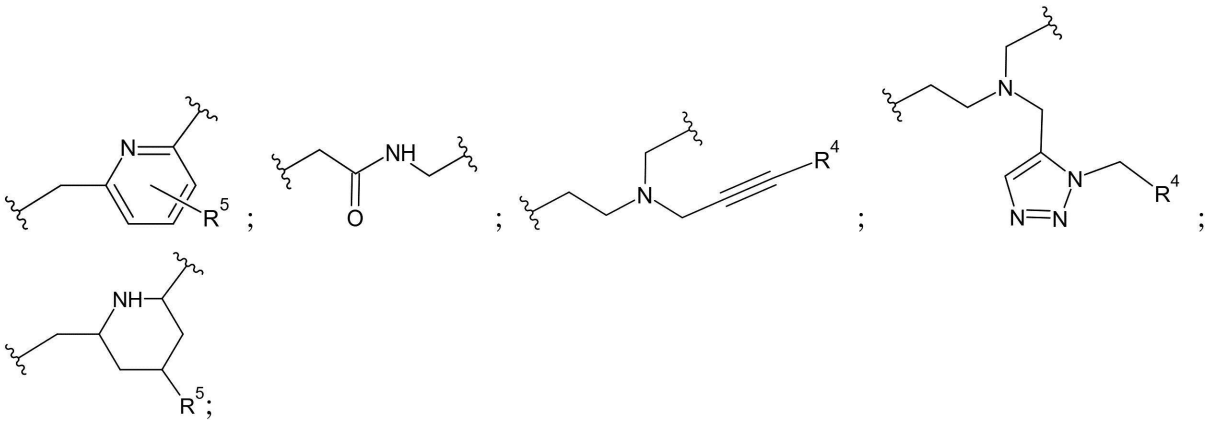
【化２２】



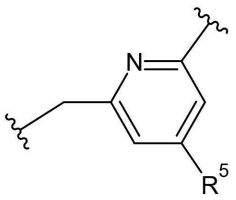
、または、式
【化２３】



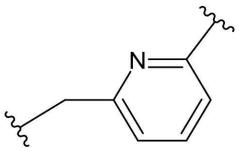
の１，２，３－トリアゾール基を形成し；
ここで、
Ｌは、
【化２４】



からなる群より選択され；
Ｒ^{1}、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は請求項１で定義されたとおりであり；
Ｌは、好ましくは
【化２５】

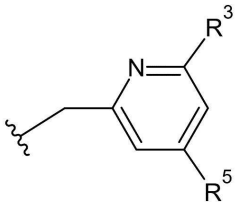


であり、より好ましくは、
【化２６】



である、化合物。
【請求項５】
Ｙが窒素であり、
Ｚが

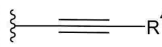
【化２７】



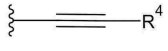
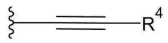
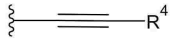
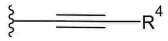
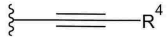
であり、

残りの置換基が以下の組み合わせで存在する化合物からなる群から選択される、前記の請求項のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）の化合物：

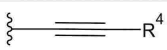
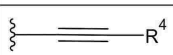
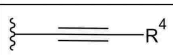
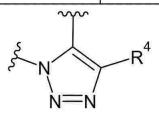
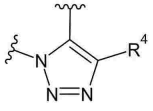
【表１－１】

化合物	R^1	A	R^2	R^3	R^4	R^5
TD556	H	$-(CH_2)COOH$			H	H
TD810	H	$-(CH_2)COOH$			H	
TD827		$-(CH_2)COOH$			H	H
TD718	H	$-(CH_2)COOH$			TMS	H
TD728	H	$-(CH_2)COOH$			TIPS	H
TD1204	H	$-(CH_2)COOH$			I	H
TD944	H	$-(CH_2)COOH$			Ph	H
TD943	H	$-(CH_2)COOH$			シクロプロピル	H
TD959	H	$-(CH_2)COOH$			tBu	H
TD992	H	$-(CH_2)COOH$			アダマンチル	H
TD705	H	$-CH_2P(=O)(OEt)_2$ および $-(CH_2)COO^tBu$			H	H
TD714	H	$-CH_2P(=O)(OH)_2$ および $-(CH_2)COOH$			H	H
TD921	H	$-CH_2P(=O)(Ph)(OH)$			H	H

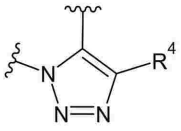
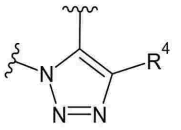
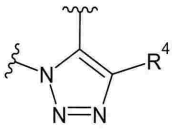
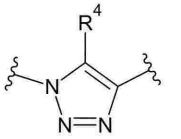
【表１－２】

TD580	H	$-CH_2P(=O)(OEt)_2$	$-N_3$		H	H
TD582	H	$-CH_2P(=O)(OH)(OEt)$	$-N_3$		H	H
TD581	H	$-CH_2P(=O)(OH)_2$	$-N_3$		H	H
TD575	Ph	$-CH_2P(=O)(OEt)_2$	$-N_3$		H	H
TD576	Ph	$-CH_2P(=O)(OH)_2$	$-N_3$		H	H
TD764	Cl	$-(CH_2)COOH$	$-N_3$		H	H
TD1063	$-CF_3$	$-(CH_2)COOH$	$-N_3$		H	H
TD1092	$-COOCH_3$	$-(CH_2)COOH$	$-N_3$		H	H
TD1148	$-COO^iPr$	$-(CH_2)COOH$	$-N_3$		H	H
TD1160	$-COO^tBu$	$-(CH_2)COOH$	$-N_3$		H	H
TD1176	$-N(CH_3)_2$	$-(CH_2)COOH$	$-N_3$		H	H
TD647	Ph	$-(CH_2)COOH$	$-N_3$		H	H
TD722	Ph	$-(CH_2)COOH$	$-N_3$		$-CH_2NH_2$	H
TD1054	Ph	$-(CH_2)COOH$	$-N_3$		$-C(CH_3)_2NH_2$	H
TD1105	H	$-(CH_2)COOH$	$-N_3$		$-C(CH_3)_2NHBoc$	H

【表１－３】

TD1127	H	–(CH_2)COOH			4–ピペリニジル	H
TD742	4–カルボキシフェニル	–(CH_2)COOH			H	H
TD744	4–カルボキシフェニル	–(CH_2)COOH			-CH_2-NH_2	H
TD779	Ph	–$(CH_2)$$CONH_2$			H	H
TD778	Ph	–(CH_2)CONH-CH_2COOH			H	H
TD1346	H	–$CH(CH_3)$COOH			H	H
TD1408	H	–(CH_2)COOH			H	H
TD1451	-CF_3	–$CH(CH_3)$COOH			-$C(CH_3)_2NH$Boc	-COOH
TD1504	H	–$CH(CH_2COOH)COOH$; –$CH(CH_3)$COOH			H	H
cz-TD556	H	–(CH_2)COOH			H	H
cz-TD764	Cl	–(CH_2)COOH			H	H

【表１－４】

cz- TD1063	-CF_3	–(CH_2)COOH		H	H
TD1188	H	–(CH_2)COOH		-CF_3	H
TD650	Ph	–(CH_2)COOH		H	H
TD871	Ph	–(CH_2)COOH		H	H

。

【請求項６】

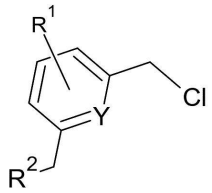
以下の工程を含むことを特徴とする、請求項１から５のいずれか一項に記載の一般式（Ｉ）の化合物の調製方法：

ｉ）一般式Ｚ－Ｃｌのアルキン中間体を提供する、

ここで、Ｚは請求項１で定義されたとおりである；

ｉｉ）一般式（ＩＩＩ）のアジド中間体

【化２８】



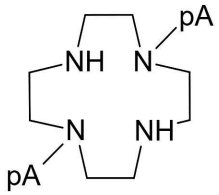
(III)

を提供する、

ここで、Ｙ、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、請求項１で定義されたとおりである；

ｉｉｉ）一般式（ＩＶ）のサイクレン誘導体

【化２９】



(IV)

を提供する、

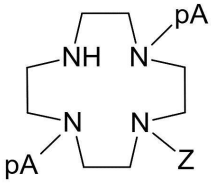
ここで、ｐＡは、－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯ^{t}Ｂｕ（ここで、ｎは、１～３の整数である）；

ベンジルオキシカルボニル；－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＯＯＲ（ここで、Ｒは、ｔｅｒｔ－ブチ

ル、メチルまたはエチルである）；－ＣＨ（（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨ$_3$）ＣＯＯＲ（ここで、ｎは１～３の整数であり、Ｒはｔｅｒｔ－ブチル、メチルまたはエチルである）；－ＣＨ（（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＲ）ＣＯＯＲ（ここで、ｎは１～３の整数であり、Ｒは独立してｔｅｒｔ－ブチル、メチルまたはエチルから選択される）；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ）$_2$（ここで、Ｒは分枝状もしくは直鎖状でありえるＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）；－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ$_2$）；－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ）－ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）（Ａｒ）（ここで、Ａｒは、任意にＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルで置換され得るフェニルである）；からなる群から選択される；

ｉｖ－Ａ）前記一般式（ＩＶ）のサイクレン誘導体を、前記アルキン中間体Ｚ－Ｃｌと反応させて、一般式（Ｖ）の中間体

【化３０】



(V)

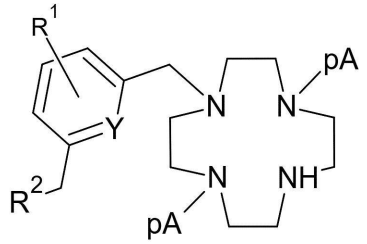
を得る、

ここで、Ｚは請求項１で定義されたとおりであり、ｐＡは上記で定義されたとおりである；

または、

ｉｖ－Ｂ）前記一般式（ＩＶ）のサイクレン誘導体を、一般式（ＩＩＩ）のアジド中間体と反応させて、一般式（ＶＩ）の中間体

【化３１】



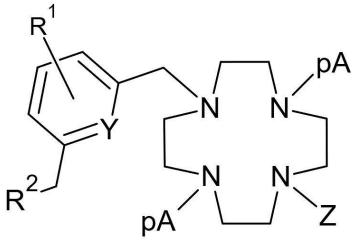
(VI)

を得る、

ここで、Ｙ、Ｒ^1、Ｒ^{2}およびｐＡは、上記で定義されたとおりである；

ｖ－Ａ）前記一般式（Ｖ）の中間体を、前記一般式（ＩＩＩ）のアジド中間体と反応させて、一般式（ＶＩＩ）の中間体

【化３２】



(VII)

を得る、

ここで、Ｙ、Ｒ^1、Ｒ^2、ｐＡおよびＺは、上記で定義されたとおりである；

または、

ｖ－Ｂ）前記一般式（ＶＩ）の中間体を、前記アルキン中間体Ｚ－Ｃｌと反応させ、前記一般式（ＶＩＩ）の中間体を得る；

ｖｉ）任意に、保護基の加水分解を行い、一般式（Ｉ）の前記化合物を得る。

【請求項７】

請求項１から５のいずれか１項に記載の一般式（Ｉ）の化合物と、ランタニド（ＩＩＩ）カチオン、Na^{+}、Ba^{2+}、Pb^{2+}、Sr^{2+}、Ca^{2+}、Cd^{2+}、Zn^{2+}、Mn^{2+}、Pt^{2+}、Cu^{2+}、Ni^{2+}、Sc^{3+}、Y^{3+}、Bi^{3+}、In^{3+}、Ru^{3+}、Ir^{3+}、Ga^{3+}、Tl^{3+}、Pd^{2+}からなる群から選択される金属カチオンとの配位化合物であり；

好ましくは、前記金属カチオンは、La^{3+}、Ce^{3+}、Pr^{3+}、Nd^{3+}、Sm^{3+}、Eu^{3+}、Gd^{3+}、Tb^{3+}、Dy^{3+}、Ho^{3+}、Er^{3+}、Tm^{3+}、Yb^{3+}、Lu^{3+}、Y^{3+}、Sc^{3+}、Bi^{3+}、In^{3+}、Tl^{3+}、Pb^{2+}、Ca^{2+}、Cd^{2+}、Zn^{2+}、Cu^{2+}、Ni^{2+}、Mn^{2+}、Pd^{2+}、Na^{+}からなる群から選択される、配位化合物。

【請求項８】

以下の工程を含むことを特徴とする、請求項７に記載の配位化合物の調製方法：

ｉ）請求項６に記載の一般式（Ｉ）の化合物を合成する；

ｉｉ）無機酸と、ランタニド（ＩＩＩ）カチオン、Na^{+}、Ba^{2+}、Pb^{2+}、Sr^{2+}、Ca^{2+}、Cd^{2+}、Zn^{2+}、Mn^{2+}、Pt^{2+}、Cu^{2+}、Ni^{2+}、Sc^{3+}、Y^{3+}、Bi^{3+}、In^{3+}、Ru^{3+}、Ir^{3+}、Ga^{3+}、Tl^{3+}、Pd^{2+}からなる群から選択される金属カチオンとの塩を提供すること、好ましくは、前記塩は、塩化物、硝酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリフルオロメチルスルホン酸塩を含む群から選択される；

ｉｉｉ）前記工程ｉ）由来の一般式（Ｉ）の化合物と、前記工程ｉｉ）由来の金属塩とを、水溶液中で、好ましくは２５～１００℃の範囲の温度で少なくとも１時間、混合する、結果として、一般式（Ｉ）の前記化合物による金属カチオンのキレート化が起こり、請求項７に記載の配位化合物が形成される；

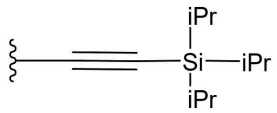
ｉｖ）任意に、前記工程ｉｉｉ）由来の配位化合物を変換する、前記変換は以下の反応の少なくとも１つから選択される：

－R^{1}および／またはR^{4}および／またはR^{5}に存在するハロゲン基と、フェニルボロン酸との置換反応、これにより前記ハロゲン置換基を、－ＣＯＯＨに変換する；

－NaN_{3}との反応による、R^{1}および／またはR^{4}および／またはR^{5}に存在するハロゲン基と、－N_{3}基との置換反応；

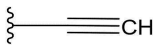
－R^{1}および／またはR^{4}および／またはR^{5}置換基に存在するＴＩＰＳ保護基の加水分解、ここで、R^{1}および／またはR^{3}および／またはR^{5}は、

【化３３】



であり、結果として、R^{1}および／またはR^{3}および／またはR^{5}は、

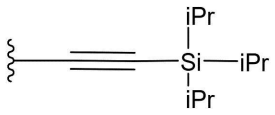
【化３４】



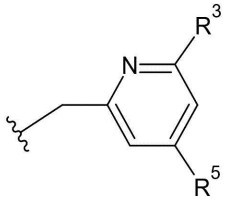
となる；

－メタノールと、R^{1}および／またはR^{4}および／またはR^{5}（ここで、R^{1}および／またはR^{3}および／またはR^{5}は、

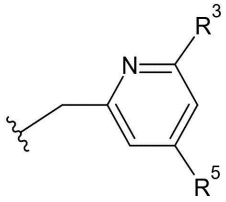
【化３５】



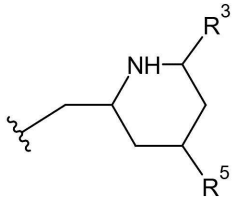
である）との付加反応、これにより三重結合をジメチルアセタールに変換する；
－ＤＢＵの存在するＤ$_2$Ｏ中での、ペンダントアームのＣＨ$_2$基の重水素化、ＣＨ$_2$基をＣＤ$_2$基に変換する；
－Ｚ置換基のピリジル環の選択的還元、ここで、Ｚは
【化３６】



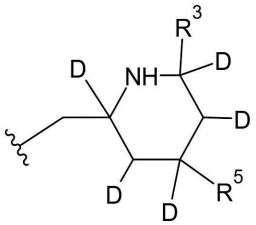
であり、Ｒ^{3}およびＲ^{5}は請求項１で定義されたとおりである；
－Ｚ置換基（ここで、Ｚは
【化３７】



であり、Ｒ^{3}およびＲ^{5}は請求項１で定義されたとおりである）のピリジル環の、還元剤としてＮａＢＨ$_4$またはＮａＢＤ$_4$を使用しての選択的還元、これによりＺ基を、それぞれ、
【化３８】



または
【化３９】



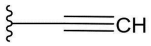
に変換する；
－Ｒ^{1}および／またはＲ^{4}および／またはＲ^{5}および／またはＡのＮＨ$_2$基（ここでＲ^{1}および／またはＲ^{4}および／またはＲ^{5}および／またはＡは、－ＮＨ$_2$または－（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＨ$_2$を含む）と、ＦｍｏｃＣｌとの反応、結果として、－ＮＨ$_2$基を－ＮＨＦｍｏｃ基に変換する；
－Ｒ^{1}および／またはＲ^{4}および／またはＲ^{5}および／またはＡに存在する－ＣＯＯＨ

基と、アミノ酸またはペプチドのアミノ基との反応、これによりペプチド結合を形成する；

－Ｒ^{1}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}置換基のハロゲンのＳ－アルキル化反応、好ましくは、Ｃｌの、チオールとの反応、結果として、ハロゲンをスルフィドに変換する；

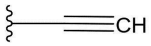
－Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、および／またはＲ^{5}の

【化４０】



基（ここでＲ^{1}、Ｒ^{3}、および／またはＲ^{5}は、

【化４１】



を含む）と、アジド、好ましくはアルキルアジドまたはアリールアジドとの反応、これによって、前記のアルキルまたはアリールと、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}、および／またはＲ^{5}基とを架橋するトリアゾール架橋を形成する；

－Ｒ^{1}および／またはＲ^{5}の－Ｎ$_{3}$基（ここで、Ｒ^{1}および／またはＲ^{5}は、－Ｎ$_{3}$基を含む）と、炭素－炭素三重結合を含む置換基との反応、これによって、前記置換基と前記配位化合物とを架橋するトリアゾール架橋を形成する；

－Ｒ^{1}および／またはＲ^{5}の－ＳＨ基と、マレイミドを含む置換基との反応、これにより、前記置換基と前記配位化合物とを架橋するチオスクシンイミド結合を形成する；

－Ｒ^{1}および／またはＲ^{5}の－ＳＨ基と、－ＳＨ基を含む別の置換基との反応、これにより、前記置換基と前記配位化合物とを架橋するジスルフィド架橋を形成する；

－Ｒ^{1}および／またはＲ^{5}の－ＳＨ基と、アルキルハロゲニドまたはアリールハロゲニドとの反応、これにより、前記のアルキルまたはアリールと前記配位化合物との間にチオエーテル結合を形成する；

－Ｒ^{1}および／またはＲ^{5}の－ＮＯ$_{2}$基と、－ＳＨ基を含む置換基との反応により、前記置換基と前記配位化合物とを結合するチオエーテル結合を形成する。

【請求項９】

少なくとも２つの請求項７に記載の配位化合物を含む、配位化合物鎖であって、

第１の配位化合物のＲ^{1}またはＲ^{5}基と、次の配位化合物のＲ^{1}またはＲ^{5}基との間に形成されるトリアゾール架橋を介して結合される、および／または、

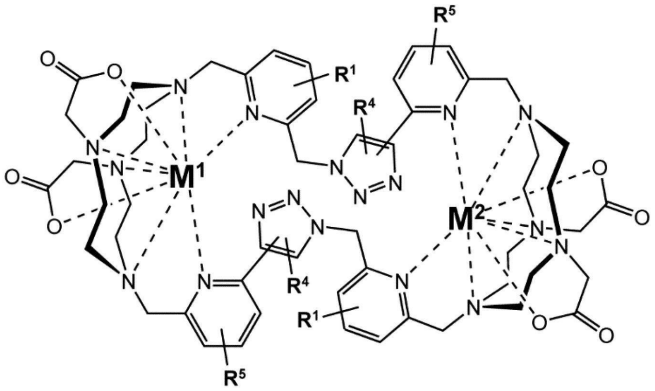
あるアミン基を含む配位化合物の置換基Ｒ^{1}またはＲ^{4}またはＲ^{5}またはＡと、カルボキシル基を含む別の配位化合物の置換基Ｒ^{1}またはＲ^{4}またはＲ^{5}またはＡと、の間に形成されるアミド結合を介して結合される、および／または、

ある－ＳＨ基を含む配位化合物の置換基Ｒ^{1}またはＲ^{5}と、－ＳＨ基を含む別の配位化合物の置換基Ｒ^{1}またはＲ^{5}と、の間に形成されるジスルフィド結合を介して結合される、配位化合物鎖。

【請求項１０】

一般式（Ｘ）の配位化合物二量体

【化４２】



(X)

ここで、M^1およびM^2は、独立して請求項７に定義されている金属カチオンであり、
R^1、R^4およびR^5は、請求項１に定義されているとおりである。

【請求項１１】

請求項７に記載の配位化合物または請求項９に記載の配位化合物鎖を含み、ペプチドまたはタンパク質に結合した、薬物追跡のためのコンジュゲートであって；

ここで、前記請求項７に記載の配位化合物または前記請求項９に記載の配位化合物鎖は、－NH_2または－ＣＯＯＨ基を含むR^1および／またはR^4および／またはR^5基を含み；

好ましくは、R^1および／またはR^4および／またはR^5は、－NH_2；－（CH_2）$_n$$NH_2$；－ＣＯＯＨ；－（$CH_2$）$_n$ＣＯＯＨ；－$NH_2$、－ＣＯＯＨ、－（$CH_2$）$_n$$NH_2$、または－（$CH_2$）$_n$ＣＯＯＨで置換された$C_6$～$C_{10}$アリールから選択され；

ここで、ｎは１～３の範囲の整数であり；

R^1および／またはR^4および／またはR^5に存在する－ＣＯＯＨ基と、前記ペプチドまたは前記タンパク質のアミノ基との間に形成されるアミド結合を介して前記ペプチドまたは前記タンパク質に結合されるか、または、

R^1および／またはR^4および／またはR^5に存在する－NH_2基と、前記ペプチドまたは前記タンパク質のカルボキシル基との間に形成されるアミド結合を介して、前記ペプチドまたは前記タンパク質に結合され；さらに、

前記ペプチドは、３～２０アミノ酸のオリゴペプチドを含む群から選択され；さらに、

前記タンパク質は抗体、好ましくはモノクローナル抗体を含む群から選択される、コンジュゲート。

【請求項１２】

薬物の追跡方法であって、以下の工程を含むことを特徴とする方法：

ｉ）請求項１１に記載の少なくとも１つのコンジュゲートを含む、分析すべき細胞培養物または組織を供給する、ここで、前記ペプチドまたは前記タンパク質は、追跡されるペプチドベースの薬剤またはタンパク質ベースの薬剤のものである；

ｉｉ）強酸、好ましくはＨＣｌを用いて、工程ｉ）の細胞培養物または組織を加水分解し、加水分解物を得る；

ｉｉｉ）好ましくはＬＣ－ＭＳを用いて、請求項７の配位化合物または請求項９の配位化合物鎖の存在について、工程ｉｉ）の加水分解物を定性および／または定量分析する。

【請求項１３】

請求項７に記載の配位化合物、または、請求項９に記載の配位化合物鎖、または、請求項１０に記載の配位化合物二量体、または、請求項１１に記載のコンジュゲートの、薬学における、好ましくは新薬の開発および試験のための、より好ましくは薬剤のマーキングおよび追跡のための、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの使用。

【請求項１４】

医療診断に使用するための、好ましくは、ＭＲＩ造影剤として使用するための、請求項７に記載の配位化合物、または、請求項９に記載の配位化合物鎖、または、請求項１０に記載の配位化合物二量体。

【請求項１５】

請求項７に記載の配位化合物、または、請求項９に記載の配位化合物鎖、または、請求項１０に記載の配位化合物二量体であって、

ここで、Ｍは、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{86}Ｙ、^{90}Ｙ、^{140}Ｎｄ、^{149}Ｐｍ、^{151}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、^{159}Ｇｄ、^{149}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{165}Ｄｙ、^{161}Ｈｏ、^{166}Ｈｏ、^{169}Ｅｒ、^{167}Ｔｍ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕを含む群から選択される、および／または、Ｒ^{1}、Ｒ^{4}、および／またはＲ^{5}は、放射性ハロゲンを含み、

放射性診断薬および／または放射性薬剤として医学で使用するためのものである、請求項７に記載の配位化合物、または、請求項９に記載の配位化合物鎖、または、請求項１０に記載の配位化合物二量体。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

〔技術の現状〕

本発明は、希土類元素および／またはｓ－、ｐ－、ｄ－ブロック金属を錯形成し、極めて安定な配位化合物を形成するための架橋キレート剤として好適な、新規の大環状化合物に関する。これらの配位化合物は、ペプチドコンジュゲートの定量的検出のための標識として、および／または磁気共鳴画像化のための造影剤として使用するのに適している。本発明はさらに、前記キレート剤の調製方法およびペプチド／タンパク質含有医薬品の追跡方法に関する。

【０００２】

〔背景技術〕

金属元素は、画像造影剤、放射線治療剤、または生体分析用標識などの生物医学的用途に用いられている。これらの用途のほとんどは、前記金属を安定なキレートに結合させ、ペプチドまたは抗体をベースとしたターゲティングベクターなど、他の分子と共有結合できるようにする必要がある。金属元素の大部分に適用できるキレート剤の最も普遍的な例は、ＤＯＴＡ（１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－四酢酸）およびその誘導体である。この他にも、特定の金属元素に特化した幅広いキレート剤が開発されている。［Price E. W., Orvig C. (2014), Chem. Soc. Rev. 43(1), 260 - 290］。

【０００３】

希土類元素（スカンジウム－Ｓｃ、イットリウム－Ｙ、ランタン－Ｌａ、セリウム－Ｃｅ、プラセオジム－Ｐｒ、ネオジム－Ｎｄ、プロメチウム－Ｐｍ、サマリウム－Ｓｍ、ユウロピウム－Ｅｕ、ガドリニウム－Ｇｄ、テルビウム－Ｔｂ、ジスプロシウム－Ｄｙ、ホルミウム－Ｈｏ、エルビウム－Ｅｒ、ツリウム－Ｔｍ、イッテルビウム－Ｙｂ、およびルテチウム－Ｌｕ）は、幅広い医療用途を提供する金属グループである。^{90}Ｙ、^{153}Ｓｍおよび^{177}Ｌｕに基づく放射性医薬品はＦＤＡの認可を受けており、^{166}Ｈｏについては臨床試験が進行中で、その他にも陽電子放出断層撮影法（ＰＥＴ）、単一光子放射断層撮影法（ＳＰＥＣＴ）または治療に有利な特性を示すものがある（^{44}Ｓｃ，^{47}Ｓｃ，^{86}Ｙ，^{149}Ｐｍ，^{159}Ｇｄ，^{149}Ｔｂ，^{161}Ｔｂ，^{165}Ｄｙ，^{161}Ｈｏ，^{169}Ｅｒおよび^{175}Ｙｂ）。安定した非放射性のＧｄキレートは、磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）の造影剤として臨床使用されている。希土類元素の安定同位体は、分析目的の標識としても利用されている。このようにして標識された目的の化合物は、生物学的システムにおいてバックグラウンドがゼロである前記元素の固有の発光または同位体質量に基づいて、可視化、追跡および定量することができる。固有の同位体質量は特に有用で、典型的には誘導結合プラズマ質量分析計（ＩＣＰ－ＭＳ）を用いれば、１回の分析で多くの化合物を同時に定量できる（マルチプレキシング）［Bodenmiller B. et al. (2012),

Nat. Biotechnol. 30(9), 858-867]。周期系のｓ－、ｐ－、ｄ－ブロックに属する他の金属元素、例えば^{89}Ｓｒ、^{223}Ｒａ、^{117m}Ｓｎ、^{212}Ｐｂ、^{213}Ｂｉ、^{64}Ｃｕ、^{225}Ａｃは、画像化または治療のための放射性医薬品化合物に使用されている。

【０００４】

実用化のためには、金属イオンがキレート剤から容易に抜け出さず、担体分子から離脱しないよう、金属キレートは非常に安定でなければならない。この点で、大部分の用途が熱力学的平衡とは全く異なった条件下で行われるため（例えば、ｉｎ－ｖｉｖｏ）、熱力学的安定性定数は不十分な情報となる。その代わりに、与えられた条件下で前記金属イオンが前記キレートから脱離する速度を特徴付ける動力学的不活性を考慮しなければならない。動力学的不活性は、前記キレート剤の剛性と強い相関がある。ＤＴＰＡタイプ（ジエチレントリアミン五酢酸）の非環状キレート剤は、より柔軟な構造を持ち、ＤＯＴＡタイプの大環状キレート剤よりも動力学的不活性が低く、より剛直である。特に、前記金属キレートが過剰な競合生体キレート剤および金属イオンにさらされるｉｎ－ｖｉｖｏでの用途には、高い動力学的不活性を持つキレートが望ましい。このため、柔軟な非環式キレート剤よりも、剛直で動力学的に不活性な大環状キレート剤が好まれる。例えば、認可済みまたは開発中の放射性核種^{177}Ｌｕ（半減期６．７日）に基づく放射性医薬品は、実質的にすべて前記大環状キレート剤ＤＯＴＡを使用している。これは、望ましい治療効果を得るためには、前記金属がｉｎ－ｖｉｖｏで標的分子に数週間結合したままでなければならないためである。同様に、ＭＲＩ造影剤では、ガドリニウム（ＩＩＩ）の大環状キレートが、非環状ＤＴＰＡタイプよりも好ましい。最近、非環式薬剤から大量の遊離ガドリニウムがｉｎ－ｖｉｖｏで放出され、ヒトの脳に長期間沈着することが判明した［Fur M. L., Caravan P. (2019), Metallomics 11(2), 240-254］。この知見を受けて、ならびに、患者への潜在的な危害を防ぐために、非環式ＭＲＩ造影剤の使用は医薬品規制機関によって世界中で厳しく制限されている。したがって、金属キレートの動力学的不活性の重要性は、医療およびその他の用途で高まり、より高い不活性を提供するキレート剤が必要とされている。

【０００５】

動力学的不活性をさらに高める方法は、前記大環状キレート剤をさらに環で補強し、硬質化することである。例えば、架橋型大環状キレート剤ｃｂ－ＴＥ２Ａ（４，１１－ビス（カルボキシメチル）－１，４，８，１１－テトラアザビシクロ［６．６．２］ヘキサデカン）は、架橋型でない類似体よりもはるかに不活性な銅（ＩＩ）イオンとのキレートを提供する［Boswell C. A. et al. (2004), J. Med. Chem. 47(6), 1465-1474］。別の類似キレート剤ｃｂ－ＴＥＤＰＡ（６，６’－（（１，４，８，１１－テトラアザビシクロ［６．６．２］ヘキサデカン－４，１１－ジイル）ビス（メチレン））ジピコリン酸）は、例外的に不活性なランタニド（ＩＩＩ）キレートを提供することが示された［Rodriguez-Rodriguez A. et al. (2016), Inorg. Chem. 55(5), 2227-2239］。また、別のサイクレンベースの架橋型キレート剤は、極めて不活性な銅（ＩＩ）キレートを提供した［Esteves, C. V. et al. (2013), Inorg. Chem. 52(9), 5138-5153］。これらのキレート剤に共通する特徴は、架橋が配位するペンダントアームから独立しており、前記キレート中の前記ペンダントアームとは反対側に向いていることである。前記架橋が前記ペンダントアームそのものを連結したキレート剤も作られているが、前記キレートの安定性への影響は強く否定的であった［Vipond, J. et al. (2007), Inorg. Chem. 46(7), 2584-2595］。

【０００６】

また、動力学的不活性が高すぎると逆効果になる場合もあり、実用的な限界がある。なぜなら、前記金属イオンが前記キレートの外に出る際に乗り越えなければならないエネルギー障壁は、キレート形成時に金属イオンが中に入る際に乗り越える必要がある障壁と似ているからである。一般に、キレートが不活性であればあるほど、その形成は難しくなる。高温で反応時間を長くすれば、前記形成速度論は加速される。しかし、このような反応条件は、感受性の高いターゲティングベクター（例えば抗体）および／または放射性医薬

品の調製における金属核種の半減期とは相容れないことが多い。

【０００７】

動力学的に不活性な金属錯体を、温和な合成条件下で迅速に形成する新しいタイプのキレート剤が、依然として強く求められている。

【０００８】

〔発明の開示〕

我々は、前記金属イオンの錯形成後に架橋を形成し、構造を硬くし、動力学的不活性を高める新しいタイプのキレート剤により、背景技術の問題を回避した。前記架橋は、アルキンと反対側のペンダントアーム上のアジド置換基との間の環化付加反応に基づいて、２つの配位ペンダントアーム間に形成される。この反応は、通常のようにＣｕ（Ｉ）イオンによる触媒作用を必要とせず、非架橋キレートの形成後に自然に起こる。したがって、前記キレート剤は前記金属イオンの一方向トラップとして働く。前記非架橋キレートの初期形成は比較的速い。その後、架橋が形成され、前記金属が前記キレート剤内にトラップされる。希土類元素の場合、得られた橋架けキレートは、ＤＯＴＡを用いた類似キレートよりも、最大で６桁の大きい非常に高い動力学的不活性を示す。このような極めて高い不活性により、濃酸中での過酷な加水分解条件に耐えることができ、液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣ－ＭＳ）を用いて溶解物中の前記キレートをそのまま定量できる分析用標識としてのキレートの新たな使用が可能になる。ＬＣ－ＭＳの使用は、ＩＣＰ－ＭＳよりもはるかに一般的な装置であるため、有利である。フリー金属が配位化合物からｉｎ－ｖｉｖｏで放出されず、そのためにヒトまたは動物の体内で金属の沈着が発生しないため、極めて高い不活性は、ＭＲＩ造影剤または放射性医薬品など、前記キレートを将来的にｉｎ－ｖｉｖｏで使用する場合にも有利である。

【０００９】

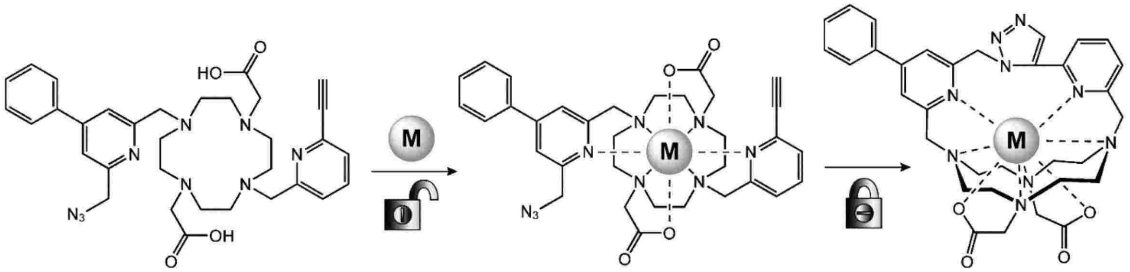
本発明による化合物は、極めて効率的な分子トラップとして作用することが可能であり、金属イオンを極めて安定で剛直かつ明確に配位させることができる。リガンドは、有機合成の比較的少ない工程数で調製することができる。前記金属イオンを配位させた後、アジド基と前記大環状化合物の対向するペンダントアームに存在する三重結合との間でクリック反応を行い、トリアゾール架橋を形成し、前記金属イオンをケージ内に封じ込める（いわゆるクリックジップ錯体を形成する）。トリアゾールの形成は不可逆的で、以下のスキーム１に描かれている。

【００１０】

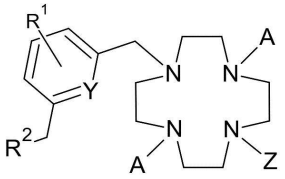
スキーム１．リガンドＴＤ６４７の例で示したクリックジップ原理の模式図。

【００１１】

【化１】

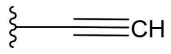

HO
O
N
N
N

【化２】

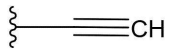


（Ｉ）

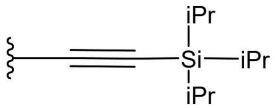
【００１４】
ここで、
Ｙは、窒素（Ｎ）；Ｎ－オキシド（Ｎ$^{+}$－Ｏ$^{-}$）；からなる群から選択され；
Ｒ^{1}は、Ｈ；ハロゲン；－ＯＨ；－Ｎ$_{3}$；－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｎ$_{3}$（ここで、ｎは１から３までの範囲の整数である）；－ＮＲ$_{2}$（ここで、Ｒは、Ｈ、または、分枝状もしくは直鎖状であり得るＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから独立して選択される）；－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＮＲ$_{2}$（ここで、ｎおよびＲは上記で定義されたとおりである）；Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール（任意に、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＯ$_{2}$、－Ｎ$_{3}$、
【００１５】
【化３】



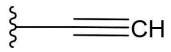
【００１６】
、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌおよび／または－ＣＨ$_{2}$ＣＯＯＨで置換され得る）；Ｃ$_{7}$～Ｃ$_{10}$アリールアルキル（任意に、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＯ$_{2}$、－Ｎ$_{3}$、
【００１７】
【化４】



【００１８】
、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、および／または、－ＣＨ$_{2}$ＣＯＯＨで置換され得る）；－ＣＦ$_{3}$；－ＣＯＯＲ（ここで、Ｒは上記で定義されたとおりである）；－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＯＯＲ（ここで、ｎおよびＲは上記で定義されたとおりである）；
【００１９】
【化５】



【００２０】
；－ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＭｅ）$_{2}$；
【００２１】
【化６】

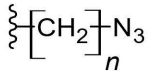


【００２２】
；－ＳＨ；－ＳＯ$_{3}$Ｈ；－ＳＯ$_{2}$Ａｒ（ここで、Ａｒはフェニルである）；ＮＯ$_{2}$；からなる群から選択され；
Ｒ^{2}は、
【００２３】

【化７】



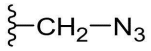
【００２４】
；または
【００２５】
【化８】



【００２６】
（ここで、ｎは１から３までの範囲の整数である）；であり；好ましくは、Ｒ^{2}は
【００２７】
【化９】



【００２８】
または
【００２９】
【化１０】

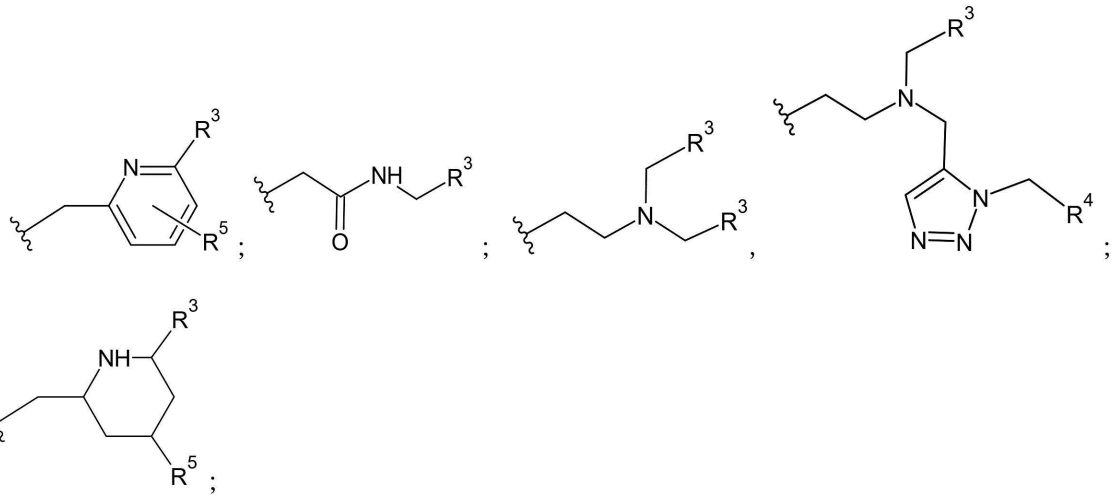


【００３０】
であり；より好ましくは、Ｒ^{2}は
【００３１】
【化１１】

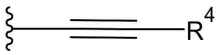


【００３２】
であり；
Ａは、Ｈ；－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＯＯＨ（ここで、ｎは１から３までの整数である）；－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）ＣＯＯＨ；－ＣＨ（（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＨ$_{3}$）ＣＯＯＨ（ここで、ｎは上記で定義されたとおりである）；－ＣＨ$_{2}$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ）$_{2}$（ここで、Ｒは上記で定義されたとおりである）；－ＣＨ（（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＯＯＨ）ＣＯＯＨ（ここで、ｎは１から３までの整数である）；－ＣＨ（（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＮＨ$_{2}$）ＣＯＯＨ（ここで、ｎは１から３までの整数である）；－ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ$_{2}$）；－ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ）－ＣＨ$_{2}$ＣＯＯＨ；－ＣＨ$_{2}$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）（Ａｒ）（ここで、Ａｒは、任意にＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルで置換され得るフェニルである）；からなる群から独立して選択され；
Ｚは、
【００３３】

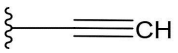
【化１２】



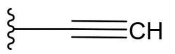
【００３４】
からなる群から選択され、
ここで、
R^3は、
【００３５】
【化１３】



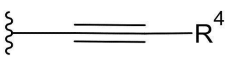
【００３６】
であり、
R^4は、Ｈ；ハロゲン；ピペリジニル；トリメチルシリル；トリイソプロピルシリル；フェニル；C_1～C_6アルキル（分枝状もしくは直鎖状であり得る）；C_3～C_6シクロアルキル；－CF_3；－（CH_2）$_n$$NHR^6$（ここで、ｎは１から３までの範囲の整数であり、$R^6$は、Ｈ、フルオレニルメチルオキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニルから選択される）；－$C(CH_3)_2(NHR^6)$（ここで、R^6は上記で定義されたとおりである）；アダマンチル；
【００３７】
【化１４】



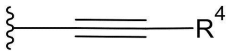
【００３８】
；－（CH_2）$_n$$COOH$（ここで、ｎは上記で定義されたとおりである）；$C_6$～$C_{10}$アリール（任意に、－$NH_2$、－$NO_2$、－$N_3$、
【００３９】
【化１５】



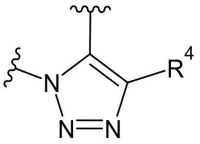
【００４０】
、－$COOH$、－CH_2Cl、および／または、－CH_2COOHで置換され得る）；からなる群から選択され；
R^5は、R^1、または、
【００４１】
【化１６】



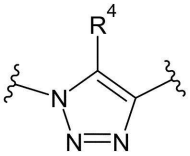
【００４２】
（ここで、R^4は上記で定義されたとおりである）であり；好ましくは、R^5は、Ｈ；－CF_3；ハロゲン；－ＯＨ；C_7～C_{10}アリールアルキル（任意に、－NH_2、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－CH_2Cl、および／または、－CH_2COOHで置換され得る）；または
【００４３】
【化１７】



【００４４】
；であり；および／または、
R^2およびR^3は、共に、式
【００４５】
【化１８】



【００４６】
、または、式
【００４７】
【化１９】



【００４８】
の１，２，３－トリアゾール基（ここで、R^4は上記で定義されたとおりである）；を形成し；
ただし、最大で１つのＡがＨである。
【００４９】
本発明の前記化合物がキラル中心を含む場合、すべてのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物およびラセミ体が本発明の枠内に入る。本発明はさらに、アルカリ金属、アンモニウムまたはアミンとの塩の形態の一般式（Ｉ）の前記化合物、ならびに酸との付加塩の形態の一般式（Ｉ）の前記化合物を含む。
【００５０】
用語「ハロゲン」は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＩのいずれかの同位体（iozotop）を意味する。特に、この用語は、^{19}F、^{35}Cl、^{37}Cl、^{79}Br、^{81}Br、^{127}Iなどの非放射性同位体（non-radioactive izotopes）；および^{18}F、^{36}Cl、^{77}Br、^{83}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{131}Iなどの放射性同位体（radioizotopes）を含む。
【００５１】
一実施形態では、Ａは、Ｈ；－$(CH_2)_n$ＣＯＯＨ（ここで、ｎは１から３までの整数である）；－ＣＨ（CH_3）ＣＯＯＨ；－ＣＨ（$(CH_2)_nCH_3$）ＣＯＯＨ（ここで、ｎは１から３までの整数である）；－CH_2P（＝Ｏ）（ＯＲ）$_2$（ここで、Ｒは上記で定義されたとおりである）；－CH_2C（＝Ｏ）（NH_2）；－CH_2C（＝Ｏ）（ＮＨ）－CH_2COOH；－CH_2P（＝Ｏ）（ＯＨ）（Ａｒ）（ここで、Ａｒは、任意にC_1～C_6アルキルで置換され得るフェニルである）；からなる群から独立して選択さ

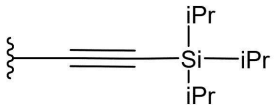
れる。

【００５２】

一実施形態では、R^1は、Ｈ；ハロゲン；－ＯＨ；－N_3；－CH_2N_3；－NR_2（ここで、Ｒは、Ｈ、または分枝状もしくは直鎖状であり得るC_1～C_6アルキルから独立して選択される）；－CH_2NR_2（ここで、Ｒは上記で定義されたとおりである）；C_6～C_{10}アリール（任意に、－NH_2、－NO_2、－ＣＯＯＨおよび／または－CH_2ＣＯＯＨで置換され得る）；C_7～C_{10}アリールアルキル（任意に、－NH_2、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－CH_2Clおよび／または－CH_2ＣＯＯＨで置換され得る；－CF_3；－ＣＯＯＲ（ここで、Ｒは上記で定義されたとおりである）；－$(CH_2)_n$ＣＯＯＲ（ここで、ｎおよびＲは上記で定義されたとおりである）；

【００５３】

【化２０】

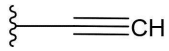


【００５４】

；－$CH_2CH(OMe)_2$；

【００５５】

【化２１】



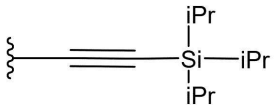
【００５６】

；－ＳＨ；－SO_3H；－SO_2Ar（ここで、Ａｒはフェニルである）；NO_2；からなる群から選択され；

好ましくは、R^1は、Ｈ；ハロゲン；－ＯＨ；－N_3；－CH_2N_3；－Ｎ（CH_3）$_2$；フェニル；カルボキシフェニル；－CF_3；－ＣＯＯＲ（ここで、Ｒは上記で定義されたとおりである）；および

【００５７】

【化２２】



【００５８】

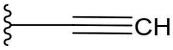
から選択される。

【００５９】

一実施形態では、R^4は、Ｈ；ハロゲン；ピペリジニル；トリメチルシリル；トリイソプロピルシリル；フェニル；分枝状もしくは直鎖状であり得るC_1～C_6アルキル；C_3～C_6シクロアルキル；－CF_3；－CH_2NHR^6（ここで、R^6は、Ｈ、フルオレニルメチルオキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニルから選択される）；－Ｃ（CH_3）$_2$（NHR^6）（ここで、R^6は上記で定義されたとおりである）；アダマンチル；

【００６０】

【化２３】



【００６１】

からなる群から選択され、

好ましくは、R^4は、Ｈ；トリフルオロメチル；４－ピペリジニル；－CH_2-NH_2

；フェニル；シクロプロピル；アダマンチル；ｔｅｒｃ－ブチル；トリメチルシリル（ＴＭＳ）；トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）；ハロゲン（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）；－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＮＨ$_2$；および－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＮＨＢｏｃからなる群から選択される。より好ましくは、Ｒ^{4}は水素である。

【００６２】

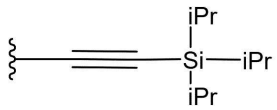
本発明の一実施形態において、一般式（Ｉ）の前記化合物は、以下の置換基を含む：

Ｙは窒素（Ｎ）であり；

Ｒ^{1}は、Ｈ；ハロゲン；－ＯＨ；－Ｎ$_3$；－ＣＨ$_2$Ｎ$_3$；－ＮＲ$_2$（ここで、Ｒは、Ｈ、または、分枝状もしくは直鎖状であり得るＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立して選択される）；Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アリール（任意に、－ＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＣＯＯＨおよび／または－ＣＨ$_2$ＣＯＯＨで置換され得る）；Ｃ$_7$～Ｃ$_{10}$アリールアルキル（任意に、－ＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_2$Ｃｌおよび／または－ＣＨ$_2$ＣＯＯＨで置換され得る）；－ＣＦ$_3$；－ＣＯＯＲ（ここで、Ｒは上記で定義されたとおりである）；

【００６３】

【化２４】

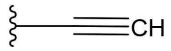


【００６４】

；－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＭｅ）$_2$；

【００６５】

【化２５】



【００６６】

からなる群から選択され；

Ｒ^{2}は

【００６７】

【化２６】



【００６８】

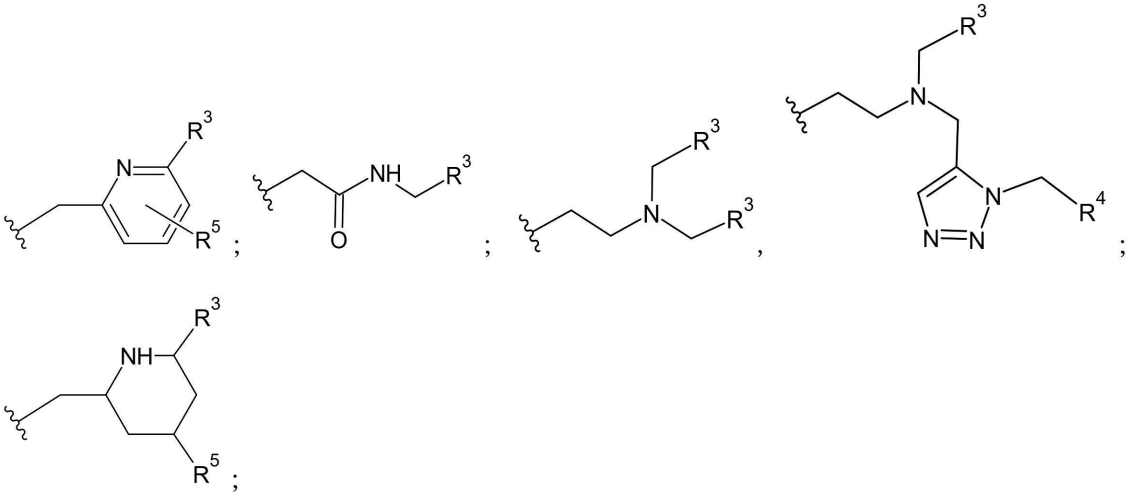
であり；

Ａは、Ｈ；－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＨ（ここで、ｎは１から３までの整数である）；－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＯＯＨ；－ＣＨ（（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨ$_3$）ＣＯＯＨ（ここで、ｎは上記で定義されたとおりである）；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ）$_2$（ここで、Ｒは上記で定義されたとおりである）；－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ$_2$）；－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ）－ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）（Ａｒ）（ここで、Ａｒは、、任意にＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルで置換され得るフェニルである）；からなる群から独立して選択され；

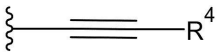
Ｚは、

【００６９】

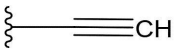
【化２７】



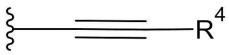
【００７０】
からなる群から選択され、
ここで、
R^3は、
【００７１】
【化２８】



【００７２】
であり；
R^4は、Ｈ；ハロゲン；ピペリジニル；トリメチルシリル；トリイソプロピルシリル；フェニル；C_1～C_6アルキル（分枝状もしくは直鎖状であり得る）；C_3～C_6シクロアルキル；－CF_3；－CH_2NHR^6（ここで、R^6は、Ｈ、フルオレニルメチルオキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニルから選択される）；－$C(CH_3)_2(NHR^6)$（ここで、R^6は上記で定義されたとおりである）；アダマンチル；
【００７３】
【化２９】

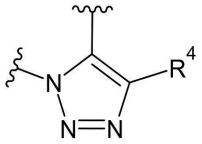


【００７４】
；からなる群から選択され；
R^5は、Ｈ；－CF_3；ハロゲン；－ＯＨ；C_7～C_{10}アリールアルキル（任意に、－NH_2、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－CH_2Clおよび／または－CH_2ＣＯＯＨで置換され得る）；または
【００７５】
【化３０】

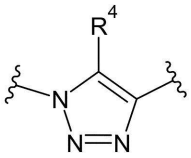


【００７６】
（ここで、R^4は上記で定義されたとおりである）；であり；
および／または、R^2およびR^3は、共に、式
【００７７】

【化３１】



【００７８】
、または、式
【００７９】
【化３２】



【００８０】
の１，２，３－トリアゾール基（ここで、Ｒ^{4}は上記で定義されたとおりである）；を形成し；
ただし、最大で１つのＡがＨである。
【００８１】
好ましい一実施形態では、Ｙは窒素であり、したがってＲ^{1}およびＲ^{2}で置換されたピリジル部分を含むペンダントアームを形成する。
【００８２】
一実施形態では、Ｒ^{1}はＹからメタ位にあり、Ｒ^{2}－ＣＨ$_{2}$－からパラ位に存在する。
【００８３】
一実施形態では、Ｒ^{1}はＹからメタ位にあり、Ｒ^{2}－ＣＨ$_{2}$－からオルト位に存在する。
【００８４】
別の実施形態では、Ｒ^{1}はＹからパラ位に存在する。
【００８５】
好ましい一実施形態では、Ｒ^{2}は
【００８６】
【化３３】

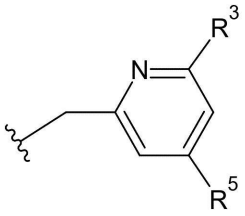


【００８７】
である。
【００８８】
好ましくは、Ｒ^{2}は
【００８９】
【化３４】

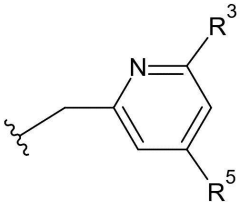


【００９０】
であり、Ｒ^{1}はＨ、フェニル、カルボキシフェニル、ハロゲン（好ましくはＣｌ）、トリフルオロメチル、カルボキシル、カルボン酸エステルまたはアミンからなる群から選択され、より好ましくは、Ｒ^{1}はＨまたはカルボキシフェニルである。
【００９１】
一実施形態では、Ｚは
【００９２】

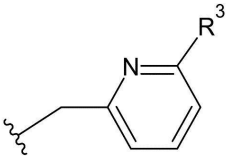
【化３５】



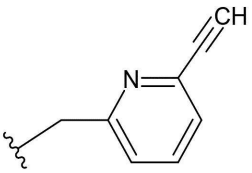
【００９３】
である。
【００９４】
好ましい一実施形態では、Ｚは
【００９５】
【化３６】



【００９６】
であり、R^3およびR^5は上記で定義されたとおりである。好ましくは、Ｚは、
【００９７】
【化３７】

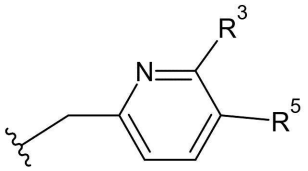


【００９８】
であり、さらにより好ましくは、Ｚは、
【００９９】
【化３８】

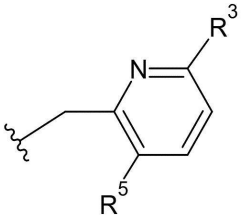


【０１００】
である。
【０１０１】
一般式（Ｉ）の前記化合物において、Ａは同じであってもよく、異なっていてもよい。好ましくは、Ａは同じである。
【０１０２】
一実施形態では、Ｚは
【０１０３】

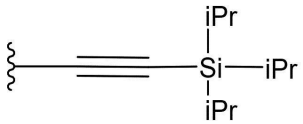
【化３９】



【０１０４】
である。
【０１０５】
一実施形態では、Ｚは
【０１０６】
【化４０】

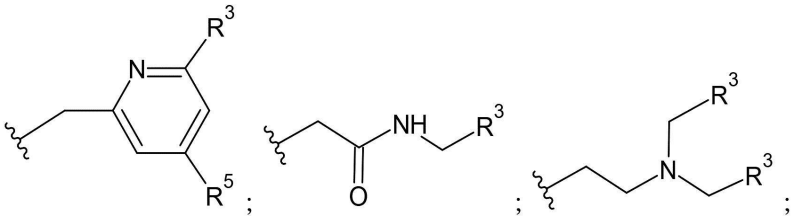


【０１０７】
である。
【０１０８】
一実施形態では、Ａは、－（ＣＨ$_2$）ＣＯＯＨ；－（ＣＨ$_2$）$_2$ＣＯＯＨ；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＥｔ）$_2$；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）（ＯＥｔ）；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（Ｐｈ）（ＯＨ）；－（ＣＨ$_2$）ＣＯＯＮＨ$_2$；－（ＣＨ$_2$）Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ；－（ＣＨ$_2$）ＣＯＯ^{t}Ｂｕ；－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ）ＣＯＯＨを含む群から選択される。
【０１０９】
好ましくは、Ａは、－（ＣＨ$_2$）ＣＯＯＨ；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＥｔ）$_2$；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）（ＯＥｔ）；および－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（Ｐｈ）（ＯＨ）を含む群から選択される。最も好ましくは、Ａは－（ＣＨ$_2$）ＣＯＯＨである。
【０１１０】
一実施形態では、Ｙは窒素であり；Ｒ^{1}は、Ｈ；Ｃｌ；－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$；フェニル（任意に－ＣＯＯＨまたは－ＣＨ$_2$ＣＯＯＨで置換され得る）；ベンジル（任意に－ＣＯＯＨまたは－ＣＨ$_2$ＣＯＯＨで置換され得る）；－ＣＦ$_3$；－ＣＯＯＣＨ$_3$；－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$；－ＣＯＯｔＢｕ；
【０１１１】
【化４１】

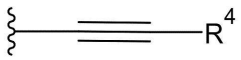


【０１１２】
；－ＳＨ；からなる群から選択され；
Ａは、Ｈ；－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＨ（ここで、ｎは１または２である）；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）（ＯＥｔ）；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＥｔ）$_2$；－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ$_2$）；－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ）－ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）（Ｐｈ）；からなる群から独立して選択され；
Ｚは、

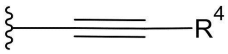
【０１１３】
【化４２】



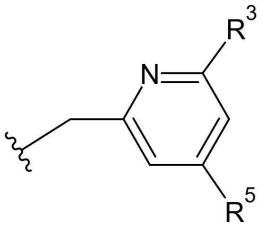
【０１１４】
からなる群から選択され、
ここで、
R^3は
【０１１５】
【化４３】



【０１１６】
であり；
R^4は、Ｈ；ハロゲン；ピペリジニル；トリメチルシリル；トリイソプロピルシリル；フェニル；シクロプロピル、ｔｅｒｃ－ブチル；－ＣＦ$_3$；－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$；－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）（Ｆｍｏｃ）；－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$（ＮＨ$_2$）；－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$（ＮＨＢｏｃ）；アダマンチル；からなる群から選択され；
R^5は、Ｈ、または、
【０１１７】
【化４４】



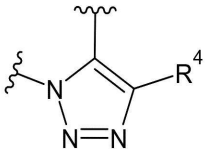
【０１１８】
（ここで、R^4は上記で定義されたとおりである）であり；
ただし、最大で１つのＡがＨである、化合物。
【０１１９】
好ましい一実施形態では、Ｚは、
【０１２０】
【化４５】



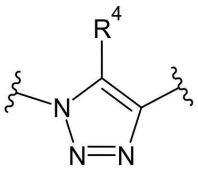
【０１２１】
であり；R^3は
【０１２２】
【化４６】



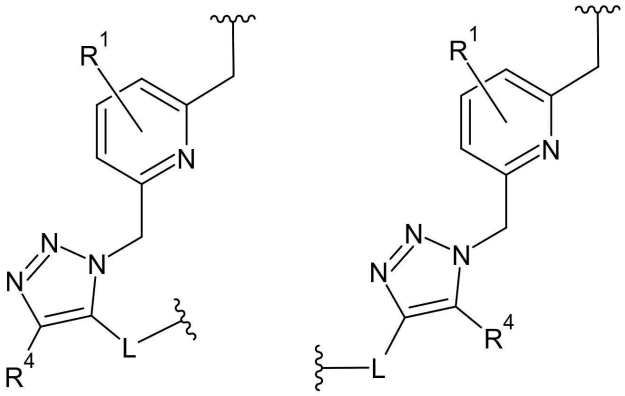
【０１２３】
であり；R^4およびR^5は上記で定義されたとおりであり、好ましくはR^4およびR^5はＨである。
【０１２４】
別の実施形態では、R^2およびR^3は、共に、式
【０１２５】
【化４７】



【０１２６】
、または、式
【０１２７】
【化４８】



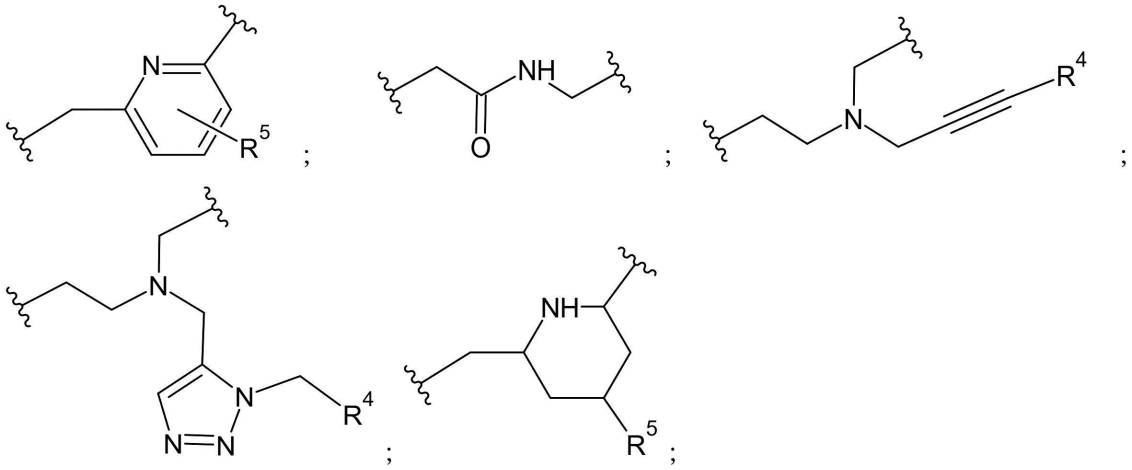
【０１２８】
の１，２，３－トリアゾール基（ここで、R^4は上記で定義されたとおりであり、好ましくは、R^4は水素である）；を形成する。このような実施形態では、
架橋は、環状部分の２つの対向する窒素原子間に形成され、一般式（Ｉ）の前記化合物は、このようにしてケージ型構造を形成する。前記架橋は、一般式（ＩＩａ）または一般式（ＩＩｂ）
【０１２９】
【化４９】



（ＩＩａ）　　（ＩＩｂ）

【０１３０】
の実体であり；
ここで
Ｌは、
【０１３１】

【化５０】



【０１３２】

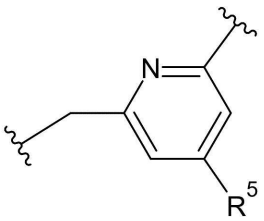
からなる群から選択されるリンカーであり；

Ｒ^{1}、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は上記で定義されたとおりである。リンカーＬは、上記で定義されたＺ基に由来する。

好ましくは、Ｌは

【０１３３】

【化５１】

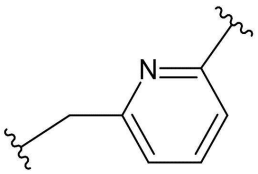


【０１３４】

であり、より好ましくは、Ｌは

【０１３５】

【化５２】



【０１３６】

である。

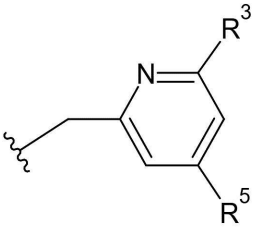
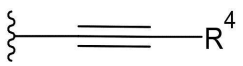
【０１３７】

好ましい一実施形態では、一般式（Ｉ）の前記化合物は、以下の置換基の組み合わせを有する化合物を含む群から選択される：

ＹはＮ$^{+}$－Ｏ$^{-}$であり；Ｒ^{1}，Ｒ^{4}およびＲ^{5}はＨである：

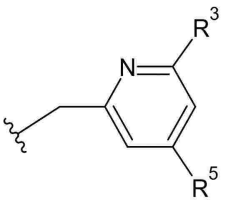
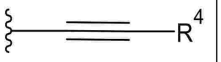
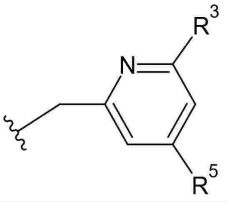
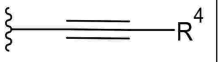
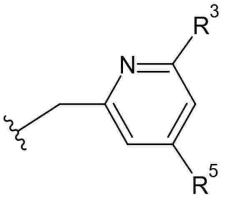
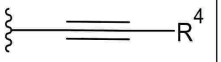
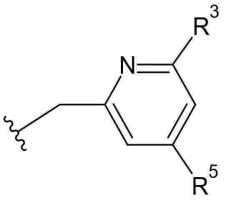
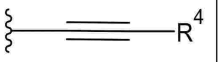
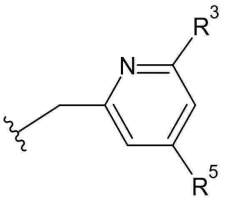
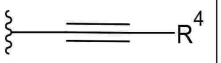
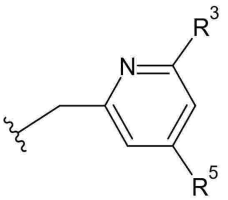
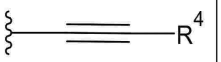
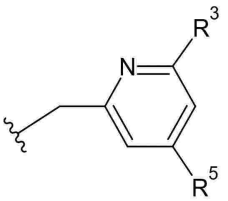
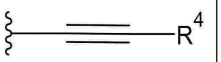
【０１３８】

【表１】

化合物	Ａ	Ｚ	R^2	R^3
ＴＤ６０４	－（CH_2）ＣＯＯＨ			

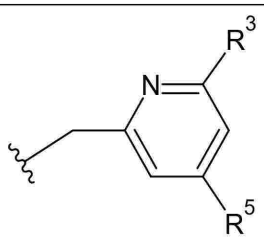
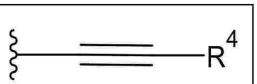
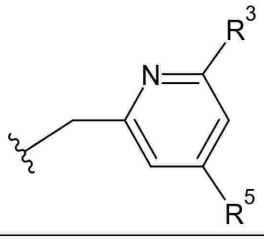
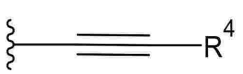
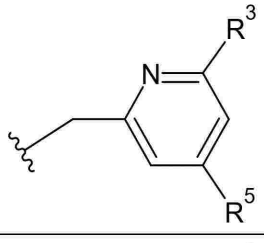
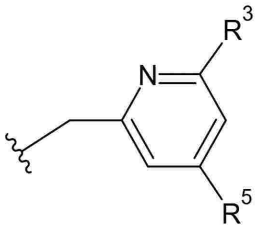
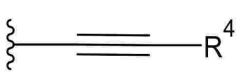
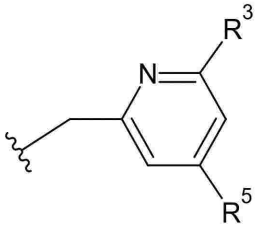
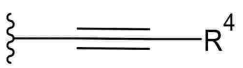
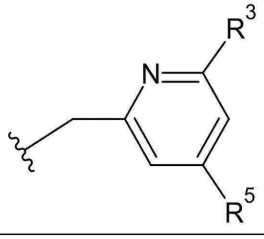
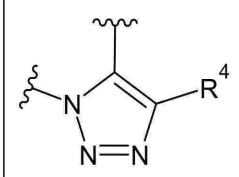
【０１３９】
ＹはＮであり；R^1、R^4およびR^5はＨである：
【０１４０】

【表２－１】

化合物	A	Z	R^2	R^3
ＴＤ５５６	－（CH_2）ＣＯＯＨ			
ＴＤ１２０４	－（CH_2）ＣＯＯＨ			
ＴＤ７０３	－（CH_2）ＣＯＯＨおよびＨ			
ＴＤ７０５	－CH_2Ｐ（＝Ｏ）（ＯＥｔ）$_2$およびＨ－（CH_2）ＣＯＯ^{t}Ｂｕ			
ＴＤ７１４	－CH_2Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$およびＨ－（CH_2）ＣＯＯＨ			
ＴＤ９２１	－CH_2Ｐ（＝Ｏ）（Ｐｈ）（ＯＨ）			
ＴＤ５８０	CH_2Ｐ（＝Ｏ）（ＯＥｔ）$_2$			

【０１４１】

【表２－２】

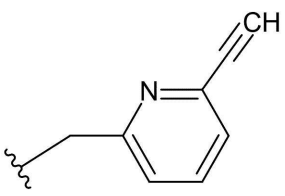
ＴＤ５８２	－CH_2P（＝Ｏ）（ＯＨ）（ＯＥｔ）			
ＴＤ５８１	－CH_2P（＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$			
ＴＤ８０１	－$(CH_2)_2COOH$			
ＴＤ１３４６	－$CH(CH_3)COOH$			
ＴＤ１４０８	－$(CH_2)COOH$			
ｃｚ－ＴＤ５５６	－$(CH_2)COOH$			

【０１４２】

ＹはＮであり；Ｚは

【０１４３】

【化５３】

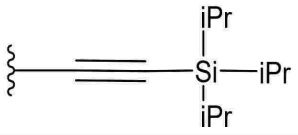


【０１４４】

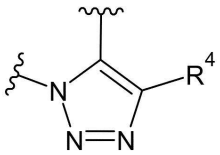
であり；Ｒは
【０１４５】
【化５４】



【０１４６】
である：
【０１４７】
【表３】

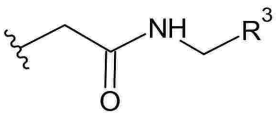
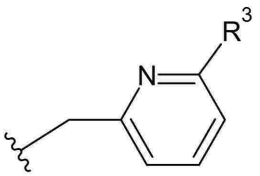
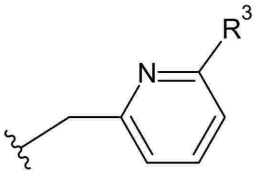
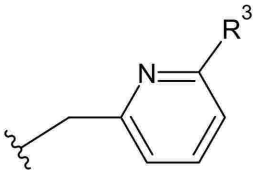
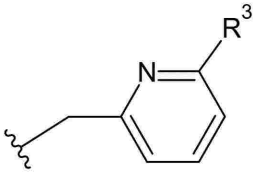
化合物	R^1	Ａ
ＴＤ８２７		－（CH_2）ＣＯＯＨ
ＴＤ５７５	Ｐｈ	－CH_2Ｐ（＝Ｏ）（ＯＥｔ）$_2$
ＴＤ５７６	Ｐｈ	－CH_2Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$
ＴＤ７６４	Ｃｌ	－（CH_2）ＣＯＯＨ
ＴＤ１０６３	－CF_3	－（CH_2）ＣＯＯＨ
ＴＤ１０９２	－$COOCH_3$	－（CH_2）ＣＯＯＨ
ＴＤ１１４８	－COO^iPr	－（CH_2）ＣＯＯＨ
ＴＤ１１６０	－COO^tBu	－（CH_2）ＣＯＯＨ
ＴＤ１１７６	－Ｎ（CH_3）$_2$	－（CH_2）ＣＯＯＨ
ＴＤ６４７	Ｐｈ	－（CH_2）ＣＯＯＨ
ＴＤ７４２	４－カルボキシフェニル	－（CH_2）ＣＯＯＨ
ＴＤ７７９	Ｐｈ	－（CH_2）$COONH_2$
ＴＤ７７８	Ｐｈ	－（CH_2）ＣＯＮＨ－CH_2ＣＯＯＨ
ＴＤ１５０４	Ｈ	－ＣＨ（CH_2ＣＯＯＨ）ＣＯＯＨ； －ＣＨ（CH_3）ＣＯＯＨ

【０１４８】
ＹはＮであり；R^2およびR^3は、式
【０１４９】
【化５５】



【０１５０】
の１，２，３－トリアゾール基を共に形成する：
【０１５１】

【表４】

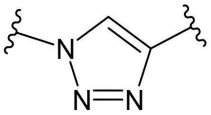
化合物	R^1	A	Z	R^4
ｃｚ－ＴＤ４２５	Ｐｈ	－（CH_2）ＣＯＯＨ		Ｈ
ｃｚ－ＴＤ７６４	Ｃｌ	－（CH_2）ＣＯＯＨ		Ｈ
ｃｚ－ＴＤ１０６３	－CF_3	－（CH_2）ＣＯＯＨ		Ｈ
ＴＤ１１８８	Ｈ	－（CH_2）ＣＯＯＨ		－CF_3
ＴＤ６５０	Ｐｈ	－（CH_2）ＣＯＯＨ		Ｈ

【０１５２】

ＹはＮであり；R^2およびR^3は、式

【０１５３】

【化５６】

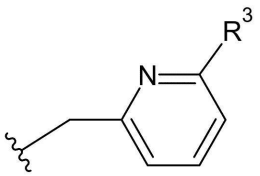


【０１５４】

の１，２，３－トリアゾール基を共に形成する：

【０１５５】

【表５】

化合物	R^1	A	Z
ＴＤ８７１	Ｐｈ	－（CH_2）ＣＯＯＨ	

【０１５６】

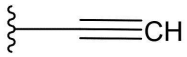
ＹはＮであり；R^1はフェニルであり；R^2は

【０１５７】

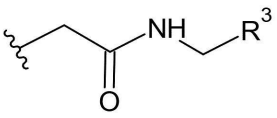
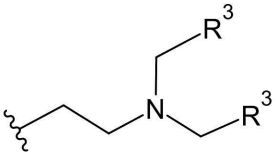
【化５７】



【０１５８】
であり：Ｒ^{3}は
【０１５９】
【化５８】



【０１６０】
である：
【０１６１】
【表６】

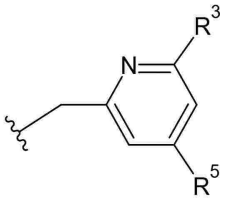
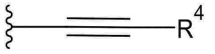
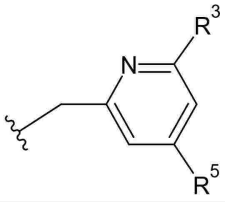
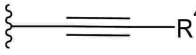
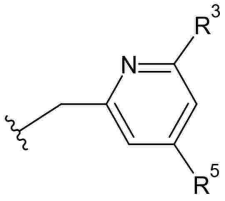
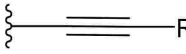
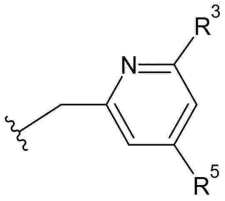
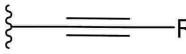
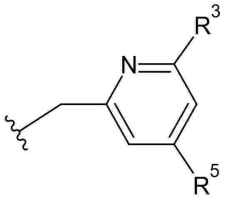
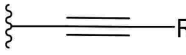
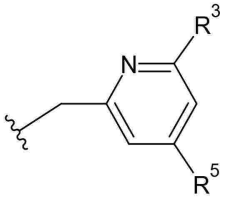
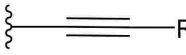
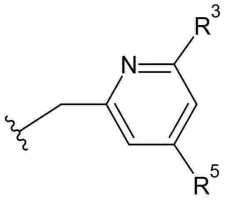
化合物	Ａ	Ｚ
ＴＤ４２５	－（ＣＨ$_{2}$）ＣＯＯＨ	
ＴＤ６６９	－（ＣＨ$_{2}$）ＣＯＯＨ	

【０１６２】
ＹはＮであり；Ａは－（ＣＨ$_{2}$）ＣＯＯＨであり；Ｒ^{1}はＨであり；Ｒ^{2}は
【０１６３】
【化５９】



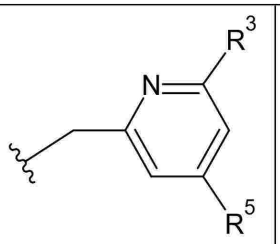
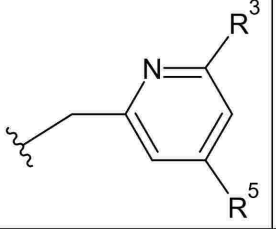
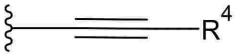
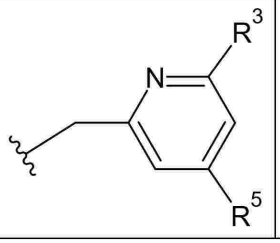
【０１６４】
である：
【０１６５】

【表７－１】

化合物	Z	R^3	R^4	R^5
ＴＤ８１０			Ｈ	
ＴＤ７１８			ＴＭＳ	Ｈ
ＴＤ７２８			ＴＩＰＳ	Ｈ
ＴＤ１２０４			Ｉ	Ｈ
ＴＤ９４４			Ｐｈ	Ｈ
ＴＤ９４３			シクロプロピル	Ｈ
ＴＤ９５９			ｔＢｕ	Ｈ

【０１６６】

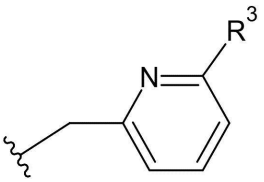
【表７－２】

ＴＤ９９２			アダマンチル	Ｈ
ＴＤ１１０５			－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＮＨＢｏｃ	Ｈ
ＴＤ１１２７			４－ピペリジニル	Ｈ

【０１６７】
ＹはＮであり；Ａは－（ＣＨ$_2$）ＣＯＯＨであり；Ｒ^{2}は
【０１６８】
【化６０】

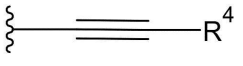
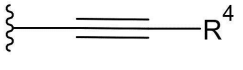


【０１６９】
であり：Ｚは
【０１７０】
【化６１】



【０１７１】
である：
【０１７２】

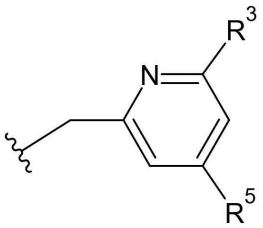
【表８】

化合物	R^1	R^3	R^4
ＴＤ７２２	Ｐｈ		－CH_2NH_2
ＴＤ１０５４	Ｐｈ		－$C(CH_3)_2NH_2$
ＴＤ７４４	４－カルボキシフェニル		－CH_2-NH_2

【０１７３】
ＹはＮであり；Ａは－ＣＨ（CH_3）ＣＯＯＨであり；R^2は
【０１７４】
【化６２】



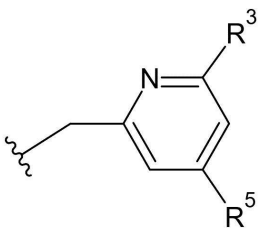
【０１７５】
であり：Ｚは
【０１７６】
【化６３】



【０１７７】
である：
【０１７８】
【表９】

化合物	R^1	R^3	R^4	R^5	R^6
ＴＤ１４５１	－CF_3		－$C(CH_3)_2$（NHR^6）	－ＣＯＯＨ	ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル

【０１７９】
最も好ましい実施形態では、一般式（Ｉ）の前記化合物は、Ｙが窒素であり、Ｚが
【０１８０】
【化６４】

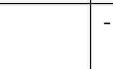
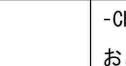


【０１８１】

であり、残りの置換基が以下の組み合わせで存在する化合物からなる群から選択される：

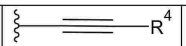
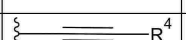
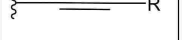
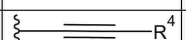
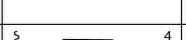
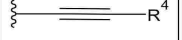
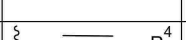
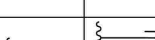
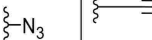
【０１８２】

【表１０－１】

化合物	R^1	A	R^2	R^3	R^4	R^5
TD556	H	-(CH_2)COOH			H	H
TD810	H	-(CH_2)COOH			H	
TD827		-(CH_2)COOH			H	H
TD718	H	-(CH_2)COOH			TMS	H
TD728	H	-(CH_2)COOH			TIPS	H
TD1204	H	-(CH_2)COOH			I	H
TD944	H	-(CH_2)COOH			Ph	H
TD943	H	-(CH_2)COOH			ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ	H
TD959	H	-(CH_2)COOH			tBu	H
TD992	H	-(CH_2)COOH			ｱﾀﾞﾏﾝﾁﾙ	H
TD705	H	-$CH_2P(=O)(OEt)_2$ および -$(CH_2)COO^tBu$			H	H
TD714	H	-$CH_2P(=O)(OH)_2$ および -(CH_2)COOH			H	H
TD921	H	-$CH_2P(=O)(Ph)(OH)$			H	H
TD580	H	-$CH_2P(=O)(OEt)_2$			H	H
TD582	H	-$CH_2P(=O)(OH)(OEt)$			H	H
TD581	H	-$CH_2P(=O)(OH)_2$			H	H
TD575	Ph	-$CH_2P(=O)(OEt)_2$			H	H
TD576	Ph	-$CH_2P(=O)(OH)_2$			H	H

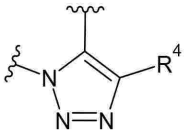
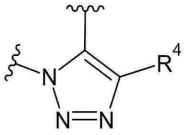
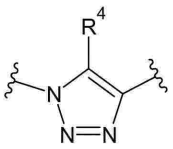
【０１８３】

【表１０－２】

TD764	Cl	-(CH_2)COOH			H	H
TD1063	-CF_3	-(CH_2)COOH			H	H
TD1092	-$COOCH_3$	-(CH_2)COOH			H	H
TD1148	-COO^iPr	-(CH_2)COOH			H	H
TD1160	-COO^tBu	-(CH_2)COOH			H	H
TD1176	-$N(CH_3)_2$	-(CH_2)COOH			H	H
TD647	Ph	-(CH_2)COOH			H	H
TD722	Ph	-(CH_2)COOH			-CH_2NH_2	H
TD1054	Ph	-(CH_2)COOH			-$C(CH_3)_2NH_2$	H
TD1105	H	-(CH_2)COOH			-$C(CH_3)_2NHBoc$	H
TD1127	H	-(CH_2)COOH			4-ﾋﾟﾍﾟﾘﾆｼﾞﾙ	H
TD742	4-ｶﾙﾎﾞｷｼﾌｪﾆﾙ	-(CH_2)COOH			H	H
TD744	4-ｶﾙﾎﾞｷｼﾌｪﾆﾙ	-(CH_2)COOH			-CH_2-NH_2	H
TD779	Ph	-$(CH_2)$$CONH_2$			H	H
TD778	Ph	-(CH_2)CONH-CH_2COOH			H	H
cz-TD556	H	-(CH_2)COOH			H	H
cz-TD764	Cl	-(CH_2)COOH			H	H
cz-TD1063	-CF_3	-(CH_2)COOH			H	H

【０１８４】

【表１０－３】

TD1188	H	-(CH_2)COOH		$-CF_3$	H
TD650	Ph	-(CH_2)COOH		H	H
TD871	Ph	-(CH_2)COOH		H	H

【０１８５】

。

【０１８６】

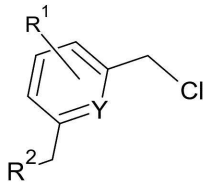
別の態様において、本発明の主題は、以下の工程を含む一般式（Ｉ）の前記化合物の合成方法である：

ｉ）一般式Ｚ－Ｃｌのアルキン中間体を提供する（ここで、Ｚは上記で定義されたとおりである）；

ｉｉ）一般式（ＩＩＩ）のアジド中間体

【０１８７】

【化６５】



（ＩＩＩ）

【０１８８】

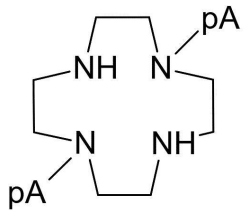
を提供する；

ここで、Ｙ、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、上記で定義されたとおりである；

ｉｉｉ）一般式（ＩＶ）のサイクレン誘導体

【０１８９】

【化６６】



（ＩＶ）

【０１９０】

を提供する、

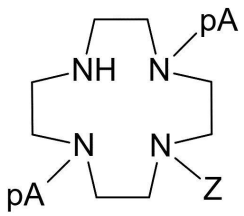
ここで、ｐＡは、－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯ^{t}Ｂｕ（ここで、ｎは、１から３までの整数である）；ベンジルオキシカルボニル；－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＯＯ^{t}Ｂｕ；－ＣＨ（ＣＨ$_3$）

ＣＯＯＲ（ここで、Ｒは、ｔｅｒｔ－ブチル、メチルまたはエチルである）；－ＣＨ（（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨ$_3$）ＣＯＯＲ（ここで、ｎおよびＲは上記で定義されたとおりである；－ＣＨ（（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＲ）ＣＯＯＲ（ここで、ｎは上記で定義されたとおりであり、Ｒは独立してｔｅｒｔ－ブチル、メチルまたはエチルから選択される）；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ）$_2$（ここで、Ｒは分枝状もしくは直鎖状であり得るＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）；－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ$_2$）；－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ）－ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）（Ａｒ）（ここで、Ａｒは、任意にＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルで置換され得るフェニルである）；を含む群から選択され；好ましくは、ｐＡは、－ＣＨ$_2$ＣＯＯｔＢｕ；－ＣＨ$_2$Ｐ（Ｏ）（ＯＥｔ）$_2$；－（ＣＨ$_2$）$_2$ＣＯＯｔＢｕを含む群から選択される；

ｉｖ－Ａ）前記一般式（ＩＶ）のサイクレン誘導体を、アルキン中間体Ｚ－Ｃｌと反応させて、一般式（Ｖ）の中間体

【０１９１】

【化６７】



（Ｖ）

【０１９２】

を得る、

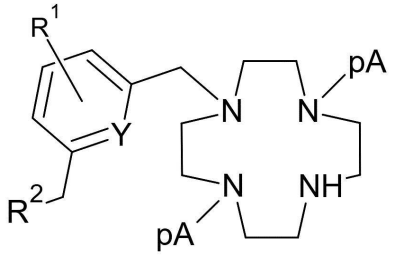
ここで、ＺおよびｐＡは上記で定義されたとおりである；

または、

ｉｖ－Ｂ）前記一般式（ＩＶ）のサイクレン誘導体を、前記一般式（ＩＩＩ）のアジド中間体と反応させて、一般式（ＶＩ）の中間体

【０１９３】

【化６８】



（ＶＩ）

【０１９４】

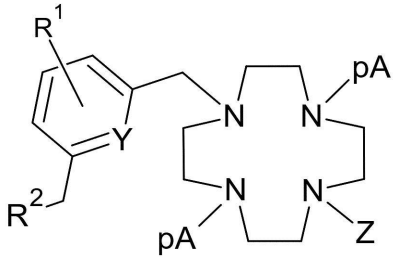
を得る、

ここで、Ｙ、Ｒ^1、Ｒ^{2}およびｐＡは、上記で定義されたとおりである；

ｖ－Ａ）前記一般式（Ｖ）の中間体を、前記一般式（ＩＩＩ）のアジド中間体と反応させて、一般式（ＶＩＩ）の中間体

【０１９５】

【化６９】



（ＶＩＩ）

【０１９６】
を得る、
ここで、Ｙ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、ｐＡおよびＺは、上記で定義されたとおりである；
または、
ｖ－Ｂ）前記一般式（ＶＩ）の中間体を、前記アルキン中間体Ｚ－Ｃｌと反応させ、前記一般式（ＶＩＩ）の中間体を得る；
ｖｉ）任意に、保護基の加水分解を行い、一般式（Ｉ）の前記化合物を得る。
【０１９７】
一般に、一般式Ｚ－Ｃｌの化合物は市販されているか、または対応する２－ハロピリジン（好ましくはＢｒ、Ｉ）と、末端アルキンもしくはシリルで保護されたアセチレンとからＰｄ（０）触媒された薗頭クロスカップリング反応を用いて合成することができる。
【０１９８】
一般式（ＩＩＩ）の化合物は、２，６－ビス（ハロメチル）ピリジン（好ましくはＣｌ）から、アジ化ナトリウムをアジド部分の供給源として用いる脱メトリーゼ化によって得ることができる。
【０１９９】
一般式（ＩＶ）のサイクレン誘導体は市販されているか、または、サイクレンもしくはアルキルハロアセテート（アルキル化）を有するトランス－Ｎ－ビス保護サイクレン（好ましくはカルバメート保護）、アルキルアクリレート（マイケル付加）もしくはトリアルキルホスファイトを、（パラ）ホルムアルデヒドの存在下で反応させることによって調製できる（Ｋａｂａｃｈｎｉｋ－Ｆｉｅｌｄｓ反応）。
【０２００】
工程ｉｖ－Ａ）、ｉｖ－Ｂ）、ｖ－Ａ）およびｖ－Ｂ）は、ＭｅＣＮ（好ましくは）、ＤＭＳＯまたはＤＭＦを含む群から選択される溶媒中で行われる。当該反応は室温で通常数時間から最大数日間行われる。
【０２０１】
ｐＡ基を脱保護する工程ｖｉ）は任意であり、例えばｐＡが－ＣＨ$_{2}$Ｐ（Ｏ）（ＯＥｔ）$_{2}$である場合、脱保護が行われなければ、得られる一般式（Ｉ）のＡはｐＡに等しい。前記保護基の脱保護のための特定の条件は、前記保護基の化学的性質に依存し、当業者に公知である。典型的には、ｔｅｒｃ－ブチルエステル保護基およびＢｏｃ保護基は酸性条件下（ＴＦＡ）または熱的に加水分解され、メチル保護基またはイソプロピル保護基はアルカリ条件下で加水分解され、エチルホスホン酸エステルはピリジン塩基の存在下でトリメチルシリルブロミドを用いたトランスエステル化によって対応するホスホン酸に変換される。
【０２０２】
本発明の別の主題は、上記で定義された前記一般式（Ｉ）の前記化合物と、ランタニド（ＩＩＩ）カチオン、Ｎａ$^{+}$、Ｂａ$^{2+}$、Ｐｂ$^{2+}$、Ｓｒ$^{2+}$、Ｃａ$^{2+}$、Ｃｄ$^{2+}$、Ｚｎ$^{2+}$、Ｍｎ$^{2+}$、Ｐｔ$^{2+}$、Ｃｕ$^{2+}$、Ｎｉ$^{2+}$、Ｓｃ$^{3+}$、Ｙ$^{3+}$、Ｂｉ$^{3+}$、Ｉｎ$^{3+}$、Ｒｕ$^{3+}$、Ｉｒ$^{3+}$、Ｇａ$^{3+}$、Ｔｌ$^{3+}$、Ｐｄ$^{2+}$からなる群から選択される金属カチオンとの配位化合物であり；好ましくは、前記金属カチオンは、Ｌａ$^{3+}$、Ｃｅ$^{3+}$、Ｐｒ

$^{3+}$、Nd^{3+}、Sm^{3+}、Eu^{3+}、Gd^{3+}、Tb^{3+}、Dy^{3+}、Ho^{3+}、Er^{3+}、Tm^{3+}、Yb^{3+}、Lu^{3+}、Y^{3+}、Sc^{3+}、Bi^{3+}、In^{3+}、Tl^{3+}、Pb^{2+}、Ca^{2+}、Cd^{2+}、Zn^{2+}、Cu^{2+}、Ni^{2+}、Mn^{2+}、Pd^{2+}、Na^{+}からなる群から選択される。

【０２０３】

前記金属イオンは、^{40}Ca、^{42}Ca、^{43}Ca、^{44}Ca、^{46}Ca、^{48}Ca、^{45}Sc、^{89}Y、^{138}La、^{139}La、^{136}Ce、^{138}Ce、^{140}Ce、^{142}Ce、^{141}Pr、^{142}Nd、^{143}Nd、^{144}Nd、^{145}Nd、^{146}Nd、^{148}Nd、^{150}Nd、^{144}Sm、^{147}Sm、^{148}Sm、^{149}Sm、^{150}Sm、^{152}Sm、^{154}Sm、^{151}Eu、^{153}Eu、^{152}Gd、^{154}Gd、^{155}Gd、^{156}Gd、^{157}Gd、^{158}Gd、^{160}Gd、^{159}Tb、^{156}Dy、^{158}Dy、^{160}Dy、^{161}Dy、^{162}Dy、^{163}Dy、^{164}Dy、^{165}Ho、^{162}Er、^{164}Er、^{166}Er、^{167}Er、^{168}Er、^{170}Er、^{169}Tm、^{168}Yb、^{170}Yb、^{171}Yb、^{172}Yb、^{173}Yb、^{174}Yb、^{176}Y、^{175}Lu、^{176}Luなどの安定同位体、および^{44}Sc、^{47}Sc、^{64}Cu、^{67}Cu、^{86}Y、^{90}Y、^{140}Nd、^{149}Pm、^{151}Pm、^{153}Sm、^{159}Gd、^{149}Tb、^{161}Tb、^{165}Dy、^{161}Ho、^{166}Ho、^{169}Er、^{167}Tm、^{175}Yb、^{177}Luなどの放射性同位元素を含む、特定の金属のあらゆる同位体を含むものとして理解されたい。

【０２０４】

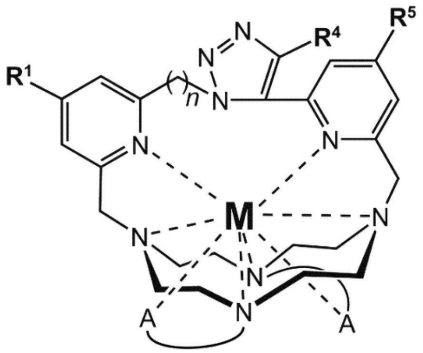
ランタニド（Ｌｎ）は、原子番号が５７から７１までの範囲（ランタンからルテチウムまで）にある１５の金属化学元素を含む化学元素と定義されている。

【０２０５】

好ましくは、前記配位化合物は、一般式（ＶＩＩＩ）

【０２０６】

【化７０】



（ＶＩＩＩ）

【０２０７】

を有する。

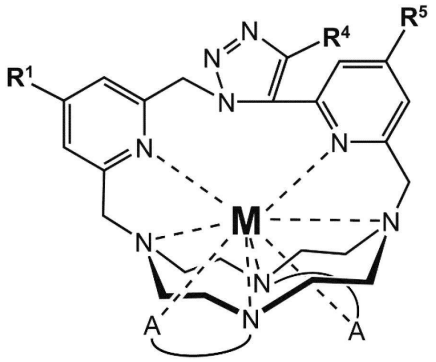
【０２０８】

ここで、Ｍは前記金属カチオンであり、R^{1}、R^{4}、R^{5}、およびＡは上記で定義されたとおりであり、ｎは１、２、３および４から選択される；

より好ましくは、前記配位化合物は一般式（ＶＩＩＩａ）

【０２０９】

【化７１】



（ＶＩＩＩａ）

【０２１０】
を有する。
【０２１１】
本発明による前記配位化合物は、薬学的に許容される酸の溶媒和物および塩も含む。前記金属陽イオンの正電荷は、Ａペンダントアーム（例えば酢酸塩）から生じる２つの負電荷によって相殺される。したがって、前記配位化合物の全体的な電荷は、－１（１価の金属イオンの場合）、０（２価の金属イオンの場合）、または＋１（３価の金属イオン）である。前記配位化合物の全電荷を補償する対イオンは、以下の薬学的に許容される酸から誘導されるアニオンを含む群から選択される：
１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸；２，２－ジクロロ酢酸；２－ヒドロキシエタンスルホン酸；２－オキソグルタル酸；４－アセトアミド安息香酸；４－アミノサリチル酸；酢酸；アジピン酸；アスコルビン酸（Ｌ）；アスパラギン酸（Ｌ）；ベンゼンスルホン酸；安息香酸；カンファー酸（＋）；カンファー－１０－スルホン酸（＋）；カプリン酸（デカン酸）；カプロン酸（ヘキサン酸）；カプリル酸（オクタン酸）；炭酸；桂皮酸；クエン酸；シクラミン酸；ドデシル硫酸；エタン－１，２－ジスルホン酸；エタンスルホン酸；ギ酸；フマル酸；ガラクタル酸；ゲンチジン酸；グルコヘプトン酸（Ｄ）；グルコン酸（Ｄ）；グルクロン酸（Ｄ）；グルタミン酸；グルタル酸；グリセロリン酸；グリコール酸；ヒプリン酸；臭化水素酸；塩酸；イソ酪酸；乳酸（ＤＬ）；ラクトビオン酸；ラウリン酸；マレイン酸；リンゴ酸（－Ｌ）；マロン酸；マンデル酸（ＤＬ）；メタンスルホン酸；ナフタレン－１，５－ジスルホン酸；ナフタレン－２－スルホン酸；ニコチン酸；硝酸；オレイン酸；シュウ酸；パルミチン酸；パモ酸；リン酸；プロピオン酸；ピログルタミン酸（－Ｌ）；サリチル酸；セバシン酸；ステアリン酸；コハク酸；硫酸；酒石酸（＋Ｌ）；チオシアン酸；トルエンスルホン酸（ｐ）；ウンデシレン酸；トリフルオロ酢酸。
【０２１２】
前記配位化合物は、一般式（Ｉ）の遊離リガンド（好ましくは非ケージ型、したがって好ましくはトラゾール架橋なし）および金属塩（典型的には水溶性金属塩、好ましくは塩化物、硝酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリフルオロメチルスルホン酸塩を含む群から選択され、より好ましくは塩化物または硝酸塩）から、上記のスキーム１に従って調製することができる。これらの反応物を水性環境（ｐＨ５～７）中、２５℃から１００℃までの範囲の温度で撹拌することによって、前記金属カチオンが一般式（Ｉ）の前記化合物に配位し、次いで前記R^2およびR^3の置換基が前記トリアゾール架橋を形成することによって、前記金属カチオンが前記ケージ内に「クリックジップ」する（反応温度および時間は、リガンドおよび金属カチオンの選択に強く依存する）。
【０２１３】
しかし、好適なリガンドは、一般式（Ｉ）の前記非ケージ型化合物に限定されないが、より広範囲の金属カチオン（ランタニドなど）がケージ型配位化合物を形成し得るため、好ましい。１，５－トリアゾール架橋を有する一般式（Ｉ）の架橋型（ケージ型）化合物は、典型的には、Tl^{3+}、Pb^{2+}、Bi^{3+}、In^{3+}、Cd^{2+}、Ca^{2+}、Cu^{2}

$^{+}$、Ni^{2+}、Mn^{2+}、Pd^{2+}、Na^{+}を含む群から選択される金属カチオンと配位化合物を形成することができる。１，４－トリアゾール架橋を有する前記一般式（Ｉ）の架橋（ケージ型）化合物は、典型的には、La^{3+}、Ce^{3+}、Pr^{3+}、Nd^{3+}、Sm^{3+}、Eu^{3+}、Gd^{3+}、Tb^{3+}、Dy^{3+}、Ho^{3+}、Er^{3+}、Tm^{3+}、Yb^{3+}、Lu^{3+}、Y^{3+}、Tl^{3+}、Pb^{2+}、Bi^{3+}、In^{3+}、Cd^{2+}、Ca^{2+}、Cu^{2+}、Ni^{2+}、Mn^{2+}、Pd^{2+}、Na^{+}を含む群から選択される金属カチオンと配位化合物を形成することができる。

【０２１４】

得られた配位化合物は非常に不活性かつ安定であるため、ＭＲＩ造影剤、放射線診断または放射線治療、ペプチドもしくはタンパク質を含む薬物追跡など、さまざまな用途に適している。

【０２１５】

一般式（Ｉ）の前記化合物の金属カチオンへの配位は、サイクレン部分の大環状窒素原子、Ａ基（ペンダントアーム）およびＹ基（ＹがＮ－オキシドの場合）に存在する酸素原子を介して、ならびに、Ｙ基（Ｙが窒素の場合）の窒素原子およびＺ基に存在する窒素原子を介して、行われる。

【０２１６】

一実施形態では、本発明による前記配位化合物は、ポストクリックジップ変換を受けることができる。これは、前記スキーム１に従うか、または一般式（Ｉ）のケージ型化合物に配位するかのいずれかによって、前記金属カチオンが一般式（Ｉ）の前記化合物のケージ内に配位した後、いくつかの官能基が存在する場合、さらなる反応を受ける可能性があることを意味する。典型的には、そのような官能基は、前記配位化合物の置換基R^{1}またはR^{5}内に存在するハロゲン、好ましくはＣｌ、NO_{2}またはＳＨであるが、ポストクリックジップ変換は、R^{1}、R^{4}、R^{5}および／またはＡ基の反応（非配位カルボキシル基またはアミノ基のアミドカップリング反応など）を含み得る。

【０２１７】

例えば、R^{1}がハロゲン、好ましくはＣｌであり；またはR^{1}が－CH_{2}Ｃｌで置換されたC_{6}～C_{10}アリールである場合、一般式（ＶＩＩＩ）の前記配位化合物は、フェニルボロン酸（３－ボロノ－５－ニトロ安息香酸、または２－（４－（４，４，５、５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）酢酸、または２－（４－ボロノフェニル）酢酸）を用いてＰｄ（０）触媒された鈴木クロスカップリング反応を用いてポストクリック変換を受けることができ、その間に前記ハロゲンが置換されるので、得られる一般式（ＶＩＩＩ）の配位化合物は、－ＣＯＯＨまたは－CH_{2}ＣＯＯＨで置換されたR^{1}＝ＣＯＯＨまたはC_{6}～C_{10}アリールを有することになる。つまり、得られたカルボン酸部分は、ペプチドコンジュゲートの合成のためのアミドカップリング反応に利用できる。オリゴアルギニンとのコンジュゲートは細胞膜を通過することができ、金属ケージを細胞に取り込むことができる。

【０２１８】

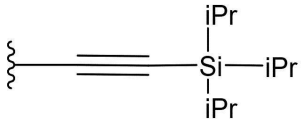
別の可能なポストクリック変換は、NaN_{3}との反応によって－N_{3}基に置換されたR^{1}、R^{4}および／またはR^{5}の置換基内に存在するハロゲンの置換である。得られたアジドは、銅触媒されたアジド－アルキン付加環化（ＣｕＡＡＣ）反応を用いて、前記金属ケージと別のアルキン含有部分とのカップリングに用いることができる。

【０２１９】

別の可能なポストクリック変換は、R^{1}、R^{4}および／またはR^{5}の置換基に存在するＴＩＰＳ保護基を加水分解し、三重結合を保護することである（R^{1}、R^{3}および／またはR^{5}は

【０２２０】

【化７２】

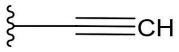


【０２２１】

である）。前記加水分解は、水性K_2CO_3を用いて行われ、その結果、R^1、R^3および／またはR^5は

【０２２２】

【化７３】



【０２２３】

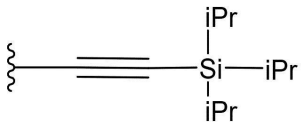
となる。得られた脱保護三重結合は、前記アルキンとの反応、例えばアジドとのクリック反応およびトリアゾール架橋の形成（例えばＣｕＡＡＣ反応）を介したさらなるコンジュゲーションに適している。

【０２２４】

別の実施形態では、前記ポストクリック変換は、R^1、R^4および／またはR^5に対するメタノールの付加反応であってもよく、ここでR^1、R^3および／またはR^5は

【０２２５】

【化７４】



【０２２６】

であり、したがって、前記三重結合をジメチルアセタールに変換する（アルデヒドの保護された型）。これは、ある官能基（アルキン）から別の官能基（アルデヒド）への変換を示している。アルデヒドは、アミン、ヒドラジン、および酸ヒドラジドとのシッフ塩基の形成に基づくコンジュゲーション反応に利用できる。

【０２２７】

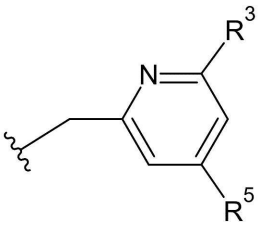
さらに別の実施形態では、前記ポストクリック変換は、CD_2基に変換するＤＢＵの存在するD_2O中での前記ペンダントアームのCH_2基の重水素化反応であってもよい。この変換は、分子の物理化学的特性（安定性または反応性の観点から）を変化させないが、質量分析を使用して、重水素化されていない親分子と完全に区別できるように、前記分子の全体的な質量を変化させる。つまり、ある特定の金属を有する前記金属イオンケージは、２つの異なる質量タグとして使用することができる。

【０２２８】

さらに別の実施形態では、前記ポストクリック変換は、Ｚ置換基のピリジルサイクルの選択的還元であってよく、ここで、Ｚは

【０２２９】

【化７５】

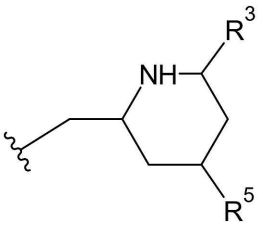


【０２３０】

であり、R^3およびR^5は上記で定義されたとおりであり、還元剤として$NaBH_4$または$NaBD_4$を用い、これによりＺ基をそれぞれ

【０２３１】

【化７６】

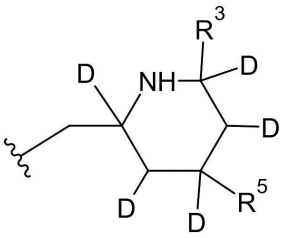


【０２３２】

、または、

【０２３３】

【化７７】



【０２３４】

に変換する。CH_2基の重水素化と同様に、この変換は金属タグの目的で前記分子の質量を変える。

【０２３５】

さらに別の実施形態では、前記ポストクリック変換は、R^1および／またはR^4および／またはR^5および／またはＡのNH_2基（存在する場合）（ここで、R^1および／またはR^4および／またはR^5が－NH_2または－（CH_2）$_n$$NH_2$を含む）と、ＦｍｏｃＣｌとの反応であってもよく、その結果、－NH_2基が－ＮＨＦｍｏｃ基に変換される。Ｆｍｏｃ基は、固相ペプチド合成（ＳＰＰＳ）で最もよく使用されるアミン保護基である。したがって、Ｆｍｏｃ基を導入することで、ＳＰＰＳに前記金属ケージを使用することが容易になる。

【０２３６】

さらに別の実施形態では、前記ポストクリック変換は、R^1および／またはR^4および／またはR^5および／またはＡのNH_2基（存在する場合）と、上記で定義された一般式（Ｉ）の別の分子またはその金属錯体のカルボキシル基との反応であってもよく、その結果、２つ以上の一般式（Ｉ）の前記化合物またはその金属錯体が、ペプチド（アミド）結合を介して結合したコンジュゲートになる。

【０２３７】

さらに別の実施形態では、前記ポストクリック変換は、R^1および／またはR^4および／またはR^5および／またはＡ中に存在する場合、非配位－ＣＯＯＨ基と、アミノ酸またはペプチドのアミノ基との反応であってもよく、したがって、コンジュゲーション目的のためのペプチド結合を形成する。

【０２３８】

さらに別の実施形態では、前記ポストクリック変換は、R^1、R^4、および／またはR^5置換基のハロゲン、好ましくはＣｌと、チオールとのＳ－アルキル化反応であってもよく、その結果、前記ハロゲンは硫化物に転化する。前記チオールは、例えばNa_2S、ＮａＳＨ、Ｎ－Ｂｏｃ－システインまたはシステイン含有ペプチドであってもよく、当該反応はＤＩＰＥＡの存在下で行われてもよい。システイン（アミノ酸）を本発明による前記

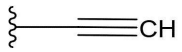
配位化合物の構造に組み込むことで、アミド結合（例えばペプチド結合）の可能性がさらに広がる。

【０２３９】

さらに別の実施形態では、前記ポストクリック変換は、R^1、R^3、および／またはR^5の

【０２４０】

【化７８】

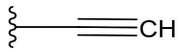


【０２４１】

基（ここで、R^1、R^3、および／またはR^5は

【０２４２】

【化７９】



【０２４３】

を含む）と、アジド、好ましくはアルキル－またはアリールアジドとの反応であってもよく、それによって前記アルキル－またはアリール－と、R^1、R^3、および／またはR^5基とを接続するトリアゾール架橋が形成される。前記アリールアジドは、好ましくはＣ６～Ｃ１０アリールアジド、例えばベンジルアジドであり、任意に－ＣＯＯＨまたは－CH_2ＣＯＯＨで置換されている。前記アルキルアジドは、好ましくはＣ１～Ｃ７アルキルアジドであり、ここで、前記アルキルは直鎖状もしくは分枝状であり得る。

【０２４４】

さらに別の実施形態では、前記ポストクリック変換は、R^1またはR^5の－N_3基（ここで、R^1またはR^5は－N_3基を含む）と、炭素－炭素三重結合を含む置換基との反応であってもよく、それによって前記置換基と前記配位化合物とを接続するトリアゾール架橋が形成される。三重結合を含む前記置換基は、例えば、－ＣＯＯＨまたは－CH_2ＣＯＯＨで任意に置換されたＣ７～Ｃ１０アリールアルキニルであってよく（例えば、フェニルアセチレン）、ここで、前記フェニル部分は、任意に－ＣＯＯＨまたは－CH_2ＣＯＯＨで置換されてよい。

【０２４５】

さらに別の実施形態では、前記ポストクリックジップ変換は、R^1および／またはR^5の－ＳＨ基と、マレイミドを含む置換基との反応であってよく、それによって前記置換基と前記配位化合物とを連結するチオスクシンイミド連結が形成される；または、R^1および／またはR^5の－ＳＨ基と、－ＳＨ基を含む別の置換基との反応により、前記置換基と前記配位化合物とを連結するジスルフィド架橋が形成される；または、R^1および／またはR^5の－ＳＨ基と、アルキル－またはアリールハロゲニドとの反応により、前記アルキル－またはアリールと前記配位化合物とを連結するチオエーテル連結が形成される。

【０２４６】

さらに別の実施形態では、前記ポストクリックジップ変換は、R^1および／またはR^5の－NO_2基と、－ＳＨ基を含む置換基との反応であってもよく、それにより、前記置換基と前記配位化合物とを連結するチオエーテル結合が形成される。

【０２４７】

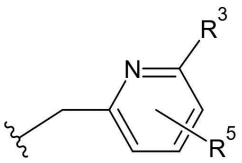
一実施形態では、前記ポストクリック変換は、本発明の別の配位化合物との反応を含み得、それによって鎖または二量体を形成する。前記配位化合物の鎖または二量体は、両方のクリックジップケージに同じ金属カチオンを含んでもよいし、それぞれのキレートに異なる金属カチオンを含んでもよい。前記鎖および二量体の利点は、２つのケージ型キレートの特性、例えば固有の重さを組み合わせて、重さのばらつきが大きいマスタグを製造できる可能性にある。

【０２４８】

通常、前記配位化合物は、最初の配位化合物のＲ[1]またはＲ[5]基と、次の配位化合物のＲ[1]またはＲ[5]基との間にトリアゾール架橋を形成することによって前記鎖に結合される（Ｒ[5]基の使用は、Ｚが

【０２４９】

【化８０】

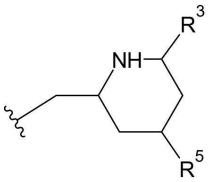


【０２５０】

、または、

【０２５１】

【化８１】



【０２５２】

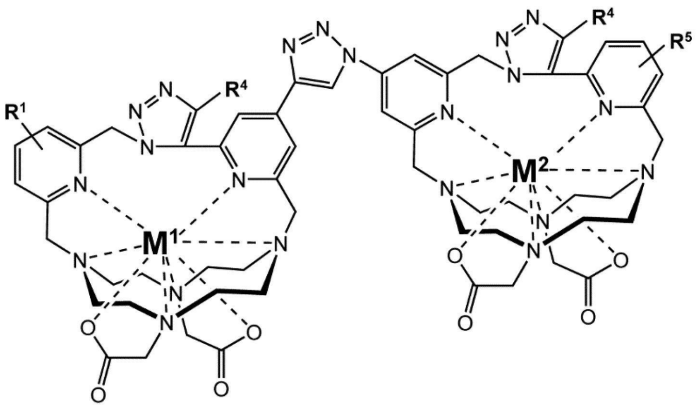
の場合にのみ可能である）。

【０２５３】

前記配位化合物鎖の一般的な基本構造は、例えば（ＩＸａ）または（ＩＸｂ）である

【０２５４】

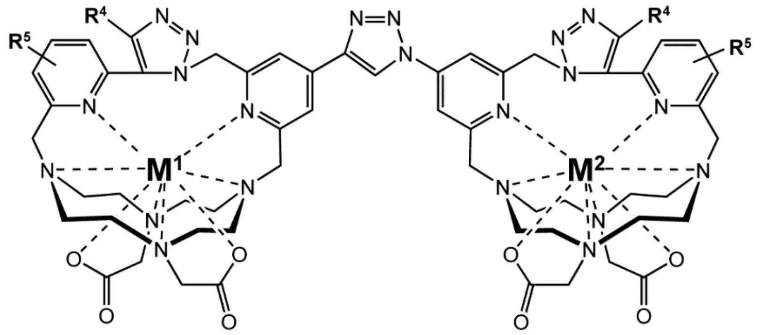
【化８２】



（ＩＸａ）

【０２５５】

【化８３】



（ＩＸｂ）

【０２５６】

。

【０２５７】

一実施形態では、前記配位化合物は、アミン基（Ｒ^{1}および／またはＲ^{4}および／またはＲ^{5}および／またはＡ）を含むある配位化合物の置換基と、カルボキシル基（Ｒ^{1}および／またはＲ^{4}および／またはＲ^{5}および／またはＡ）を含む別の配位化合物の置換基との間に形成されるアミド結合によって前記鎖に結合される。

【０２５８】

前記鎖は通常、本発明による２つの配位化合物を含むが、３つ、４つまたはそれ以上の配位化合物を含んでもよい。

【０２５９】

さらに別の実施形態では、上記の２種類の連結が１つの鎖で可能であり、例えば、２つの隣接する配位化合物を１つのトリアゾール架橋で連結し、Ｒ^{5}またはＲ^{1}置換基を残して、トリアゾール架橋を介して、またはアミノ基またはカルボキシル基が存在する場合にはアミド結合を介して、本発明による別の配位化合物を連結することができる。

【０２６０】

一実施形態では、前記配位化合物は、－ＳＨ基を含有するある配位化合物の置換基Ｒ^{1}またはＲ^{5}と、－ＳＨ基を含有する別の配位化合物の置換基Ｒ^{1}またはＲ^{5}との間に形成されるジスルフィド結合（－Ｓ－Ｓ－）によって前記鎖に結合される。

【０２６１】

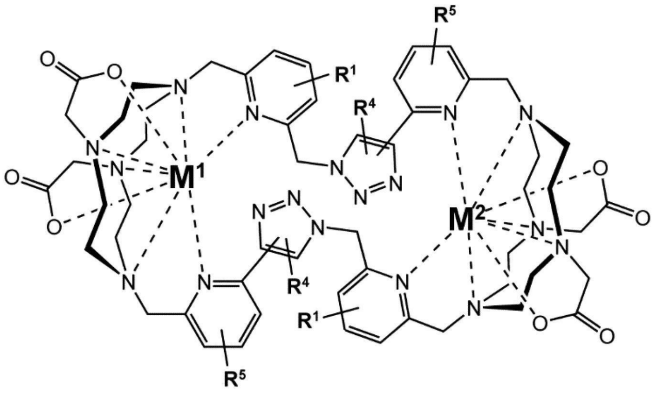
前記配位化合物二量体は、前記第一配位化合物のＲ^{1}基と前記第二配位化合物のＲ^{5}基との間にトリアゾール架橋を形成することによって、同時に、前記第一配位化合物のＲ^{5}基と前記第二配位化合物のＲ^{1}基との間にトリアゾール架橋を形成することによって共に結合した、本発明による２つの配位化合物を含む。

【０２６２】

前記配位化合物二量体の一般的な構造は、例えば（Ｘ）である

【０２６３】

【化８４】



（X）

【０２６４】

。

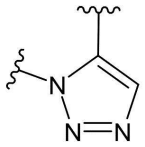
【０２６５】

前記配位化合物の鎖または二量体の合成は、前記第一配位化合物のアジド基と前記第二配位化合物の三重結合との間のクリック反応に基づいており、それによってトリアゾール架橋が形成され、前記２つの配位化合物が二量体に連結される。前記トリアゾール架橋は、以下を含む群から選択される：

第一配位化合物のR^1またはR^4またはR^5の$-N_3$基と、前記第二配位化合物のR^1またはR^4またはR^5の前記三重結合との間に形成される、式

【０２６６】

【化８５】

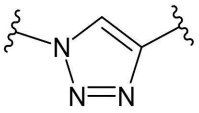


【０２６７】

、または、式

【０２６８】

【化８６】



【０２６９】

の１，２，３－トリアゾール基。

【０２７０】

好ましくは、前記金属カチオンは異なり、例えば、前記金属カチオンは、Tb^{3+}および$^{176}Yb^{3+}$から選択される。

【０２７１】

さらに本発明の別の目的は、薬物追跡用のマーカーとして使用するのに適したコンジュゲートである。多くの薬物はペプチドまたはタンパク質をベースとしており、その生体内分布は前記ペプチドまたはタンパク質の構造に蛍光マーカーまたは放射性マーカーを付着させることによって追跡することができる。本発明の前記配位化合物および二量体は、追跡したい薬物の前記ペプチドまたはタンパク質に結合させるのに適している。したがって、単離された細胞培養物または組織は、一般的に使用され比較的安価の器具であるＬＣ－

ＭＳなどの従来の方法を用いて前記金属錯体の存在を分析することができる。前記細胞または組織は、本発明による前記配位化合物を分解することなく、強酸で完全に加水分解することができる。その後、加水分解した試料から前記配位化合物を検出することができる。このような方法は、前記配位化合物の安定性が極めて高いため、安価で信頼性が高い。また、ＬＣ－ＭＳ法では、異なる金属同位体の異なる配位化合物を複数使用することができ（多重化）、そのため１回のＬＣ－ＭＳ分析ですべての配位化合物を分析することができる。

【０２７２】

本発明による前記コンジュゲートは、ペプチドまたはタンパク質にコンジュゲートされた、上記で定義された本発明による前記配位化合物、または上記で定義された前記配位化合物の二量体または鎖を含む。前記コンジュゲーションは、前記ペプチドまたは前記タンパク質の前記アミノ基と、前記配位化合物または前記鎖もしくは二量体のカルボキシル基との間、またはその逆の間に形成されるアミド結合を介して行われる。したがって、前記配位化合物または鎖もしくは二量体は、ペプチドまたはタンパク質のコンジュゲーションの前に、－NH_2、または－ＣＯＯＨ基のいずれかを含む必要がある。好ましくは、－NH_2または－ＣＯＯＨ基はR^1および／またはR^4および／またはR^5基の一部であり、したがってコンジュゲートは、－NH_2；－（CH_2）$_n$$NH_2$；－ＣＯＯＨ；－（$CH_2$）$_n$ＣＯＯＨ；－$NH_2$、－ＣＯＯＨ、－（$CH_2$）$_n$$NH_2$、または－（$CH_2$）$_n$ＣＯＯＨで置換された$C_6$～$C_{10}$アリール（ここで、ｎは１から３までの範囲の整数である）を含む群から選択されるR^1および／またはR^4および／またはR^5基を有する配位化合物または配位化合物二量体から形成される。

【０２７３】

前記コンジュゲーション反応条件は当業者に知られており、通常、当該反応はＤＭＳＯ中２５℃で、有機塩基（トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン）の存在下、一般的に使用されるペプチドカップリング剤（好ましくはＨＡＴＵ、ＰｙＡＯＰ）を用いて行われる。反応は通常数分で完了する。

【０２７４】

前記ペプチドは、好ましくは、３～２０のアミノ酸のオリゴペプチドを含む群から選択される；

前記タンパク質は、好ましくは抗体、好ましくはモノクローナル抗体を含む群から選択される。

【０２７５】

本発明の別の目的は、薬物の追跡方法であって、好ましくはペプチドベースの薬物またはタンパク質ベースの薬物の追跡方法であり、以下の工程を含む：

ｉ）上記に定義された少なくとも１つのコンジュゲートを含む、分析すべき細胞培養物または組織を供給する、ここで、前記ペプチドまたは前記タンパク質は、追跡される前記ペプチドベースの薬物または前記タンパク質ベースの薬物のものである；

ｉｉ）強酸、好ましくは非酸化性ａｑ．ＨＣｌを用いて、工程ｉ）の前記細胞培養物または組織を加水分解し、加水分解物を得る；

ｉｉｉ）好ましくはＬＣ－ＭＳを用いて、本発明による前記配位化合物の存在または前記配位化合物二量体の存在について、工程ｉｉ）の前記加水分解物を定性および／または定量分析する。

【０２７６】

本発明のさらなる目的は、本発明による前記配位化合物、または、前記配位化合物二量体、または、前記コンジュゲートの、薬学における、好ましくは新薬の開発および試験のための、より好ましくは薬物のマーキングおよび追跡のための、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの使用である。

【０２７７】

本発明の別の目的は、本発明による前記配位化合物または前記配位化合物二量体を、医療診断、好ましくはＭＲＩ造影剤として使用することである。好ましくは、Ｇｄが非常に

高い緩和率を有するため、Gd^{3+}の配位化合物または二量体はＭＲＩ造影剤として使用される。前記配位化合物の極めて高い動力学的不活性（一般的に使用されるＭＲＩ造影剤であるＧｄＤＯＴＡよりも約１００倍高い）により、さらに高い投与量を使用することができ、それ自体がヒトまたは動物に対して有毒である遊離ガドリニウムは、本発明による前記配位化合物から放出されない。したがって、特許請求される配位化合物は、ヒトまたは動物への使用が安全であると期待される。

【０２７８】

本発明の別の目的は、本発明による前記配位化合物、または、前記配位化合物鎖、または、前記配位化合物二量体の使用であって、ここで、Ｍは、放射性核種であり、好ましくは^{44}Sc、^{47}Sc、^{64}Cu、^{67}Cu、^{86}Y、^{90}Y、^{140}Nd、^{149}Pm、^{151}Pm、^{153}Sm、^{159}Gd、^{149}Tb、^{161}Tb、^{165}Dy、^{161}Ho、^{166}Ho、^{169}Er、^{167}Tm、^{175}Yb、^{177}Luを含む群から選択され、放射性診断薬および／または放射性薬剤として医学で使用する。あるいは、放射性核種は、ハロゲンの放射性同位体などの前記配位化合物の側鎖に存在することもあり、例えば、R^1および／またはR^5は、^{18}Fであってもよい。

【０２７９】

本発明は、以下の実施例によってさらに実証される。

【０２８０】

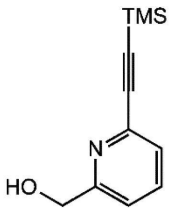
〔実施例〕

〔実施例１：アルキンペンダントアームの中間体の合成〕

ＴＤ７０１の合成：

【０２８１】

【化８７】



【０２８２】

梨型ガラスフラスコ（５０ｍＬ）に（６－ブロモピリジン－２－イル）メタノール（２．４７ｇ；１３．１ｍｍｏｌ；１．０当量）とマグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回保護した。続いて、固体ＣｕＩ（１４９ｍｇ；７８２μｍｏｌ；６．０ｍｏｌ％）および［$Pd(PPh_3)_2Cl_2$］（２２５ｍｇ；３２１μｍｏｌ；２．４ｍｏｌ％）を添加し、アルゴンによってさらに保護した（３回）。次いで、アルゴンの一定流下、セプタムを通して乾燥ＴＨＦ（２５ｍＬ）を加えた後、エチニルトリメチルシラン（２．０ｍＬ；１４．５ｍｍｏｌ；１．１当量）およびＴＥＡ（５．５ｍＬ；３９．５ｍｍｏｌ；３．０当量）を加えた。その後、混合物の色が暗褐色に変わった。前記フラスコをセプタム下（ただし外部アルゴンなし）で、３時間室温で撹拌したまま放置した。その後、前記混合物をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）およびH_2O（１００ｍＬ）を入れた分液漏斗に移した。振とう後、濃色の（完全に均一ではない）有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（５×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を綿栓で濾過し、濾液を無水Na_2SO_4でさらに乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。得られた暗褐色のオイル状残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製した（３３０ｇSiO_2、１００％ＤＣＭからＤＣＭ中１０％ＥｔＯＡｃ）。生成物を含む合わせたフラクションを蒸発乾固し、さらにＤＣＭと１回共蒸発させた。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を濃黄色オイルとして得た。収量：２．１６ｇ（８０％；１段階；（６－ブロモピリジン－２－イル）メタノール基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H ０．２４（CH_3，ｓ，９Ｈ）；４．５２（CH_2，ｄ，２Ｈ，$J^3_{HH}=6$）；５．４８（ＯＨ，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}=6$）；７．３９（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}=$

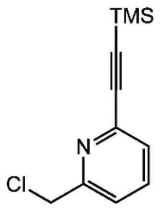
８；$^{4}J_{HH}$＝１）；７．４６（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８；$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８０（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）。$^{13}C\{^{1}H\}$ δ_C－０．３（CH_3，ｓ）；６３．９（CH_2，ｓ）；９３．４および１０４．５（Ｃ≡Ｃ；２×ｓ）；１２０．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２５．４（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３７．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４０．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１６２．７（ａｒｏｍ．，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２０６．０９９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{11}H_{16}N_1O_1Si_1$］$^{+}$＝２０６．０９９６）。

【０２８３】

ＴＤ５５７の合成：

【０２８４】

【化８８】



【０２８５】

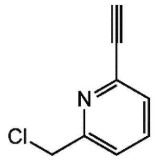
丸底ガラスフラスコ（１００ｍＬ）中で、ＴＤ７０１（２．１６ｇ；１０．５ｍｍｏｌ；１．０当量）をＤＣＭ（４０ｍＬ）に溶解した。次に、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の$SOCl_2$（１．５０ｍＬ；２０．７ｍｍｏｌ；２．０当量）の新たに調製した溶液を添加し、前記開放フラスコを室温で１時間撹拌した。次に、$NaHCO_3$（５０ｍＬ）の希釈水溶液を加え、得られた二相混合物を室温でさらに１時間激しく撹拌し、その間にガスの泡がゆっくりと発生した。混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（４×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）でろ過し、蒸発乾固した。褐色の残渣（^{1}ＨＮＭＲによると既に純粋）をフラッシュクロマトグラフィー（３３０ｇSiO_2、ＤＣＭ中６０％Ｐ．Ｅ．からＤＣＭ中２０％Ｐ．Ｅ．）で精製し、激しく着色した不純物を除去した。生成物と合わせたフラクションを蒸発乾固し、さらにＤＣＭと１回共蒸発させた。残留するほぼ無色のオイルを冷凍庫に放置して固化させた。得られた固体を粉砕し、さらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を微細な白色粉末として得た。収量：２．１４ｇ（８７％；１段階；ＴＤ７０１基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^{1}H δ_H ０．２５（CH_3，ｓ，９Ｈ）；４．７６（CH_2，ｓ，２Ｈ）；７．５０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８；$^{4}J_{HH}$＝１）；７．５５（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８；$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）。$^{13}C\{^{1}H\}$ δ_C－０．４（CH_3，ｓ）；４６．３（CH_2，ｓ）；９４．３および１０３．８（Ｃ≡Ｃ；２×ｓ）；１２３．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２６．７（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３８．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４１．５（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５７．０（ａｒｏｍ．，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２２４．０６５７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{11}H_{15}N_1Cl_1Si_1$］$^{+}$＝２２４．０６５７）。

【０２８６】

ＴＤ５５８の合成：

【０２８７】

【化８９】



【０２８８】

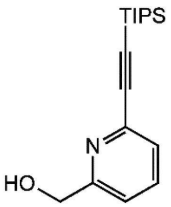
梨型ガラスフラスコ（１００ｍＬ）中で、ＴＤ５５７（１．０５ｇ；４．６９ｍｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（４０ｍＬ）に溶解した。次に、H_2O（７ｍＬ）中のＫＦ（４０６ｍｇ；７．０ｍｍｏｌ；１．５当量）の新たに調製した溶液を添加し、前記フラスコを室温で２時間激しく撹拌した。混合物を～１０ｍＬに濃縮し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）および$NaHCO_3$（５０ｍＬ）希釈水溶液で希釈した。混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（４×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で短時間乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を淡黄色オイルとして得た。収量：７０２ｍｇ（９９％；１段階；ＴＤ５５７基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^{1}Ｈ δ_H ４．３７（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；４．７６（CH_2，ｓ，２Ｈ）；７．５３（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８；$^4J_{HH}$＝１）；７．５７（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８；$^4J_{HH}$＝１）；７．８７（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝４６．３（CH_2，ｓ）；８０．６及び８２．６（Ｃ≡ＣＨ；２×ｓ）；１２３．４（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２６．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３８．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４１．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５７．０（ａｒｏｍ．，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：１５２．０２６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_8H_7N_1Cl_1$］$^+$＝１５２．０２６２）。

【０２８９】

ＴＤ７１２の合成：

【０２９０】

【化９０】



【０２９１】

梨型ガラスフラスコ（１０ｍＬ）に（６－ブロモプリジン－２－イル）メタノール（２８４ｍｇ；１．５１ｍｍｏｌ；１．０当量）とマグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回保護した。続いて、固体ＣｕＩ（１４．５ｍｇ；７６μｍｏｌ；５．０ｍｏｌ％）および［Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$］（２１ｍｇ；３０μｍｏｌ；２．０ｍｏｌ％）を添加し、アルゴンでさらに保護した（３回）。次いで、アルゴンの一定流下、セプタムを通して乾燥ＴＨＦ（４ｍＬ）を添加し、続いてエチニルトリイソプロピルシラン（３７０μＬ；１．６５ｍｍｏｌ；１．１当量）およびＴＥＡ（６３０μＬ；４．５２ｍｍｏｌ；３．０当量）を添加した後、混合物は暗褐色に変化した。前記フラスコをセプタム下（ただし、外部アルゴンなし）で、室温で１６時間撹拌したまま放置した。その後、混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）とH_2O（３０ｍＬ）を入れた分液漏斗に移した。振とう後、濃色の（完全に均一ではない）有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（５×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を綿栓で濾過し、濾液を無水Na_2SO_4でさらに乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。得られた暗褐色のオイル状残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製した（１２０ｇSiO_2、１００％ＤＣＭからＤＣＭ中１０％ＥｔＯＡｃ）。生成物を含む合わせたフラクションを蒸発乾固し、さらにＤＣＭと１回共蒸発させた。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を黄色のオイルとして得た。収量：３８７ｍｇ（８９％；１段階；（６－ブロモピリジン－２－イル）メタノール基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^{1}Ｈ δ_H ０．９２－１．２６（ｉ－Ｐｒ，ｍ，２１Ｈ）；４．５３（CH_2，ｄ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；５．４８（ＯＨ，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；７．４０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８；$^4J_{HH}$＝１）；７．４７（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８；$^4J_{HH}$＝１）；７．８０（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝ δ_C １０．７（ｉ－Ｐ

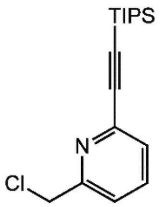
ｒ，ｓ）；１８．５（ｉ－Ｐｒ，ｓ）；６４．０（ＣＨ$_2$，ｓ）；８９．４及び１０６．６（Ｃ≡Ｃ；２×ｓ）；１２０．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２５．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３７．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４０．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１６２．７（ａｒｏｍ．，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２９０．１９３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［Ｃ$_{17}$Ｈ$_{28}$Ｎ$_1$Ｏ$_1$Ｓｉ$_1$］$^+$＝２９０．１９３５）。

【０２９２】

ＴＤ７２３の合成：

【０２９３】

【化９１】



【０２９４】

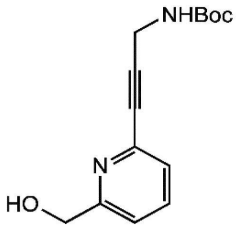
丸底ガラスフラスコ（２５ｍＬ）中で、ＴＤ７１２（３８４ｇ；１．３３ｍｍｏｌ；１．０当量）をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解した。次に、ＤＣＭ（１ｍＬ）中のＳＯＣｌ$_2$（２００μＬ；２．７５ｍｍｏｌ；２．１当量）の新たに調製した溶液を添加し、前記開放フラスコを室温で１時間撹拌した。次に、ＮａＨＣＯ$_3$（１０ｍＬ）の希釈水溶液を添加し、得られた二相混合物を室温でさらに１時間激しく撹拌し、その間にガスの泡がゆっくりと発生した。混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（４×１０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）でろ過し、蒸発乾固した。褐色残渣（^{1}ＨＮＭＲによると既に純粋）をフラッシュクロマトグラフィー（１２０ｇＳｉＯ$_2$、Ｐ．Ｅ．中２０％ＤＣＭからＰ．Ｅ．中３０％ＤＣＭ）で精製し、強く着色した不純物を除去した。生成物と合わせたフラクションを蒸発乾固し、さらにＤＣＭと１回共蒸発させた。残留する無色のオイルをさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を無色固体として得た。収量：３５６ｍｇ（８７％；１段階；ＴＤ７１２基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：^{1}Ｈ δ$_H$ ０．９１－１．２８（ｉ－Ｐｒ，ｍ，２１Ｈ）；４．７８（ＣＨ$_2$，ｓ）；７．５２（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８；^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．５７（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８；^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．８６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：３０８．１５９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［Ｃ$_{17}$Ｈ$_{27}$Ｎ$_1$Ｃｌ$_1$Ｓｉ$_1$］$^+$＝３０８．１５９６）。

【０２９５】

ＴＤ５３０の合成：

【０２９６】

【化９２】



【０２９７】

梨型ガラス製フラスコ（５０ｍＬ）に、（６－ブロモピリジン－２－イル）メタノール（１．００ｇ；５．３５ｍｍｏｌ；１．０当量）、Ｎ－Ｂｏｃ－プロパルギルアミン（１．００ｇ；６．４４ｍｍｏｌ；１．２当量）およびマグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回保護した。続いて、固体ＣｕＩ（１０２ｍｇ；５３６μｍｏｌ；１０．０ｍｏ

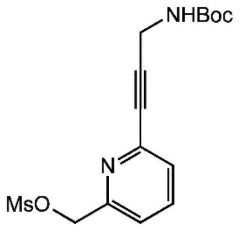
ｌ％）および［Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$］（１８７ｍｇ；２６６μｍｏｌ；５．０ｍｏｌ％）を加え、さらにアルゴンで３回保護した。アルゴンの一定流下、セプタムを通して乾燥ＴＨＦ（２７ｍＬ）を加え、ＴＥＡ（２．２４ｍＬ；１６．１ｍｍｏｌ；３．０当量）を加えた後、混合物は暗褐色に変化した。前記フラスコをセプタム下（ただし外部アルゴンなし）、室温で１８時間撹拌したまま放置した。その後、混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）とＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）を入れた分液漏斗に移した。振とう後、濃色の（完全に均一ではない）有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を綿栓で濾過し、濾液を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$でさらに乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。得られた暗褐色のオイル状残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製した（２２０ｇＳｉＯ$_2$，１００％ＤＣＭから１００％ＥｔＯＡｃ）。生成物を含む合わせたフラクションを蒸発乾固し、さらにＤＣＭと１回共蒸発させた。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を黄色のオイルとして得た。収量：６１０ｍｇ（４３％；１段階；（６－ブロモピリジン－２－イル）メタノール基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：^{1}Ｈ　δ$_H$　１．４０（ＣＨ$_3$，ｓ，９Ｈ）；３．９９（ＣＨ$_2$，ｄ，２Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝６）；４．５１（ＣＨ$_2$，ｄ，２Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝６）；５．４７（ＯＨ，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝６）；７．３２（ａｒｏｍ、ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８；^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．４０（ＮＨ，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝６）；７．４４（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，Ｊ^3$_{HH}$＝８；^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．７９（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）。^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝　δ$_C$　２８．２（ＣＨ$_3$，ｓ）；２９．９（ＣＨ$_2$，ｓ）；６４．０（ＣＨ$_2$，ｓ）；７８．４（Ｃ－ＣＨ$_3$，ｓ）；８１．３及び８６．９（Ｃ≡Ｃ；２×ｓ）；１１９．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２５．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３７．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４１．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５５．３（ＣＯ，ｓ）；１６２．５（ａｒｏｍ．，ｓ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２６３．１３９０［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［Ｃ$_{14}$Ｈ$_{19}$Ｎ$_2$Ｏ$_3$］$^+$＝２６３．１３９０）。

【０２９８】

ＴＤ５３８の合成：

【０２９９】

【化９３】



【０３００】

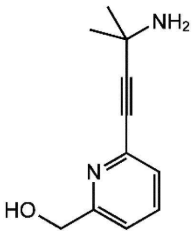
丸底ガラスフラスコ（２５０ｍＬ）中で、ＴＤ５３０（５６８ｍｇ；２．１７ｍｍｏｌ；１．０当量）をＤＣＭ（２０ｍＬ）で溶解し、続いてＴＥＡ（９００μＬ；６．４６ｍｍｏｌ；３．０当量）を加えた。次に、ＤＣＭ（５ｍＬ）にＭｓＣｌ（３５５μＬ；４．３３ｍｍｏｌ；２．０当量）を溶解させた新たに調製した溶液を添加した。得られた溶液を室温で２０分間撹拌した。次いで、混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＮａＨＣＯ$_3$（５０ｍＬ）の希釈水溶液を添加した。得られた二相混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）でろ過し、蒸発乾固した。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：３４１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［Ｃ$_{15}$Ｈ$_{21}$Ｎ$_2$Ｏ$_5$Ｓ$_1$］$^+$＝３４１．１）。このようにして得られたＴＤ５３８はすべて、さらなる精製、特性解析を行うことなく、そのままＴＤ５３９に使用した。

【０３０１】

ＴＤ１０４５の合成：

【０３０２】

【化９４】



【０３０３】

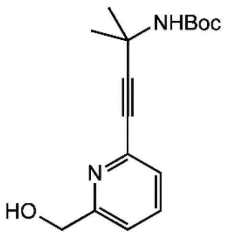
梨型ガラスフラスコ（２５ｍＬ）に、（６－ブロモピリジン－２－イ）メタノール（５００ｍｇ；２．６７ｍｍｏｌ；１．０当量）、１，１－ジメチルプロパギルアミン（４２０μＬ；３．９９ｍｍｏｌ；１．５当量）、マグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回保護した。続いて、固体ＣｕＩ（２１ｍｇ；１１０μｍｏｌ；４．０ｍｏｌ％）と［Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$］（１９ｍｇ；２７μｍｏｌ；１．０ｍｏｌ％）を加え、さらにアルゴンで３回保護した。アルゴンの一定流下、セプタムを通して乾燥ＴＨＦ（１０ｍＬ）を加えた後、ＴＥＡ（１．１０ｍＬ；７．８９ｍｍｏｌ；３．０当量）を加え、その後、混合物は暗褐色に変化した。フラスコをセプタム下（ただし外部アルゴンなし）、１８時間室温で撹拌したまま放置した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）でろ過し、固相をさらにＭｅＣＮで洗浄した。濾液を蒸発乾固し、得られた暗褐色の固体残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製した（１２０ｇＳｉＯ$_2$、ＭｅＯＨ中１００％ＥｔＯＡｃから４０％ＥｔＯＡｃ）。生成物を含む合わせたフラクションを蒸発乾固し、さらにＤＣＭと１回共蒸発させた。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を黄色の固化オイルとして得た。収量：２８３ｍｇ（５６％；１段階；（６－ブロモピリジン－２－イル）メタノール基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：^{1}Ｈ δ$_H$ １．３８（ＣＨ$_3$，ｓ，６Ｈ）；３．１７（ＮＨ$_2$，ｓ，２Ｈ）；４．５１（ＣＨ$_2$，ｓ，２Ｈ）；５．４４（ＯＨ，ｂｓ，１Ｈ）；７．２６（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８；^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．４０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８；^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．７６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：１９１．１１８０［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［Ｃ$_{11}$Ｈ$_{15}$Ｎ$_2$Ｏ$_1$］$^+$＝１９１．１１８０）。

【０３０４】

ＴＤ１０４８の合成：

【０３０５】

【化９５】



【０３０６】

梨型ガラス製フラスコ（２５ｍＬ）にＴＤ１０４５（２８０ｍｇ；１．４７ｍｍｏｌ；１．０当量）を入れ、続いてＭｅＣＮ（１０ｍＬ）およびＢｏｃ$_2$Ｏ（乾燥ＴＨＦ中２．０ｍ；１．０ｍＬ；２．００ｍｍｏｌ；１．４当量）の溶液を加えた。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、得られた黄色残渣をフラッシュクロマトグラフィー（１２０ｇ　ＳｉＯ$_2$、１００％のＤＣＭから１００％ＥｔＯＡｃ）で精製した。生成物を含む合わせたフラクションを蒸発乾固し、さらにＤＣＭと１回共蒸発させた。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を無色固体として得た。収量：２４２ｍｇ（５７％；１段階；ＴＤ１０４５基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：^{1}Ｈ δ$_H$ １．４０（ＣＨ$_3$，ｓ，９Ｈ），１．５３（ＣＨ$_3$，ｓ，６Ｈ）；４．５１

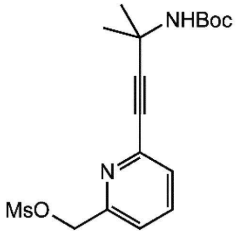
（CH_2，ｄ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝４）；５．４４（ＯＨ，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝４）；７．１２（ＮＨ，ｂｓ，１Ｈ）；７．２５（ａｒｏｍ、ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８；$^4J_{HH}$＝１）；７．４１（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８；$^4J_{HH}$＝１）；７．７７（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２９１．１７０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{16}H_{23}N_2O_3$］$^+$＝２９１．１７０３）。

【０３０７】

ＴＤ１０５０の合成：

【０３０８】

【化９６】



【０３０９】

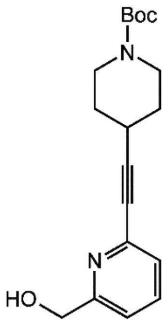
ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１０４８（１９ｍｇ；６５μｍｏｌ；１．０当量）をＤＣＭ（３ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（２８μＬ；２０１μｍｏｌ；３．１当量）を加えた。次に、ＤＣＭ（１ｍＬ）中のＭｓＣｌ（１０μＬ；１２９μｍｏｌ；２．０当量）の新たに調製した溶液を添加した。得られた溶液を室温で２０分間撹拌した。次いで、混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈し、次いで、$NaHCO_3$の希釈水溶液（１５ｍＬ）を添加した。得られた二相混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）でろ過し、蒸発乾固した。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：３６９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{17}H_{25}N_2O_5S_1$］$^+$＝３６９．１）。このようにして得られたＴＤ１０５０はすべて、さらなる精製や特性解析を行うことなく、そのままＴＤ１０５４（および類似の方法でＴＤ１１０５）に使用した。

【０３１０】

ＴＤ９６６の合成：

【０３１１】

【化９７】



【０３１２】

梨型ガラスフラスコ（１００ｍＬ）に、（６－ブロモピリジン－２－イル）メタノール（１．００ｇ；５．３５ｍｍｏｌ；１．０当量）、Ｎ－Ｂｏｃ－４－エチニルピペリジン（１．２３ｇ；５．８８ｍｍｏｌ；１．１当量）およびマグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回保護した。続いて、固体ＣｕＩ（４１ｍｇ；２１５μｍｏｌ；４．０ｍｏｌ％）と［$Pd(PPh_3)_2Cl_2$］（７５ｍｇ；１０７μｍｏｌ；２．０ｍｏｌ％）を加え、さらにアルゴンで３回保護した。アルゴンの一定流下、セプタムを通して乾燥ＴＨＦ（４０ｍＬ）を加えた後、ＴＥＡ（２．２０ｍＬ；１５．７ｍｍｏｌ；３．０当量）を加えた。混合物は暗褐色に変化した。前記フラスコをセプタム下（ただし外部アルゴン

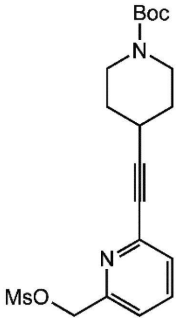
なし）、室温で２日間撹拌したまま放置した。その後、混合物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）とH_2O（５０ｍＬ）を入れた分液漏斗に移した。振とう後、濃色の（完全に均一ではない）有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を綿栓で濾過し、濾液を無水Na_2SO_4でさらに乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。得られた暗褐色のオイル状残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製した（２２０ｇSiO_2，１００％ＤＣＭから１００％ＥｔＯＡｃ）。生成物を含む合わせたフラクションを蒸発乾固し、さらにＤＣＭと１回共蒸発させた。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を黄色オイルとして得た。収量：１．４７ｇ（８７％；１段階；（６－ブロモピリジン－２－イル）メタノール基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H １．４０（CH_3，ｓ，９Ｈ）；１．４４－１．５７（CH_2，ｍ，２Ｈ）；１．７５－１．８９（CH_2，ｍ，２Ｈ）；２．８７（ＣＨ－Ｃ≡Ｃｔｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^3J_{HH}$＝４）；３．０１－３．１７（CH_2，ｍ，２Ｈ）；３．５９－３．７３（CH_2，ｍ，２Ｈ）；４．５１（CH_2－Ｏ，ｄ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；５．４４（ＯＨ，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；７．３２（ａｒｏｍ、ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８；$^4J_{HH}$＝１）；７．４１（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８；$^4J_{HH}$＝１）；７．７６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：３１７．１８６０［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{18}H_{25}N_2O_3$］$^+$＝３１７．１８６０）。

【０３１３】

ＴＤ１１１７の合成：

【０３１４】

【化９８】



【０３１５】

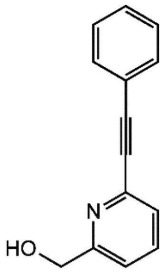
ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ９５２（５０．０ｍｇ；１５８μｍｏｌ；１．０ｅｑｕｉｖ）をＤＣＭ（６ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（６６μＬ；４７３μｍｏｌ；３．０ｅｑｕｉｖ）およびニートＭｓＣｌ（２５μＬ；３２３μｍｏｌ；２．０ｅｑｕｉｖ）を加えた。得られた溶液を室温で２０分間撹拌し、その後、ＤＣＭ（１０ｍＬ）$NaHCO_3$（１０ｍＬ）希釈水溶液を加えた。得られた二相混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（４×１０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）を通して濾過し、蒸発乾固した。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：３９５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{19}H_{27}N_2O_5S_1$］$^+$＝３９５．２）。このようにして得られたＴＤ１１１７はすべて、さらなる精製や特性解析を行うことなく、そのままＴＤ１１１８に使用した。

【０３１６】

ＴＤ９３６の合成：

【０３１７】

【化９９】



【０３１８】

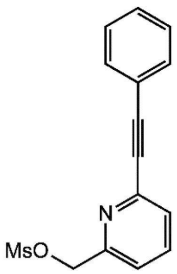
ガラスバイアル（４ｍＬ）に、（６－ブロモピリジン－２－イル）メタノール（１３５ｍｇ；７２２μｍｏｌ；１．０当量），ＣｕＩ（５．５ｍｇ；２９μｍｏｌ；４．０ｍｏｌ％），［Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$］（１０．０ｍｇ；１４μｍｏｌ；２．０ｍｏｌ％）とマグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回保護した。次いで、アルゴンの一定流下、セプタムを通して乾燥ＴＨＦ（３ｍＬ）を加えた後、フェニルアセチレン（９５μＬ；８６５μｍｏｌ；１．２当量）およびＴＥＡ（３００μＬ；２．１５ｍｍｏｌ；３．０当量）を加えた。混合物は暗褐色に変化した。前記バイアルをセプタム下（ただし外部アルゴンなし）、室温で１６時間撹拌したまま放置した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）でろ過し、ＭｅＣＮで洗浄した。濾液を蒸発乾固し、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）に再溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮ勾配、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションをＮａＨＣＯ$_3$の希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）とＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、分液漏斗に移した。短時間の振とうの後、底相を分離し、水相をＤＣＭ（４×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残留固体を高真空で短時間乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を黄色オイルとして得た。収量：１４１ｍｇ（９３％；１段階；（６－ブロモピリジン－２－イル）メタノール基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：^{1}Ｈ δ$_H$ ４．５７（ＣＨ$_2$，ｄ，２Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝６）；５．５０（ＯＨ，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝６）；７．４２－７．５４（ａｒｏｍ．，Ｐｈ，ｍ，２＋３Ｈ）；７．５７－７．６４（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；７．８５（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２１０．０９１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［Ｃ$_{14}$Ｈ$_{12}$Ｎ$_1$Ｏ$_1$］$^+$＝２１０．０９１３）。

【０３１９】

ＴＤ９３９の合成：

【０３２０】

【化１００】



【０３２１】

ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ９３６（２２ｍｇ；１０５μｍｏｌ；１．０当量）をＤＣＭ（６ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（４４μＬ；３１６μｍｏｌ；３．０当量）とニートＭｓＣｌ（１６μＬ；２０７μｍｏｌ；２．０当量）を加えた。得られた溶液を室温で２０分間撹拌し、ＮａＨＣＯ$_3$（５ｍＬ）の希薄水溶液を加えた。得られた二相混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（４×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）

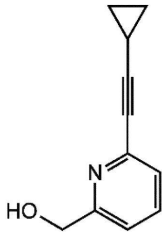
でろ過し、蒸発乾固した。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：２８８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{15}H_{14}N_{1}O_{3}S_{1}$］$^{+}$＝２８８．１）。このようにして得られたＴＤ９３９はすべて、さらなる精製、特性解析を行うことなく、そのままＴＤ９４４に使用した。

【０３２２】

ＴＤ９３７の合成：

【０３２３】

【化１０１】



【０３２４】

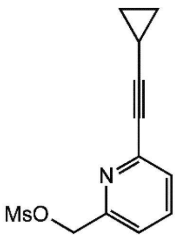
ガラスバイアル（４ｍＬ）に、（６－ブロモピリジン－２－イル）メタノール（１３５ｍｇ；７２２μｍｏｌ；１．０当量），ＣｕＩ（５．５ｍｇ；２９μｍｏｌ；４．０ｍｏｌ％），［Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$］（１０．０ｍｇ；１４μｍｏｌ；２．０ｍｏｌ％）とマグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回保護した。次いで、アルゴンの一定流下、セプタムを通して乾燥ＴＨＦ（３ｍＬ）を加え、続いてシクロプロピルアセチレン（７５μＬ；８８６μｍｏｌ；１．２当量）およびＴＥＡ（３００μＬ；２．１５ｍｍｏｌ；３．０当量）を加えた後、混合物は暗褐色に変化した。前記バイアルをセプタム下（ただし外部アルゴンなし）、室温で１６時間撹拌したまま放置した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）でろ過し、ＭｅＣＮで洗浄した。濾液を蒸発乾固し、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）に再溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；$H_{2}O$－ＭｅＣＮ勾配、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを$NaHCO_{3}$の希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）と$H_{2}O$（５０ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、分液漏斗に移した。短時間の振とうの後、底相を分離し、水相をＤＣＭ（４×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水$Na_{2}SO_{4}$で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残留固体を高真空で短時間乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を黄色オイルとして得た。収量：９８ｍｇ（７８％；１段階；（６－ブロモピリジン－２－イル）メタノール基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_{6}）：^{1}H δ_{H}０．６９－０．８３（CH_{2}－ＣＨ，ｍ，２Ｈ）；０．８３－０．９９（CH_{2}－ＣＨ，ｍ，２Ｈ）；１．５６（ＣＨ，ｔｔ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{3}J_{HH}$＝５）；４．４９（CH_{2}，ｄ，２Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝６）；５．４２（ＯＨ，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝６）；７．２７（ａｒｏｍ、ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．３８（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．７４（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：１７４．０９１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{11}H_{12}N_{1}O_{1}$］$^{+}$＝１７４．０９１３）。

【０３２５】

ＴＤ９４０の合成：

【０３２６】

【化１０２】



【０３２７】

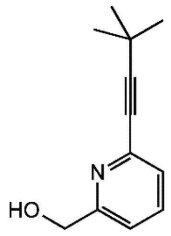
ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ９３７（２６ｍｇ；１５０μｍｏｌ；１．０当量）をＤＣＭ（９ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（６３μＬ；４５２μｍｏｌ；３．０当量）とニートＭｓＣｌ（２３μＬ；２９７μｍｏｌ；２．０当量）を加えた。得られた溶液を室温で２０分間撹拌し、$NaHCO_3$（５ｍＬ）の希釈水溶液を加えた。得られた二相混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（４×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）でろ過し、蒸発乾固した。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：２５２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{12}H_{14}N_1O_3S_1$］$^+$＝２５２．１）。このようにして得られたＴＤ９４０はすべて、さらなる精製、特性解析を行うことなく、そのままＴＤ９４３に使用した。

【０３２８】

ＴＤ９５２の合成：

【０３２９】

【化１０３】



【０３３０】

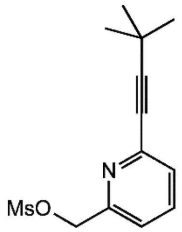
ガラスバイアル（４ｍＬ）に、（６－ブロモピリジン－２－イル）メタノール（１５０ｍｇ；８０２μｍｏｌ；１．０当量），ＣｕＩ（６．１ｍｇ；３２μｍｏｌ；４．０ｍｏｌ％），［$Pd(PPh_3)_2Cl_2$］（１１．５ｍｇ；１６μｍｏｌ；２．０ｍｏｌ％）とマグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回保護した。次いで、アルゴンの一定流下、セプタムを通して乾燥ＴＨＦ（３ｍＬ）を添加し、続いてｔｅｒｔ－ブチルアセチレン（２００μＬ；１．６２ｍｍｏｌ；２．０当量）およびＴＥＡ（３４０μＬ；２．４４ｍｍｏｌ；３．０当量）を添加した後、混合物は暗褐色に変色した。前記バイアルをセプタム下（ただし外部アルゴンなし）、２４時間室温で撹拌したまま放置した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）でろ過し、ＭｅＣＮで洗浄した。濾液を蒸発乾固し、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）に再溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを希釈した$NaHCO_3$水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）とH_2O（５０ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、分液漏斗に移した。短時間の振とうの後、底相を分離し、水相をＤＣＭ（４×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残留固体を高真空で短時間乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を黄色オイルとして得た。収量：１４６ｍｇ（９６％；１段階；（６－ブロモピリジン－２－イル）メタノール基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H １．３０（CH_3，ｓ，９Ｈ）；４．５１（CH_2，ｄ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；５．４３（ＯＨ，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；７．２６（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．３９（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．７４（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：１９０．１２２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{12}H_{16}N_1O_1$］$^+$＝１９０．１２２６）。

【０３３１】

ＴＤ９５６の合成：

【０３３２】

【化１０４】



【０３３３】

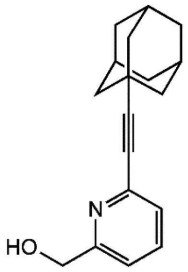
ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ９５２（８ｍｇ；４２μｍｏｌ；１．０当量）をＤＣＭ（３ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（１８μＬ；１２９μｍｏｌ；３．０当量）とニートＭｓＣｌ（６．５μＬ；８４μｍｏｌ；２．０当量）を加えた。得られた溶液を室温で２０分間撹拌し、その後、ＤＣＭ（５ｍＬ）$NaHCO_3$希釈水溶液（５ｍＬ）を加えた。得られた二相混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（４×１０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）を通して濾過し、蒸発乾固した。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：２６８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{13}H_{18}N_1O_3S_1$］$^+$＝２６８．１）。このようにして得られたＴＤ９５６はすべて、さらなる精製、特性解析を行うことなく、そのままＴＤ９５９に使用した。

【０３３４】

ＴＤ９６５の合成：

【０３３５】

【化１０５】



【０３３６】

ガラスバイアル（４ｍＬ）に、（６－ブロモピリジン－２－イル）メタノール（５３ｍｇ；２８３μｍｏｌ；１．０当量），１－エチニルアダマンタン（５０ｍｇ；３１２μｍｏｌ；１．１当量），ＣｕＩ（２．７ｍｇ；１４μｍｏｌ；５．０ｍｏｌ％），［$Pd(PPh_3)_2Cl_2$］（５．０ｍｇ；７μｍｏｌ；２．５ｍｏｌ％）、およびマグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回保護した。アルゴンの一定流下、セプタムを通して乾燥ＴＨＦ（１．５ｍＬ）を加えた後、ＴＥＡ（１２０μＬ；８６１μｍｏｌ；３．０当量）を加えた。前記バイアルをセプタム下（ただし外部アルゴンなし）で２日間撹拌したまま放置した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）でろ過し、ＭｅＣＮで洗浄した。濾液を蒸発乾固し、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）に再溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを希釈した$NaHCO_3$水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（２５ｍＬ）とH_2O（２５ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、分液漏斗に移した。短時間の振とうの後、底相を分離し、水相をＤＣＭ（４×１０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残留固体を高真空で短時間乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を無色オイルとして得た。収量：６７ｍｇ（８９％；１段階；（６－ブロモピリジン－２－イル）メタノール基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H １．６１－１．７６（Ａｄｍ．，ｍ，６Ｈ）；１．８２－１．９３（Ａｄｍ．，ｍ，６Ｈ）；１．９４－２．００（Ａｄｍ．，ｍ，３Ｈ）；４．５０（CH_2，

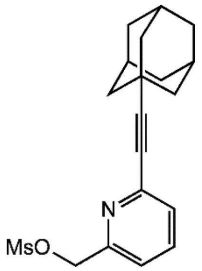
ｄ，２Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝６）；５．４３（ＯＨ，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝６）；７．２５（ａｒｏｍ、ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．３８（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．７４（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$J^{3}{}_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２６８．１６９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{18}H_{22}N_{1}O_{1}$］$^{+}$＝２６８．１６９６）。

【０３３７】

ＴＤ９９０の合成：

【０３３８】

【化１０６】



【０３３９】

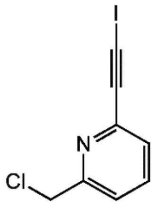
ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ９６５（２１ｍｇ；７９μｍｏｌ；１．０当量）をＤＣＭ（３ｍＬ）に溶解し、ＴＥＡ（３３μＬ；２３７μｍｏｌ；３．０当量）とニートＭｓＣｌ（１２μＬ；１５５μｍｏｌ；２．０当量）を加えた。得られた溶液を室温で２０分間攪拌し、その後、ＤＣＭ（１０ｍＬ）$NaHCO_{3}$の希釈水溶液（１０ｍＬ）を加えた。得られた二相混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×１５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水$Na_{2}SO_{4}$で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）を通して濾過し、蒸発乾固した。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：３４６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{19}H_{24}N_{1}O_{3}S_{1}$］$^{+}$＝３４６．１）。このようにして得られたＴＤ９９０はすべて、更なる精製や特性解析を行うことなく、そのままＴＤ９９２に使用した。

【０３４０】

ＴＤ１１９４の合成：

【０３４１】

【化１０７】



【０３４２】

ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ５５８（１１０ｍｇ；７２６μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（３．３ｍＬ）に溶解し、ＮＩＳ（１８０ｍｇ；８００μｍｏｌ；１．１当量）とＡｃＯＨ（５０μＬ；８７５μｍｏｌ；１．２当量）を加え、得られた混合物を８０°Ｃで３時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；$H_{2}O$－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈した。得られた二相混合物を分液漏斗に移し、$NaHCO_{3}$の希釈水溶液および$Na_{2}S_{3}O_{3}$水溶液を加えた。短時間の振とうの後、底相を分離し、水層をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水$Na_{2}SO_{4}$で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）を通して濾過し、蒸発乾固した。残渣を高真空で短時間乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を淡赤色固体として得た。収量：６１．５ｍｇ（３１％；１段階；ＴＤ５５８基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_{6}）：^{1}H δ_{H} ４．７４（CH_{2}，ｓ，２Ｈ）；７．

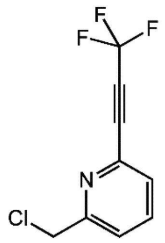
４８（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．５４（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８５（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２７７．９２３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{8}H_{6}N_{1}I_{1}Cl_{1}$］$^{+}$＝２７７．９２２８）。

【０３４３】

ＴＤ１１７８の合成：

【０３４４】

【化１０８】



【０３４５】

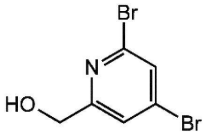
ガラスバイアル（２０ｍＬ）に、ＣｕＩ（６０．０ｍｇ；３１５μｍｏｌ；４０ｍｏｌ％）、Ｐｈｅｎ（１１４ｍｇ；６３３μｍｏｌ；８０．０ｍｏｌ％）、$KHCO_{3}$（１５９ｍｇ；１．５９ｍｍｏｌ；２．０当量）およびマグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回保護した。次に、アルゴンの一定流下で、セプタムを通して、乾燥ＤＣＭ（８ｍＬ）中のＴＤ５５８（１２０ｍｇ；７９２μｍｏｌ；１．０当量）およびＴｏｇｎｉ　Ｉ（２８８ｍｇ；８７２μｍｏｌ；１．１当量）の溶液を添加し、得られた混合物を室温で２日間撹拌した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）で濾過し、固相をＤＣＭでさらに洗浄した。濾液を蒸発乾固し、残渣をＭｅＣＮ（３ｍＬ）に再懸濁した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）で再度ろ過し、ろ液を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；$H_{2}O$－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈した。得られた二相混合物を分液漏斗に移し、$NaHCO_{3}$の希釈水溶液を加えた。短時間の振とうの後、底相を分離し、水層をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水$Na_{2}SO_{4}$で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）を通して濾過し、蒸発乾固した。得られた黄色オイルを高真空で短時間乾燥し（該オイルが結晶化するまで）、遊離塩基の形態の生成物を淡黄色固体として得た（生成物の一部は前記フラスコの上部に無色結晶として昇華した）。収量：４８．５ｍｇ（２８％；１段階；ＴＤ５５８基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_{6}）：^{1}H δ_{H} ４．８３（CH_{2}，ｓ，２Ｈ）；７．７８（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８８（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；８．０４（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）．$^{19}F\{^{1}H\}$ δ_{F}－４９．２（ｓ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２２０．０１４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{9}H_{6}N_{1}F_{3}Cl_{1}$］$^{+}$＝２２０．０１３５）。

【０３４６】

ＴＤ７９７の合成：

【０３４７】

【化１０９】



【０３４８】

丸底ガラスフラスコ（５０ｍＬ）中で、４，６－ジブロモピコリン酸メチル（２００ｍｇ；６７８μｍｏｌ；１．０当量）をＴＨＦ（４ｍＬ）とＭｅＯＨ（２ｍＬ）の混合溶媒に溶解した。得られたわずかに黄色の溶液に、固体の$NaBH_{4}$（２０５ｍｇ；５．４２

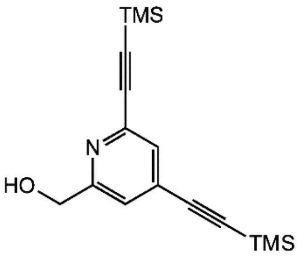
ｍｍｏｌ；８．０当量）を部分的に（前記フラスコに栓をせずに１０分間かけて）加えた。その間に水素ガスが激しく発生し、混合物の色はほぼ無色に変化した。混合物を分液漏斗に移し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）およびH_2O（１００ｍＬ）で希釈した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ガラスフリット（Ｓ３）を通して濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を白色固体として得た。収量：１７９ｍｇ（９９％；１段階；４，６－ジブロモピコリン酸メチル基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^{1}Ｈ δ_H ４．５３（CH_2，ｓ，２Ｈ）；５．６８（ＯＨ，ｂｓ，１Ｈ）；７．６７（ａｒｏｍ．，ｍ，１Ｈ）；７．８９（ａｒｏｍ．，ｍ，１Ｈ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２６５．８８０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_6H_6N_1O_1Br_2$］$^+$＝２６５．８８１１）。

【０３４９】

ＴＤ８０４の合成：

【０３５０】

【化１１０】



【０３５１】

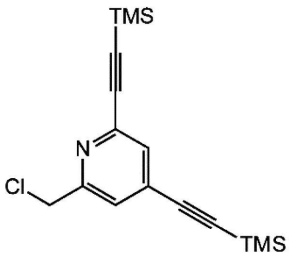
ガラスバイアル（４ｍＬ）にＴＤ７９７（１００ｍｇ；３７５μｍｏｌ；１．０当量）とマグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回保護した。続いて、固体ＣｕＩ（４．３ｍｇ；２３μｍｏｌ；６．０ｍｏｌ％）および［Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$］（８．０ｍｇ；１１μｍｏｌ；３．０ｍｏｌ％）を加え、さらにアルゴンで３回保護した。次に、アルゴンの一定流下、セプタムを通して乾燥ＴＨＦ（１．５ｍＬ）を添加し、続いてエチニルトリメチルシラン（１６０μＬ；１．１６ｍｍｏｌ；３．１当量）およびＴＥＡ（１６０μＬ；１．１５ｍｍｏｌ；３．１当量）を添加した後、混合物は暗褐色に変化した。前記フラスコをセプタム下（ただし外部アルゴンなし）で、常温で１６時間撹拌したまま放置した。その後、混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）とH_2O（５０ｍＬ）を入れた分液漏斗に移した。振とう後、濃色の有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。得られた暗褐色のオイル状残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製した（１２０ｇSiO_2、１００％ＤＣＭからＤＣＭ中２０％ＥｔＯＡｃ）。生成物を含む合わせたフラクションを蒸発乾固し、さらにＤＣＭで１回共蒸発させた。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を暗褐色のオイルとして得た。収量：９９ｍｇ（８８％；１段階；ＴＤ７９７基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^{1}Ｈ δ_H ０．２４（CH_3，ｓ，９Ｈ）；０．２５（CH_3，ｓ，９Ｈ）；４．５１（CH_2，ｄ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；５．５３（ＯＨ，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；７．４０（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；７．４２（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：３０２．１３８９［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{16}H_{24}N_1O_1Si_2$］$^+$＝３０２．１３９１）。

【０３５２】

ＴＤ８０６の合成：

【０３５３】

【化１１１】



【０３５４】

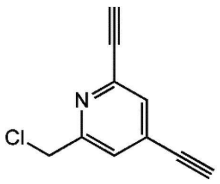
梨型ガラスフラスコ（５０ｍＬ）中で、ＴＤ８０４（９８ｍｇ；３２５μｍｏｌ；１．０当量）をＤＣＭ（３ｍＬ）に溶解した。次に、新たに調製した$SOCl_2$（４７μ不不可だＬ；６４７μｍｏｌ；２．０当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液を添加し、前記開放フラスコを室温で１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１６ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$の希釈水溶液（２０ｍＬ）を添加し、得られた二相混合物を室温でさらに１時間激しく撹拌し、その間にガスの泡がゆっくりと発生した。混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を褐色オイルとして得た。収量：１０２ｍｇ（９８％；１段階；ＴＤ８０４基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H ０．２５（CH_3，ｓ，１８Ｈ）；４．７４（CH_2，ｓ，２Ｈ）；７．５３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；７．６０（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：３２０．１０５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{16}H_{23}N_1O_1Cl_1Si_2$］$^+$＝３２０．１０５２）。

【０３５５】

ＴＤ８０７の合成：

【０３５６】

【化１１２】



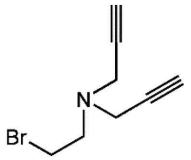
【０３５７】

丸底ガラスフラスコ（５０ｍＬ）中で、ＴＤ８０６（１０１ｍｇ；３１６μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（５ｍＬ）に溶解した。次に、H_2O（８００μＬ）にＫＦ（４６．４ｍｇ；８００μｍｏｌ；２．５当量）を溶解させた新たに調製した溶液を加え、前記フラスコを室温で５時間撹拌した。混合物を１ｍｌ以下に濃縮し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）および$NaHCO_3$の希釈水溶液（５０ｍＬ）で希釈した。混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ガラスフリット（Ｓ３）を通して濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を褐色固体として得た。収量：４８ｍｇ（８７％；１段階；ＴＤ８０６基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H ４．４８（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；４．７５（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；４．７６（CH_2，ｓ，２Ｈ）；７．６１（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝１）；７．６５（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝１）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：１７６．０２６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{10}H_7N_1Cl_1$］$^+$＝１７６．０２６７）。

【０３５８】

ＴＤ６６２の合成：

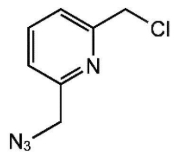
【０３５９】
【化１１３】



【０３６０】
ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ジプロパルギルアミン（１１６μＬ；１．１２ｍｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（２．５ｍＬ）に溶解し、続いてニート１，２－ジブロモエタン（９６５μＬ；１１．２ｍｍｏｌ；１０当量）および$NaHCO_3$（１１３ｍｇ；１．３５ｍｍｏｌ；１．２当量）を加え、得られた混合物を８０℃で２日間撹拌した。次に、混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、続いて$NaHCO_3$（５０ｍＬ）の希釈水溶液を加えた。得られた二相混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）を通して濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2；２５ｇ；ＤＣＭ）でさらに精製した。生成物を含む合わせたフラクションを蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物をほぼ無色のオイルとして得た。収量：６９ｍｇ（３１％；１段階；ジプロパルギルアミン基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H ２．８６（CH_2，ｔ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）；３．２１（Ｃ≡ＣＨ，ｔ，２Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；３．２１（CH_2，ｔ，４Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；３．５５（CH_2，ｔ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）．$^{13}C\{^1H\}$ δ_C ３０．３（CH_2，ｓ）；４１．６（CH_2，ｓ）；５３．９（CH_2，ｓ）；７６．４および７８．５（Ｃ≡ＣＨ，２×ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２００．００７０［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_8H_{11}N_1Br_1$］$^+$＝２００．００７０）。

【０３６１】
〔実施例２：アジドペンダントアーム中間体の合成〕
ＴＤ４０６の合成：

【０３６２】
【化１１４】



【０３６３】
丸底ガラスフラスコ（２５０ｍＬ）中で、２，６－ビス（クロロメチル）ピリジン（６．１７ｇ；３５．０ｍｍｏｌ；１．２当量）をＭｅＣＮ（８０ｍＬ）に溶解し、続いて固体NaN_3（１．９０ｇ；２９．２ｍｍｏｌ；１．０当量）を添加した。９０ｇ；２９．２ｍｍｏｌ；１．０当量）および無水K_2CO_3（４．０４ｇ；２９．２ｍｍｏｌ；１．０当量）を添加し、得られた懸濁液を５０℃で５日間撹拌した。混合物をガラスフリットＳ３でろ過し、固体残渣をＭｅＣＮで洗浄した。濾液を蒸発乾固し、オレンジ色のオイル状残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ中３０％Ｐ．Ｅ．から１００％ＤＣＭ）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物をかすかな黄色オイルとして得た。収量：２．６２ｇ（４９％；１段階；NaN_3基準）。回収量：２，６－ビス（クロロメチル）ピリジン２．２１ｇ（初期使用量の３６％）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H ４．５３（CH_2，ｓ，２Ｈ）；４．７８（CH_2，ｓ，２Ｈ）；７．４０（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８；$^4J_{HH}$＝１）；７．５２（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８；$^4J_{HH}$＝１）；７．８９（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。$^{13}C\{^1H$

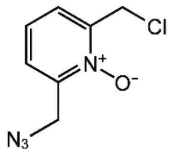
} δC 46.6（CH2，s）；54.2（CH2，s）；121.9（arom.，s）；122.6（arom.，s）；138.5（arom.，s）；155.7（arom.，s）；156.3（arom.，s）。ESI－HRMS：183.0433［M＋H］+（理論値［C7H8N4Cl1］+＝183.0432）。

【0364】

TD595の合成：

【0365】

【化115】



【0366】

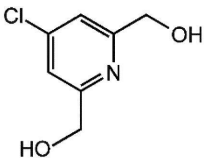
ガラスバイアル（20mL）中で、TD406（30mg；162μmol；1.0当量）をDCM（5mL）に溶解し、続いてDCM（1mL）中のMCPBA（77%；72mg；320μmol；2.0当量）の新しく調製した溶液を加えた。得られた溶液を室温で3時間撹拌した。混合物をDCM（20mL）およびNaHCO3の希釈水溶液（25mL）で希釈し、分液漏斗に移した。振とう後、底層を分離し、水層をDCM（3×20mL）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na2SO4で乾燥し、ガラスフリット（S3）でろ過し、蒸発乾固した。ESI－MS（LC－MS）：199.0［M＋H］+（理論値［C7H8N4O1Cl1］+＝199.0）。このようにして得られたTD595はすべて、さらなる精製や特性解析を行うことなく、そのままTD596に使用した。

【0367】

TD726の合成：

【0368】

【化116】



【0369】

丸底ガラスフラスコ（1000mL）中で、4－クロロピリジン－2，6－ジカルボン酸ジメチル（15.0g；65.3mmol；1.0当量）をTHF（540mL）とMeOH（120mL）の混合溶媒に徐々に溶解した。得られたわずかに黄色の溶液を氷浴（～5℃）で冷却し、続いて固体のNaBH4（12.4g；328mmol；5.0当量）を部分的に（前記フラスコに栓をせずに1時間かけて）添加した。この間、水素ガスが激しく発生し、混合物の色が赤、オレンジ、最終的に黄色に変化した。添加後、前記フラスコを室温まで温め、さらに室温で16時間撹拌した。得られた微かに黄色がかった乳白色の溶液をガラスフリット（S3）で濾過し、濾液を蒸発乾固し、さらにDCMと共蒸発させた（懸濁液として）。残渣を沸騰H2O（600mL以下）に溶解し、得られた高アルカリ性溶液をDCMで一晩連続抽出した。有機層（部分的に結晶化した生成物を含む）を蒸発乾固した。残渣を機械的に粉砕し、さらに高真空で乾燥させ（一定の質量になるまで）、遊離塩基の形態の生成物をほぼ無色の微結晶粉末として得た。収量：10.84g（96%；1段階；4－クロロピリジン－2，6－ジカルボン酸ジメチル基準）。NMR（DMSO－d6）：1H δH 4.53（CH2，d，4H，3JHH＝6）；5.54（OH，t，2H，3JHH＝6）；7.36（arom.，s，2H）．13C{1H} δC63.7（CH2，s）；118.0（arom.，s）；144.0（a

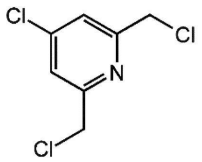
ｒｏｍ．，ｓ）；１６３．５（ａｒｏｍ．，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：１７４．０３１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_7H_9N_1O_2Cl_1$］$^{+}$＝１７４．０３１６）。ＥＡ（$C_7H_8N_1O_2Cl_1$，M_R＝１７３．６）：Ｃ４８．４（４８．５）；Ｈ４．７（４．５）；Ｎ７．７（８．１）；Ｃｌ２０．４（２１．２）。

【０３７０】

ＴＤ７５９の合成：

【０３７１】

【化１１７】



【０３７２】

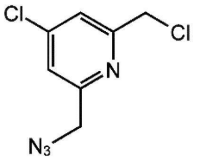
丸底ガラスフラスコ（１００ｍＬ）中で、ＴＤ７２６（６２６ｍｇ；３．６１ｍｍｏｌ；１．０当量）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に懸濁した。次に、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の$SOCl_2$（７８０μＬ；１０．７ｍｍｏｌ；３．０当量）の新たに調製した溶液を添加し、前記開放フラスコを室温で９０分間撹拌し、透明な溶液を生成した。次に、$NaHCO_3$の希釈水溶液（４０ｍＬ）を加え、得られた二相混合物を室温さらに１時間激しく撹拌し、その間にガスの泡がゆっくりと発生した。混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。得られた結晶化残渣を粉砕し、さらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物をほぼ無色の微結晶粉末として得た。収量：７１１ｍｇ（９４％；１段階；ＴＤ７２６基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^{1}Ｈ　δ_H　４．７９（CH_2，ｓ，４Ｈ）；７．７０（ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）．^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝　δ_C　４５．７（CH_2，ｓ）；１２２．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４４．４（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５８．２（ａｒｏｍ．，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２０９．９６３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_7H_7N_1Cl_3$］$^{+}$＝２０９．９６３９）。

【０３７３】

ＴＤ７６０の合成：

【０３７４】

【化１１８】



【０３７５】

ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ７５９（７０８ｍｇ；３．３６ｍｍｏｌ；１．３当量）をＭｅＣＮ（２０ｍＬ）に溶解し、続いて固体NaN_3（１６８ｍｇ；２．５８ｍｍｏｌ；１．０当量）および乾燥K_2CO_3（３６０ｍｇ；２．６１ｍｍｏｌ；１．０当量）を添加し、得られた懸濁液を８０℃で２４時間撹拌した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）でろ過し、固体残渣をＭｅＣＮで洗浄した。濾液を蒸発乾固し、黄色のオイル状残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ中Ｐ．Ｅ．４０％からＤＣＭ中Ｐ．Ｅ．１０％）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で１時間乾燥し、遊離塩基の形態の生成物をかすかな黄色オイルとして得た。収量：３２３ｍｇ（５８％；１段階；NaN_3基準）。回収量：２１８ｍｇのＴＤ７５９（初期使用量の３１％）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^{1}Ｈ　δ_H　４．５６（CH_2，ｓ，２Ｈ）；４．７８（CH_2，ｓ，２Ｈ）；７．５８（ａｒｏｍ．，

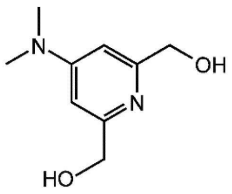
ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；７．６９（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝８）。$^{13}C\{^{1}H\}$ δ_C ４５．８（CH_2，ｓ）；５３．６（CH_2，ｓ）；１２１．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２２．５（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４４．４（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５７．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５８．２（ａｒｏｍ．，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２１７．００４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_7H_7N_4Cl]_2^{+}$＝２１７．００４２）。

【０３７６】

ＴＤ１１４６の合成：

【０３７７】

【化１１９】

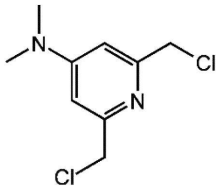


【０３７８】

ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ７２６（４９５ｍｇ；２．８５ｍｍｏｌ；１．０当量）をＤＭＦ（１１．０ｍＬ；１４３ｍｍｏｌ；５０当量）に溶解し、次いで新たに粉砕したＫＯＨ（１．６ｇ；２８．５ｍｍｏｌ；１０当量）を加えた。得られた懸濁液を、空気の存在下、１００℃で３日間撹拌した（バイアルのセプタムに２本の太い針で穴をあけた）。その後、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ；固体はＤＭＦで洗浄）でろ過した。濾液を蒸発乾固し、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＴＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせて直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形で白色の泡として得た。収量：１８７ｍｇ（２２％；１段階；ＴＤ７２６基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^{1}H δ_H ３．１８（CH_3，ｓ，６Ｈ）；４．５９（CH_2，ｄ，４Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝６）；５．９１（ＯＨ，ｔ，２Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝６）；６．８４（ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：１８３．１１２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_9H_{15}N_2O_2]^{+}$＝１８３．１１２８）。ＥＡ（$C_9H_{14}N_2O_2$－１．０ＴＦＡ，M_R＝２９６．２）：Ｃ４４．６（４４．１）；Ｈ５．１（４．９）；Ｎ９．５（９．１）；Ｆ１９．２（１８．２）．

【０３７９】

【化１２０】



【０３８０】

ＴＤ１１５４の合成：

丸底ガラスフラスコ（１００ｍＬ）中で、ＴＤ１１４６　１．０ＴＦＡ（１７３．３ｍｇ；５８５μｍｏｌ；１．０当量）をＤＣＭ（１７ｍＬ）に懸濁し、ニート$SOCl_2$（７８０μＬ；２．３４ｍｍｏｌ；４．０当量）を加えた。得られた混合物を室温で９０分間撹拌し、透明な溶液を得た。次に、$NaHCO_3$（２０ｍＬ）の希釈水溶液を添加し、得られた二相混合物をさらに１時間室温で激しく撹拌し、その間にガスの泡がゆっくりと発生した。混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を白色固体として得た。収量：１０５．６ｍｇ（８２％；１段階；ＴＤ７２６基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^{1}H δ_H ２．９８（CH_3，ｓ，６Ｈ）；４

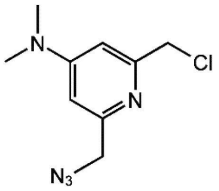
．６０（ＣＨ$_2$，ｓ，４Ｈ）；６．７３（ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２１９．０４５０［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［Ｃ$_9$Ｈ$_{13}$Ｎ$_2$Ｃｌ$_2$］$^+$＝２１９．０４５０）。

【０３８１】

ＴＤ１１６３の合成：

【０３８２】

【化１２１】



【０３８３】

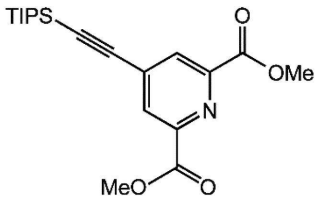
ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１１５４（１０３．９ｍｇ；４７４μｍｏｌ；１．３当量）をＭｅＣＮ（７ｍＬ）に溶解し、続いて固体ＮａＮ$_3$（２３．７ｍｇ；３６５μｍｏｌ；１．０当量）および乾燥Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（５０．３ｍｇ；３６４μｍｏｌ；１．０当量）を添加し、得られた懸濁液を７０℃で２４時間撹拌した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）でろ過し、固体残渣をＭｅＣＮで洗浄した。濾液を蒸発乾固し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ中５％ＥｔＯＡｃからＤＣＭ中１０％ＥｔＯＡｃ）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で１時間乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を無色のオイルとして得た。収量：３３．８ｍｇ（４１％；１段階；ＮａＮ$_3$基準）。回収量：１１．０ｍｇのＴＤ１１５４（初期使用量の１１％）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：^{1}Ｈ δ$_H$ ２．９９（ＣＨ$_3$，ｓ，６Ｈ）；４．３２（ＣＨ$_2$，ｓ，２Ｈ）；４．６０（ＣＨ$_2$，ｓ，２Ｈ）；６．６０（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{4}Ｊ$_{HH}$＝２）；６．７３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{4}Ｊ$_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２２６．０８５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［Ｃ$_9$Ｈ$_{13}$Ｎ$_5$Ｃｌ$_1$］$^+$＝２２６．０８５４）。

【０３８４】

ＴＤ１０２４の合成：

【０３８５】

【化１２２】



【０３８６】

ガラスバイアル（１００ｍＬ）に、ＣｕＩ（７０ｍｇ；０．３７ｍｍｏｌ；４．０ｍｏｌ％）、［Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$］（１２５ｍｇ；０．１８ｍｍｏｌ；２．０ｍｏｌ％）、およびマグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回保護した。続いて、乾燥ＴＨＦ（４０ｍＬ）、乾燥トルエン（４０ｍＬ）および乾燥ＤＭＦ（２ｍＬ）の混合物中のジメチル４－ヨードピリジン－２，６－ジカルボキシレート（２．９３ｇ；９．１３ｍｍｏｌ；１．０当量）の溶液を、セプタムを通して添加した後、エチニルトリイソプロピルシラン（２．２５ｍＬ；１０．０ｍｍｏｌ；１．１当量）およびＴＥＡ（３．８０ｍＬ；２７．３ｍｍｏｌ；３．０当量）を加えた後、混合物は淡赤色に変化した。前記フラスコをセプタム下（ただし外部アルゴンなし）で、室温で２０時間撹拌したまま放置した。得られた暗色の混合物をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）で濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（２５０ｍＬ）に溶解し、得られた赤色溶液をＮａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$の水

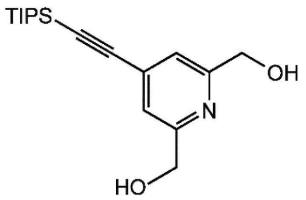
溶液で１回洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製した（２２０ｇSiO_2，１００％ＤＣＭからＤＣＭ中２０％のＥｔＯＡｃ）。生成物を含む合わせたフラクションを蒸発乾固し、さらにＤＣＭと１回共蒸発させた。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の精製前生成物をオレンジ色のオイルとして得た。収量：３．１６ｇ（９２％；１段階；４－ヨードピリジン－２，６－ジカルボン酸ジメチル基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H ０．９２－１．２７（ｉ－Ｐｒ，ｍ，２１Ｈ）；３．９２（CH_3，ｓ，６Ｈ）；８．１６（ａｒｏｍ、ｓ，２Ｈ）。$^{13}C\{^1H\}$ δ_C １０．６（ｉ－Ｐｒ，ｓ）；１８．４（ｉ－Ｐｒ，ｓ）；５２．９（CH_3，ｓ）；９９．０（Ｃ≡Ｃ－Ｓｉ，ｓ）；１０２．５（Ｃ≡Ｃ－ａｒｏｍ．；ｓ）；１２９．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３２．７（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４８．４（ａｒｏｍ．，ｓ）；１６４．０（ＣＯ，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：３７６．１９３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{20}H_{30}N_1O_4Si_1$］$^+$＝３７６．１９３９）。

【０３８７】

ＴＤ８０８の合成：

【０３８８】

【化１２３】



【０３８９】

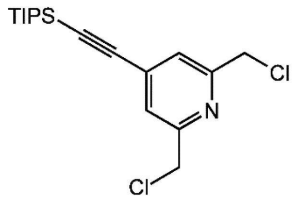
丸底ガラスフラスコ（２５０ｍＬ）中で、ＴＤ１０２４（３．１５ｇ；８．３９ｍｍｏｌ；１．０当量）をＴＨＦ（６０ｍＬ）とＭｅＯＨ（３０ｍＬ）の混合溶媒に溶解した。次に、固体$NaBH_4$（２．５５ｇ；６７．４ｍｍｏｌ；８当量）を１時間かけて部分的に添加し（その間に水素ガスが激しく発生した）、混合物の色は暗赤色に変化した。添加後、前記フラスコをさらに室温で１時間撹拌した。混合物を蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（２００ｍＬ）とH_2O（２００ｍＬ）に懸濁し、分液漏斗に移した。振とう後、底相（懸濁液として）を分離した。水相をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で希釈した。得られた褐色溶液を、無水Na_2SO_4で乾燥し、ガラスフリット（Ｓ３）を通して濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を淡褐色固体として得た。収量：２．６１ｇ（９７％；１段階；ＴＤ１０２４基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H １．０４－１．１７（ｉ－Ｐｒ，ｍ，２１Ｈ）；４．５１（CH_2，ｄ，４Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；５．４８（ＯＨ，ｔ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；７．３１（ａｒｏｍ、ｓ，２Ｈ）。$^{13}C\{^1H\}$ δ_C １０．６（ｉ－Ｐｒ，ｓ）；１８．５（ｉ－Ｐｒ，ｓ）；６３．９（CH_2，ｓ）；９４．６（Ｃ≡Ｃ－Ｓｉ，ｓ）；１０５．１（Ｃ≡Ｃ－ａｒｏｍ．；ｓ）；１１９．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３０．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１６１．９（ａｒｏｍ．，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：３２０．２０３６［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{18}H_{30}N_1O_2$］$^+$＝３２０．２０４０）。

【０３９０】

ＴＤ８１５の合成：

【０３９１】

【化１２４】



【０３９２】

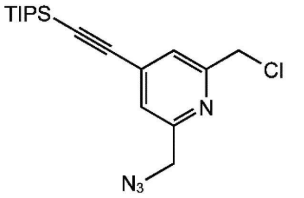
丸底ガラスフラスコ（２５０ｍＬ）中で、予備精製したＴＤ８０８（２．６１ｇ；８．１７ｍｍｏｌ；１．０当量）をＤＣＭ（１００ｍＬ）中で懸濁した。次に、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の$SOCl_2$（１．８０ｍＬ；２４．８ｍｍｏｌ；３．０当量）の新たに調製した溶液を添加し、前記開放フラスコを室温で１時間撹拌した。次に、$NaHCO_3$（１００ｍＬ）の希釈水溶液を加え、得られた二相混合物を室温でさらに１時間激しく撹拌し、その間にガスの泡がゆっくりと発生した。混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×７５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を黄色のオイルとして得た。収量：２．８７ｇ（９９％；１段階；ＴＤ８０８基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H ０．９７－１．２０（ｉ－Ｐｒ，ｍ，２１Ｈ）；４．７８（CH_2，ｓ，４Ｈ）；７．５９（ａｒｏｍ、ｓ，２Ｈ）。$^{13}C\{^1H\}$ δ_C １０．６（ｉ－Ｐｒ，ｓ）；１８．４（ｉ－Ｐｒ，ｓ）；４５．９（CH_2，ｓ）；９６．６（Ｃ≡Ｃ－Ｓｉ，ｓ）；１０３．５（Ｃ≡Ｃ－ａｒｏｍ．；ｓ）；１２４．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３２．０ａｒｏｍ．，ｓ）；１５７．１（ａｒｏｍ．，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：３５６．１３６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{18}H_{28}N_1Cl_2Si_1$］$^+$＝３５６．１３６８）。

【０３９３】

ＴＤ８１７の合成：

【０３９４】

【化１２５】



【０３９５】

丸底ガラスフラスコ（２５０ｍＬ）中で、ＴＤ８１５（２．８６ｇ；８．０２ｍｍｏｌ；１．２当量）をＭｅＣＮ（１３０ｍＬ）に溶解し、続いて固体NaN_3（４３５ｍｇ；６．６９ｍｍｏｌ；１．０当量）および乾燥K_2CO_3（９２０ｍｇ；６．６７ｍｍｏｌ；１．０当量）を添加し、得られた懸濁液を８０℃で１６時間撹拌した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）でろ過し、固体残渣をＭｅＣＮで洗浄した。濾液を蒸発乾固し、オレンジ色のオイル状残渣をカラムクロマトグラフィー（２２０ｇSiO_2、ＤＣＭ中３０％Ｐ．Ｅ．からＤＣＭ中１０％Ｐ．Ｅ．）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で１時間乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を微かに黄色のオイルとして得た。収量：１．２３ｇ（５１％；１段階；NaN_3基準）。回収量：７０９ｍｇのＴＤ８１５（初期使用量の２５％）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H １．０１－１．２１（ｉ－Ｐｒ，ｍ，２１Ｈ）；４．５５（CH_2，ｓ，２Ｈ）；４．７８（CH_2，ｓ，２Ｈ）；７．４７（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝１）；７．５８（ａｒｏｍ、ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝１）。$^{13}C\{^1H\}$ δ_C １０．６（ｉ－Ｐｒ，ｓ）；１８．４（ｉ－Ｐｒ，ｓ）；４６．０（CH_2，ｓ）；５３．７（CH_2，ｓ）；９６．５（Ｃ≡Ｃ－Ｓｉ，ｓ）；１０３．７（Ｃ≡Ｃ－ａｒｏｍ、ｓ

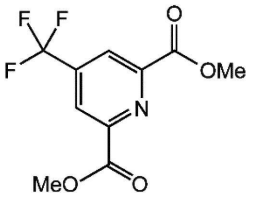
）；１２４．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３１．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５６．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５７．１（ａｒｏｍ．，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：３６３．１７６３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{18}H_{28}N_4Cl_1Si_1$］$^{+}$＝３６３．１７６６）。

【０３９６】

ＴＤ１０５２の合成：

【０３９７】

【化１２６】



【０３９８】

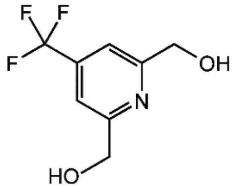
ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、４－ヨードピリジン－２，６－ジカルボン酸ジメチル（５００ｍｇ；１．５６ｍｍｏｌ；１．０当量）、ＣｕＩ（６００ｍｇ；３．１５ｍｍｏｌ，２．０当量）および［（ｄｐｐｆ）ＰｄＣｌ$_2$］（７．０ｍｇ，１０μｍｏｌ；０．６ｍｏｌ％）を乾燥ＤＭＦ（８ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥ＤＭＦ（２ｍＬ）に２，２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）酢酸メチル（６００ｍｇ；３．１２ｍｍｏｌ；２．０当量）を加えた。得られた暗黒混合物を１００℃で１６時間撹拌した。冷却後、混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）で濾過した。固体をＤＣＭでさらに洗浄した。濾液をＤＣＭ（５０ｍＬ）でさらに希釈し、ＮａＨＣＯ$_3$の希釈水溶液（５×２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィー（１２０ｇSiO_2，１００％ＤＣＭからＤＣＭ中１５％ＥｔＯＡｃ）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を無色固体として得た。収量：３６６ｍｇ（８９％；１段階；４－ヨードピリジン－２，６－ジカルボン酸ジメチル基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^{1}Ｈ δ_H３．９７（CH_3，ｓ，６Ｈ）；８．４９（ａｒｏｍ．，ｑ，２Ｈ，$^{4}J_{HF}$＝１）。^{19}Ｆ｛^{1}Ｈ｝ δ_F －６３．４（ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２６４．０４８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{10}H_9N_1O_4F_3$］$^{+}$＝２６４．０４７８）。

【０３９９】

ＴＤ１０５３の合成：

【０４００】

【化１２７】



【０４０１】

丸底ガラスフラスコ（１００ｍＬ）中で、ＴＤ１０５２（３６５ｍｇ；１．３９ｍｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＯＨ（５ｍＬ）とＴＨＦ（１０ｍＬ）の混合溶媒に溶解した。得られた無色溶液を氷浴で冷却した（５℃以下）後、固体の$NaBH_4$（４２０ｍｇ、１１．１ｍｍｏｌ、８．０当量）を部分的に（前記フラスコに栓をせずに、３０分かけて）添加した。この間、水素ガスが激しく発生し、混合物の色が赤色およびオレンジ色に変化した。添加後、前記フラスコを室温まで温め、さらに室温で３０分間撹拌した。得られた黄色の溶液を蒸発乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製した（１２０ｇSiO_2、固体負荷法、１００％ＥｔＯＡｃからＥｔＯＡｃ中１５％ＭｅＯＨ）。生成物を含む

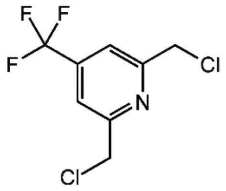
フラクションを合わせ、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を黄色のオイルとして得た。収量：１７１ｍｇ（６０％；１段階；ＴＤ１０５２基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：^{1}Ｈ δ$_H$ ４．６２（ＣＨ$_2$，ｓ，４Ｈ）；５．６５（ＯＨ，ｓ，２Ｈ）；７．６０（ａｒｏｍ．，ｑ，２Ｈ，$^4J_{HF}$＝１）。^{19}Ｆ｛^{1}Ｈ｝ δ$_F$ －６３．６（ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２０８．０５８０［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［Ｃ$_8$Ｈ$_9$Ｎ$_1$Ｏ$_2$Ｆ$_3$］$^+$＝２０８．０５８０）。

【０４０２】

ＴＤ１０５５の合成：

【０４０３】

【化１２８】



【０４０４】

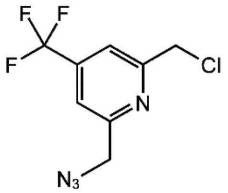
丸底ガラスフラスコ（１００ｍＬ）中で、ＴＤ１０５３（１６９ｍｇ；８１６μｍｏｌ；１．０当量）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解した。次に、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＳＯＣｌ$_2$（２３７μＬ；３．２６ｍｍｏｌ；４．０当量）の新たに調製した溶液を添加し、得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。次いで、ＮａＨＣＯ$_3$の希釈水溶液（２５ｍＬ）を添加し、得られた二相混合物を室温でさらに１０分間激しく撹拌し、その間にガスの泡がゆっくりと発生した。混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を黄色のオイルとして得た。収量：１６８ｍｇ（８４％；１段階；ＴＤ１０５３基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：^{1}Ｈ δ$_H$ ４．９０（ＣＨ$_2$，ｓ，４Ｈ）；７．９４（ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）．^{19}Ｆ｛^{1}Ｈ｝ δ$_F$ －６３．４ｓ）．ＡＰＣＩ－ＨＲＭＳ：２４３．９９０２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［Ｃ$_8$Ｈ$_7$Ｎ$_1$Ｆ$_3$Ｃｌ$_2$］$^+$＝２４３．９９０２）。

【０４０５】

ＴＤ１０５７の合成：

【０４０６】

【化１２９】



【０４０７】

ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ１０５５（１４３ｍｇ；５８６μｍｏｌ；１．８当量）をＭｅＣＮ（３．５ｍＬ）に溶解し、続いて固体ＮａＮ$_3$（２１．５ｍｇ；３３１μｍｏｌ；１．０当量）および乾燥Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（４６ｍｇ；３３３μｍｏｌ；１．０当量）を添加し、得られた懸濁液を７０℃で３日間撹拌した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）でろ過し、固体残渣をＭｅＣＮで洗浄した。濾液を蒸発乾固し、オレンジ色のオイル状残渣をカラムクロマトグラフィー（８０ｇＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ中３０％Ｐ．Ｅ．からＰ．Ｅ．中４０％ＤＣＭ）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で１時間乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を無色オイルとして得た。収量：４３．９ｇ（５３％；１段階；ＮａＮ$_3$）。回収量：３２．１ｍｇ

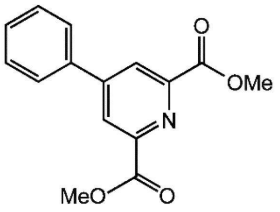
のＴＤ１０５５（初期使用量の２２％）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：^{1}Ｈ δ$_H$ ４．６９（ＣＨ$_2$，ｓ，２Ｈ）；４．９０（ＣＨ$_2$，ｓ，２Ｈ）；７．８１（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．９３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）。^{19}Ｆ｛^{1}Ｈ｝ δ$_F$ －６３．４（ｓ）。ＡＰＣＩ－ＨＲＭＳ：２５１．０３０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［Ｃ$_8$Ｈ$_7$Ｎ$_4$Ｆ$_3$Ｃｌ$_1$］$^+$＝２５１．０３０６）。

【０４０８】

ＴＤ５４９の合成：

【０４０９】

【化１３０】



【０４１０】

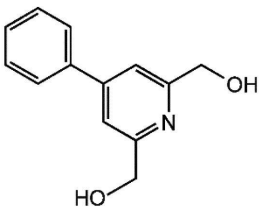
梨型ガラスフラスコ（２５０ｍＬ）に、ジメチル４－クロロピリジン－２，６－ジカルボキシレート（５．００ｇ；２１．８ｍｍｏｌ；１．０当量）、フェニルボロン酸（３．２０ｇ；２６．２ｍｍｏｌ；１．２当量）およびＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（５１０ｍｇ；６４８μｍｏｌ；３．０ｍｏｌ％）を入れ、アルゴンで３回保護した。次に、アルゴンの一定流下、セプタムを通して乾燥ＤＭＦ（１１０ｍＬ）を添加し、続いて乾燥したての（高真空下でヒートガンを使用した）Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（１５．６ｇ；４７．９ｍｍｏｌ；２．２当量、添加のために前記フラスコを短時間開けた）を添加した。その後、混合物をセプタム下（ただし外部アルゴンなし）、８０℃で２０時間撹拌した。得られた暗色混合物をガラスフリット（Ｓ３）を通して濾過し、濾液をＨ$_2$Ｏ（５００ｍＬ）を入れた撹拌ビーカーに注いだ。析出物をガラスフリット（Ｓ２）上に集め、Ｈ$_2$Ｏで洗浄し、さらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物をオフホワイトの固体として得た。収量：３．０１ｇ（５１％；１段階；４－クロロピリジン－２，６－ジカルボン酸ジメチル基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：^{1}Ｈ δ$_H$ ３．９５（ＣＨ$_3$，ｓ，６Ｈ）；７．４５－７．５７（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．８２－８．００（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；８．４８（ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）；^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝ δ$_C$ ５２．７（ＣＨ$_3$，ｓ）；１２５．０（ａｒｏｍ、ｓ）；１２７．２（Ｐｈ．，ｓ）；１２９．５（Ｐｈ．，ｓ）；１３０．２（Ｐｈ．，ｓ）；１３５．５（Ｐｈ．，ｓ）；１４８．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５０．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１６４．７（ＣＯ．，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２７２．０９１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［Ｃ$_{15}$Ｈ$_{14}$Ｎ$_1$Ｏ$_4$］$^+$＝２７２．０９１７）。

【０４１１】

ＴＤ５６３の合成：

【０４１２】

【化１３１】



【０４１３】

丸底ガラスフラスコ（５００ｍＬ）中で、ＴＤ５４９（２．９８ｇ；１１．０ｍｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＯＨ（１００ｍＬ）とＴＨＦ（１００ｍＬ）の混合溶媒に溶解した。得られ微かに黄色の溶液を氷浴（５℃以下）で冷却し、続いて固体のＮａＢＨ$_4$（２．９０ｇ、７６．７ｍｍｏｌ、９．０当量）を部分的に（前記フラスコに栓をせずに、３０

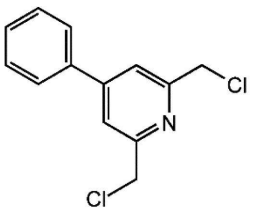
分かけて）添加した。この間、水素ガスが激しく発生し、混合物の色が赤色およびオレンジ色に変化した。添加後、前記フラスコを室温まで温め、さらに室温で３０分間撹拌した。得られた微かに黄色の不透明溶液をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）でろ過した。濾液を蒸発乾固し、さらにＤＣＭ（懸濁液として）と共蒸発させた。残渣をH_2O（３００ｍＬ）とＤＣＭ（３００ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（８×７５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。得られた結晶化残渣を粉砕し、高真空で一晩さらに乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物をほぼ無色の固体として得た。収量：２．２９ｇ（９７％；１段階；ＴＤ５４９基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H ４．５９（CH_2，ｓ，４Ｈ）；５．４５（ＯＨ，ｓ，２Ｈ）；７．４５－７．５７（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．６０（ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）；７．６８－７．８２（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）．$^{13}C\{^1H\}$ δ_C ６４．２（CH_2，ｓ）；１１５．７（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２６．７（Ｐｈ，ｓ）；１２９．１（Ｐｈ，ｓ）；１２９．３（Ｐｈ，ｓ）；１３８．１（Ｐｈ，ｓ）；１４８．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１６１．７（ａｒｏｍ．，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２１６．１０２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{13}H_{14}N_1O_2$］$^+$＝２１６．１０１９）。

【０４１４】

ＴＤ５６４の合成：

【０４１５】

【化１３２】



【０４１６】

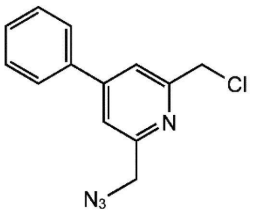
丸底ガラスフラスコ（５００ｍＬ）中で、ＴＤ５６３（２．２５ｇ；１０．５ｍｍｏｌ；１．０当量）をＤＣＭ（２５０ｍＬ）に（穏やかに加熱しながら）溶解した。次に、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の$SOCl_2$（２．２７ｍＬ；３１．３ｍｍｏｌ；３．０当量）の新たに調製した溶液を添加した。その後、沈殿物を形成し始めた。室温で１時間撹拌した後、先に形成された前記沈殿物のすべてが再び溶解した。次に、$NaHCO_3$の希釈水溶液（１５０ｍＬ）を透明な黄色の溶液に添加し、得られた二相混合物をさらに１時間、室温で激しく撹拌し、その間にガスの泡がゆっくりと発生した。混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を微黄色固体として得た。収量：２．５９ｇ（９８％；１段階；ＴＤ５６３基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H ４．８８（CH_2，ｓ，４Ｈ）；７．４７－７．５８（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．７７－７．８５（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；７．８６（ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）。$^{13}C\{^1H\}$ δ_C ４６．６（CH_2，ｓ）；１２０．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２６．９（Ｐｈ，ｓ）；１２９．３（Ｐｈ，ｓ）；１２９．７（Ｐｈ，ｓ）；１３６．５（Ｐｈ，ｓ）；１４９．５（ａｒｏｍ、ｓ）；１５７．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５７．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２５２．０３４２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{13}H_{12}N_1Cl_2$］$^+$＝２５２．０３４１）。

【０４１７】

ＴＤ５６６の合成：

【０４１８】

【化１３３】



【０４１９】

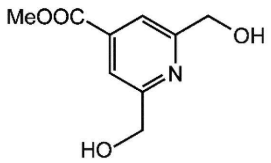
梨型のガラス製フラスコ（１００ｍＬ）中で、ＴＤ５６４（１．６０ｇ；６．３５ｍｍｏｌ；１．３当量）をＭｅＣＮ（６０ｍＬ）に（穏やかに加熱しながら）溶解し、続いて固体NaN_3（３２０ｍｇ；４．９２ｍｍｏｌ；１．０当量）および乾燥K_2CO_3（６８０ｍｇ；４．９３ｍｍｏｌ；１．０当量）を加え、得られた懸濁液を８０℃で２４時間撹拌した。混合物をガラスフリットＳ３でろ過し、固形残渣をＭｅＣＮで洗浄した。濾液を蒸発乾固し、オレンジ色のオイル状残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ中１５％Ｐ．Ｅ．から１００％ＤＣＭ）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で１時間乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を白色固体として得た。収量：６９１ｍｇ（５４％；１段階；NaN_3基準）。回収量：６１３ｍｇのＴＤ５６４（初期使用量の３８％）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H ４．５９（CH_2，ｓ，２Ｈ）；４．８４（CH_2，ｓ，２Ｈ）；７．４６－７．６０（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．７４（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；７．７７－７．８５（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；７．８６（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）。$^{13}C\{^1H\}$ δ_C ４６．７（CH_2，ｓ）；５４．２（CH_2，ｓ）；１１９．４（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２０．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２６．９（Ｐｈ，ｓ）；１２９．３（Ｐｈ，ｓ）；１２９．７（Ｐｈ，ｓ）；１３６．６（Ｐｈ，ｓ）；１４９．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５６．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５７．１（ａｒｏｍ．，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２５９．０７４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{13}H_{12}N_4Cl_1$］$^+$＝２５９．０７４５）。

【０４２０】

ＴＤ１０８３の合成：

【０４２１】

【化１３４】



【０４２２】

丸底ガラスフラスコ（１００ｍＬ）中で、イソニコチン酸メチル（２５０ｍｇ；１．８３ｍｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）に溶解し、濃縮H_2SO_4（２５μＬ）を加えた。得られた混合物を５５℃で３０分間撹拌した。冷却後、H_2O（１０ｍＬ）中の$(NH_4)_2S_2O_8$（４．１６ｇ；１８．２ｍｍｏｌ；１０当量）の溶液を滴下添加し、得られた混合物をさらに５５℃で１６時間撹拌した。その後、$NaHCO_3$水溶液で反応を注意深くクエンチした。混合物を分液漏斗に移し、ＥｔＯＡｃ（５×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ガラスフリット（Ｓ３）を通して濾過し、蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを結合させ、直接凍結乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を白色のフワフワした固体として得た。収量：９９．５ｍｇ（２８％；１段階；メチルイソニコチネート基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H ３．９２（CH_3，ｓ，３Ｈ）；４．６０（CH_2，ｄ，４Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；５．５８（ＯＨ，ｔ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；７．８０（ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：

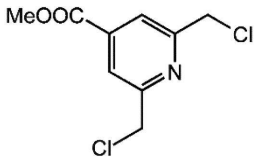
１９８．０７５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_9H_{12}N_1O_4$］$^{+}$＝１９８．０７６１）。ＥＡ（$C_9H_{11}N_1O_4$，M_R＝１９７．２）：Ｃ５４．８（５４．８）；Ｈ５．６（５．５）；Ｎ７．１（７．０）。

【０４２３】

ＴＤ１０８７の合成：

【０４２４】

【化１３５】



【０４２５】

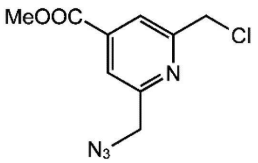
丸底ガラスフラスコ（５０ｍＬ）中で、ＴＤ１０８３（９６．２ｍｇ；４８８μｍｏｌ；１．０当量）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解し、続いて$SOCl_2$（１０６μＬ；１．４６ｍｍｏｌ；３．０当量）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。その後、$NaHCO_3$（２０ｍＬ）の希釈水溶液を加えて混合物をクエンチした。得られた二相混合物をさらに１時間室温で激しく撹拌し、その間にガスの泡がゆっくりと発生した。混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥し（ここで生成物はゆっくりと結晶化した）、遊離塩基の形態の生成物を明るい黄色の固体として得た。収量：１１２．８ｍｇ（９９％；１段階；ＴＤ１０８３基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H ３．９２（CH_3，ｓ，３Ｈ）；４．９０（CH_2，ｓ，４Ｈ）；７．９８（ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２３４．００８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_9H_{10}N_1O_2Cl_2$］$^{+}$＝２３４．００８３）。

【０４２６】

ＴＤ１０８９の合成：

【０４２７】

【化１３６】



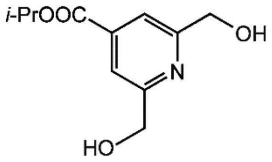
【０４２８】

ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ１０８７（１１２．０ｍｇ；４７８μｍｏｌ；１．２当量）をＭｅＣＮ（２ｍＬ）に溶解し、続いて固体NaN_3（２６．０ｍｇ；４００μｍｏｌ；１．０当量）および乾燥K_2CO_3（５５．０ｍｇ；４００μｍｏｌ；１．０当量）を加え、得られた懸濁液を７０℃で２時間撹拌した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）でろ過し、固体残渣をＭｅＣＮで洗浄した。濾液を蒸発乾固し、オイル状の残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭからＤＣＭ中１０％ＥｔＯＡｃ）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の精製前生成物（ビスアジド副生成物を２０％以下含む）を黄色オイルとして得た。収量：４９．６ｍｇ。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２４１．０４９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_9H_{10}N_4O_2Cl_1$］$^{+}$＝２４１．０４８７）。このようにして得られたＴＤ１０８９の一部は、さらなる精製や特性解析を行うことなく、そのままＴＤ１０９２に使用した。

【０４２９】

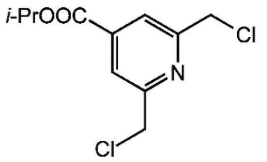
ＴＤ１１０１の合成：

【０４３０】
【化１３７】



【０４３１】
丸底ガラス製フラスコ（１００ｍＬ）中で、イソプロピルイソニコチネート（６００ｍｇ；３．６３ｍｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）に溶解し、濃縮H_2SO_4（５０μＬ）を加えた。次に、H_2O（２０ｍＬ）中の$(NH_4)_2S_2O_8$（８．３２ｇ；３６．５ｍｍｏｌ；１０当量）の溶液を滴下添加し、得られた混合物をさらに７０℃で１６時間撹拌した。その後、反応物を$NaHCO_3$水溶液で注意深く中和した。混合物を分液漏斗に移し、ＥｔＯＡｃ（５×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ガラスフリット（Ｓ３）を通して濾過し、蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを結合させ、直接凍結乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を白色のフワフワした固体として得た。収量：２８４ｍｇ（３５％；１段階；イソプロピルイソニコチネート基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H １．３４（CH_3，ｄ，６Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；４．５９（CH_2，ｄ，４Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；５．１９（ＣＨ，ｈｅｐｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；５．５７（ＯＨ，ｔ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；７．７８（ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２２６．１０７６［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{11}H_{16}N_1O_4$］$^+$＝２２６．１０７４）。

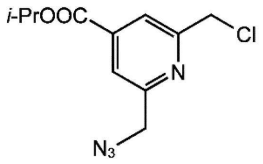
【０４３２】
ＴＤ１１０９の合成：
【０４３３】
【化１３８】



【０４３４】
丸底ガラスフラスコ（１００ｍＬ）中で、ＴＤ１１０１（２８３ｍｇ；１．２６ｍｍｏｌ；１．０当量）をＤＣＭ（４０ｍＬ）に溶解し、続いて$SOCl_2$（２７５μＬ；３．７９ｍｍｏｌ；３．０当量）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。その後、$NaHCO_3$（４０ｍＬ）の希釈水溶液を加えて混合物をクエンチした。得られた二相混合物をさらに１時間室温で激しく撹拌し、その間にガスの泡がゆっくりと発生した。混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥し（ここで生成物はゆっくりと結晶化した）、遊離塩基の形態の生成物を淡黄色固体として得た。収量：３２２ｍｇ（９８％；１段階；ＴＤ１１０１基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H １．３５（CH_3，ｄ，６Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；４．９０（CH_2，ｓ，４Ｈ）；５．２０（ＣＨ，ｈｅｐｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；７．９６（ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２６２．０３９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{11}H_{14}N_1O_2Cl_2$］$^+$＝２６２．０３９６）。

【０４３５】
ＴＤ１１１２の合成：
【０４３６】

【化１３９】



【０４３７】

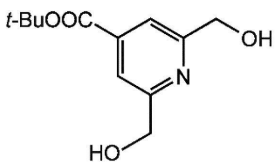
ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１１０９（３２１ｍｇ；１．２３ｍｍｏｌ；１．２当量）をＭｅＣＮ（６ｍＬ）に溶解し、続いて固体NaN_3（６６．５ｍｇ；１．０２ｍｍｏｌ；１．０当量）および乾燥K_2CO_3（１４１ｍｇ；１．０２ｍｍｏｌ；１．０当量）を添加し、得られた懸濁液を７０℃で１６時間撹拌した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）でろ過し、固体残渣をＭｅＣＮで洗浄した。濾液を蒸発乾固し、オイル状の残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭからＤＣＭ中３％ＥｔＯＡｃ）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を無色オイルとして得た。収量：１１６ｍｇ（４２％；１段階；NaN_3基準）。回収量：１２４ｍｇのＴＤ１１０９（最初に使用した量の３９％）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H １．３５（CH_3，ｄ，６Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；４．６７（CH_2，ｓ，２Ｈ）；４．８９（CH_2，ｓ，４Ｈ）；５．１９（ＣＨ，ｈｅｐｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；７．８３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝１）．７．９５（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝１）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２６９．０８００［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{11}H_{14}N_4O_2Cl_1$］$^+$＝２６９．０８００）。

【０４３８】

ＴＤ１１１９の合成：

【０４３９】

【化１４０】



【０４４０】

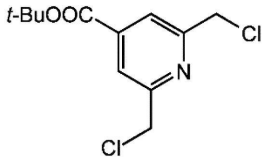
ガラスバイアル（４０ｍＬ）中で、ｔｅｒｔ－ブチルイソニコチネート（４８６ｍｇ；２．７１ｍｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＯＨ（１５ｍＬ）に溶解し、その後、濃縮H_2SO_4（４０μＬ）を加えた。次に、H_2O（１５ｍＬ）中の$(NH_4)_2S_2O_8$（６．２０ｇ；２７．２ｍｍｏｌ；１０当量）の溶液を滴下添加し、得られた混合物を８０℃で３０分間さらに撹拌した。その後、反応物を$NaHCO_3$で注意深く中和した。混合物を分液漏斗に移し、ＥｔＯＡｃ（５×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ガラスフリット（Ｓ３）を通して濾過し、蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を白色フワフワ固体として得た。収量：１６１ｍｇ（２５％；１段階；イソニコチン酸ｔｅｒｔ－ブチル基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H １．５７（CH_3，ｓ，９Ｈ）；４．５８（CH_2，ｄ，４Ｈ，$^3J_{HH}$＝４）；５．５４（ＯＨ，ｔ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝４）；７．７３（ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２４０．１２３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{12}H_{18}N_1O_4$］$^+$＝２４０．１２３０）。

【０４４１】

ＴＤ１１２９の合成：

【０４４２】

【化１４１】



【０４４３】

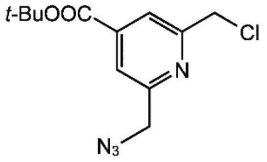
丸底ガラスフラスコ（１００ｍＬ）中で、ＴＤ１１１９（１５９ｍｇ；６６４μｍｏｌ；１．０ｅｑｕｉｖ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解し、続いて$SOCl_2$（１４５μＬ；２．００ｍｍｏｌ；３．０ｅｑｕｉｖ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。その後、$NaHCO_3$（２０ｍＬ）の希釈水溶液を加えて混合物をクエンチした。得られた二相混合物をさらに１時間室温で激しく撹拌し、その間にガスの泡がゆっくりと発生した。混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥し（ここで生成物はゆっくりと結晶化した）、遊離塩基の形態の生成物を微かな黄色の固体として得た。収量：１７５ｍｇ（９５％；１段階；ＴＤ１１１９基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H １．５７（CH_3，ｓ，９Ｈ）；４．８９（CH_2，ｓ，４Ｈ）；７．９１（ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２７６．０５５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{12}H_{16}N_1O_2Cl_2$］$^+$＝２７６．０５５３）。

【０４４４】

ＴＤ１１３０の合成：

【０４４５】

【化１４２】



【０４４６】

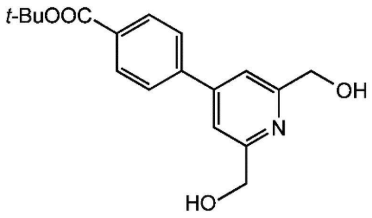
ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ１１２９（１７４．０ｍｇ；６３０μｍｏｌ；１．２当量）をＭｅＣＮ（３ｍＬ）に溶解し、続いて固体NaN_3（３４．０ｍｇ；５２３μｍｏｌ；１．０当量）および乾燥K_2CO_3（７２．０ｍｇ；５２２μｍｏｌ；１．０当量）を添加し、得られた懸濁液を７０℃で６時間撹拌した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）でろ過し、固体残渣をＭｅＣＮで洗浄した。濾液を蒸発乾固し、オイル状の残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭからＤＣＭ中３％ＥｔＯＡｃ）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を無色オイルとして得た。収量：５８．２ｍｇ（３９％；１段階；NaN_3基準）。回収量：９０．５ｍｇのＴＤ１１２９（初期使用量の５２％）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H １．５７（CH_3，ｓ，９Ｈ）；４．６６（CH_2，ｓ，２Ｈ）；４．８９（CH_2，ｓ，２Ｈ）；７．７９（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）．７．９１（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：３０５．０７７２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$（理論値［$C_{12}H_{15}N_4O_2Cl_1Na_1$］$^+$＝３０５．０７７６）。

【０４４７】

ＴＤ７２５の合成：

【０４４８】

【化１４３】



【０４４９】

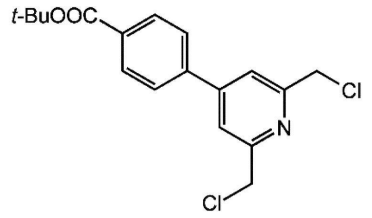
ガラスバイアル（４０ｍＬ）に、ＴＤ７２６（６２８ｍｇ；３．６２ｍｍｏｌ；１．０当量）、（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）フェニル）ボロン酸（８８０ｍｇ；３．９６ｍｍｏｌ；１．１当量）およびＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２（５７ｍｇ；７．２μｍｏｌ；２．０ｍｏｌ％）を充填し、アルゴンで３回保護した。次に、アルゴンの一定流下、セプタムを通して乾燥１，４－ジオキサン（１６ｍＬ）を添加し、続いて、H_2O（８ｍＬ）中のK_3PO_4－H_2O（９２０ｍｇ；４．００ｍｍｏｌ；１．１当量）の新たに調製した（添加前にアルゴンで短時間洗浄した）溶液を添加した。この混合物を、セプタム下（ただし外部アルゴンなし）、８０℃で１６時間撹拌した。得られた暗色混合物を分液漏斗に移し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）とH_2O（５０ｍＬ）で希釈した。振とう後、上層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（５×３０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製した（１２０ｇ　SiO_2，１００％ＥｔＯＡｃからＥｔＯＡｃ中３０％のＭｅＯＨ）。生成物を含む合わせたフラクションを蒸発乾固し、さらにＤＣＭで１回共蒸発させた。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の精製前生成物をオフホワイトの粉末として得た。収量：１．０４ｇ，ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^{1}Ｈ　δ_H　１．５７（CH_3，ｓ，９Ｈ）；４．６１（CH_2，ｄ，４Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；５．４８（ＯＨ，ｔ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；７．６４（ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）；７．８８（ａｒｏｍ．，ｄｍ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝９）；８．０４（ａｒｏｍ、ｄｍ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝９）。$^{13}C\{^1H\}$　δ_C　２７．８（CH_3，ｓ）；６４．２（CH_2，ｓ）；８１．０（Ｃ－CH_3，ｓ）；１１５．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２７．０（ａｒｏｍ、ｓ）；１２９．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３１．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４２．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４７．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１６２．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１６４．６（ＣＯ，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：３１６．１５３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{18}H_{22}N_1O_4$］$^+$＝３１６．１５４３）。

【０４５０】

ＴＤ７３０の合成：

【０４５１】

【化１４４】



【０４５２】

丸底ガラスフラスコ（２５０ｍＬ）中で、予備精製したＴＤ７２５（１．０４ｇ；≦３．３０ｍｍｏｌ；１．０当量）をＤＣＭ（３５ｍＬ）に懸濁した。次に、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の$SOCl_2$（７２１μＬ；９．９３ｍｍｏｌ；≧３．０当量）の新たに調製した溶液を添加した。澄明な溶液がすぐに形成され、開放フラスコを室温で１時間撹拌した。混合物を、$NaHCO_3$の希釈水溶液（６０ｍＬ）の添加によってクエンチした。得られた二相混合物をさらに１時間、定温で激しく撹拌し、その間にガスの泡がゆっくりと発生した。混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（５×３０ｍ

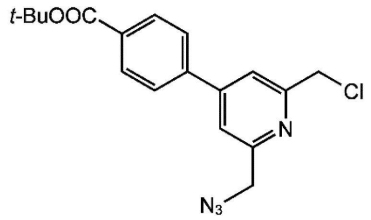
Ｌ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製した（１２０ｇ　SiO_2、１００％ＤＣＭからＤＣＭ中２０％ＥｔＯＡｃ）。生成物を含む合わせたフラクションを蒸発乾固し、さらにＤＣＭで１回共蒸発させた。残留する微かに黄色いオイルがゆっくりと結晶化した。固体を粉砕し、さらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物をオフホワイトの粉末として得た。収量：８３９ｍｇ（６６％；２段階；ＴＤ７２６基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H １．５８（CH_3，ｓ，９Ｈ）；４．８６（CH_2，ｓ，４Ｈ）；７．９２（ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）；７．９４（ａｒｏｍ．，ｄｍ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝９）；８．０５（ａｒｏｍ．，ｄｍ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝９）。$^{13}C\{^1H\}$ δ_C ２７．８（CH_3，ｓ）；４６．５（CH_2，ｓ）；８１．２（Ｃ－CH_3，ｓ）；１２０．６（ａｒｏｍ、ｓ）；１２７．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２９．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３２．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４０．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４８．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５７．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１６４．５（ＣＯ，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：３５２．０８６６［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{18}H_{20}N_1O_2Cl_2$］$^+$＝３５２．０８６６）。

【０４５３】

ＴＤ７３３の合成：

【０４５４】

【化１４５】



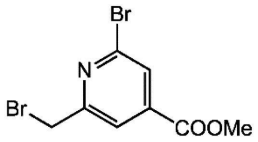
【０４５５】

ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ７３０（８３７ｍｇ；２．３８ｍｍｏｌ；１．３当量）をＭｅＣＮ（１８ｍＬ）に溶解し、続いて固体NaN_3（１１９ｍｇ；１．８３ｍｍｏｌ；１．０当量）および乾燥K_2CO_3（２５３ｍｇ；１．８３ｍｍｏｌ；１．０当量）を添加し、得られた懸濁液を８０℃で２４時間撹拌した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）でろ過し、固体残渣をＭｅＣＮで洗浄した。濾液を蒸発乾固し、オイル状の残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ中２０％ペンタンからＤＣＭ中１％ＥｔＯＡｃ）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固した。得られたほぼ無色のオイルをさらに高真空で一晩乾燥させ（ここで生成物はゆっくりと結晶化した）、遊離塩基の形態の生成物を無色固体として得た。収量：２３０ｍｇ（３５％；１段階；NaN_3基準）。回収量：４４２ｍｇのＴＤ７３０（最初に使用した量の５３％）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H １．５７（CH_3，ｓ，９Ｈ）；４．６２（CH_2，ｓ，２Ｈ）；４．８６（CH_2，ｓ，２Ｈ）；７．８０（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；７．９１（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；７．９４（ａｒｏｍ、ｄｍ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝９）；８．０５（ａｒｏｍ．，ｄｍ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝９）．$^{13}C\{^1H\}$ δ_C ２７．８（CH_3，ｓ）；４６．６（CH_2，ｓ）；５４．２（CH_2，ｓ）；８１．２（Ｃ－CH_3，ｓ）；１１９．６（ａｒｏｍ、ｓ）；１２０．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２７．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２９．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３２．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４０．７（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４８．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５６．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５７．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１６４．５（ＣＯ，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：３５９．１２７０［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{18}H_{20}N_4O_2Cl_1$］$^+$＝３５９．１２６９）。

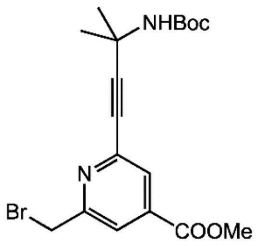
【０４５６】

ＴＤ１４２５の合成：

【０４５７】
【化１４６】



【０４５８】
ガラスバイアル（４０ｍＬ）に２－ブロモ－６－メチルイソニコチン酸メチル（１．００ｇ；４．３５ｍｍｏｌ；１．０当量）、ＮＢＳ（沸騰H_2Oから再結晶；７７０ｍｇ；４．３３ｍｍｏｌ；１．０当量）、$(BnO)_2$（５３ｍｇ；２１９μｍｏｌ；５ｍｏｌ％）およびマグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回保護した。アルゴンの一定流下、セプタムを通してCCl_4（２１ｍＬ）を加えた。前記バイアルをセプタム下（ただし外部アルゴンなし）で、７５℃で２４時間撹拌したまま放置した。冷却後、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）で濾過し、固体をＤＣＭで洗浄した。濾液を蒸発乾固し、ｃ－Ｈｅｘ（２５ｍｌ）に再懸濁し、シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）で濾過した。濾液を蒸発乾固し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製した（１２０ｇSiO_2、１００％ｃ－Ｈｅｘからｃ－Ｈｅｘ中８０％ＤＣＭ）。生成物を含む合わせたフラクションを蒸発乾固した。残留オイルをさらに高真空で一晩乾燥させ（ここで生成物は結晶化した）、微かに黄色い固体として遊離塩基の形態の生成物を得た。収量：５７１ｍｇ（４３％；１段階；２－ブロモ－６－メチルイソニコチン酸メチル基準）。回収量：メチル２－ブロモ－６－メチルイソニコチネート３１４ｍｇ（初期使用量の３１％）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H ３．９１（CH_3，ｓ，３Ｈ）；４．７９（CH_2，ｓ，２Ｈ）；７．９４（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝１）；８．０５（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝１）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：３０７．８９１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_8H_8N_1O_2Br_2$］$^+$＝３０７．８９１６）。
【０４５９】
ＴＤ１４２８の合成：
【０４６０】
【化１４７】



【０４６１】
梨型ガラスフラスコ（２５ｍＬ）にＴＤ１４２５（５２３ｍｇ；１．６９ｍｍｏｌ；１．０当量）、Ｎ－Ｂｏｃ－１，１－ジメチルピロパギルアミン（３１０ｍｇ；１．６９ｍｍｏｌ；１．０当量）、マグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回保護した。続いて、固体ＣｕＩ（１３．０ｍｇ；６８μｍｏｌ；４．０ｍｏｌ％）と［$Pd(PPh_3)_2Cl_2$］（２４ｍｇ；３４μｍｏｌ；２．０ｍｏｌ％）を加え、アルゴンで再度保護した（３回）。次に、アルゴンの一定流下、セプタムを通して乾燥ＴＨＦ（７．５ｍＬ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（８８５μＬ；５．０８ｍｍｏｌ；３．０当量）を添加した。前記フラスコをセプタム下（ただし、外部アルゴンなし）で２日間撹拌したまま常温で放置した。混合物を蒸発乾固し、ＤＣＭ（１５ｍＬ）に再懸濁し、シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）で濾過し、固相をＤＣＭでさらに洗浄した。濾液をフラッシュクロマトグラフィー（１２０ｇ　SiO_2、ｃ－Ｈｅｘ中１０％ＥｔＯＡｃからｃ－Ｈｅｘ中５０％ＥｔＯＡｃ）で精製した。生成物を含む合わせたフラクションを蒸発乾固し、一回フラ

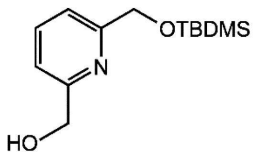
ッシュクロマトグラフィーで再精製した（８０ｇＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ中１００％ＥｔＯＡｃからＤＣＭ中５％ＥｔＯＡｃ）。生成物を含む合わせたフラクションを蒸発乾固し、さらにＤＣＭで１回共蒸発させた。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を微黄色固化オイルとして得た。収量：１７５ｍｇ（２５％；１段階；ＴＤ１４２５基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：^{1}Ｈ δ$_H$ １．４２（ＣＨ$_3$－Ｃ－Ｏ，ｓ，９Ｈ）；１．５６（ＣＨ$_3$－Ｃ－Ｎ，ｓ，６Ｈ）；３．９１（ＣＨ$_3$－Ｏ，ｓ，３Ｈ）；４．７９（ＣＨ$_2$，ｓ，２Ｈ）；７．２３（ＮＨ，ｂｓ，１Ｈ）；７．７１（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．９７（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：４１１．０９１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［Ｃ$_{18}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_2$Ｏ$_4$Ｂｒ$_1$］$^+$＝４１１．０９１４）。

【０４６２】

ＴＤ１３８６の合成：

【０４６３】

【化１４８】



【０４６４】

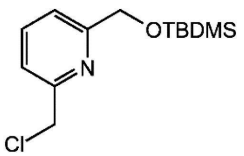
丸底ガラスフラスコ（１００ｍＬ）中で、ピリジン－２，６－ジイルジメタノール（２．００ｇ；１４．４ｍｍｏｌ；１．０当量）とイミダゾール（０．９８ｇ；１４．４ｍｍｏｌ；１．０当量）をＤＭＦ（２０ｍＬ）に溶解し、ＴＢＤＭＳＣｌ（２．１７ｇ；１４．４ｍｍｏｌ；１．０当量）を加えた。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）とＮａＨＣＯ$_3$希釈水溶液（５０ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、分液漏斗に移した。短時間振とうした後、底相を分離し、水層をＤＣＭ（５×３０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィー（１００ｇＳｉＯ$_2$、ＤＣＭからＤＣＭ中５０％ＥｔＯＡｃ）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせて蒸発乾固し、一回ＤＣＭと共蒸発させた。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物をほぼ無色のオイルとして得た。収量：１．５４ｇ（４２％；１段階；ピリジン－２，６－ジイルジメタノール基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：^{1}Ｈ δ$_H$ ０．０９（ＣＨ$_3$，ｓ，６Ｈ）；０．９２（ＣＨ$_3$，ｓ，９Ｈ）；４．５１（ＣＨ$_2$，ｄ，２Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝５）；４．７１（ＣＨ$_2$，ｓ，２Ｈ）；５．３７（ＯＨ，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝５）；７．２８（ａｒｏｍ、ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８；^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．３４（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８；^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．８１（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２５４．１５６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［Ｃ$_{13}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_1$Ｏ$_2$Ｓｉ$_1$］$^+$＝２５４．１５７１）。

【０４６５】

ＴＤ１３８９の合成：

【０４６６】

【化１４９】



【０４６７】

丸底ガラスフラスコ（２５０ｍＬ）中で、ＴＤ１３８６（１．５４ｇ；６．０８ｍｍｏｌ；１．０当量）をＤＣＭ（６０ｍＬ）に溶解し、続いてＳＯＣｌ$_2$（８８５μＬ；１２

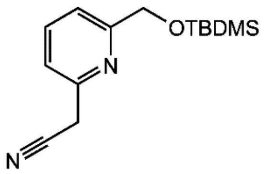
．０ｍｍｏｌ；２．０当量）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。その後、ＮａＨＣＯ$_3$（６０ｍＬ）の希釈溶液を加えて混合物をクエンチした。得られた二相混合物を、さらに３０分間室温で激しく撹拌し、その間にガスの泡がゆっくりと発生した。混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物をほぼ無色のオイルとして得た。収量：１．６３ｇ（９９％；１段階；ＴＤ１３８６基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：^{1}Ｈ δ$_H$ ０．１０（ＣＨ$_3$，ｓ，６Ｈ）；０．９２（ＣＨ$_3$，ｓ，９Ｈ）；４．７４（ＣＨ$_2$，ｓ，２Ｈ）；４．７５（ＣＨ$_2$，ｓ，２Ｈ）；７．４０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８；^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．４２（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８；^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．８７（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２７２．１２３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［Ｃ$_{13}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_1$Ｏ$_1$Ｃｌ$_1$Ｓｉ$_1$］$^+$＝２７２．１２３２）。

【０４６８】

ＴＤ１３９０の合成：

【０４６９】

【化１５０】



【０４７０】

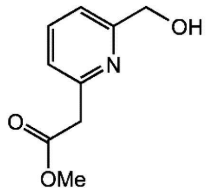
ガラスフラスコ（２０ｍＬ）中で、ＫＣＮ（３９０ｍｇ；５．９９ｍｍｏｌ；１．０５当量）をＨ$_2$Ｏ（２ｍＬ）に溶解し、続いてＤＭＦ（６ｍＬ）中のＴＤ１３８９（１．５５ｇ；５．７０ｍｍｏｌ；１．０当量）を加えた。得られた混合物を１００℃で７０分間激しく撹拌した。室温に冷却後、混合物をＨ$_2$Ｏ（４ｍＬ）およびＭｅＣＮ（８ｍＬ）で希釈し、シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）でろ過した。濾液を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、ＮａＨＣＯ$_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）とＨ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（４×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残った淡黄色オイルを冷凍庫で固化させた。得られた固体を粉砕し、さらに高真空で一晩乾燥させ、微かな黄色の粉末として遊離塩基の形態の生成物を得た。収量：１．２３ｇ（８２％；１段階；ＴＤ１３８９基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：^{1}Ｈ δ$_H$ ０．１０（ＣＨ$_3$，ｓ，６Ｈ）；０．９２（ＣＨ$_3$，ｓ，９Ｈ）；４．１７（ＣＨ$_2$，ｓ，２Ｈ）；４．７５（ＣＨ$_2$，ｓ，２Ｈ）；７．３０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８；^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．４０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８；^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．８６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２６３．１５７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［Ｃ$_{14}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_2$Ｏ$_1$Ｓｉ$_1$］$^+$＝２６３．１５７４）。

【０４７１】

ＴＤ１３９３の合成：

【０４７２】

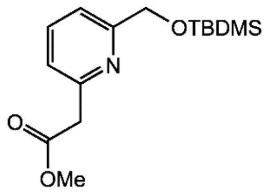
【化１５１】



【０４７３】
梨型ガラスフラスコ（１００ｍＬ）中で、ＴＤ１３９０（７００ｍｇ；２．６７ｍｍｏｌ；１．００当量）をＭｅＯＨ（２．７０ｍＬ；６６．７ｍｍｏｌ；２５当量）に溶解し、続いてＴＭＳＣｌ（２．３７ｍＬ；１８．７ｍｍｏｌ；７．０当量）を加えた。得られた混合物を６０℃で２時間激しく撹拌した。室温まで冷却した後、混合物をH_2O（４ｍＬ）でクエンチし、$NaHCO_3$（５ｍＬ）飽和水溶液をゆっくり加えて部分的に中和した（ｐＨ３－４まで）。得られた二相混合物を注意深く蒸発乾固し、残渣にH_2O（１０ｍＬ）を加えた。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）とH_2O（１００ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（４×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で短時間乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を微かに黄色のオイルとして得た。収量：４０４ｍｇ（８４％；１段階；ＴＤ１３９０基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H ３．６１（CH_3，ｓ，３Ｈ）；３．８１（CH_2，ｓ，２Ｈ）；４．５１（CH_2，ｄ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝５）；５．３９（ＯＨ，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝５）；７．２０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８；$^4J_{HH}$＝１）；７．３６（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８；$^4J_{HH}$＝１）；７．７６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：１８２．０８１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_9H_{12}N_1O_3$］$^+$＝１８２．０８１２）。

【０４７４】
ＴＤ１３９５の合成：

【０４７５】
【化１５２】



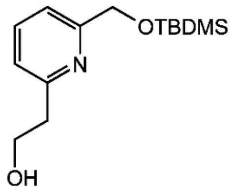
【０４７６】
丸底ガラスフラスコ（５０ｍＬ）中で、ＴＤ１３９３（３４０ｍｇ；１．８８ｍｍｏｌ；１．０当量）およびイミダゾール（１９０ｍｇ；２．７９ｍｍｏｌ；１．５当量）をＤＭＦ（６ｍＬ）に溶解し、次いでＴＢＤＭＳＣｌ（４２５ｍｇ；２．８２ｍｍｏｌ；１．５当量）を加えた。得られた溶液を室温で１６時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$、希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）とH_2O（５０ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（４×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を微かな黄色のオイルとして得た。収量：５３７ｍｇ（９７％；１段階；ＴＤ１３９３基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H ０．０９（CH_3，ｓ，６Ｈ）；０．９１（CH_3，ｓ，９Ｈ）；３．６１（CH_3，ｓ，３Ｈ）；３．８１（CH_2，ｓ，２Ｈ）；４．７０（CH_2，ｓ，２Ｈ）；７．２３（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８；$^4J_{HH}$＝１）；７．３２（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８；$^4J_{HH}$＝１）；７．７９（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２９６．１６７６［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{15}H_{26}N_1O_3Si_1$］$^+$＝２９６．１６７７）。

【０４７７】

ＴＤ１３９６の合成：

【０４７８】

【化１５３】



【０４７９】

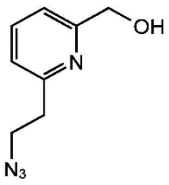
丸底ガラスフラスコ（１００ｍＬ）中で、ＴＤ１３９５（５３７ｍｇ；１．８２ｍｍｏｌ；１．０当量）をＴＨＦ（９ｍＬ）とＭｅＯＨ（９ｍＬ）の混合溶媒に溶解した。得られた無色溶液に、固体のＮａＢＨ$_4$（２．０６ｇ；５４．５ｍｍｏｌ；３０当量）を部分的に（フラスコに栓をせずに１０分間かけて）加えた。その間、水素ガスが激しく発生した。混合物をさらに室温で１時間撹拌し、その間にＭｅＯＨ（各９ｍＬ）で２回希釈して撹拌を確保した。混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）で希釈し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（４×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥し、遊離塩基の形態の生成物をほぼ無色のオイルとして得た。収量：４８３ｍｇ（９９％；１段階；ＴＤ１３９５基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：^{1}Ｈ δ$_H$０．０９（ＣＨ$_3$，ｓ，６Ｈ）；０．９２（ＣＨ$_3$，ｓ，９Ｈ）；２．８４（ＣＨ$_2$，ｔ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）；３．７１（ＣＨ$_2$，ｔｄ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝７，J^3_{HH}＝５）；４．６２（ＯＨ，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝５）；４．７１（ＣＨ$_2$，ｓ，２Ｈ）；７．１４（ａｒｏｍ、ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８；$^4J_{HH}$＝１）；７．２４（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８；$^4J_{HH}$＝１）；７．７０（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２６８．１７２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［Ｃ$_{14}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_1$Ｏ$_2$Ｓｉ$_1$］$^+$＝２６８．１７２７）。

【０４８０】

ＴＤ１４０１の合成：

【０４８１】

【化１５４】



【０４８２】

丸底ガラスフラスコ（５０ｍＬ）中で、ＴＤ１３９６（９４ｍｇ；３５２μｍｏｌ；１．０当量）をＤＣＭ（３．５ｍＬ）に溶解し、続いてＳＯＣｌ$_2$（５１μＬ；７０２μｍｏｌ；２．０当量）を加えた。混合物を室温で３時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、ＮａＨＣＯ$_3$（１０ｍＬ）の希釈水溶液を加えてクエンチした。得られた二相混合物をさらに３０分間、室温で激しく撹拌し、その間にガスの泡がゆっくりと発生した。混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×１５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）を通して濾過し、蒸発乾固した。残渣をＤＭＦ（１．７ｍＬ）に溶解し、続いて固体ＮａＮ$_3$（４６ｍｇ；７０８μｍｏｌ；２．０当量）を添加した。得られた混合物を８０℃で一晩撹拌した。冷却後、混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；ＴＤ１３９０基準）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、ＮａＨＣＯ$_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（２５ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（２５ｍＬ）に溶解し、分液漏

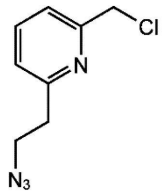
斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（４×１０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）を通して濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を無色オイルとして得た。収量：１７．６ｍｇ（２８％；２段階；ＴＤ１３９６基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H ２．９８（CH_2，ｔ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）；３．６９（CH_2，ｔｄ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝７，$^3J_{HH}$＝５）；４．５３（CH_2，ｄ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；５．３７（ＯＨ，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；７．１８（ａｒｏｍ、ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８；$^4J_{HH}$＝１）；７．３２（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８；$^4J_{HH}$＝１）；７．７３（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：２０１．０７４６［Ｍ＋Ｎａ］$^+$（理論値［$C_8H_{10}N_4O_1Na_1$］$^+$＝２０１．０７４７）。

【０４８３】

ＴＤ１４０６の合成：

【０４８４】

【化１５５】



【０４８５】

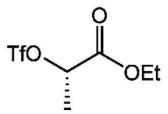
丸底ガラスフラスコ（２５ｍＬ）中で、ＴＤ１４０１（１６．５ｍｇ；９２．６μｍｏｌ；１．０ｅｑｕｉｖ）をＤＣＭ（１．８５ｍＬ）に溶解し、続いて$SOCl_2$（１３．５μＬ；１８６μｍｏｌ；２．０ｅｑｕｉｖ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$の希釈水溶液（１０ｍＬ）を加えてクエンチした。得られた二相混合物をさらに３０分間、室温で激しく撹拌し、その間にガスの泡がゆっくりと発生した。混合物を分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を無色固体として得た。収量：１７．７ｍｇ（９７％；１段階；ＴＤ１４０１基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：^1H δ_H ３．０２（CH_2，ｔ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）；３．７１（CH_2，ｔｄ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝７，$^3J_{HH}$＝５）；４．７５（CH_2，ｓ，２Ｈ）；７．３２（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８；$^4J_{HH}$＝１）；７．４１（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８；$^4J_{HH}$＝１）；７．７９（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：１９７．０５８９［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_8H_{10}N_4Cl_1$］$^+$＝１９７．０５８９）。

【０４８６】

ＴＤ１３３９の合成：

【０４８７】

【化１５６】



【０４８８】

梨型ガラス製フラスコ（２５０ｍＬ）にｌ－乳酸エチル（３．５４ｇ；３０．０ｍｍｏｌ；１．００当量）とマグネチックスターラーを入れ、アルゴンを３回短時間保護した。次に、アルゴンの一定流下、セプタムを通して乾燥ＤＣＭ（１００ｍＬ）を加え、混合物を氷浴（５°Ｃ）で冷却し、続いて無水トリフリック（５．３ｍＬ；３１．５ｍｍｏｌ；

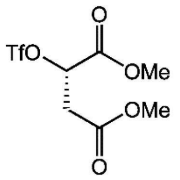
１．０５当量）を滴下し、直ちに乾燥ピリジン（２．５４ｍｌ；３１．５ｍｍｏｌ；１．０５当量）を滴下した。得られた混合物を５℃で３０分間撹拌した。得られた懸濁液をカラムクロマトグラフィー（１４０ｇＳｉＯ$_2$，ＤＣＭ）で直接精製した。生成物を含む合わせたフラクションを蒸発乾固し、高真空で短時間乾燥して、生成物を微かにピンクがかったオイルとして得た。収量：５．９０ｇ（７９％；１段階；ｌ－乳酸エチル基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：^{1}Ｈ　δ$_H$　１．２６（ＣＨ$_3$－ＣＨ$_2$，ｔ，３Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）；１．５１（ＣＨ$_3$－ＣＨ，ｄ，３Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）；４．１９－４．３１（ＣＨ$_2$，ｍ，２Ｈ）；５．２７（ＣＨ，ｑ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）。^{19}Ｆ｛^{1}Ｈ｝δ$_F$－７７．７（ｓ）。ＣＩ－ＨＲＭＳ：２５１．０１９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［Ｃ$_6$Ｈ$_{10}$Ｏ$_5$Ｓ$_1$Ｆ$_3$］$^+$＝２５１．０１９６）。

【０４８９】

ＴＤ１４８８の合成：

【０４９０】

【化１５７】



【０４９１】

梨型ガラスフラスコ（２５ｍＬ）にｌ－リンゴ酸ジメチル（２００ｍｇ；１．２３ｍｍｏｌ；１．００当量）とマグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回短時間保護した。次に、アルゴンの一定流下、セプタムを通して乾燥ＤＣＭ（４ｍＬ）を加え、混合物を氷浴（５°Ｃ）で冷却し、続いて無水トリフリック（２２０μＬ；１．３１ｍｍｏｌ；１．０６当量）を滴下し、続いて直ちに乾燥ピリジン（１０５μＬ；１．３０ｍｍｏｌ；１．０６当量）を滴下した。得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。得られた懸濁液をカラムクロマトグラフィー（３０ｇ　ＳｉＯ$_2$，ＤＣＭ）で直接精製した。生成物を合わせたフラクションを蒸発乾固し、高真空で短時間乾燥させ、生成物を無色オイルとして得た。収量：２５８ｍｇ（７７％；１段階；ｌ－リンゴ酸ジメチル基準）。ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：^{1}Ｈ　δ$_H$３．０８（ＣＨ$_2$，ｄｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１７，$^3J_{HH}$＝５）；３．１３（ＣＨ$_2$，ｄｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１７，$^3J_{HH}$＝６）；４．６５（ＣＨ$_3$，ｓ，３Ｈ）；３．７８（ＣＨ$_3$，ｓ，３Ｈ）；５．４８（ＣＨ，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝６，$^3J_{HH}$＝５）．^{19}Ｆ｛^{1}Ｈ｝δ$_F$－７７．７（ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：３１６．９９１０［Ｍ＋Ｎａ］$^+$（理論値［Ｃ$_7$Ｈ$_9$Ｏ$_7$Ｆ$_3$Ｓ$_1$Ｎａ$_1$］$^+$＝３１６．９９１３）。

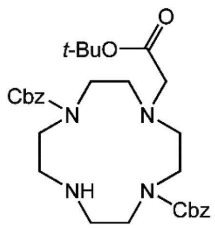
【０４９２】

〔実施例３：保護された大環状中間体の合成〕

ＴＤ６８０の合成：

【０４９３】

【化１５８】



【０４９４】

梨型ガラス製フラスコ（２５０ｍＬ）中で、Ｃｂｚ２サイクレン（遊離塩基；１．５４

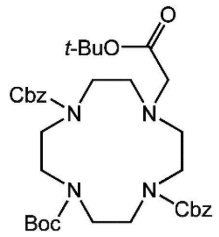
ｇ；３．５０ｍｍｏｌ；１．６当量）をＭｅＣＮ（１００ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（３００ｍｇ；２．１７ｍｍｏｌ；１．０当量）を加えた。激しく撹拌した反応混合物に、乾燥ＭｅＣＮ（２５ｍＬ）中のブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（４２７ｍｇ；２．１９ｍｍｏｌ；１．０当量）の溶液を滴下添加した（２時間かけて）。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾別し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（１５０ｍＬ）とH_2O（１５０ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×７５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥し、遊離塩基の形態の生成物をほぼ無色のオイルとして得た。収量：６２４ｍｇ（５１％；１段階；ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル基準）。ＮＭＲ（CD_3CN）：^1H δ_H １．３２－１．４９（CH_3，ｍ，９Ｈ）；２．５７－２．７６（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；２．８１－２．９８（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；３．２３－３．６４（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，８＋２Ｈ）；５．００－５．１５　CH_2－Ｐｈ，ｍ，４Ｈ）；７．１９－７．４８（Ｐｈ，ｍ，１０Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：５５５．３１７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{30}H_{43}N_4O_6$］$^+$＝５５５．３１７７）。

【０４９５】

ＴＤ６８６の合成：

【０４９６】

【化１５９】



【０４９７】

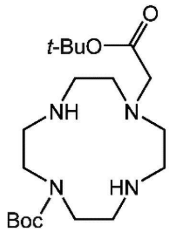
ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ６８０（１５０ｍｇ；２７０μｍｏｌ；１．０ｅｑｕｉｖ）をＭｅＣＮ（３ｍＬ）に溶解し、Boc_2O（ＴＨＦ中の２．０Ｍ溶液；２００μＬ；４００μｍｏｌ；１．５ｅｑｕｉｖ）を加えた。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で直ちに中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）およびH_2O（５０ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を無色オイルとして得た。収量：１７０ｍｇ（９６％；１段階；ＴＤ６８０基準）。ＮＭＲ（CD_3CN）：^1H δ_H １．１７－１．５６（CH_3，ｍ，１８Ｈ）；２．６２－２．９９（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；３．１０－３．５３（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１２＋２Ｈ）；４．９６－５．１６（CH_2－Ｐｈ，ｍ，４Ｈ）；７．２０－７．４７（Ｐｈ，ｍ，１０Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６５５．３６９１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{35}H_{51}N_4O_8$］$^+$＝６５５．３７０１）。

【０４９８】

ＴＤ６９１の合成：

【０４９９】

【化１６０】



【０５００】

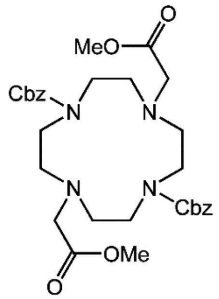
梨型ガラスフラスコ（２５ｍＬ）にＴＤ６８６（１７０ｍｇ；２６０μｍｏｌ）とマグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回保護した。その後、固体パラジウム炭素（１７ｍｇ）を加え、さらにアルゴンで３回保護した。アルゴンの一定流下、セプタムを通してＭｅＯＨ（１０ｍＬ）を加えた。その後、アルゴン流入を除去し、H_2ガス（バルーンより）を混合物中にバブリングさせ、室温で３０分間放置した。その後、シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ；フィルターはさらにＭｅＯＨで洗浄）を用いて触媒を濾過した。濾液を蒸発乾固し、一回ＤＣＭと共蒸発させた。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を無色オイルとして得た。収量：１００ｍｇ（９９％以上；１段階；ＴＤ６８６基準）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：３８７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{19}H_{39}N_4O_4$］$^+$＝３８７．３）。ＴＤ６９１の全量は、それ以上の特性解析を行うことなく、ＴＤ６９２にそのまま使用された。

【０５０１】

ＴＤ１１０６の合成：

【０５０２】

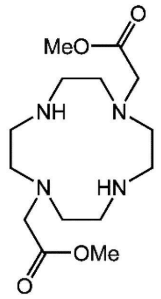
【化１６１】



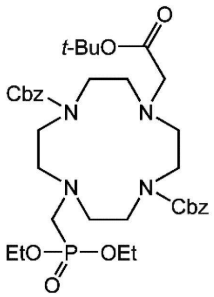
【０５０３】

梨型ガラスフラスコ（５０ｍＬ）中で、Ｃｂｚ２サイクレン（遊離塩基、５００ｍｇ；１．１４ｍｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（１０ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（８７０ｍｇ；５．６９ｍｍｏｌ；５．０当量）およびＭｅＣＮ（５ｍＬ）中のブロモ酢酸メチル（２３５μＬ；２．５１ｍｍｏｌ；２．２当量）を加えた。得られた懸濁液を室温で２日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）とH_2O（５０ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を無色オイルとして得た。収量：４２２ｍｇ（６４％；１段階；Ｃｂｚ２サイクレンを基準）。ＮＭＲ（CD_3CN）：^1H δ_H ２．６３－２．８８（ｍｃ，ｍ，８Ｈ）；３．１９－３．４９（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，８＋４Ｈ）；３．５９（CH_3，ｓ，６Ｈ）；５．０７（CH_2－Ｐｈ，ｓ，４Ｈ）；７．２１－７．４１（Ｐｈ，ｍ，１０Ｈ）．ＥＳＩ－ＬＣＭＳ：５８５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{30}H_{41}N_4O_8$］$^+$＝５８５．３）。

【０５０４】
ＴＤ１１１６の合成：
【０５０５】
【化１６２】



【０５０６】
梨型ガラスフラスコ（５０ｍＬ）にパラジウム炭素（４２ｍｇ）とマグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回保護した。次に、アルゴンの一定流下で、ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中のＴＤ１１０６（４１８ｍｇ；７１５μｍｏｌ）の溶液をセプタムを通して加えた。その後、アルゴン流入を除去し、H_2ガス（バルーンより）を混合物中にバブリングさせ、室温で１時間放置した。その後、シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ；フィルターをさらにＭｅＯＨで洗浄）を用いて触媒を濾過した。濾液を蒸発乾固し、一回ＤＣＭと共蒸発させた。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を無色オイルとして得た。これは静置すると結晶化した。収量：２２３ｍｇ（９９％；１段階；ＴＤ１１０６基準）。ＮＭＲ（CD_3CN）：^1H δ_H ２．４８－２．５７（ｍｃ，ｍ，８Ｈ）；２．６３－２．７４（ｍｃ，ｍ，８Ｈ）；３．３６（CH_2－ＣＯ，ｓ，４Ｈ）；３．６４（CH_3，ｓ，６Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ＬＣ－ＭＳ）：３１７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{14}H_{29}N_4O_4$］$^+$＝３１７．２）。
【０５０７】
ＴＤ６８７の合成：
【０５０８】
【化１６３】



【０５０９】
ガラスバイアル（２ｍＬ）中で、ＴＤ６８０（１５０ｍｇ；２７０μｍｏｌ；１．０当量）とＰ（ＯＥｔ）$_3$（２３２μＬ；１．３５ｍｍｏｌ；５．０当量）を混合し、続いて固体（CH_2O）$_n$（１２ｍｇ；４００μｍｏｌ；１．５当量）を加えた。得られた懸濁液を室温で３日間撹拌した。反応混合物をＭｅＣＮ（７００μＬ）で希釈し、シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）でろ過した。フィルターをさらにＭｅＣＮで洗浄した。濾液を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で直ちに中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（２５ｍＬ）とH_2O（２５ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣を

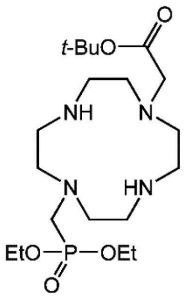
さらに高真空で一晩乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を微かな黄色のオイルとして得た。収量：１６７ｍｇ（８７％；１段階；ＴＤ６８０基準）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：７０５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{35}H_{54}N_4O_9P_1$］$^{+}$＝７０５．４）。ＴＤ６８７の全量は、それ以上の特性解析を行うことなく、そのままＴＤ６９５に使用された。

【０５１０】

ＴＤ６９５の合成：

【０５１１】

【化１６４】



【０５１２】

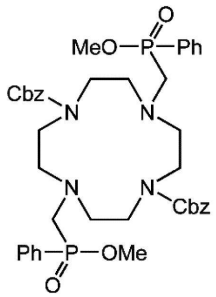
梨型ガラスフラスコ（２５ｍＬ）にＴＤ６８７（１６７ｍｇ；２３７μｍｏｌ）とマグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回保護した。次に固体パラジウム炭素（１７ｍｇ）を加え、さらにアルゴンで３回保護した。アルゴンの一定流下、セプタムを通してＭｅＯＨ（１０ｍＬ）を加えた。その後、アルゴン流入を除去し、H_2ガス（バルーンより）を混合物中にバブリングさせ、室温で３０分間放置した。反応混合物をさらに水素雰囲気下（バルーンより）１６時間室温で撹拌した。その後、シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ；フィルターをさらにＭｅＯＨで洗浄）を用いて触媒を濾別した。濾液を蒸発乾固し、一回ＤＣＭと共蒸発させた。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を微黄色オイルとして得た。収量：１００ｍｇ（９７％；１段階；ＴＤ６８６基準）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：４３７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{19}H_{41}N_4O_5P_1$］$^{+}$＝３７．３）。ＴＤ６９５の全量は、それ以上の特性解析を行うことなく、そのままＴＤ７００に使用された。

【０５１３】

ＴＤ９１３の合成：

【０５１４】

【化１６５】



【０５１５】

ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、Ｃｂｚ２サイクレン（遊離塩基；２４２ｍｇ；５４９μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（１２ｍＬ）に溶解し、続いて固体（CH_2O）$_n$（５０ｍｇ；１．６７ｍｍｏｌ；３．０当量）およびＰｈＰ（ＯＭｅ）$_2$（３５０μＬ；２．２ｍｍｏｌ；４．０当量）を添加した。得られた懸濁液を８０℃で２４時間撹拌した。反応混合物をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）で濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＴＦＡ添加）で精製した。生成

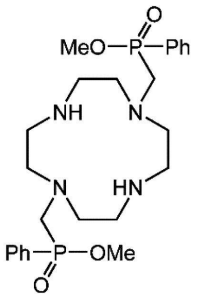
物を含むフラクションを合わせ、ＮａＨＣＯ$_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（７５ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（７５ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物をほぼ無色のオイルとして得た。収量：２５９ｍｇ（６１％；１段階；Ｃｂｚ２サイクレンを基準）。ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＣＮ）：^{1}Ｈ　δ$_H$　２．３０－３．３８（ｍｃ，ＣＨ$_2$－Ｐ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．４７（ＣＨ$_3$，ｄ，６Ｈ，^{3}Ｊ$_{HP}$＝１１）；５．００－５．１２（ＣＨ$_2$－Ｐｈ，ｍ，４Ｈ）；７．２７－７．４０（Ｐｈ，ｍ，１０Ｈ）；７．４０－７．５１（Ｐｈ，ｍ，４Ｈ）；７．５１－７．６０（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；７．６０－７．８２（Ｐｈ，ｍ，４Ｈ）．^{31}Ｐ　δ$_P$　４２．８（ｍ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７７７．３１７８［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［Ｃ$_{40}$Ｈ$_{51}$Ｎ$_4$Ｏ$_8$Ｐ$_2$］$^+$＝７７７．３１７７）。

【０５１６】

ＴＤ９１０の合成：

【０５１７】

【化１６６】



【０５１８】

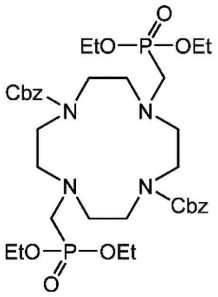
梨型ガラスフラスコ（５０ｍＬ）にＴＤ９１３（２５０ｍｇ；３２２μｍｏｌ）とマグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回保護した。次に固体パラジウム炭素（５０ｍｇ）を加え、さらにアルゴンで３回保護した。アルゴンの一定流下、セプタムを通してＭｅＯＨ（２５ｍＬ）を加えた。その後、アルゴン流入を除去し、Ｈ$_2$ガス（バルーンより）を混合物中にバブリングさせ、室温で２時間放置した。その後、シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ；フィルターはさらにＭｅＯＨで洗浄）を用いて触媒を濾過した。濾液を蒸発乾固し、一回ＤＣＭと共蒸発させた。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物をほぼ無色のオイルとして得た。収量：１６１ｍｇ（９８％；１段階；ＴＤ９１３基準）。ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＣＮ）：^{1}Ｈ　δ$_H$　２．２８－３．１４（ｍｃ，ＣＨ$_2$－Ｐ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．５３（ＣＨ$_3$，ｄ，３Ｈ，^{3}Ｊ$_{HP}$＝１１）；３．５４（ＣＨ$_3$，ｄ，３Ｈ，^{3}Ｊ$_{HP}$＝１１）；７．４６－７．６３（Ｐｈ，ｍ，６Ｈ）；７．７１－７．８３（Ｐｈ，ｍ，４Ｈ）．^{31}Ｐ　δ$_P$　４３．３（ｍ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：５０９．２４３８［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［Ｃ$_{24}$Ｈ$_{39}$Ｎ$_4$Ｏ$_4$Ｐ$_2^+$］＝５０９．２４４１）。

【０５１９】

ＴＤ５７１の合成：

【０５２０】

【化１６７】



【０５２１】

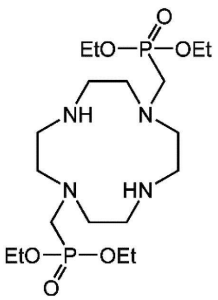
ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、Ｃｂｚ２サイクレン（遊離塩基；１．００ｇ；２．２７ｍｍｏｌ；１．０当量）およびＰ（ＯＥｔ）$_3$（２．００ｍＬ；１１．７ｍｍｏｌ；５．１当量）を混合し、続いて固体（ＣＨ$_2$）$_n$（１６４ｍｇ；５．４７ｍｍｏｌ；２．４当量）を添加した。得られた懸濁液を室温で２４時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$　８０ｇ；ＤＣＭ－ＭｅＯＨ－ＮＨ$_3$水溶液　１５０：１０：１）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を微黄色オイルとして得た。収量：１．２９ｇ（７７％；１段階；Ｃｂｚ２サイクレン基準）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：７４１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$理論値［Ｃ$_{34}$Ｈ$_{55}$Ｎ$_4$Ｏ$_{10}$Ｐ$_2$］$^+$＝７４１．３）。ＴＤ５７１の全量は、それ以上の特性解析を行うことなく、そのままＴＤ５７３に使用された。

【０５２２】

ＴＤ５７３の合成

【０５２３】

【化１６８】



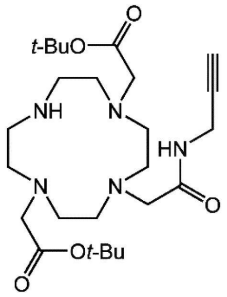
【０５２４】

梨型ガラスフラスコ（１００ｍＬ）にＴＤ５７１（１．２９ｇ、１．７４ｍｍｏｌ）とマグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回保護した。その後、固体パラジウム炭素（１２９ｍｇ）を加え、さらにアルゴンで３回保護した。アルゴンの一定流下、セプタムを通してＥｔＯＨ（９６％、７０ｍＬ）を加えた。その後、アルゴン流入を除去し、Ｈ$_2$ガス（バルーンより）を混合物中にバブリングさせ、室温で３０分間放置した。反応混合物をさらに水素雰囲気下（バルーンより）１６時間、室温で撹拌した。その後、シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ；フィルターをさらにＥｔＯＨで洗浄）を用いて触媒を濾別した。濾液を蒸発乾固し、一回ＤＣＭと共蒸発させた。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を微かに黄色のオイルとして得た。収量：７７６ｍｇ（９５％；１段階；ＴＤ５７１基準）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：４７３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［Ｃ$_{18}$Ｈ$_{43}$Ｎ$_4$Ｏ$_4$Ｐ$_2$］$^+$＝４７３．３）。ＴＤ５７３の大部分は、それ以上の特性解析を行うことなく、そのままＴＤ５７９に使用された。

【０５２５】

ＴＤ４２３の合成：

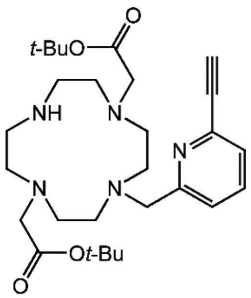
【０５２６】
【化１６９】



【０５２７】
梨型ガラスフラスコ（２５ｍＬ）中で、ｔＢｕＤＯ２Ａ（遊離塩基；４１０ｍｇ；１．０３ｍｍｏｌ；１．４当量）を乾燥ＭｅＣＮ（８ｍＬ）に溶解し、続いてCs_2CO_3（８４０ｍｇ；２．５８ｍｍｏｌ；３．４当量）およびＫＩ（１７２ｍｇ；１．０４ｍｍｏｌ；１．４当量）を添加した。乾燥ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ－（プロプ－２－イン－１－イル）アセトアミド（１００ｍｇ；７６０μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を添加し、得られた混合物を室温で３日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）とH_2O（１００ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固して、遊離塩基の形態の精製前生成物を黄色オイルとして得た。収量：１８０ｍｇ（～７５％のＴＤ４２３と２５％のビス（置換）副生成物との混合物）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：４９６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{25}H_{46}N_5O_5$］$^+$＝４９６．３）。ＴＤ４２３は、精製および特性解析を行うことなく、すべてＴＤ４２５にそのまま使用した。

【０５２８】
ＴＤ６３５の合成：

【０５２９】
【化１７０】



【０５３０】
梨型ガラスフラスコ（２５０ｍＬ）中で、ｔＢｕＤＯ２Ａ（遊離塩基；１．２１ｇ；３．０２ｍｍｏｌ；２．３当量）をＭｅＣＮ（１５０ｍＬ）に溶解した。激しく撹拌した反応混合物に、ＭｅＣＮ（１００ｍＬ）中のＴＤ５５８（１２０２ｍｇ；１．３３ｍｍｏｌ；１．０当量）の溶液を滴下添加した（２時間かけて）。得られた混合物をさらに室温で２日間撹拌した後、蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）とH_2O（１００ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（４×５０ｍＬ）でさら

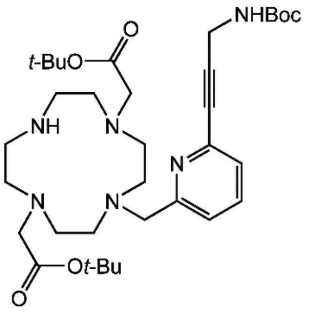
に抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を微かな黄色のオイルとして得た。これは静置すると結晶化した。収量：４５３ｍｇ（６６％；１段階；ＴＤ５５８基準）。ＮＭＲ（CD_3CN）：^1H δ_H １．３９（CH_3，ｓ，１８Ｈ）；２．５３（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；２．６１（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；２．７３ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；２．７７（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；３．０１（CH_2－ＣＯ，ｓ，４Ｈ）；３．４４（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；３．６６（CH_2－ａｒｏｍ、ｓ，２Ｈ）；７．３８（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．７０（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．７６（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$J^3{}_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）。$^{13}C\{^1H\}$ δ_C ２８．４（CH_3，ｓ）；４８．２（ｍｃ，ｓ）；５１．８（ｍｃ，ｓ）；５２．６（ｍｃ，ｓ）；５４．９（ｍｃ，ｓ）；５７．６（CH_2－ＣＯ，ｓ）；５９．３（CH_2－ａｒｏｍ、ｓ）；７８．０（Ｃ≡ＣＨ，ｓ）；８１．３（Ｃ－CH_3，ｓ）；８４．０（Ｃ≡ＣＨ，ｓ）；１２４．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２６．５（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３７．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４１．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１６２．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１７２．０（ＣＯ，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：５１６．３５４２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{28}H_{46}N_5O_4$］$^+$＝５１６．３５４４）。

【０５３１】

ＴＤ５３９の合成：

【０５３２】

【化１７１】



【０５３３】

梨型ガラスフラスコ（１００ｍＬ）中で、ｔＢｕＤＯ２Ａ（遊離塩基；１．７３ｇ；４．３２ｍｍｏｌ；≧２．０当量）を乾燥ＭｅＣＮ（１５ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（９００ｍｇ；６．５２ｍｍｏｌ；≧３．０当量）を添加した。激しく撹拌された反応混合物に、乾燥ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の新たに調製され単離されたＴＤ５３８（≦２．１７ｍｍｏｌ；１．０当量）の溶液を滴下添加した（１５分かけて）。得られた混合物をさらに室温で２０時間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（１５０ｍＬ）とH_2O（１５０ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を黄色固化オイルとして得た。収量：６５３ｍｇ（４７％；２段階；ＴＤ５３０基準）。ＮＭＲ（CD_3CN）：^1H δ_H １．３９（CH_3，ｓ，１８Ｈ）；１．４３（CH_3，ｓ，９Ｈ）；２．５１－２．８４（ｍｃ，ｍ，１６Ｈ）；３．０１（CH_2－ＣＯ，ｓ，４Ｈ）；３．６４（CH_2－ａｒｏｍ、ｓ，２Ｈ）；４．０５（CH_2－Ｃ≡Ｃ，ｂｄ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝５）；５．９７（ＮＨ－ＣＯ，ｂｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝５）；７．２７（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝７，$^4J_{HH}$＝２）；７．６６－７．７５（ａｒｏｍ、ｍ，２Ｈ）。$^{13}C\{^1H\}$ δ_C ２８．４（CH_3，ｓ）；２８．６（CH_3，ｓ）；３１．２（CH_2－Ｃ≡Ｃ，ｂｓ）；４８．１（ｍｃ，ｓ）；５１．８（ｍｃ，

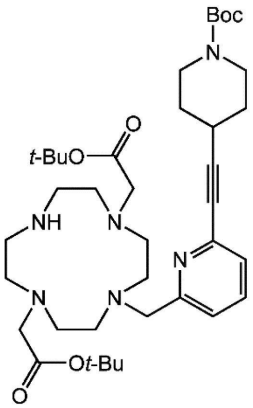
ｓ）；５２．８（ｍｃ，ｓ）；５５．１（ｍｃ，ｓ）；５７．６（CH_2－ＣＯ，ｓ）；５９．６（CH_2－ａｒｏｍ、ｓ）；８１．３（Ｃ－CH_3、２×ｓ）；８２．６および８７．０（Ｃ≡Ｃ、２×ｓ）；１２４．３（ａｒｏｍ、ｓ）；１２６．０（ａｒｏｍ、ｓ）；１３７．７（ａｒｏｍ、ｓ）；１４２．３（ａｒｏｍ、ｓ）；１６２．７（ａｒｏｍ、ｓ）；１７２．０（ＣＯ、ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６４５．４３３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{34}H_{57}N_6O_6$］$^+$＝６４５．４３３４）。

【０５３４】

ＴＤ１１１８の合成：

【０５３５】

【化１７２】



【０５３６】

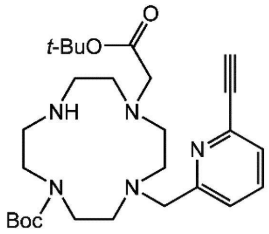
梨型ガラスフラスコ（５０ｍＬ）中で、ｔＢｕＤＯ２Ａ（遊離塩基；１６０ｍｇ；３９９μｍｏｌ；≧２．５当量）をＭｅＣＮ（１０ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（６５ｍｇ；４７０μｍｏｌ；≧３当量）を加えた。激しく撹拌した反応混合物に、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の新たに調製した単離ＴＤ１１１７（≦４７０ｍｍｏｌ；１．０当量）の溶液を滴下添加した（５分間かけて）。得られた混合物をさらに室温で１６時間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）とH_2O（５０ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を無色固化オイルとして得た。収量：６２．２ｍｇ（５７％；２段階；ＴＤ９６６基準）。ＮＭＲ（CD_3CN）：^1H δ_H １．４０（CH_3，ｓ，１８Ｈ）；１．４３（CH_3，ｓ，９Ｈ）；１．５３－１．６４（CH_2，ｍ，２Ｈ）；１．８２－１．９１（CH_2，ｍ，２Ｈ）；２．４７－２．７９（ｍｃ，ｍ，１６Ｈ）；２．７９－２．８８（ＣＨ－Ｃ≡Ｃ，ｍ，１Ｈ）；３．０１（CH_2－ＣＯ，ｓ，４Ｈ）；３．０６－３．１８（CH_2，ｍ，２Ｈ）；３．６３（CH_2－ａｒｏｍ、ｓ，２Ｈ）；３．７１－３．８２（CH_2，ｍ，２Ｈ）；７．２７（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝７，$^4J_{HH}$＝２）；７．６２－７．７２（ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６９９．４８０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{38}H_{63}N_6O_6$］$^+$＝６９９．４８０４）。

【０５３７】

ＴＤ６９２の合成：

【０５３８】

【化１７３】



【０５３９】

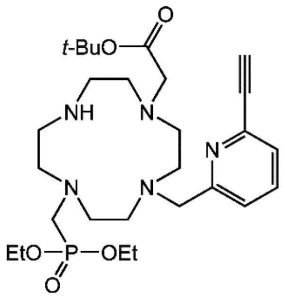
梨型ガラスフラスコ（２５０ｍＬ）中で、ＴＤ６８１（１００ｍｇ；２５９μｍｏｌ；１．５当量）をＭｅＣＮ（２５ｍＬ）に溶解した。激しく撹拌した反応混合物に、ＭｅＣＮ（２５ｍＬ）中のＴＤ５５８（２６ｍｇ；１７２μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を滴下添加した（１時間かけて）。得られた混合物をさらに室温で２日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で直ちに中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（２５ｍＬ）とH_2O（２５ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を黄色のオイルとして得た。収量：３８ｍｇ（４４％；１段階；ＴＤ５５８基準）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：５０２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{27}H_{44}N_5O_4^+$］$^+$＝５０２．３）。ＴＤ６９２の全量は、それ以上の特性解析を行うことなく、そのままＴＤ７０３に使用された。

【０５４０】

ＴＤ７００の合成：

【０５４１】

【化１７４】



【０５４２】

梨型ガラスフラスコ（１００ｍＬ）中で、ＴＤ６９５（１００ｍｇ；２２９μｍｏｌ；１．５当量）をＭｅＣＮ（２５ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（２１ｍｇ；１５２μｍｏｌ；１．０当量）を加えた。激しく撹拌した反応混合物に、ＭｅＣＮ（２５ｍＬ）中のＴＤ５５８（２３ｍｇ；１５２μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を滴下添加した（１時間かけて）。得られた混合物をさらに室温で１６時間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（７５ｍＬ）とH_2O（７５ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を黄色のオイルとして得た。収量：２０ｍｇ（２４％；１段階；ＴＤ５５８が基準）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：５５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［

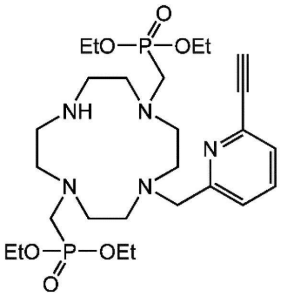
$C_{27}H_{47}N_5O_5P_1]^+$＝５５２．３）。ＴＤ７００の全量を、それ以上の特性解析を行うことなく、そのままＴＤ７０５に使用した。

【０５４３】

ＴＤ５７９の合成：

【０５４４】

【化１７５】



【０５４５】

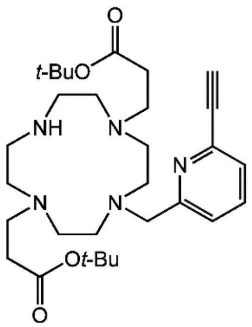
梨型ガラスフラスコ（２５ｍＬ）中で、ＴＤ５７３（６００ｍｇ；１．２７ｍｍｏｌ；２．０当量）をＭｅＣＮ（１０ｍＬ）に溶解した。激しく撹拌した反応混合物に、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中のＴＤ５５８（３０ｍｇ；４８８μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を滴下添加した（３０分かけて）。得られた混合物をさらに室温で１６時間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（１２５ｍＬ）、H_2O（１２５ｍＬ）およびＮａＯＨ（１％；２０ｍＬ）水溶液に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を黄色のオイルとして得た。収量：１３７ｍｇ（４８％；１段階；ＴＤ５５８基準）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：５８８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{26}H_{48}N_5O_6P_2]^+$＝５８８．３）。ＴＤ５７９は、それ以上の特性解析は行うことなく、そのままＴＤ５７５およびＴＤ５８０に使用された。

【０５４６】

ＴＤ７９９の合成：

【０５４７】

【化１７６】



【０５４８】

梨型ガラスフラスコ（１００ｍＬ）中で、ｔＢｕＤＯ２Ｐｒｏｐ（遊離塩基；１６５ｍｇ；３８５μｍｏｌ；２．０当量）をＭｅＣＮ（３０ｍＬ）に溶解した。激しく撹拌した反応混合物に、ＭｅＣＮ（３０ｍＬ）中のＴＤ５５８（２９ｍｇ；１９１μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を滴下添加した（６時間かけて）。得られた混合物をさらに室温で１０時間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸

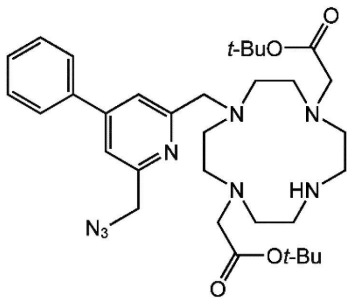
発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）とH_2O（５０ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を微黄色オイルとして得た。収量：４７ｍｇ（４５％；１段階；ＴＤ５５８が基準）。ＮＭＲ（CD_3CN）：^1H δ_H １．３８（CH_3，ｓ，１８Ｈ）；２．１９－２．２５（CH_2－ＣＯ，ｍ，４Ｈ）；２．４４－２．６４（ｍｃ，CH_2－CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．４１（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；３．６６（CH_2－ａｒｏｍ、ｓ，２Ｈ）；７．３６（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．７０（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．７７（ａｒｏｍ．，ｂｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：５４４．３８５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{30}H_{50}N_5O_4$］$^+$＝５４４．３８５７）。

【０５４９】

ＴＤ６６３の合成：

【０５５０】

【化１７７】



【０５５１】

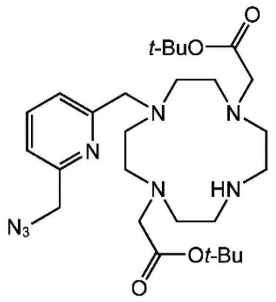
梨型ガラスフラスコ（５０ｍＬ中で、ｔＢｕＤＯ２Ａ（遊離塩基；２１０ｍｇ；５２４μｍｏｌ；２．７当量）をＭｅＣＮ（１５ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（２７ｍｇ；１９５μｍｏｌ；１．０当量）を加えた。激しく撹拌した反応混合物に、ＭｅＣＮ（１５ｍＬ）中のＴＤ５６６（５０ｍｇ；１９３μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を滴下添加した（１５分かけて）。得られた混合物をさらに室温で２日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）とH_2O（５０ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物をほぼ無色のオイルとして得た。収量：８３ｍｇ（６９％；１段階；ＴＤ５６６が基準）。ＮＭＲ（CD_3CN）：^1H δ_H １．３３（CH_3，ｓ，１８Ｈ）；２．６２（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；２．６６（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；２．７４（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；２．８０（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；２．８２（CH_2－ＣＯ，ｓ，４Ｈ）；３．７４（CH_2－ａｒｏｍ、ｓ，２Ｈ）；４．４６（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；２．４６－７．５８（Ｐｈ，ａｒｏｍ．，ｍ，３＋１Ｈ）；７．７８－７．８７（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；８．１８（ａｒｏｍ．，ｂｓ，１Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６２３．４０２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{33}H_{51}N_8O_4$］$^+$＝６２３．４０２８）。

【０５５２】

ＴＤ７１１の合成：

【０５５３】

【化１７８】



【０５５４】

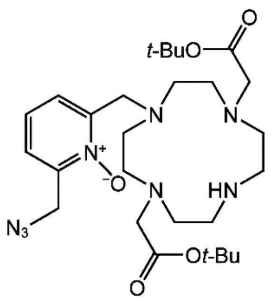
梨型ガラスフラスコ（１００ｍＬ）中で、ｔＢｕＤＯ２Ａ（遊離塩基；５６４ｍｇ；１．４１ｍｍｏｌ；２．５当量）をＭｅＣＮ（４０ｍＬ）に溶解した。激しく撹拌した反応混合物に、ＭｅＣＮ（４０ｍＬ）中のＴＤ４０６（１０３ｍｇ；５６４μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を滴下添加した（２時間かけて）。得られた混合物を室温で３日間さらに撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）とH_2O（１００ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物をほぼ無色のオイルとして得た。収量：２１７ｍｇ（７０％；１段階；ＴＤ４０６が基準）。ＮＭＲ（CD_3CN）：^1H δ_H １．３９（CH_3，ｓ，１８Ｈ）；２．５５（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；２．６０（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；２．７６（ｍｃ，ｍ，８Ｈ）；３．０３（CH_2－ＣＯ，ｓ，４Ｈ）；３．７０（CH_2－ａｒｏｍ、ｓ，２Ｈ）；４．３９（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．２１（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．６７（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．７３（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）．$^{13}C\{^1H\}$ δ_C ２８．４（CH_3，ｓ）；４８．３（ｍｃ，ｓ）；５１．８（ｍｃ，ｓ）；５２．７（ｍｃ，ｓ）；５４．７（ｍｃ，ｓ）；５６．１（CH_2－N_3，ｓ）；５７．７（CH_2－ＣＯ，ｓ）；５９．０（CH_2－ａｒｏｍ、ｓ）；８１．２（Ｃ－CH_3，ｓ）；１２１．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２４．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３８．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５５．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１６１．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１７２．０（ＣＯ，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：５４７．３７１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{27}H_{47}N_8O_4$］$^+$＝５４７．３７１５）。

【０５５５】

ＴＤ５９６の合成：

【０５５６】

【化１７９】



【０５５７】

梨型ガラスフラスコ（２５ｍＬ）中で、ｔＢｕＤＯ２Ａ（遊離塩基；１６２ｍｇ；４０５μｍｏｌ；≧２．５当量）をＭｅＣＮ（１０ｍＬ）に溶解した。激しく撹拌した反応混

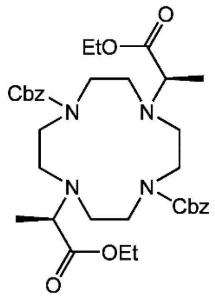
合物に、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中の粗ＴＤ６３３（≦１６２μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を滴下添加した（１５分間かけて）。得られた混合物をさらに室温で２日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）とH_2O（５０ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離し、水相をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）を通して濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物をほぼ無色のオイルとして得た。収量：４４ｍｇ（４８％；２段階；ＴＤ４０６が基準）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：５６３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{27}H_{47}N_8O_5$］$^+$＝５６３．４）。ＴＤ５９６の全量は、それ以上の特性解析を行うことなく、そのままＴＤ６０４に使用された。

【０５５８】

ＴＤ１３４０の合成：

【０５５９】

【化１８０】



【０５６０】

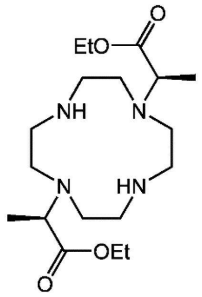
梨型ガラスフラスコ（５０ｍＬ）中で、Ｃｂｚ２サイクレン（遊離塩基；１．３２ｇ；３．０ｍｍｏｌ；１．０当量）を乾燥ＭｅＣＮ（１５ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（１．６５ｇ；１２．０ｍｍｏｌ；４．０当量）を加えた。次に、乾燥ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中のＴＤ１３３９（１．５０ｇ；６．０ｍｍｏｌ；２．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で８時間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾別し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（１５０ｍＬ）とH_2O（１５０ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（４×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）でろ過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を無色オイルとして得た。収量：１．５７ｇ（８２％；１段階；Ｃｂｚ２サイクレンが基準）。ＮＭＲ（CD_3CN）：^1H δ_H １．０９（CH_3－ＣＨ，ｄ，６Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）；１．１９（CH_3－CH_2，ｔ，６Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）；２．５８－２．７０（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；２．７６－２．９８（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；３．２３－３．５２（ｍｃ，ｍ，８Ｈ）；３．５２－３．７９（ＣＨ，ｍ，２Ｈ）；４．０６（CH_2－CH_3，ｑ，４Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）；５．００－５．１３（CH_2－Ｐｈ，ｍ，４Ｈ）；７．２４－７．４１（Ｐｈ，ｍ，１０Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６４１．３５３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{34}H_{49}N_4O_8$］$^+$＝６４１．３５４５）。

【０５６１】

ＴＤ１３４１の合成：

【０５６２】

【化１８１】



【０５６３】

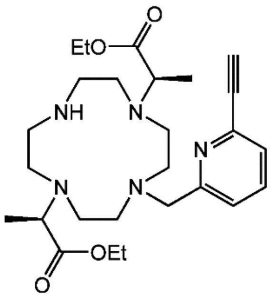
梨型ガラスフラスコ（１００ｍＬ）にパラジウム炭素（１２７ｍｇ）とマグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回保護した。次に、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中のＴＤ１３４０（１．２７ｇ；１．９８ｍｍｏｌ）の溶液を、セプタムを通して加えた。その後、アルゴンを除去し、H_2（バルーンより）ガスを混合物を通して１時間室温でバブリングさせた。その後、シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ；フィルターはさらにＭｅＯＨで洗浄した）を用いて触媒を濾過した。濾液を蒸発乾固し、一回ＤＣＭと共蒸発させた。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物をほぼ無色のオイルとして得た。収量：７２３ｍｇ（９８％；１段階；ＴＤ１３４０が基準）。ＮＭＲ（CD_3CN）：^1H δ_H １．１６－１．３３（CH_3，ｍ，１２Ｈ）；２．３５－２．４５（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；２．５６－２．６５（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；２．６５－２．７６（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；２．７６－２．８５（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；３．５４（ＣＨ，ｑ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）；４．００－４．２４（CH_2-CH_3，ｑ，４Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：３７２．２８０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{18}H_{37}N_4O_4^+$］$^+$＝３７３．２８０９）。

【０５６４】

ＴＤ１３４３の合成：

【０５６５】

【化１８２】



【０５６６】

梨型のガラス製フラスコ（５０ｍＬ）中で、ＴＤ１３４１（１４３ｍｇ；３８４μｍｏｌ；２．０当量）をＭｅＣＮ（１５ｍＬ）に溶解し、乾燥K_2CO_3（２６．３ｍｇ；１９１μｍｏｌ；１．０当量）を加えた。激しく撹拌した反応混合物に、ＭｅＣＮ（１５ｍＬ）中のＴＤ５５８（２９．０ｍｇ；１９１μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を滴下添加した（１５分かけて）。得られた混合物を室温で２日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（２５ｍＬ）およびH_2O（２５ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で短時間乾燥し

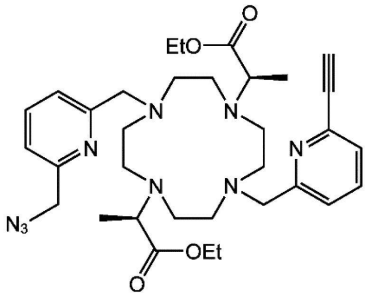
、遊離塩基の形態の生成物をほぼ無色のオイルとして得た。収量：４６．０ｍｇ（４９％；１段階；ＴＤ５５８基準）。ＮＭＲ（CD_3CN）：^1H δ_H １．１４（CH_3－ＣＨ，ｄ，６Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）；１．１９（CH_3-CH_2，ｔ，６Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）；２．２８－２．３８（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；２．４５－２．５９（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；２．５９－２．９４（ｍｃ，ｍ，８Ｈ）；３．２３（ＣＨ，ｑ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）；３．４１（CH_2－ａｒｏｍ、ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；３．４５（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；３．８８（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．０６（CH_2－CH_3，ｑ，４Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）；７．３５－７．４２（ａｒｏｍ．，ｍ，１Ｈ）；７．６６－７．７９（ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：４８８．３２３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{26}H_{42}N_5O_4$］$^+$＝４８８．３２３１）。

【０５６７】

ＴＤ１３４５の合成：

【０５６８】

【化１８３】



【０５６９】

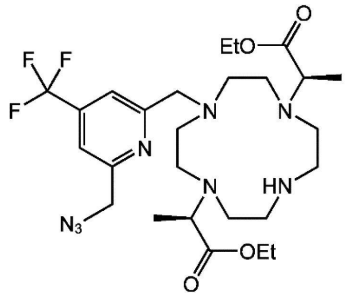
梨型ガラスフラスコ（２５ｍＬ）中で、ＴＤ１３４３（４５．０ｍｇ；９２μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（２ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（５１ｍｇ；１９６μｍｏｌ；４．０当量）を加えた。次に、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中のＴＤ４０６（２０．０ｍｇ；１１０μｍｏｌ；１．２当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で７日間撹拌した。固体をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）で濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（２５ｍＬ）およびH_2O（２５ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（４×１０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で短時間乾燥し、遊離塩基の形態の生成物をほぼ無色のオイルとして得た。収量：５２．９ｍｇ（９０％；１段階；ＴＤ１３４３基準）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６３４．３８２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{33}H_{48}N_9O_4$］$^+$＝６３４．３８２４）。ＴＤ１３４５の全量は、それ以上の特性解析を行うことなく、そのままＴＤ１３４６に使用された。

【０５７０】

ＴＤ１４４７の合成：

【０５７１】

【化１８４】



【０５７２】

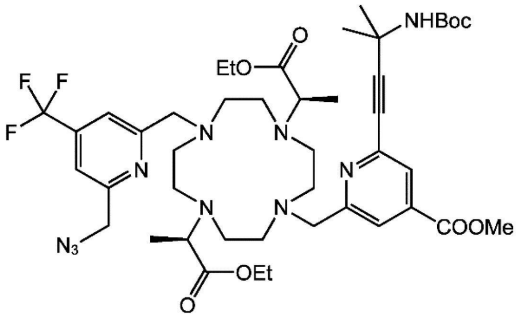
梨型のガラス製フラスコ（１００ｍＬ）中で、ＴＤ１３４１（７２２ｍｇ；１．９４ｍｍｏｌ；２．０当量）をＭｅＣＮ（４０ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（１３３ｍｇ；９６４μｍｏｌ；１．０当量）を加えた。激しく撹拌した反応混合物に、ＭｅＣＮ（４０ｍＬ）中のＴＤ１０５７（２４１ｍｇ；９６２μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を滴下添加した（２時間かけて）。得られた混合物をさらに室温で１６時間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）とH_2O（１００ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（４×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、ギ酸塩の形態の生成物を微かな黄色オイルとして得た。収量：３６７ｍｇ（Ｍ－１．０ＦＡと仮定して６０％；M_R＝６３２．７；１段階；ＴＤ１０５７基準）。回収量：ＴＤ１３４１の３５２ｍｇ（初期使用量の４９％）。ＮＭＲ（CD_3CN）：^1H δ_H １．１８（CH_3－ＣＨ，ｄ，６Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）；１．２１（CH_3－CH_2，ｔ，６Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）；２．５２－２．６２（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；２．６４－２．７６（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；２．８１－２．９４（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；２．９５－３．０６（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；３．３９（ＣＨ－CH_3，ｑ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）；３．８１（CH_2－ａｒｏｍ、ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；３．９０（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．０９（CH_2－CH_3，ｑ，４Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）；４．６２（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．５８（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；７．６６（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）．^{19}F δ_F －６５．１０（ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：５８７．３２６６［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{26}H_{42}N_8O_4F_3$］$^+$＝５８７．３２７６）。

【０５７３】

ＴＤ１４４９の合成：

【０５７４】

【化１８５】



【０５７５】

梨型のガラス製フラスコ（２５ｍＬ）中で、ＴＤ１４４７（Ｍ－ＦＡを想定；２６３．０ｍｇ；４１８μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（５ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（２３１ｍｇ；１．６７μｍｏｌ；４．０当量）を加えた。次に、ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中のＴＤ１４２８（１７３．０ｍｇ；４２１μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を４０℃で１時間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾別し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）とH_2O（５０ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（４×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で短時間乾燥し、遊離塩基の形態の

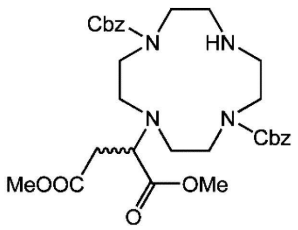
生成物を黄色の蝋状オイルとして得た。収量：３０９ｍｇ（８１％；１段階；ＴＤ１４４７基準）。ＮＭＲ（CD_3CN）：^1H δ_H １．１０（CH_3-CH，ｄ，６Ｈ，$^3J_{HH}=7$）；１．１３（CH_3-CH_2，ｔ，６Ｈ，$^3J_{HH}=7$）；１．４３（CH_3-C-O，ｓ，９Ｈ）；１．６１（CH_3-C-N，ｓ，６Ｈ）；２．５３－２．８０（ｍｃ，ｍ，１２Ｈ）；２．８９－３．０３（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；３．３２（$CH-CH_3$，ｑ，２Ｈ，$^3J_{HH}=7$）；３．６８（CH_2-arom、ｓ，２Ｈ）；３．７１（CH_2-arom、ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}=15$）；３．７７（$CH_2-arom.$，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}=15$）；３．８９（CH_3-O，ｓ，３Ｈ）；３．９９（CH_2-CH_3，ｑ，４Ｈ，$J^3{}_{HH}=7$）；４．５２（CH_2-N_3，ｓ，２Ｈ）；５．５６（ＮＨ，ｂｓ，１Ｈ）；７．５０（ａｒｏｍ、ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}=2$）；７．７１（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}=2$）；８．００（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}=2$）；８．１６（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}=2$）。^{19}F δ_F －６４．９８（ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：９１７．４８５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{44}H_{64}N_{10}O_8F_3$］$^+$＝９１７．４８５５）。

【０５７６】

ｒａｃ－ＴＤ１４８９の合成：

【０５７７】

【化１８６】



【０５７８】

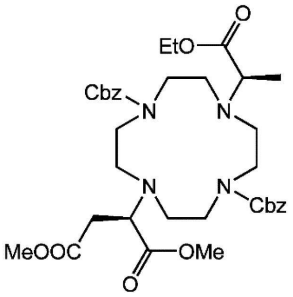
ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、Ｃｂｚ２サイクレン（遊離塩基；１７８ｍｇ；４０４μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（２ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（２２５ｍｇ；１．６３ｍｍｏｌ；４．０当量）を添加した。次に、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中のＴＤ１４８８（２５０ｍｇ；８５０μｍｏｌ；２．１当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を４０℃で４日間撹拌した（反応中にラセミ化が起こった）。固体をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて濾過し、さらにＭｅＣＮで洗浄した。ろ液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、ロータリーエバポレーターで濃縮して大部分のＭｅＣＮを除去した。混合物をＤＣＭ（２５ｍＬ）で希釈し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）でろ過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を無色オイルとして得た。収量：１７２ｍｇ（７３％；１段階；Ｃｂｚ２サイクレンを基準）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：５８５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{30}H_{41}N_4O_8$］$^+$＝５８５．３）。

【０５７９】

ＴＤ１４９３の合成：

【０５８０】

【化１８７】



【０５８１】

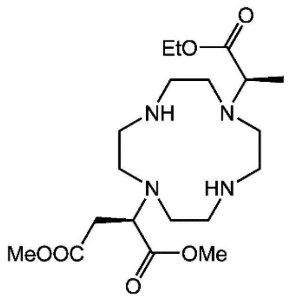
ガラスバイアル（２０ｍＬ）中に、ｒａｃ－ＴＤ１４８９（遊離塩基；１７２ｍｇ；２９４μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（２ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（１６２ｍｇ；１．１７ｍｍｏｌ；４．０当量）を加えた。次に、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中のＴＤ１３９９（１４８ｍｇ；５９２μｍｏｌ；２．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を４０℃で７０分間撹拌した。固体をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて濾過し、さらにＭｅＣＮで洗浄した。濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。純粋な生成物（リンゴ酸アームのキラリティが異なる、より疎水性のジアステレオマーの分離は成功した）を有するフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、大部分のＭｅＣＮを除去した。混合物をＤＣＭ（２５ｍＬ）で希釈し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）を通して濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を無色オイルとして得た。収量：８８．１ｍｇ（４４％；１段階；ｒａｃ－ＴＤ１４８９を基準）。ＮＭＲ（CD_3CN）：^1H δ_H １．０９（CH_3－ＣＨ，ｄ，３Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）；１．１９（CH_3－CH_2，ｔ，３Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）；２．４４（CH_2－ＣＨ，ｄｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１７，$^3J_{HH}$＝６）；２．５５－２．７０（ｍｃ，CH_2－ＣＨ，ｍ，３＋２Ｈ）；２．７３－７．４３（Ｐｈ，ｍ，１０Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６８５．３４３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{35}H_{49}O_{10}N_4$］$^+$＝６８５．３４４３）。

【０５８２】

ＴＤ１４９５の合成：

【０５８３】

【化１８８】



【０５８４】

梨型ガラスフラスコ（２５ｍＬ）にパラジウム炭素（９ｍｇ）とマグネチックスターラーを入れ、アルゴンで３回保護した。次に、ＭｅＯＨ（６ｍＬ）中のＴＤ１４９３（８８．０ｍｇ；１２９μｍｏｌ）の溶液をセプタムを通して加えた。その後、アルゴン流入を除去し、H_2（バルーンより）ガスを混合物中にバブリングさせ、室温で１時間放置した。その後、シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ；フィルターをさらにＭｅＯＨで洗浄）を用いて触媒を濾過した。濾液を蒸発乾固し、一回ＤＣＭと共蒸発させた。残渣をさら

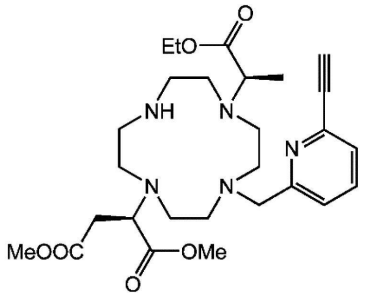
に高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を無色オイルとして得た。収量：５２．６ｍｇ（９８％；１段階；ＴＤ１４９３基準）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：４１７．２７０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{19}H_{37}O_6N_4$］$^{+}$＝４１７．２７０８）。

【０５８５】

ＴＤ１４９７の合成：

【０５８６】

【化１８９】



【０５８７】

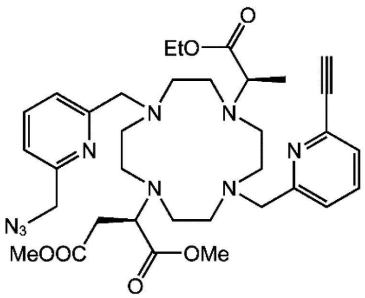
梨型ガラスフラスコ（２５ｍＬ）中で、ＴＤ１４９５（５５ｍｇ；１３２μｍｏｌ；１．７当量）をＭｅＣＮ（５ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（１１．０ｍｇ；８０μｍｏｌ；１．０当量）を加えた。激しく撹拌した反応混合物に、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中のＴＤ５５８（１２．０ｍｇ；７９μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を滴下添加した（１５分かけて）。得られた混合物を室温で４日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（２５ｍＬ）およびH_2O（２５ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で短時間乾燥し、遊離塩基の形態の生成物をほぼ無色のオイルとして得た。収量：１２．１ｍｇ（２９％；１段階；ＴＤ５５８基準）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：５３２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{27}H_{42}N_5O_6$］$^{+}$＝５３２．３）。

【０５８８】

ＴＤ１５００の合成：

【０５８９】

【化１９０】



【０５９０】

ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ１４９７（１２．１ｍｇ；２３μｍｏｌ；１．０当量）を、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中のＴＤ４０６（５．８ｍｇ；３２μｍｏｌ；１．４当量）の溶液に溶解し、次いで乾燥K_2CO_3（１７．５ｍｇ；１２７μｍｏｌ；４．０当量）を添加した。得られた懸濁液を４０℃で１日撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾別し、濾液をH_2O（１ｍＬ）で希釈した。得られた溶液を

分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（２５ｍＬ）およびH_2O（２５ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（４×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で短時間乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を微かな黄色オイルとして得た。収量：１１．９ｍｇ（７７％；１段階；ＴＤ１４９７基準）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：６７８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{34}H_{48}N_9O_6$］$^+$＝６７８．４）。

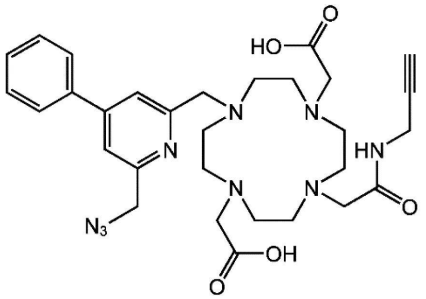
【０５９１】

〔実施例４：非ケージド大環状リガンドの合成〕

ＴＤ４２５の合成：

【０５９２】

【化１９１】



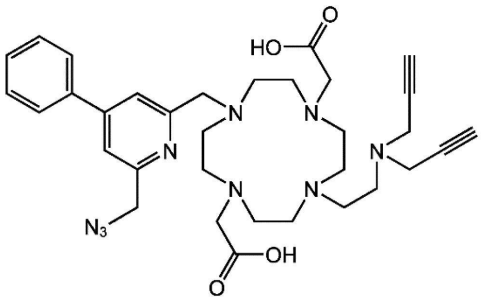
【０５９３】

梨型ガラスフラスコ（５０ｍＬ）中で、粗ＴＤ４２３（２５％以下のビス（置換）副生成物との混合物中７５％以下；１８０ｍｇ；≧１．０当量）を乾燥ＭｅＣＮ（１０ｍＬ）に溶解し、続いてCs_2CO_3（３６０ｍｇ；１．１１ｍｍｏｌ；３．８当量）を添加した。次に、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中のＴＤ５６６（７５ｍｇ；２９０μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で２日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを結合させ、直接凍結乾燥し、ほぼ両性イオン形態の生成物を白色のフワフワした固体として得た。収量：１２９ｍｇ（２７％；３段階；２－クロロ－Ｎ－（プロプ－２－イン－１－イル）アセトアミド基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５）：^1H δ_H ２．６２（Ｃ≡ＣＨ，ｔ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝３）；２．８９－３．７４（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋６Ｈ）；３．７９（CH_2－Ｃ≡ＣＨ，ｔ，２Ｈ，$^4J_{HH}$＝３）；４．０３（CH_2－ａｒｏｍ、ｂｓ，２Ｈ）；４．６８（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．５５－７．６７（Ｐｈ，ａｒｏｍ．，ｍ，３＋１Ｈ）；７．７８（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；７．８５－７．９２（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；８．１７（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６０６．３１５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{30}H_{40}N_9O_5$］$^+$＝６０６．３１４７）。ＥＡ（$C_{30}H_{39}N_9O_5$－０．１ＦＡ－１．３H_2O，M_R＝６３３．７）：Ｃ５７．０（５６．８）；Ｈ６．６（６．３）；Ｎ１９．９（１９．５）．

ＴＤ６６９の合成：

【０５９４】

【化１９２】



【０５９５】

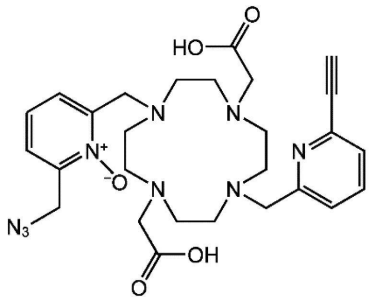
ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ６６３（３０ｍｇ；４８μｍｏｌ，１．０当量）を乾燥ＭｅＣＮ（５００μＬ）に溶解し、続いてK_2CO_3（２０ｍｇ；１４５μｍｏｌ；３当量）を加えた。次に、ＭｅＣＮ（５００μＬ）中のＴＤ６６２（１０ｍｇ；５０μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で２日間撹拌した。次いで、ＭｅＣＮ（２００μＬ）中のＴＤ６６２（６ｍｇ；３０μｍｏｌ；０．６当量）の別の部分を添加し、混合物をさらに室温で２日間撹拌した。固体をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）で濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で直接精製した。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨで２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを結合させ、直接凍結乾燥し、ほぼ両性イオン形態の生成物を白色のフワフワした固体として得た。収量：２７ｍｇ（≦８８％　Ｍ－０．１ＦＡ－ｘH_2O；M_R＝６３４．４；２段階；ＴＤ６６３基準と仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５）：^1H δ_H ２．５９－３．８２（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，CH_2－CH_2－Ｎ（CH_2－Ｃ≡Ｃ Ｈ）$_2$，ｍ，１６＋４＋１０Ｈ）；４．００（CH_2－ａｒｏｍ、ｂｓ，２Ｈ）；４．６４（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．５５－７．６５（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．７４（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；７．８３－７．９１（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；８．１７（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６３０．３５１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{33}H_{44}N_9O_4$］$^+$＝６３０．３５１１）。

【０５９６】

ＴＤ６０４の合成：

【０５９７】

【化１９３】



【０５９８】

ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ５９６（４４ｍｇ；７８μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（３ｍＬ）に溶解し、乾燥K_2CO_3（３３ｍｇ；２３９μｍｏｌ；３．０当量）を加えた。次に、ＭｅＣＮ（６００μＬ）中のＴＤ５５８（１３ｍｇ；８６μｍｏｌ；１．１当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で１６日間撹拌した。次に、Ｍｅ

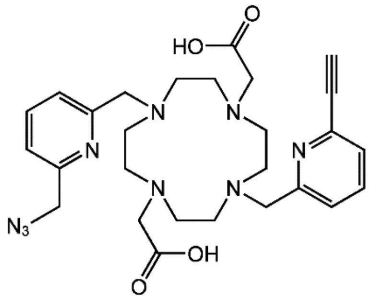
ＣＮ（４００μＬ）中のＴＤ５５８（２ｍｇ；１３μｍｏｌ；０．２当量）の追加部分を添加した。反応混合物を室温で２日間さらに撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを結合させ、直接凍結乾燥し、ほぼ両性イオン形態の生成物を白色のフワフワした固体として得た。収量：３８ｍｇ（８１％；２段階；ＴＤ５９６基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～４）：^{1}H δ_H ２．８０－３．６８（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．７２（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；３．９３（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．１７（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）；４．７４（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．４８－７．６７（ａｒｏｍ．，ｍ，３Ｈ）；７．７４－７．９５（ａｒｏｍ．，ｍ，３Ｈ）．$^{13}C\{^{1}H\}$ δ_C ４８．３（ｍｃ，ｓ）；４８．９（ｍｃ，ｓ）；５０．６（CH_2－N_3，ｓ）；５１．４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；５１．５（ｍｃ，ｓ）；５１．７（ｍｃ，ｓ）；５６．７（CH_2－ＣＯ，ｓ）；５８．８（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；８０．７および８２．２（Ｃ≡ＣＨ；２×ｓ）；１２６．０（ａｒｏｍ、ｓ）；１２６．５（ａｒｏｍ、ｓ）；１２７．９（ａｒｏｍ、ｓ）；１２８．５（ａｒｏｍ、ｓ）；１３１．５（ａｒｏｍ、ｓ）；１４０．３（ａｒｏｍｓ）；１４１．２（ａｒｏｍ、ｓ）；１４８．４（ａｒｏｍ、ｓ）；１４８．７（ａｒｏｍ、ｓ）；１５７．３（ａｒｏｍ、ｓ）；１６９．５（ＣＯ、ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：５６６．２８３６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{27}H_{36}N_9O_5$］$^{+}$＝５６６．２８３４）。ＥＡ（$C_{27}H_{35}N_9O_5$－０．１ＦＡ－１．６H_2O，M_R＝５９９．１）：Ｃ５４．３（５４．４）；Ｈ６．５（６．１）；Ｎ２１．０（２０．７）。

【０５９９】

ＴＤ５５６の合成：

【０６００】

【化１９４】



【０６０１】

梨型ガラスフラスコ（２５ｍＬ）中で、ＴＤ６３５（２１６ｍｇ；４１９μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（１２ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（１７４ｍｇ；１．２６ｍｍｏｌ；３．０当量）を加えた。次に、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中のＴＤ４０６（９２ｍｇ；５０４μｍｏｌ；１．２当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で３日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを結合させ、直接凍結乾燥

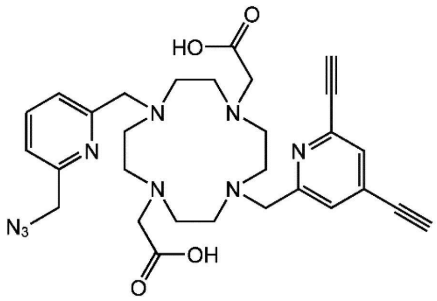
し、ほぼ両性イオン形態の生成物を白色のフワフワした固体として得た。収量：１６１ｍｇ（６６％；２段階；ＴＤ６３５基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～４）：^{1}H δ_H ２．８０－３．６０（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．７４（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；３．８６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；３．９４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．７２（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．６５（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．６７（ａｒｏｍ、ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．９５－８．０３（ａｒｏｍ．，ｍ，３Ｈ）；８．１２（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；$^{13}C\{^{1}H\}$ δ_C ４８．３（ｍｃ，ｓ）；４８．４（ｍｃ，ｓ）；５１．４（ｍｃ，ｓ）；５１．５（ｍｃ，ｓ）；５４．３（CH_2－N_3，ｓ）；５６．６（CH_2－ＣＯ，ｓ）；５８．０（CH_2－ａｒｏｍ、ｓ）；５８．９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；８０．９および８２．０（Ｃ≡ＣＨ；２×ｓ）；１２４．５（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２６．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２６．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２８．５（ａｒｏｍ、ｓ）；１４０．５（ａｒｏｍ．ｓ）；１４１．２（ａｒｏｍ．ｓ）；１４２．７（ａｒｏｍ．ｓ）；１５５．０（ａｒｏｍ．ｓ）；１５５．５（ａｒｏｍ．ｓ）；１５７．２（ａｒｏｍ．ｓ）；１６９．２（ＣＯ、ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：５５０．２８８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{27}H_{36}N_9O_4$］$^{+}$＝５５０．２８８５）。ＥＡ（$C_{27}H_{35}N_9O_4$－０．１ＦＡ－１．６H_2O，M_R＝５８３．１）：Ｃ５５．８（５５．５）；Ｈ６．６（６．１）；Ｎ２１．６（２１．２）。

【０６０２】

ＴＤ８１０の合成：

【０６０３】

【化１９５】



【０６０４】

ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ７１１（１０３ｍｇ；１８８μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（５ｍＬ）に溶解し、乾燥K_2CO_3（１３０ｍｇ；９４２μｍｏｌ；５．０当量）を加えた。次に、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中のＴＤ８０７（３３ｍｇ；１８８μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で３日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩／ギ酸塩の混合塩の形でオフホワイトのフワフワした固体として得た。収量：５５ｍｇ（４３％；２段階；ＴＤ７１１基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～４）：^{1}H δ_H ２．７９－３．６３（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．７４（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；３．８２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；３．８７（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；３．９２（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；４．６３（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．５５（ａｒｏｍ、ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．７２（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝１）；８．１０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}J

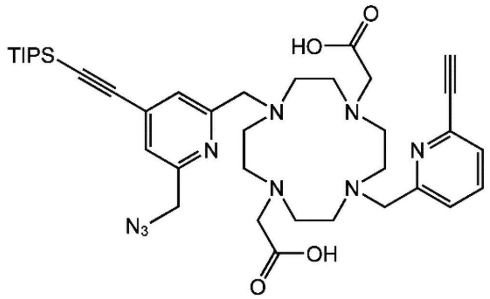
$_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；８．１６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．２６（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝１）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：５７４．２８８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{29}H_{36}N_9O_4$］$^{+}$＝５７４．２８８５）。ＥＡ（$C_{29}H_{35}N_9O_4$－０．５ＴＦＡ－０．１ＦＡ－２．１H_2O，M_R＝６７３．１）：Ｃ５３．７（５３．８）；Ｈ６．０（６．２）；Ｎ１８．７（１８．７）。

【０６０５】

ＴＤ８２７の合成：

【０６０６】

【化１９６】



【０６０７】

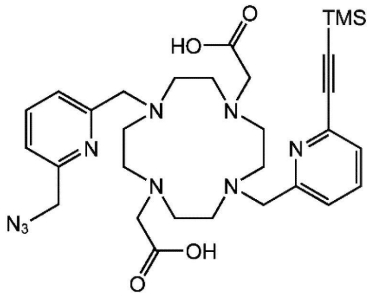
ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６３５（１５７ｍｇ；３０４μｍｏｌ；１．０当量）を乾燥ＭｅＣＮ（７ｍＬ）に溶解し、乾燥K_2CO_3（２１０ｍｇ；１．５２ｍｍｏｌ；５．０当量）を加えた。次に、乾燥ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中のＴＤ８１７（１１０ｍｇ；３０３μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で２日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、約半量まで濃縮し（ＭｅＣＮの大部分を除去するため）、ＤＣＭ（１２５ｍＬ）で希釈した。得られた二相混合物を分液漏斗に移した。水相を$NaHCO_3$希釈水溶液で中和した。振とう後、底相を分離し、水相をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で、ガラスフリット（Ｓ３）を通して濾過し、蒸発乾固した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、一回ＭｅＯＨと共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をギ酸塩の形でオフホワイトのフワフワした固体として得た。収量：１４９ｍｇ（６２％；２段階；ＴＤ７１１基準）。ＮＭＲ（D_2O＋ＦＡ，ｐＤ～３）：^{1}H δ_H ０．８６－１．３３（ｉ－Ｐｒ，ｍ，２１Ｈ）；２．５８－３．７８（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，Ｃ≡ＣＨ，ｂｍ，１６＋４＋１Ｈ）；３．９３（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．０６（CH_2－ａｒｏｍ、ｂｓ，２Ｈ）；４．５６（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．３７（ａｒｏｍ．，ｓ，１Ｈ）；７．５３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．７４（ａｒｏｍ．，ｓ，１Ｈ）；７．８０（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．９６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７３０．４２１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{38}H_{56}N_9O_4Si_1$］$^{+}$＝７３０．４２１９）。ＥＡ（$C_{38}H_{55}N_9O_4Si_1$－０．８ＦＡ－１．６H_2O，M_R＝７９５．６）：Ｃ５８．６（５８．７）；Ｈ７．６（７．７）；Ｎ１５．８（１５．７）；Ｓｉ３．５（３．２）。

【０６０８】

ＴＤ７１８の合成：

【０６０９】

【化１９７】



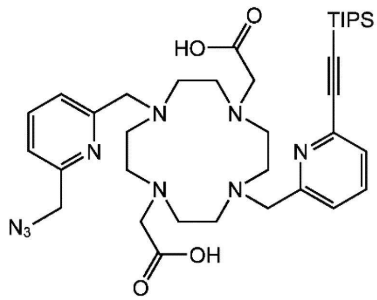
【０６１０】

梨型ガラスフラスコ（１０ｍＬ）中で、ＴＤ７１１（３１ｍｇ；５７μｍｏｌ；１．０当量）を乾燥ＭｅＣＮ（２ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（３１ｍｇ；２２５μｍｏｌ；４．０当量）を加えた。次に、乾燥ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中のＴＤ７０６（１３ｍｇ；５８μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で２４時間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を有するフラクションを合わせ、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、分液漏斗に移した。水相を$NaHCO_3$希釈水溶液で中和した。振とう後、底相を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、一回ＭｅＯＨと共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、両性イオン形態の生成物を白色のフワフワした固体として得た。収量：２３ｍｇ（６１％；２段階；ＴＤ７０６基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５）：^1H δ_H ０．２８（CH_3，ｓ，９Ｈ）；２．２８－３．６７（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．８９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，４Ｈ）；４．５７（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．４９（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝７，$^4J_{HH}$＝２）；７．５８－７．６４（ａｒｏｍ．，ｍ，１Ｈ）；７．７８－７．９８（ａｒｏｍ．，ｍ，４Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６２２．６２７７［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{30}H_{44}N_9O_4Si_1$］$^+$＝６２２．３２８０）。ＥＡ（$C_{30}H_{43}N_9O_4Si_1$－２．６H_2O，M_R＝６６８．７）：Ｃ５３．９（５３．９）；Ｈ７．３（７．０）；Ｎ１８．９（１８．７）．

ＴＤ７２８の合成：

【０６１１】

【化１９８】



【０６１２】

梨型ガラスフラスコ（１０ｍＬ）中で、ＴＤ７１１（６６ｍｇ；１２１μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（２ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（６７ｍｇ；４８６μｍｏｌ；４．０当量）を加えた。次に、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中のＴＤ７２３（３７ｍｇ；１２０μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で２４時間撹拌した

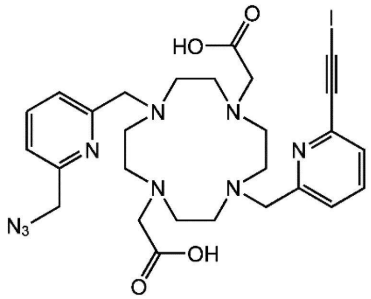
。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を有するフラクションを合わせ、ＤＣＭ（１５０ｍＬ）で希釈し、得られた二相混合物を分液漏斗に移した。水相を$NaHCO_3$希釈水溶液で中和した。振とう後、底相を分離し、水相をＤＣＭ（２×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で、ガラスフリット（Ｓ３）を通して濾過し、蒸発乾固した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、一回ＭｅＯＨと共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、両性イオン形態の生成物を白色のフワフワした固体として得た。収量：６４ｍｇ（７１％；２段階；ＴＤ７２３基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５）：^1H δ_H ０．８４－１．３４（ｉ－Ｐｒ，ｍ，２１Ｈ）；２．４１－３．７８（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．８９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；３．９５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．５２（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．４２（ａｒｏｍ、ｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．４６（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．７４（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．７８（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．８５（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．８７（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７０６．４２２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{36}H_{56}N_9O_4Si_1$］$^+$＝７０６．４２１９）。ＥＡ（$C_{36}H_{55}N_9O_4Si_1$－２．６H_2O，M_R＝７５２．８）：Ｃ５７．４（５７．７）；Ｈ８．１（８．０）；Ｎ１６．７（１６．５）；Ｓｉ３．７（３．８）。

【０６１３】

ＴＤ１２０４の合成：

【０６１４】

【化１９９】



【０６１５】

ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ７１１（３５．０ｍｇ；６４．０μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（１ｍＬ）に溶解し、乾燥K_2CO_3（４４．２ｍｇ；３２０μｍｏｌ；５．０当量）を加えた。次に、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中のＴＤ１１９４（２１．４ｍｇ；７７．１μｍｏｌ；１．２当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で２時間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾別し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をギ酸塩の形で白色のフワフワした固体として得た。収量：２３．３ｍｇ（４９％；２段階；ＴＤ７１１が基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～７）：^1H δ_H ２．８３－３．６７（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．８８（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；３．９２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．５６（CH_2－N_3

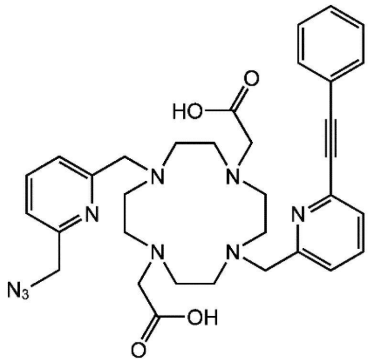
，ｓ，２Ｈ）；７．４９（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．５４（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．８７－８．００（ａｒｏｍ．，ｍ，４Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６７６．１８５５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{27}H_{35}N_{9}O_{4}I_{1}^{+}$］＝６７６．１８５１）。ＥＡ（$C_{27}H_{34}N_{9}O_{4}I_{1}$－０．３ＦＡ－２．７$H_{2}O$，$M_{R}$＝７３８．０）：Ｃ４４．４（４４．６）；Ｈ５．５（５．１）；Ｎ１７．１（１６．７）。

【０６１６】

ＴＤ９４４の合成：

【０６１７】

【化２００】



【０６１８】

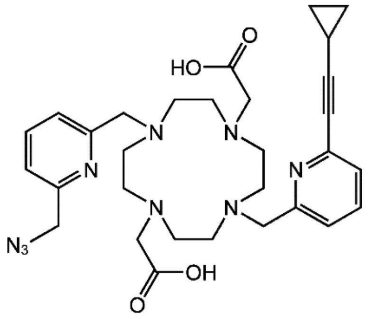
梨型ガラスフラスコ（１０ｍＬ）中で、ＴＤ７１１（５８ｍｇ；１０６μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（２ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥$K_{2}CO_{3}$（８７ｍｇ；６２９μｍｏｌ；６．０当量）を添加した。次に、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の新たに調製され単離されたＴＤ９３９（≦１０５μｍｏｌ；≦１．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で２日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；$H_{2}O$－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；$H_{2}O$－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、両性イオン形態の生成物を微かな黄色の固体として得た。収量：３８ｍｇ（５５％；３段階；ＴＤ９３６基準）。ＮＭＲ（$D_{2}O$，ｐＤ～７）：^{1}H δ_{H} ２．８２－３．６７（ｍｃ，CH_{2}－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．９１（CH_{2}－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；３．９５（CH_{2}－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．５８（CH_{2}－N_{3}，ｓ，２Ｈ）；７．４０－８．０７（Ｐｈ，ａｒｏｍ．，ｍ，５＋６Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６２６．３１９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{33}H_{40}N_{9}O_{4}$］$^{+}$＝６２６．３１９８）。ＥＡ（$C_{30}H_{39}N_{9}O_{4}$－１．５$H_{2}O$，M_{R}＝６５２．８）：Ｃ６０．７（６１．０）；Ｈ６．５（６．３）；Ｎ１９．３（１８．８）。

【０６１９】

ＴＤ９４３の合成：

【０６２０】

【化２０１】



【０６２１】

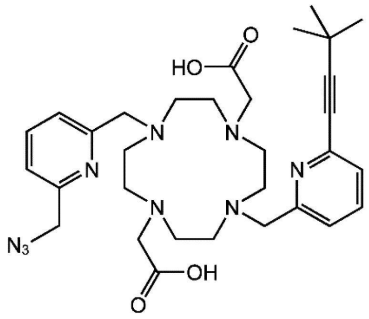
梨型ガラスフラスコ（１０ｍＬ）中で、ＴＤ７１１（８２ｍｇ；１５０μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（２ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（１２５ｍｇ；９０４μｍｏｌ；６．０当量）を添加した。次に、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の新たに調製され単離されたＴＤ９４０（≦１５０μｍｏｌ；≦１．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で２日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、両性イオン形態の生成物を微かな黄色の固体として得た。収量：６６ｍｇ（７１％；３段階；ＴＤ９３７基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～７）：^1H δ_H ０．７４－１．０６（CH_2－ＣＨ，ｍ，４Ｈ）；１．３５－１．６６（CH_2－ＣＨ，ｍ，１Ｈ）；２．６９－３．６５（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．８６（CH_2－ａｒｏｍ、ｂｓ，２Ｈ）；３．９２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．５７（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．４２－７．５３（ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；７．８３－８．０１（ａｒｏｍ．，ｍ，４Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：５９０．３１９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{30}H_{40}N_9O_4$］$^+$＝５９０．３１９８）。ＥＡ（$C_{30}H_{39}N_9O_4$－１．５H_2O，M_R＝６１６．７）：Ｃ５８．４（５８．６）；Ｈ６．９（６．９）；Ｎ２０．４（２０．３）。

【０６２２】

ＴＤ９５９の合成：

【０６２３】

【化２０２】



【０６２４】

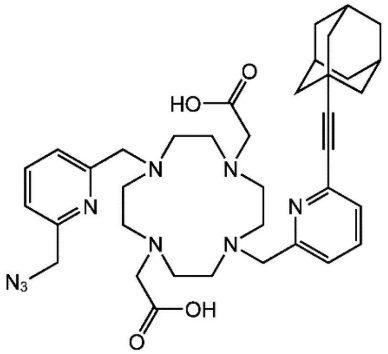
梨型ガラスフラスコ（１０ｍＬ）中で、ＴＤ７１１（２３ｍｇ；４２μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（１ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（３５ｍｇ；２５３μｍｏｌ；６．０当量）を加えた。次に、ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の新たに調製され単離されたＴＤ９５６（≦４２μｍｏｌ；≦１．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で２

日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを結合させ、直接凍結乾燥し、ほぼ無色の固体として両性イオン形態の生成物を得た。収量：１８ｍｇ（６７％；３段階；ＴＤ９５２が基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～６）：^1H δ_H １．３４（CH_3，ｓ，９Ｈ）；２．７２－３．６９（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．８８（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；３．９２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．５７（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．４６－７．５５（ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；７．８４－８．０３（ａｒｏｍ．，ｍ，４Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６０６．３５１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{31}H_{44}N_9O_4$］$^+$＝６０６．３５１１）。ＥＡ（$C_{31}H_{43}N_9O_4$－１．８H_2O，M_R＝６３８．２）：Ｃ５８．３（５８．７）；Ｈ７．４（７．０）；Ｎ１９．８（１９．４）

ＴＤ９９２の合成：

【０６２５】

【化２０３】



【０６２６】

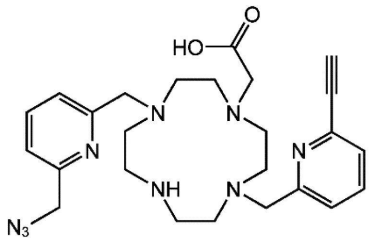
ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ７１１（４３ｍｇ；７９μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（１ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（４４ｍｇ；３１８μｍｏｌ；４．１当量）を添加した。次に、ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の新たに調製され単離されたＴＤ９９０（≦７９μｍｏｌ；≦１．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を４０℃で１６時間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨで２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をギ酸塩の形でオフホワイトのフワフワした固体として得た。収量：４２．０ｍｇ（７３％；３段階；ＴＤ９６５基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５）：^1H δ_H １．６２－１．８３（Ａｄｍ．，ｍ，６Ｈ）；１．８６－２．０４（Ａｄｍ．，ｍ，９Ｈ）；２．７７－３．７０（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．９０（CH_2－ａｒｏｍ、ｂｓ，２Ｈ）；３．９４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．５７（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．４４－７．５６（ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；７．８２－８．００（ａｒｏｍ．，ｍ，４Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６８４．３９８２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{37}H_{50}N_9O_4$］$^+$＝６８４．３９８０）。ＥＡ（$C_{37}H_{49}N_9O_4$－０．３ＦＡ－１．９H_2O，M_R＝７３１．９）：Ｃ６１．２（６１．２）；Ｈ７．

１（７．１）；Ｎ１７．２（１７．０）．

ＴＤ７０３の合成：

【０６２７】

【化２０４】



【０６２８】

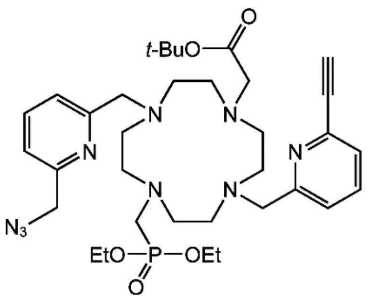
ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６９２（３８ｍｇ；７６μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（３ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（３１ｍｇ；２１７μｍｏｌ；３．０当量）を添加した。次に、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中のＴＤ４０６（１４ｍｇ；７７μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で１６時間撹拌した。次いで、ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の乾燥K_2CO_3（３１ｍｇ；２１７μｍｏｌ；３．０当量）およびＴＤ４０６（１０ｍｇ；５５μｍｏｌ；０．７当量）の別の部分を添加し、得られた懸濁液をさらに室温で３日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、さらにＭｅＯＨと２回共蒸発させた。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと３回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩／ギ酸塩の混合塩の形態で微黄色粘性オイルとして得た。収量：１６ｍｇ（３４％；２段階；ＴＤ６９２基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５）：^1H δ_H ２．５９－３．７３（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋２Ｈ）；３．７５（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；３．８４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．２９－４．６２（CH_2－ａｒｏｍ．，CH_2－N_3，ｍ，２＋２Ｈ）；７．３７（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．４５（ａｒｏｍ、ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．５２（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．５６（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．５９（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８９（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：４９２．２８２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{25}H_{34}N_9O_2$］$^+$＝４９２．２８３０）。ＥＡ（$C_{25}H_{33}N_9O_2$－０．３ＴＦＡ－０．７ＦＡ－３．５H_2O，M_R＝６２１．１）：Ｃ５０．９（５１．１）；Ｈ６．８（６．８）；Ｎ２０．３（２０．０）。

【０６２９】

ＴＤ７０５の合成：

【０６３０】

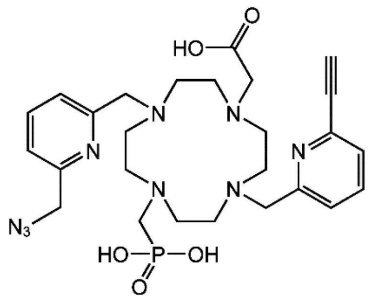
【化２０５】



【０６３１】
ガラスバイアル（２０ｍＬ）に、ＴＤ７００（２０ｍｇ；３６μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（３ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（２０ｍｇ；１４５μｍｏｌ；４．０当量）を加えた。次に、ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中のＴＤ４０６（９ｍｇ；４９μｍｏｌ；１．４当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で２日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾別し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）とH_2O（５０ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物をほぼ無色のオイルとして得た。収量：２２ｍｇ（８７％；１段階；ＴＤ４０６基準）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：６９８．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{34}H_{53}N_9O_5P_1$］$^+$＝６９８．４）。ＴＤ７０５の全量は、それ以上の特性解析を行うことなく、そのままＴＤ７１４に使用された。

【０６３２】
ＴＤ７１４の合成：

【０６３３】
【化２０６】



【０６３４】
ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ７０５（２２ｍｇ；３２μｍｏｌ；１．０当量）を乾燥ピリジン（１ｍＬ）に溶解し、ニートＴＭＳＢｒ（５０μＬ；３７９μｍｏｌ；１２．０当量）を加え、得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応物を５０％ＭｅＯＨ（１ｍＬ）水溶液でクエンチし、混合物をさらに室温で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で直接精製した。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、さらにＭｅＯＨと２回共蒸発させた。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わさ、直接凍結乾燥し、ほぼ両性イオン形態の生成物を白色のフワフワした固体として得た。収量：１２ｍｇ（≦６４％　Ｍ－０．１ＦＡ－ｘH_2O；M_R＝５９０．２；２段階；ＴＤ７０５基準と仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５）：^1H δ_H ２．７３－３．７１（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，CH_2－Ｐ，ｍ，１６＋２＋１Ｈ）；３．７４（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；３．８４（CH_2－ａｒｏｍ，ｂｓ，１Ｈ）；３．９９（CH_2－ａｒｏｍ、ｂｓ，１Ｈ）；４．１７（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．４７（CH_2－Ｐ；ｂｄ，^2J_H＝１３）；４．６７（CH_2－N_3，ｓ，１Ｈ）；４．６８（CH_2－N_3，ｓ，１Ｈ）；７．５４（ａｒｏｍ、ｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．６１（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．６２（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．６４（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．９０（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．９３（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：５８６．２６４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{26}H_{37}N_9$

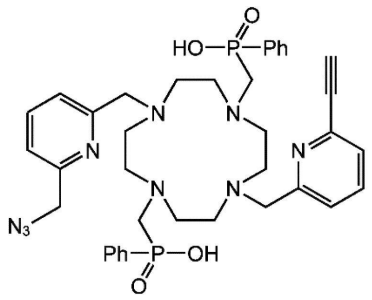
$O_5P_1]^+$＝５８６．２６５０）。

【０６３５】

ＴＤ９２１の合成：

【０６３６】

【化２０７】



【０６３７】

梨型ガラスフラスコ（２５ｍＬ）中で、ＴＤ９１０（１６０ｍｇ；３１５μｍｏｌ；２．０当量）をＭｅＣＮ（１０ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（２２ｍｇ；１６０μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を添加した。次に、ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中のＴＤ５５８（２４ｍｇ；１５８μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を１５分間かけて滴下添加し、得られた懸濁液を室温で２４時間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＴＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）とH_2O（５０ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）でろ過し、蒸発乾固した。得られたアルキンを有する中間体（進行中の自己メチル化の結果として部分的にＮ－メチル化／脱メチル化された副生成物とともに；４９ｍｇ；≦７８μｍｏｌ；≦１．０当量）をＭｅＣＮ（７ｍＬ）に溶解し、続いてＴＤ４０６（１８ｍｇ；１１９μｍｏｌ；≧１．５当量）およびK_2CO_3（５４ｍｇ；３９１μｍｏｌ；≧５．０当量）を添加し、得られた懸濁液を室温で１６時間撹拌した。固体をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）で濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＴＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）とH_2O（５０ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）でろ過し、蒸発乾固した。得られた生成物のメチルエステル（進行中の自己メチル化の結果として部分的にＮ－メチル化／脱メチル化された副生成物と共に；３７ｍｇ；≦４８μｍｏｌ；≦１．０当量）を乾燥ピリジン（２ｍＬ）に溶解し、続いてニートのＴＭＳＢｒ（６５μＬ；４９２μｍｏｌ；≧１２．０当量）を添加し、得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応物を５０％ＭｅＯＨ（１ｍＬ）水溶液でクエンチし、混合物をさらに室温で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを結合させ、直接凍結乾燥し、両性イオン形態の生成物を白色フワフワ固体として得た。収量：２５．６ｍｇ（２０％；３段階；ＴＤ５５８基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～４）：^1H δ_H ２．５６－３．７５（ｍｃ，CH_2－Ｐ，Ｃ≡ＣＨ，ｍ，１６＋４＋１Ｈ）；４．２０（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．２９（CH_2－ａｒｏｍ、ｂｓ，２Ｈ）；４．４５（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．２３－７．７７（Ｐｈ，ａｒｏｍ．，ｍ，１０＋４Ｈ）；７．９６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．９７（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）．$^{31}P\{^1H\}$ δ_P ２５．１（ｂｓ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７９６．２３３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{44}H_{34}N_{10}O_2P_2]^+$＝７９６．２３３６）。

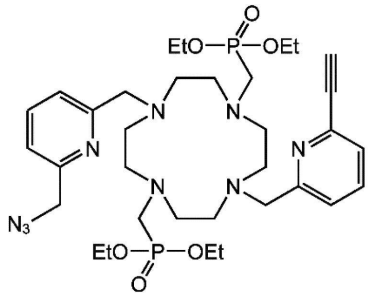
ＥＡ（$C_{37}H_{45}N_9O_4P_2$－４．６H_2O，M_R＝８２４．６）：Ｃ５３．９（５４．５）；Ｈ６．６（６．３）；Ｎ１５．３（１４．７）。

【０６３８】

ＴＤ５８０の合成：

【０６３９】

【化２０８】



【０６４０】

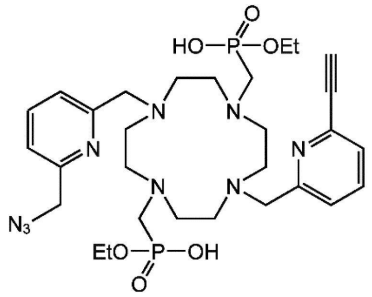
ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ５７９（１３７ｍｇ；２３３μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（７ｍＬ）に溶解し、乾燥K_2CO_3（１４１ｍｇ；１．０２ｍｍｏｌ；４．４当量）を加えた。次に、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中のＴＤ４０６（５０ｍｇ；２７４μｍｏｌ；１．２当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で３日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）とH_2O（５０ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物を無色オイルとして得た。収量：１２５ｍｇ（７３％；１段階；ＴＤ５７９基準）。ＮＭＲ（CD_3CN）：^1H δ_H １．２１（CH_3，ｔ，１２Ｈ，$^3J_{HH}$＝７）；２．９０（ｍｃ，ｍ，８Ｈ）；２．９７（CH_2－Ｐ，ｄ，４Ｈ，$^2J_{HP}$＝１０）；２．９９（ｍｃ，ｍ，４Ｈ）；３．２４（ｍｃ，ｍ，８Ｈ）；３．５５（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；４．０１（CH_2－Ｏ－Ｐ，ｍ，８Ｈ）；４．２１（CH_2－ａｒｏｍ、ｓ，２Ｈ）；４．４８（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；４．５５（CH_2－ａｒｏｍ、ｓ，２Ｈ）；７．３７（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．４９（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．５１（ａｒｏｍ、ｄｄ，１Ｈ，$J^3{}_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．５４（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８０（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．８４（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）．$^{31}P\{^1H\}$ δ_P ２４．８（ｓ）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：７３４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{33}H_{54}N_9O_6P_2$］$^+$＝７３４．４）。

【０６４１】

ＴＤ５８２の合成：

【０６４２】

【化２０９】



【０６４３】

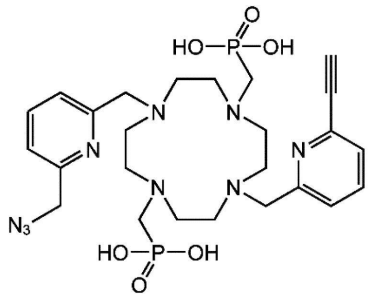
ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ５８０（２５ｍｇ；３４μｍｏｌ；１．０当量）をＮａＯＨ（１０％；１ｍＬ）水溶液とＥｔＯＨ（３００μＬ）の混合液に溶解し、得られた溶液を室温で２日間撹拌した。反応物をＡｃＯＨ（２００μＬ）でクエンチし、混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを結合させ、直接凍結乾燥し、ほぼ両性イオン形態の生成物を白色のフワフワした固体として得た。収量：９ｍｇ（≦３９％　Ｍ－０．１ＦＡ－ｘH_2O；M_R＝６８２．３；１段階；ＴＤ５８０基準と仮定）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：６７８．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{29}H_{46}N_9O_6P_2$］$^+$＝６７８．３）。

【０６４４】

ＴＤ５８１の合成：

【０６４５】

【化２１０】



【０６４６】

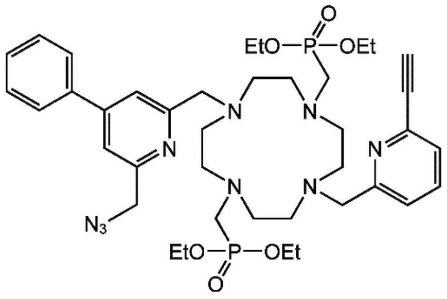
ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ５８０（２５ｍｇ；３４μｍｏｌ；１．０当量）を乾燥ピリジン（１ｍＬ）に溶解し、ニートＴＭＳＢｒ（１１０μＬ；８３３μｍｏｌ；２５当量以下）を加え、得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応物を５０％ＭｅＯＨ（１ｍＬ）水溶液でクエンチし、混合物をさらに室温で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを結合させ、直接凍結乾燥し、ほぼ両性イオン形態の生成物を微かに黄色のフワフワした固体として得た。収量：６ｍｇ（≦２８％　Ｍ－０．１ＦＡ－ｘH_2O；M_R＝６２６．２；１段階；ＴＤ５８０基準と仮定）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：６２２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{25}H_{38}N_9O_6P_2$］$^+$＝６２２．２）。

【０６４７】

ＴＤ５７５の合成：

【０６４８】

【化２１１】



【０６４９】

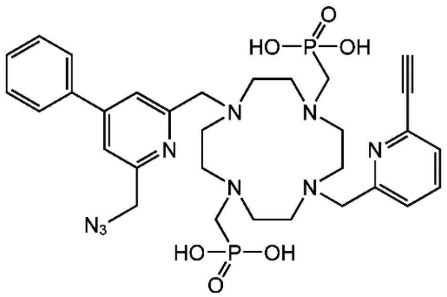
ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ５７９（５１ｍｇ；８７μｍｏｌ；１．２当量）をＭｅＣＮ（３ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（３０ｍｇ；２１７μｍｏｌ；３．０当量）を加えた。次に、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中のＴＤ５６６（２０ｍｇ；７３μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で１６時間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、$NaHCO_3$希釈水溶液で中和し、蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）とH_2O（５０ｍＬ）に溶解し、分液漏斗に移した。振とう後、底相を分離した。水相をＤＣＭ（３×２５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ガラスフリット（Ｓ３）で濾過し、蒸発乾固した。残渣をさらに高真空で一晩乾燥させ、遊離塩基の形態の生成物をほぼ無色のオイルとして得た。収量：４６ｍｇ（９０％；１段階；ＴＤ５６６基準）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：８１０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{39}H_{58}N_9O_6P_2$］$^+$＝８１０．４）。ＴＤ５７５は、それ以上の特性解析は行うことなく、ＴＤ５７６にそのまま使用された。

【０６５０】

ＴＤ５７６の合成：

【０６５１】

【化２１２】



【０６５２】

ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ５７５（２３ｍｇ；２８μｍｏｌ；１．０当量）を乾燥ピリジン（１ｍＬ）に溶解し、ニートＴＭＳＢｒ（２２０μＬ；１．６７ｍｍｏｌ；６０当量以下）を加え、得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応物を５０％ＭｅＯＨ（１ｍＬ）水溶液でクエンチし、混合物をさらに室温で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、ほぼ両性イオン形態の生成物を白色のフワフワした固体として得た。収量：１５ｍｇ（≦７５％　Ｍ－０．１ＦＡ－ｘH_2O；M_R＝７０２．３；１段階；ＴＤ５７５基準と仮定）。ＮＭＲ（D_2O＋ＮａＯＤ，ｐＤ～８）：^1H　δ_H　２．５４－３．７６（ｍｃ，CH_2－Ｐ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．９３（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．１０（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．６０（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．４４（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８

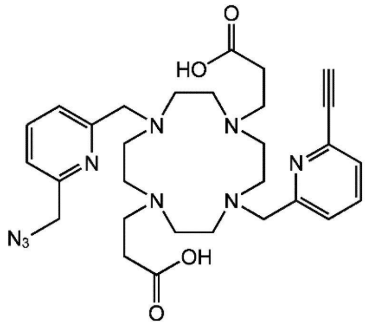
，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．４６－７．５１（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．５３（ａｒｏｍ、ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．６６－７．７０（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；７．７１ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；７．７７（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；７．８１（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）．$^{31}P\{^{1}H\}$ δ_P ８．２（ｂｓ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６９６．２５７５［Ｍ－Ｈ］$^{-}$（理論値［$C_{31}H_{40}N_9O_6P_2$］$^{-}$＝６９６．２５８２）。

【０６５３】

ＴＤ８０１の合成：

【０６５４】

【化２１３】



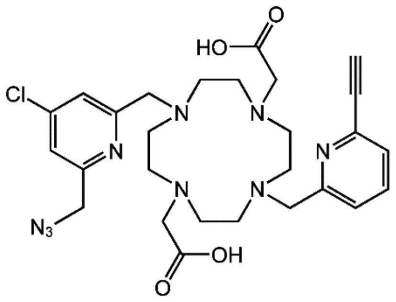
【０６５５】

ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ７９９（４６ｍｇ；８５μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（５ｍＬ）に溶解し、乾燥K_2CO_3（４８ｍｇ；３４８μｍｏｌ；４．１当量）を加えた。次に、ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中のＴＤ４０６（２０ｍｇ；１１０μｍｏｌ；１．３当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で２日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾別し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わさ、直接凍結乾燥し、ほぼ両性イオン形態の生成物を白色のフワフワした固体として得た。収量：３３ｍｇ（４８％；２段階；ＴＤ７９９基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～３）：^{1}H δ_H ２．４１－３．７８（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，CH_2－Ｐ，ｍ，１６＋２＋２Ｈ）；３．８９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；３．９５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．５２（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．４２（ａｒｏｍ、ｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．４６（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．７４（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．７８（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．８５（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．８７（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：５７８．３２０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{29}H_{40}N_9O_4$］$^{+}$＝５７８．３２０３）。ＥＡ（$C_{29}H_{39}N_9O_4$－２．０ＴＦＡ，M_R＝８０５．７）：Ｃ４９．２（４９．３）；Ｈ５．１（５．４）；Ｎ１５．６（１５．７）．

ＴＤ７６４の合成：

【０６５６】

【化２１４】



【０６５７】

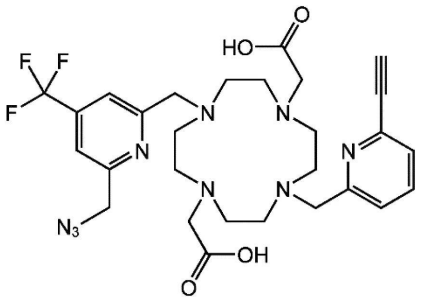
ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６３５（３０４ｍｇ；５８９μｍｏｌ；１．１当量）をＭｅＣＮ（７ｍＬ）に溶解し、乾燥K_2CO_3（３０５ｍｇ；２．２１ｍｍｏｌ；４．０当量）を加えた。次に、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中のＴＤ７６０（１２０ｍｇ；５５３μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で２日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形で白色のフワフワした固体として得た。収量：１９６ｍｇ（５１％；２段階；ＴＤ６３５基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～３）：^1H δ_H ２．８６－３．６０（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．７７（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；３．７９－４．０６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｍ，４Ｈ）；４．６２（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．６２（ａｒｏｍ、ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；７．６７－７．７３（ａｒｏｍ．，ｍ，１Ｈ）；８．０７－８．１４（ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；８．１７（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：５８２．２３４４［Ｍ－Ｈ］$^-$（理論値［$C_{27}H_{33}N_9O_4Cl_1$］＝５８２．２３５０）。ＥＡ（$C_{27}H_{34}N_9O_4Cl_1$－０．７ＴＦＡ－１．７H_2O，M_R＝６９４．５）：Ｃ４９．１（４９．０）；Ｈ５．５（５．４）；Ｎ１８．２（１８．４）；Ｃｌ５．１（５．３）。

【０６５８】

ＴＤ１０６３の合成：

【０６５９】

【化２１５】



【０６６０】

ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ６３５（５０ｍｇ；９７μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（１ｍＬ）に溶解し、乾燥K_2CO_3（６７ｍｇ；４８５μｍｏｌ；５．０当量）を加えた。次に、ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中のＴＤ１０５７（２４ｍｇ；９６μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で２日間撹拌した。シリンジマイク

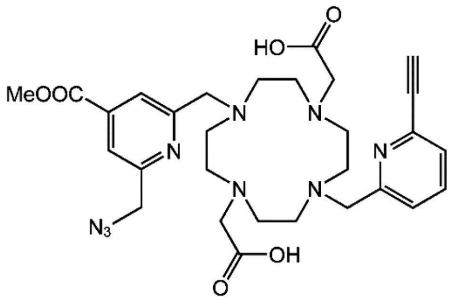
ロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わさ、直接凍結乾燥し、ほぼ両性イオン形態の生成物を白色のフワフワした固体として得た。収量：３３．４ｍｇ（５５％；２段階；ＴＤ６３５基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～７）：^1H δ_H ２．８１－３．６８（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．７２（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；３．８２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．０５（CH_2－ａｒｏｍ、ｂｓ，２Ｈ）；４．７０（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．６２－７．６９（ａｒｏｍ．，ｍ，１Ｈ）；７．８２（ａｒｏｍ．，ｓ，１Ｈ）；７．９２－７．９９（ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；８．３８（ａｒｏｍ．，ｓ，１Ｈ）．^{19}F $\{^1H\}$ δ_F －６４．２（ｓ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６１８．２７５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{28}H_{35}N_9O_4F_3$］$^+$＝６１８．２７５９）。ＥＡ（$C_{28}H_{34}N_9O_4F_3$－０．１ＦＡ－１．２H_2O，M_R＝６４３．８）：Ｃ５２．４（５２．８）；Ｈ５．７（５．４）；Ｎ１９．６（１９．４）；Ｆ８．８（７．８）。

【０６６１】

ＴＤ１０９２の合成：

【０６６２】

【化２１６】



【０６６３】

ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ６３５（３５ｍｇ；６８μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（２ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（４４ｍｇ；３１８μｍｏｌ；４．７当量）を添加した。次いで、ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の予備精製したＴＤ１０８９（ビスアジド副生成物を２０％以下含む；２０ｍｇ；＜８３μｍｏｌ；＜１．２当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で２４時間撹拌した。固体をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチルで保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを結合させ、直接凍結乾燥し、ほぼ両性イオン形態の生成物を白色のフワフワした固体として得た。収量：３１．９ｍｇ（７４％；２段階；ＴＤ６３５基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～６）：^1H δ_H ２．７６－３．６２（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．７３（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；３．８３（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；３．９９（CH_3，ｓ，３Ｈ）；４．０５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．６９（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．７０（ａｒｏｍ、ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；８．０２（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝１）；８．

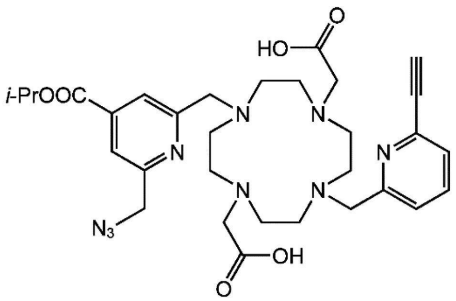
０５（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；８．１５（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．５８（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝１）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６０８．２９３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{29}H_{38}N_{9}O_{6}$］$^{+}$＝６０８．２９４０）。ＥＡ（$C_{29}H_{37}N_{9}O_{6}$－０．１ＦＡ－１．１$H_{2}O$，M_{R}＝６３２．１）：Ｃ５５．３（５５．１）；Ｈ６．３（６．０）；Ｎ１９．９（１９．６）。

【０６６４】

ＴＤ１１４８の合成：

【０６６５】

【化２１７】



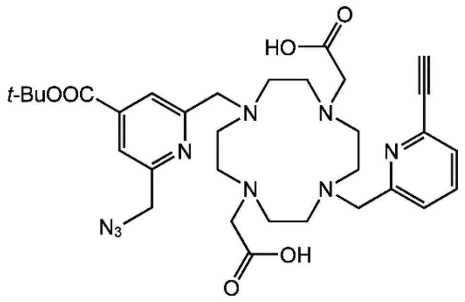
【０６６６】

ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ６３５（４４ｍｇ；８５μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（２．５ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥$K_{2}CO_{3}$（４７ｍｇ；３４０μｍｏｌ；４．０当量）を加えた。次に、ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中のＴＤ１１１２（２３ｍｇ；８６μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で３日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾別し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；$H_{2}O$－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；$H_{2}O$－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わさ、直接凍結乾燥し、ほぼ両性イオン形態の生成物を白色のフワフワした固体として得た。収量：３０．７ｍｇ（５５％；２段階；ＴＤ６３５基準）。ＮＭＲ（$D_{2}O$，ｐＤ～６）：^{1}H δ_{H} １．４０（CH_{3}，ｄ，６Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝６）；２．７７－３．６３（ｍｃ，CH_{2}－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．７０（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，Ｈ）；３．８０（CH_{2}－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．０６（CH_{2}－ａｒｏｍ、ｂｓ，２Ｈ）；４．６５（CH_{2}－N_{3}，ｓ，２Ｈ）；５．２６（ＣＨ，ｈｅｐｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝６）；７．６５（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．９３－８．００（ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；８．１２（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．４５（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６３６．３２４７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{31}H_{42}N_{9}O_{6}$］$^{+}$＝６３６．３２５３）。ＥＡ（$C_{31}H_{41}N_{9}O_{6}$－０．１ＦＡ－１．０$H_{2}O$，M_{R}＝６５８．３）：Ｃ５６．７（５６．４）；Ｈ６．６（６．４）；Ｎ１９．１（１８．８）。

ＴＤ１１６０の合成：

【０６６７】

【化２１８】



【０６６８】

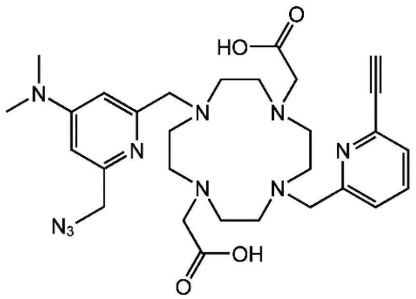
梨型ガラスフラスコ（１００ｍＬ）中で、ＴＤ１１１６（５０ｍｇ；１５８μｍｏｌ；２．０当量）をＭｅＣＮ（２０ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（１１ｍｇ；８０μｍｏｌ；１．０当量）を加えた。次に、ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中のＴＤ５５８（１２ｍｇ；７９μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を２時間かけて滴下添加し、得られた懸濁液を室温で７日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。モノアルキル化中間体を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥した。得られた固体（１５．４ｍｇ；≦３６μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（２ｍＬ）に溶解し、乾燥K_2CO_3（２５ｍｇ；１８１μｍｏｌ；≧５．０当量）を添加した。次に、ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中のＴＤ１１３０（１５ｍｇ；５３μｍｏｌ；≧１．５当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で７日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾別し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で精製した。メチル保護された生成物を含むフラクションを結合し、直接凍結乾燥した。残渣をＭｅＯＨ（２ｍＬ）とH_2O（１ｍＬ）の混合物に再溶解し、続いて固体ＬｉＯＨ－H_2O（１５ｍｇ；３６０μｍｏｌ；＞１０当量）を添加した。得られた混合物を室温で１５分間撹拌し、ＦＡ（１５μＬ）でクエンチし、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを結合し、直接凍結乾燥して生成物を白色固体として得た。収量：１．７ｍｇ（＜５％；３段階；ＴＤ５５８基準）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６５０．３４０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{32}H_{44}N_9O_6$］$^+$＝６５０．３４０９）。

【０６６９】

ＴＤ１１７６の合成：

【０６７０】

【化２１９】



【０６７１】

ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ６３５（４３．５ｍｇ；８４．４μｍｏｌ；１．１当量）をＭｅＣＮ（２ｍＬ）に溶解し、乾燥K_2CO_3（４２．５ｍｇ；３０８μｍｏｌ；４．０当量）を加えた。次に、ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中のＴＤ１１６３（１７．３ｍｇ；７６．７μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で２日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾別し、濾液を蒸発乾固

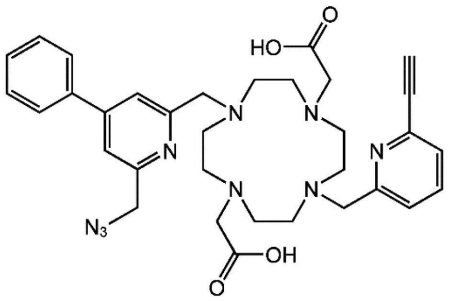
した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をギ酸塩の形態で白色のフワフワした固体として得た。収量：４３．６ｍｇ（８０％；２段階；ＴＤ１１６３基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～７）：^1H δ_H ２．７４－３．６２（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，CH_3，ｍ，１６＋４＋６Ｈ）；３．７０（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；３．７６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；３．８４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；～４．７－４．８（CH_2－N_3，ＨＯＤシグナルにより不明瞭）；６．８５（ａｒｏｍ、ｂｓ，１Ｈ）；７．０２（ａｒｏｍ．，ｂｓ，１Ｈ）；７．６４（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８８（ａｒｏｍ．，ｂｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．９４（ａｒｏｍ．，ｂｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：５９３．３３１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{29}H_{41}N_{10}O_4$］$^+$＝５９３．３３０７）。ＥＡ（$C_{29}H_{40}N_{10}O_4$－０．８ＦＡ－４．４H_2O，M_R＝７０８．８）：Ｃ５０．５（５０．８）；Ｈ７．２（７．１）；Ｎ１９．８（１９．５）。

【０６７２】

ＴＤ６４７の合成

【０６７３】

【化２２０】



【０６７４】

梨型ガラスフラスコ（５０ｍＬ）中で、ＴＤ６３５（３７５ｍｇ；７２７μｍｏｌ；１．０当量）を乾燥ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（３００ｍｇ；２．１７ｍｍｏｌ；３．０当量）を加えた。次いで、乾燥ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中のＴＤ５６６（１８９ｍｇ；７３１μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で２４時間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、ほぼ両性イオンの形態の生成物を白色のフワフワした固体として得た。収量：３４２ｍｇ（７２％；２段階；ＴＤ６３５基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～４）：^1H δ_H ２．７０－３．５９（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．６６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；３．６９（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；３．９０（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．６４（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．４６－７．６０（Ｐｈ，ａｒｏｍ、ｍ，３＋１Ｈ）；７．６４（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝２）；７．６８（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．６９（

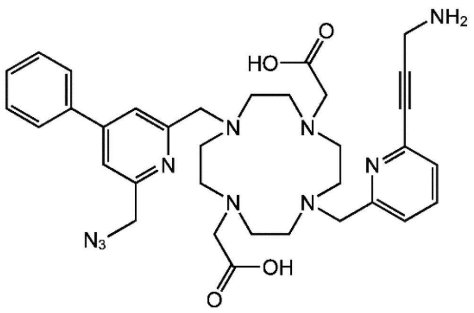
ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；７．７９－７．８８（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；８．２８（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）。$^{13}C\{^{1}H\}$ δ_C ４８．２（ｍｃ，ｓ）；４８．３（ｍｃ，ｓ）；５１．２（ｍｃ，ｓ）；５１．３（ｍｃ，ｓ）；５４．７（CH_2-N_3，ｓ）；５６．４（CH_2-CO，ｓ）；５７．８（CH_2-ａｒｏｍ．，ｓ）；５９．１（CH_2-ａｒｏｍ．，ｓ）；８０．３および８２．４（C≡CH；２×ｓ）；１２１．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２４．４（ａｒｏｍ、ｓ）；１２５．６（ａｒｏｍ、ｓ）；１２８．２（Ｐｈ、ｓ）；１２８．５（Ｐｈ、ｓ）；１３０．０（Ｐｈ、ｓ）；１３０．８（ａｒｏｍ、ｓ）；１３７．７（Ｐｈ、ｓ）；１４０．３（ａｒｏｍ、ｓ）；１４１．２（ａｒｏｍ、ｓ）；１５３．６（ａｒｏｍ、ｓ）；１５５．４（ａｒｏｍ、ｂｓ）；１５６．２（ａｒｏｍ、ｓ）；１５７．６（ａｒｏｍ、ｓ）；１６８．７（ＣＯ、ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６２６．３１９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{33}H_{40}N_9O_4$］$^{+}$＝６２６．３１９８）。ＥＡ（$C_{33}H_{39}N_9O_4-0.2FA-0.9H_2O$，$M_R$＝６５１．２）：Ｃ６１．２（６１．６）；Ｈ６．４（６．１）；Ｎ１９．４（１９．１）。

【０６７５】

ＴＤ７２２の合成：

【０６７６】

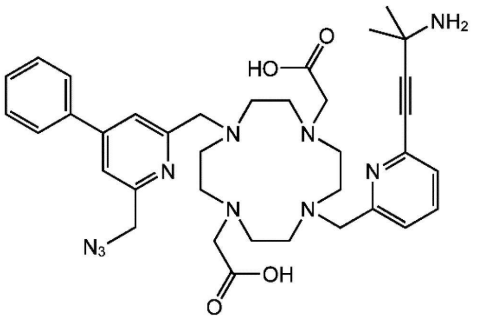
【化２２１】



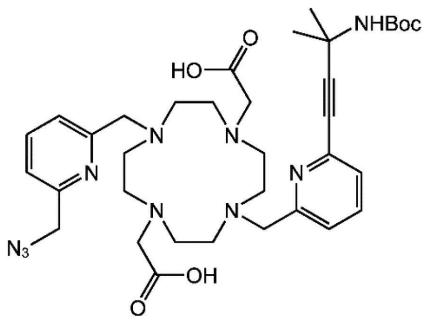
【０６７７】

ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ５３９（３５０ｍｇ；５４３μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（１５ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（３７５ｍｇ；２．７２ｍｍｏｌ；５．０当量）を加えた。次に、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中のＴＤ５６６（１４０ｍｇ；５４１μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で２４時間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチル／Ｂｏｃ保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（５ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で微かに黄色の固体として得た。収量：２９５ｍｇ（６９％；２段階；ＴＤ５６６基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～７）：^{1}H δ_H ２．７４－３．６４（ｍｃ，CH_2-CO，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．７２（CH_2-ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；３．９８（CH_2-ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．１０（$CH_2-C\equiv C$，ｓ，２Ｈ）；４．６５（CH_2-N_3，ｓ，２Ｈ）；７．４７－７．６９（Ｐｈ，ａｒｏｍ、ｍ，３＋３Ｈ）；７．７２（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；７．８５－７．９６（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；８．４１（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６５５．３４６０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値$C_{34}H_{43}N_{10}O_4$］$^{+}$＝６５５．３４６３）。ＥＡ（$C_{34}H_{42}N_{10}O_4-0.7TFA-2.0H_2O$，$M_R$＝７７０．６）：Ｃ５５．２（５４．９）；Ｈ６．１（５．８）；Ｎ１８．２（１８．３）；Ｆ５．２（５．３）。

【０６７８】
ＴＤ１０５４の合成：
【０６７９】
【化２２２】



【０６８０】
ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ６６３（３０．０ｍｇ；４５．３μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（１ｍＬ）に溶解し、乾燥K_2CO_3（３７．５ｍｇ；２７１μｍｏｌ；５．０当量）を加えた。次に、ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の新たに調製され単離されたＴＤ１０５０（≦６５．３μｍｏｌ；≦１．５当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で３日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチル／Ｂｏｃ保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物を無色固体としてトリフルオロ酢酸塩／ギ酸塩の混合塩の形態で得た。収量：２３．０ｍｇ（６５％；２段階；ＴＤ６６３基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～８）：^1H δ_H １．７２（CH_3，ｓ，６Ｈ）；２．６７－３．６１（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．７０（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；３．９７（CH_2－ａｒｏｍ、ｂｓ，２Ｈ）；４．６４（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．４５－７．６７（Ｐｈ，ａｒｏｍ．，ｍ，３＋３Ｈ）；７．７２（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；７．８６－７．９３（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；８．４０（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６８３．３７７５［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{36}H_{47}N_{10}O_4$］$^+$＝６８３．３７７６）。ＥＡ（$C_{36}H_{46}N_{10}O_4$－０．３ＴＦＡ－０．８ＦＡ－２．３H_2O，M_R＝７７７．３）：Ｃ５７．８（５８．０）；Ｈ６．５（６．５）；Ｎ１８．０（１７．７）。
【０６８１】
ＴＤ１１０５の合成：
【０６８２】
【化２２３】



【０６８３】

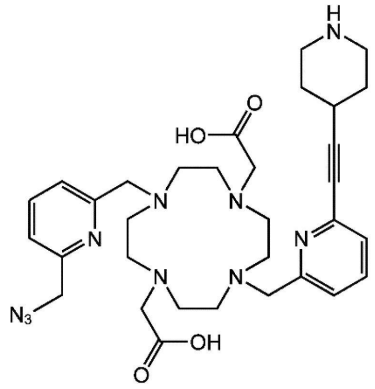
ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ７１１（１０１ｍｇ；１８５μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（２ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（１０２ｍｇ；７３８μｍｏｌ；４．０当量）を添加した。次に、ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の新たに調製され単離されたＴＤ１０５０（≦２２２μｍｏｌ；≦１．２当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を４０℃で２４時間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチル／Ｂｏｃ保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。完全に脱保護された中間体を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥した。得られた固体を、H_2O（６ｍＬ）、ＭｅＣＮ（６ｍＬ）およびＴＨＦ（２ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、続いて、Boc_2O（乾燥ＴＨＦ中２．０Ｍ；３１５μＬ；６３０μｍｏｌ；≧３．４当量）および$NaHCO_3$（２１０ｍｇ；２．５０ｍｍｏｌ；≧１３．５当量）を添加した。得られた混合物を室温で２日間撹拌した後、Boc_2O（乾燥ＴＨＦ中２．０Ｍ；３１５μＬ；６３０μｍｏｌ；≧３．４当量）をもう一部添加した。混合物をさらに室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせて、ほぼ両性イオン形態の生成物を白色のフワフワした固体として得た。収量：３６．８ｍｇ（２７％；３段階；ＴＤ７１１基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～７）：^1H δ_H １．４７（CH_3，ｓ，９Ｈ）；１．６５（CH_3，ｓ，６Ｈ）；２．８５－３．６５（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．９１（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；３．９５（CH_2－ａｒｏｍ、ｂｓ，２Ｈ）；４．５９（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．５１（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝７，$^4J_{HH}$＝２）；７．５９（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝７，$^4J_{HH}$＝２）；７．８９－８．０５（ａｒｏｍ．，ｍ，４Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７０７．３９８８［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{35}H_{51}N_{10}O_6$］$^+$＝７０７．３９８８）。ＥＡ（$C_{35}H_{50}N_{10}O_6$－０．１ＦＡ－２．０H_2O，M_R＝７４７．５）：Ｃ５６．４（５６．７）；Ｈ７．３（７．０）；Ｎ１８．７（１８．５）。

【０６８４】

ＴＤ１１２７の合成：

【０６８５】

【化２２４】



【０６８６】

ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１１１８（５６．９ｍｇ；８１．４μｍｏｌ；１．０当量）をＭｅＣＮ（２ｍＬ）に溶解し、続いてＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の乾燥K_2CO_3（４５．０ｍｇ；３２６μｍｏｌ；４．０当量）およびＴＤ４０６（１６．０ｍｇ；８７．６μｍｏｌ；１．１当量）を添加した。得られた懸濁液を室温で１６時間撹拌した。固体をシリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）で濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１

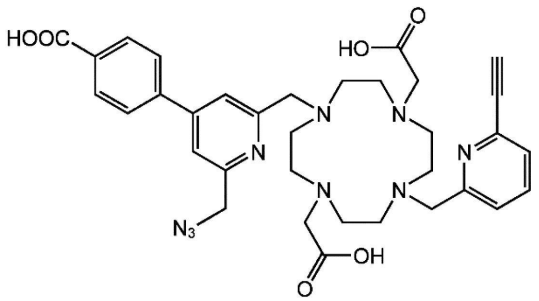
８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で直接精製した。ｔｅｒｔ－ブチル／Ｂｏｃ保護された生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥まで蒸発させ、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物を無色固体としてトリフルオロ酢酸塩／ギ酸塩の混合塩の形態で得た。収量：４９．０ｍｇ（７１％；２段階；ＴＤ１１１８基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～７）：^1H δ_H １．９６－２．１１（CH_2，ｍ，２Ｈ）；２．１４－２．２９（CH_2，ｍ，２Ｈ）；２．８６－３．６３（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，CH_2，ＣＨ，ｍ，１６＋４＋４＋１Ｈ）；３．９０（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；３．９４（CH_2－ａｒｏｍ、ｂｓ，２Ｈ）；４．５９（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．４９－７．５５（ａｒｏｍ．，ｍ，１Ｈ）；７．６０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝２）；７．９２－８．０４（ａｒｏｍ．，ｍ，４Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６３３．３６１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$（理論値［$C_{32}H_{45}N_{10}O_4$］$^+$＝６３３．３６２０）。ＥＡ（$C_{32}H_{44}N_{10}O_4$－１．８ＴＦＡ－０．１ＦＡ，M_R＝８７８．６）：Ｃ５０．９（５０．７）；Ｈ５．５（５．９）；Ｎ１６．６（１６．９）。

【０６８７】

ＴＤ７４２の合成：

【０６８８】

【化２２５】



【０６８９】

ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６３５（９０ｍｇ；１６３μｍｏｌ；１．１当量）をＭｅＣＮ（６ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（８５ｍｇ；６１６μｍｏｌ；４．０当量）を添加した。次に、ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中のＴＤ７３３（５５ｍｇ；１５３μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で１８時間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを結合させ、直接凍結乾燥し、ほぼ両性イオン形態の生成物を白色のフワフワした固体として得た。収量：８７ｍｇ（８０％；２段階；ＴＤ７３３基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～４）：^1H δ_H ２．７６－３．６４（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．６９（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；３．７２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；３．９９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．７７（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．５４－７．７０（ａｒｏｍ、ｍ，３Ｈ）；７．８５（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；７．９６（ａｒｏｍ．，ｄ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．１１（ａｒｏｍ．，ｄ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．３８（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６７０．３０９４［Ｍ＋Ｈ］

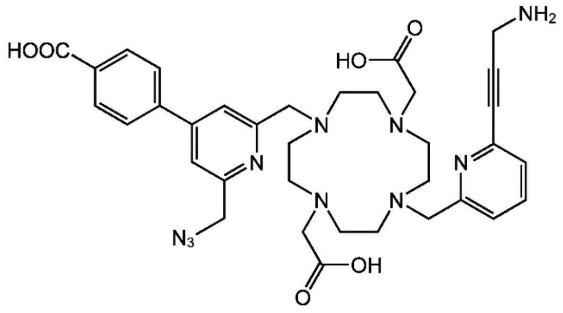
$^{+}$（理論値［$C_{34}H_{40}N_9O_6$］$^{+}$＝６７０．３０９６）。ＥＡ（$C_{34}H_{40}N_9O_6$－０．２ＦＡ－１．６H_2O，M_R＝７０７．８）：Ｃ５８．０（５８．４）；Ｈ６．１（５．９）；Ｎ１７．８（１７．５）。

【０６９０】

ＴＤ７４４の合成：

【０６９１】

【化２２６】



【０６９２】

ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ５３９（８０ｍｇ；１２４μｍｏｌ；１．１当量）をＭｅＣＮ（３ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（６５ｍｇ；４７１μｍｏｌ；４．０当量）を添加した。次に、ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中のＴＤ７３３（４２ｍｇ；１１７μｍｏｌ；１．０当量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で２４時間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨと２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩／ギ酸塩の混合塩の形態でオフホワイトのフワフワした固体として得た。収量：４４ｍｇ（４５％；２段階；ＴＤ７３３基準）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～４）：^{1}H δ_H ２．７１－３．６４（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．７０（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；３．９８（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．１２（CH_2－Ｃ≡Ｃ，ｓ，２Ｈ）；４．７０（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．５０－７．５９（ａｒｏｍ、ｍ，２Ｈ）；７．６３（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，J^{3}_{HH}＝７，J^{4}_{HH}＝２）；７．７８（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；７．９５（ａｒｏｍ．，ｄ，２Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝９）；８．０７（ａｒｏｍ．，ｄ，２Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝９）；８．４２（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６９９．３３５８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{35}H_{43}N_{10}O_6$］$^{+}$＝６９９．３３６２）。ＥＡ（$C_{35}H_{42}N_{10}O_6$－１．０ＴＦＡ－１．３H_2O，M_R＝８３６．２）：Ｃ５３．１（５２．８）；Ｈ５．５（５．８）；Ｎ１６．８（１６．９）。

【０６９３】

ＴＤ７５０の合成：ガラスバイアル（２ｍＬ）中で、ＴＤ７４４－１．０ＴＦＡ－１．３H_2O（１．５ｍｇ；～１．８μｍｏｌ；１．０当量）をホウ酸／ＮａＯＨバッファー水溶液（２００ｍｍ；ｐＨ９．０；９００μＬ；１８０ｍｍｏｌ；～１００当量）に溶解した。次いで、ＭｅＣＮ（９００μＬ）中のＦｍｏｃＣｌ（０．６ｍｇ；～２．３μｍｏｌ；１．３当量）の新たに調製した溶液を加えた。得られた透明な溶液を室温で２時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣで直接精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、ほぼ両性イオン形態の生成物を白色フワフワ固体として得た。収量：０．８ｍｇ（≦４８％　Ｍ－０．２ＦＡ－ｘH_2O；M_R＝９３０．２；１段階；ＴＤ７４４－１．０ＴＦＡ－１．３H_2O基準と仮定

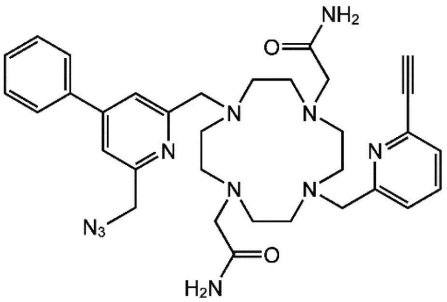
）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：９２１．４０４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{50}H_{53}N_{10}O_8$］$^{+}$＝９２１．４０４２）。

【０６９４】

ＴＤ７７９の合成：

【０６９５】

【化２２７】

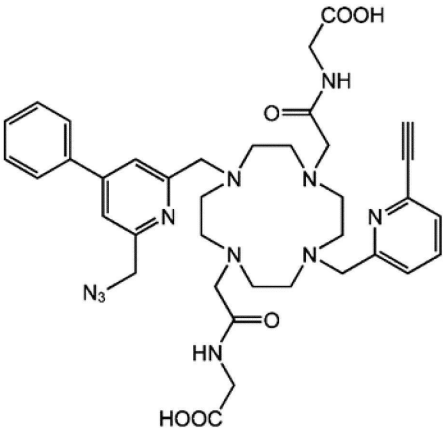


【０６９６】

ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ６４７－０．２ＦＡ－０．９H_2O（１０ｍｇ；１５μｍｏｌ；１．０当量）および塩化アンモニウム（２ｍｇ；３８μｍｏｌ；２．５当量）をＤＭＳＯ（２ｍＬ）に溶解し、ＤＩＰＥＡ（２２μＬ；１２６μｍｏｌ；８．２当量）および固体ＨＡＴＵ（１８ｍｇ；４７μｍｏｌ；３．１当量）を加えた。得られた黄色溶液を室温で１５分間撹拌した。混合物をＦＡ（６μＬ；１６９μｍｏｌ；１０当量）でクエンチし、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮ勾配、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、ほぼ両性イオン形態の生成物を白色フワフワした固体として得た。収量：７ｍｇ（≦７３％　Ｍ－０．１ＦＡ－ｘH_2O；M_R＝６２８．４；１段階；ＴＤ６４７－０．２ＦＡ－０．９H_2O基準と仮定）。ＮＭＲ（D_2O＋ＦＡ，ｐＤ～３）：^{1}H　δ_H　２．８３－３．７４（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｂｍ，１６＋４Ｈ）；３．６５（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；４．１３－４．６８（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｍ４Ｈ）；４．６９（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．５２－７．６６（Ｐｈ，ａｒｏｍ、ｍ，３＋１Ｈ）；７．７１（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８０－７．８８（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；７．９０（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，J^{4}_{HH}＝２）；７．９１（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{+}J_{HH}$＝８）；８．００（ａｒｏｍ．，ｂｓ，１Ｈ）．ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６２４．３５０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（理論値［$C_{33}H_{42}N_{11}O_2$］$^{+}$＝６２４．３５０４）。

【０６９７】

【化２２８】



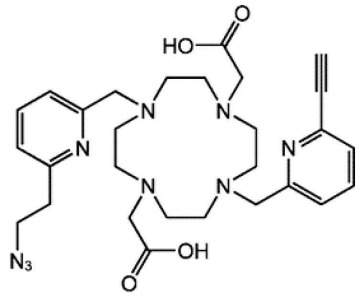
【０６９８】

ＴＤ７７８の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ６４７－０．２ＦＡ－０．９H_2O（１２ｍｇ；１８μｍｏｌ；１．０等量）およびグリシンｔｅｒｔ－ブチルエステ

ル塩酸塩（８ｍｇ；４８μｍｏｌ；２．６等量）をＤＭＳＯ（２ｍＬ）に溶解し、続いてＤＩＰＥＡ（２６μＬ；１４９μｍｏｌ；８．１等量）および固体ＨＡＴＵ（２１ｍｇ；５５μｍｏｌ；３．０等量）を加えた。得られた黄色溶液を室温で２０分間撹拌した。次いで混合物をＦＡ（７μＬ；１８６μｍｏｌ；１０等量）によってクエンチし、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨで２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残留物をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨで２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、ほぼ双性イオン形態の生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：９ｍｇ（６２％；２段階；ＴＤ６４７－０．２ＦＡ－０．９H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５）：^1H δ_H ２．８３－３．９３－（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，Ｃ≡ＣＨ，ｂｍ，１６＋８＋１Ｈ）；４．３５－４．６９（CH_2－ａｒｏｍ．，CH_2－N_3．，ｂｍ，４＋２Ｈ）；７．４９（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．５６－７．７３（Ｐｈ，ａｒｏｍ．，ｍ，３＋１Ｈ）；７．７５－７．９２（Ｐｈ，ａｒｏｍ．，ｍ，２＋２Ｈ）；８．０６（ａｒｏｍ．，ｓ，１Ｈ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７３８．３４７１［Ｍ－Ｈ］$^-$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{37}H_{44}N_{11}O_6$］$^-$＝７３８．３４８２）。ＥＡ（$C_{37}H_{45}N_{11}O_6$－０．１ＦＡ－２．４H_2O，M_R＝７８７．７）：Ｃ５６．６（５５．９）；Ｈ６．４（５．８）；Ｎ１９．６（２０．３）。

【０６９９】

【化２２９】



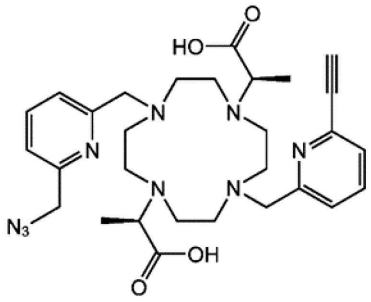
【０７００】

ＴＤ１４０８の合成：ガラスバイアル（２５ｍＬ）中で、ＴＤ６３５（５１ｍｇ；９９μｍｏｌ；１．１等量）をＭｅＣＮ（１ｍＬ）に溶解し、続いて乾燥K_2CO_3（５４ｍｇ；３９１μｍｏｌ；４．４等量）を添加した。次に、ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中のＴＤ１４０６（１７．５ｍｇ；８９μｍｏｌ；１．０等量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を４０℃で１６時間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で精製した。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨで２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残留物をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨで２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、ほぼ双性イオン形態の生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：４１．７ｍｇ（７７％；２段階；ＴＤ１４０６に基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～７）：^1H δ_H ２．７４－４．１６（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，CH_2－ａｒｏｍ．，CH_2－CH_2－N_3，Ｃ≡ＣＨ，ｍ，１６＋４＋４＋４＋１Ｈ）；７．３７－７．４５（ａｒｏｍ．，ｍ，１Ｈ）；７．６５（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８５－７．９３（ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；７．９６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．０６（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，^{4}

J_{HH}＝１）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：５６４．３０４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{28}H_{38}N_9O_4$］$^{+}$＝５６４．３０４１）。ＥＡ（$C_{28}H_{37}N_9O_4$－０．１ＦＡ－２．４H_2O，M_R＝６１１．５）：Ｃ５５．２（５６．０）；Ｈ６．９（６．７）；Ｎ２０．６（１９．８）。

【０７０１】

【化２３０】

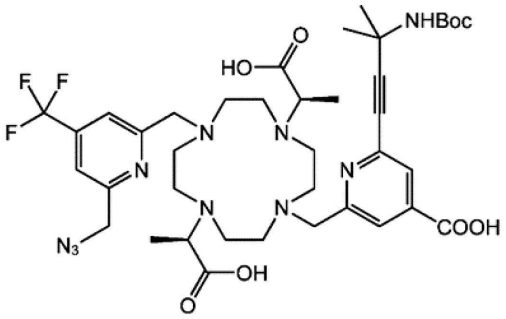


【０７０２】

ＴＤ１３４６の合成：梨型ガラスフラスコ（２５ｍＬ）中で、ＴＤ１３４５（５２．７ｍｇ；８３μｍｏｌ；１．０等量）を６０％ａｑ．ＭｅＣＮ（２．７ｍＬ）に溶解し、続いて、新たに調製したａｑ．ＬｉＯＨ（１．０Ｍ；８３０μＬ；８３０μｍｏｌ；１０等量）を加えた。得られた溶液を室温で５時間撹拌した。混合物をＦＡ（３１μＬ；８２２μｍｏｌ；１０等量）の添加によってクエンチした。得られた溶液を短時間濃縮してＭｅＣＮの大部分を除去し、次いで分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：３５．４ｍｇ（７１％；１段階；ＴＤ１３４５に基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～７）：^{1}H δ_H１．２４－１．４２（CH_3，ｍ，６Ｈ）；２．４４－３．８１（ｍｃ，CH_2－ａｒｏｍ．，Ｃ≡ＣＨ，ｍ，１６＋４＋１Ｈ）；４．４１－４．５３（ＣＨ－CH_3，ｍ，２Ｈ）；４．５６（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．４９（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．６３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．９３（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．９６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．０５（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．１０（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：５７８．３１９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{29}H_{40}N_9O_4$］$^{+}$＝５７８．３１９８）。ＥＡ（$C_{29}H_{39}N_9O_4$－１．２H_2O，M_R＝５９９．３）：Ｃ５８．１（５８．０）；Ｈ７．０（６．５）；Ｎ２１．０（２０．６）。

【０７０３】

【化２３１】



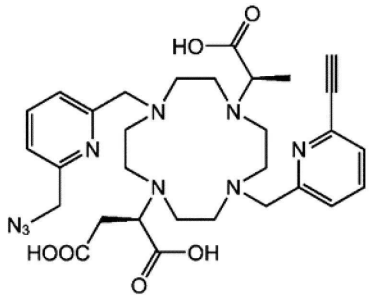
【０７０４】

ＴＤ１４５１の合成：梨型ガラスフラスコ（２５ｍＬ）中で、ＴＤ１４４９（３０２ｍｇ；３３０μｍｏｌ；１．０等量）を６０％ａｑ．ＭｅＣＮ（１７ｍＬ）に溶解し、続いて、新たに調製したａｑ．ＬｉＯＨ（１．０Ｍ；３．３ｍＬ；３．３ｍｍｏｌ；１０等量）を加えた。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。混合物を短時間濃縮してＭｅＣＮの

大部分を除去し、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、ほぼ双性イオン形態の生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：２５７ｍｇ（８７％；１段階；ＴＤ１４４９に基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～３）：^1H δ_H １．３７－１．６０（CH_3－Ｃ－Ｏ，CH_3－ＣＨ，ｍ，９＋６Ｈ）；１．６７（CH_3－Ｃ－Ｎ，ｓ，６Ｈ）；２．６６－４．３０（ｍｃ，CH_2－ａｒｏｍ．，ＣＨ－CH_3，ｍ，１６＋４＋２Ｈ）；４．６８（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．８０（ａｒｏｍ．，ｓ，１Ｈ）；７．９２（ａｒｏｍ．，ｓ，１Ｈ）；７．９８（ａｒｏｍ．，ｓ，１Ｈ）；８．０２（ａｒｏｍ．，ｓ，１Ｈ）。^{19}F δ_F－６４．４４（ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８４７．４０７０［Ｍ＋Ｈ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{39}H_{54}N_{10}O_8F_3$］$^+$＝６３４．３８２４）。ＥＡ（$C_{39}H_{53}N_{10}O_8F_3$－０．１ＦＡ－２．７H_2O，M_R＝９００．１）：Ｃ５２．２（５３．１）；Ｈ６．６（６．２）；Ｎ１５．６（１５．５）；６．３（５．４）。

【０７０５】

【化２３２】



【０７０６】

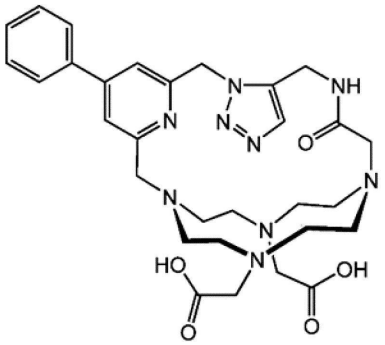
ＴＤ１５０４の合成：ガラスバイアル（２５ｍＬ）中で、ＴＤ１５００（１１．９ｍｇ；１８μｍｏｌ；１．０等量）をＭｅＣＮ（８００μＬ）およびH_2O（５５０μＬ）に溶解し、続いて、新たに調製したａｑ．ＬｉＯＨ（１．０Ｍ；２６３μＬ；２６３μｍｏｌ；１５等量）を加えた。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。混合物をＦＡ（８μＬ；２１２μｍｏｌ；１２等量）の添加によってクエンチした。得られた溶液をH_2O（２ｍＬ）で希釈し、次いで分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、遊離塩基の形態の生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：８．９ｍｇ（～７７％　Ｍ－２H_2O；M_R＝６５７．７；２段階；ＴＤ１５００に基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～３）：^1H δ_H １．２８－１．４５（CH_3，ｍ，３Ｈ）；２．４９－３．７０（ｍｃ，ＣＨ－CH_3，ＣＨ－CH_2，CH_2－ａｒｏｍ．，ｍ，１６＋１＋３＋４Ｈ）；３．７６（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；４．３５－４．５１（CH_2－N_3，ｍ，２Ｈ）；７．６９（ａｒｏｍ．，ｄｄ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．９８（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．０５－８．２１（ａｒｏｍ．，ｍ，３Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：６２２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{30}H_{40}N_9O_6$］$^+$＝６２２．３）。

【０７０７】

〔実施例５：（トリアゾール基で架橋された）かご型大環状リガンドの合成〕

【０７０８】

【化２３３】

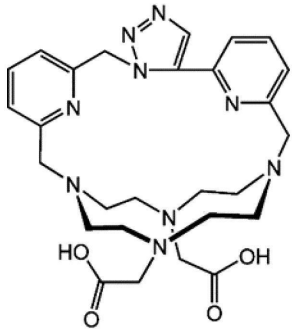


【０７０９】

ｃｚ－ＴＤ４２５の合成：ＴＤ４２５の合成中に副生成物として、ほぼ双性イオンの形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：３ｍｇ（≦１％　Ｍ－０．１ＦＡ－ｘＨ$_2$Ｏ；Ｍ$_R$＝６０９．９；３段階；２－クロロ－Ｎ－（プロプ－２－イン－１－イル）アセトアミドに基づくと仮定）。ＮＭＲ（Ｄ$_2$Ｏ，ｐＤ～３）：^{1}Ｈδ$_H$２．５２－５．２０（ｍｃ，ＣＨ$_2$－ＣＯ，ＣＨ$_2$－ＮＨ－ＣＯ－ＣＨ$_2$，ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｂｍ，１６＋４＋４＋２Ｈ）；６．２４（ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$、ｂｓ，２Ｈ）；７．５６－７．７２（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．８８（ＣＨ－Ｎ$_3$，ｓ，１Ｈ）；７．８８－７．９４（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；８．３３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{4}Ｊ$_{HH}$＝２）；８．７３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{4}Ｊ$_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６０６．３１４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{30}$Ｈ$_{40}$Ｎ$_9$Ｏ$_5$］$^+$＝６０６．３１４７）。

【０７１０】

【化２３４】

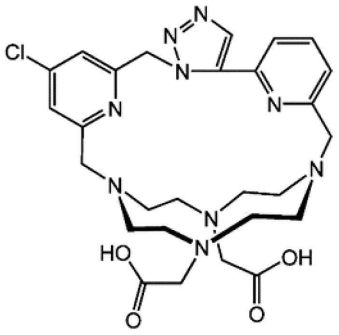


【０７１１】

ｃｚ－ＴＤ５５６の合成：ＴＤ５５６の合成中に副生成物としてトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：９ｍｇ（～２％；２段階；ＴＤ６３５に基づく）。ＮＭＲ（Ｄ$_2$Ｏ，ｐＤ～３）：^{1}Ｈδ$_H$２．５４－４．０６（ｍｃ，ＣＨ$_2$－ＣＯ，ｂｍ，１６＋４Ｈ）；４．５９（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；５．０２（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；５．８６（ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$，ｂｓ，２Ｈ）；７．６７（ａｒｏｍ．，ｂｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）；７．７０（ａｒｏｍ．，ｂｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）；７．８３（ａｒｏｍ．，ｂｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）；７．８７（ａｒｏｍ．，ｂｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）；８．１４（ａｒｏｍ．，ｂｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）；８．１６（ＣＨ－Ｎ$_3$，ｂｓ，１Ｈ）；８．１７（ａｒｏｍ．，ｂｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：５５０．２８８９［Ｍ＋Ｈ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{27}$Ｈ$_{36}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$］$^+$＝５５０．２８８５）。ＥＡ（Ｃ$_{27}$Ｈ$_{35}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$－２．７ＴＦＡ－０．５Ｈ$_2$Ｏ，Ｍ$_R$＝８６６．４）：Ｃ４４．９（４４．８）；Ｈ４．５（４．８）；Ｎ１４．５（１４．８）。

【０７１２】

【化２３５】

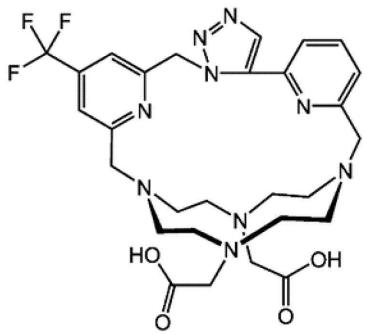


【０７１３】

ｃｚ－ＴＤ７６４の合成：ＴＤ７６４の合成中に副生成物としてトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：９ｍｇ（～２％；２段階；ＴＤ６３５に基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～３）：^{1}H δ_H ２．４８－３．９４（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｂｍ，１６＋４Ｈ）；４．５７（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；５．００（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；５．９４（CH_2－N_3，ｂｓ，２Ｈ）；７．６４（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．７９（ａｒｏｍ．，ｓ，１Ｈ）；７．８４（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．９２（ａｒｏｍ．，ｓ，１Ｈ）；８．１４（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．１５（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：５８２．２３４４［Ｍ－Ｈ］$^{-}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{27}H_{33}N_9O_4Cl_1$］$^{-}$＝５８２．２３５０）。ＥＡ（$C_{27}H_{34}N_9O_4Cl_1$－１．８ＴＦＡ－３．３H_2O，M_R＝８４８．７）：Ｃ４３．３（４３．３）；Ｈ５．０（４．５）；Ｎ１４．９（１４．５）；Ｃｌ４．２（４．２）；Ｆ１２．１（１２．０）。

【０７１４】

【化２３６】

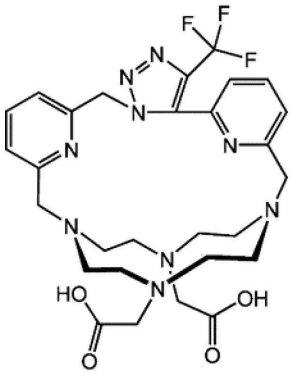


【０７１５】

ｃｚ－ＴＤ１０６３の合成：ＴＤ１１１３の合成中に副生成物としてトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：１．７ｍｇ。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～３）：^{1}H δ_H ２．５７－３．８４（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；４．７０（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）；４．９９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；６．０３（CH_2－N_3，ｂｓ，２Ｈ）；７．６５（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．８６（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．０５（ａｒｏｍ．，ｓ，１Ｈ）；８．１２－８．１８（ａｒｏｍ．，ＣＨ－N_3，ｍ，１＋１Ｈ）；８．１９（ａｒｏｍ．，ｓ，１Ｈ）。^{19}F δ_F－６５．８２（ｓ）。ＮＭＲ（１０％H_2O，ｐＨ７．０において、～５０ｍＭ ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭ ｃｚ－ＴＤ１０６３）：^{19}F δ_F－６５．６６（ｓ；$\Delta H_{1/2}$＝４．６Ｈｚ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６１８．２７５４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{29}H_{35}N_9O_4F_3$］$^{+}$＝６１８．２７５９）。

【０７１６】

【化２３７】

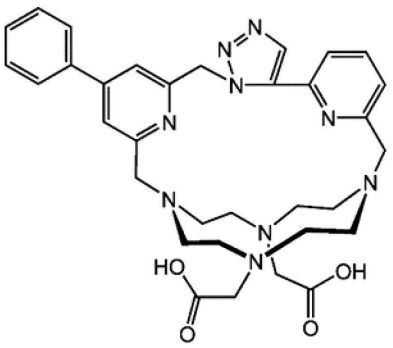


【０７１７】

ＴＤ１１８８の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ７１１（７０．０ｍｇ；１２８μｍｏｌ；１．０等量）をＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）に溶解し、続いて、乾燥K_2CO_3（７１ｍｇ；５１４μｍｏｌ；４．０等量）を加えた。次いでＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）にＴＤ１１７８（３１ｍｇ；１４１μｍｏｌ；１．１等量）の溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で７日間撹拌した。シリンジマイクロフィルター（ＰＴＦＥ）を用いて固体を濾別し、濾液を蒸発乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で精製した。ｔｅｒｔ－ブチル保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固し、ＭｅＯＨで２回共蒸発させてＭｅＣＮの大部分を除去した。残留物をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固し、ＭｅＯＨで２回共蒸発させてＴＦＡの大部分を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、双性イオン形態の生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：９．５ｍｇ（１０％；２段階；ＴＤ７１１に基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５）：^1H δ_H２．１１－４．００（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｂｍ，１６＋４Ｈ）；４．５２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；４．８８－６．５８（CH_2－ａｒｏｍ．，CH_2－N_3，ｂｍ，４Ｈ）；７．６６（ａｒｏｍ．，ｂｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．６８（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．７５（ａｒｏｍ．，ｂｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．８５（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．０８（ａｒｏｍ．，ｂｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．１６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。^{19}F δ_F－５９．３５（ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６１８．２７５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{28}H_{35}N_9O_4F_3$］$^+$＝６１８．２７５９）。ＥＡ（$C_{28}H_{34}N_9O_4F_3$－０．２ＴＦＡ－０．４ＦＡ－４．３H_2O，M_R＝７３６．３）：Ｃ４７．０（４６．６）；Ｈ６．０（５．６）；Ｎ１７．１（１６．８）；Ｆ９．３（１０．１）。

【０７１８】

【化２３８】

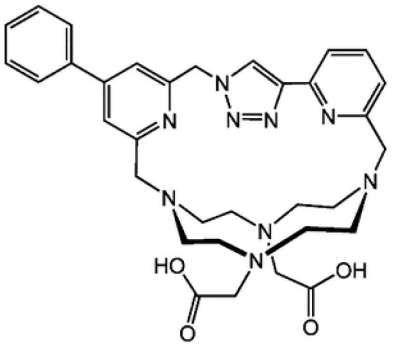


【０７１９】

ＴＤ６５０の合成：ガラスバイアル（４０ｍＬ）中で、ＴＤ６４７－０．２ＦＡ－０．９H_2O（１３０ｍｇ；２００μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（２０ｍＬ）に溶解し、続いて、ａｑ．クエン酸（１００ｍＭ；２０ｍＬ；２．０ｍｍｏｌ；１０等量）を加えてｐＨ２．４とした。次いで、得られた混合物を８０℃で２日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：１０９ｍｇ（７７％；１段階；ＴＤ６４７－０．２ＦＡ－０．９H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５，９５℃）：^1H δ$_H$２．６９－３．６３（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；４．２２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）；４．５８（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）；６．２２（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．６１（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．６０－７．６７（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．８３（ａｒｏｍ．，ｓ，１Ｈ）；７．８５（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８６－７．９２（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；８．００（ａｒｏｍ．，ｓ，１Ｈ）；８．１１（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．２１（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）。^{13}C {^1H} δ$_C$４８．５（ｍｃ，ｓ）；４９．９（ｍｃ，ｓ）；５０．２（ｍｃ，ｓ）；５０．４（ｍｃ，ｓ）；５３．４（CH_2－N_3，ｓ）；５５．６（CH_2－ＣＯ，ｓ）；５７．８（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；５９．２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；１２２．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２４．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２５．４（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２５．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２７．８（Ｐｈ，ｓ）；１２９．９（Ｐｈ，ｓ）；１３０．７（Ｐｈ，ｓ）；１３４．５（ＣＨ－N_3，ｓ）；１３７．０（Ｐｈ，ｓ）；１３８．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３９．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４７．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５２．３（ａｒｏｍ．，ｂｓ）；１５３．６（ａｒｏｍ．，ｂｓ）；１５３．８（ａｒｏｍ．，ｂｓ）；１５６．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１７２．６（ＣＯ，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６２６．３２００［Ｍ＋Ｈ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{40}N_9O_4$］$^+$＝６２６．３１９８）。ＥＡ（$C_{33}H_{39}N_9O_4$－０．９ＦＡ－２．０H_2O，M_R＝７０３．２）：Ｃ５７．９（５８．３）；Ｈ６．４（５．９）；Ｎ１７．９（１７．５）。

【０７２０】

【化２３９】



【０７２１】

ＴＤ８７１の合成：ガラスバイアル（４０ｍＬ）中で、ＴＤ６４７－１．３ＴＦＡ（７８．０ｍｇ；１０３μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（３４ｍＬ）に溶解し、続いて、ａｑ．Ｂｏｒａｔｅ／ＣｓＯＨバッファー（２００ｍＭ；ｐＨ９．０；６．０ｍＬ；１．２ｍｍｏｌ；～１２等量）を加えた。次いで、得られた混合物を８０℃で６日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：４９．３ｍｇ（７０％；１段階；ＴＤ６４７－１．３ＴＦＡに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５，９５℃）：^{1}

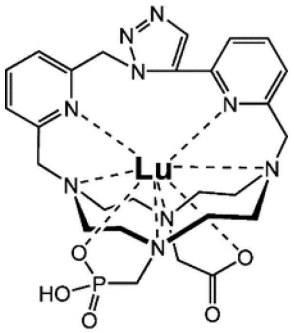
Hδ$_H$2．93－3．56（mc，CH_2－CO，m，16＋4H）；4．41（CH_2－arom．，s，2H）；4．49（CH_2－arom．，s，2H）；6．00（CH_2－N_3，s，2H）；7．54（arom．，dd，1H，$^3J_{HH}$＝7，$^4J_{HH}$＝2）；7．56－7．66（Ph，m，3H）；7．77（arom．，d，1H，$^4J_{HH}$＝1）；7．79－7．87（Ph，m，2H）；7．94（arom．，d，1H，$^4J_{HH}$＝1）；8．05（arom．，dd，1H，$^3J_{HH}$＝8，$^4J_{HH}$＝2）；8．07（arom．，dd，1H，$^3J_{HH}$＝8，$^3J_{HH}$＝7）；8．93（CH－N_3，s，1H）。$^{13}C\{^1H\}$ δ_C50．0（mc，s）；50．7（mc，bs）；52．0（mc，s）；52．3（mc，s）；54．8（CH_2－N_3，s）；56．6（CH_2－CO，s）；59．9（CH_2－arom．，s）；60．2（CH_2－arom．，bs）；121．2（arom．，s）；121．7（arom．，s）；123．3（arom．，s）；124．5（arom．，s）；127．0（CH－N_3，s）；127．7（Ph，s）；129．9（Ph，s）；130．5（Ph，s）；137．1（Ph，s）；140．2（arom．，s）；148．0（arom．，s）；150．3（arom．，s）；151．7（arom．，s）；152．5（arom．，bs）；154．9（arom．，s）；155．0（arom．，s）；174．4（CO、s）。ESI－HRMS：626．3199［M＋H］$^+$（theor．［$C_{33}H_{40}N_9O_4$］$^+$＝626．3198）。EA（$C_{33}H_{39}N_9O_4$－0．6FA－2．3H_2O，M_R＝696．8）：C58．1（57．9）；H6．5（6．2）；N18．1（18．2）。

【0722】

〔実施例6：配位化合物の合成〕

【0723】

【化240】



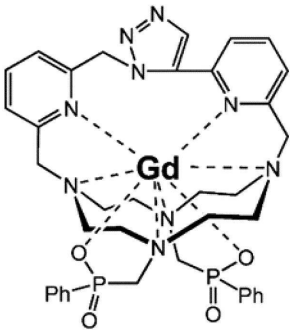
【0724】

TD734の合成：ガラスバイアル（20mL）中で、TD714－0．1FA－xH_2O（6mg；～10μmol；1．0等量）をH_2O（4mL）に溶解し、続いて、aq．MOPS／NaOHバッファー（500mM；pH7．0；100mL；500μmol；～50等量）およびaq．$LuCl_3$（100mM；110μL；11μmol；～1．1等量）を加え、混合物を80℃で16時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（RC）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取HPLC（C18；H_2O－MeCNグラジエント、FA添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をギ酸塩の形態で2つのジアステレオ異性体の混合物（～11：1）として白色のふわふわした固体として得た。収量：5mg（≦61％［M］$^+$［FA］$^-$－xH_2O；M_R＝803．6；1段階；TD714－0．1FA－xH_2Oに基づくと仮定）。NMR（D_2O、pD～4、主要異性体のシグナル）：^1H δ_H2．50－3．82（mc，CH_2－CO，CH_2－P，m，16＋2＋1H）；3．85－4．00（CH_2－arom．，CH_2－P，m，1＋1H）；4．10（CH_2－arom．，d，1H，$^2J_{HH}$＝16）；4．23（CH_2－arom．，d，1H，$^2J_{HH}$＝15）；4．99（CH_2－arom．，d，1H，$^2J_{HH}$＝15）；5．53（CH_2－N_3，d，1H，$^2J_{HH}$＝15）；7．56（

CH_2-N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；７．６７（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．７３（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８１（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝２）；７．８３（$CH-N_3$，ｓ，１Ｈ）；７．９８（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝２）；７．１８（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．２０（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．３５（ＦＡ，ｓ，１Ｈ）。$^{13}C\{^1H\}$ δ_C４８．９（ｍｃ，ｓ）；５１．３（ｍｃ，ｓ）；５１．６（CH_2-P，ｄ，$^1J_{CP}$＝７３）；５２．０（ｍｃ，ｓ）；５２．３（ｍｃ，ｓ）；５３．４（ｍｃ，ｓ）；５３．５（CH_2-N_3，ｓ）；５３．６（ｍｃ，ｓ）；５５．０（ｍｃ，ｓ）；５６．３（ｍｃ，ｓ）；５９．７（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；６０．０（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；６１．０（CH_2-CO，ｓ）；１２５．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２７．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２８．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３０．４（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３６．４（$CH-N_3$、ｓ）；１３８．７（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４２．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４２．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４６．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５６．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５７．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５８．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１６９．５（ＦＡ，ｓ）；１７８．２（ＣＯ，ｓ）。$^{31}P\{^1H\}$ δ_P１７．８（ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７５８．１８２２［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{26}H_{34}N_9O_5P_1Lu_1$］$^+$＝７５８．１８２３）。

【０７２５】

【化２４１】

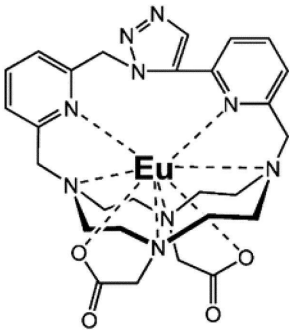


【０７２６】

ＴＤ９２５の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ９２１－４．６H_2O（６．１ｍｇ；７．４μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１８ｍＬ）およびｉ－ＰｒＯＨ（１ｍＬ）に溶解し、続いて、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；４００μＬ；２００μｍｏｌ；２７等量）およびａｑ．$GdCl_3$（１００ｍＭ；９５μＬ；９．５μｍｏｌ；１．３等量）を加え、混合物を８０℃で７日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２．５ｍｇ（≦３３％［Ｍ］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－ｘH_2O；M_R＝１０１０．０；１段階；ＴＤ９２１－４．６H_2Oに基づくと仮定）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８９７．２１５８［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{37}H_{43}N_9O_4P_2Gd_1$］$^+$＝８９７．２１４９）。

【０７２７】

【化２４２】

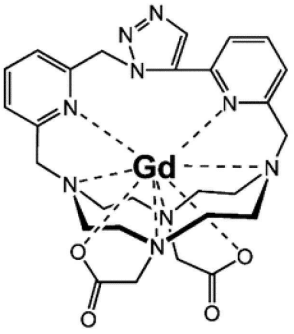


【０７２８】

ＴＤ５６０の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ５５６－０．１ＦＡ－１．６Ｈ$_2$Ｏ（３９ｍｇ；６９μｍｏｌ；１．０等量）をＨ$_2$Ｏ（１５ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；３．４０ｍＬ；１．７０ｍｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．ＥｕＣｌ$_3$（１００ｍＭ；７４５μＬ；７５μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２４ｍｇ（４３％；１段階；ＴＤ５５６－０．１ＦＡ－１．６Ｈ$_2$Ｏに基づく）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７００．１８６７［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{27}$Ｈ$_{33}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$Ｅｕ$_1$］$^+$＝７００．１８６２）。ＥＡ（［Ｃ$_{27}$Ｈ$_{33}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$Ｅｕ$_1$］$^+$［ＦＡ］$^-$－４．５Ｈ$_2$Ｏ，Ｍ$_R$＝８２５．７）：Ｃ４０．７（４０．７）；Ｈ５．２（４．８）；Ｎ１５．３（１５．０）；Ｅｕ１８．４（１７．７）。

【０７２９】

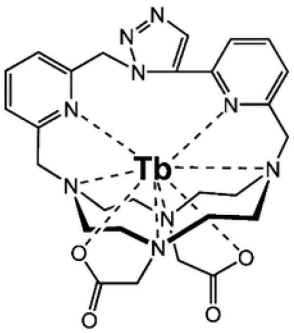
【化２４３】



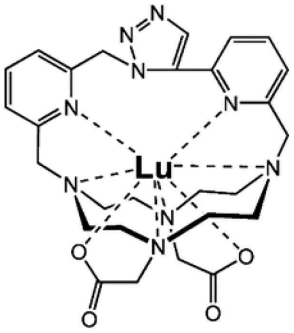
【０７３０】

ＴＤ５６１の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ５５６－０．１ＦＡ－１．６Ｈ$_2$Ｏ（４０ｍｇ；６９μｍｏｌ；１．０等量）をＨ$_2$Ｏ（１５ｍＬ）に溶解し、続いてａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；３．４０ｍＬ；１．７０ｍｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．ＧｄＣｌ$_3$（１００ｍＭ；７４５μＬ；７５μｍｏｌ；１．１等量）を添加し、混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２４ｍｇ（４２％；１段階；ＴＤ５５６－０．１ＦＡ－１．６Ｈ$_2$Ｏに基づく）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７０５．１８９３［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{27}$Ｈ$_{33}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$Ｇｄ$_1$］$^+$＝７０５．１８９１）。ＥＡ（［Ｃ$_{27}$Ｈ$_{33}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$Ｇｄ$_1$］$^+$［ＦＡ］$^-$－４．６Ｈ$_2$Ｏ，Ｍ$_R$＝８３２．８）：Ｃ４０．４（４０．８）；Ｈ５．２（４．９）；Ｎ１５．１（１５．５）；Ｇｄ１８．９（１８．１）。

【０７３１】
【化２４４】



【０７３２】
ＴＤ５６２の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ５５６－０．１ＦＡ－１．６H_2O（４０ｍｇ；６９μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１５ｍＬ）に溶解し、続いてａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；３．４０ｍＬ；１．７０ｍｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$TbCl_3$（１００ｍＭ；７４５μＬ；７５μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２７ｍｇ（４７％；１段階；ＴＤ５５６－０．１ＦＡ－１．６H_2Oに基づく）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７０６．１９０６［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{27}H_{33}N_9O_4Tb_1$］$^+$＝７０６．１９０３）。ＥＡ（［$C_{27}H_{33}N_9O_4Tb_1$］$^+$［ＦＡ］$^-$－４．７H_2O，M_R＝８３６．２）：Ｃ４０．２（４０．５）；Ｈ５．２（４．９）；Ｎ１５．１（１４．７）；Ｔｂ１９．０（１８．７）。
【０７３３】
【化２４５】

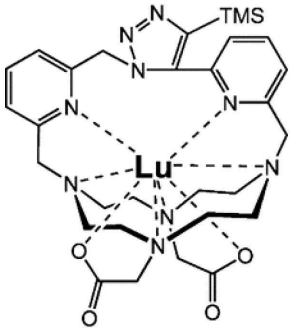


【０７３４】
ＴＤ１０６９の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ５５６－０．１ＦＡ－１．６H_2O（２０．８ｍｇ；３５．７μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１７ｍＬ）に溶解し、続いてａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；１．８０ｍＬ；９００μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$LuCl_3$（１００ｍＭ；４００μＬ；４０．０μｍｏｌ；１．１等量）を添加し、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２６．６ｍｇ（８２％；１段階；ＴＤ５５６－０．１ＦＡ－１．６H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～３）：^1H δ_H２．６４－３．８２（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．９５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．１５（CH_2－ａｒｏｍ

．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；４．２９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．８５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；５．６０（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．１０（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．７３（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８５（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８８（CH－N_3，ｓ，１Ｈ）；８．０２（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；８．２５（ａｒｏｍ．，ｔ，１＋１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７２２．２０６０［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{27}H_{33}N_9O_4Lu_1$］$^{+}$＝７２２．２０５８）。ＥＡ（［$C_{27}H_{33}N_9O_4Lu_1$］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－０．３ＴＦＡ－２．４H_2O，M_R＝９１３．０）：Ｃ３８．９（３８．７）；Ｈ４．２（３．８）；Ｎ１３．８（１３．７）；Ｌｕ１９．２（１６．５）。

【０７３５】

【化２４６】



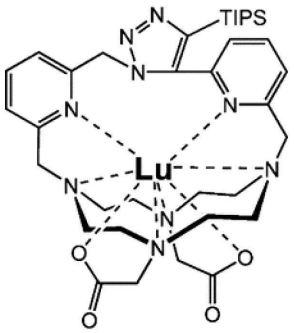
【０７３６】

ＴＤ７５１の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ７１８－２．６H_2O（１４ｍｇ；２１μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１８ｍＬ）に溶解し、続いてａｑ．ＭＥＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ５．２；１．３０ｍＬ；６５０μｍｏｌ；３１等量）およびａｑ．$LuCl_3$（１００ｍＭ；２３６μＬ；２４μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０℃で３時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：１３ｍｇ（６５％；１段階；ＴＤ７１８－２．６H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～６）：^{1}H δ_H０．１０（CH_3，ｓ，９Ｈ）；２．６１－３．８３（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．９４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．２４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；４．２４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．８４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；５．５４（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；６．９２（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．７０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．７５（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８５（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．９８（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；８．２２（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．２６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．４５（ＦＡ，ｓ，１Ｈ）。$^{13}C\{^{1}H\}$ δ_C－１．８５（CH_3，ｓ）；４８．４（ｍｃ，ｓ）；４８．７（ｍｃ，ｓ）；５０．７（ｍｃ，ｓ）；５１．９（ｍｃ，ｓ）；５２．０（CH_2－N_3，ｓ）；５３．２（ｍｃ，ｓ）；５３．８（ｍｃ，ｓ）；５４．４（ｍｃ，ｓ）；５５．５（ｍｃ，ｓ）；５８．４（CH_2－ＣＯ，ｓ）；５９．０（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；５９．１（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；６０．９（CH_2－ＣＯ，ｓ）；１２５．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２６．７（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２８．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３０．４（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４１．４（ａｒｏｍ．，

ｓ）；１４２．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４２．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４６．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４７．５（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５５．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５７．７（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５８．７（ａｒｏｍ．，ｓ）；１７１．０（ＦＡ、ｓ）；１７６．８（ＣＯ、ｓ）；１７８．６（ＣＯ、ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７９４．２４４５［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{30}H_{41}N_9O_4Si_1Lu_1$］$^{+}$＝７９４．２４５３）。ＥＡ（［$C_{30}H_{41}N_9O_4Si_1Lu_1$］$^{+}$［ＦＡ］$^{-}$－６．６$H_2O$，$M_R$＝９５８．７）：Ｃ３８．８（３９．０）；Ｈ５．８（５．３）；Ｎ１３．１（１３．０）；Ｓｉ２．９（３．０）；Ｌｕ１８．２（１７．４）。

【０７３７】

【化２４７】



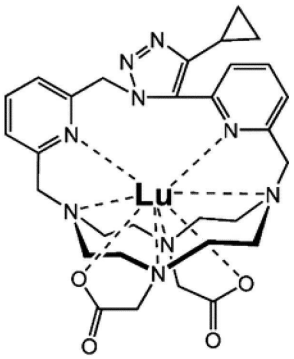
【０７３８】

ＴＤ７３７の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ７２８－２．６H_2O（１５ｍｇ；２０μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１７ｍＬ）に溶解し、続いてａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２．００ｍＬ；１．００ｍｍｏｌ；５０等量）およびａｑ．$LuCl_3$（１００ｍＭ；２２０μＬ；２２μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０℃で５日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：１２ｍｇ（５８％；１段階；ＴＤ７２８－２．６H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５）：δ_H０．９６（ｉ－Ｐｒ，ｄ，９Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；０．９９（ｉ－Ｐｒ，ｄ，９Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；１．２６（ｉ－Ｐｒ，ｈｅｐｔ，３Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；２．６２－３．８４（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；４．０５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）；４．２９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１７）；４．８８（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１７）；５．４３（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；６．７４（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．６７（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８２（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８３（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．９４（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；８．２０（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．２２（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．４３（ＦＡ，ｓ，１Ｈ）。$^{13}C\{^{1}H\}$ δ_C１２．１（ｉ－Ｐｒ，ｓ）；１８．８（ｉ－Ｐｒ，２×ｓ）；４７．９（ｍｃ，ｂｓ）；５０．０（ｍｃ，ｂｓ）；５０．４（ｍｃ，ｂｓ）；５２．２（ｍｃ，ｂｓ）；５３．０（CH_2－N_3，ｓ）；５４．０（ｍｃ，ｓ）；５５．２（ｍｃ，ｓ）；５７．２（ｍｃ，ｓ）；５７．６（ｍｃ，ｓ）；５９．３（CH_2－ＣＯ，ｓ）；６０．０（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；６２．３（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ）；６４．０（CH_2－ＣＯ，ｓ）；１２６．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２７．４（ａｒｏｍ．、ｓ）；１２８．９（ａｒｏｍ．、ｓ）；１３０．８（ａｒｏｍ．、ｓ）；１４１．６（ａｒｏｍ．、ｓ）；１４３．３（ａｒｏｍ．、ｓ）；１４３．８（ａｒｏｍ．、ｓ）；１４４．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４７．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５６．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５

８．４（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５９．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１７１．５（ＦＡ，ｓ）；１７８．０（ＣＯ，ｓ）；１７９．１（ＣＯ，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８７８．３３９６［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{36}H_{53}N_{9}O_{4}Si_{1}Lu_{1}$］$^{+}$＝８７８．３３９２）。ＥＡ（［$C_{36}H_{53}N_{9}O_{4}Si_{1}Lu_{1}$］$^{+}$［ＦＡ］$^{-}$－５．９$H_{2}O$，$M_{R}$＝１０３０．２）：Ｃ４３．１（４３．４）；Ｈ１２．２（１１．８）；Ｎ１２．２（１１．８）；Ｓｉ２．７（２．９）；Ｌｕ１７．０（１６．９）。

【０７３９】

【化２４８】

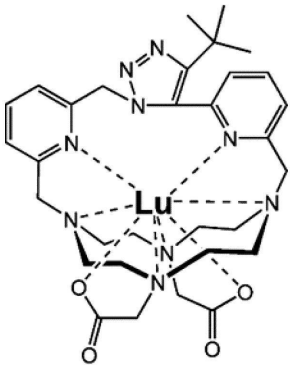


【０７４０】

ＴＤ９４６の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ９４３－１．５$H_{2}O$（２８．１ｍｇ；４５．６μｍｏｌ；１．０等量）を$H_{2}O$（１６ｍＬ）に溶解し、続いてａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；３．００ｍＬ；１．５０ｍｍｏｌ；３３等量）およびａｑ．$LuCl_{3}$（１００ｍＭ；５４０μＬ；５４μｍｏｌ；１．２等量）を加え、混合物を８０℃で３日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；$H_{2}O$－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：３２．６ｍｇ（７７％；１段階；ＴＤ９４３－１．５$H_{2}O$に基づく）。ＮＭＲ（$D_{2}O$，ｐＤ～５）：δ_{H}０．６９－０．９４（CH_{2}－ＣＨ，ｍ，２Ｈ）；０．９４－１．０７（CH_{2}－ＣＨ，ｍ，２Ｈ）；１．６５（CH_{2}－ＣＨ，ｔｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{3}J_{HH}$＝５）；２．５８－３．８６（ｍｃ，CH_{2}－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．９７（CH_{2}－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．１９（CH_{2}－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；４．２９（CH_{2}－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．８７（CH_{2}－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；５．５３（CH_{2}－N_{3}，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；６．９９（CH_{2}－N_{3}，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．７３（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８６（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．９３（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．９９（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；８．２４（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．２９（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７６２．２３７５［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{30}H_{37}N_{9}O_{4}Lu_{1}$］$^{+}$＝７６２．２３７１）。ＥＡ（［$C_{30}H_{37}N_{9}O_{4}Lu_{1}$］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－０．２ＴＦＡ－１．８$H_{2}O$，$M_{R}$＝９３０．８）：Ｃ４１．８（４２．２）；Ｈ４．４（４．２）；Ｎ１３．５（１３．１）；Ｆ７．３（７．０）。

【０７４１】

【化２４９】

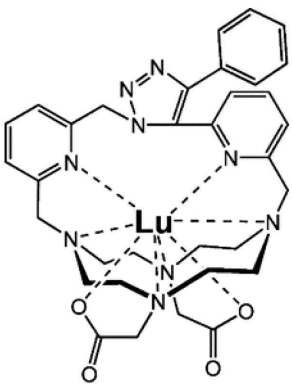


【０７４２】

ＴＤ９６１の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ９５９－１．５H_2O（１４．７ｍｇ；２３．０μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１６ｍＬ）に溶解し、続いてａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；１．５０ｍＬ；０．７５ｍｍｏｌ；３３等量）およびａｑ．ＬｕCl_3（１００ｍＭ；２８０μＬ；２８μｍｏｌ；１．２等量）を加え、混合物を８０℃で３日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２０．１ｍｇ（９０％；１段階；ＴＤ９５９－１．８H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～４）：δ_H１．１８（CH_3，ｓ，９Ｈ）；２．６４－３．８６（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；４．０１（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．１６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．３５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１７）；４．８７（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１７）；５．４８（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；６．６６（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；７．７０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８４（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８７（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．９３（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；８．２２（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．２６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７７８．２６８５［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{31}H_{41}N_9O_4Lu_1$］$^+$＝７７８．２６８４）。ＥＡ（［$C_{31}H_{41}N_9O_4Lu_1$］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－０．２ＴＦＡ－３．０H_2O，M_R＝９６８．５）：Ｃ４１．４（４１．５）；Ｈ４．９（４．６）；Ｎ１３．０（１２．７）；Ｆ７．１（７．４）。

【０７４３】

【化２５０】

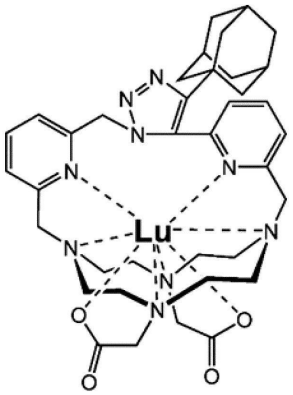


【０７４４】

ＴＤ９５１の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ９４４－１．５H_2O（１４．４ｍｇ；２２．１μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１８ｍＬ）に溶解し、続いてａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；１．２０ｍＬ；６００μｍｏｌ；２７等量）およびａｑ．$LuCl_3$（１００ｍＭ；２６５μＬ；２６．５μｍｏｌ；１．２等量）を加え、混合物を８０℃で４日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：１７．４ｍｇ（８０％；１段階；ＴＤ９４４－１．５H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～２）：δ_H２．６９－３．８８（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．９７（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．１６－４．３６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；４．８８（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１７）；５．５１（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；６．９７（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；７．１６－７．２５（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；７．２８－７．４１（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．４９（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．７３（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８３（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；８．０３（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；８．０６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．２５（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７９８．２３７９［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{37}N_9O_4Lu_1$］$^+$＝７９８．２３７１）。ＥＡ（［$C_{33}H_{37}N_9O_4Lu_1$］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－０．２ＴＦＡ－３．０H_2O，M_R＝９８８．５）：Ｃ４３．０（４３．０）；Ｈ４．４（４．３）；Ｎ１２．８（１２．６）；Ｆ６．９（６．９）。

【０７４５】

【化２５１】



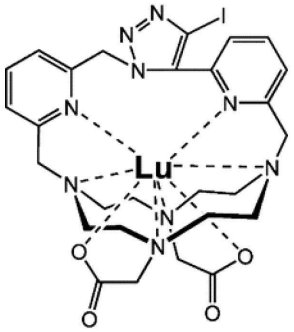
【０７４６】

ＴＤ９９４の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ９９２－０．３ＦＡ－１．９H_2O（４１．６ｍｇ；５６．８μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１６ｍＬ）に溶解し、続いてａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２．８５ｍＬ；１．４３ｍｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$LuCl_3$（１００ｍＭ；６２５μＬ；６２．５μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０℃で８日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：５２．３ｍｇ（８６％；１段階；ＴＤ９９２－０．３ＦＡ－１．９H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～４）：δ_H１．５２－１．７８（Ａｄｍ．，ｍ，９Ｈ）；１．８０－１．９５（Ａｄｍ．，ｍ，６Ｈ）；２．６０－３．８３（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．９９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．１１（CH_2－ａｒｏｍ．，

ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．３３（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１７）；４．８４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１７）；５．４３（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；６．５８（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．６６（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．８０（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．８８－７．９２（ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；８．１８（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．２２（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８５６．３１５４［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{37}H_{47}N_9O_4Lu_1$］$^{+}$＝８５６．３１５３）。ＥＡ（［$C_{37}H_{47}N_9O_4Lu_1$］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－０．４ＴＦＡ－３．０H_2O，M_R＝１０６９．４）：Ｃ４４．７（４４．３）；Ｈ５．０（４．６）；Ｎ１１．８（１１．５）；Ｆ７．５（７．４）；Ｌｕ１６．４（１４．０）。

【０７４７】

【化２５２】

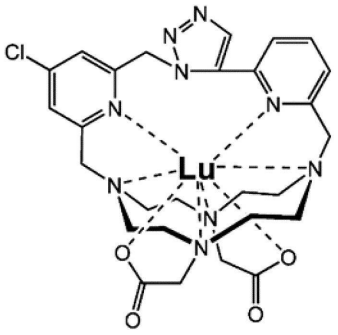


【０７４８】

ＴＤ１２２１の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１２０４－０．３ＦＡ－２．７H_2O（２２．５ｍｇ；３０．５μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１８ｍＬ）に溶解し、続いてａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；１．５７ｍＬ；７８５μｍｏｌ；２６等量）およびａｑ．$LuCl_3$（１００ｍＭ；３７５μＬ；３７．５μｍｏｌ；１．２等量）を加え、混合物を８０℃で２４時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２４．５ｍｇ（７４％；１段階；ＴＤ１２０４－０．３ＦＡ－２．７H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～２）：^{1}H δ_H２．５９－３．８３（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．９５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．２３（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１７）；４．２７（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．８５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１７）；５．６２（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．０１（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．７２（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８７（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；７．９０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．９７（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；８．２３（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．２９（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８４８．１０２０［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{27}H_{32}N_9O_4I_1Lu_1$］$^{+}$＝８４８．１０２４）。ＥＡ（［$C_{27}H_{32}N_9O_4I_1Lu_1$］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－０．５ＴＦＡ－４．１$H_2O$，$M_R$＝１０９２．３）：Ｃ３３．０（３３．８）；Ｈ３．８（３．６）；Ｎ１１．５（１１．８）；Ｉ１１．６（１０．９）；Ｆ７．８（７．０）。

【０７４９】

【化２５３】

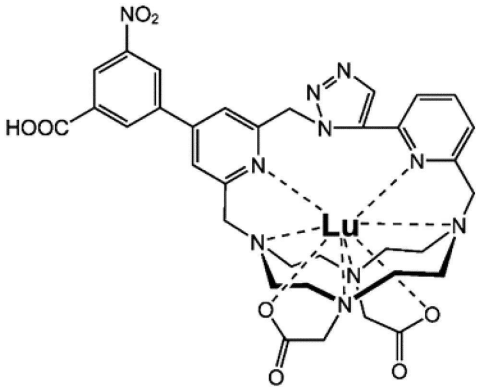


【０７５０】

ＴＤ７８２の合成：ガラスバイアル（４０ｍＬ）中で、ＴＤ７６４－０．７ＴＦＡ－１．７H_2O（１９０ｍｇ；２７４μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（２１ｍＬ）に溶解し、続いてａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；１５．４ｍＬ；７．７０ｍｍｏｌ；２８等量）およびａｑ．$LuCl_3$（１００ｍＭ；３．３０ｍＬ；３３０μｍｏｌ；１．２等量）を加え、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２２４ｍｇ（８５％；１段階；ＴＤ７６４－０．７ＴＦＡ－１．７H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～３）：^1H δ_H２．６１－３．８４（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．９４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．１５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；４．２９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．８４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；５．５８（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；７．１０（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；７．８０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；７．８５（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８８（ＣH－N_3，ｓ，１Ｈ）；８．１３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；８．２４（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７５６．１６６４［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{27}H_{32}N_9O_4Cl_1Lu_1$］$^+$＝７５６．１６６８）。ＥＡ（［$C_{27}H_{32}N_9O_4Cl_1Lu_1$］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－５．１$H_2O$，$M_R$＝９６１．９）：Ｃ３６．２（３６．４）；Ｈ４．４（４．０）；Ｎ１３．１（１２．９）；Ｃｌ３．７（３．７）；Ｆ５．９（６．４）；Ｌｕ１８．２（１６．８）。

【０７５１】

【化２５４】

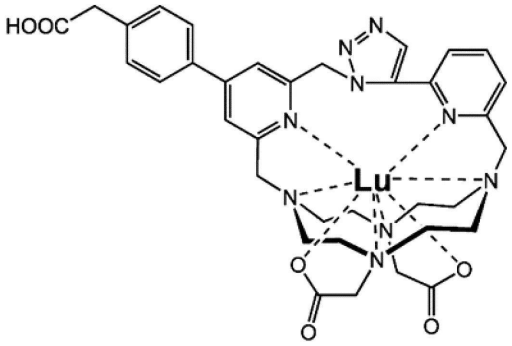


【０７５２】

ＴＤ８１９の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、［ＴＤ７８２］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－５．１H_2O（１０．０ｍｇ；１０．４μｍｏｌ；１．０等量）、３－ボロノ－５－ニトロ安息香酸（４．４ｍｇ；２１μｍｏｌ；２．０等量）およびＸＰｈｏｓＰｄＧ２（０．５ｍｇ；～０．６μｍｏｌ；６ｍｏｌ％）を充填した後、アルゴンで３回固定した。次に、アルゴンの一定流下で、セプタムを通して乾燥ＤＭＦ（４２０μＬ）を添加し、続いて、K_3PO_4－H_2O（３２６ｍＭ；１６０μＬ；５２μｍｏｌ；５．０等量）の新たに調製した（かつ、添加前にアルゴンで短時間洗浄した）ａｑ．溶液を添加した。次いで、この混合物を、セプタム下（ただし外部アルゴンなし）、８０℃で１６時間撹拌した。得られた異種混合物をH_2O（２ｍＬ）で希釈し、得られたわずかに不透明な淡黄色溶液をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。次いで、濾液を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：１０ｍｇ（≦９６％［Ｍ］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘH_2O；M_R＝１０００．７；１段階；［ＴＤ７８２］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－５．１H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～３）：^{1}Ｈδ$_H$２．６６－３．８４（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；４．０７（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．１７（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；４．３９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．８７（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；５．７２（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．１９（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．８３（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８７（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．９０（ＣH－N_3，ｓ，１Ｈ）；８．１４（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；８．２６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．４５（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；８．８２（ａｒｏｍ．，ｄｍ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；８．９２（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２，$^{4}J_{HH}$＝１）；８．９７（ａｒｏｍ．，ｄｍ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８８７．２１２１［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{34}H_{36}N_{10}O_8Lu_1$］$^{+}$＝８８７．２１２０）。

【０７５３】

【化２５５】



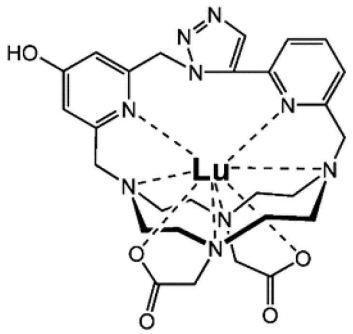
【０７５４】

ＴＤ８９１の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）に、［ＴＤ７８２］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－５．１H_2O（１５．０ｍｇ；１５．６μｍｏｌ；１．０等量），２－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）酢酸（８．０ｍｇ；３０．５μｍｏｌ；２．０等量）およびＸＰｈｏｓＰｄＧ２（０．７ｍｇ；～０．９μｍｏｌ；６ｍｏｌ％）を加えた後、アルゴンで３回固定した。次に、アルゴンの一定流下で、セプタムを通して乾燥ＤＭＦ（６００μＬ）を加え、続いて、K_3PO_4－H_2O（３９１ｍＭ；２００μＬ；７８μｍｏｌ；５．０等量）の新たに調製した（添加前にアルゴンで短時間洗浄した）ａｑ．溶液を加えた。この混合物を、セプタム下（ただし外部アルゴンなし）、８０℃で１６時間撹拌した。得られた異種混合物をH_2O（２ｍＬ）で希釈し、得られたわずかに不透明な淡黄色溶液をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ

）で濾過した。次いで、濾液を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：７．２ｍｇ（４１％；１段階；［ＴＤ７８２］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－５．１H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～３）：^{1}H δ_H２．６０－３．８２（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．８６（ＯＣ－CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）；３．９９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．１５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；４．３２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．８４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；５．６５（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．１３（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．５４（ａｒｏｍ．，ｄｍ，２Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．８１（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８５（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．９０（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；７．９２（ａｒｏｍ．，ｄｍ，２Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．９９（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝１）；８．２５（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．３０（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝１）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８５６．２４１８［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{35}H_{39}N_9O_6Lu_1$］$^{+}$＝８５６．２４２６）。ＥＡ（［$C_{35}H_{39}N_9O_6Cl_1Lu_1$］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－０．７ＴＦＡ－４．６$H_2O$，$M_R$＝１１３２．４）：Ｃ４０．７（４０．６）；Ｈ４．４（４．３）；Ｎ１１．１（１１．３）。

【０７５５】

【化２５６】

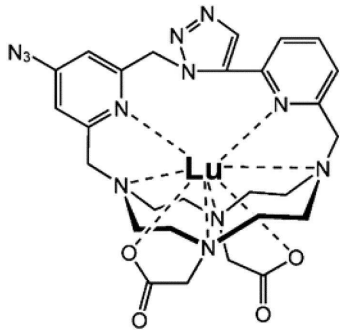


【０７５６】

ＴＤ８９１－ＯＨの合成：ＴＤ８９１－ＯＨは、ＴＤ８９１を合成する際に副生成物として得られた（トリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として）。収量：５．７ｍｇ。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～３）：^{1}H δ_H２．６０－３．８３（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，CH_2－ａｒｏｍ．，ｍ，１６＋４＋１Ｈ）；４．１３（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；４．２０（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．８２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；５．４３（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；６．９７（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．０９（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；７．４０（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；７．７９（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８４（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８９（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；８．２３（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７３８．２００３［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{27}H_{33}N_9O_5Lu_1$］$^{+}$＝７３８．２００７）。

【０７５７】

【化２５７】

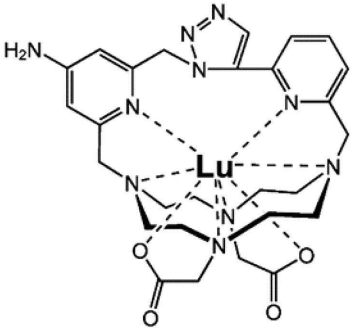


【０７５８】

ＴＤ７８６の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、［ＴＤ７８２］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－５．１H_2O（３７ｍｇ；３８μｍｏｌ；１．０等量）をＤＭＳＯ（３ｍＬ）に溶解し、続いて固体NaN_3（５４ｍｇ；８３１μｍｏｌ；２０等量）を添加し、混合物を８０℃で２時間撹拌した。次いで、混合物を濃縮してＤＭＳＯの大部分を除去した。残留物をH_2Oに溶解し、凍結乾燥した。粗生成物を分取ＨＰＬＣで精製した（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２１ｍｇ（５５％；１段階；［ＴＤ７８２］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－５．１H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～４）：^{1}H δ_H２．６２－３．８１（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．８７（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．１４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；４．２５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．８３（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；５．５２（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．０５（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．３８（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；７．７１（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；７．８０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８４（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８８（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；８．２４（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７６３．２０７５［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{27}H_{32}N_{12}O_4Lu_1$］$^{+}$＝７６３．２０７２）。ＥＡ（［$C_{27}H_{32}N_{12}O_4Lu_1$］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－０．２ＴＦＡ－５．２$H_2O$，$M_R$＝９９３．０）：Ｃ３５．６（３５．６）；Ｈ４．３（４．０）；Ｎ１６．９（１６．６）；Ｆ６．９（６．８）。

【０７５９】

【化２５８】



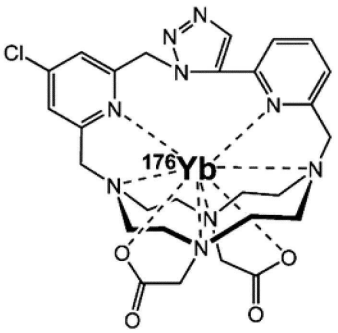
【０７６０】

ＴＤ７８７の合成：トリフルオロ酢酸塩の形態でＴＤ７８６の合成中に副生成物として、白色のふわふわした固体として得た。収量：５ｍｇ（～１０％；１段階；ＴＤ７８２－５．１H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～２）：^{1}H δ_H２．５９－３．７９（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，CH_2－ａｒｏｍ．，ｍ，１６＋４＋１Ｈ）；４．０２－４．１９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；４．２５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{H}$

$_{H}$＝１５）；４．７９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；５．２７（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；６．７４（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；６．８３（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．０３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；７．７８（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８２（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８９（CH－N_3，ｓ，１Ｈ）；８．２２（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７３７．２１６５［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{27}H_{34}N_{10}O_4Lu_1$］$^{+}$＝７３７．２１６７）。

【０７６１】

【化２５９】

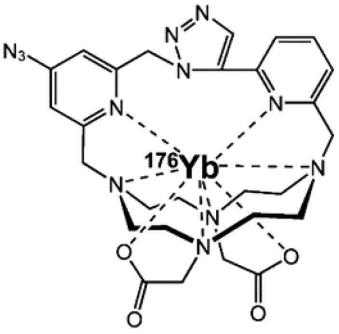


【０７６２】

ＴＤ８３０の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ７６４－０．７ＴＦＡ－１．７H_2O（６０ｍｇ；８６μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（５ｍＬ）に溶解し、続いてａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；５．０ｍＬ；２．５０ｍｍｏｌ；２９等量）、および新たに調製したａｑ．$^{176}YbCl_3$（～９０μｍｏｌ；～１．０ｅｑ．；１８．１ｍｇの$^{176}Yb_2O$を０．５ｍＬの６ＭＨＣｌに８０℃で数時間溶解し、その後酸を蒸発させ、残渣に１０ｍＬのH_2Oを加えることで得られた）を加えた。次いで、混合物を８０℃で６時間撹拌した後、シリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：７１ｍｇ（≦９４％［Ｍ］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘH_2O；M_R＝８７１．０；１段階；ＴＤ７６４－０．７ＴＦＡ－１．７H_2Oに基づくと仮定）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７５７．１６８０［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{27}H_{32}N_9O_4Cl_1{}^{176}Yb_1$］$^{+}$＝７５７．１６８６）。

【０７６３】

【化２６０】



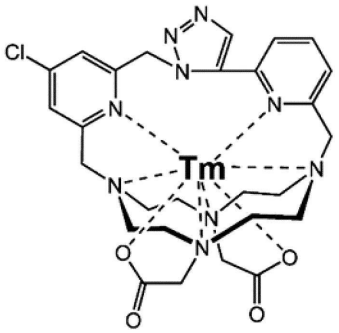
【０７６４】

ＴＤ８３６の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、［ＴＤ８３０］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘH_2O（１２．１ｍｇ；～１４μｍｏｌ；１．０等量）をＤＭＳＯ（５００μＬ）に溶解し、続いて固体のNaN_3（９．０ｍｇ；１３８μｍｏｌ；～１０等量）を加え、混合

物を８０℃で３０分撹拌した。次いで、混合物をH_2O（３ｍＬ）で希釈し、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：９．９ｍｇ（≦８１％［Ｍ］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－ｘH_2O；M_R＝８７７．６；１段階；［ＴＤ８３０］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－ｘH_2Oに基づくと仮定）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７６４．２０８５［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{27}H_{32}N_{12}O_4{}^{176}Yb_1$］$^+$＝７６４．２０９０）。

【０７６５】

【化２６１】

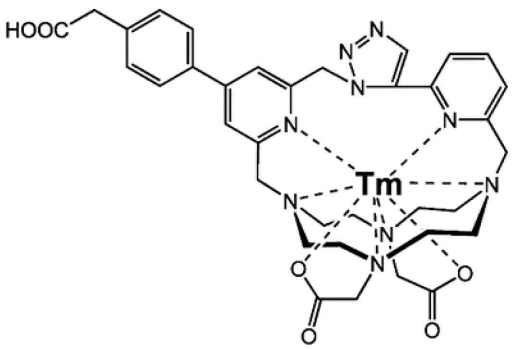


【０７６６】

ＴＤ８８８の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ７６４－０．６ＴＦＡ－１．０H_2O（５６．５ｍｇ；８４．３μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１５ｍＬ）に溶解し、続いてａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；４．０ｍＬ；２．００ｍｍｏｌ；２４等量）およびａｑ．$TmCl_3$（１００ｍＭ；１．００ｍＬ；１００μｍｏｌ；１．２等量）を添加し、混合物を８０℃で６時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：６８．０ｍｇ（８６％，１段階；ＴＤ７６４－０．６ＴＦＡ－１．０H_2Oに基づく）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７５０．１６０８［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{27}H_{32}N_9O_4Cl_1Tm_1$］$^+$＝７５０．１６０２）。ＥＡ（［$C_{27}H_{32}N_9O_4Cl_1Tm_1$］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－０．２ＴＦＡ－２．６$H_2O$，$M_R$＝９３３．６）：Ｃ３７．８（３７．７）；Ｈ４．０（３．８）；Ｎ１３．５（１３．４）；Ｃｌ３．８（３．９）；Ｆ７．３（７．３）；Ｔｍ１８．１（１７．８）。

【０７６７】

【化２６２】



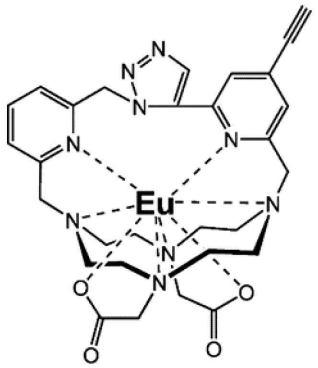
【０７６８】

ＴＤ８９９の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）に、［ＴＤ８８８］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－０．２ＴＦＡ－２．６H_2O（１５．０ｍｇ；１６．１μｍｏｌ；１．０等量），２－（４

－ボロノフェニル）酢酸（４．２ｍｇ；２３．３μｍｏｌ；１．５等量）およびＸＰｈｏｓＰｄＧ２（０．７ｍｇ；～０．９μｍｏｌ；６ｍｏｌ％）を充填し、次いでアルゴンで３回保護した。次に、アルゴンの一定流下で、セプタムを通して乾燥１，４－ジオキサン（６００μＬ）を添加し、続いて、K_3PO_4－H_2O（３９１ｍＭ；２００μＬ；７８μｍｏｌ；４．９等量）の新たに調製した（添加前にアルゴンで短時間洗浄した）ａｑ．溶液を添加した。次いで、混合物をセプタム下（ただし外部アルゴンなし）、８０℃で１６時間撹拌した。得られた異種混合物を蒸発乾固した。残渣をH_2O（３ｍＬ）に再溶解し、シリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過し、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；ＴＦＡ添加のH_2O－ＭｅＣＮグラジエント）で精製した。生成物を含むフラクションを結合し、直接凍結乾燥して、生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：１０．１ｍｇ（５７％；１段階；$[TD888]^+[TFA]^-$－０．２ＴＦＡ－２．６H_2Oに基づく）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８５０．２３６２［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{35}H_{39}N_9O_6Tm_1$］$^+$＝８５０．２３６０）。ＥＡ（［$C_{35}H_{39}N_9O_6Tm_1$］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－０．２ＴＦＡ－７．０H_2O，M_R＝１１１２．６）：Ｃ４０．４（４０．６）；Ｈ４．８（４．７）；Ｎ１１．３（１１．１）；Ｆ６．１（６．４）。

【０７６９】

【化２６３】

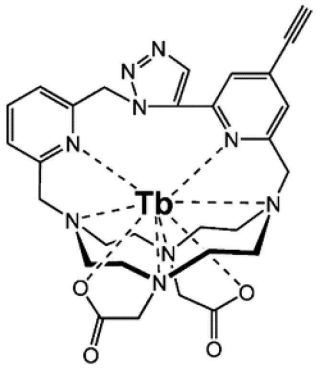


【０７７０】

ＴＤ８２２の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ８１０－０．５ＴＦＡ－０．１ＦＡ－２．１H_2O（２６ｍｇ；３９μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１７ｍＬ）に溶解し，次いでａｑ．ＡｃＯＨ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ５．８；２．１ｍＬ；１．０５ｍｍｏｌ；２７等量）およびａｑ．$EuCl_3$（１００ｍＭ；５１０μＬ；５１μｍｏｌ；１．３等量）を加え、混合物を８０℃で３日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：１９ｍｇ（≦５９％［Ｍ］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－ｘH_2O；M_R＝８３６．６；１段階；ＴＤ８１０－０．５ＴＦＡ－０．１ＦＡ－２．１H_2Oに基づくと仮定）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７２４．１８６１［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{29}H_{33}N_9O_4Eu_1$］$^+$＝７２４．１８６２）。

【０７７１】

【化２６４】

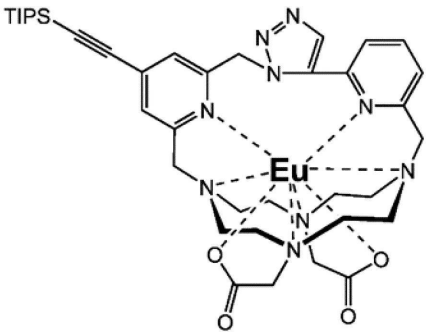


【０７７２】

ＴＤ８２３の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ８１０－０．５ＴＦＡ－０．１ＦＡ－２．１H_2O（２８ｍｇ；４２μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１７ｍＬ）に溶解し、続いてａｑ．ＡｃＯＨ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ５．８；２．３ｍＬ；１．１５ｍｍｏｌ；２８等量）およびａｑ．$TbCl_3$（１００ｍＭ；５３０μＬ；５３μｍｏｌ；１．３等量）を加え、混合物を８０℃で２時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２２ｍｇ（≦６３％［Ｍ］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－ｘH_2O；M_R＝８４３．６；１段階；ＴＤ８１０－０．５ＴＦＡ－０．１ＦＡ－２．１H_2Oに基づくと仮定）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７３０．１８９９［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{29}H_{33}N_9O_4Tb_1$］$^+$＝７３０．１９０３）。

【０７７３】

【化２６５】

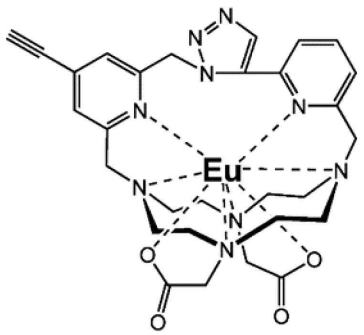


【０７７４】

ＴＤ８３１の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ８２７－０．８ＦＡ－１．６H_2O（５０ｍｇ；６３μｍｏｌ；１．０等量）をａｂｓ．ＥｔＯＨ（８ｍＬ）とH_2O（７．５ｍＬ）との混合物に溶解し、続いてａｑ．ＡｃＯＨ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ５．８；３．３ｍＬ；１．６５ｍｍｏｌ；２６等量）およびａｑ．$EuCl_3$（１００ｍＭ；７４０μＬ；７４μｍｏｌ；１．２等量）を加え、混合物を８０℃で４日間撹拌した。次いで混合物をＥｔＯＨ（１００ｍＬ）で希釈し、シリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：３６ｍｇ（≦５８％［Ｍ］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－ｘH_2O；M_R＝９９３．０；１段階；ＴＤ８２７－０．８ＦＡ－１．６H_2Oに基づくと仮定）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８８０．３１８９［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{38}H_{53}N_9O_4Si_1Eu_1$］$^+$＝８８０．３１９７）。

【０７７５】

【化２６６】

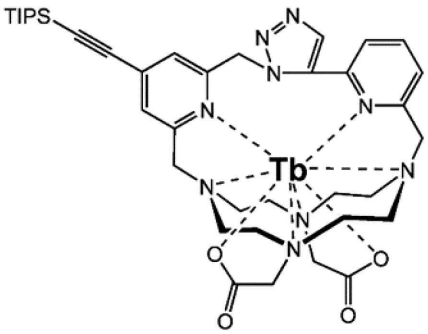


【０７７６】

ＴＤ８８５の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、［ＴＤ８３１］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_{2}$Ｏ（３０．５ｍｇ；３０．７μｍｏｌ；１．０等量）をＨ$_{2}$Ｏ（３．４ｍＬ）に溶解し、続いてａｑ．Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１．０Ｍ；１５５μＬ；１５５μｍｏｌ；～５等量）を添加し、混合物を８０℃で４０分間撹拌した。次いで、得られた橙褐色（完全に均一ではない）の混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_{2}$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：１５．４ｍｇ（≦６０％［Ｍ］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_{2}$Ｏ；Ｍ$_{R}$＝８３６．６；１段階；［ＴＤ８３１］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_{2}$Ｏに基づくと仮定）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７２４．１８５８［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{29}$Ｈ$_{33}$Ｎ$_{9}$Ｏ$_{4}$Ｅｕ$_{1}$］$^{+}$＝７２４．１８６２）。

【０７７７】

【化２６７】

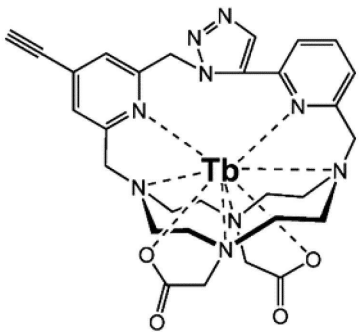


【０７７８】

ＴＤ８３２の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ８２７－０．８ＦＡ－１．６Ｈ$_{2}$Ｏ（４７ｍｇ；５９μｍｏｌ；１．０等量）をａｂｓ．ＥｔＯＨ（８ｍＬ）とＨ$_{2}$Ｏ（８ｍＬ）との混合物に溶解し、続いてＡｃＯＨ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ５．８；３．１ｍＬ；１．５５ｍｍｏｌ；２６等量）およびａｑ．ＥｕＣｌ$_{3}$（１００ｍＭ；７２０μＬ；７２μｍｏｌ；１．２等量）を加え、混合物を８０℃で４日間撹拌した。次いで、混合物をＥｔＯＨ（１００ｍＬ）で希釈し、シリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_{2}$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：４６ｍｇ（≦７８％［Ｍ］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_{2}$Ｏ；Ｍ$_{R}$＝９９９．９；１段階；ＴＤ８２７－０．８ＦＡ－１．６Ｈ$_{2}$Ｏに基づくと仮定）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８８６．３２２９［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{38}$Ｈ$_{53}$Ｎ$_{9}$Ｏ$_{4}$Ｓｉ$_{1}$Ｔｂ$_{1}$］$^{+}$＝８８６．３２３８）。

【０７７９】

【化２６８】

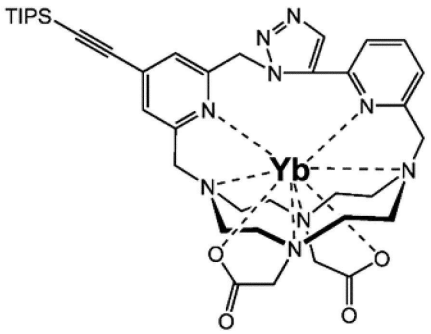


【０７８０】

ＴＤ８８６の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、［ＴＤ８３２］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_{2}$Ｏ（４６．２ｍｇ；４６．２μｍｏｌ；１．０等量）をＨ$_{2}$Ｏ（３．３ｍＬ）に溶解し、続いてａｑ．Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１．０Ｍ；２３０μＬ；２３０μｍｏｌ；～５等量）を加え、混合物を８０℃で４０分間撹拌した。次いで、得られた橙褐色（完全に均一ではない）の混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_{2}$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２９．３ｍｇ（≦７５％［Ｍ］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_{2}$Ｏ；Ｍ$_{R}$＝８４３．６；１段階；［ＴＤ８３２］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_{2}$Ｏに基づくと仮定）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７３０．７９０１［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{29}$Ｈ$_{33}$Ｎ$_{9}$Ｏ$_{4}$Ｔｂ$_{1}$］$^{+}$＝７３０．１９０３）。

【０７８１】

【化２６９】

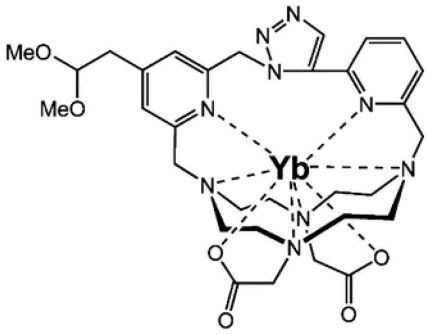


【０７８２】

ＴＤ８２９の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ８２７－０．８ＦＡ－１．６Ｈ$_{2}$Ｏ（３１ｍｇ；３９μｍｏｌ；１．０等量）をａｂｓ．ＥｔＯＨ（１１ｍＬ）とＨ$_{2}$Ｏ（６ｍＬ）との混合物に溶解し、続いてａｑ．ＡｃＯＨ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ５．８；２．０ｍＬ；１．００ｍｍｏｌ；２６等量）およびａｑ．ＹｂＣｌ$_{3}$（１００ｍＭ；４００μＬ；４０μｍｏｌ；１．０等量）を加え、混合物を８０℃で８時間撹拌した。次いで、混合物をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）で希釈し、シリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_{2}$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：３８ｍｇ（≦９６％［Ｍ］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_{2}$Ｏ；Ｍ$_{R}$＝１０１４．０；１段階；ＴＤ８２７－０．８ＦＡ－１．６Ｈ$_{2}$Ｏに基づくと仮定）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：９０１．３３７２［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{38}$Ｈ$_{53}$Ｎ$_{9}$Ｏ$_{4}$Ｓｉ$_{1}$Ｙｂ$_{1}$］$^{+}$＝９０１．３３７３）。

【０７８３】

【化２７０】

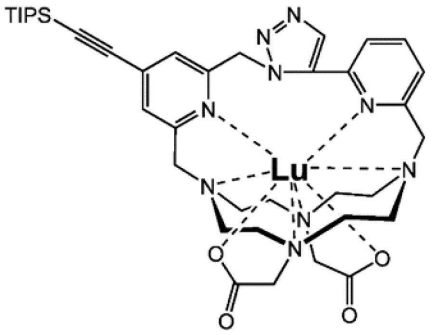


【０７８４】

ＴＤ８３４の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、［ＴＤ８２９］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_{2}$Ｏ（３７．９ｍｇ；３７．４μｍｏｌ；１．０等量）を５０％ａｑ．ＭｅＯＨ（１８ｍＬ）に溶解し、続いてａｑ．Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１００ｍＭ；２．０ｍＬμＬ；２００μｍｏｌ；～５等量）を添加し、混合物を８０℃で１時間撹拌した。次いで、得られた混合物を～３ｍＬに濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_{2}$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２２．５ｍｇ（≦６５％［Ｍ］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_{2}$Ｏ；Ｍ$_{R}$＝９２１．８；１段階；［ＴＤ８２９］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_{2}$Ｏに基づくと仮定）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８０９．２５７０［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{31}$Ｈ$_{41}$Ｎ$_{9}$Ｏ$_{6}$Ｙｂ$_{1}$］$^{+}$＝８０９．２５６３）。

【０７８５】

【化２７１】



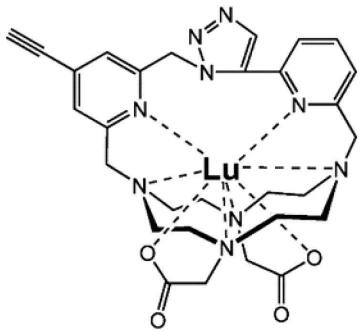
【０７８６】

ＴＤ８３３の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ８２７－０．８ＦＡ－１．６Ｈ$_{2}$Ｏ（６４．８ｍｇ；８１μｍｏｌ；１．０等量）をｉ－ＰｒＯＨ（１０ｍＬ）とＨ$_{2}$Ｏ（５ｍＬ）との混合溶媒に溶解し、続いてａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；４．１ｍＬ；２．０５ｍｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．ＬｕＣｌ$_{3}$（１００ｍＭ；９００μＬ；９０μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０℃で２０時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_{2}$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：７６．３ｍｇ（７８％；１段階；ＴＤ８２７－０．８ＦＡ－１．６Ｈ$_{2}$Ｏに基づく）。ＮＭＲ（Ｄ$_{2}$Ｏ，ｐＤ～３）：^{1}Ｈδ$_{H}$１．０６－１．３２（ｉ－Ｐｒ，ｍ，２１Ｈ）；２．６３－３．８１（ｍｃ，ＣＨ$_{2}$－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．９０（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．１５（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；４．２８（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．８４（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；５．５５（ＣＨ$_{2}$－Ｎ$_{3}$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；７．０９（ＣＨ$_{2}$－Ｎ$_{3}$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；７

．７６（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８５（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８８（ＣＨ－Ｎ$_{3}$，ｓ，１Ｈ）；８．０６（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝１）；８．２４（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：９０２．３３８６［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{38}$Ｈ$_{53}$Ｎ$_{9}$Ｏ$_{4}$Ｓｉ$_{1}$Ｌｕ$_{1}$］$^{+}$＝９０２．３３９２）。ＥＡ（［Ｃ$_{38}$Ｈ$_{53}$Ｎ$_{9}$Ｏ$_{4}$Ｓｉ$_{1}$Ｌｕ$_{1}$］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－１．０ＴＦＡ－４．０Ｈ$_{2}$Ｏ，Ｍ$_{R}$＝１２０２．０）：Ｃ４２．０（４１．７）；Ｈ５．２（５．０）；Ｎ１０．５（１０．４）；Ｓｉ２．３（１．９）；Ｆ９．５（９．４）。

【０７８７】

【化２７２】

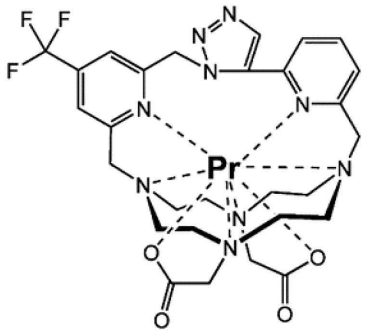


【０７８８】

ＭＩＳ００７の合成：ガラスバイアル（４０ｍＬ）に、［ＴＤ８３３］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－１．０ＴＦＡ－４．０Ｈ$_{2}$Ｏ（１９ｍｇ；１６μｍｏｌ；１．０等量）を５０％ａｑ．ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）に溶解し、続いてａｑ．Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１００ｍＭ；２．０ｍＬ；２００μｍｏｌ；～１０等量）を加え、混合物を８０℃で１時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液を～３ｍＬに濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_{2}$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：１３ｍｇ（≦８１％［Ｍ］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_{2}$Ｏ；Ｍ$_{R}$＝１０１６．０；１段階；［ＴＤ８３３］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－１．０ＴＦＡ－４．０Ｈ$_{2}$Ｏに基づくと仮定）。ＮＭＲ（Ｄ$_{2}$Ｏ，ｐＤ～５）：^{1}Ｈ δ$_{H}$２．６８－３．８４（ｍｃ，ＣＨ$_{2}$－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．９６（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．１７（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；４．１８（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；４．３０（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．８６（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；５．６１（ＣＨ$_{2}$－Ｎ$_{3}$，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；７．１１（ＣＨ$_{2}$－Ｎ$_{3}$，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；７．８２（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；７．８２（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８７（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．９０（ＣＨ－Ｎ$_{3}$，ｓ，１Ｈ）；８．１１（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；８．２７（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７４６．２０５９［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{29}$Ｈ$_{33}$Ｎ$_{9}$Ｏ$_{4}$Ｌｕ$_{1}$］$^{+}$＝７４６．２０５８）。

【０７８９】

【化２７３】

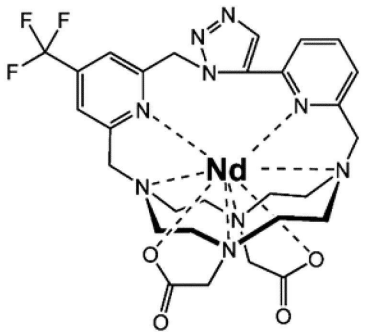


【０７９０】

ＴＤ１１１３の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2O（４．０ｍｇ；６．２μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１０ｍＬ）に溶解し、続いてａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；３１０μＬ；１５５μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$PrCl_3$（１００ｍＭ；６７μＬ；６．７μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０℃で１０日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：０．６ｍｇ（≦１０％［Ｍ］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－１．０ＴＦＡ－ｘH_2O；M_R＝９８５．９；１段階；ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～３）：^{19}F δ_F －６６．４５（ｂｓ）。ＮＭＲ（１０％D_2O，ｐＨ７．０において、～５０ｍＭ ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭ ＴＤ１１１３）：^{19}F δ_F－６６．４９（ｂｓ；$\Delta H_{1/2}$＝１３５．２Ｈｚ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７５６．１５９３［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{28}H_{32}N_9O_4F_3Pr_1$］$^+$＝７５６．１６００）。

【０７９１】

【化２７４】



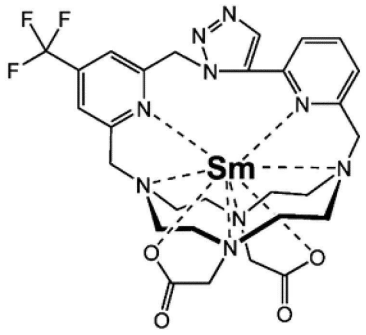
【０７９２】

ＴＤ１１１４の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2O（４．０ｍｇ；６．２μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１０ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；３１０μＬ；１５５μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$NdCl_3$（１００ｍＭ；６７μＬ；６．７μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０℃で１０日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２．０ｍｇ（≦３３％［Ｍ］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－０．９ＴＦＡ－ｘH_2O；M_R＝９７５．５；１段階；ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～３）：^{19}F δ_F－

６６．７５（ｓ）。ＮＭＲ（１０％D_2O，ｐＨ７．０において、～５０ｍＭ ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭ ＴＤ１１１４）：^{19}F δ_F－６６．７６（ｓ；$\Delta H_{1/2}$＝４７．４Ｈｚ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７５７．１５９５［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{28}H_{32}N_9O_4F_3Nd_1$］$^+$＝７５７．１６０１）。

【０７９３】

【化２７５】

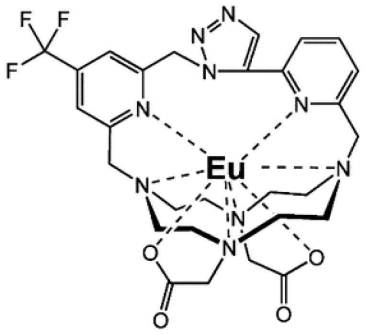


【０７９４】

ＴＤ１１１５の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2O（４．０ｍｇ；６．２μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１０ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；３１０μＬ；１５５μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$SmCl_3$（１００ｍＭ；６７μＬ；６．７μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０℃で１０日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：３．６ｍｇ（≦６３％［Ｍ］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－０．３ＴＦＡ－ｘH_2O；M_R＝９１３．２；１段階；ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～２）：^{19}F δ_F－６６．０３（ｓ）。ＮＭＲ（１０％D_2O，ｐＨ７．０において、～５０ｍＭ ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭ ＴＤ１１１５）：^{19}F δ_F－６６．０６（ｓ；$\Delta H_{1/2}$＝１．９Ｈｚ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７６７．１７１３［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{28}H_{32}N_9O_4F_3Sm_1$］$^+$＝７６７．１７２１）。

【０７９５】

【化２７６】



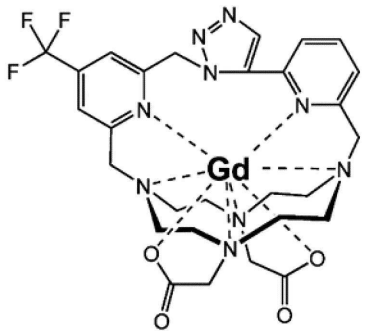
【０７９６】

ＴＤ１０７２の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2O（２．９ｍｇ；４．６μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１０ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２２５μＬ；１１３μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$EuCl_3$（１００ｍＭ；５５μＬ；５．５μｍｏｌ；１．２等量）を加え、混合物を８０℃で８時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮し

た後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２．７ｍｇ（≦６６％［Ｍ］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－０．３ＴＦＡ－ｘH_2O；M_R＝９１４．８；１段階；ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～２）：^{19}F δ_F－６２．７７（ｓ）。ＮＭＲ（１０％D_2O，ｐＨ７．０において、～５０ｍＭ ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭ ＴＤ１０７２）：^{19}F δ_F－６２．７９（ｓ；$\Delta H_{1/2}$＝３．３Ｈｚ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７６８．１７３８［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{28}H_{32}N_9O_4F_3Eu_1$］$^{+}$＝７６８．１７３６）。

【０７９７】

【化２７７】

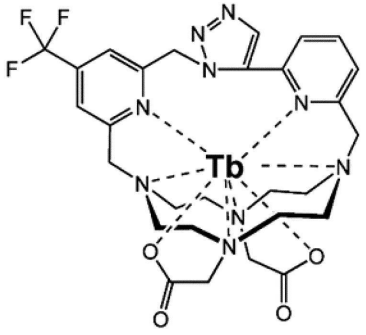


【０７９８】

ＴＤ１１７９の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2O（４．０ｍｇ；６．５μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１３ｍＬ）に溶解し、続いてａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；３２６μＬ；１６３μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$GdCl_3$（１００ｍＭ；７８μＬ；７．８μｍｏｌ；１．２等量）を加え、混合物を８０℃で４日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２．２ｍｇ（≦３６％［Ｍ］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－０．９ＴＦＡ－ｘH_2O；M_R＝９８８．５；１段階；ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～２）：^{19}F δ_F－６２．９８（ｂｓ）。ＮＭＲ（１０％D_2O、ｐＨ７．０において、～５０ｍＭ ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭ ＴＤ１１７９）：^{19}F δ_F－６２．９７（ｂｓ；$\Delta H_{1/2}$＝３４２．９Ｈｚ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７７３．１７７９［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{28}H_{32}N_9O_4F_3Gd_1$］$^{+}$＝７７３．１７６５）。

【０７９９】

【化２７８】



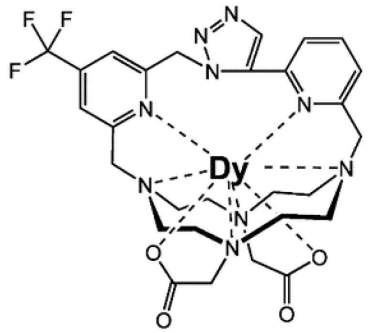
【０８００】

ＴＤ１０７３の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－

１．２H_2O（２．９ｍｇ；４．６μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１０ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２２５μＬ；１１３μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$TbCl_3$（１００ｍＭ；５５μＬ；５．５μｍｏｌ；１．２等量）を加え、混合物を８０℃で６時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２．８ｍｇ（≦６４％［Ｍ］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－０．７ＴＦＡ－xH_2O；M_R＝９６７．３；１段階；ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～２）：^{19}F δ_F－１０７．２２（ｂｓ）。ＮＭＲ（１０％D_2O，ｐＨ７．０において、～５０ｍＭ ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭ ＴＤ１０７３）：^{19}F δ_F－１０７．５０（ｂｓ；$\Delta H_{1/2}$＝７０８．６Ｈｚ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７７４．１７７９［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{28}H_{32}N_9O_4F_3Tb_1$］$^+$＝７７４．１７７７）。

【０８０１】

【化２７９】

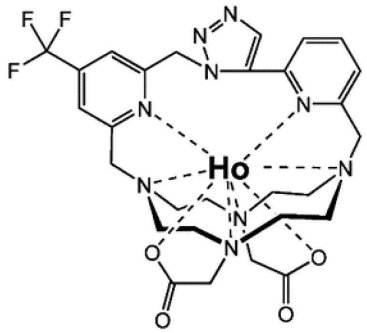


【０８０２】

ＴＤ１０７４の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2O（２．９ｍｇ；４．６μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１０ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２２５μＬ；１１３μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$DyCl_3$（１００ｍＭ；５５μＬ；５．５μｍｏｌ；１．２等量）を加え、混合物を８０℃で５日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：３．３ｍｇ（≦７５％［Ｍ］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－０．７ＴＦＡ－xH_2O；M_R＝９７０．９；１段階；ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～２）：^{19}F δ_F－１４２．８６（ｓ）。ＮＭＲ（１０％D_2O，ｐＨ７．０において、～５０ｍＭ ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭ ＴＤ１０７４）：^{19}F δ_F－１４３．２２（ｓ；$\Delta H_{1/2}$＝４７．２Ｈｚ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７７９．１８１６［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{28}H_{32}N_9O_4F_3Dy_1$］$^+$＝７７９．１８１６）。

【０８０３】

【化２８０】

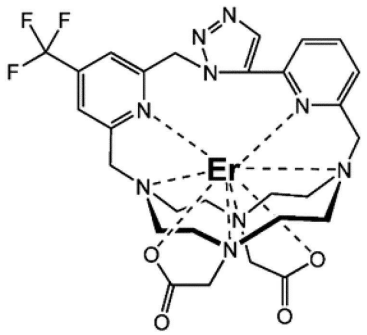


【０８０４】

ＴＤ１０７５の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2O（２．９ｍｇ；４．６μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１０ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２２５μＬ；１１３μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$HoCl_3$（１００ｍＭ；５５μＬ；５．５μｍｏｌ；１．２等量）を添加し、混合物を８０℃で５時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：４．０ｍｇ（≦９０％［Ｍ］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－０．８ＴＦＡ－ｘH_2O；M_R＝９８４．７；１段階；ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～２）：^{19}F δ_F－８５．６９（ｂｓ）。ＮＭＲ（１０％D_2O，ｐＨ７．０において、～５０ｍＭ ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭ ＴＤ１０７５）：^{19}F δ_F－８５．７９（ｂｓ；$\Delta H_{1/2}$＝１８５．８Ｈｚ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７８０．１８２９［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{28}H_{32}N_9O_4F_3Ho_1$］$^+$＝７８０．１８２７）。

【０８０５】

【化２８１】



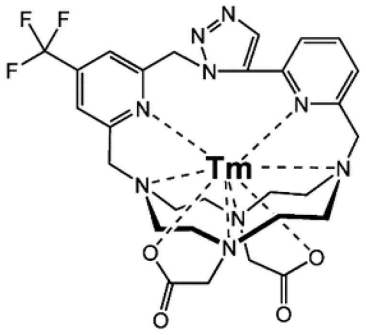
【０８０６】

ＴＤ１０７６の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2O（２．９ｍｇ；４．６μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１０ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２２５μＬ；１１３μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$ErCl_3$（１００ｍＭ；５５μＬ；５．５μｍｏｌ；１．２等量）を添加し、混合物を８０℃で４日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：４．１ｍｇ（≦９２％［Ｍ］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－１．０ＴＦＡ－ｘH_2O；M_R＝９８７．１；１段階；ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～２）：^{19}F δ_F－４７．

４８（ｓ）。ＮＭＲ（１０％D_2O，ｐＨ７．０において、～５０ｍＭ ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭＴＤ１０７６）：^{19}F δ_F－４７．４２（ｓ；$\Delta H_{1/2}$＝１９．３Ｈｚ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７８１．１８２４［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{28}H_{32}N_9O_4F_3Er_1$］$^+$＝７８１．１８２７）。

【０８０７】

【化２８２】

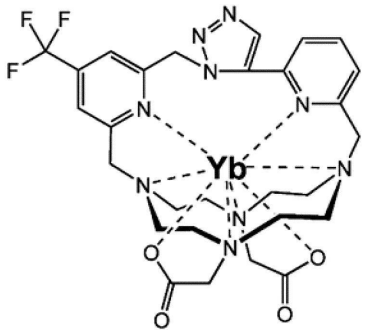


【０８０８】

１０７７の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2O（２．９ｍｇ；４．６μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１０ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２２５μＬ；１１３μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．ＴｍCl_3（１００ｍＭ；５５μＬ；５．５μｍｏｌ；１．２等量）を添加し、混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：４．２ｍｇ（≦９２％［Ｍ］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－１．０ＴＦＡ－ｘH_2O；M_R＝１０１１．６；１段階；ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～２）：^{19}F δ_F－５７．５７（ｂｓ）。ＮＭＲ（１０％D_2O，ｐＨ７．０において、～５０ｍＭ ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭ ＴＤ１０７７）：^{19}F δ_F－５７．５１（ｂｓ；$\Delta H_{1/2}$＝１３８．７２Ｈｚ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７８４．１８６３［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{28}H_{32}N_9O_4F_3Tm_1$］$^+$＝７８４．１８６６）。

【０８０９】

【化２８３】



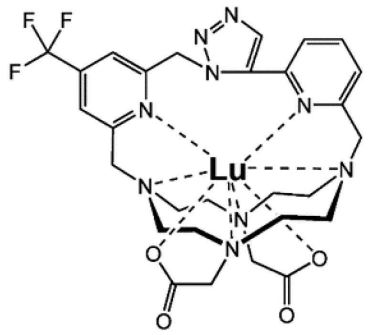
【０８１０】

１０７８の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2O（２．９ｍｇ；４．６μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１０ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２２５μＬ；１１３μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．ＹｂCl_3（１００ｍＭ；５５μＬ；５．５μｍｏｌ；１．２等量）を加え、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した

後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：３．７ｍｇ（≦８２％　$[M]^+$ $[TFA]^-$－０．９ＴＦＡ－ｘH_2O；M_R＝１００４．３；１段階；ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～２）：^{19}F δ_F－５９．０１（ｓ）。ＮＭＲ（１０％D_2O，ｐＨ７．０において、～５０ｍＭ　ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭ　ＴＤ１０７８）：^{19}F δ_F－５９．００（ｓ；$\Delta H_{1/2}$＝１８．４Ｈｚ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７８９．１９１３［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{28}H_{32}N_9O_4F_3Yb_1$］$^+$＝７８９．１９１２）。

【０８１１】

【化２８４】

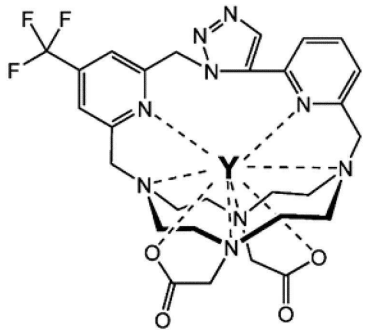


【０８１２】

ＴＤ１０７９の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2O（１４．７ｍｇ；２２．８μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１８ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；１１５０μＬ；５７５μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．ＬｕＣｌ$_3$（１００ｍＭ；２５０μＬ；２５．０μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：１６．１ｍｇ（７０％；１段階；ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～２）：^1H δ_H２．６９－３．８５（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；４．１２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．１９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；４．３８（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．８８（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；５．７５（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；７．２３（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；７．８３（ａｒｏｍ．，Ｆｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８８（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．９０（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；８．１２（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；８．２８（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８），８．４３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）。^{19}F δ_F－６６．１０（ｓ）。ＮＭＲ（１０％D_2O，ｐＨ７．０において、～５０ｍＭ　ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭ　ＴＤ１０７９）：^{19}F δ_F－６６．１３（ｓ；$\Delta H_{1/2}$＝２．４Ｈｚ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７９０．１９３１［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{28}H_{32}N_9O_4F_3Lu_1$］$^+$＝７９０．１９３２）。ＥＡ（［$C_{28}H_{32}N_9O_4Lu_1F_3$］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－０．２ＴＦＡ－４．１$H_2O$，$M_R$＝１０００．２）：Ｃ３６．５（３６．２）；Ｈ４．１（３．６）；Ｎ１２．６（１２．３）；Ｆ１２．５（１２．０）。

【０８１３】

【化２８５】

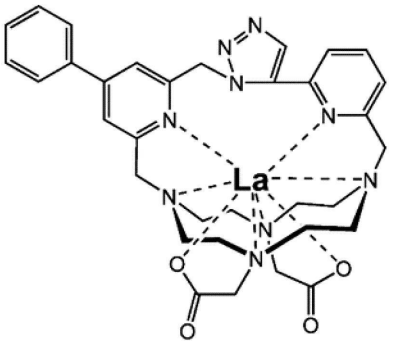


【０８１４】

ＴＤ１０８０の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2O（２．９ｍｇ；４．６μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１０ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２２５μＬ；１１３μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．YCl_3（１００ｍＭ；５５μＬ；５．５μｍｏｌ；１．２等量）を加え、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：３．６ｍｇ（≦９４％　$[M]^+$ $[TFA]^-$－０．３ＴＦＡ－ｘH_2O；M_R＝８５１．７；１段階；ＴＤ１０６３－０．１ＦＡ－１．２H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～２）：^1H δ_H ２．６６－３．８７（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；４．１１（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．１８（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；４．４２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．８９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；５．８０（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；７．１６（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；７．８４（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８７（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．９０（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；８．１３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；８．２８（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８），８．４３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）。^{19}F δ_F－６６．１０（ｓ）。ＮＭＲ（１０％D_2O、ｐＨ７．０において、～５０ｍＭ　ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭＴＤ１０８０）：^{19}F δ_F－６６．１２（ｓ；$\Delta H_{1/2}$＝２．１Ｈｚ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７０４．１５８３［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{28}H_{32}N_9O_4F_3Y_1$］$^+$＝７０４．１５８２）。

【０８１５】

【化２８６】



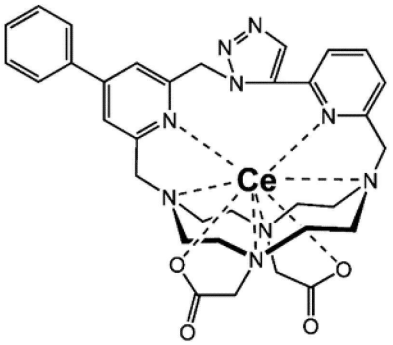
【０８１６】

ＴＤ６５１の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６４７－０．２ＦＡ－０．

９Ｈ$_2$Ｏ（３０ｍｇ；４６μｍｏｌ；１．０等量）をＨ$_2$Ｏ（１７ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２．３０ｍＬ；１．１５ｍｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．ＬａＣｌ$_3$（１００ｍＭ；５００μＬ；５０μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０℃で１４日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：１５ｍｇ（３６％；１段階；ＴＤ６４７－０．２ＦＡ－０．９Ｈ$_2$Ｏに基づく）。ＮＭＲ（Ｄ$_2$Ｏ，ｐＤ～５）：^{1}Ｈδ$_H$２．５４－３．６３（ｍｃ，ＣＨ$_2$－ＣＯ，ｍ，１６＋３Ｈ）；３．９６（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．００（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１４）；４．０９（ＣＨ$_2$－ＣＯ，１Ｈ，ｄ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１７）；４．２３（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．２５（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１４）；５．７２（ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；６．６２（ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；７．５８－７．６６（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．７０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．８１（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．８３－７．９５（Ｐｈ，ａｒｏｍ．，ｍ，２＋１Ｈ）；８．０６（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{4}Ｊ$_{HH}$＝２）；８．１６（ＣＨ－Ｎ$_3$，ｓ，１Ｈ）；８．２２（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）；８．４２（ＦＡ，ｓ，１Ｈ）。^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝δ$_C$５３．５（ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$，ｓ）；５６．３（ｍｃ，ｓ）；５８．７（ｍｃ，ｓ）；５８．９（ｍｃ，ｓ）；５９．２（ｍｃ，ｓ）；５９．３（ｍｃ，ｓ）；６０．０（ｍｃ，ｓ）；６１．９（ｍｃ，ｓ）；６２．５（ＣＨ$_2$－ＣＯ，ｓ）；６３．５（ｍｃ，ｓ）；６５．１（ＣＨ$_2$－ＣＯ，ｓ）；６５．２（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｓ）；６６．６（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｓ）；１２４．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２４．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２７．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２７．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２８．１（Ｐｈ、ｓ）；１３０．２（Ｐｈ、ｓ）；１３１．５（Ｐｈ、ｓ）；１３６．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３６．２（Ｐｈ、ｓ）；１３６．８（ＣＨ－Ｎ$_3$、ｓ）；１４２．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４４．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５３．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５７．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５７．５（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５９．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１７１．０（ＦＡ，ｓ）；１７９．０（ＣＯ，ｓ）；１８０．４（ＣＯ，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７６２．２０２４［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{33}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$Ｌａ$_1$］$^{+}$＝７６２．２０２７）。ＥＡ（［Ｃ$_{33}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$Ｌａ$_1$］$^{+}$［ＦＡ］$^{-}$－４．８Ｈ$_2$Ｏ，Ｍ$_R$＝８９４．１）：Ｃ４５．７（４６．１）；Ｈ５．４（４．７）；Ｎ１４．１（１３．６）；Ｌａ１５．５（１５．０）。

【０８１７】

【化２８７】



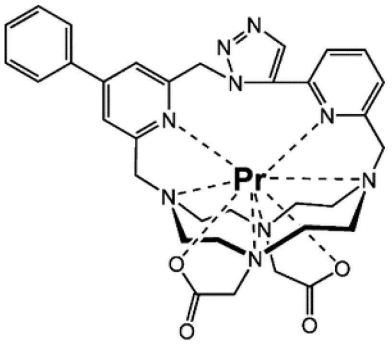
【０８１８】

ＴＤ８７０の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６４７－１．３ＴＦＡ（３０．５ｍｇ；３９．４μｍｏｌ；１．０等量）をＨ$_2$Ｏ（１７ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２．３０ｍＬ；１．１５ｍ

ｍｏｌ；２９等量）およびａｑ．ＣｅＣｌ$_3$（１００ｍＭ；５４５μＬ；５４．５μｍｏｌ；１．４等量）を加え、混合物を８０℃で１４日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２１．２ｍｇ（５８％；１段階；ＴＤ６４７－１．３ＴＦＡに基づく）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７６３．２０１２［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{33}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$Ｃｅ$_1$］$^+$＝７６３．２０１７）。ＥＡ（［Ｃ$_{33}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$Ｃｅ$_1$］$^+$［ＦＡ］$^-$－６．５Ｈ$_2$Ｏ，Ｍ$_R$＝９２５．９）：Ｃ４４．１（４４．７）；Ｈ５．６（５．１）；Ｎ１３．６（１３．１）；Ｃｅ１５．１（１４．５）。

【０８１９】

【化２８８】

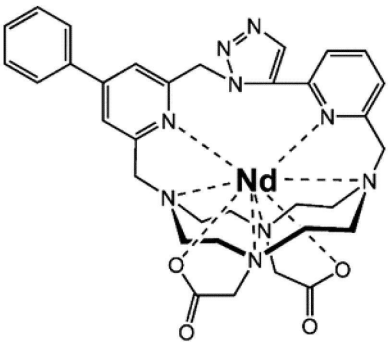


【０８２０】

ＴＤ８６９の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６４７－１．３ＴＦＡ（２６．４ｍｇ；３４．１μｍｏｌ；１．０等量）をＨ$_2$Ｏ（１７ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２．４０ｍＬ；１．２０ｍｍｏｌ；３５等量）およびａｑ．ＰｒＣｌ$_3$（１００ｍＭ；５００μＬ；５０．０μｍｏｌ；１．５等量）を加え、混合物を８０℃で１４日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：１７．７ｍｇ（５６％；１段階；ＴＤ６４７－１．３ＴＦＡに基づく）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７６４．２０３５［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{33}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$Ｐｒ$_1$］$^+$＝７６４．２０４０）。ＥＡ（［Ｃ$_{33}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$Ｐｒ$_1$］$^+$［ＦＡ］$^-$－６．４Ｈ$_2$Ｏ，Ｍ$_R$＝９２４．９）：Ｃ４４．２（４４．７）；Ｈ５．５（５．０）；Ｎ１３．６（１３．１）；Ｐｒ１５．２（１４．８）。

【０８２１】

【化２８９】



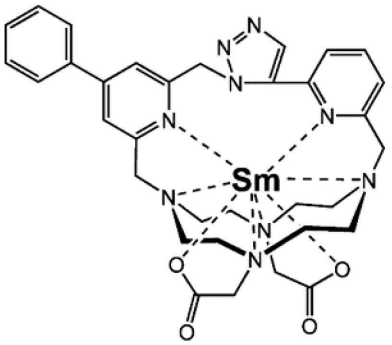
【０８２２】

ＴＤ８６８の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６４７－１．３ＴＦＡ（２

５．７ｍｇ；３３．２μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１７ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２．３０ｍＬ；１．１５ｍｍｏｌ；３５等量）およびａｑ．$NdCl_3$（１００ｍＭ；４６０μＬ；４６．０μｍｏｌ；１．４等量）を加え、混合物を８０℃で１２時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：１９．８ｍｇ（６５％；１段階；ＴＤ６４７－１．３ＴＦＡに基づく）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７６５．２０３９［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{37}N_9O_4Nd_1$］$^+$＝７６５．２０４０）。ＥＡ（［$C_{33}H_{37}N_9O_4Nd_1$］$^+$［ＦＡ］$^-$－５．６H_2O，M_R＝９１３．９）：Ｃ４４．７（４５．０）；Ｈ５．４（４．６）；Ｎ１３．８（１３．４）；Ｎｄ１５．８（１５．２）。

【０８２３】

【化２９０】

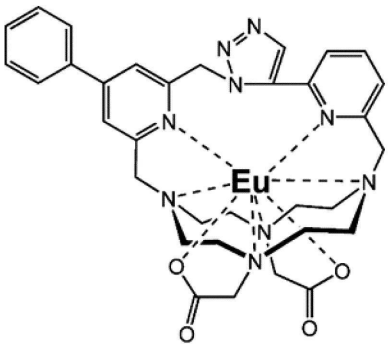


【０８２４】

ＴＤ８６７の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６４７－１．３ＴＦＡ（２５．６ｍｇ；３３．１μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１７ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２．３０ｍＬ；１．１５ｍｍｏｌ；３５等量）およびａｑ．$SmCl_3$（１００ｍＭ；４６０μＬ；４６．０μｍｏｌ；１．４等量）を加え、混合物を８０℃で１２時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥し、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２２．３ｍｇ（７３％；１段階；ＴＤ６４７－１．３ＴＦＡに基づく）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７７５．２１５８［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{37}N_9O_4Sm_1$］$^+$＝７７５．２１６０）。ＥＡ（［$C_{33}H_{37}N_9O_4Sm_1$］$^+$［ＦＡ］$^-$－５．８H_2O，M_R＝９２３．６）：Ｃ４４．２（４４．７）；Ｈ５．４（４．９）；Ｎ１３．６（１３．３）；Ｎｄ１６．３（１５．８）。

【０８２５】

【化２９１】

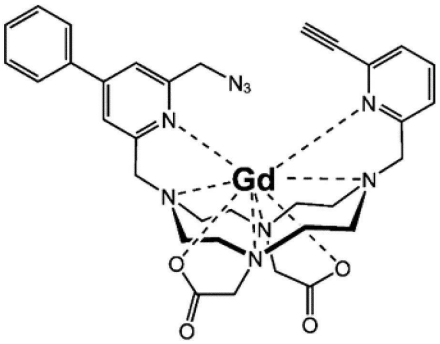


【０８２６】

ＴＤ５９９の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６４７－１．３H_2O（５０ｍｇ；７７μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１５ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；３．７５ｍＬ；１．８８ｍｍｏｌ；２４等量）およびａｑ．$EuCl_3$（１００ｍＭ；８２５μＬ；８３μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０°Ｃで３日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：４４ｍｇ（６３％；１段階；ＴＤ６４７－１．３H_2Oに基づく）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７７６．２１７１［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{37}N_9O_4Eu_1$］$^+$＝７７６．２１７５）。ＥＡ（［$C_{33}H_{37}N_9O_4Eu_1$］$^+$［ＦＡ］$^-$－４．６H_2O，M_R＝９０３．６）：Ｃ４５．２（４５．３）；Ｈ５．３（５．１）；Ｎ１４．０（１３．７）；Ｅｕ１６．８（１６．５）。

【０８２７】

【化２９２】

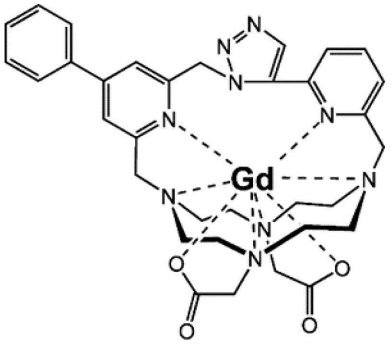


【０８２８】

ＴＤ４５１の合成：ガラスバイアル（２ｍＬ）中で、ＴＤ６４７－２．２H_2O（２．０ｍｇ；３．１μｍｏｌ；１．０等量）を、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；１５５μＬ；７７．５μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$GdCl_3$（１００ｍＭ；３４μＬ；１２０μｍｏｌ；１．１等量）に溶解し、混合物を室温で２日間撹拌した。混合物をH_2Oで希釈し、シリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：０．３ｍｇ。

【０８２９】

【化２９３】



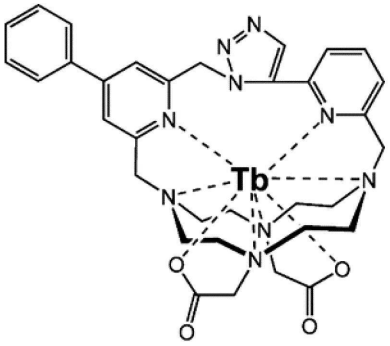
【０８３０】

ＴＤ５２７の合成：ガラスバイアル（４０ｍＬ）中で、ＴＤ６４７－２．２H_2O（７５ｍｇ；１１３μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（３２ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯ

ＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；４．６０ｍＬ；２．３０ｍｍｏｌ；２０等量）およびａｑ．ＧｄＣｌ$_3$（１００ｍＭ；１．２０ｍＬ；１２０μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０°Ｃで２日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：５８ｍｇ（５６％；１段階；ＴＤ６４７－２．２Ｈ$_2$Ｏに基づく）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７８１．２２１８［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{33}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$Ｇｄ$_1$］$^+$＝７８１．２２０４）。ＥＡ（［Ｃ$_{33}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$Ｇｄ$_1$］$^+$［ＦＡ］$^-$－５．３Ｈ$_2$Ｏ、Ｍ$_R$＝９２１．５）：Ｃ４４．３（４４．７）；Ｈ５．３（４．７）；Ｎ１３．７（１３．４）；Ｇｄ１７．１（１６．２）。

【０８３１】

【化２９４】

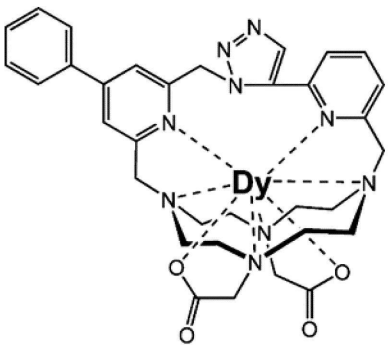


【０８３２】

ＴＤ６００の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６４７－１．３Ｈ$_2$Ｏ（５０ｍｇ；７７μｍｏｌ；１．０等量）をＨ$_2$Ｏ（１５ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；３．７５ｍＬ；１．８８ｍｍｏｌ；２４等量）およびａｑ．ＴｂＣｌ$_3$（１００ｍＭ；８２５μＬ；８３μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０°Ｃで３日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：４９ｍｇ（６９％；１段階；ＴＤ６４７－１．３Ｈ$_2$Ｏに基づく）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７８２．２２１１［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{33}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$Ｔｂ$_1$］$^+$＝７８１．２２１７）。ＥＡ（［Ｃ$_{33}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$Ｔｂ$_1$］$^+$［ＦＡ］$^-$－４．９Ｈ$_2$Ｏ，Ｍ$_R$＝９１５．９）：Ｃ４４．６（４４．７）；Ｈ５．３（５．１）；Ｎ１３．８（１３．６）；Ｔｂ１７．４（１７．１）。

【０８３３】

【化２９５】

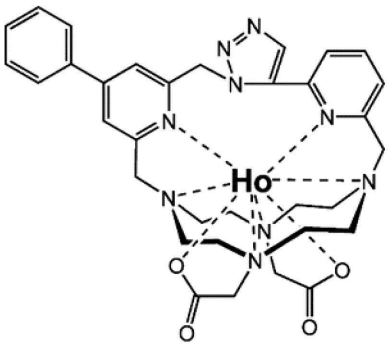


【０８３４】

ＴＤ８６６の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６４７－１．３ＴＦＡ（２０．０ｍｇ；２５．８μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１７ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；１．８４ｍＬ；９２０μｍｏｌ；３６等量）およびａｑ．$DyCl_3$（１００ｍＭ；３７０μＬ；３７．０μｍｏｌ；１．４等量）を加え、混合物を８０℃で４６時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２２．２ｍｇ（８９％；１段階；ＴＤ６４７－１．３ＴＦＡに基づく）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７８７．２２４８［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{37}N_9O_4Dy_1$］$^+$＝７８７．２２５５）。ＥＡ（［$C_{33}H_{37}N_9O_4Dy_1$］$^+$［ＦＡ］$^-$－７．７H_2O、M_R＝９７０．０）：Ｃ４２．１（４２．５）；Ｈ５．５（５．０）；Ｎ１３．０（１２．６）；Ｄｙ１６．８（１６．１）。

【０８３５】

【化２９６】

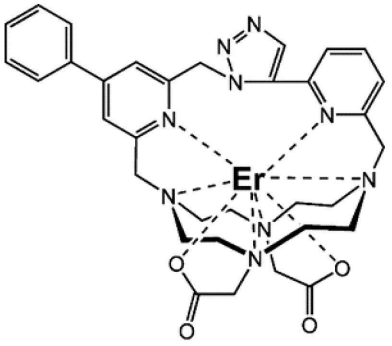


【０８３６】

ＴＤ６４８の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６４７－０．２ＦＡ－０．９H_2O（２２ｍｇ；３４μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１７ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；１．７２ｍＬ；８６０μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$HoCl_3$（１００ｍＭ；３７５μＬ；３８μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０°Ｃで２０時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２４ｍｇ（７６％；１段階；ＴＤ６４７－０．２ＦＡ－０．９H_2Oに基づく）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７８８．２２６５［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{37}N_9O_4Ho_1$］$^+$＝７８８．２２６６）。ＥＡ（［$C_{33}H_{37}N_9O_4Ho_1$］$^+$［ＦＡ］$^-$－５．０H_2O，M_R＝９２３．７）：Ｃ４４．２（４４．２）；Ｈ５．２（４．８）；Ｎ１３．６（１３．３）；Ｈｏ１７．９（１７．３）。

【０８３７】

【化２９７】

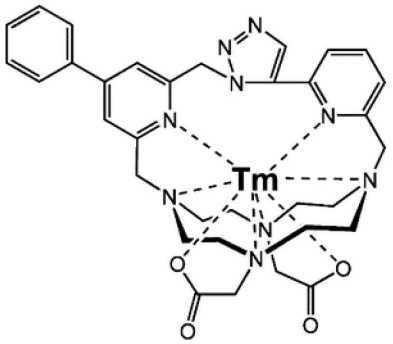


【０８３８】

ＴＤ８６５の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６４７－１．３ＴＦＡ（２０．５ｍｇ；２６．５μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１７ｍＬ）に溶解した後、次いでａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；１．８４ｍＬ；９２０μｍｏｌ；３５等量）およびａｑ．$ErCl_3$（１００ｍＭ；３７０μＬ；３７．０μｍｏｌ；１．４等量）を加え、混合物を８０℃で２２時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２２．８ｍｇ（９０％；１段階；ＴＤ６４７－１．３ＴＦＡに基づく）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７９１．２２８０［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{37}N_9O_4Er_1$］$^+$＝７９１．２３０２）。ＥＡ（［$C_{33}H_{37}N_9O_4Er_1$］$^+$［ＦＡ］$^-$－６．９H_2O、M_R＝９６０．３）：Ｃ４２．５（４２．４）；Ｈ５．４（４．９）；Ｎ１３．１（１２．７）；Ｅｒ１７．４（１６．８）。

【０８３９】

【化２９８】

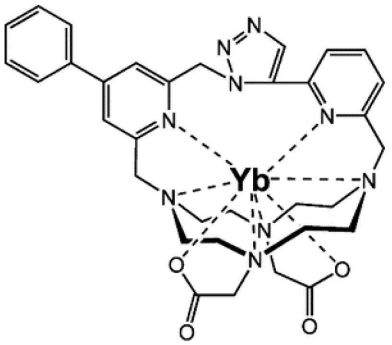


【０８４０】

ＴＤ６０１の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６４７－１．３H_2O（４９ｍｇ；７５μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１５ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；３．７５ｍＬ；１．８８ｍｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$TmCl_3$（１００ｍＭ；８２５μＬ；８３μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０°Ｃで２０時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：５１ｍｇ（７３％；１段階；ＴＤ６４７－１．３H_2Oに基づく）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７９２．２２９９［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{37}N_9O_4Tm_1$］$^+$＝７９２．２３０５）。ＥＡ（［$C_{33}H_{37}N_9O_4Tm_1$］$^+$［ＦＡ］$^-$－４．７H_2O，M_R＝９２２．３）：Ｃ４４．３（４４．４）；Ｈ５．２（５．１）；Ｎ１３．７（１３．５）；Ｔｍ１８．３（１８．３）。

【０８４１】

【化２９９】

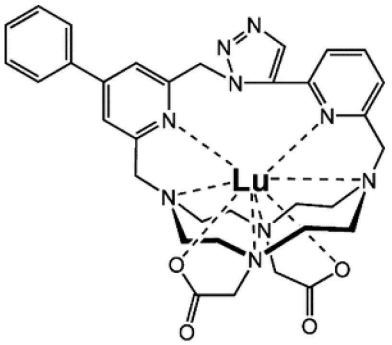


【０８４２】

ＴＤ６０２の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６４７－１．３H_2O（４９ｍｇ；７５μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１５ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；３．７５ｍＬ；１．８８ｍｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．ＹｂCl_3（１００ｍＭ；８２５μＬ；８３μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０°Ｃで２０時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：５３ｍｇ（７７％；１段階；ＴＤ６４７－１．３H_2Oに基づく）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７９７．２３４７［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{37}N_9O_4Yb_1$］$^+$＝７９７．２３５２）。ＥＡ（［$C_{33}H_{37}N_9O_4Yb_1$］$^+$［ＦＡ］$^-$－４．２H_2O、M_R＝９１７．４）：Ｃ４４．５（４４．１）；Ｈ５．１（５．１）；Ｎ１３．７（１３．３）；Ｙｂ１８．４（１８．７）。

【０８４３】

【化３００】



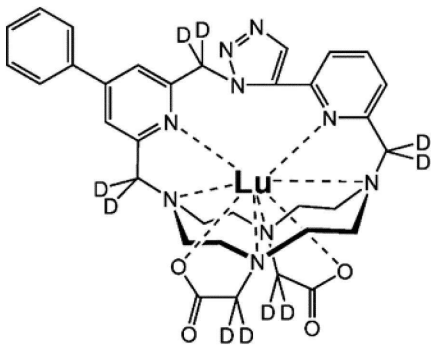
【０８４４】

ＴＤ５２２の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６４７－１．３ＴＦＡ（３０．０ｍｇ；３８．８μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１７ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２．３０ｍＬ；１．１５ｍｍｏｌ；３０等量）およびａｑ．ＬｕＣｌ$_3$（１００ｍＭ；５００μＬ；５０．０μｍｏｌ；１．３等量）を加え、混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：３２．６ｍｇ（８９％；１段階；ＴＤ６４７－１．３ＴＦＡに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５）：^1H δ$_H$２．６２－３．８３（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．９９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．１６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；４．３２（ＣＨ

$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．８４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；５．６６（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；７．１３（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；７．６０－７．６７（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．８１（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８６（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．９０（CH－N_3，ｓ，１Ｈ）；７．９１－７．９７（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；７．９９（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；８．２５（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．３１（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；８．３８（ＦＡ，ｓ，１Ｈ）。$^{13}C\{^1H\}$ δ_C４８．９（ｍｃ，ｂｓ）；４９．１（ｍｃ，ｂｓ）；５１．８（ｍｃ，ｂｓ）；５１．９（ｍｃ，ｂｓ）；５２．９（CH_2－N_3，ｓ）；５３．８（ｍｃ，ｓ）；５３．９（ｍｃ，ｂｓ）；５４．９（ｍｃ，ｓ）；５６．０（ｍｃ，ｓ）；５９．２（CH_2－ＣＯ，ｓ）；５９．６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；５９．７（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；６１．０（CH_2－ＣＯ，ｓ）；１２３．７（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２６．５（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２７．７（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２８．３（Ｐｈ，ｓ）；１３０．３（Ｐｈ，ｓ）；１３０．５（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３１．８（Ｐｈ，ｓ）；１３６．０（Ｐｈ，ｓ）；１３６．４（CH－N_3，ｓ）；１３８．４（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４２．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４６．４（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５４．７（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５６．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５８．７（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５８．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１７０．０（ＦＡ，ｓ）；１７７．９（ＣＯ，ｓ）；１７９．４（ＣＯ，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７９８．２３７７［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{37}N_9O_4Lu_1$］$^+$＝７９８．２３７１）。ＥＡ（［$C_{33}H_{37}N_9O_4Lu_1$］$^+$［ＦＡ］$^-$－５．５H_2O，M_R＝９４２．８）：Ｃ４３．３（４３．７）；Ｈ５．２（４．６）；Ｎ１３．４（１３．１）；Ｌｕ１８．６（１８．０）。

【０８４５】

【化３０１】



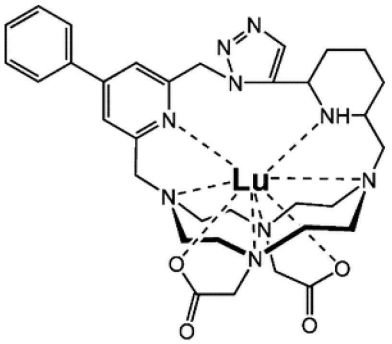
【０８４６】

ＴＤ７７６の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、［ＴＤ５２２］$^+$［ＦＡ］$^-$－５．５H_2O（９．０ｍｇ；９．５μｍｏｌ；１．０等量）をD_2O（５００μＬ）に溶解し、蒸発乾固させた。残渣をD_2O（５００μＬ）に再溶解した後、ニートＤＢＵ（２９μＬ；１９４μｍｏｌ；２０等量）を加え、得られた溶液を８０℃で２日間撹拌した。混合物を蒸発乾固させた。残渣をD_2O（５００μＬ）に再溶解した後、ニートＤＢＵ（１５μＬ；１００μｍｏｌ；～１０等量）を加え、得られた溶液を８０℃で１６時間さらに撹拌した。次いで、混合物をＦＡ（７５μＬ；２．９２ｍｍｏｌ；～３００等量）の添加によりクエンチし、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）により直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、粗生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た（^{1}ＨＮＭＲ分析では、そうでなければ純粋なデカ重水素化キレートとは別に、ＤＢＵまたはその副生成物が～１等量見つかった）。そこで、物質の大部分を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で再精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収率：７．６

mg（≦８７％、［M］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘH_2O；M_R＝９２１．７；１段階；［ＴＤ５２２］$^{+}$［ＦＡ］$^{-}$－５．５H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～４）：^{1}Hδ$_H$２．６４－３．８３（ｍｃ，ｍ，１６Ｈ）；７．５９－７．６７（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．８０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８４（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８９（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；７．９０－７．９６（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；７．９８（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；８．２４（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．３０（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；８．３９（ＦＡ，ｓ，１Ｈ）。^{13}C｛^{1}H｝δ$_C$４８．９（ｍｃ，ｂｓ）；４９．２（ｍｃ，ｂｓ）；５１．８（ｍｃ，ｂｓ）；５１．９（ｍｃ，ｂｓ）；５２．０－５２．９（CD_2－N_3，ｂｍ）；５３．８（ｍｃ，ｓ）；５３．９（ｍｃ，ｂｓ）；５４．８（ｍｃ，ｓ）；５５．９（ｍｃ，ｓ）；５８．２－５９．７（CD_2－ＣＯ，２×CD_2－ａｒｏｍ．，ｂｍ）；５９．７－６０．９（CD_2－ＣＯ，ｓ）；１２３．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２６．５（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２７．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２８．３（Ｐｈ，ｓ）；１３０．３（Ｐｈ，ｓ）；１３０．５（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３１．８（Ｐｈ，ｓ）；１３６．１（Ｐｈ，ｓ）；１３６．４（ＣＨ－N_3，ｓ）；１３８．５（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４２．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４６．４（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５４．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５６．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５８．７（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５８．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１７０．５（ＦＡ，ｓ）；１７８．０（ＣＯ，ｓ）；１７９．４（ＣＯ，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８０８．３００４［M］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{27}D_{10}N_9O_4Lu_1$］$^{+}$＝８０８．２９９８）。

【０８４７】

【化３０２】



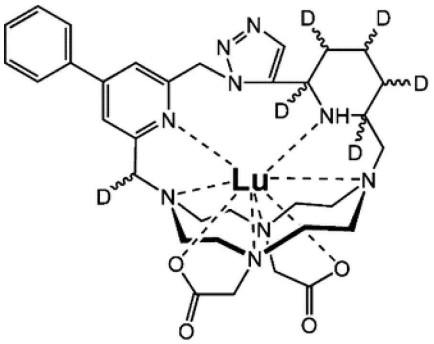
【０８４８】

ＴＤ６８８の合成：ガラスバイアル（２ｍＬ）中で、［ＴＤ５２２］$^{+}$［ＦＡ］$^{-}$－５．５H_2O（１ｍｇ；～１μｍｏｌ；１．０等量）をＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解した後、固体のＮａＢH_4（４ｍｇ；～１００ｍｍｏｌ；～１００等量）を加えた。得られたオープンバイアルを室温で１時間撹拌した後、すべての出発物質が消費されるまで（ＬＣ－ＭＳで分析）ＮａＢH_4をさらに添加した。混合物をH_2O（２ｍＬ）で希釈し、ニートＦＡ（２００μＬ）で中和し、シリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：＜１ｍｇ。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～６）：^{1}Hδ$_H$１．４２－２．２３（Ｐｉｐ．，ｍ，６Ｈ）；２．５２－３．７０（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，CH_2－Ｐｉｐ．，ｍ，１６＋３＋２Ｈ）；３．７６（Ｐｉｐ．，ｍ，１Ｈ）；４．１６（CH_2－ＣＯ，ｄ，$^{2}J_{HH}$＝１７）；４．２２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；４．３２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；４．７８（Ｐｉｐ、ｍ，１Ｈ）；５．６６（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；６．８８（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；７．６８－７．７４（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．９１（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；７．９８（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝

２）；７．９８－８．０２（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；８．２５（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；８．５２（ＦＡ，ｓ）。$^{13}C\{^{1}H\}$ δ_C２２．８（Ｐｉｐ．，ｓ）；２７．０（Ｐｉｐ．，ｓ）；２９．５（Ｐｉｐ．，ｓ）；５０．１（Ｐｉｐ．，ｓ）；５１．４（CH_2-N_3，ｓ）；５２．１（ｍｃ，ｓ）；５３．４（ｍｃ，ｓ）；５４．４（ｍｃ，ｓ）；５４．５（Ｐｉｐ、ｓ）；５５．４（ｍｃ，ｓ）；５５．６（ｍｃ，ｓ）；５６．０（ｍｃ，ｓ）；５６．１（ｍｃ，ｓ）；５６．８（ｍｃ，ｓ）；５６．０（CH_2－Ｐｉｐ．，ｓ）；６４．７（CH_2－ＣＯ，ｓ）；６４．８（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；６５．４（CH_2－Ｐｉｐ．，ｓ）；１１９．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２３．７（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２６．９（Ｐｈ，ｓ）；１２９．０（Ｐｈ，ｓ）；１３０．５（Ｐｈ，ｓ）；１３１．６（$CH-N_3$，ｓ）；１３５．７（Ｐｈ，ｓ）；１３８．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５３．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５５．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５９．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１７０．５（ＦＡ，ｓ）；１７８．８（ＣＯ，ｓ）；１７９．５（ＣＯ，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８０４．２８４１［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{43}N_9O_4Lu_1$］$^{+}$＝８０４．２８４０）。

【０８４９】

【化３０３】



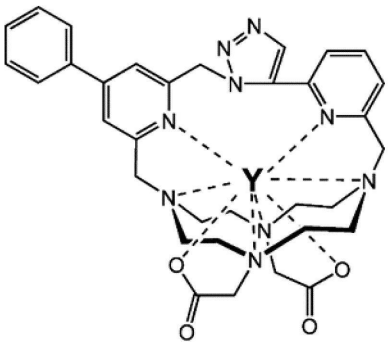
【０８５０】

ＴＤ７３９の合成：ガラスバイアル（２ｍＬ）中で、［ＴＤ５２２］$^{+}$［ＦＡ］$^{-}$－５．５H_2O（１０ｍｇ；１１μｍｏｌ；１．０等量）をCD_3OD（１ｍＬ）に溶解した後、固体の$NaBD_4$（４４ｍｇ；１．０５ｍｍｏｌ；～１００等量）を加えた。得られたオープンバイアルを室温で１時間撹拌した後、さらに$NaBD_4$（２８ｍｇ；０．６７ｍｍｏｌ；～６０等量）を加えた。混合物をさらに室温で１時間撹拌した。混合物をH_2O（２ｍＬ）で希釈し、ニートＦＡ（１６０μＬ；～４００等量）で中和し、シリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物（主要ジアステレオ異性体）を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：６ｍｇ（～６０％；１段階；［ＴＤ５２２］$^{+}$［ＦＡ］$^{-}$－５．５H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５）：１．３３－１．７７（Ｐｉｐ．，ｍ，１Ｈ）；１．９３－２．０９（Ｐｉｐ．，ｍ，２Ｈ）；２．４２－３．６２（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，CH_2－Ｐｉｐ．ｍ，１６＋３Ｈ＋１Ｈ）；４．０７（CH_2－ＣＯ，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１７）；４．１９（ＣＨＤ－ａｒｏｍ．，ｓ，１Ｈ）；５．５６（CH_2-N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；６．７８（CH_2-N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；７．５９－７．６５（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．８２（$CH-N_3$，ｓ，１Ｈ）；７．８７（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；７．８８－７．９３（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；８．１４（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；８．４３（ＦＡ，ｓ，１Ｈ）。$^{13}C\{^{1}H\}$ δ_C２３．４（Ｐｉｐ．，ｂｓ）；２７．７（Ｐｉｐ．，ｂｓ）；３０．３（Ｐｉｐ．，ｂｓ）；５０．９（Ｐｉｐ．，ｂｓ）；５２．７（CH_2-N_3，ｓ）；５３．４（ｍｃ，ｓ）；５４．７（ｍｃ，ｓ）；５５．３（Ｐｉｐ．，ｂｓ）；５５．７（ｍｃ，ｓ）；５６．７（ｍｃ，ｓ）；５６．８（ｍｃ，ｓ）；５７．３（ｍｃ，ｓ）；５７．４（ｍｃ，ｓ）；５８．１（ｍｃ，ｓ）；６１．２（CH_2－ＣＯ，ｓ）；６５．

８（ＣＨＤ－ａｒｏｍ．，ｂｓ）；６６．０（ＣＨ$_2$－Ｐｉｐ．，ｓ）；６６．８（ＣＨ$_2$－ＣＯ，ｓ）；１２１．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２５．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２８．２（Ｐｈ，ｓ）；１３０．３（Ｐｈ，ｓ）；１３１．８（Ｐｈ，ｓ）；１３２．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３５．９（Ｐｈ，ｓ）；１４０．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５４．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５７．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１６０．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１７１．４（ＦＡ，ｓ）；１８０．１（ＣＯ，ｓ）；１８０．８（ＣＯ，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８１０．３２１５［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{37}D_6N_9O_4Lu_1$］$^+$＝８１０．３２１７）。

【０８５１】

【化３０４】



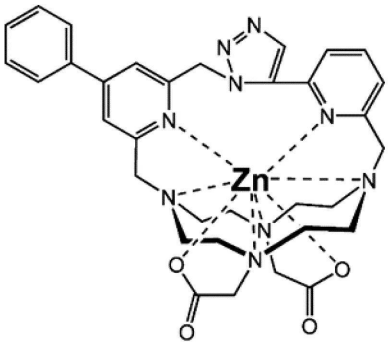
【０８５２】

ＴＤ６４９の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６４７－０．２ＦＡ－０．９H_2O（３８ｍｇ；５９μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１６ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２．９６ｍＬ；１．４８ｍｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．YCl_3（１００ｍＭ；６５０μＬ；６５μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０°Ｃで２０時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：３２ｍｇ（６５％；１段階；ＴＤ６４７－０．２ＦＡ－０．９H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５）：^{1}Ｈδ$_H$２．５８－３．８６（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．９９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．１５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；４．３７（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．８５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；５．７１（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；７．０７（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；７．５８－７．６８（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．７８－７．８６（ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；７．８９（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；７．９１－７．９７（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；７．９９（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；８．２６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．３１（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；８．４２（ＦＡ，ｓ，１Ｈ）。$^{13}C\{^1H\}$ δ$_C$４９．０（ｍｃ，ｓ）；４９．２（ｍｃ，ｓ）；５１．４（ｍｃ，ｓ）；５１．７（ｍｃ，ｓ）；５３．０（CH_2－N_3，ｓ）；５３．９（ｍｃ，ｓ）；５４．１（ｍｃ，ｓ）；５４．７（ｍｃ，ｓ）；５５．７（ｍｃ，ｓ）；５９．５（CH_2－ＣＯ，ｓ）；５９．６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；５９．８（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；６１．４（CH_2－ＣＯ，ｓ）；１２３．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２６．５（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２７．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２８．４（Ｐｈ，ｓ）；１３０．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３０．３（Ｐｈ，ｓ）；１３１．８（Ｐｈ，ｓ）；１３６．２（Ｐｈ，ｓ）；１３６．８（ＣＨ－N_3，ｓ）；１３８．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４２．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４６．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５５．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５５．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５８．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５８．７（ａｒｏｍ．，ｓ）；１７１．

２（ＦＡ，ｓ）；１７７．７（ＣＯ，ｓ）；１７９．０（ＣＯ，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７１２．２０１７［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{37}N_9O_4Y_1$］$^{+}$＝７１２．２０２２）。ＥＡ（［$C_{33}H_{37}N_9O_4Y_1$］$^{+}$［ＦＡ］$^{-}$－４．５H_2O，M_R＝８３８．７）：Ｃ４８．７（４８．６）；Ｈ５．６（５．２）；Ｎ１５．０（１４．７）；Ｙ１０．６（１０．３）。

【０８５３】

【化３０５】

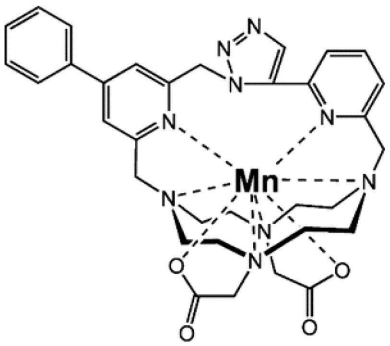


【０８５４】

ＴＤ８９０の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ６５０－１．１ＦＡ－１．６H_2O（１５．２ｍｇ；２１．６μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（２ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；１．１０ｍＬ；５５０μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．Ｚｎ（NO_3）$_2$（５１．７ｍＭ；４６０μＬ；２３．８μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０℃で２時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、無添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物を白色のふわふわした固体として得た。収率：１５．５ｍｇ（９１％；１段階；ＴＤ６５０－１．１ＦＡ－１．６H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～８）：^{1}Ｈδ_H２．４３－３．３８（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｂｍ，１６＋４Ｈ）；４．１４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ，２Ｈ）；４．２５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；６．４８（CH_2－N_3，ｂｓ，２Ｈ）；７．６０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．６２－７．６８（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．８５（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８６（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；７．９１－７．９８（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；８．０９（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．２１（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；８．３１（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６８８．２３３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{38}N_9O_4Zn_1$］$^{+}$＝６８８．２３３３）。ＥＡ（［$C_{33}H_{37}N_9O_4Zn_1$］－５．５H_2O，M_R＝７８８．２）：Ｃ５０．３（５０．２）；Ｈ６．１（５．８）；Ｎ１６．０（１５．７）；Ｚｎ８．３（８．５）。

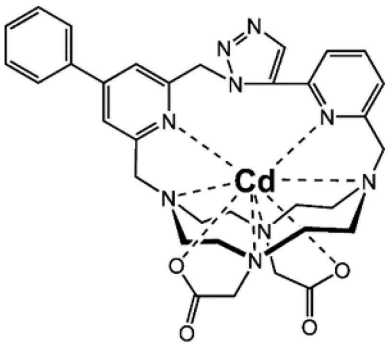
【０８５５】

【化３０６】



【０８５６】
ＴＤ１１９５の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ６５０－１．１ＦＡ－１．６H_2O（９．０ｍｇ；１２．８μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（７８０μＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；６５０μＬ；３２５μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$MnCl_2$（２５．０ｍＭ；５７０μＬ；１４．３μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０℃で１時間撹拌した。次いで、混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：７．５ｍｇ（７４％；１段階；ＴＤ６５０－１．１ＦＡ－１．６H_2Oに基づく）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６７９．２４２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{38}N_9O_4Mn_1$］＝６７９．２４２２）。ＥＡ（［$C_{33}H_{37}N_9O_4Mn_1$］－６．４H_2O，M_R＝７９４．０）：Ｃ４９．９（４９．５）；Ｈ６．３（５．９）；Ｎ１５．９（１５．７）；Ｍｎ６．９（６．２）。

【０８５７】
【化３０７】

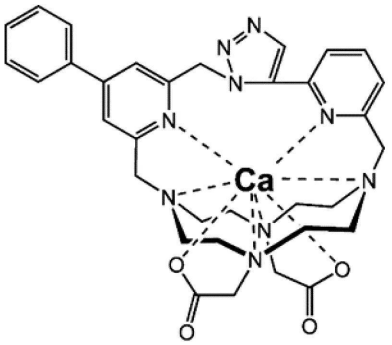


【０８５８】
ＴＤ８８０の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ６５０－１．１ＦＡ－１．６H_2O（３５．０ｍｇ；４９．８μｍｏｌ；１．０等量）をＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２．５０ｍＬ；１．２５ｍｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$CdCl_2$（６２．６ｍＭ；８７５μＬ；５４．８μｍｏｌ；１．１等量）に溶解し、混合物を８０℃で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、無添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物を白色のふわふわした固体として得た。収率：３７．１ｍｇ（９０％；１段階；ＴＤ６５０－１．１ＦＡ－１．６H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～７）：^1H δ_H２．２４－３．５４（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．６０－３．７９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；４．０３（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１３）；４．７５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１４）；５．５１（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；６．９５（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；７．５８－７．６７（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．７１（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８９（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；７．９３－７．９８（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；８．０４（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；８．１５（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．２１（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；$^{13}C\{^1H\}$ δ_C４７．８（ｍｃ，ｓ）；４８．３（ｍｃ，ｓ）；４９．３（ｍｃ，ｓ）；５０．３（ｍｃ，ｓ）；５０．９（ｍｃ，ｓ）；５１．１（ｍｃ，ｓ）；５１．２（ｍｃ，ｓ）；５１．５（ｍｃ，ｓ）；５３．４（CH_2－N_3，ｓ）；５６．６（CH_2－ＣＯ，ｓ）；５７．４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；５７．６（CH_2－ＣＯ，ｓ）；５８．６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；１２４．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２５．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２８．２（Ｐｈ，ｓ）；１２８．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２８．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３０．２（Ｐｈ，ｓ）；１３１．３（Ｐｈ，ｓ）；１３５．３（ＣＨ

－Ｎ３，ｓ）；１３６．６（Ｐｈ，ｓ）；１３８．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４１．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４７．４（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５３．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５６．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５７．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５８．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１７５．７（ＣＯ，ｓ）；１７７．４（ＣＯ，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７３８．２０７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{38}N_9O_4Cd_1$］$^{+}$＝７３８．２０７５）。ＥＡ（［$C_{33}H_{37}N_9O_4Cd_1$］－５．１H_2O，M_R＝８２８．０）：Ｃ４７．９（４７．６）；Ｈ５．７（５．０）；Ｎ１５．２（１４．６）；Ｃｄ１３．６（１３．５）。

【０８５９】

【化３０８】



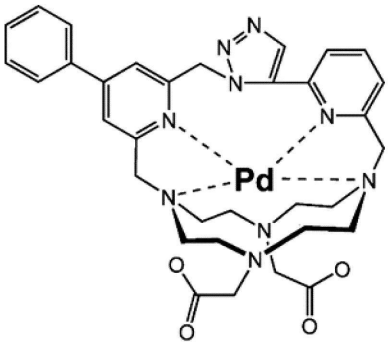
【０８６０】

ＴＤ８６３の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６５０－１．１ＦＡ－１．６H_2O（８．２ｍｇ；１１．７μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（２ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；１．３５ｍＬ；６７５μｍｏｌ；５８等量）およびａｑ．Ｃａ（NO_3）$_2$（１００ｍＭ；２００μＬ；２０μｍｏｌ；１．７等量）を加え、混合物を８０℃で２４時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、無添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：７．４ｍｇ（８１％；１段階；ＴＤ６５０－１．１ＦＡ－１．６H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～６）：^{1}Ｈδ_H２．２０－３．５８（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．６２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１４）；３．７６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．０９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１４）；４．５４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；５．５６（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；７．０２（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；７．５７－７．６５（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．６６（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．７２（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；７．８９（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；７．９０－７．９５（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；８．０９（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．１２（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝δ_C４８．４（ｍｃ，ｓ）；４８．５（ｍｃ，ｓ）；５０．６（ｍｃ，ｓ）；５０．７（ｍｃ，ｓ）；５２．６（ｍｃ，ｓ）；５２．７（ｍｃ，ｓ）；５３．０（ｍｃ，ｓ）；５３．３（CH_2－N_3，ｓ）；５３．６（ｍｃ，ｓ）；５７．９（CH_2－ＣＯ，ｓ）；５９．１（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；５９．２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；５９．３（CH_2－ＣＯ，ｓ）；１２３．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２４．７（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２７．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２８．１（Ｐｈ，ｓ）；１２８．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３０．１（Ｐｈ，ｓ）；１３０．９（Ｐｈ，ｓ）；１３６．７（ＣＨ－N_3，ｓ）；１３７．３（Ｐｈ，ｓ）；１３９．４（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４０．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４６．７（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５３．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５５．５（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５９．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５９．５（ａｒｏｍ．，ｓ）；１７８．４（ＣＯ，ｓ）；１７９．７（ＣＯ，ｓ）。ＥＳＩ

－ＨＲＭＳ：６６４．２６６３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{38}N_9O_4Ca_1$］$^{+}$＝６６４．２６６７）。ＥＡ（［$C_{33}H_{37}N_9O_4Ca_1$］－６．７H_2O，M_R＝７８４．５）：Ｃ５０．５（５０．５）；Ｈ６．５（６．０）；Ｎ１６．１（１５．６）；Ｃａ５．１（４．８）。

【０８６１】

【化３０９】

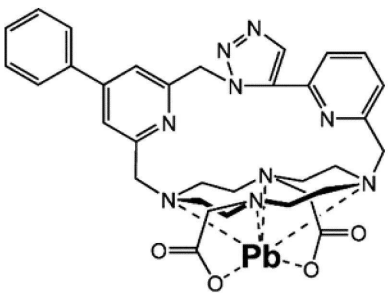


【０８６２】

ＴＤ１２１４の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６５０－１．１ＦＡ－１．６H_2O（９．０ｍｇ；１２．８μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（７８０μＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；６５０μＬ；３２５μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$Na_2[PdCl_4]$（２５ｍＭ；５７０μＬ；１４．３μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０°Ｃで４時間撹拌した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過し、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物を白色のふわふわした固体として得た。収率：６．４ｍｇ（５８％；１段階；ＴＤ６５０－１．１ＦＡ－１．６H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５）：１．５４－３．８２（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｂｍ，１６＋４Ｈ）；４．２１－５．１０（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｍ，水シグナルと重なっている４Ｈ）；５．６９（CH_2－N_3，ｂｓ，１Ｈ）；７．４２－７．５４（Ｐｈ，ａｒｏｍ．，ｍ，３＋１Ｈ）；７．６０（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．６５（CH_2－N_3，ｂｓ，１Ｈ）；７．６９－７．７６（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；８．０１（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．０８－８．１５（ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；８．４７（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７３０．２０８８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{38}N_9O_4Pd_1$］$^{+}$＝７３０．２０７６）。ＥＡ（［$C_{33}H_{37}N_9O_4Pd_1$］－０．２ＦＡ－７．０H_2O，M_R＝８６５．２）：Ｃ４６．１（４６．４）；Ｈ６．０（５．７）；Ｎ１４．６（１４．４）；Ｐｄ１２．３（９．６）。

【０８６３】

【化３１０】



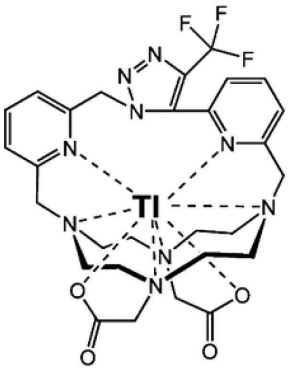
【０８６４】

ＴＤ８７６の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６５０－１．１ＦＡ－１．６H_2O（８．２ｍｇ；１１．７μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（２．５ｍＬ）に溶解

した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；５８０μＬ；２９０μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．Ｐｂ（ＮＯ$_3$）$_2$（５２．４ｍＭ；３００μＬ；１５．７μｍｏｌ；１．３等量）を加え、混合物を室温で５分間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、無添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物を白色のふわふわした固体として得た。収率：１０．４ｍｇ（９４％；１段階；ＴＤ６５０－１．１ＦＡ－１．６Ｈ$_2$Ｏに基づく）。ＮＭＲ（Ｄ$_2$Ｏ，ｐＤ～６）：δ$_H$２．４０－３．６２（ｍｃ，ＣＨ$_2$－ＣＯ，ｂｍ，１６＋４Ｈ）；４．２０（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｂｍ，４Ｈ）；５．７２（ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$，ｂｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；６．１８（ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$，ｂｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；７．５６－７．６７（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．７４（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．７９（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８６－７．９０（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；７．９１（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；７．９９（ＣＨ－Ｎ$_3$，ｓ，１Ｈ）；８．０８（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；８．１６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８３２．２８０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{33}$Ｈ$_{38}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$Ｐｂ$_1$］$^+$＝８３２．２８０８）。ＥＡ（［Ｃ$_{33}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$Ｐｂ$_1$］－６．４Ｈ$_2$Ｏ，Ｍ$_R$＝９４６．２）：Ｃ４１．９（４２．６）；Ｈ５．３（４．７）；Ｎ１３．３（１２．６）；Ｐｂ２１．９（２１．４）。

【０８６５】

【化３１１】

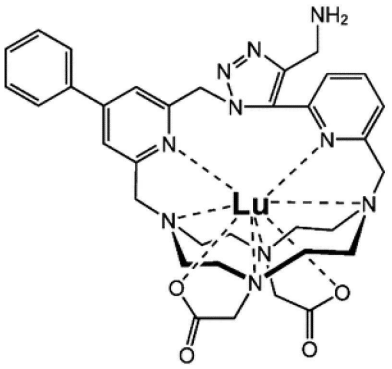


【０８６６】

ＴＤ１２３８の合成合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１１８８－０．２ＴＦＡ－０．４ＦＡ－４．３Ｈ$_2$Ｏ（６．５ｍｇ；８．６μｍｏｌ；１．０等量）をＨ$_2$Ｏ（１９ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；９５０μＬ；４７５μｍｏｌ；５６等量）および固体のＴｌ（ＮＯ$_3$）$_3$－３Ｈ$_2$Ｏ（４．２ｍｇ；９．５μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０°Ｃで２時間撹拌した。次いで、Ｔｌ（ＮＯ$_3$）$_3$－３Ｈ$_2$Ｏ（１９．０ｍｇ；４３μｍｏｌ；５．０等量）をさらに加え、混合物を８０℃で２０時間さらに撹拌した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過し、濾液を蒸発乾固させた。残渣をＨ$_2$Ｏに再溶解し、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物を白色の固体として得た。収量：１．４ｍｇ（≦１８％、［Ｍ］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－ｘＨ$_2$Ｏ；Ｍ$_R$＝９３３．０；１段階；ＴＤ１１８８－０．２ＴＦＡ－０．４ＦＡ－４．３Ｈ$_2$Ｏに基づくと仮定）。ＮＭＲ（Ｄ$_2$Ｏ，ｐＤ～４，^{1}Ｈに２組のシグナルがあるが、^{19}Ｆに１組のシグナルがある）：δ$_H$２．１７－５．３４（ｍｃ，ＣＨ$_2$－ＣＯ，ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｍ，１６＋４Ｈ＋４Ｈ）；５．５４－５．７０（ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$，ｍ，１Ｈ）；６．９３－７．０７（ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$，ｍ，１Ｈ）；７．６９－８．４４（ａｒｏｍ．，ｍ，６Ｈ）。^{19}Ｆδ$_F$－５８．７０（ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８２０．２２６５［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{28}$Ｈ$_{32}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$Ｆ$_3$Ｔｌ$_1$］$^+$＝８２０．２２６４）。

【０８６７】

【化３１２】

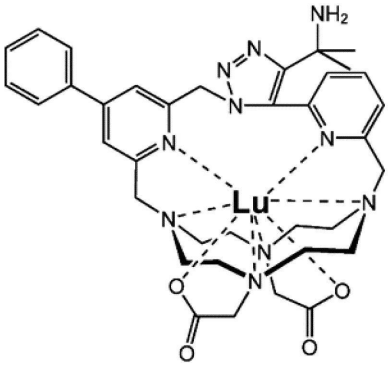


【０８６８】

ＴＤ７３５の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ７２２－０．７ＴＦＡ－２．０H_2O（１００ｍｇ；１３０μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（３０ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；７．００ｍＬ；３．５０ｍｍｏｌ；２７等量）およびａｑ．$LuCl_3$（１００ｍＭ；１．５０ｍＬ；１５０μｍｏｌ；１．２等量）を加え、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：１３４．２ｍｇ（９１％；１段階；ＴＤ７２２－０．７ＴＦＡ－２．０H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～４）：^{1}H δ_H２．６５－３．８４（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；４．０１（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．０４（CH_2－NH_2，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．２３（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；４．３１（CH_2－NH_2，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．３３（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．８６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；５．６８（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．０８（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．６０－７．６９（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．７２（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．９１（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．９２－７．９９（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；８．０３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；８．３１（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．３３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）。^{13}C $\{^{1}H\}$ δ_C３４．８（CH_2－Ｃ≡Ｃ，ｓ）；４８．９（ｍｃ，ｓ）；４９．２（ｍｃ，ｓ）；５１．８（ｍｃ，ｓ）；５２．０（ｍｃ，ｓ）；５３．４（CH_2－N_3，ｓ）；５３．９（ｍｃ，ｓ）；５４．１（ｍｃ，ｓ）；５５．２（ｍｃ，ｓ）；５６．１（ｍｃ，ｓ）；５９．２（CH_2－ＣＯ，ｓ）；５９．７（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；６０．０（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；６１．１（CH_2－ＣＯ，ｓ）；１２４．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２６．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２８．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２８．４（Ｐｈ，ｓ）；１３０．３（Ｐｈ，ｓ）；１３０．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３１．９（Ｐｈ，ｓ）；１３６．０（Ｐｈ，ｓ）；１３６．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４０．５（ａｒｏｍ．、ｓ）；１４２．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４４．４（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５５．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５６．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５８．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１６０．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１７０．７（ＦＡ，ｓ）；１７８．８（ＣＯ，ｓ）；１７９．３（ＣＯ，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８２７．２６３７［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{34}H_{40}N_{10}O_4Lu_1$］$^{+}$＝８２７．２６３６）。ＥＡ（［$C_{34}H_{40}N_{10}O_4Lu_1$］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－１．２ＴＦＡ－３．１$H_2O$，$M_R$＝１１３３．３）：Ｃ４０．７（４０．９）；Ｈ４．２（３．９）；Ｎ１２．４（１２．１）；Ｌｕ１１．１（１１．０）。

【０８６９】

【化３１３】

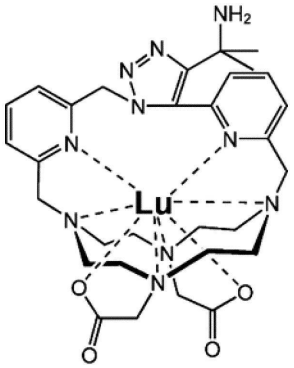


【０８７０】

ＴＤ１０５９の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１０５４－０．３ＴＦＡ－０．８ＦＡ－２．３H_2O（１０．０ｍｇ；１２．９μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１９ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；８００μＬ；４００μｍｏｌ；３１等量）およびａｑ．$LuCl_3$（１００ｍＭ；１５０μＬ；１５．０μｍｏｌ；１．２等量）を加え、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：１０．８ｍｇ（７１％；１段階；ＴＤ１０５４－０．３ＴＦＡ－０．８ＦＡ－２．３H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～６）：^1H δ_H１．１８（CH_3，ｓ，３Ｈ）；１．７９（CH_3，ｓ，３Ｈ）；２．６４－３．８５（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；４．０３（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．３０（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；４．３６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１８）；４．８６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１８）；５．６２（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；６．８３（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；７．６０－７．６８（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．８３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．８９（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．９１－７．９８（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；８．０３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；８．２８（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．３０（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８５５．２９５１［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{36}H_{44}N_{10}O_4Lu_1$］$^+$＝８５５．２９４９）。ＥＡ（［$C_{37}H_{45}N_{10}O_4Lu_1$］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－１．０ＴＦＡ－４．６$H_2O$，$M_R$＝１１７８．６）：Ｃ４１．８（４１．４）；Ｈ４．７（４．２）；Ｎ１１．９（１１．７）；Ｌｕ１４．８（１３．２）。

【０８７１】

【化３１４】



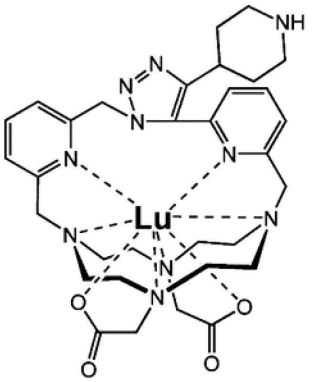
【０８７２】

ＴＤ１１２４の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１１０５－０．１ＦＡ－

２．０H_2O（３５．２ｍｇ；４７．１μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１７ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２．３５ｍＬ；１．１８ｍｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$LuCl_3$（１００ｍＭ；５２０μＬ；５２．０μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０℃で４日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：４１．２ｍｇ（７７％；１段階；ＴＤ１１０５－０．１ＦＡ－２．０H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～３）：^1H δ_H１．１７（CH_3，ｓ，３Ｈ）；１．７８（CH_3，ｓ，３Ｈ）；２．６４－３．８４（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．９７（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．２５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．３５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１７）；４．８６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１７）；５．５６（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；６．８０（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；７．７３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．８２（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．８８（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；７．９９（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．２４（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．２７（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７７９．２６３６［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{30}H_{40}N_{10}O_4Lu_1$］$^+$＝７７９．２６３６）。ＥＡ（［$C_{30}H_{40}N_{10}O_4Lu_1$］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－１．５ＴＦＡ－３．９$H_2O$，$M_R$＝１１３３．９）：Ｃ３７．１（３７．３）；Ｈ４．４（３．９）；Ｎ１２．４（１２．０）；Ｆ１２．６（１２．１）。

【０８７３】

【化３１５】



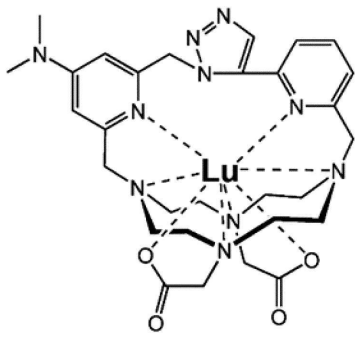
【０８７４】

ＴＤ１１３７の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１１２７－１．８ＴＦＡ－０．１ＦＡ（４５．９ｍｇ；５２．２μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１６ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；３．１５ｍＬ；１．５８ｍｍｏｌ；３０等量）およびａｑ．$LuCl_3$（１００ｍＭ；６９０μＬ；６９．０μｍｏｌ；１．３等量）を加え、混合物を８０℃で２日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮し、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収率：５８．２ｍｇ（９８％；１段階；ＴＤ１１２７－１．８ＴＦＡ－０．１ＦＡに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～４）：^1H δ_H１．９２－２．１３（CH_2，ｍ，３Ｈ）；２．１７－２．３３（CH_2，ｍ，１Ｈ）；２．６３－３．８３（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，CH_2，ＣＨ，ｍ，１６＋４＋４＋１Ｈ）；３．９８（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．２

２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．３４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１７）；４．８７（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１７）；５．５０（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；６．９３（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；７．６７－７．７６（ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；７．８５（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．９８（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；８．２３（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．２７（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８０５．２７８６［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{32}H_{42}N_{10}O_4Lu_1$］$^+$＝８０５．２７９３）。ＥＡ（［$C_{32}H_{42}N_{10}O_4Lu_1$］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－１．０ＴＦＡ－５．５$H_2O$，$M_R$＝１１３１．８）：Ｃ３８．２（３８．７）；Ｈ４．８（４．５）；Ｎ１２．４（１１．９）；Ｆ１０．１（９．９）。

【０８７５】

【化３１６】

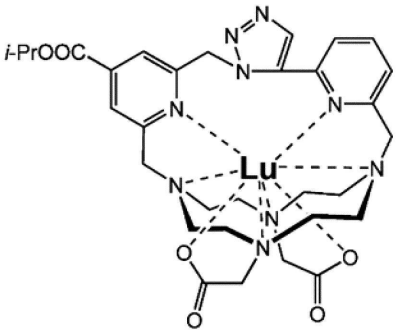


【０８７６】

ＴＤ１１８２の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１１７６－０．８ＦＡ－４．４H_2O（３９．３ｍｇ；５５．４μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１６ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２．７７ｍＬ；１．３９ｍｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$LuCl_3$（１００ｍＭ；６１０μＬ；６１．０μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：４４．８ｍｇ（７７％；１段階；ＴＤ１１７６－０．８ＦＡ－４．４H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～２）：^1H δ$_H$２．５５－３．７８（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，CH_3，CH_2－ａｒｏｍ．，ｍ，１６＋４＋６＋２Ｈ）；４．１１（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；４．１３（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１４）；５．３１（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；６．７３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；６．８３（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；７．０７（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；７．７８（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８２（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８９（Ｃ－N_3，ｓ，１Ｈ）；８．２２（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７６５．２４８７［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{29}H_{39}N_{10}O_4Lu_1$］$^+$＝７６５．２４８６）。ＥＡ（［$C_{29}H_{38}N_{10}O_4Lu_1$］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－１．０ＴＦＡ－３．４$H_2O$，$M_R$＝１０５３．９）：Ｃ３７．６（３７．５）；Ｈ４．４（４．１）；Ｎ１３．３（１３．１）；Ｆ１０．８（１０．５）。

【０８７７】

【化３１７】

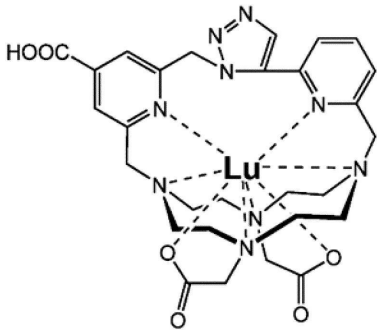


【０８７８】

ＴＤ１１５２の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１１４８－０．１ＦＡ－１．０H_2O（２７．０ｍｇ；４１．０μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１７ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２．０５ｍＬ；１．０３ｍｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$LuCl_3$（１００ｍＭ；４５０μＬ；４５．０μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０℃で３時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２４．５ｍｇ（６０％；１段階；ＴＤ１１４８－０．１ＦＡ－１．０H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～３）：^1H δ_H１．４３（CH_3，ｄ，６Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；２．６５－３．８５（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；４．０６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．１６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；４．３４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．８６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；５．３４（ＣＨ，ｈｅｐｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝６）；５．６９（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；７．１７（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；７．８１（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８６（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８８（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；８．２２（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；８．２５（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．５３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８０８．２４２５［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{31}H_{39}N_9O_6Lu_1$］$^+$＝８０８．２４２６）。ＥＡ（［$C_{31}H_{39}N_9O_6Lu_1$］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－０．３ＴＦＡ－２．５H_2O，M_R＝１０００．９）：Ｃ４０．３（４０．７）；Ｈ４．５（４．２）；Ｎ１２．６（１２．２）；Ｆ７．４（７．６）。

【０８７９】

【化３１８】



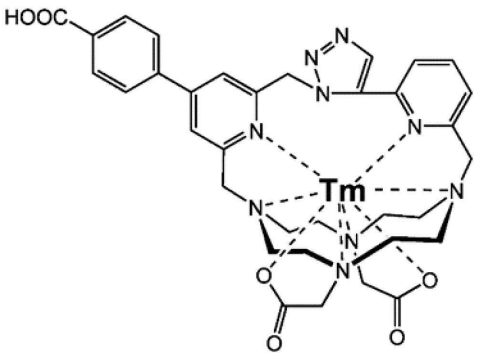
【０８８０】

ＴＤ１１２３の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１０９２－０．１ＦＡ－１．１H_2O（２５．９ｍｇ；４１．０μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１７ｍＬ）に

溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２．０５ｍＬ；１．０３ｍｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．ＬｕＣｌ$_3$（１００ｍＭ；４５０μＬ；４５．０μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２４．７ｍｇ（６０％；１段階；ＴＤ１０９２－０．１ＦＡ－１．１Ｈ$_2$Ｏに基づく）。ＮＭＲ（Ｄ$_2$Ｏ，ｐＤ～２）：^{1}Ｈδ$_H$２．６５－３．８６（ｍｃ，ＣＨ$_2$－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；４．０９（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．１８（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；４．３６（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．８７（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；５．７３（ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；７．１９（ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；７．８３（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．８８（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．９０（ＣＨ－Ｎ$_3$，ｓ，１Ｈ）；８．２１（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{4}Ｊ$_{HH}$＝２）；８．２７（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）；８．５０（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{4}Ｊ$_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７６６．１９４８［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{28}$Ｈ$_{33}$Ｎ$_9$Ｏ$_6$Ｌｕ$_1$］$^+$＝７６６．１９５６）。ＥＡ（［Ｃ$_{28}$Ｈ$_{33}$Ｎ$_9$Ｏ$_6$Ｌｕ$_1$］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－０．６ＴＦＡ－３．６Ｈ$_2$Ｏ，Ｍ$_R$＝１０１２．８）：Ｃ３７．０（３６．７）；Ｈ４．１（３．６）；Ｎ１２．４（１２．０）；Ｆ９．０（８．６）。

【０８８１】

【化３１９】

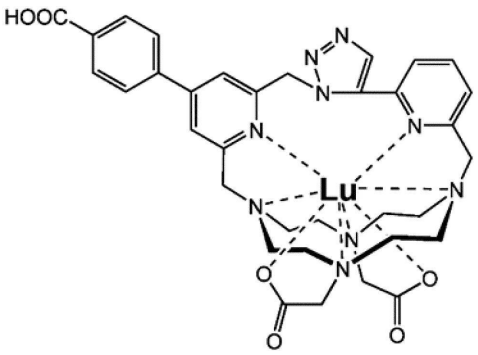


【０８８２】

ＴＤ８９７の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）に、ＴＤ７４２－０．１ＦＡ．３．２Ｈ$_2$Ｏ（４８．６ｍｇ；６６．４μｍｏｌ；１．０等量）をＨ$_2$Ｏ（１５ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；３．４ｍＬ；１．７０ｍｍｏｌ；２６等量）およびａｑ．ＴｍＣｌ$_3$（１００ｍＭ；８００μＬ；８０．０μｍｏｌ；１．２等量）を加え、混合物を８０°Ｃで８時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：６５．２ｍｇ（８８％；１段階；ＴＤ７４２－０．１ＦＡ－３．２Ｈ$_2$Ｏに基づく）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８３６．２２０６［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{34}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_9$Ｏ$_6$Ｔｍ$_1$］$^+$＝８３６．２２０３）。ＥＡ（［Ｃ$_{34}$Ｈ$_{40}$Ｎ$_{10}$Ｏ$_4$Ｔｍ$_1$］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－１．１ＴＦＡ－２．６Ｈ$_2$Ｏ，Ｍ$_R$＝１１２１．９）：Ｃ４０．９（４０．９）；Ｈ３．９（３．８）；Ｎ１１．２（１１．２）；Ｔｍ１５．１（１５．２）；Ｆ１０．７（１０．７）。

【０８８３】

【化３２０】

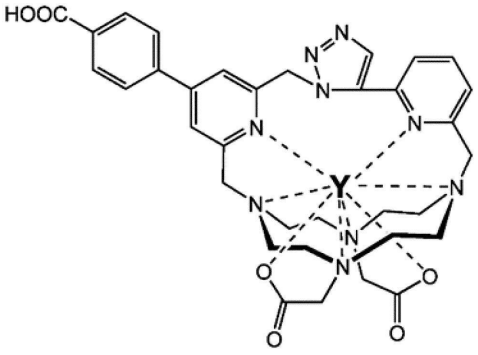


【０８８４】

ＴＤ７４８の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ７４２－０．２ＦＡ－１．６$Ｈ_2$Ｏ（８５ｍｇ；１２０μｍｏｌ；１．０等量）を$Ｈ_2$Ｏ（１２ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；６．００ｍＬ；３．００ｍｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$ＬｕＣｌ_3$（１００ｍＭ；１．３ｍＬ；１３０μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；$Ｈ_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：１０５ｍｇ（７５％；１段階；ＴＤ７４２－０．１ＦＡ－２．９$Ｈ_2$Ｏに基づく）。ＮＭＲ（$Ｄ_2$Ｏ，ｐＤ～２）：^{1}Ｈδ$_H$２．６４－３．８６（ｍｃ，$ＣＨ_2$－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．９８（$ＣＨ_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．１８（$ＣＨ_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；４．３４（$ＣＨ_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．８７（$ＣＨ_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；５．７１（$ＣＨ_2$－$Ｎ_3$，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；７．１７（$ＣＨ_2$－$Ｎ_3$，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；７．８３（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８８（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．９２（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；７．９４（ＣＨ－$Ｎ_3$，ｓ，１Ｈ）；７．９７（ａｒｏｍ．，ｄｍ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝９）；８．１５（ａｒｏｍ．，ｄｍ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝９）；８．２７（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．４３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８４２．２２５９［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$Ｃ_{34}Ｈ_{37}Ｎ_9Ｏ_6Ｌｕ_1$］$^+$＝８４２．２２６９）。ＥＡ（［$Ｃ_{34}Ｈ_{40}Ｎ_{10}Ｏ_4Ｌｕ_1$］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－１．４ＴＦＡ－３．２$Ｈ_2$Ｏ，$Ｍ_R$＝１１７２．９）：Ｃ３９．７（４０．０）；Ｈ３．９（３．５）；Ｎ１０．７（１０．３）；Ｌｕ１４．９（１４．９）；Ｆ１１．７（１１．８）。

【０８８５】

【化３２１】

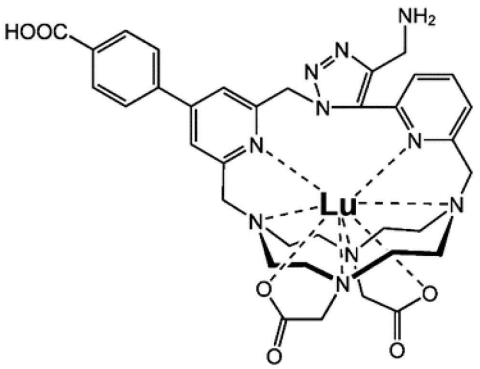


【０８８６】

ＴＤ７８５の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）にＴＤ７４２－０．１ＦＡ－２．９Ｈ$_2$Ｏ（１３ｍｇ；１８μｍｏｌ；１．０等量）をＨ$_2$Ｏ（１８ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；１．２０ｍＬ；６００μｍｏｌ；３１等量）およびａｑ．ＹＣｌ$_3$（１００ｍＭ；１９７μＬ；２０μｍｏｌ；１．１等量）を加えて、混合物を８０°Ｃで２２時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：１３ｍｇ（７１％；１段階；ＴＤ７４２－０．１ＦＡ－２．９Ｈ$_2$Ｏに基づく）。ＮＭＲ（Ｄ$_2$Ｏ，ｐＤ～２）：^{1}Ｈδ$_H$２．６０－３．８８（ｍｃ，ＣＨ$_2$－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．９８（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．１６（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；４．３８（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．８６（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；５．９４（ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；７．０９（ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；７．８２（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．８５（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．９１（ＣＨ－Ｎ$_3$，ｓ，１Ｈ）；７．９８（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{4}Ｊ$_{HH}$＝２）；８．００（ａｒｏｍ．，ｄｍ，２Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝９）；８．０２（ａｒｏｍ．，ｄｍ，２Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝９）；８．２６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）；８．４０（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{4}Ｊ$_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７５６．１９２５［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{34}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_9$Ｏ$_6$Ｙ$_1$］$^+$＝７５６．１９２０）。ＥＡ（［Ｃ$_{34}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_9$Ｏ$_6$Ｙ$_1$］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－０．６ＴＦＡ－４．８Ｈ$_2$Ｏ，Ｍ$_R$＝１０２４．５）：Ｃ４３．６（４３．９）；Ｈ４．６（４．２）；Ｎ１２．３（１２．０）；Ｙ８．７（７．９）；Ｆ８．９（８．５）。

【０８８７】

【化３２２】



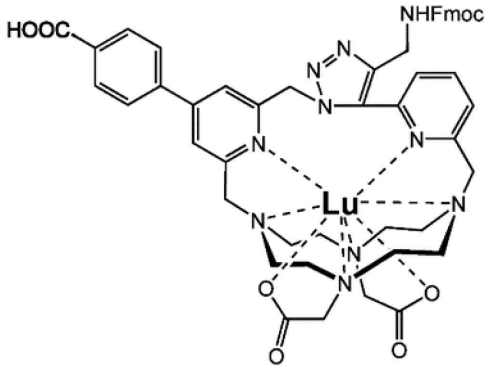
【０８８８】

ＴＤ９０４の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ７４４－１．０ＴＦＡ－１．３Ｈ$_2$Ｏ（３８．６ｍｇ；４６．２μｍｏｌ；１．０等量）をＨ$_2$Ｏ（１６ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２．８０ｍＬ；１．４０ｍｍｏｌ；３０等量）およびａｑ．ＬｕＣｌ$_3$（１００ｍＭ；５５０μＬ；５５．０μｍｏｌ；１．２等量）を加え、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収率：４２．２ｍｇ（７５％；１段階；ＴＤ７４４－１．０ＴＦＡ－１．３Ｈ$_2$Ｏに基づく）。ＮＭＲ（Ｄ$_2$Ｏ，ｐＤ～３）：^{1}Ｈδ$_H$２．６２－３．８７（ｍｃ，ＣＨ$_2$－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；４．０３（ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．０５（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．２４（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６

）；４．３２（ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．３５（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．８７（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；５．７１（ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；７．１０（ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；７．７３（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．９２（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；８．０３（ａｒｏｍ．，ｄｍ，２Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝９）；８．０７（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{4}Ｊ$_{HH}$＝２）；８．２１（ａｒｏｍ．，ｄｍ，２Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝９）；８．３１（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）；８．４０（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{4}Ｊ$_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８７１．２５３６［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{35}$Ｈ$_{40}$Ｎ$_{10}$Ｏ$_6$Ｌｕ$_1$］$^+$＝４７１．２５３５）。ＥＡ（［Ｃ$_{35}$Ｈ$_{40}$Ｎ$_{10}$Ｏ$_6$Ｌｕ$_1$］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－１．１ＴＦＡ－６．０Ｈ$_2$Ｏ，Ｍ$_R$＝１２１８．２）：Ｃ３８．６（３８．６）；Ｈ４．４（４．１）；Ｎ１１．５（１１．２）；Ｆ９．８（９．５）。

【０８８９】

【化３２３】



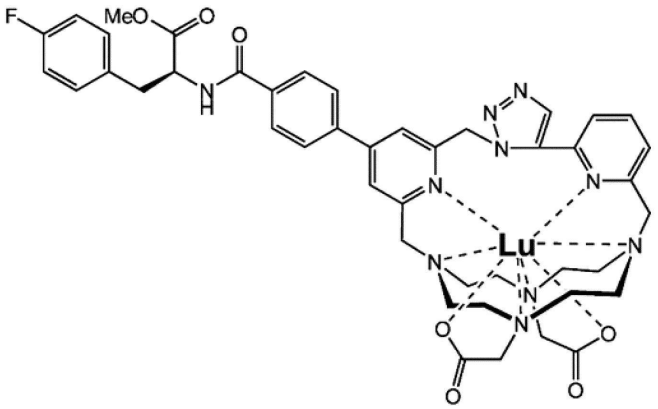
【０８９０】

９０５の合成：ガラスバイアル（２ｍＬ）中で、［ＴＤ９０４］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－１．１ＴＦＡ－６．０Ｈ$_2$Ｏ（１０．０ｍｇ；８．２μｍｏｌ；１．０等量）をａｑ．ホウ酸塩／ＮａＯＨバッファー（２００ｍＭ；ｐＨ９．０；２．００ｍＬ；４００ｍｍｏｌ；５０等量）に溶解した後、ＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）中のＦｍｏｃＣｌ（３．３ｍｇ；１２．８μｍｏｌ；１．６等量）の新たに調製した溶液を加えた。得られた透明な溶液を室温で３０分間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：９．８ｍｇ（≦９９％、［Ｍ］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－ｘＨ$_2$Ｏ；Ｍ$_R$＝１２０７．０；１段階；［ＴＤ９０４］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－１．１ＴＦＡ－６．０Ｈ$_2$Ｏに基づくと仮定）。ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＣＮ；化合物はＤ$_2$Ｏに溶けるが、幅広い^{1}Ｈシグナルを示す）：^{1}Ｈδ$_H$２．５２－３．６４（ｍｃ，ＣＨ$_2$－ＣＯ，ｍ，１６＋４Ｈ）；３．８９（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．０３（ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｆｍｏｃ，ｄｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５，^{3}Ｊ$_{HH}$＝３）；４．０５（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；４．１８（Ｆｍｏｃ，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝７）；４．２６－４．３５（Ｆｍｏｃ，ｍ，２Ｈ）；４．３６（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．５２（ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｆｍｏｃ，ｄｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５，^{3}Ｊ$_{HH}$＝７）；４．７８（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；５．５０（ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；６．５４（ＮＨ－Ｆｍｏｃ，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝７，^{3}Ｊ$_{HH}$＝３）；７．２７－７．３３（Ｆｍｏｃ，ｍ，２Ｈ）；７．３５－７．４３（Ｆｍｏｃ，ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$，ｍ，２＋１Ｈ）；７．５７－７．６５（Ｆｍｏｃ，ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｍ，２＋１Ｈ）；７．７０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．７８－７．８４（Ｆｍｏｃ，ｍ，２Ｈ）；７．９１（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{4}Ｊ$_{HH}$＝２）；７．９７（ａｒｏｍ．，ｄｍ，２Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝９）；８．１４（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）；８．１８（ａｒｏｍ．，ｄｍ，２Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝９）；８．２６（

ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：１０９３．３２１９［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{50}H_{50}N_{10}O_{8}Lu_{1}$］$^{+}$＝１０９３．３２１５）。

【０８９１】

【化３２４】

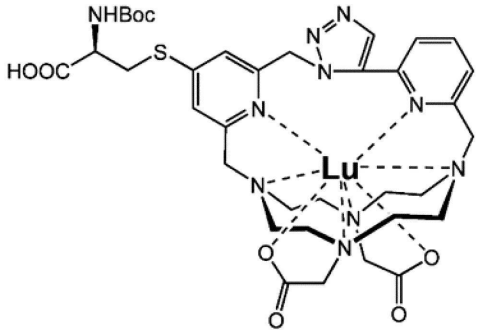


【０８９２】

ＴＤ７５７の合成：ガラスバイアル（２ｍＬ）中で、［ＴＤ７４８］$^{+}$［ＦＡ］$^{-}$－６．４H_2O（０．７ｍｇ；０．７μｍｏｌ；１．０等量）をＤＭＳＯ（７５μＬ）に溶解した後、４－フルオロ－Ｌ－フェニルアラニン塩酸塩（ＤＭＳＯ中５０ｍＭ；２２μＬ；１．１μｍｏｌ；１．５等量）、ＤＩＰＥＡ（ＤＭＳＯ中１００ｍＭ；２２μＬ；２．２μｍｏｌ；３．１等量）およびＨＡＴＵ（ＤＭＳＯ中５０ｍＭで新たに調製；２４μＬ；１．２μｍｏｌ；１．７等量）を加え、得られた黄色溶液を室温で５分間撹拌した。混合物をH_2O（７５０μＬ）で希釈し、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させて、生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：０．７ｍｇ（≦９０％、［Ｍ］$^{+}$［ＦＡ］$^{-}$－ｘH_2O；M_R＝１０６６．９；１段階；［ＴＤ７４８］$^{+}$［ＦＡ］$^{-}$－６．４H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～４）：^{1}H δ_H２．５６－３．７９（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，CH_2－ＣＨ，ｍ，１６＋４＋２Ｈ）；３．８２（CH_3，ｓ，３Ｈ）；４．０２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．１６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；４．３５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．８６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；４．９６（CH_2－ＣＨ，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝１０，$^{3}J_{HH}$＝５）；５．６８（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．０４－７．２０（CH_2－N_3，ａｒｏｍ．，ｍ，１＋２Ｈ）；７．２７－７．３４（ａｒｏｍ．，ｄｄ，２Ｈ，$^{3}J_{HF}$＝９，$^{3}J_{HH}$＝６）；７．７８－７．８８（ａｒｏｍ．，ｍ，４Ｈ）；７．９０（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；７．９５－８．０６（ａｒｏｍ．，ｍ，３Ｈ）；８．２６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．３５（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；８．４６（ＦＡ，ｓ，１Ｈ）．^{19}F δ_F－１１６．５（ｔｔ，$^{3}J_{FH}$＝９，$^{4}J_{FH}$＝５）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：１０２１．３０１４［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{44}H_{47}N_{10}O_{7}F_{1}Lu_{1}$］$^{+}$＝１０２１．３０１５）。

【０８９３】

【化３２５】

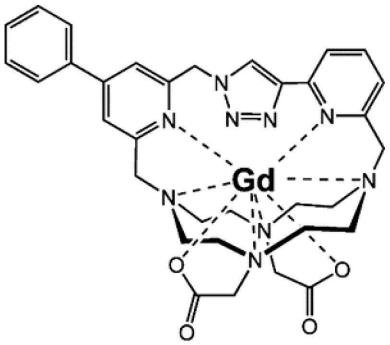


【０８９４】

ＴＤ７９３の合成：ガラスバイアル（２ｍＬ）中で、［ＴＤ７８２］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－５．１H_2O（４．４ｍｇ；４．６μｍｏｌ；１．０等量）をＤＭＳＯ（４６０μＬ）に溶解した後、Ｎ－Ｂｏｃ－システイン（ＤＭＳＯ中５０ｍＭ；１８５μＬ；９．３μｍｏｌ；２．０等量）およびＤＩＰＥＡ（８μＬ；４６μｍｏｌ；１０等量）を加え、得られた溶液を室温で１６時間撹拌した。混合物をH_2O（２ｍＬ）で希釈し、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：２．０ｍｇ（≦４１％、［Ｍ］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘH_2O；M_R＝１０５４．８；１段階；［ＴＤ７８２］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－５．１H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～３）：^{1}H δ_H１．２８－１．５４（CH_3，ｍ，９Ｈ）；２．６３－３．９５（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，CH_2－Ｓ，CH_2－ａｒｏｍ．，ｍ，１６＋４＋２＋１Ｈ）；４．１６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；４．２６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．４８－４．６３（ＮＨ－ＣＨ－ＣＯＯＨ，ｍ，１Ｈ）；４．８４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；５．４５－５．５９（CH_2－N_3，ｍ，１Ｈ）；７．０３（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．５９－７．６５（ａｒｏｍ．，ｍ，１Ｈ）；７．８１（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８６（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．９０（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；７．９０－７．９５（ａｒｏｍ．，ｍ，１Ｈ）；８．２６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：９４１．２６１４［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{35}H_{46}N_{10}O_8S_1Lu_1$］$^{+}$＝９４１．２６２３）。

【０８９５】

【化３２６】



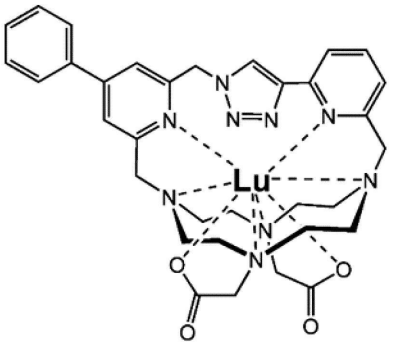
【０８９６】

ＴＤ８７５の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ８７１－０．６ＦＡ－２．３H_2O（１０．０ｍｇ；１４．４μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（２ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；７５０μＬ；３７５μｍｏｌ；２６等量）およびａｑ．$GdCl_3$（１００ｍＭ；１８０μＬ；１８．０

μｍｏｌ；１．３等量）を加えた。得られた懸濁液を８０℃で２０日間撹拌した。その後、混合物をさらにＨ$_2$Ｏ（１６ｍＬ）で希釈し、さらにａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；７５０μＬ；３７５μｍｏｌ；２６等量）およびａｑ．ＧｄＣｌ$_3$（１００ｍＭ；１８０μＬ；１８．０μｍｏｌ；１．３等量）で希釈した。得られた懸濁液を８０℃で１０日間撹拌した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液を蒸発乾固させ、Ｈ$_2$Ｏ（３．６ｍＬ）に再懸濁した。混合物をもう一度シリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：２．１ｍｇ（≦１８％、［Ｍ］$^+$［ＦＡ］$^-$－ｘＨ$_2$Ｏ；Ｍ$_R$＝８２６．０；１段階；ＴＤ８７１－０．６ＦＡ－２．３Ｈ$_2$Ｏに基づくと仮定）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７８１．２２０５［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{33}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$Ｇｄ$_1$］$^+$＝７８１．２２０４）。

【０８９７】

【化３２７】



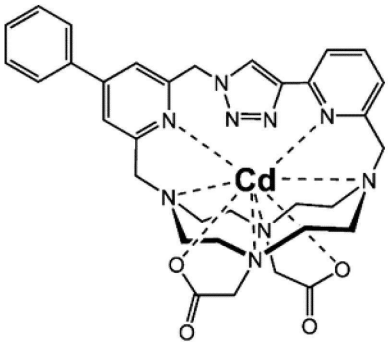
【０８９８】

ＴＤ８７４の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ８７１－０．６ＦＡ－２．３Ｈ$_2$Ｏ（１０．０ｍｇ；１４．４μｍｏｌ；１．０等量）をＨ$_2$Ｏ（２ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；７５０μＬ；３７５μｍｏｌ；２６等量）およびａｑ．ＬｕＣｌ$_3$（１００ｍＭ；１８０μＬ；１８．０μｍｏｌ；１．３等量）を加えた。得られた懸濁液を８０℃で２０日間撹拌した。その後、混合物をさらにＨ$_2$Ｏ（１６ｍＬ）で希釈し、さらにａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；７５０μＬ；３７５μｍｏｌ；２６等量）およびａｑ．ＬｕＣｌ$_3$（１００ｍＭ；１８０μＬ；１８．０μｍｏｌ；１．３等量）で希釈した。得られた懸濁液を８０℃で１０日間撹拌した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液を蒸発乾固させ、Ｈ$_2$Ｏ（３．６ｍＬ）に再懸濁した。混合物をもう一度シリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：８．６ｍｇ（≦７１％、［Ｍ］$^+$［ＦＡ］$^-$－ｘＨ$_2$Ｏ；Ｍ$_R$＝８４３．２；１段階；ＴＤ８７１－０．６ＦＡ－２．３Ｈ$_2$Ｏに基づくと仮定）。ＮＭＲ（Ｄ$_2$Ｏ，ｐＤ～６）：^{1}Ｈδ$_H$２．１３－３．７６（ｍｃ，ＣＨ$_2$－ＣＯ，ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｍ，１６＋３＋１Ｈ）；４．１３（ＣＨ$_2$－ＣＯ，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１８）；４．３２（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；４．４５（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；４．６７（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１３）；５．８１（ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１４）；６．０８（ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１４）；７．５６－７．６４（Ｐｈ，ａｒｏｍ．，ｍ，３＋１Ｈ）；７．６７（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{4}Ｊ$_{HH}$＝２）；７．７９－７．８５（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；７．９０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；８．０９（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{4}Ｊ$_{HH}$＝２）；８．１６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）；８．４５（ＦＡ，ｓ，１Ｈ）；８．７２（ＣＨ－Ｎ$_3$，ｓ，１Ｈ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７９８．２３７

６［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{37}N_9O_4Lu_1$］$^{+}$＝７９８．２３７１）。

【０８９９】

【化３２８】

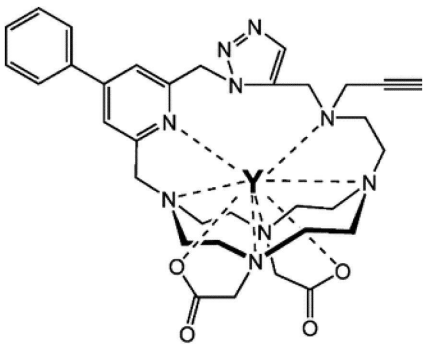


【０９００】

ＴＤ９００の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）にＴＤ８７１－０．６ＦＡ－２．３H_2O（４．３ｍｇ；６．２μｍｏｌ；１．０等量）をａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；６４０μＬ；３２０μｍｏｌ；５２等量）およびａｑ．$CdCl_2$（６２．６ｍＭ；１２０μＬ；７．５μｍｏｌ；１．２等量）に溶解し、混合物を８０℃で１時間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、無添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：４．２ｍｇ（≦９２％、［Ｍ］－ｘH_2O；M_R＝７３６．１；１段階；ＴＤ８７１－０．６ＦＡ－２．３H_2O基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～７）：^{1}H δ_H２．００－４．４１（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｍ，１６＋４＋４Ｈ）；５．９３（CH_2－N_3，ｂｓ，２Ｈ）；７．４４（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．５３－７．６３（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．７３－７．８４（Ｐｈ，ａｒｏｍ．，ｍ，２＋１Ｈ）；７．８８－７．９６（ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；８．０１（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；９．７４（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７３８．２０８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{33}H_{38}N_9O_4Cd_1$］$^{+}$＝７３８．２０７５）。

【０９０１】

【化３２９】



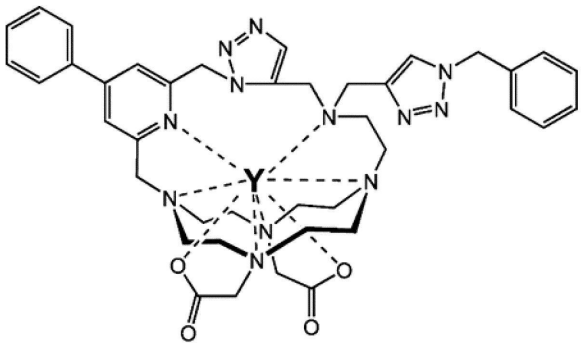
【０９０２】

ＴＤ６８５の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ６６９－０．１ＦＡ－ｘH_2O（１７ｍｇ；～２７μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１７ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；２．１０ｍＬ；１．０５ｍｍｏｌ；～４０等量）およびａｑ．YCl_3（１００ｍＭ；２９０μＬ；２９μｍｏｌ；～１．１等量）を加え、混合物を８０℃で６週間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわ

ふわした固体として得た。収量：４ｍｇ（≦２１％、［Ｍ］$^{+}$［ＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_{2}$Ｏ；Ｍ$_{R}$＝７６１．７；１段階；ＴＤ６６９－０．１ＦＡ－ｘＨ$_{2}$Ｏに基づくと仮定）。ＮＭＲ（Ｄ$_{2}$Ｏ、ｐＤ～５）：^{1}Ｈδ$_{H}$２．６３－３．０９（ｍｃ，ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｎ－ＣＨ$_{2}$－Ｃ≡ＣＨ，ｍ，４＋２Ｈ）；３．１１（Ｃ≡ＣＨ，ｔ，１Ｈ，^{4}Ｊ$_{HH}$＝２）；３．１３－３．７５（ｍｃ，ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｎ－ＣＨ$_{2}$－Ｃ≡ＣＨ，ＣＨ$_{2}$－ＣＯ，１２＋２＋２Ｈ）；３．７８（ＣＨ$_{2}$－ＣＯ，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１９）；３．７９（ＣＨ$_{2}$－Ｃ≡ＣＨ，ｄｍ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１８）；３．９１（ＣＨ$_{2}$－Ｃ≡ＣＨ，ｄｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝２）；４．０１（ＣＨ$_{2}$－ＣＯ，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１９）；４．０９（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．２５（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．３９（ＣＨ$_{2}$－Ｃ－Ｎ$_{3}$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．７５（ＣＨ$_{2}$－Ｃ－Ｎ$_{3}$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；５．６７（ＣＨ$_{2}$－Ｎ$_{3}$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；７．００（ＣＨ$_{2}$－Ｎ$_{3}$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；７．６７－７．７３（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．９４（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{4}Ｊ$_{HH}$＝２）；７．９６－８．００（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；８．１３（ＣＨ－Ｎ$_{3}$，ｓ，１Ｈ）；８．３０（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{4}Ｊ$_{HH}$＝２）；８．５２（ＦＡ，ｓ，１Ｈ）。^{13}Ｃ｛^{1}Ｈ｝δ$_{C}$４１．２（ＣＨ$_{2}$－Ｃ≡ＣＨ，ｓ）；４７．８（ＣＨ$_{2}$－Ｃ－Ｎ$_{3}$，ｓ）；５２．６（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｎ－ＣＨ$_{2}$－Ｃ≡ＣＨ，ｓ）；５４．１（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｎ－ＣＨ$_{2}$－Ｃ≡ＣＨ，ｓ）；５４．４（ＣＨ$_{2}$－Ｎ$_{3}$，ｓ）；５５．１（ｍｃ，ｓ）；５７．２（ｍｃ，ｓ）；５８．０（ｍｃ，ｓ）；５９．０（ｍｃ，ｓ）；５９．４（ｍｃ，ｓ）；５９．５（ｍｃ，ｓ）；５９．９（ｍｃ，ｓ）；６０．１（ｍｃ，ｂｓ）；６６．０（ＣＨ$_{2}$－ＣＯ，ｓ）；６７．２（ＣＨ$_{2}$－ＣＯ，ｓ）；６７．６（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｓ）；７５．３（Ｃ≡ＣＨ、ｓ）；８１．８（Ｃ≡ＣＨ、ｓ）；１２４．８（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２７．７（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３０．０（Ｐｈ，ｓ）；１３２．１（Ｐｈ，ｓ）；１３３．６（Ｐｈ，ｓ）；１４３．４（ａｒｏｍ．，ｓ）；１３７．５（Ｐｈ，ｓ）；１３８．１（ＣＨ－Ｎ$_{3}$，ｓ）；１５６．１（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５８．６（ａｒｏｍ．，ｓ）；１６１．４（ａｒｏｍ．，ｓ）；１７３．３（ＦＡ，ｓ）；１８１．２（ＣＯ，ｓ）；１８１．５（ＣＯ，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７１６．２３２７［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{33}$Ｈ$_{41}$Ｎ$_{9}$Ｏ$_{4}$Ｙ$_{1}$］$^{+}$＝７１６．２３３５）。

【０９０３】

【化３３０】



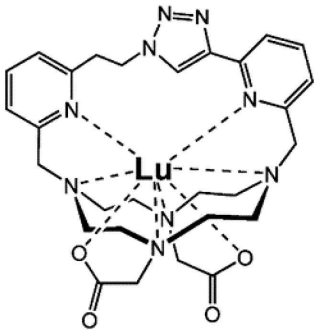
【０９０４】

ＴＤ７８０の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、［ＴＤ６８５］$^{+}$［ＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_{2}$Ｏ（３ｍｇ；～４μｍｏｌ；１．０等量）をａｑ．ＭＥＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ５．２；３７５μＬ；１８８μｍｏｌ；～５０等量）に溶解した後、ｔ－ＢｕＯＨ（２４０μＬ）、ベンジルアジド（ｔ－ＢｕＯＨ中５００ｍＭ；１２μＬ；６μｍｏｌ；～１．６等量）、およびＣｕＳＯ$_{4}$のａｑ．溶液（５００ｍｍ；３μＬ；１．５μｍｏｌ；～０．４等量）を加えた。得られた淡い水色の溶液に、新たに調製したアスコルビン酸ナトリウムのａｑ．溶液（１００ｍＭ；１５μＬ；１．５μｍｏｌ；～０．４等量）を加えたところ、溶液の色はすぐに黄緑色に変化した。混合物を室温で１時間撹拌し

た後、H_2O（２．４ｍＬ）で希釈し、シリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：３ｍｇ（≦７４％、$[M]^+$ $[TFA]^-$－ｘH_2O；M_R＝９６２．８；１段階；ＴＤ６８５－ｘH_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～３）：^1H δ_H２．４６－４．５９（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，CH_2－ａｒｏｍ．，CH_2－CH_2－Ｎ－（CH_2－Ｃ＝Ｃ）$_2$，ｍ，１６＋４＋２＋８Ｈ）；５．６０（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；５．７１（CH_2－Ｐｈ，ｓ，２Ｈ）；６．９４（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；７．３７－７．５０（Ｐｈ，ｍ，５Ｈ）；７．５９－７．６５（Ｐｈ，ｍ，３Ｈ）；７．８８（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；７．８９－７．９３（Ｐｈ，ｍ，２Ｈ）；８．２１（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；８．３４（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；８．３５（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：８４９．２９７０ $[M]^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{40}H_{48}N_{12}O_4$］$^+$＝８４９．２９７５）。

【０９０５】

【化３３１】

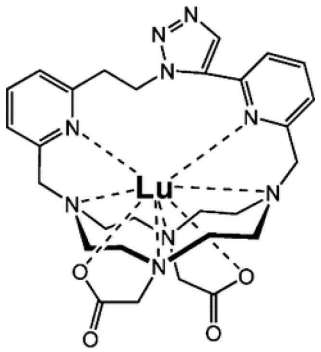


【０９０６】

１，４－ＴＤ１４１３の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１４０８－０．１ＦＡ－２．４H_2O（１０．０ｍｇ；１６．４μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１９ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；８２０μＬ；４１０μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．$LuCl_3$（１００ｍＭ；１９６μＬ；１９．６μｍｏｌ；１．２等量）を加えた。得られた懸濁液を８０℃で１時間撹拌した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液を蒸発乾固させ、残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：９．３ｍｇ（≦７３％、$[M]^+$ $[FA]^-$－ｘH_2O；M_R＝７８１．６；１段階；ＴＤ１４０８－０．１ＦＡ－２．４H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５）：^1H δ_H１．７３－３．１６（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１２＋１Ｈ）；３．２７（CH_2－ＣＯ，ｄ，$^2J_{HH}$＝１３）；３．４２－３．７７（ｍｃ，CH_2－CH_2－N_3，CH_2－ＣＯ，ｍ，４＋２＋１Ｈ）；４．０３（CH_2－CH_2－N_3，ｄｄｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１４，$^3J_{HH}$＝１２，$^3J_{HH}$＝１６）；４．１０（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１７）；４．１９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，J^2_{HH}＝１６）；４．３４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；４．５６（CH_2－ＣＯ，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１３）；４．９２－５．０３（CH_2－CH_2－N_3，CH_2－ａｒｏｍ．，ｍ，１＋１Ｈ）；７．１８（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．５４－７．６０（ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；７．７１－７．７７（ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；８．１１（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．１３（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；８．４４（ＦＡ，ｓ，１Ｈ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７３６．２２１７ $[M]^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{28}H_{35}N_9O_4Lu_1$］$^+$＝７３６．２２１４）。

【０９０７】

【化３３２】

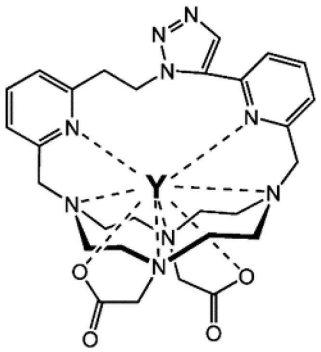


【０９０８】

１，５－ＴＤ１４１３の合成：１，４－ＴＤ１４１３の合成中に副生成物としてギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得られた。収量：４．０ｍｇ（≦３１％、［Ｍ］$^{+}$［ＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_{2}$Ｏ；Ｍ$_{R}$＝７８１．６；１段階；ＴＤ１４０８－０．１ＦＡ－２．４Ｈ$_{2}$Ｏに基づくと仮定）。ＮＭＲ（Ｄ$_{2}$Ｏ，ｐＤ～６）：^{1}Ｈδ$_{H}$２．６２－４．６０（ｍｃ，ＣＨ$_{2}$－ＣＯ，ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｎ$_{3}$，ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｎ$_{3}$，ｍ，１６＋４＋３＋２＋１Ｈ）；４．８５（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｍ，１Ｈ）；５．４５（ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｎ$_{3}$，ｂｓ，１Ｈ）；７．４４（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．６７－７．７８（ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；７．８１－７．９０（ａｒｏｍ．，ＣＨ－Ｎ$_{3}$，ｍ，１＋１Ｈ）；８．０２（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）；８．２５（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）；８．４５（ＦＡ，ｓ，１Ｈ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７３６．２２１８［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{28}$Ｈ$_{35}$Ｎ$_{9}$Ｏ$_{4}$Ｌｕ$_{1}$］$^{+}$＝７３６．２２１４）。

【０９０９】

【化３３３】



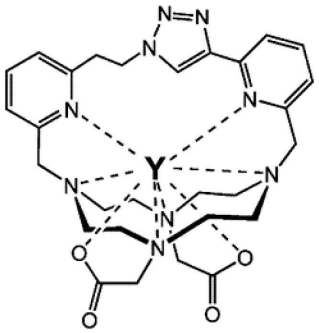
【０９１０】

１，５－ＴＤ１４１４の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１４０８－０．１ＦＡ－２．４Ｈ$_{2}$Ｏ（１０．０ｍｇ；１６．４μｍｏｌ；１．０等量）をＨ$_{2}$Ｏ（１９ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；８２０μＬ；４１０μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．ＹＣｌ$_{3}$（１００ｍＭ；１９６μＬ；１９．６μｍｏｌ；１．２等量）を加えた。得られた懸濁液を８０℃で１時間撹拌した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液を蒸発乾固させ、残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_{2}$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：６．６ｍｇ（≦５８％、［Ｍ］$^{+}$［ＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_{2}$Ｏ；Ｍ$_{R}$＝６９５．６；１段階；ＴＤ１４０８－０．１ＦＡ－２．４Ｈ$_{2}$Ｏに基づくと仮定）。ＮＭＲ（Ｄ$_{2}$Ｏ，ｐＤ～６）：^{1}Ｈδ$_{H}$２．５６－４．００（ｍｃ，ＣＨ$_{2}$－ＣＯ，ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｎ$_{3}$，ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｍ，１６＋４＋２＋１Ｈ）；４．０６（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．３８（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｄ

，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；４．４２－４．５４（$CH_2-CH_2-N_3$，ｍ，１Ｈ）；４．９３（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；５．７２－５．９１（$CH_2-CH_2-N_3$，ｍ，１Ｈ）；７．４５（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．６９－７．８０（ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；７．８４（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８７（CＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；８．０１（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．２６（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．４６（ＦＡ，ｓ，１Ｈ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６５０．１８６７［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{28}H_{35}N_9O_4Y_1$］$^{+}$＝６５０．１８６５）。

【０９１１】

【化３３４】

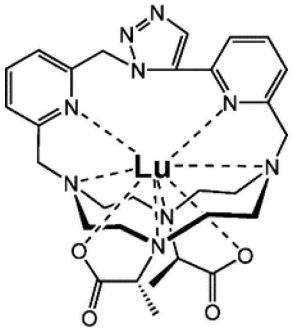


【０９１２】

１，４－ＴＤ１４１４の合成：１，５－ＴＤ１４１４の合成中に副生成物としてギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得られる。収量：４．０ｍｇ（≦３５％、［Ｍ］$^{+}$［ＦＡ］$^{-}$－ｘH_2O；M_R＝６９５．６；１段階；ＴＤ１４０８－０．１ＦＡ－２．４H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５）：^{1}H δ_H１．７６－３．１９（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，ｍ，１２＋１Ｈ）；３．２３（CH_2－ＣＯ，ｄ，$^{2}J_{HH}$＝１３）；３．４３－３．７９（ｍｃ，$CH_2-CH_2-N_3$，CH_2－ＣＯ，ｍ，４＋２＋１Ｈ）；４．０６－４．２４（$CH_2-CH_2-N_3$，CH_2－ａｒｏｍ．，ｍ，１＋２Ｈ）；４．３４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．６０（CH_2－ＣＯ，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１２）；４．８９－５．０５（$CH_2-CH_2-N_3$，CH_2－ａｒｏｍ．，ｍ，１＋１Ｈ）；７．１７（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．５０－７．５８（ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；７．７２（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．７４（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；８．０９（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．１４（CＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；８．４３（ＦＡ，ｓ，１Ｈ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：６５０．１８６８［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{28}H_{35}N_9O_4Y_1^{+}$］＝６５０．１８６５）。

【０９１３】

【化３３５】



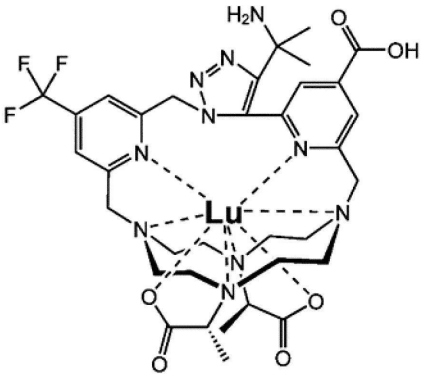
【０９１４】

ＴＤ１３５０の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１３４６－０．１ＦＡ－３．０H_2O（６．９ｍｇ；１０．８μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１９ｍＬ）に溶

解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；５５０μＬ；２７５μｍｏｌ；２５等量）およびａｑ．ＬｕＣｌ$_3$（１００ｍＭ；１２０μＬ；１２．０μｍｏｌ；１．１等量）を加え、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：４１．４ｍｇ（８４％；１段階；ＴＤ１３４６－０．１ＦＡ－３．０Ｈ$_2$Ｏに基づく）。ＮＭＲ（Ｄ$_2$Ｏ，ｐＤ～３）：^{1}Ｈδ$_H$１．０３（ＣＨ$_3$，ｄ，３Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝７）；１．１２（ＣＨ$_3$，ｄ，３Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝７）；２．６９－３．８１（ｍｃ，ＣＨ－ＣＨ$_3$，ｍ，１６＋２Ｈ）；３．９０（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．１０（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；４．２３（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．７８（ＣＨ$_2$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；５．５８（ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；７．１１（ＣＨ$_2$－Ｎ$_3$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；７．７０（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．７８（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．８３（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．８４（ＣＨ－Ｎ$_3$，ｓ，１Ｈ）；８．０１（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；８．２２（ａｒｏｍ．，ｔ，１＋１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７５０．２３７０［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{29}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$Ｌｕ$_1$］$^+$＝７５０．２３７１）。ＥＡ（［Ｃ$_{29}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_9$Ｏ$_4$Ｌｕ$_1$］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－０．３ＴＦＡ－２．１Ｈ$_2$Ｏ，Ｍ$_R$＝９３５．６）：Ｃ４０．６（４０．６）；Ｈ４．５（４．２）；Ｎ１３．５（１３．２）；Ｆ７．９（８．１）。

【０９１５】

【化３３６】



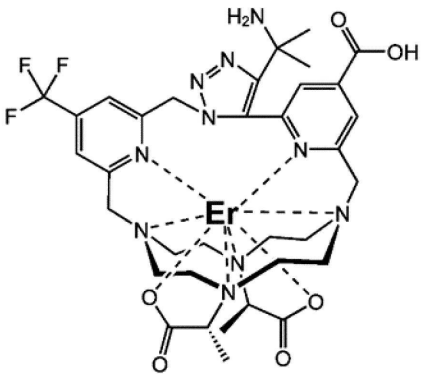
【０９１６】

ＴＤ１４５２の合成：ガラスバイアル（４０ｍＬ）中で、ＴＤ１４５１－０．１ＦＡ－２．７Ｈ$_2$Ｏ（１０１ｍｇ；１１２μｍｏｌ；１．０等量）をＨ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；７．０ｍＬ；３．５０ｍｍｏｌ；３１等量）およびａｑ．ＬｕＣｌ$_3$（１００ｍＭ；１．４０ｍＬ；１４０μｍｏｌ；１．３等量）を加え、混合物を８０℃で１８日間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態でかすかな黄色のふわふわした固体として得た。収量：１１５ｍｇ（７６％；１段階；ＴＤ１４５１－０．１ＦＡ－２．７Ｈ$_2$Ｏに基づく）。ＮＭＲ（Ｄ$_2$Ｏ，ｐＤ～３）：^{1}Ｈδ$_H$１．１２（ＣＨ$_3$－ＣＨ，ｄ，３Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝７）；１．１８（ＣＨ$_3$－Ｃ－ＮＨ$_2$，ｓ，３Ｈ）；１．１９（ＣＨ$_3$－ＣＨ，ｄ，３Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝７）；１．８０（ＣＨ$_3$－Ｃ－ＮＨ$_2$，ｓ，３Ｈ）；２．７７－３．９０（ｍｃ，ＣＨ－ＣＯ，

ｍ，１６＋２Ｈ）；４．０８（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．３１（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；４．４４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１８）；４．８７（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１８）；５．７１（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；６．９７（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^2J_{HH}$＝１５）；８．０５（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；８．１１（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝１）；８．１６（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；８．４１（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^4J_{HH}$＝１）；$^{19}F\delta_F$－６６．１（ｓ）。ＮＭＲ（１０％D_2O、ｐＨ７．０において、～５０ｍＭのＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭのＴＤ１４５２）：$^{19}F\delta_F$－６６．１２（ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：９１９．２７２５［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{34}H_{43}N_{10}O_6F_3Lu_1$］$^+$＝９１９．２７２１）。ＥＡ（［$C_{33}H_{43}N_{10}O_6Lu_1F_3$］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－１．５ＴＦＡ－８．３$H_2O$，$M_R$＝１３５３．２）：Ｃ３４．６（３５．４）；Ｈ４．６（３．７）；Ｎ１０．４（９．７）；Ｆ１４．７（１４．３）。

【０９１７】

【化３３７】

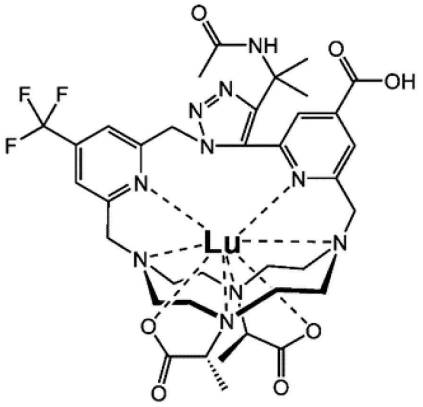


【０９１８】

ＴＤ１４５３の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１４５１－０．１ＦＡ－２．７H_2O（２１．７ｍｇ；２４．１μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１８ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；１．５０ｍＬ；７５０μｍｏｌ；３１等量）およびａｑ．$ErCl_3$（１００ｍＭ；３００μＬ；３０．０μｍｏｌ；１．２等量）を加え、混合物を８０°Ｃで１０時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：２２．６ｍｇ（～７０％、［Ｍ］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－１．５ＴＦＡ－８．３H_2O；M_R＝１３４５；１段階；ＴＤ１４５１－０．１ＦＡ－２．７H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（１０％D_2O、ｐＨ７．０において、～５０ｍＭのＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭのＴＤ１４５３）：$^{19}F\delta_F$－４７．８５（ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：９１０．２６２０［Ｍ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{34}H_{43}N_{10}O_6F_3Er_1$］$^+$＝９１０．２６１７）。

【０９１９】

【化３３８】

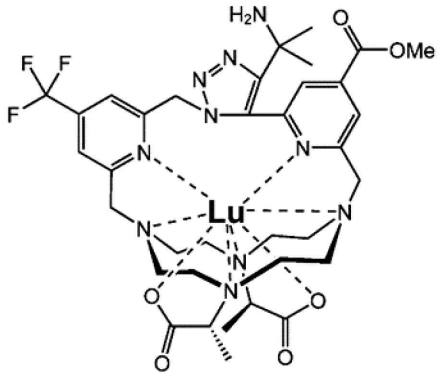


【０９２０】

ＴＤ１４７２の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、［ＴＤ１４５２］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－１．５ＴＦＡ－８．３H_2O（２０．０ｍｇ；１４．８μｍｏｌ；１．０等量）をＤＭＳＯ（１．５ｍＬ）に溶解した後、ＡｃＯＨ（４２μＬ；７３５μｍｏｌ；５０等量）およびＤＩＰＥＡ（１８１μＬ；１．０４ｍｍｏｌ；７０等量）を加えた。次に、新たに調製したＰｙＡＯＰの溶液（ＤＭＳＯ中２００ｍＭ；３６８μＬ；７３．７μｍｏｌ；５．０等量）を加え、得られた混合物を室温で５分間撹拌した。得られた二相混合物をＤＭＦ（８００μＬ）で希釈し、得られた溶液を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：１１．５ｍｇ（６４％；１段階；［ＴＤ１４５２］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－１．５ＴＦＡ－８．３H_2Oに基づく）。ＮＭＲ（１０％D_2O、ｐＨ７．０において、～５０ｍＭのＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭのＴＤ１４７２）：^{19}F δ_F－６６．１０（ｓ）。ＥＡ（［$C_{36}H_{45}N_{10}O_7Lu_1F_3$］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－０．８ＴＦＡ－３．１$H_2O$，$M_R$＝１２２１．８）：Ｃ３８．９（３９．１）；Ｈ４．３（４．５）；Ｎ１１．５（１１．３）。

【０９２１】

【化３３９】



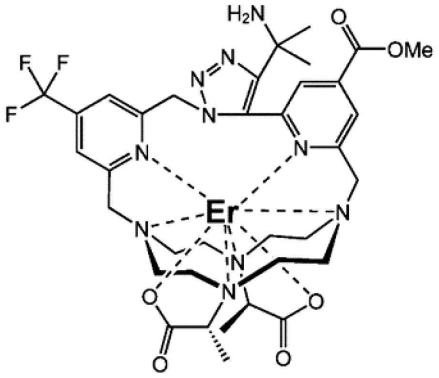
【０９２２】

ＴＤ１４７３の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、［ＴＤ１４５２］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－１．５ＴＦＡ－８．３H_2O（１６．２ｍｇ；１２．０μｍｏｌ；１．０等量）をＭｅＯＨ（１．２０ｍＬ）に溶解した後、$SOCl_2$（８．８μＬ；１２１μｍｏｌ；１０等量）を加えた。得られた透明な溶液を５０℃で２日間撹拌した。混合物をH_2O（２ｍＬ）で希釈し、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：１３．２ｍｇ（９１％；１段階；［ＴＤ１４５２］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－１．５ＴＦＡ－８．３H_2Oに基づく）。

ＮＭＲ（１０％D_2O、ｐＨ７．０において、～５０ｍＭのＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭのＴＤ１４７３）：^{19}F δ_F－６６．１３（ｓ）。ＥＡ（$[C_{35}H_{45}N_{10}O_6Lu_1F_3]^+[TFA]^-$－０．２ＴＦＡ－７．２$H_2O$，$M_R$＝１１９９．２）：Ｃ３７．５（３７．１）；Ｈ５．０（４．０）；Ｎ１１．７（１０．７）。

【０９２３】

【化３４０】

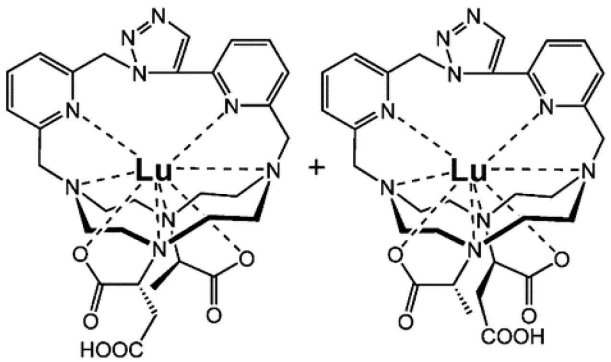


【０９２４】

ＴＤ１４７５の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ１４５３（$[TD1453]^+[TFA]^-$－１．５ＴＦＡ－８．３H_2O；M_R＝１３４５；２０．６ｍｇ；１５．３μｍｏｌ；１．０等量）をＭｅＯＨ（１．５０ｍＬ）に溶解した後、$SOCl_2$（１１．２μＬ；１５４μｍｏｌ；１０等量）を加えた。得られた透明な溶液を５０℃で２日間撹拌した。混合物をH_2O（２ｍＬ）で希釈し、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：１５．５ｍｇ（～８５％、$[M]^+[TFA]^-$－０．２ＴＦＡ－７．２H_2O；M_R＝１１９２；１段階；［ＴＤ１４５３］に基づくと仮定）。ＮＭＲ（１０％D_2O、ｐＨ７．０において、～５０ｍＭのＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭのＴＤ１４７５）：^{19}F δ_F－４８．４５（ｓ）。

【０９２５】

【化３４１】



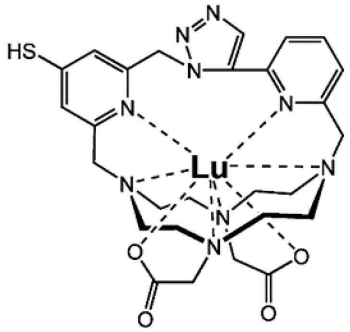
【０９２６】

ＴＤ１５０６の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ１５０４（Ｍ－２．０H_2O；M_R＝６５７．７，８．７ｍｇ；１３．２μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１９ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；５９５μＬ；３９８μｍｏｌ；３０等量）およびａｑ．$LuCl_3$（１００ｍＭ；１５９μＬ；１５．９μｍｏｌ；１．２等量）を加え、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクション（両方のジアステレオ異性体が完全に分離

した）を結合させ、直接凍結乾燥させ、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：６．９＋３．４ｍｇ（≦６２＋３１％、［Ｍ］$^{+}$［ＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_{2}$Ｏ；Ｍ$_{R}$＝８３６．６；１段階；ＴＤ１５０４－２．０Ｈ$_{2}$Ｏに基づくと仮定）。ＮＭＲ（第１の異性体，Ｄ$_{2}$Ｏ，ｐＤ～４）：^{1}Ｈδ$_{H}$１．０６（ＣＨ$_{3}$，ｄ，３Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝７）；２．５３－２．６５（ＣＨ$_{2}$－ＣＯ，ｍ，２Ｈ）；２．７６－３．８４（ｍｃ，ＣＨ－ＣＨ$_{2}$，ＣＨ－ＣＨ$_{3}$，ｍ，１６＋１＋１Ｈ）；３．９６（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．１３（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；４．２７（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．７７（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；５．６１（ＣＨ$_{2}$－Ｎ$_{3}$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；７．１１（ＣＨ$_{2}$－Ｎ$_{3}$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；７．７８（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．８１（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．８５（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．８７（ＣＨ－Ｎ$_{3}$，ｓ，１Ｈ）；８．０３（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；８．２５（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）；８．２８（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）；８．４０（ＦＡ，ｓ，１Ｈ）。ＮＭＲ（第２の異性体，Ｄ$_{2}$Ｏ，ｐＤ～５）：^{1}Ｈδ$_{H}$１．１４（ＣＨ$_{3}$，ｄ，３Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝７）；２．３８－２．６１（ＣＨ$_{2}$－ＣＯ，ｍ，２Ｈ）；２．７６－３．８２（ｍｃ，ＣＨ－ＣＨ$_{2}$，ＣＨ－ＣＨ$_{3}$，ｍ，１６＋１＋１Ｈ）；３．９２（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．１６（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；４．２５（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；４．８０（ＣＨ$_{2}$－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１６）；５．６１（ＣＨ$_{2}$－Ｎ$_{3}$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；７．１４（ＣＨ$_{2}$－Ｎ$_{3}$，ｄ，１Ｈ，^{2}Ｊ$_{HH}$＝１５）；７．７３（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．８２（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．８８（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；７．９０（ＣＨ－Ｎ$_{3}$，ｓ，１Ｈ）；８．０３（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８，^{4}Ｊ$_{HH}$＝１）；８．２４（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）；８．２７（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，^{3}Ｊ$_{HH}$＝８）；８．４５（ＦＡ，ｓ，１Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：７９４．２［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{30}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_{9}$Ｏ$_{6}$Ｌｕ$_{1}$］$^{+}$＝７９４．２）。

【０９２７】

【化３４２】



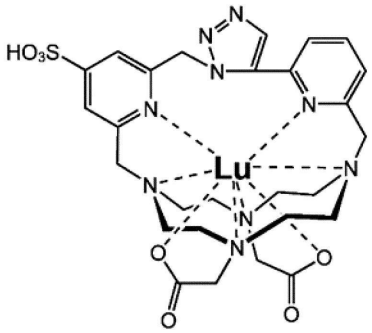
【０９２８】

ＴＤ１５１２の合成：ガラスバイアル（２ｍＬ）中で、［ＴＤ７８２］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－５．１Ｈ$_{2}$Ｏ（０．５ｍｇ；０．５２μｍｏｌ；１．０等量）を、新たに調製したＤＩＰＥＡの溶液（ＤＭＳＯ中１００ｍＭ；１０４μＬ；１０．４μｍｏｌ；２０等量）に溶解した後、ＮａＳＨ（ＤＭＳＯ中５００ｍＭ；４．２μＬ；２．１μｍｏｌ；４等量）の新たに調製した溶液を添加し、得られた混合物を室温で１５分間撹拌した。混合物をＨ$_{2}$Ｏ（８００μＬ）で希釈し、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_{2}$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：０．２ｍｇ（≦４４％、［Ｍ］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_{2}$Ｏ；Ｍ$_{R}$＝８６７．６；１段階；［ＴＤ７８２

]$^{+}$[ＴＦＡ]$^{-}$－５．１H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～４）：^{1}H δ_H２．６３－３．７９（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，CH_2－ａｒｏｍ．，ｍ，１６＋４＋１Ｈ）；４．０５－４．１７（CH_2－ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；４．７９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；５．２８（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；６．８３（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．４７（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；７．７２（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；７．７９（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８３（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８８（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；８．２３（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：７５４．２［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{27}H_{33}N_9O_4S_1Lu_1$］$^{+}$＝７５４．２）。

【０９２９】

【化３４３】



【０９３０】

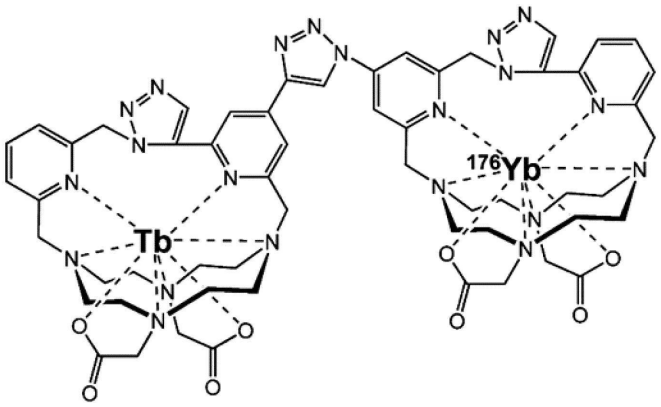
ＴＤ１５１２－SO_3Hの合成：ガラスバイアル（２ｍＬ）中で、［ＴＤ７８２］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－５．１H_2O（１．０ｍｇ；１．０μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１５６μＬ）に溶解した後、Na_2S（１００ｍＭ；５２μＬ；５．２μｍｏｌ；５等量）のａｑ．溶液を加え、得られた混合物を８０℃で一晩撹拌した。混合物をH_2O（８００μＬ）で希釈し、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：０．３ｍｇ（≦３２％、［Ｍ］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘH_2O；M_R＝９１５．６；１段階；［ＴＤ７８２］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－５．１H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～７）：^{1}H δ_H２．６０－３．８３（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，CH_2－ａｒｏｍ．，ｍ，１６＋４Ｈ）；４．０９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．１６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；４．３５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．８２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；５．７２（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．１６（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．８２（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８６（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８，$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８８（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；８．０６（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；８．２５ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．３６（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：８０２．１［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{27}H_{33}N_9O_7S_1Lu_1$］$^{+}$＝８０２．２）。

【０９３１】

〔実施例７：配位化合物の鎖の合成〕

【０９３２】

【化３４４】

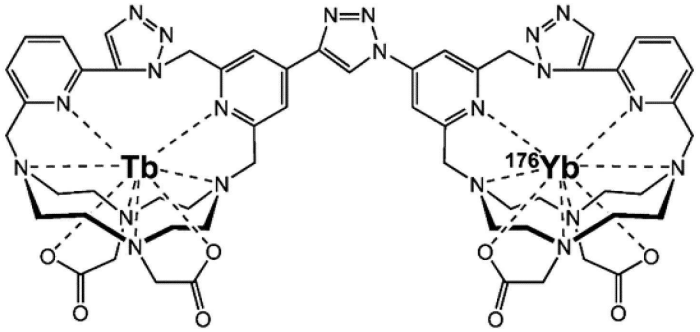


【０９３３】

ＴＤ８３７の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、［ＴＤ８３６］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_2$Ｏ（～２０ｍＭ；２７４μＬ；～５．５μｍｏｌ；１．０等量）のａｑ．溶液を、［ＴＤ８２３］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_2$Ｏ（～２０ｍＭ；２７４μＬ；～５．５μｍｏｌ；１．０等量）のａｑ．溶液と混合した後、ａｑ．ＭＥＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ５．２；５４８μＬ；２７４μｍｏｌ；～５０等量）、ｔ－ＢｕＯＨ（１．１ｍＬ）、およびＣｕＳＯ$_4$のａｑ．溶液（１００ｍＭ；１１μＬ；１．１μｍｏｌ；～０．２等量）を加えた。得られた溶液に、新たに調製したアスコルビン酸ナトリウムのａｑ．溶液（１００ｍＭ；１１μＬ；１．１μｍｏｌ；～０．２等量）を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を～１ｍＬに濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：４．７ｍｇ（≦５０％、［Ｍ］$^{2+}$［ＴＦＡ］$_2$$^{2-}$－ｘＨ$_2$Ｏ；Ｍ$_R$＝１７２１；１段階；［ＴＤ８３６］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_2$Ｏに基づくと仮定）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７４７．１９９８［Ｍ］$^{2+}$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{56}$Ｈ$_{65}$Ｎ$_{21}$Ｏ$_8$Ｔｂ$_1$^{176}Ｙｂ$_1$］$^{2+}$＝７４７．１９９７）。

【０９３４】

【化３４５】



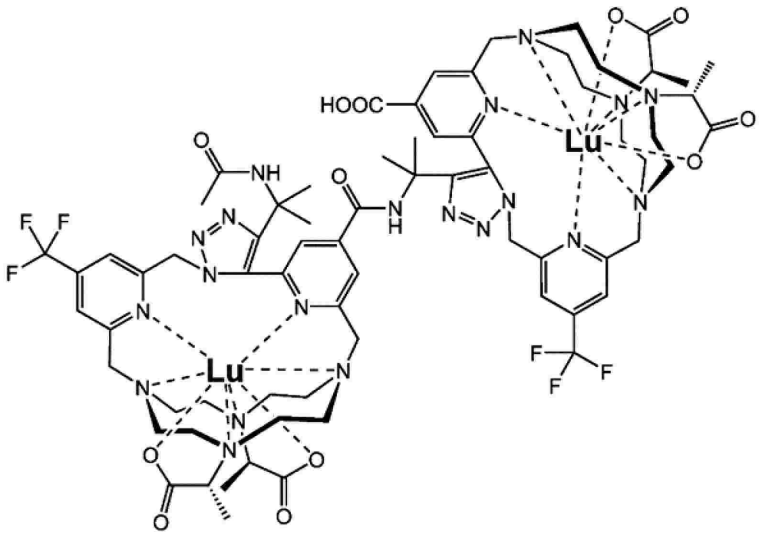
【０９３５】

ＴＤ８８９の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、［ＴＤ８３６］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_2$Ｏのａｑ．溶液（～２０ｍＭ；２７４μＬ；～５．５μｍｏｌ；１．０等量）を、［ＴＤ８８６］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_2$Ｏのａｑ．溶液（～２０ｍＭ；２７４μＬ；～５．５μｍｏｌ；１．０等量）と混合した後、ａｑ．ＭＥＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ５．２；５４８μＬ；２７４μｍｏｌ；～５０等量）、ｔ－ＢｕＯＨ（１．１ｍＬ）、およびＣｕＳＯ$_4$のａｑ．溶液（１００ｍＭ；２８μＬ；２．８μｍｏｌ；～０．５等量）を加えた。得られた溶液に、新たに調製したアスコルビン酸ナトリウムのａｑ．溶液（１００ｍＭ；２８μＬ；２．８μｍｏｌ；～０．５等量）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を～１ｍＬに濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接

凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：７．８ｍｇ（≦８２％、［Ｍ］$^{2+}$［ＴＦＡ］$_2{}^{2-}$－ｘＨ$_2$Ｏ；Ｍ$_R$＝１７２１；１段階；［ＴＤ８３６］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘＨ$_2$Ｏに基づくと仮定）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７４７．２００２［Ｍ］$^{2+}$（ｔｈｅｏｒ．［Ｃ$_{56}$Ｈ$_{65}$Ｎ$_{21}$Ｏ$_8$Ｔｂ$_1{}^{176}$Ｙｂ$_1$］$^{2+}$＝７４７．１９９７）。

【０９３６】

【化３４６】

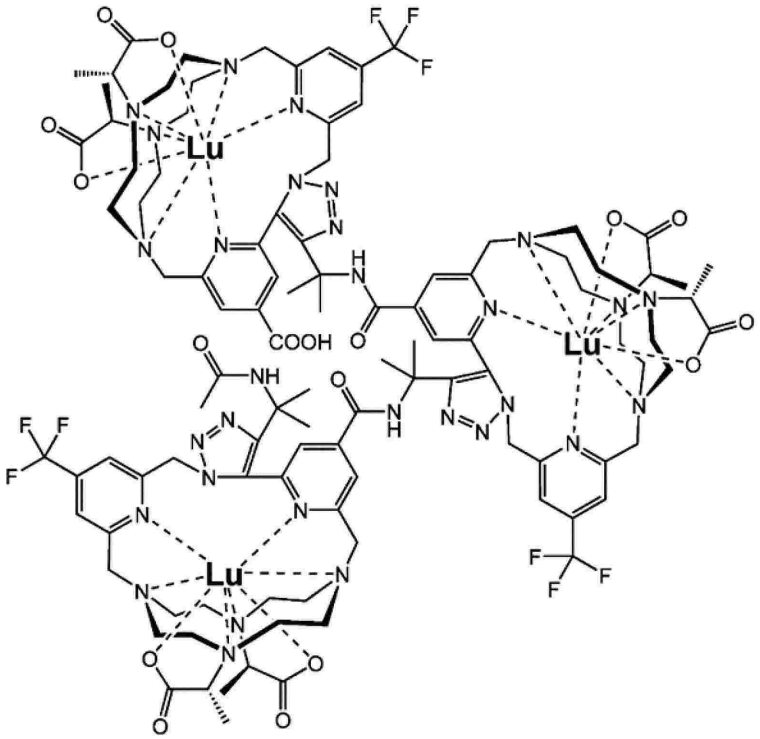


【０９３７】

ＴＤ１４８３での合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、［ＴＤ１４７２］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－０．８ＴＦＡ－３．１Ｈ$_2$Ｏ（７．８ｍｇ；６．４μｍｏｌ；１．０等量）および［ＴＤ１４７３］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－０．２ＴＦＡ－７．２Ｈ$_2$Ｏ（７．５ｍｇ；６．４μｍｏｌ；１．０等量）をＤＭＳＯ（３３５μＬ）に溶解した後、ＤＩＰＥＡ（ＤＭＦ中４００ｍＭ；２４０μＬ；９６μｍｏｌ；１５等量）を加えた。次に、新しく調製したＰｙＡＯＰの溶液（ＤＭＳＯ中２００ｍＭ；６４μＬ；１２．８μｍｏｌ；２．０等量）を加え、得られた混合物を１分間ボルテックスし、さらに室温で５分間静置した。混合物をＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）で希釈し、１分間ボルテックスし、さらに室温で５分間静置した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；Ｈ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：１０．８ｍｇ（≦８０％、［Ｍ］$^{2+}$［ＴＦＡ］$_2{}^{-}$－ｘＨ$_2$Ｏ；Ｍ$_R$＝２０９０；１段階；［ＴＤ１４７２］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－０．８ＴＦＡ－３．１Ｈ$_2$Ｏに基づくと仮定）。ＮＭＲ（１０％Ｄ$_2$Ｏ、ｐＨ７．０において、～５０ｍＭのＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭのＴＤ１４８３）：^{19}Ｆδ$_F$－６６．１０（ＣＦ$_3$，ｓ，３Ｆ）；－６６．１１（ＣＦ$_3$，ｓ，３Ｆ）。

【０９３８】

【化３４７】

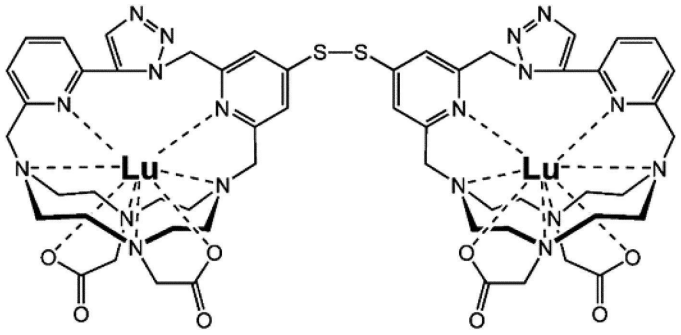


【０９３９】

ＴＤ１４８４の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ１４８３（ＤＭＳＯ中～２０ｍＭ；２０μＬ；０．４μｍｏｌ；１．０等量）、ＴＤ１４７３（ＤＭＳＯ中～２０ｍＭ；２０μＬ；０．４μｍｏｌ；１．０等量）、ＤＩＰＥＡ（ＤＭＦ中４００ｍＭ；１５μＬ；６．０μｍｏｌ；１５等量）およびＤＭＳＯ（２１μＬ）を混合した後、ＰｙＡＯＰ（ＤＭＳＯ中２００ｍＭ；４μＬ；０．８μｍｏｌ；２．０等量）を加え、得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物をH_2O（２ｍＬ）で希釈し、さらに室温で３０分間撹拌した。次いで、混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させた。得られた生成物はすべて、^{19}F　ＮＭＲ特性評価に使用した。ＮＭＲ（１０％D_2O、ｐＨ７．０において、～５０ｍＭのＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭのＴＤ１４８４）：$^{19}F\ \delta_F$－６５．８６（CF_3，ｓ，３Ｆ）；－６６．０９（CF_3，ｓ，３Ｆ）；－６６．１０（CF_3，ｓ，３Ｆ）。

【０９４０】

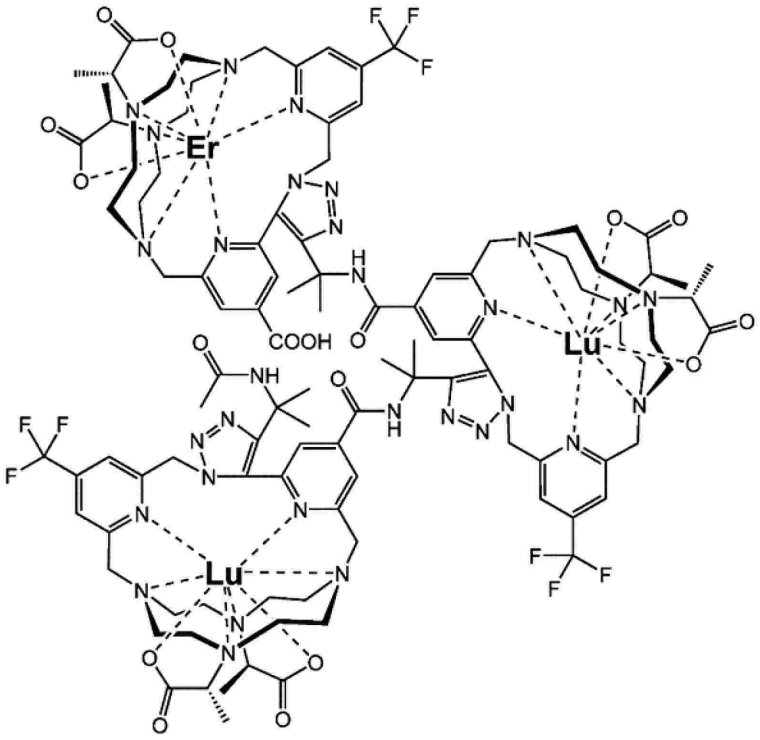
【化３４８】



【０９４１】

ＴＤ１５１２－ＳＳの合成：ＴＤ１５１２の合成および精製中に（トリフルオロ酢酸塩の形態で）副生成物として得られた。収量：０．１ｍｇ。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：７５３．３［Ｍ］$^{2+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{54}H_{64}Lu_2N_{18}O_8S_2$］$^{2+}$＝７５３．２）。

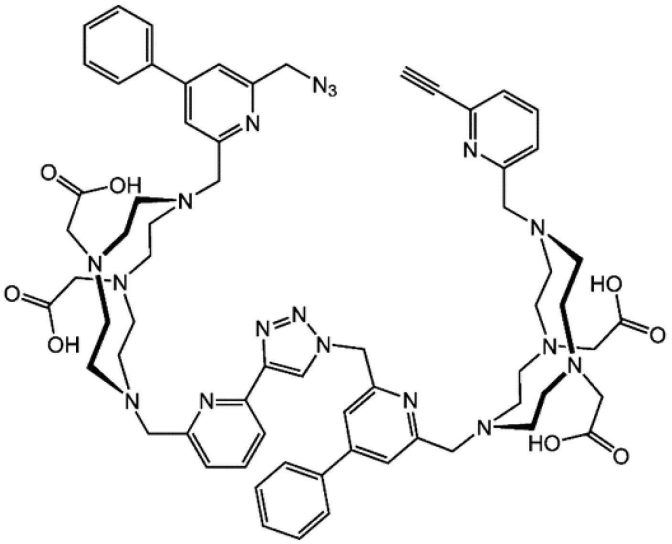
【０９４２】
【化３４９】



【０９４３】
合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、ＴＤ１４８３（ＤＭＳＯ中～２０ｍＭ；２０μＬ；０．４μｍｏｌ；１．０等量）、ＴＤ１４７５（ＤＭＳＯ中～２０ｍＭ；２０μＬ；０．４μｍｏｌ；１．０等量）、ＤＩＰＥＡ（ＤＭＦ中４００ｍＭ；１５μＬ；６．０μｍｏｌ；１５等量）およびＤＭＳＯ（２１μＬ）を混合した後、ＰｙＡＯＰ（ＤＭＳＯ中～２００ｍＭ；４μＬ；０．８μｍｏｌ；２．０等量）を加え、得られた混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物をH_2O（２ｍＬ）で希釈し、さらに室温で３０分間撹拌した。次いで、混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）により直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させた。得られた生成物はすべて、^{19}F　ＮＭＲ特性評価に使用した。ＮＭＲ（１０％D_2O、ｐＨ７．０において、～５０ｍＭのＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー中、～０．５ｍＭのＴＤ１４８５）：^{19}F δ_F－４８．０５（CF_3，ｓ，３Ｆ）；－６５．１３（CF_3，ｓ，３Ｆ）；－６７．２４（CF_3，ｓ，３Ｆ）。

【０９４４】
〔実施例８：配位化合物の二量体の合成〕
【０９４５】

【化３５０】

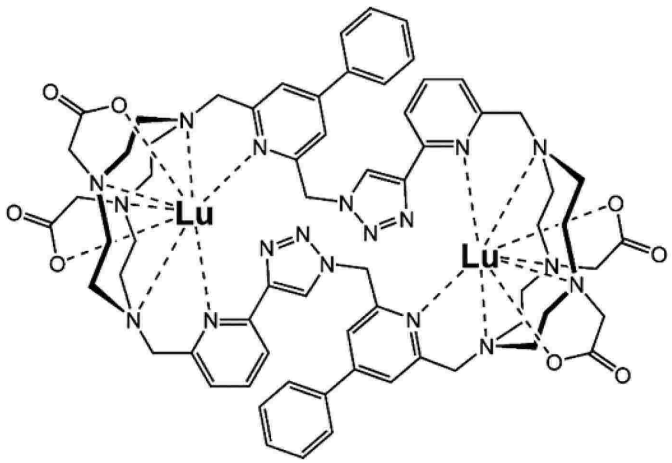


【０９４６】

ｓｃ－ＴＤ６４７の合成：ＴＤ６４７の合成中に副生成物として得られた。収量：～８ｍｇ。ＮＭＲ（D_2O）：^1H δ_H２．６９－３．６５（ｍｃおよびCH_2－ＣＯ，３２＋８Ｈ）；３．６８（Ｃ≡ＣＨ，ｓ，１Ｈ）；３．７０（CH_2－ａｒｏｍ．，ｂｓ，２Ｈ）；３．７５－４．１２（CH_2－ａｒｏｍ．，６Ｈ）；４．５９（CH_2－N_3、ｓ，２Ｈ）；５．８９（CH_2－N_3，ｓ，２Ｈ）；７．３６－７．９７（Ｐｈおよびａｒｏｍ．，１０＋８Ｈ）；８．１５（ａｒｏｍ．，ｂｓ，１Ｈ）；８．３２（ａｒｏｍ．，ｂｓ，１Ｈ）；８．６４（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：１２５１．６３１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{66}H_{79}N_{18}O_8$］$^+$＝１２５１．６３２３）。

【０９４７】

【化３５１】



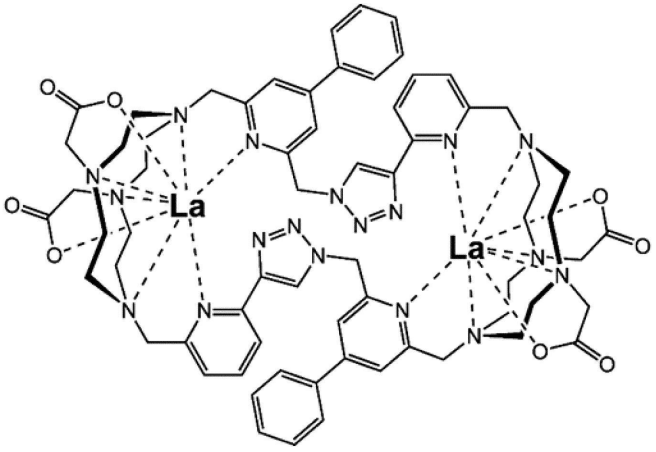
【０９４８】

ＴＤ６１３の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ｓｃ－ＴＤ６４７－ｘH_2O（５．０ｍｇ；～４μｍｏｌ；１．０等量）をH_2O（１４ｍＬ）に溶解した後、ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（５００ｍＭ；ｐＨ７．０；８００μＬ；４００ｍｍｏｌ；～１００等量）およびａｑ．$LuCl_3$（１００ｍＭ；８８μＬ；８．８μｍｏｌ；～２．２等量）を加え、混合物を８０℃で１時間撹拌した。次いで、混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た。収量：４ｍｇ（～６０％；１段階；ｓｃ－ＴＤ６４７－ｘH_2Oに基

づく）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７９８．２３６８［Ｍ］$^{2+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{66}H_{74}N_{18}O_8Lu_2$］$^{2+}$＝７９８．２３７１）。

【０９４９】

【化３５２】



【０９５０】

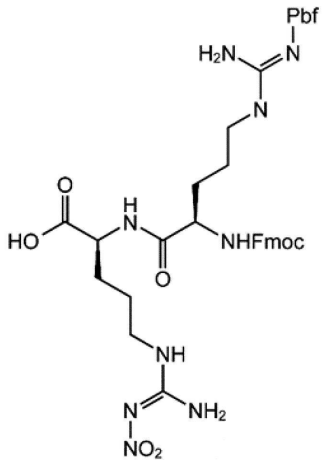
ＴＤ５９８の合成：ＴＤ６５１の合成中に副生成物としてギ酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得られた。収量：６ｍｇ。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５）：^1H δ_H ２．４７－３．９９（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，CH_2－ａｒｏｍ，ｍ，３２＋８＋４Ｈ）；４．４２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，２Ｈ，$^2J_{HH}$＝１７）；４．７５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，２Ｈ，$^2J_{HH}$＝１７）；５．９０（CH_2－N_3，ｄ，２Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；６．２０（CH_2－N_3，ｄ，２Ｈ，$^2J_{HH}$＝１６）；７．０７（ａｒｏｍ．，ｄ，２Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；７．４４（ａｒｏｍ．，ｄ，２Ｈ，$^4J_{HH}$＝２）；７．４７－７．６３（Ｐｈ，ｍ，１０Ｈ）；７．６６（ａｒｏｍ．，ｄｄ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；７．８９（ａｒｏｍ．，ｄｄ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝８，$^4J_{HH}$＝１）；８．１５（ａｒｏｍ．，ｔ，２Ｈ，$^3J_{HH}$＝８）；８．４２（ＦＡ，ｓ）；８．７４（ＣＨ－N_3，ｓ，２Ｈ）。^{13}C {^1H} δ_C ４９．３（ｍｃ，ｓ）；４９．４（ｍｃ，ｓ）；５１．０（ｍｃ，ｓ）；５１．６（ｍｃ，ｓ）；５２．５（ｍｃ，ｓ）；５３．９（ｍｃ，ｓ）；５４．０（ｍｃ，ｓ）；５４．３（ｍｃ，ｓ）；５５．６（CH_2－N_3，ｓ）；５９．２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；５９．８（CH_2－ＣＯ，ｓ）；６１．２（CH_2－ａｒｏｍ．，ｓ）；６１．９（CH_2－ＣＯ，ｓ）；１２０．７（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２１．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２２．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２５．４（ａｒｏｍ．，ｓ）；１２６．７（ＣＨ－N_3，ｓ）；１２８．２（Ｐｈ，ｓ）；１２９．６（Ｐｈ，ｓ）；１３１．６（Ｐｈ，ｓ）；１３５．２（Ｐｈ，ｓ）；１４３．０（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４５．５（ａｒｏｍ．，ｓ）；１４８．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５０．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５７．２（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５７．３（ａｒｏｍ．，ｓ）；１５８．９（ａｒｏｍ．，ｓ）；１７０．８（ＦＡ，ｓ）；１７７．９（ＣＯ，ｓ）；１８０．５（ＣＯ，ｓ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７６２．２０２５［Ｍ］$^{2+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{66}H_{74}N_{18}O_8La_2$］$^{2+}$＝７６２．２０２７）。

【０９５１】

〔実施例９：配位化合物およびペプチドのコンジュゲートの合成〕

【０９５２】

【化３５３】

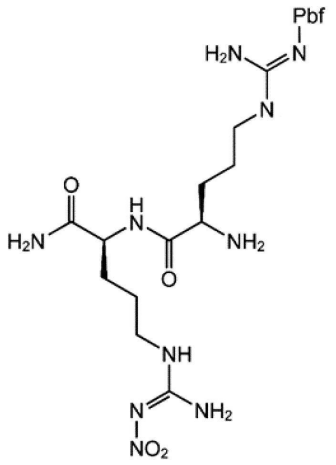


【０９５３】

ＴＤ９８１の合成：ガラスバイアル＃１（２０ｍＬ）中で、ＨＯ－Ｒ（Ｎω－ＮＯ２）－Ｆｍｏｃ（８８６ｍｇ；２．０１ｍｍｏｌ；１．１等量）をＤＭＳＯ（６ｍＬ）に（ボルテックス／緩やかな加熱の助けを借りて）溶解した後、ＤＢＵ（５５０μＬ；３．６８ｍｍｏｌ；２．０等量）を加え、得られた溶液を短時間ボルテックスし、さらに室温で２分間撹拌した。ガラスバイアル＃２（２０ｍＬ）中で、ＨＯ－^{D}Ｒ（Ｐｂｆ）－Ｆｍｏｃ（１．２０ｇ；１．８５ｍｍｏｌ；１．０等量）を、ＤＭＳＯ（９ｍＬ）とＮＭＭ（１．０ｍＬ；９．０９ｍｍｏｌ；４．９等量）との混合物に（ボルテックス／緩やかな加熱の助けを借りて）溶解した後、固体のＰｙＡＯＰ（９６５ｍｇ；１．８５ｍｍｏｌ；１．０等量）を加えた。混合物を短時間ボルテックスし、得られたわずかに黄色の溶液をさらに室温で２分間撹拌した）。次に、バイアル＃１の溶液を、バイアル＃２の激しく撹拌された溶液に（シリンジで）１回分加えた。得られた明るい黄色の溶液をさらに穏やかに５分間室温で撹拌した後、ニートＴＦＡ（４３０μＬ；５．６２ｍｍｏｌ；３．０等量）を加えた。混合物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。純粋な生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させた。不純物生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させ、その後、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加物）により再精製し、再凍結乾燥させた。両方の固体を結合させ、ホモジナイズし、生成物をオフホワイトの固体として得た。収量：１．２１ｇ（６３％；２段階；ＨＯ－^{D}Ｒ（Ｐｂｆ）－Ｈに基づく）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：８５０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{40}H_{52}N_9O_{10}S_1$］$^{+}$＝８５０．３）。ＥＡ（$C_{40}H_{51}N_9O_{10}S_1$－１．４ＴＦＡ－１．４H_2O，M_R＝１０３４．８）：Ｃ４９．７（５０．０）；Ｈ５．４（５．１）；Ｎ１２．２（１１．８）；Ｆ７．７（７．８）。

【０９５４】

【化３５４】

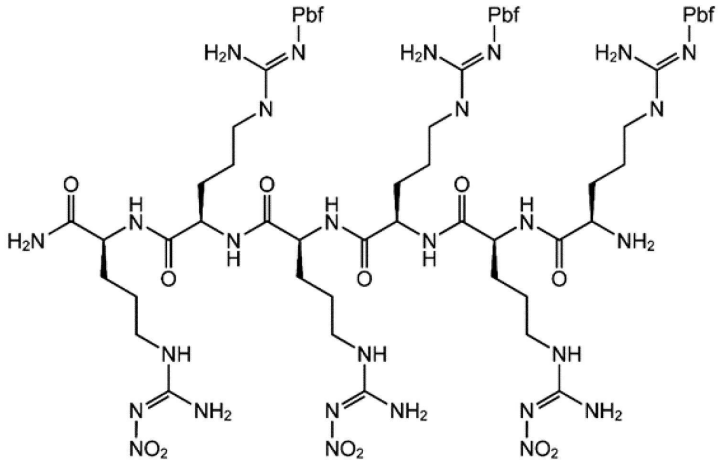


【０９５５】

ＴＤ９８２の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ９８１－１．４ＴＦＡ－１．４H_2O（３６０ｍｇ；３４８μｍｏｌ；１．１等量）およびＮH_4Ｃｌ（２７ｍｇ；５０５μｍｏｌ；１．５等量）をＤＭＳＯ（２ｍＬ）に（ボルテックス／緩やかな加熱の助けを借りて）溶解した後、ＮＭＭ（１４０μＬ；１．２７ｍｍｏｌ；３．０等量）および固体のＰｙＡＯＰ（２６４ｍｇ；５０６μｍｏｌ；１．５等量）を加えた。混合物を短時間ボルテックスし、得られた明るい黄色の溶液をさらに室温で５分間撹拌し、次いでＤＢＵ（３８０μＬ；２．５４ｍｍｏｌ；７．３等量）を加えた。混合物を短時間ボルテックスし、得られた明るい黄色の溶液をさらに室温で２分間撹拌した後、ニートＴＦＡ（１６０μＬ；２．０９ｍｍｏｌ；６．０等量）を加えた。その後、混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。純粋な生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させて、生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：２３７ｍｇ（７４％；２段階；ＴＤ９８１－１．４ＴＦＡ－１．４H_2Oに基づく）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：６２７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{25}H_{42}N_{10}O_7S_1$］$^+$＝６２７．３）。ＥＡ（$C_{25}H_{42}N_{10}O_7S_1$－２．３ＴＦＡ－１．９H_2O，M_R＝９２３．２）：Ｃ３８．５（３８．７）；Ｈ５．３（４．９）；Ｎ１５．２（１４．８）；Ｆ１４．２（１４．０）。

【０９５６】

【化３５５】



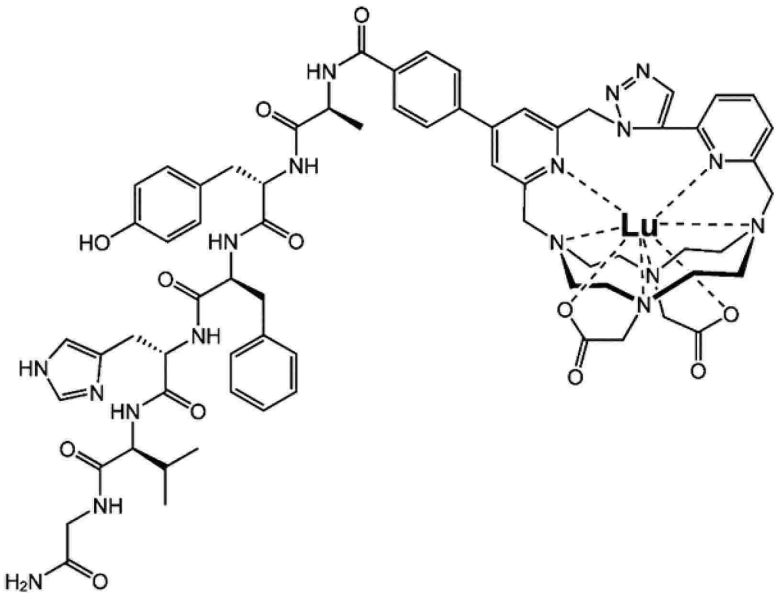
【０９５７】

ＴＤ９８６の合成：ガラスバイアル（２０ｍＬ）中で、ＴＤ９８１－１．４ＴＦＡ－１．４H_2O（２５８ｍｇ；２４９μｍｏｌ；１．０等量）およびＴＤ９８２－２．３ＴＦＡ－１．９H_2O（２２２ｍｇ；２４０μｍｏｌ；１．０等量）をＤＭＳＯ（２ｍＬ）に

（ボルテックス／緩やかな加熱の助けを借りて）溶解した後、ＮＭＭ（２２０μＬ；２．００ｍｍｏｌ；８．３等量）および固体のＰｙＡＯＰ（１３６ｍｇ；２６１μｍｏｌ；１．１等量）を加えた。混合物を短時間ボルテックスし、得られた明るい黄色の溶液をさらに室温で１５分間撹拌し、次いでＤＢＵ（２２１μＬ；１．４８ｍｍｏｌ；６．２等量）を加えた。混合物を短時間ボルテックスし、得られた明るい黄色の溶液をさらに室温で１５分間撹拌し、その後、ＤＢＵ（３６μＬ；２４１μｍｏｌ；１．０等量）をさらに加えた。混合物を短時間ボルテックスし、得られた明るい黄色の溶液をさらに室温で５分間撹拌した後、ニートＴＦＡ（５８μＬ；７５８μｍｏｌ；３．２等量）を添加した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。純粋な生成物を有するフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させた。得られたテトラアルギニン中間体ＮＨ$_2$－Ｒ（N_ω－NO_2）^{D}Ｒ（Ｐｂｆ）Ｒ（N_ω－NO_2）^{D}Ｒ（Ｐｂｆ）－Ｈ（≦２３８μｍｏｌ；１．０等量）をガラスバイアル（２０ｍＬ）に移し、続いてＴＤ９８１－１．４ＴＦＡ－１．４H_2O（２５９ｍｇ；２５０μｍｏｌ；≧１．１等量）、ＤＭＳＯ（２ｍＬ；ボルテックス／緩やかな加熱の助けを借りて溶解）、ＮＭＭ（２７６μＬ；２．５１ｍｍｏｌ；≧１０．５等量）、および固体のＰｙＡＯＰ（１４４ｍｇ；２７７μｍｏｌ；≧１．２等量）を加えた。混合物を短時間ボルテックスし、得られた明るい黄色の溶液をさらに室温で２０分間撹拌し、次いでＤＢＵ（２６３μＬ；１．７６ｍｍｏｌ；≧７．０等量）を加えた。混合物を短時間ボルテックスし、得られた明るい黄色の溶液をさらに室温で５分間撹拌した後、ニートＴＦＡ（７７μＬ；１．００ｍｍｏｌ；≧４．０等量）を添加した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。純粋な生成物を有するフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させて、生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：３６８ｍｇ（６６％；４段階；ＴＤ９８２－２．３ＴＦＡ－１．９H_2Oに基づく）。ＥＳＩ－ＭＳ（ＬＣ－ＭＳ）：９２３．６［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{75}H_{120}N_{28}O_{21}S_3$］$^{2+}$＝９２３．４）。ＥＡ（$C_{75}H_{120}N_{28}O_{21}S_3$－３．２ＴＦＡ－５．３$H_2O$，$M_R$＝２３０６．４）：Ｃ４２．４（４２．８）；Ｈ５．８（５．４）；Ｎ１７．０（１６．６）；Ｆ７．９（７．６）。

【０９５８】

【化３５６】



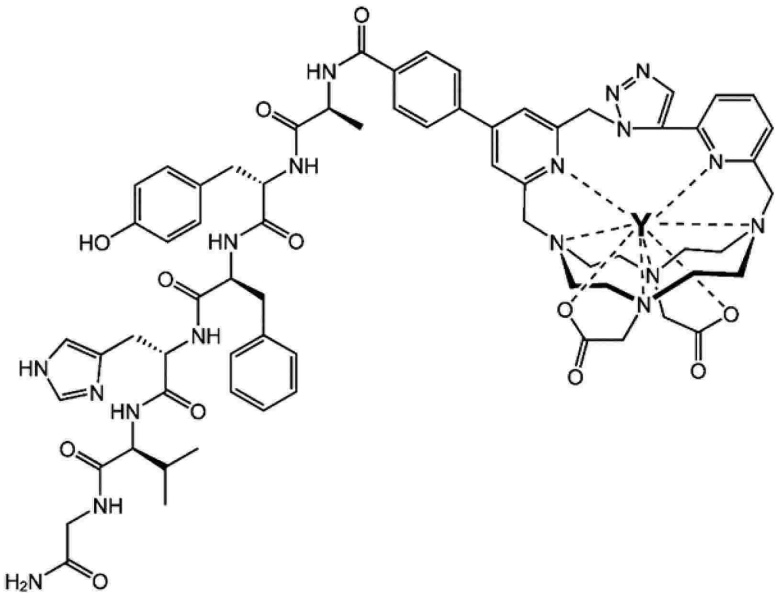
【０９５９】

ＴＤ８０２の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、［ＴＤ７４８］$^+$［ＴＦＡ］$^-$－１．４ＴＦＡ－３．２H_2O（３．３ｍｇ；２．８μｍｏｌ；１．０等量）およびH_2N－ＧＶＨＦＹＡ－Ｈ－１．０ＴＦＡ－ｘH_2O（３．４ｍｇ；～４．２μｍｏｌ；～１．５等量）をＤＭＳＯ（１ｍＬ）に溶解した後、ＤＩＰＥＡ（５．０μＬ；２９μｍｏｌ；

～１０等量）およびＰｙＯＡＰ（ＤＭＳＯ中１００ｍＭに新たに調製；５２μＬ；５．２μｍｏｌ；１．９等量）を加え、得られた黄色溶液を室温で２０分間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：４．４ｍｇ（≦９６％、［Ｍ］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘH_2O；M_R＝１６２９．５；１段階；［ＴＤ７４８］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－１．４ＴＦＡ－３．２H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５）：^{1}H δ$_H$０．９３（$^{V}CH_3$，ｄ，３Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝７）；０．９５（$^{V}CH_3$，ｄ，３Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝７）；１．４２（$^{A}CH_3$，ｄ，３Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝７）；２．０３（^{V}CH－（CH_3）$_2$，ｄｈｅｐｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝７，$^{3}J_{HH}$＝７）；２．６２－３．８１（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，$^{H}CH_2$，$^{F}CH_2$，$^{Y}CH_2$，ｍ，１６＋４＋２＋２＋２Ｈ）；３．８４（$^{G}CH_2$，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１７）；３．９５（$^{G}CH_2$，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１７）；４．０１（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．０２（^{V}CH，ｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝７）；４．１５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；４．３５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．４５（^{A}CH，ｑ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝７）；４．５２－４．６６（^{H}CH，^{F}CH，^{Y}CH，ｍ，１＋１＋１Ｈ）４．８５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；５．６７（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；６．５９（^{Y}ａｒｏｍ．，ｄｍ，２Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；６．９６（^{Y}ａｒｏｍ．，ｄｍ，２Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．０８－７．１８（CH_2－N_3，^{F}ａｒｏｍ．，ｍ，１＋２Ｈ）；７．１９（^{H}ａｒｏｍ．，ｓ，１Ｈ）；７．２３－７．３０（^{F}ａｒｏｍ．，ｍ，３Ｈ）；７．８１（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８；$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８２－７．８７（ａｒｏｍ．，ｍ，３Ｈ）；７．８９（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；８．００（ａｒｏｍ．，ｄｍ，２Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．０３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；８．２４（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．３３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；８．４８（^{H}ａｒｏｍ．，ｂｓ，１Ｈ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：１５１５．５５９３［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{68}H_{80}N_{18}O_{12}Lu_1$］$^{+}$＝１５１５．５６０５）。

【０９６０】

【化３５７】



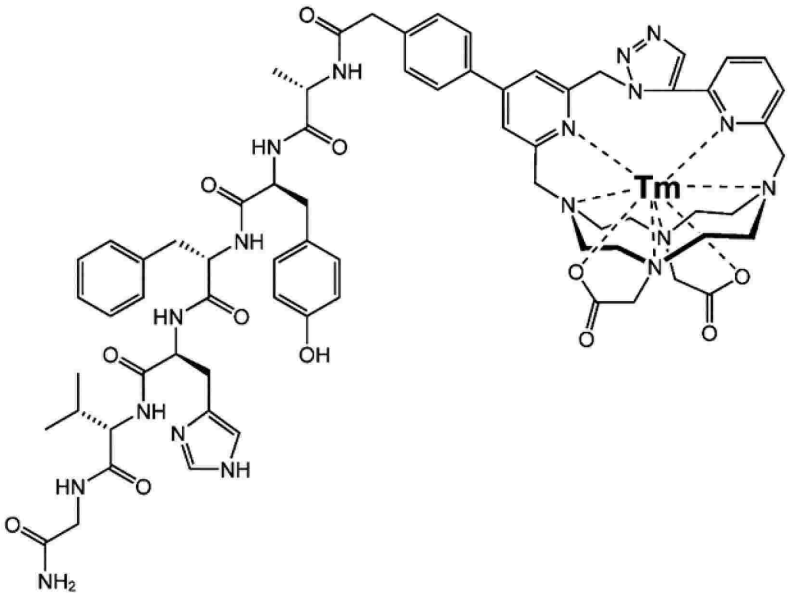
【０９６１】

ＴＤ７９２の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、［ＴＤ７８５］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－０．６ＴＦＡ－４．８H_2O（３．０ｍｇ；２．９μｍｏｌ；１．０等量）およびH_2N－ＧＶＨＦＹＡ－Ｈ－１．０ＴＦＡ－ｘH_2Oペプチド（３．４ｍｇ；～４．２μｍｏｌ；～１．４等量）をＤＭＳＯ（１ｍＬ）に溶解した後、ＤＩＰＥＡ（５．０μＬ；２９μ

ｍｏｌ；～１０等量）およびＰｙＯＡＰ（ＤＭＳＯ中１００ｍＭに新たに調製；５２μＬ；５．２μｍｏｌ；１．８等量）を加え、得られた黄色溶液を室温で２０分間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：４．０ｍｇ（≦８９％、［Ｍ］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘH_2O；M_R＝１５４３．３；１段階；［ＴＤ７８５］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－０．６ＴＦＡ－４．８H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５）：^{1}H δ$_H$０．９３（$^{V}CH_3$，ｄ，３Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝７）；０．９５（$^{V}CH_3$，ｄ，３Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝７）；１．４２（$^{A}CH_3$，ｄ，３Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝７）；２．０３（^{V}CH－（CH_3）$_2$，ｄｈｅｐｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝７，$^{3}J_{HH}$＝７）；２．６２－３．８１（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，$^{H}CH_2$，$^{F}CH_2$，$^{Y}CH_2$，ｍ，１６＋４＋２＋２＋２Ｈ）；３．８４（$^{G}CH_2$，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１７）；３．９５（$^{G}CH_2$，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１７）；４．０１（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．０２（^{V}CH，ｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝７）；４．１４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；４．３９（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．４５（^{A}CH，ｑ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝７）；４．５２－４．６７（^{H}CH，^{F}CH，^{Y}CH，ｍ，１＋１＋１Ｈ）；４．８５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；５．７２（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；６．５９（^{Y}ａｒｏｍ．，ｄｍ，２Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；６．９６（^{Y}ａｒｏｍ．，ｄｍ，２Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；７．０９（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；７．１０－７．１６（^{F}ａｒｏｍ．，ｍ，２Ｈ）；７．２１（^{H}ａｒｏｍ．，ｓ，１Ｈ）；７．２４－７．３０（^{F}ａｒｏｍ．，ｍ，３Ｈ）；７．７８－７．８６（ａｒｏｍ．，ｍ，４Ｈ）；７．８９（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；８．００（ａｒｏｍ．，ｄｍ，２Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．０３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；８．２５（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．３３（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）；８．５３（^{H}ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：１４２９．５２６４［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{68}H_{80}N_{18}O_{12}Y_1$］$^{+}$＝１４２９．５２５６）。

【０９６２】

【化３５８】



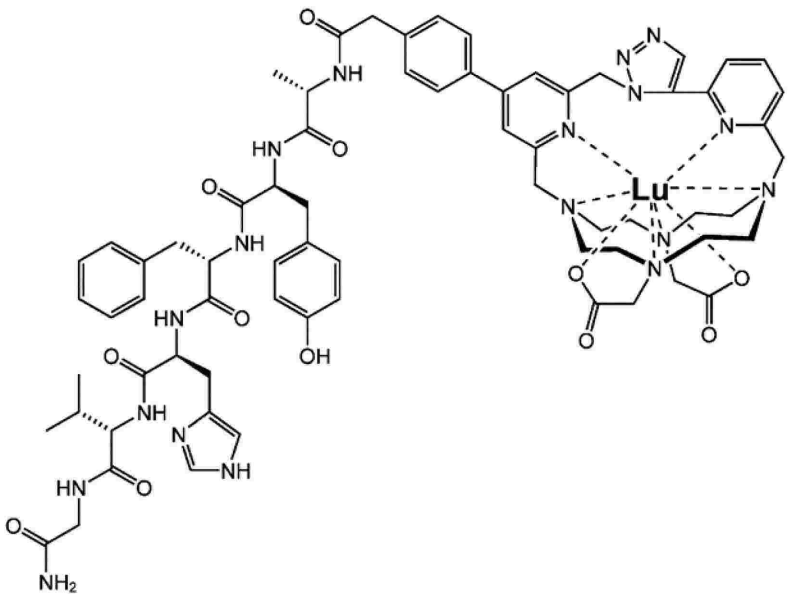
【０９６３】

ＴＤ９０１の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、［ＴＤ８９９］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－０．２ＴＦＡ－７．０H_2O（１．６ｍｇ；１．４μｍｏｌ；１．０等量）およびH_2N－ＧＶＨＦＹＡ－Ｈ－１．０ＴＦＡ－ｘH_2O（１．６ｍｇ；～２．０μｍｏｌ；～１．４等量）をＤＭＳＯ（５００μＬ）に溶解した後、ＤＩＰＥＡ（２．３μＬ；１３μｍｏ

ｌ；９等量）およびＰｙＯＡＰ（ＤＭＳＯ中１００ｍＭに新たに調製；２５μＬ；２．５μｍｏｌ；１．７等量）を加え、得られた黄色溶液を室温で４０分間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：２．０ｍｇ（≦８５％、［Ｍ］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘH_2O；M_R＝１６３７．５；１段階；［ＴＤ８９９］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－０．２ＴＦＡ－７．０H_2Oに基づくと仮定）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７６２．２８８５［Ｍ＋Ｈ］$^{2+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{69}H_{83}N_{18}O_{12}Tm_1$］$^{2+}$＝７６２．２８８７）。

【０９６４】

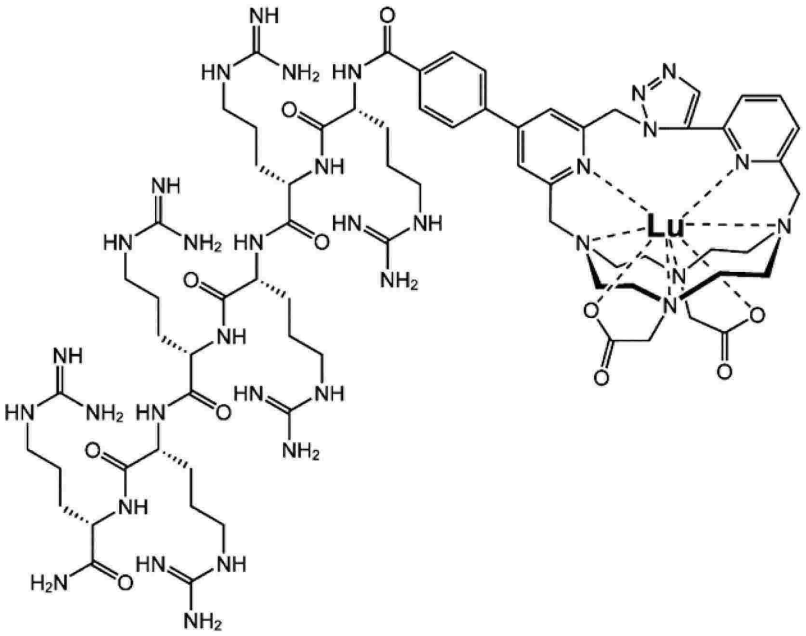
【化３５９】



【０９６５】

ＴＤ９０２の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、［ＴＤ８９１］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－０．７ＴＦＡ－４．６H_2O（１．６ｍｇ；１．４μｍｏｌ；１．０等量）およびH_2N－ＧＶＨＦＹＡ－Ｈ－１．０ＴＦＡ－ｘH_2O（１．６ｍｇ；～２．０μｍｏｌ；～１．４等量）をＤＭＳＯ（５００μＬ）に溶解した後、ＤＩＰＥＡ（２．３μＬ；１３μｍｏｌ；９．４等量）およびＰｙＯＡＰ（ＤＭＳＯ中１００ｍＭに新たに調製；２５μＬ；２．５μｍｏｌ；１．８等量）を加え、得られた黄色溶液を室温で４０分間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物を白色のふわふわした固体として得た。収量：１．８ｍｇ（≦７８％、［Ｍ］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－ｘH_2O；M_R＝１６４３．５；１段階；［ＴＤ８９１］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－０．７ＴＦＡ－４．６H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～４、ほとんどのシグナルの２つの区別可能なジアステレオ異性のセットにより、割り当てが複雑であった）：^{1}Ｈδ$_H$０．９１（$^{V}CH_3$，ｄ，３Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝７）；０．９３（$^{V}CH_3$，ｄ，３Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝７）；１．３６（$^{A}CH_3$，ｄ，３Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝７）；１．９０－４．２１（^{V}ＣＨ－（CH_3）$_2$，ｍｃ，CH_2－ＣＯ，$^{H}CH_2$，$^{F}CH_2$，$^{Y}CH_2$，$^{G}CH_2$，CH_2－ａｒｏｍ．，^{V}ＣＨ，^{A}ＣＨ，ｍ，１＋１６＋４＋２＋２＋２＋２＋５＋１＋１Ｈ）；４．２１－４．５６（^{H}ＣＨ，^{F}ＣＨ，^{Y}ＣＨ，ｍ，１＋１＋１Ｈ）；４．８１－４．９０（CH_2－ａｒｏｍ．，ｍ，１Ｈ）；５．５２－５．６２（CH_2－N_3，ｍ，１Ｈ）；６．７７－７．１８（^{Y}ａｒｏｍ．，CH_2－N_3，^{F}ａｒｏｍ．，^{H}ａｒｏｍ．，^{F}ａｒｏｍ．，ｍ，４＋１＋２＋１＋３Ｈ）；７．３４－８．１０（ａｒｏｍ．，ＣＨ－N_3，８＋１Ｈ）；８．２１－８．３０（ａｒｏｍ．，ｍ，１Ｈ）；８．５２－８．５８（^{H}ａｒｏｍ．，ｍ，１Ｈ）。ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：７６５．２９１９［Ｍ＋Ｈ］$^{2+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{69}H_{83}N_{18}O_{12}Lu_1$］$^{2+}$＝７６５．２９１７）。

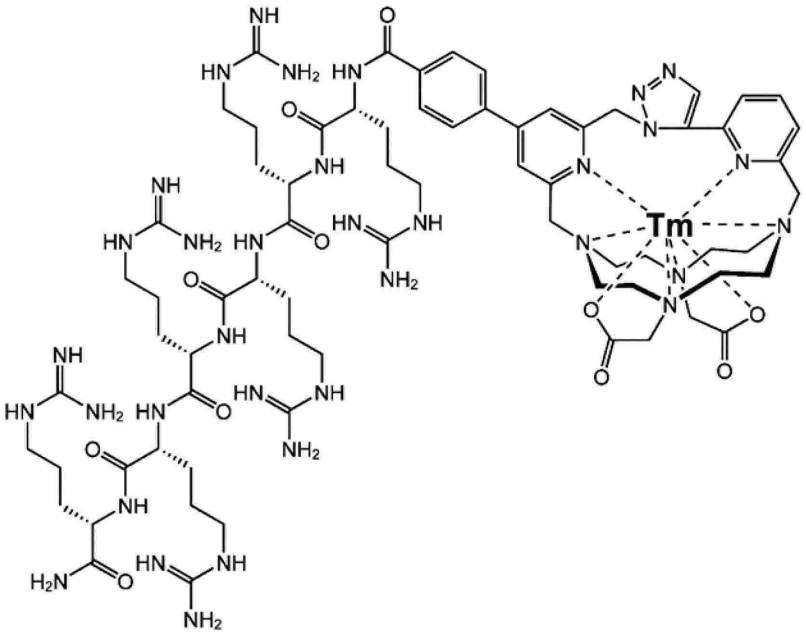
【０９６６】
【化３６０】



【０９６７】
ＴＤ９７５の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、［ＴＤ７４８］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－１．４ＴＦＡ－３．２H_2O（７．１ｍｇ；６．１μｍｏｌ；１．０等量）およびH_2N－［^{L}Ｒ（Ｐｂｆ）^{D}Ｒ（Ｐｂｆ）］$_3$－Ｈ－１．０ＴＦＡ－ｘH_2O（２１ｍｇ；～８．１μｍｏｌ；～１．３等量）をＤＭＳＯ（１ｍＬ）に溶解した後、ＮＭＭ（２０μＬ；１８２μｍｏｌ；３０等量）およびＰｙＯＡＰ（１５．５ｍｇ；２９．７μｍｏｌ；５．０等量）を加え、得られた黄色溶液を室温で２０分間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。Ｐｂｆで保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固させ、ＭｅＯＨで２回共蒸発させた。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固させ、残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た（ＴＦＡの量は、CCl_4中の１，３，５－トリス（トリフルオロメチル）ベンゼンの外部キャピラリー溶液を用いたｑＮＭＲによって決定した）。収量：１３．０ｍｇ（～８５％、［Ｍ］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－５．４ＴＦＡ－ｘH_2O；M_R＝２５１０；２段階；［ＴＤ７４８］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－１．４ＴＦＡ－３．２H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～３）：^{1}Ｈδ_H１．４１－２．０７（$^{R}CH_2$，ｍ，２４Ｈ）；２．６３－３．８８（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，$^{R}CH_2$，ｍ，１６＋４＋１２Ｈ）；４．０５（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．１８（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；４．２１－４．５７（^{R}ＣＨ，CH_2－ａｒｏｍ．，ｍ，５＋１Ｈ）；４．５３（^{R}ＣＨ，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝７）；４．８７（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；５．６９（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．１９（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．８２（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８；$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８８（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８；$^{4}J_{HH}$＝１）；７．９１（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；８．０３（ａｒｏｍ．，ｄｍ，２Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．０６－８．１２（ａｒｏｍ．，ｍ，３Ｈ）；８．２７（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．３９（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）。ＭＡＬＤＩ－ＨＲＭＳ：１７７７．８４８７［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{70}H_{110}N_{34}O_{11}Lu_1$］$^{+}$＝１７７７．８４９６）。

【０９６８】

【化３６１】

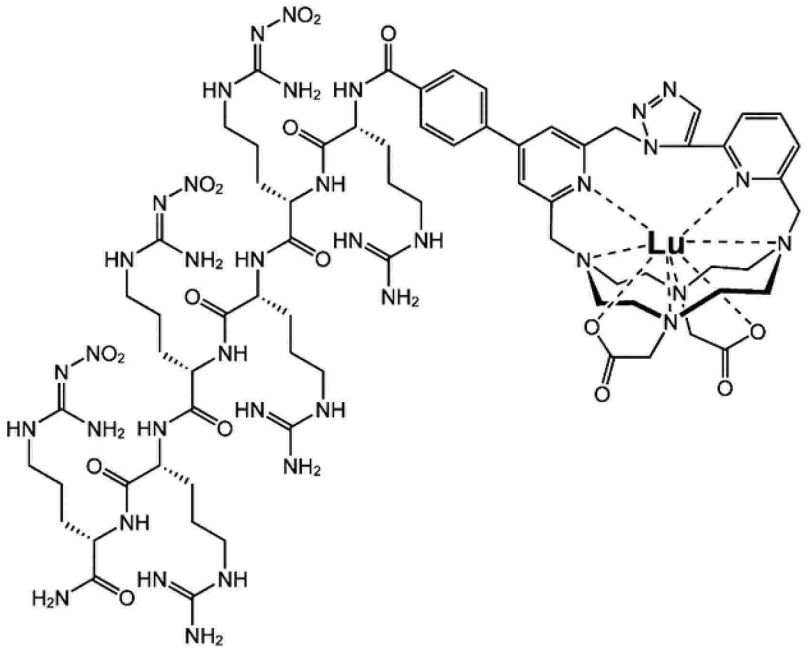


【０９６９】

ＴＤ９８９の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、［ＴＤ８９７］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－１．１ＴＦＡ－２．６H_2O（１５．０ｍｇ；１３．４μｍｏｌ；１．０等量）およびＴＤ９８６－３．２ＴＦＡ－５．３H_2O（３０．９ｍｇ；１３．４μｍｏｌ；１．０等量）をＤＭＳＯ（１．５ｍＬ）に溶解した後、ＤＭＳＯ中のＮＭＭ（４００ｍＭ，３３５μＬ；１３４μｍｏｌ；～１０等量）の溶液およびＤＭＳＯ中のＰｙＯＡＰ（１１０ｍＭ；２１０μＬ；２３．１μｍｏｌ；１．７等量）の新たに調製した溶液を加え、得られた黄色溶液を室温で３０分間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。完全に保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固させ、ＭｅＯＨで２回共蒸発させた。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、Ｐｂｆ基を除去するために室温で一晩撹拌した。得られた青色溶液を蒸発乾固させ、残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で精製した。部分的に保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固させた。残渣をH_2O（１０ｍＬ）に再溶解し、Ｐｄ／Ｃ（３０ｍｇ）を既に充填したガラスフラスコ（２５ｍＬ）に、隔壁（ｓｅｐｔｕｍ）を通してシリンジで移し、アルゴンで固定した。その後、水素ガスを懸濁液にバブリングしたまま、室温で２日間放置した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過し、濾液を蒸発乾固させた。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た（ＴＦＡの量は類似のＴＤ９７５から任意に設定した）。収量：１４．６ｍｇ（～４５％、［Ｍ］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－５．４ＴＦＡ－ｘH_2O；M_R＝２５０５；３段階；［ＴＤ８９７］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－１．１ＴＦＡ－２．６H_2Oに基づくと仮定）。ＭＡＬＤＩ－ＨＲＭＳ：１７７１．８４１２［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{70}H_{83}N_{34}O_{11}Tm_1$］$^{+}$＝１７７１．８４３５）。

【０９７０】

【化３６２】

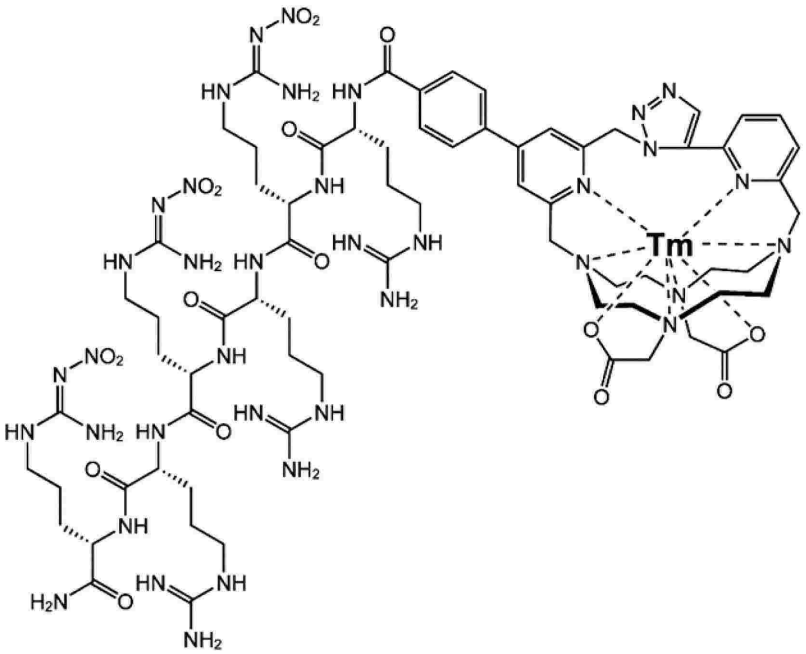


【０９７１】

ＴＤ１０１１の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、［ＴＤ７４８］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－１．４ＴＦＡ－３．２H_2O（１５．０ｍｇ；１２．８μｍｏｌ；１．０等量）およびＴＤ９８６－３．２ＴＦＡ－５．３H_2O（３１ｍｇ；１３．４μｍｏｌ；１．０等量）をＤＭＳＯ（１．５ｍＬ）に溶解した後、ＤＭＳＯ中のＮＭＭ（４００ｍＭ，３４０μＬ；１３６μｍｏｌ；１１等量）の溶液およびＤＭＳＯ中のＰｙＯＡＰ（１１０ｍＭ；２１０μＬ；２３．１μｍｏｌ；１．８等量）の新たに調製した溶液を加え、得られた黄色溶液を室温で３０分間撹拌した。混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。Ｐｂｆで保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固させ、ＭｅＯＨで２回共蒸発させた。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固させ、残渣を２０％ＭｅＣＮ（３ｍＬ）に懸濁した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た（ＴＦＡの量は、CCl_4中の１，３，５－トリス（トリフルオロメチル）ベンゼンの外部キャピラリー溶液を用いたｑＮＭＲによって決定した）。収量：１８．４ｍｇ（～５５％、［Ｍ］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－４．５ＴＦＡ－ｘH_2O；M_R＝２５４０；２段階；［ＴＤ７４８］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－１．４ＴＦＡ－３．２H_2Oに基づくと仮定）。ＮＭＲ（D_2O，ｐＤ～５）：^{1}H δ$_H$ １．３９－２．０７（$^{R}CH_2$，ｍ，２４Ｈ）；２．６３－３．８５（ｍｃ，CH_2－ＣＯ，$^{R}CH_2$，ｍ，１６＋４＋１２Ｈ）；４．０４（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；４．１６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；４．２１－４．６６（^{R}CH，CH_2－ａｒｏｍ．，ｍ，６＋１Ｈ）；４．８６（CH_2－ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１６）；５．６９（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．１８（CH_2－N_3，ｄ，１Ｈ，$^{2}J_{HH}$＝１５）；７．８１（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８；$^{4}J_{HH}$＝１）；７．８６ｊ（ａｒｏｍ．，ｄｄ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８；$^{4}J_{HH}$＝１）；７．９０（ＣＨ－N_3，ｓ，１Ｈ）；７．９５－８．０９（ａｒｏｍ．，ｍ，５Ｈ）；８．２５（ａｒｏｍ．，ｔ，１Ｈ，$^{3}J_{HH}$＝８）；８．３７（ａｒｏｍ．，ｄ，１Ｈ，$^{4}J_{HH}$＝２）。ＭＡＬＤＩ－ＨＲＭＳ：１９１２．８０５４［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{70}H_{107}N_{37}O_{17}Lu_1$］$^{+}$＝１９１２．８０４８）。

【０９７２】

【化３６３】



【０９７３】

ＴＤ１０１０の合成：ガラスバイアル（４ｍＬ）中で、［ＴＤ８９７］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－１．１ＴＦＡ－２．６H_2O（１０．０ｍｇ；８．９μｍｏｌ；１．０等量）およびＴＤ９８６－３．２ＴＦＡ－５．３H_2O（２１ｍｇ；９．１μｍｏｌ；１．０等量）をＤＭＳＯ（１．０ｍＬ）に溶解した後、ＤＭＳＯ中のＮＭＭ（４００ｍＭ，２３０μＬ；９２μｍｏｌ；１０等量）の溶液およびＤＭＳＯ中のＰｙＯＡＰ（１１０ｍＭ；１４０μＬ；１５．４μｍｏｌ；１．７等量）の新たに調製した溶液を加え、得られた黄色溶液を室温で３０分間撹拌した。次いで、混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。Ｐｂｆで保護された生成物を含むフラクションを合わせ、蒸発乾固させ、ＭｅＯＨで２回共蒸発させた。残渣をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、得られた透明な混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を蒸発乾固させ、残渣を２０％ＭｅＣＮ（３ｍＬ）に懸濁した。混合物をシリンジマイクロフィルター（ＲＣ）で濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８；H_2O－ＭｅＣＮグラジエント、ＴＦＡ添加）で直接精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、直接凍結乾燥させ、生成物をトリフルオロ酢酸塩の形態で白色のふわふわした固体として得た（ＴＦＡの量は類似のＴＤ１０１１から任意に設定した）。収量：１１．６ｍｇ（～５０％、［Ｍ］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－４．５ＴＦＡ－ｘH_2O；M_R＝２５３０；２段階；［ＴＤ８９７］$^{+}$［ＴＦＡ］$^{-}$－１．１ＴＦＡ－２．６H_2Oに基づくと仮定）。ＭＡＬＤＩ－ＨＲＭＳ：１９０６．７９７３［Ｍ］$^{+}$（ｔｈｅｏｒ．［$C_{70}H_{107}N_{37}O_{17}Tm_1$］$^{+}$＝１９０６．７９８２）。

【０９７４】

〔実施例１０：チャート〕

チャート１．

ＬｉｇイオンおよびＬｎ^{III}イオン由来の１，５－ｃｚ－［Ｌｎ（Ｌｉｇ）］の生成（金属依存性クリックジップ）：分析ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ添加されているH_2O－ＭｅＣＮ系；λで検出；四捨五入して整数化；反応混合物のアリコートをH_2Oで希釈し、ボルテックスし、遠心分離した後、ＨＰＬＣに注入）により、８０℃で１時間後に変換率を測定した。初期成分濃度：０．５ｍＭ　ａｑ．Ｌｉｇ（１．０等量）；１．０ｍＭ　ａｑ．Ｌｎ^{III}（２．０等量）；５０ｍＭ　ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０（１００等量）。マグネチックスターラー付きガラスバイアル中で実施した。金属イオンはイオン半径の小さい順に整理されている。

【０９７５】

【表１１－１】

Lig	λ, nm	La^{III}	Ce^{III}	Pr^{III}	Nd^{III}	Sm^{III}	Eu^{III}	Gd^{III}	Tb^{III}	Dy^{III}	Ho^{III}	Er^{III}	Tm^{III}	Yb^{III}	Lu^{III}
TD 425	275	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
TD 556	275	1%	1%	1%	2%	3%	4%	5%	11%	16%	24%	37%	52%	64%	71%
TD 576	280	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
TD 582↓	275	0%	0%	5%	6%	12%	14%	15%	18%	18%	16%	15%	14%	12%	5%
TD 604	280	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	1%	1%	2%	2%	1%
TD 647	280	1%	1%	1%	1%	3%	4%	5%	9%	13%	21%	32%	48%	61%	64%
TD 669	275	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
TD 714*	270	0%	1%	2%	3%	5%	7%	9%	17%	23%	26%	34%	40%	40%	37%
TD 722	280	0%	0%	0%	0%	1%	1%	2%	3%	5%	9%	17%	27%	38%	49%
TD 728✓	275	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	1%	1%	2%	2%
TD 742	285	1%	1%	1%	1%	3%	4%	5%	9%	15%	22%	34%	48%	55%	66%

【０９７６】

【表１１－２】

TD 778#	285	24%	20%	13%	9%	4%	4%	4%	9%	13%	17%	25%	31%	30%	26%
TD 779#	280	0%	0%	0%	0%	1%	2%	3%	6%	8%	10%	12%	9%	9%	5%
TD 801↑	275	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
TD 827／	275	1%	2%	2%	3%	7%	9%	11%	21%	30%	43%	56%	68%	75%	77%
TD 921↓	275	0%	0%	5%	4%	1%	1%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%
TD 943	280	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	2%	2%	3%	3%	5%
TD 944	270	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	1%	2%	2%
TD 959	275	0%	0%	0%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	2%	3%	4%	5%	6%
TD 992	275	0%	0%	0%	0%	1%	1%	1%	1%	1%	2%	2%	4%	5%	6%
TD 1054	280	0%	0%	0%	1%	2%	3%	3%	6%	10%	16%	26%	39%	53%	63%
TD 1063	278	0%	1%	1%	2%	3%	4%	5%	10%	15%	22%	33%	45%	53%	54%
TD 1092↘	280	0%	0%	0%	1%	1%	2%	2%	3%	5%	7%	12%	19%	24%	26%
		0%	0%	0%	0%	2%	2%	3%	6%	8%	13%	19%	26%	30%	30%

【０９７７】

【表１１－３】

TD1105ϟ	275	0% 0%	0% 0%	0% 0%	1% 0%	1% 0%	1% 0%	2% 0%	2% 0%	3% 1%	4% 2%	5% 3%	7% 5%	8% 9%
TD1127	278	0%	0%	0%	0%	1%	1%	1%	2%	3%	4%	7%	10%	13%
TD1148ϟ	280	0% 0%	0% 0%	0% 0%	1% 0%	3% 0%	4% 0%	5% 1%	9% 1%	14% 2%	21% 3%	33% 4%	45% 5%	54% 5%	57% 6%
TD1160ϟ	280	—	—	—	—	0% 3%	—	—	0% 9%	—	—	—	—	—	3% 61%
TD1176	285	0%	0%	1%	2%	5%	6%	7%	14%	20%	31%	46%	63%	75%	85%
TD1204	278	0%	0%	0%	0%	1%	1%	1%	2%	2%	4%	6%	11%	15%	18%

？ 錯体（Ｌｎ（ＴＤ５７６）または１，５－ｃｚ－［Ｌｎ（ＴＤ５７６）］のいずれも）は検出されなかったが、出発配位子の消費が観察された（Ｌａで最も遅く、Ｌｕで最も速い）。反応混合物は目に見える沈殿物を含まなかった。反応混合物および／またはＨＰＬＣアリコートに有機共溶媒（ＭｅＯＨまたはＭｅＣＮ）を添加しても有意な影響はなかった。この挙動は、疎水性の低い類似体ＴＤ５８１の場合にも観察された。

↓ 一連を通して、全体のシグナル強度の無視できない変化が観察されたため、得られたデータが、混合物全体における１，５－ｃｚ－［Ｌｎ（Ｌｉｇ）］の存在量を正確に反映していない可能性がある。

↑ 反応の過程でプロピオン酸ペンダントアームが剥離し、１，４－ｃｚ－ＴＤ８０１および１，５－ＴＤ８０１、ならびにプロピオン酸アームの一方または両方が除去された対応する誘導体の混合物が得られる。

＊ ２つのジアステレオ異性体の和。

／ ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０中、５０％ｉ－ＰｒＯＨの混合液中で実施した。

‡ １，５－ｃｚ－［Ｌｎ（Ｌｉｇ）］のペンダントアームは、脱プロトン化されたイミノールの形態で配位している（それぞれ－１電荷を持つ）。その結果、これらの種は加水分解を受けてアセテートアームになる（つまり、その場で１，５－ｃｚ－［Ｌｎ（ＴＤ６４７）］が生成される）。

ϟ 斜体の値：側鎖に加水分解基を持つ１，５－ｃｚ－［Ｌｎ（Ｌｉｇ）］（ＴＤ１０９２の場合はＭｅエステル、ＴＤ１１４８の場合はｉ－Ｐｒエステル、ＴＤ１１６０の場合はｔ－Ｂｕエステル、ＴＤ１１０５の場合はＢｏｃ）。

－ 実施していない。

【０９７８】

チャート２．

ＬｉｇイオンおよびＬｎ^{III}イオン由来の１，５－ｃｚ－［Ｌｎ（Ｌｉｇ）］の生成（金属依存性クリックジップ）：分析ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ添加されているH_2O－ＭｅＣＮ系；λで検出；四捨五入して整数化；反応混合物のアリコートをH_2Oで希釈し、ボルテックスし、遠心分離した後、ＨＰＬＣに注入）により、８０℃で１週間後に変換率を測定した。初期成分濃度：０．５ｍＭ　ａｑ．Ｌｉｇ（１．０等量）；１．０ｍＭ　ａｑ．Ｌｎ^{III}（２．０等量）；５０ｍＭ　ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０（１００等量）。マグネチックスターラー付きガラスバイアル中で実施した。金属イ

オンはイオン半径の小さい順に整理されている。

【０９７９】

【表１２－１】

Lig	λ, nm	La^{III}	Ce^{III}	Pr^{III}	Nd^{III}	Sm^{III}	Eu^{III}	Gd^{III}	Tb^{III}	Dy^{III}	Ho^{III}	Er^{III}	Tm^{III}	Yb^{III}	Lu^{III}
TD425	275	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
TD556	275	50%	25%	64%	81%	92%	92%	91%	95%	94%	95%	95%	95%	95%	95%
TD582[1]	275	0%	0%	17%	60%	86%	87%	86%	82%	85%	79%	74%	68%	59%	26%
TD604	280	15%	17%	16%	16%	27%	51%	50%	69%	67%	69%	66%	71%	72%	74%
TD647	280	49%	50%	69%	79%	86%	89%	92%	91%	92%	95%	95%	96%	96%	96%
TD669	275	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	33%	25%	24%	err.	20%	14%	12%	11%	10%	7%
TD714*	270	4%	40%	80%	73%	82%	85%	85%	92%	91%	93%	93%	94%	93%	93%
TD722	280	2%	1%	3%	4%	9%	14%	19%	54%	65%	82%	91%	96%	96%	96%
TD728✓	275	13%	5%	23%	24%	34%	35%	32%	49%	54%	60%	72%	84%	88%	88%
TD742	285	40%	43%	66%	76%	87%	89%	91%	93%	93%	94%	94%	94%	93%	94%
TD764	278	25%	20%	35%	50%	73%	79%	86%	91%	93%	94%	95%	96%	96%	96%
TD778‡	285	0%	0%	0%	0%	1%	3%	11%	15%	18%	30%	32%	31%	27%	34%

【０９８０】

【表１２－２】

TD779#	280	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
TD801↑	275	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
TD827／	275	46%	22%	79%	84%	91%	92%	93%	95%	96%	96%	96%	97%
TD921↓	275	0%	0%	55%	43%	42%	31%	28%	41%	37%	31%	26%	10%
TD943	280	5%	4%	10%	16%	29%	36%	40%	56%	65%	77%	88%	97%
TD944	270	4%	3%	6%	8%	16%	19%	23%	37%	51%	68%	84%	94%
TD959	275	18%	11%	27%	34%	48%	51%	54%	68%	76%	84%	93%	99%
TD992	275	22%	20%	33%	40%	55%	59%	61%	73%	81%	89%	95%	99%
TD1054	280	4%	4%	10%	11%	22%	28%	33%	55%	70%	79%	88%	98%
TD1063	278	5%	1%	35%	52%	57%	73%	74%	83%	86%	90%	93%	95%
TD1092↳	280	0% 40%	0% 37%	0% 62%	0% 73%	0% 88%	0% 91%	0% 92%	0% 93%	0% 94%	0% 94%	0% 94%	0% 97%
TD1105↳	275	0% 11%	0% 8%	0% 21%	0% 23%	1% 44%	1% 49%	2% 57%	1% 74%	0% 82%	1% 87%	1% 92%	1% 98%
TD1127	278	18%	7%	15%	25%	46%	53%	56%	72%	80%	86%	91%	97%

【０９８１】

【表１２－３】

TD1148↓	280	0% 36%	0% 27%	0% 61%	0% 71%	0% 86%	0% 90%	0% 91%	0% 93%	0% 94%	0% 94%	0% 95%	0% 96%
TD1160↓	280	—	—	—	—	0% 85%	—	0% 89%	—	—	—	—	0% 91%
TD1176	285	73%	60%	82%	85%	92%	93%	94%	96%	96%	96%	96%	97%	96%
TD1204	278	0%	0%	0%	1%	4%	5%	10%	17%	23%	39%	62%	76%	83%

凡例：

↓ 一連を通して、全体のシグナル強度の無視できない変化が観察されたため、得られたデータが、混合物全体における1，5－ｃｚ－［Ｌｎ（Ｌｉｇ）］の存在量を正確に反映していない可能性がある。

↑ 反応の過程でプロピオン酸ペンダントアームが剥離し、1，4－ｃｚ－ＴＤ８０１および1，5－ＴＤ８０１、ならびにプロピオン酸アームの一方または両方が除去された対応する誘導体の混合物が得られる。

ｎ．ｄ．　ＨＰＬＣ分析中のシグナルの重なりおよび／または脱複合化のため、正確に測定できなかった。

＊　2つのジアステレオ異性体の和。

／　ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０中、５０％ｉ－ＰｒＯＨの混合液中で実施した。

‡　1，5－ｃｚ－［Ｌｎ（Ｌｉｇ）］のペンダントアームは、脱プロトン化されたイミノールの形態で配位している（それぞれ－1電荷を持つ）。その結果、これらの種は加水分解を受けてアセテートアームになる（つまり、その場で1，5－ｃｚ－［Ｌｎ（ＴＤ６４７）］が生成される）。

ｅｒｒ．　バイアルキャップの締め忘れによる、反応溶媒全量の予想外の蒸発。

ϟ 斜体の値：側鎖に加水分解基を持つ1，5－ｃｚ－［Ｌｎ（Ｌｉｇ）］（ＴＤ１０９２の場合はＭｅエステル、ＴＤ１１４８の場合はｉ－Ｐｒエステル、ＴＤ１１６０の場合はｔ－Ｂｕエステル、ＴＤ１１０５の場合はＢｏｃ）。

－　実施していない。

【０９８２】

チャート３．

ＬｉｇイオンおよびＬｎ^{III}イオン由来の１，５－ｃｚ－［Ｌｎ（Ｌｉｇ）］の生成（金属依存性クリックジップ）：分析ＨＰＬＣ（０．１％　ＦＡ添加されているH_2O－ＭｅＣＮ系；λで検出；四捨五入して整数化；反応混合物のアリコートをH_2Oで希釈し、ボルテックスし、遠心分離した後、ＨＰＬＣに注入）により、８０°Ｃで１時間後（Ａ）および８０°Ｃで１８時間後（Ｂ）に変換率を測定した。初期成分濃度：０．５ｍＭ　ａｑ．Ｌｉｇ（１．０等量）；１．０ｍＭ　ａｑ．Ｌｎ^{III}（２．０等量）；５０ｍＭ　ａｑ．ＭＥＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ５．２（１００等量）。マグネチックスターラー

付きガラスバイアル中で実施した。金属イオンはイオン半径の小さい順に整理されている。

【０９８３】

【表１３】

A	λ, nm	La^{III}	Ce^{III}	Pr^{III}	Nd^{III}	Sm^{III}	Eu^{III}	Gd^{III}	Tb^{III}	Dy^{III}	Ho^{III}	Er^{III}	Tm^{III}	Yb^{III}	Lu^{III}
TD 750	270	—	—	—	—	—	—	3%	—	—	—	—	—	—	19%
B	λ, nm	La^{III}	Ce^{III}	Pr^{III}	Nd^{III}	Sm^{III}	Eu^{III}	Gd^{III}	Tb^{III}	Dy^{III}	Ho^{III}	Er^{III}	Tm^{III}	Yb^{III}	Lu^{III}
TD 750	270	—	—	—	—	—	—	9%	—	—	—	—	—	—	71%

凡例：
— 実施していない。

【０９８４】

チャート４．

ＬｉｇイオンおよびＭＩＩＩイオン由来の１，５－ｃｚ－［Ｍ（Ｌｉｇ）］の生成（金属依存性クリックジップ）：分析ＨＰＬＣ（０．１％　ＦＡ添加されているH_2O－ＭｅＣＮ系；λで検出；四捨五入して整数化；反応混合物のアリコートをH_2Oで希釈し、ボルテックスし、遠心分離した後、ＨＰＬＣに注入）により、８０℃で１時間後に変換率を

測定した。初期成分濃度：０．５ｍＭ　ａｑ．Ｌｉｇ（１．０等量）；１．０ｍＭ　ａｑ．$Ｍ^{ＩＩＩ}$（２．０等量）；５０ｍＭ　ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０（１００等量）。マグネチックスターラー付きガラスバイアル中で実施した。金属イオンはイオン半径の小さい順に整理されている。

【０９８５】

【表１４－１】

Lig	λ, nm	$^{\dagger}Bi^{III}$	Y^{III}	In^{III}	Sc^{III}	Ru^{III}	Ir^{III}	Ga^{III}
TD425	275	–	0%	–	0%	–	–	–
TD556	275	–	22%	–	2%	–	–	–
TD582	275	–	11%	–	0%	–	–	–
TD604	280	–	1%	–	1%	–	–	–
TD639	275	–	0%	–	0%	–	–	–
TD647	280	29%	20%	0%	7%	–	–	0%
TD669	275	–	0%	–	0%	–	–	–
TD714*	270	–	22%	–	prec.	–	–	–
TD722	280	–	9%	–	3%	–	–	–

【０９８６】

【表１４－２】

TD728／	275	5%	1%	—	0%	0%	—	—	—
TD742	285	—	22%	—	—	7%	—	—	—
TD764	278	31%	—	—	—	—	—	—	—
TD778＃	285	—	17%	—	—	0%	—	—	—
TD779＃	280	—	4%	—	—	0%	—	—	—
TD801	275	—	0%	—	—	0%	—	—	—
TD827／	275	—	42%	—	—	2%	—	—	—
TD921	275	—	0%	—	—	0%	—	—	—
TD943	280	—	1%	—	—	0%	—	—	—
TD944	270	—	1%	—	—	0%	—	—	—

【０９８７】

【表１４－３】

TD959	275	—	1%	—	0%	—	—	—	—
TD992	275	—	2%	—	0%	—	—	—	—
TD1054	280	—	16%	—	4%	—	—	—	—
TD1063	278	—	20%	—	1%	—	—	—	—
TD1063	278	—	20%	—	1%	—	—	—	—
TD1092ヶ	280	—	6% 12%	—	1% 0%	—	—	—	—
TD1105ヶ	275	—	2% 1%	—	0% 0%	—	—	—	—
TD1127	278	—	2%	—	0%	—	—	—	—
TD1148ヶ	280	—	18% 3%	—	0% 0%	—	—	—	—
TD1160ヶ	280	—	1% 17%	—	—	—	—	—	—

【０９８８】

【表１４－４】

TD1176	285	－	30%	－	6%	－	－	－	
TD1204	278	－	3%	－	0%	－	－	－	

凡例：
ｐｒｅｃ．　沈殿物が形成されたため、合理的に決定できなかった。
＊　２つのジアステレオ異性体の和。
／　ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０中、５０％ｉ－ＰｒＯＨの混合液中で実施した。
†　ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０中、４％ＤＭＳＯの混合液中で実施した。
‡　１，５－ｃｚ－［Ｌｎ（Ｌｉｇ）］のペンダントアームは、脱プロトン化されたイミノールの形態で配位している（それぞれ－１電荷を持つ）。その結果、これらの種は加水分解を受けてアセテートアームになる（つまり、その場で１，５－ｃｚ－［Ｌｎ（ＴＤ６４７）］が生成される）。
ϟ　斜体の値：側鎖に加水分解基を持つ１，５－ｃｚ－［Ｌｎ（Ｌｉｇ）］（ＴＤ１０９２の場合はＭｅエステル、ＴＤ１１４８の場合はｉ－Ｐｒエステル、ＴＤ１１６０の場合はｔ－Ｂｕエステル、ＴＤ１１０５の場合はＢｏｃ）。
－　実施していない。

【０９８９】
チャート５．
ＬｉｇおよびＭ^{III}由来の１，５－ｃｚ－［Ｍ（Ｌｉｇ）］の生成（金属依存性クリックジップ）：分析ＨＰＬＣ（０．１％　ＦＡ添加されているH_2O－ＭｅＣＮ系；λで検出；四捨五入して整数化；反応混合物のアリコートをH_2Oで希釈し、ボルテックスし、遠心分離した後、ＨＰＬＣに注入）により、８０℃で１週間後に変換率を測定した。初期成分濃度：０．５ｍＭ　ａｑ．Ｌｉｇ（１．０等量）；１．０ｍＭ　ａｑ．Ｍ^{III}（２．０等量）；５０ｍＭ　ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０（１００等量）。マグネチックスターラー付きガラスバイアル中で実施した。金属イオンはイオン半径

の小さい順に整理されている。

【０９９０】

【表１５－１】

Lig	λ, nm	†Bi^{III}	Y^{III}	In^{III}	Sc^{III}	Ru^{III}	Ir^{III}	Ga^{III}
TD425	275	-	0%	-	0%	-	-	-
TD556	275	-	95%	-	23%	-	-	-
TD582	275	-	68%	-	0%	-	-	-
TD604	280	-	58%	-	10%	-	-	-
TD639	275	-	0%	-	0%	-	-	-
TD647	280	73%	93%	8%	35%	-	-	0%
TD669	275	-	12%	-	0%	-	-	-
TD714*	270	-	89%	-	prec.	-	-	-
TD722	280	-	71%	-	14%	-	-	-
TD728／	275	29%	50%	-	2%	0%	0%	-
TD742	285	-	94%	-	52%	-	-	-
TD764	278	85%	95%	-	5%	-	-	-
TD778‡	285	-	27%	-	0%	-	-	-
TD779‡	280	-	0%	-	0%	-	-	-
TD801	275	-	0%	-	0%	-	-	-
TD827／	275	-	96%	-	55%	-	-	-

【０９９１】

【表１５－２】

TD921	275	-	14%	-	0%	-	-	-	-	-	-	-
TD943	280	-	74%	-	5%	-	-	-	-	-	-	-
TD944	270	-	63%	-	4%	-	-	-	-	-	-	-
TD959	275	-	82%	-	1%	-	-	-	-	-	-	-
TD992	275	-	87%	-	2%	-	-	-	-	-	-	-
TD1054	280	-	80%	-	61%	-	-	-	-	-	-	-
TD1063	278	-	91%	-	8%	-	-	-	-	-	-	-
TD1092[4]	280	-	0% 95%	-	0% 17%	-	-	-	-	-	-	-
TD1105[4]	275	-	0% 87%	-	0% 60	-	-	-	-	-	-	-
TD1127	278	-	83%	-	29%	-	-	-	-	-	-	-
TD1148[4]	280	-	0% 94%	-	0% 11%	-	-	-	-	-	-	-
TD1160[4]	280	-	0% 90%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TD1176	285	-	95%	-	31%	-	-	-	-	-	-	-

【０９９２】

【表１５－３】

TD1204	278	-	22%	-	16%	-	-	-

凡例：
ｐｒｅｃ．　沈殿物が形成されたため、合理的に測定できなかった。
＊　２つのジアステレオ異性体の和。
／　ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０中、５０％ｉ－ＰｒＯＨの混合液中で実施した。
†　ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０中、４％ＤＭＳＯの混合液中で実施した。
‡　１，５－ｃｚ－［Ｌｎ（Ｌｉｇ）］のペンダントアームは、脱プロトン化されたイミノールの形態で配位している（それぞれ－１電荷を持つ）。その結果、これらの種は加水分解を受けてアセテートアームになる（つまり、その場で１，５－ｃｚ－［Ｌｎ（ＴＤ６４７）］が生成される）。
ϟ　斜体の値：側鎖に加水分解基を持つ１，５－ｃｚ－［Ｌｎ（Ｌｉｇ）］（ＴＤ１０９２の場合はＭｅエステル、ＴＤ１１４８の場合はｉ－Ｐｒエステル、ＴＤ１１６０の場合はｔ－Ｂｕエステル、ＴＤ１１０５の場合はＢｏｃ）。
－　実施していない。

【０９９３】
チャート６．
ＬｉｇイオンおよびＭ^{II}イオン由来の１，５－ｃｚ－［Ｍ（Ｌｉｇ）］の生成（金属依存性クリックジップ）：分析ＨＰＬＣ（０．１％　ＦＡ添加されているH_2O－ＭｅＣＮ系；λで検出；四捨五入して整数化；反応混合物のアリコートをH_2Oで希釈し、ボルテックスし、遠心分離した後、ＨＰＬＣに注入）により、８０℃で１時間後に変換率を測定した。初期成分濃度：０．５ｍＭ　ａｑ．Ｌｉｇ（１．０等量）；１．０ｍＭ　ａｑ．Ｍ^{II}（２．０等量）；５０ｍＭ　ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０（１００等量）。マグネチックスターラー付きガラスバイアル中で実施した。金属イオンはイ

オン半径の小さい順に整理されている。

【０９９４】

【表１６】

Ｌｉｇ	λ，ｎｍ	Ba^{II}	Pb^{II}	Sr^{II}	Ca^{II}	Cd^{II}	Pd^{II}	Mn^{II}	Pt^{II}	Zn^{II}	Cu^{II}	Ni^{II}
ＴＤ６３９	２７５	０％	-	０％	０％	-	-	-	-	-	-	-
ＴＤ６４７	２８０	０％	２％	０％	１６％	６４％	-	-	-	０％	ｐｒｅｃ.	０％
ＴＤ７１４*	２７０	０％	-	０％	０％	８９％	-	-	-	-	-	-
ＴＤ７２８／	２７５	-	０％	-	０％	１％	１％	０％	０％	-	-	-
ＴＤ７６４	２７８	-	１％	-	１６％	５３％	１０％	１％	-	-	-	-
ＴＤ９２１	２７５	０％	-	０％	０％	９２％	-	-	-	-	-	-
ＴＤ９５９	２７５	-	-	-	１％	２％	-	-	-	-	-	-

凡例：

ｐｒｅｃ．　沈殿物が形成されたため、合理的に測定できなかった。

＊　２つのジアステレオ異性体の和。

／　ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０中、５０％ｉ－ＰｒＯＨの混合液中で実施した。

－　実施していない。

【０９９５】

チャート７．

ＬｉｇイオンおよびＭ^{II}イオン由来の１，５－ｃｚ－［Ｍ（Ｌｉｇ）］の生成（金属依存性クリックジップ）：分析ＨＰＬＣ（０．１％　ＦＡ添加されているH_2O－ＭｅＣＮ系；λで検出；四捨五入して整数化；反応混合物のアリコートをH_2Oで希釈し、ボルテックスし、遠心分離した後、ＨＰＬＣに注入）により、８０℃で１週間後に変換率を測定した。初期成分濃度：０．５ｍＭ　ａｑ．Ｌｉｇ（１．０等量）；１．０ｍＭ　ａｑ．

ＭＩＩ（２．０等量）；５０ｍＭ　ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０（１００等量）。マグネチックスターラー付きガラスバイアル中で実施した。金属イオンはイオン半径の小さい順に整理されている。

【０９９６】

【表１７】

Lig	λ, nm	Ba^{II}	Pb^{II}	Sr^{II}	Ca^{II}	Cd^{II}	Pd^{II}	Mn^{II}	Pt^{II}	Zn^{II}	Cu^{II}	Ni^{II}
TD639	275	0%	-	0%	0%	-	-	-	-	-	-	-
TD647	280	0%	54%	0%	87%	86%	-	-	-	0%	prec.	0%
TD714*	270	0%	-	0%	6%	92%	-	-	-	-	-	-
TD728/	275	-	14%	-	37%	36%	1%	1%	0%	-	-	-
TD764	278	-	37%	-	95%	96%	9%	35%	-	-	-	-
TD921	275	0%	-	0%	0%	96%	-	-	-	-	-	-
TD959	275	-	-	-	83%	96%	-	-	-	-	-	-

凡例：

ｐｒｅｃ．　沈殿物が形成されたため、合理的に測定できなかった。

＊　２つのジアステレオ異性体の和。

／　ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０中、５０％ｉ－ＰｒＯＨの混合液中で実施した。

－　実施していない。

【０９９７】

チャート８．

１，５－ｃｚ－Ｌｉｇ由来の１，５－ｃｚ－［Ｌｎ（Ｌｉｇ）］の生成（金属依存的直接錯形成）：分析ＨＰＬＣ（０．１％　ＦＡ添加されているH_2O－ＭｅＣＮ系；λで検出；四捨五入して整数化；反応混合物のアリコートをH_2Oで希釈し、ボルテックスし、

遠心分離した後、ＨＰＬＣに注入）により、８０℃で１時間後（Ａ）、８０℃で１週間後（Ｂ）、および８０℃で約６ヶ月後（Ｂ）に変換率を測定した。初期成分濃度：０．５ｍＭ　ａｑ．１，５－ｃｚ－Ｌｉｇ（１．０等量）；１．０ｍＭ　ａｑ．Ln^{III}（２．０等量）；５０ｍＭ　ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０（１００等量）。マグネチックスターラー付きガラスバイアル中で実施した。金属イオンはイオン半径の小さい順に整理されている。

【０９９８】

【表１８】

A	λ, nm	La^{III}	Ce^{III}	Pr^{III}	Nd^{III}	Sm^{III}	Eu^{III}	Gd^{III}	Tb^{III}	Dy^{III}	Ho^{III}	Er^{III}	Tm^{III}	Yb^{III}	Lu^{III}
TD 650	280	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
B	λ, nm	La^{III}	Ce^{III}	Pr^{III}	Nd^{III}	Sm^{III}	Eu^{III}	Gd^{III}	Tb^{III}	Dy^{III}	Ho^{III}	Er^{III}	Tm^{III}	Yb^{III}	Lu^{III}
TD 650	280	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
C	λ, nm	La^{III}	Ce^{III}	Pr^{III}	Nd^{III}	Sm^{III}	Eu^{III}	Gd^{III}	Tb^{III}	Dy^{III}	Ho^{III}	Er^{III}	Tm^{III}	Yb^{III}	Lu^{III}
TD 650	280	-	-	-	-	-	-	0%	-	-	-	-	-	-	0%

凡例：
－　実施していない。

【０９９９】

チャート９．

１，５－ｃｚ－Ｌｉｇ由来の１，５－ｃｚ－［Ｌｎ（Ｌｉｇ）］の生成（金属依存的直接錯形成）：分析ＨＰＬＣ（０．１％　ＦＡ添加されているＨ$_2$Ｏ－ＭｅＣＮ系；λで検出；四捨五入して整数化；反応混合物のアリコートをＨ$_2$Ｏで希釈し、ボルテックスし、遠心分離した後、ＨＰＬＣに注入）により、室温で１分後（Ａ）、室温で１時間後（Ｂ）、８０℃で１時間後（Ｃ）、８０℃で１週間後（Ｄ）に変換率を測定した。初期成分濃度：０．５ｍＭ　ａｑ．１，５－ｃｚ－Ｌｉｇ（１．０等量）；１．０ｍＭ　ａｑ．Ｍ^{II}またはＭ^{III}（２．０等量）；５０ｍＭ　ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０（１００等量）。マグネチックスターラー付きガラスバイアル中で実施した。金属イオンはイオン半径の小さい順に整理されている。

【１０００】

【表１９】

A	λ, nm	Ba^{II}	Pb^{II}	Sr^{II}	$^{\dagger}Bi^{III}$	Ca^{II}	Cd^{II}	Y^{III}	In^{III}	Sc^{III}	Zn^{II}	Cu^{II}	Ni^{II}	Ga^{II}
TD 650	280	-	98%	-	-	-	-	-	-	-	-	43%	-	-
B	λ, nm	Ba^{II}	Pb^{II}	Sr^{II}	$^{\dagger}Bi^{III}$	Ca^{II}	Cd^{II}	Y^{III}	In^{III}	Sc^{III}	Zn^{II}	Cu^{II}	Ni^{II}	Ga^{II}
TD 650	280	-	99%	-	2%	0%	58%	-	-	-	59%	47%	0%	-
C	λ, nm	Ba^{II}	Pb^{II}	Sr^{II}	$^{\dagger}Bi^{III}$	Ca^{II}	Cd^{II}	Y^{III}	In^{III}	Sc^{III}	Zn^{II}	Cu^{II}	Ni^{II}	Ga^{II}
TD 650	280	-	98%	-	96%	23%	98%	-	-	-	91%	49%	9%	-
D	λ, nm	Ba^{II}	Pb^{II}	Sr^{II}	$^{\dagger}Bi^{III}$	Ca^{II}	Cd^{II}	Y^{III}	In^{III}	Sc^{III}	Zn^{II}	Cu^{II}	Ni^{II}	Ga^{II}
TD 650	280	0%	98%	0%	90%	96%	99%	0%	0%	0%	99%	78%	11%	0%

凡例：
† ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０中、約４％ＤＭＳＯの混合液中で実施した。
－ 実施していない。

【１００１】

チャート１０．

１，４－ｃｚ－Ｌｉｇ由来の１，４－ｃｚ－［Ｌｎ（Ｌｉｇ）］の生成（金属依存的直接錯形成）：分析ＨＰＬＣ（０．１％　ＦＡ添加されているH_2O－ＭｅＣＮ系；λで検出；四捨五入して整数化；反応混合物のアリコートをH_2Oで希釈し、ボルテックスし、遠心分離した後、ＨＰＬＣに注入）により、８０℃で１週間後（Ａ）に変換率を測定した。初期成分濃度：０．５ｍＭ　ａｑ．　１，４－ｃｚ－Ｌｉｇ（１．０等量）；１．０ｍＭ　ａｑ．Ln^{III}（２．０等量）；５０ｍＭ　ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０（１００等量）。マグネチックスターラー付きガラスバイアル中で実施した。

金属イオンはイオン半径の小さい順に整理されている。

【１００２】

【表２０】

A	λ, nm	La^{III}	Ce^{III}	Pr^{III}	Nd^{III}	Sm^{III}	Eu^{III}	Gd^{III}	Tb^{III}	Dy^{III}	Ho^{III}	Er^{III}	Tm^{III}	Yb^{III}	Lu^{III}
TD 622	275	0%	0%	3%	6%	34%	45%	46%	61%	66%	68%	70%	71%	51%	53%

【１００３】

チャート１１．

１，４－ｃｚ－Ｌｉｇ由来の１，４－ｃｚ－［Ｌｎ（Ｌｉｇ）］の生成（金属依存的直接錯形成）：分析ＨＰＬＣ（０．１％　ＦＡ添加されているH_2O－ＭｅＣＮ系；λで検出；四捨五入して整数化；反応混合物のアリコートをH_2Oで希釈し、ボルテックスし、遠心分離した後、ＨＰＬＣに注入）により、８０℃で１時間後（Ａ）および８０℃で１週間後（Ｂ）に変換率を測定した。初期成分濃度：０．５ｍＭ　ａｑ．１，４－ｃｚ－Ｌｉ

ｇ（１．０等量）；１．０ｍＭ　ａｑ．M^{II}またはM^{III}（２．０等量）；５０ｍＭ　ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０（１００等量）。マグネチックスターラー付きガラスバイアル中で実施した。金属イオンはイオン半径の小さい順に整理されている。

【１００４】

【表２１】

A	λ, nm	Ba^{II}	Pb^{II}	Sr^{II}	$^{\dagger}Bi^{III}$	Ca^{II}	Cd^{II}	Y^{III}	In^{III}	Sc^{III}	Zn^{II}	Cu^{II}	Ni^{II}	Ga^{II}
TD 622	275	-	98%	-	98%	20%	98%	-	-	-	88%	42%	41%	-
B	λ, nm	Ba^{II}	Pb^{II}	Sr^{II}	$^{\dagger}Bi^{III}$	Ca^{II}	Cd^{II}	Y^{III}	In^{III}	Sc^{III}	Zn^{II}	Cu^{II}	Ni^{II}	Ga^{II}
TD 622	275	0%	99%	0%	91%	21%	99%	51%	13%	0%	99%	48%	44%	8%

凡例：
† ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０中、約４％ＤＭＳＯの混合液中で実施した。
－ 実施していない。

【１００５】

チャート１２．

様々な絶対濃度のＬｉｇ由来の１，５－ｃｚ－［Ｌｕ（Ｌｉｇ）］の生成（金属依存性クリックジップ）：分析ＨＰＬＣ（０．１％　ＦＡ添加されているH_2O－ＭｅＣＮ系；

２８０ｎｍで検出；四捨五入して整数化；反応混合物のアリコートをH_2Oで希釈し、ボルテックスし、遠心分離した後、ＨＰＬＣに注入）により、８０°Ｃで１時間後（Ａ）、８０°Ｃで１日後（Ｂ）、８０°Ｃで１週間後（Ｃ）に変換率を測定した。試薬の比率を一定にして実施（Ｌｉｇ：Lu^{III}：ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０＝１．０：１．５：５０）。マグネチックスターラー付きガラスバイアル中で実施した。

【１００６】

【表２２】

Lig, mM	5.0×10^{1}	5.0×10^{0}	5.0×10^{-1}	5.0×10^{-2}	5.0×10^{-3}
Lu^{III}, mM	7.5×10^{1}	7.5×10^{0}	7.5×10^{-1}	7.5×10^{-2}	7.5×10^{-3}
aq.MOPS／NaOHバッファ—pH7.0, mM	2.5×10^{3}	2.5×10^{2}	2.5×10^{1}	2.5×10^{0}	2.5×10^{-1}
TD647（A）	71%	74%	70%	60%	15%
TD647（B）	84%	96%	97%	96%	59%
TD647（C）	86%	96%	97%	96%	57%

【１００７】

チャート１３．

Ｌｉｇ由来の１，５－ｃｚ－Ｌｉｇ異性体および１，４－ｃｚ－Ｌｉｇ異性体のｐＨ依

存的生成（ｐＨ依存性クリックジップ）：分析ＨＰＬＣ（０．１％　ＦＡ添加されているH_2O－ＭｅＣＮ系；λで検出；四捨五入して整数化；反応混合物のアリコートをH_2Oで希釈し、ボルテックスした後、ＨＰＬＣに注入）により、８０°Ｃで１時間後（Ａ）および８０°Ｃで１日後（Ｂ）に変換率を測定した。初期成分濃度：０．５ｍＭ　ａｑ．Ｌｉｇ（１．０等量）；１．０Ｍ　ＨＣｌO_4（ｐＨ約０）／０．１Ｍ　ＨＣｌO_4（ｐＨ約１）／５０ｍＭ　ａｑ．バッファー（１００等量）。マグネチックスターラー付きガラスバイアル中で実施した。

【１００８】

【表２３】

A	λ，nm	系	aq．$HClO_4$		aq．クエン酸塩／NaOHバッファー						aq.ホウ酸塩／NaOHバッファー		
		pH	約0	約1	2．2	3．0	3．8	4．6	5．4	6．2	7．0	8．6	9．4	10．2
TD 425	275	1，5	13%	13%	13%	10%	3%	1%	1%	0%	0%	0%	1%	1%
		1，4	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
TD 647	280	1，5	9%	44%	17%	6%	1%	1%	1%	1%	1%	2%	8%	17%
		1，4	2%	3%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	2%	3%	3%	2%
B	λ，nm	系	aq．$HClO_4$		aq．クエン酸塩／NaOHバッファー						aq.ホウ酸塩／NaOHバッファー		
		pH	約0	約1	2．2	3．0	3．8	4．6	5．4	6．2	7．0	8．6	9．4	10．2
TD 425	275	1，5	88%	90%	93%	89%	57%	15%	6%	6%	8%	10%	11%	12%
		1，4	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	4%	5%	4%	2%
TD 647	280	1，5	72%	91%	88%	69%	22%	13%	12%	11%	19%	26%	60%	80%
		1，4	8%	5%	6%	6%	6%	5%	6%	12%	23%	32%	17%	5%

【１００９】

チャート１４．

ｐＨ１０．２における、Ｌｉｇ由来の１，５－ｃｚ－Ｌｉｇ異性体および１，４－ｃｚ－Ｌｉｇ異性体のアルカリ金属依存的生成（アルカリ金属依存性クリックジップ）：分析ＨＰＬＣ（０．１％　ＦＡ添加されているH_2O－ＭｅＣＮ系；λで検出；四捨五入して整数化；反応混合物のアリコートをH_2Oで希釈し、ボルテックスした後、ＨＰＬＣに注入）により、８０°Ｃで１時間後（Ａ）および８０°Ｃで１日後（Ｂ）に変換率を測定した。初期成分濃度：０．５ｍＭ　ａｑ．Ｌｉｇ（１．０等量）；５０ｍＭ　ａｑ．ホウ酸塩／$(M^{I})_2CO_3$バッファー（M^{I}＝Li^{I}－Cs^{I}；１００等量）。マグネチックスターラー付きのプラスチック製エッペンドルフ試験管中で実施した。

【１０１０】

【表２４】

A	λ，nm	系	aq．ホウ酸塩／$(M^{I})_{2}CO_{3}$バッファー（pH10．2）				
		M^{I}	Li^{I}	Na^{I}	K^{I}	Rb^{I}	Cs^{I}
TD425	275	1，5	0%	1%	0%	1%	1%
		1，4	0%	0%	1%	1%	1%
TD647	280	1，5	0%	15%	1%	0%	0%
		1，4	0%	1%	2%	2%	2%
TD921	275	1，5	12%	30%	2%	2%	2%
		1，4	1%	2%	2%	2%	2%
B	λ，nm	系	aq．ホウ酸塩／$(M^{I})_{2}CO_{3}$バッファー（pH10．2）				
		M^{I}	¥Li^{I}	Na^{I}	K^{I}	Rb^{I}	Cs^{I}
TD425	275	1，5	2%	9%	10%	10%	11%
		1，4	0%	1%	10%	10%	10%
TD647	280	1，5	9%	85%	10%	6%	7%
		1，4	2%	1%	40%	41%	39%
TD582	275	1，5	53%	69%	11%	10%	10%
		1，4	3%	2%	25%	25%	26%
TD581	280	1，5	10%	25%	7%	7%	6%
		1，4	19%	26%	32%	32%	31%
TD703	270	1，5	24%	75%	14%	14%	13%
		1，4	14%	10%	20%	20%	20%
TD714	270	1，5	15%	81%	10%	9%	9%
		1，4	12%	7%	46%	45%	44%
TD921	275	1，5	86%	89%	23%	21%	21%
		1，4	6%	4%	31%	31%	31%

凡例：

¥ 反応混合物は可視の沈殿物を含み、これは分析物を含まないことが示された（全ての形態）。

【１０１１】

チャート１５．

Gd^{III}キレートＴＤ４５１およびＴＤ５２７の緩和率を、緩和メーター（relaxometer）（ｍｉｎｉｓｐｅｃ ｍｑ２０ ＮＭＲ アナライザー、０．５Ｔ、Ｂｒｕｋｅｒ）を用い、４０．０°Ｃで標準反転回復パルスシーケンスにより測定した（キレート濃度：ａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０中、１．０ｍＭ）。

【１０１２】

【表２５】

種	形式	緩和率　$mM^{-1}s^{-1}$
ＴＤ４５１	［Ｇｄ（ＴＤ６４７）］）	２．３９
ＴＤ５２７	１，５－ｃｚ－［Ｇｄ（ＴＤ６４７）］）	１．４８

【１０１３】
チャート１７．
８０℃での、ａｑ．６．０Ｍ　ＨＣｌにおけるキレートの解離（酸の脱複合化動力学的不活性）：分析ＨＰＬＣ（０．１％　ＦＡ添加されているH_2O－ＭｅＣＮ系；２８０ｎｍで検出；四捨五入して整数化；反応混合物のアリコートを再複合化を防ぐために適切に希釈し、ボルテックスし、遠心分離した後、ＨＰＬＣに注入）により、１時間後、１日後、１週間後、および１ヵ月後にそのままのキレートの割合を測定した。マグネチックスターラー付きガラスバイアル中で実施した。
【１０１４】

【表２６－１】

キレート	形式	λ，nm	１時間	１日	１週間	１ヶ月	$t_{½}$，時間[f]
TD875[A]	1，4－cz－[Gd^{III}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD874[A]	1，4－cz－[Lu^{III}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD900[A]	1，4－cz－[Cd^{II}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD651[B]	1，5－cz－[La^{III}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD870[B]	1，5－cz－[Ce^{III}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD869[B]	1，5－cz－[Pr^{III}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD868[B]	1，5－cz－[Nd^{III}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD867[B]	1，5－cz－[Sm^{III}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD599[B]	1，5－cz－[Eu^{III}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD527[B]	1，5－cz－[Gd^{III}（TD647）]	278	2%	0%	0%	0%	$1.7E^{-1}$
TD600[B]	1，5－cz－[Tb^{III}（TD647）]	278	72%	0%	0%	0%	$2.7E^{0}$
TD866[B]	1，5－cz－[Dy^{III}（TD647）]	278	95%	25%	0%	0%	$1.2E^{1}\pm1.3E^{-1}$
TD648[B]	1，5－cz－[Ho^{III}（TD647）]	278	99%	81%	17%	0%	$6.8E^{1}\pm2.7E^{0}$
TD865[B]	1，5－cz－[Er^{III}（TD647）]	278	99%	95%	71%	24%	$3.4E^{2}\pm2.5E^{0}$
TD601[B]	1，5－cz－[Tm^{III}（TD647）]	278	100%	99%	92%	69%	$1.4E^{3}\pm1.2E^{1}$
TD602[B]	1，5－cz－[Yb^{III}（TD647）]	278	100%	100%	98%	90%	$4.7E^{3}\pm2.1E^{1}$
TD522[B]	1，5－cz－[Lu^{III}（TD647）]$_{\infty}$	278	100%	100%	99%	98%	$3.3E^{4}\pm1.4E^{3}$
TD649[B]	1，5－cz－[Y^{III}（TD647）]	278	98%	69%	7%	0%	$4.5E^{1}\pm3.1E^{-1}$
TD876[A]	1，5－cz－[Pb^{II}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD863[A]	1，5－cz－[Ca^{II}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD880[A]	1，5－cz－[Cd^{II}（TD647）]	278	43%	0%	0%	0%	$1.2E^{0}$
TD890[A]	1，5－cz－[Zn^{II}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる

【１０１５】

【表２６－２】

TD624－La[A,*]	↓[La^{III}(p－NO_2BnDOTA)]	285	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD624－Gd[A,*]	↓[Gd^{III}(p－NO_2BnDOTA)]	285	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD624－Lu[A,*]	↓[Lu^{III}(p－NO_2BnDOTA)]	285	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD925[B]	1，5－cz－[Gd^{III}(TD921)]	275	77%	0%	0%	0%	2．6E^{0}
TD748[B]	1，5－cz－[Lu^{III}(TD742)]$^{\infty}$	285	100%	100%	100%	97%	1．5E^{4}±2．9E^{2}
TD735[B]	1，5－cz－[Lu^{III}(TD722)]$^{\infty}$	280	100%	100%	99%	98%	2．3E^{4}±8．3E^{2}
TD739[B,*]	－－	275	100%	90%	43%	15%	1．5E^{2}±2．6E^{1}
TD734[B,*]	1，5－cz－[Lu^{III}(TD714)]$^{\infty}$	280	100%	100%	98%	95%	1．6E^{4}±1．5E^{3}
TD737[B]	1，5－cz－[Lu^{III}(TD728)]	280	100%（87%／13%）^{f}	100%（3%／97%）^{f}	99%（0%／99%）^{f}	98%（0%／98%）^{f}	

凡例：

[A] 測定に先立ち、アリコート（２μＬ）を５００ｍＭ ＦＡ／ＮａＯＨバッファー（ｐＨ３．６、２００μＬ）で中和した。

[B] 測定に先立ち、アリコート（２μＬ）を５００ｍＭ ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（ｐＨ７．０、２００μＬ）で中和した。

[f] 解離データを指数関数的減衰（式$y=exp(-x/t)$；y＝そのままのキレートの割合；x＝時間；t＝減衰定数）でフィッティングした。キレートの安定性は、半減期$t_{½}$（時間；太字で強調表示）で表され、半減期$t_{½}$は減衰定数に由来する（$t_{½}=ln(2)\times t$）。単一データ点のフィッティングでは、フィッティングの誤差は表示されない。

[*] ２つのジアステレオ異性体の和。

【１０１６】

【表２６－３】

↓	ストック溶液の調製：エッペンドルフチューブ（０．５ｍＬ）中で、２，２’，２’’，２’’’－（２－（４－ニトロベンジル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－テトライル）四酢酸テトラヒドロクロリド（H_2O中１０．０ｍＭ；１００μＬ；１μｍｏｌ；１．０等量）を、対応するａｑ．ＬｎＣｌ３（１００ｍＭ；２３．５μＬ；１．１μｍｏｌ；１．１等量）、H_2O（５９μＬ）およびａｑ．ＮａＯＨ（４００ｍＭ；１７．５μＬ；７．０μｍｏｌ；７．０等量）と混合した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌し（完全変換はＬＣ－ＭＳで確認）、その後遠心分離した。上清を、解離アッセイ用のストック溶液として直接使用した。
－－	クリックジップ錯体としてのみ単離される（親リガンドは存在しない）。
∞	６ヶ月間にわたって追加データポイント点を収集した（フィッティングに含まれる）。
ϟ	括弧内の値：そのままのＴＩＰＳ基を有するキレート／加水分解されたＴＩＰＳ基を有するキレート。
－	ＴＩＰＳ基の並行加水分解のため、半減期を厳密に測定できない。

【１０１７】

チャート１８．

８０℃での、ａｑ．１．０Ｍ　ＨＣｌにおけるキレートの解離（酸の脱複合化動力学的不活性）：分析ＨＰＬＣ（０．１％　ＦＡ添加されているH_2O－ＭｅＣＮ系；２８０ｎｍで検出；四捨五入して整数化；反応混合物のアリコートをａｑ．ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファーｐＨ７．０で中和し、ボルテックスし、遠心分離した後、ＨＰＬＣに注入）により、１時間後、１日後、１週間後、および１ヵ月後にそのままのキレートの割合を測定した。マグネチックスターラー付きガラスバイアル中で実施した。

【１０１８】

【表２７－１】

キレート	形式	λ，nm	１時間	１日	１週間	１ヶ月	$t_{½}$，時間[f]
TD875[A]	1，4－cz－[Gd^{III}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD874[A]	1，4－cz－[Lu^{III}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD900[A]	1，4－cz－[Cd^{II}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD651[B]	1，5－cz－[La^{III}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD870[B]	1，5－cz－[Ce^{III}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD869[B]	1，5－cz－[Pr^{III}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD868[B]	1，5－cz－[Nd^{III}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD867[B]	1，5－cz－[Sm^{III}（TD647）]	278	62%	0%	0%	0%	$1.5E^{0}$
TD599[B]	1，5－cz－[Eu^{III}（TD647）]	278	92%	10%	0%	0%	$7.3E^{0}\pm2.6E^{-1}$
TD527[B]	1，5－cz－[Gd^{III}（TD647）]	278	98%	58%	1%	0%	$3.0E^{1}\pm4.9E^{-1}$
TD600[B]	1，5－cz－[Tb^{III}（TD647）]	278	99%	96%	78%	23%	$3.7E^{2}\pm3.2E^{1}$
TD866[B]	1，5－cz－[Dy^{III}（TD647）]	278	100%	99%	96%	87%	$3.6E^{3}\pm5.0E^{1}$
TD648[B]	1，5－cz－[Ho^{III}（TD647）]	278	100%	100%	99%	96%	$1.3E^{4}\pm2.6E^{2}$
TD865[B]	1，5－cz－[Er^{III}（TD647）]	278	100%	100%	100%	99%	$5.9E^{4}\pm1.1E^{3}$
TD601[B]	1，5－cz－[Tm^{III}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる
TD602[B]	1，5－cz－[Yb^{III}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる
TD522[B]	1，5－cz－[Lu^{III}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる
TD649[B]	1，5－cz－[Y^{III}（TD647）]	278	100%	100%	98%	92%	$5.9E^{3}\pm1.4E^{2}$
TD876[A]	1，5－cz－[Pb^{II}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD863[A]	1，5－cz－[Ca^{II}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD880[A]	1，5－cz－[Cd^{II}（TD647）]	278	100%	99%	90%	63%	$1.1E^{3}\pm7.7E^{0}$
TD890[A]	1，5－cz－[Zn^{II}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD624－La[A，*]	[La^{III}（p－NO_2BnDOTA）]	285	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる

【１０１９】

【表２７－２】

TD624−Gd[A,*]	[Gd^{III}（p−NO_2BnDOTA）]	285	15%	0%	0%	0%	$3.7E^{-1}$
TD624−Lu[A,*]	[Lu^{III}（p−NO_2BnDOTA）]	285	12%	0%	0%	0%	$3.3E^{-1}$
TD925[B]	1，5−czz−[Gd^{III}（TD921）]	275	100%	82%	21%	0%	$7.7E^{1}\pm2.3E^{0}$

凡例：

[A] 測定に先立ち、アリコート（２μＬ）を１２５ｍＭ　ＦＡ／ＮａＯＨバッファー（ｐＨ３．６；２００μＬ）で中和した。

[B] 測定に先立ち、アリコート（２μＬ）を５００ｍＭ　ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（ｐＨ７．０；２００μＬ）で中和した。

[f] 解離データを指数関数的減衰（式$y=exp(-x/t)$；ｙ＝そのままのキレートの割合；ｘ＝時間；ｔ＝減衰定数）でフィッティングした。キレートの安定性は、半減期$t_{½}$（時間；太字で強調表示）で表され、半減期$t_{½}$は減衰定数に由来する（$t_{½}=ln(2)\times t$）。単一データ点のフィッティングでは、フィッティングの誤差は表示されない。

[*] ２つのジアステレオ異性体の和。

[↓] ストック溶液の調製：エッペンドルフチューブ（０．５ｍＬ）中で、２，２’，２’’，２’’’－（２－（４－ニトロベンジル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－テトライル）四酢酸テトラヒドロクロリド（H_2O中１０．０ｍＭ；１００μＬ；１μｍｏｌ；１．０等量）を、対応するａｑ．$LnCl_3$（１００ｍＭ；２３．５μＬ；１．１μｍｏｌ；１．１等量）、H_2O（５９μＬ）およびａｑ．ＮａＯＨ（４００ｍＭ；１７．５μＬ；７．０μｍｏｌ；７．０等量）と混合した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌し（完全変換はＬＣ−ＭＳで確認）、その後遠心分離した。上清を、解離アッセイ用のストック溶液として直接使用した。

【１０２０】

チャート１９．

８０℃での、ａｑ．０．１Ｍ　ＨＣｌにおけるキレートの解離（酸の脱複合化動力学的不活性）：分析ＨＰＬＣ（０．１％　ＦＡ添加されているH_2O－ＭｅＣＮ系；２８０ｎｍで検出；四捨五入して整数化；反応混合物のアリコートをH_2Oで希釈し、ボルテックスした後、ＨＰＬＣに注入）により、１時間後、１日後、１週間後および１ヶ月後にそのままのキレートの割合を測定した。マグネチックスターラー付きガラスバイアル中で実施した。

【１０２１】

【表２８－１】

キレート	形式	λ，nm	1時間	1日	1週間	1ヶ月	$t_{½}$，時間[f]
TD875[A]	1，4－ｃｚ－[Gd^{III}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD874[A]	1，4－ｃｚ－[Lu^{III}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD900[A]	1，4－ｃｚ－[Cd^{II}（TD647）]	278	56%	0%	0%	0%	$1.2E^{0}$
TD651[B]	1，5－ｃｚ－[La^{III}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD870[B]	1，5－ｃｚ－[Ce^{III}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD869[B]	1，5－ｃｚ－[Pr^{III}（TD647）]	278	23%	0%	0%	0%	$4.7E^{-1}$
TD868[B]	1，5－ｃｚ－[Nd^{III}（TD647）]	278	76%	0%	0%	0%	$1.2E^{0}$
TD867[B]	1，5－ｃｚ－[Sm^{III}（TD647）]	278	99%	86%	35%	1%	$1.1E^{2}\pm7.5E^{-1}$
TD599[B]	1，5－ｃｚ－[Eu^{III}（TD647）]	278	100%	97%	83%	21%	$3.8E^{2}\pm5.8E^{1}$
TD527[B]	1，5－ｃｚ－[Gd^{III}（TD647）]	278	100%	99%	95%	82%	$2.5E^{3}\pm3.7E^{1}$
TD600[B]	1，5－ｃｚ－[Tb^{III}（TD647）]	278	100%	100%	99%	99%	$3.2E^{4}\pm3.3E^{3}$
TD866[B]	1，5－ｃｚ－[Dy^{III}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	$9.5E^{4}\pm3.0E^{3}$
TD648[B]	1，5－ｃｚ－[Ho^{III}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる
TD865[B]	1，5－ｃｚ－[Er^{III}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる
TD601[B]	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる
TD602[B]	1，5－ｃｚ－[Yb^{III}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる
TD522[B]	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる
TD649[B]	1，5－ｃｚ－[Y^{III}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる
TD876[A]	1，5－ｃｚ－[Pb^{II}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD863[A]	1，5－ｃｚ－[Ca^{II}（TD647）]	278	0%	0%	0%	0%	不安定過ぎる
TD880[A]	1，5－ｃｚ－[Cd^{II}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる
TD890[A]	1，5－ｃｚ－[Zn^{II}（TD647）]	278	46%	0%	0%	0%	$4.7E^{-1}$
TD624－La[A,*]	[La^{III}（p－NO_2BnDOTA）]	285	9%	0%	0%	0%	$2.9E^{-1}$

【１０２２】

【表２８－２】

TD624−Gd[A,*]	[Gd^{III}（p−NO_2BnDOTA）]	285	88%	2%	0%	0%	$4.9E^{0}\pm2.9E^{-1}$
TD624−Lu[A,*]	[Lu^{III}（p−NO_2BnDOTA）]	285	76%	2%	0%	0%	$2.5E^{0}\pm9.6E^{-2}$
TD925[B]	1，5−czz−[Gd^{III}（TD921）]	275	100%	98%	90%	60%	$9.9E^{2}\pm2.2E^{1}$

凡例：

[A] 測定に先立ち、アリコート（２μＬ）をH_2O（２００μＬ）で希釈した。

[B] 測定に先立ち、アリコート（２μＬ）を５００mM　ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（ｐＨ７．０；２００μＬ）で中和した。

[f] 解離データを指数関数的減衰（式ｙ＝ｅｘｐ（－ｘ／ｔ）；ｙ＝そのままのキレートの割合；ｘ＝時間；ｔ＝減衰定数）でフィッティングした。キレートの安定性は、半減期$t_{1/2}$（時間；太字で強調表示）で表され、半減期$t_{1/2}$は減衰定数に由来する（$t_{1/2}=ln(2)\times t$）。単一データ点のフィッティングでは、フィッティングの誤差は表示されない。

[*] ２つのジアステレオ異性体の和。

[↓] ストック溶液の調製：エッペンドルフチューブ（０．５mＬ）中で、２，２’，２’’，２’’’－（２－（４－ニトロベンジル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－テトライル）四酢酸テトラヒドロクロリド（H_2O中１０．０mM；１００μＬ；１μｍｏｌ；１．０等量）を、対応するａｑ．$LnCl_3$（１００mM；２３．５μＬ；１．１μｍｏｌ；１．１等量）、H_2O（５９μＬ）およびａｑ．ＮａＯＨ（４００mM；１７．５μＬ；７．０μｍｏｌ；７．０等量）と混合した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌し（完全変換はＬＣ−ＭＳで確認）、その後遠心分離した。上清を、解離アッセイ用のストック溶液として直接使用した。

【１０２３】

チャート２０．

室温での、ａｑ．０．１Ｍ　ＨＣｌにおけるキレートの解離（酸の脱複合化動力学的不活性）：分析ＨＰＬＣ（０．１％　ＦＡ添加されているH_2O－ＭｅＣＮ系；２８０ｎｍで検出；四捨五入して整数化；反応混合物のアリコートをH_2Oで希釈し、ボルテックスした後、ＨＰＬＣに注入）により、１時間後、１日後、１週間後および１ヶ月後にそのままのキレートの割合を測定した。マグネチックスターラー付きガラスバイアル中で実施した。

【１０２４】

【表２９－１】

キレート	形式	λ，nm	1時間	1日	1週間	1ヶ月	$t_{½}$ 時間[f]
TD875[A]	1，4－cz－[Gd^{III}（TD647）]	278	98%	58%	6%	0%	$3.2E^{1}\pm2.1E^{0}$
TD874[A]	1，4－cz－[Lu^{III}（TD647）]	278	99%	68%	14%	0%	$5.1E^{1}\pm4.8E^{0}$
TD900[A]	1，4－cz－[Cd^{II}（TD647）]	278	100%	99%	91%	63%	$1.3E^{3}\pm5.8E^{0}$
TD651[B]	1，5－cz－[La^{III}（TD647）]	278	76%	4%	0%	0%	$2.5E^{0}\pm2.5E^{-1}$
TD870[B]	1，5－cz－[Ce^{III}（TD647）]	278	95%	37%	0%	0%	$1.7E^{1}\pm2.9E^{-1}$
TD869[B]	1，5－cz－[Pr^{III}（TD647）]	278	98%	71%	12%	0%	$5.2E^{1}\pm2.2E^{0}$
TD868[B]	1，5－cz－[Nd^{III}（TD647）]	278	99%	90%	54%	2%	$1.8E^{2}\pm1.2E^{1}$
TD867[B]	1，5－cz－[Sm^{III}（TD647）]	278	100%	100%	99%	96%	$1.3E^{4}\pm4.4E^{2}$
TD599[B]	1，5－cz－[Eu^{III}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる
TD527[B]	1，5－cz－[Gd^{III}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる
TD600[B]	1，5－cz－[Tb^{III}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる
TD866[B]	1，5－cz－[Dy^{III}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる
TD648[B]	1，5－cz－[Ho^{III}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる
TD865[B]	1，5－cz－[Er^{III}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる
TD601[B]	1，5－cz－[Tm^{III}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる
TD602[B]	1，5－cz－[Yb^{III}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる
TD522[B]	1，5－cz－[Lu^{III}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる
TD649[B]	1，5－cz－[Y^{III}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる
TD876[A]	1，5－cz－[Pb^{II}（TD647）]	278	6%	0%	0%	0%	$2.4E^{-1}$
TD863[A]	1，5－cz－[Ca^{II}（TD647）]	278	39%	0%	0%	0%	$7.3E^{-1}$
TD880[A]	1，5－cz－[Cd^{II}（TD647）]	278	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる
TD890[A]	1，5－cz－[Zn^{II}（TD647）]	278	100%	93%	54%	5%	$1.9E^{2}\pm8.5E^{0}$
TD624－L a[A, *]	[La^{III}（p－NO_2BnDOTA）]	285	95%	36%	0%	0%	$1.6E^{1}\pm1.8E^{-1}$

【１０２５】

【表２９－２】

TD624−Gd[A, *]	[Gd^{III}（p−NO_2BnDOTA）]	285	100%	99%	92%	79%	2．1E^3±1．2E^2
TD624−Lu[A, *]	[Lu^{III}（p−NO_2BnDOTA）]	285	99%	98%	87%	67%	1．2E^3±8．7E^1
TD925[B]	1，5−c z−[Gd^{III}（TD921）]	275	100%	100%	100%	100%	不安定過ぎる

凡例：

[A] 測定に先立ち、アリコート（２μＬ）をH_2O（２００μＬ）で希釈した。

[B] 測定に先立ち、アリコート（２μＬ）を５００ｍＭ　ＭＯＰＳ／ＮａＯＨバッファー（ｐＨ７．０；２００μＬ）で中和した。

[f] 解離データを指数関数的減衰（式ｙ＝ｅｘｐ（－ｘ／ｔ）；ｙ＝そのままのキレートの割合；ｘ＝時間；ｔ＝減衰定数）でフィッティングした。キレートの安定性は、半減期$t_{½}$（時間；太字で強調表示）で表され、半減期$t_{½}$は減衰定数に由来する（$t_{½}$＝ｌｎ（２）×ｔ）。単一データ点のフィッティングでは、フィッティングの誤差は表示されない。

[*] ２つのジアステレオ異性体の和。

[↓] ストック溶液の調製：エッペンドルフチューブ（０．５ｍＬ）中で、２，２’，２’’，２’’’－（２－（４－ニトロベンジル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－テトライル）四酢酸テトラヒドロクロリド（H_2O中１０．０ｍＭ；１００μＬ；１μｍｏｌ；１．０等量）を、対応するａｑ．ＬｎＣｌ$_3$（１００ｍＭ；２３．５μＬ；１．１μｍｏｌ；１．１等量）、H_2O（５９μＬ）およびａｑ．ＮａＯＨ（４００ｍＭ；１７．５μＬ；７．０μｍｏｌ；７．０等量）と混合した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌し（完全変換はＬＣ－ＭＳで確認）、その後遠心分離した。上清を、解離アッセイ用のストック溶液として直接使用した。

【１０２６】

チャート２１．

８０℃での、ａｑ．３．０Ｍ　ＨＣｌにおける、１週間にわたる、モデルヘキサペプチド－キレートコンジュゲートの親キレートおよび個々のアミノ酸への分解（酸性ペプチド加水分解速度論）：分析ＨＰＬＣ（０．１％　ＦＡ添加されているH_2O－ＭｅＣＮ系；検出波長２８５ｎｍ、四捨五入して整数化；反応混合物のアリコートをＭＯＰＳバッファーｐＨ７．０で中和し、ボルテックスした後、ＨＰＬＣに注入）により、出発キレート－ペプチドコンジュゲート（Ｓ）、キレート含有中間体（Ｉ）、親キレート（Ｐ）、および遊離リガンド（Ｌ）の割合を測定した。マグネチックスターラー付きガラスバイアル中で

実施した。

【１０２７】

【表３０－１】

キレート	種		1時間	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日
TD 802'	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶＧ－NH_2）]	S	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶＧ－ＯＨ）]	I	４８%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶ－ＯＨ）]	I	２%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹＦＨ－ＯＨ）]	I	５%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹＦ－ＯＨ）]	I	９%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹ－ＯＨ）]	I	８%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}（Ｌｉｇ－Ａ－ＯＨ）]	I	２１%	１２%	２%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}（Ｌｉｇ）]	P	**７%**	**８８%**	**９８%**	**１００%**	**１００%**	**１００%**	**１００%**	**１００%**
	1，5－ｃｚ－Ｌｉｇ	L	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
キレート	種		1時間	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日
TD 792'	1，5－ｃｚ－[Y^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶＧ－NH_2）]	S	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Y^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶＧ－ＯＨ）]	I	４６%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Y^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶ－ＯＨ）]	I	２%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Y^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹＦＨ－ＯＨ）]	I	５%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Y^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹＦ－ＯＨ）]	I	９%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Y^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹ－ＯＨ）]	I	９%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Y^{III}（Ｌｉｇ－Ａ－ＯＨ）]	I	２２%	１３%	２%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Y^{III}（Ｌｉｇ－ＣＯＯＨ）]	P	**７%**	**８４%**	**９１%**	**９０%**	**８７%**	**８４%**	**８１%**	**７７%**
	1，5－ｃｚ－Ｌｉｇ[#]	L	０%	３%	７%	１０%	１３%	１６%	１９%	２３%

【１０２８】

【表３０－２】

キレート	種		1時間	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日
TD 902"	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶＧ－NH_2）]	S	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶＧ－ＯＨ）]	I	３２%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶ－ＯＨ）]	I	１%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹＦＨ－ＯＨ）]	I	４%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹＦ－ＯＨ）]	I	６%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹ－ＯＨ）]	I	５%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}（Ｌｉｇ－Ａ－ＯＨ）]	I	１３%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}（Ｌｉｇ）]	P	**３９%**	**１００%**	**１００%**	**１００%**	**１００%**	**１００%**	**１００%**	**１００%**
	1，5－ｃｚ－Ｌｉｇ	L	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
キレート	種		1時間	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日
TD 901"	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶＧ－NH_2）]	S	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶＧ－ＯＨ）]	I	３４%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶ－ＯＨ）]	I	１%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹＦＨ－ＯＨ）]	I	４%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹＦ－ＯＨ）]	I	６%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}（Ｌｉｇ－ＡＹ－ＯＨ）]	I	４%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}（Ｌｉｇ－Ａ－ＯＨ）]	I	１２%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}（Ｌｉｇ）]	P	**３７%**	**１００%**	**１００%**	**１００%**	**１００%**	**１００%**	**１００%**	**９９%**
	1，5－ｃｚ－Ｌｉｇ	L	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	１%

凡例：

' ヘキサペプチドは芳香族アミド部分を介してキレートと結合している。

" ヘキサペプチドは脂肪族アミド部分を介してキレートと結合している。

1，5－ｃｚ－Ｌｉｇおよび1，5－ｃｚ－Ｌｉｇ－Ａ－ＯＨの和。

【１０２９】

チャート２２．

８０℃での、ａｑ．２．０Ｍ　ＨＣｌにおける、１週間にわたる、モデルヘキサペプチド－キレートコンジュゲートの親キレートおよび個々のアミノ酸への分解（酸性ペプチド加水分解速度論）：分析ＨＰＬＣ（０．１%　ＦＡ添加されているH_2O－ＭｅＣＮ系；検出波長２８５ｎｍ、四捨五入して整数化；反応混合物のアリコートをＭＯＰＳバッファーｐＨ７．０で中和し、ボルテックスした後、ＨＰＬＣに注入）により、出発キレート－ペプチドコンジュゲート（Ｓ）、キレート含有中間体（Ｉ）、親キレート（Ｐ）、および遊離リガンド（Ｌ）の割合を測定した。マグネチックスターラー付きガラスバイアル中で

実施した。

【１０３０】

【表３１－１】

キレート	種		1時間	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日
TD 802'	1，5－ｃｚ－[Ｌｕ^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶＧ－NH_2)]	S	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Ｌｕ^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶＧ－ＯＨ)]	I	６５%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Ｌｕ^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶ－ＯＨ)]	I	１%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Ｌｕ^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨ－ＯＨ)]	I	４%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Ｌｕ^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦ－ＯＨ)]	I	７%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Ｌｕ^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹ－ＯＨ)]	I	６%	１%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Ｌｕ^{III}(Ｌｉｇ－Ａ－ＯＨ)]	I	１３%	３０%	８%	３%	１%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Ｌｕ^{III}(Ｌｉｇ)]	**P**	**５%**	**６９%**	**９２%**	**９７%**	**９９%**	**１００%**	**１００%**	**１００%**
	1，5－ｃｚ－Ｌｉｇ	L	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
キレート	種		1時間	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日
TD 792'	1，5－ｃｚ－[Ｙ^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶＧ－NH_2)]	S	１%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Ｙ^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶＧ－ＯＨ)]	I	６３%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Ｙ^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶ－ＯＨ)]	I	１%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Ｙ^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨ－ＯＨ)]	I	４%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Ｙ^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦ－ＯＨ)]	I	７%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Ｙ^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹ－ＯＨ)]	I	６%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Ｙ^{III}(Ｌｉｇ－Ａ－ＯＨ)]	I	１４%	２８%	１０%	４%	１%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Ｙ^{III}(Ｌｉｇ－ＣＯＯＨ)]	**P**	**５%**	**７０%**	**８８%**	**９３%**	**９４%**	**９４%**	**９３%**	**９２%**
	1，5－ｃｚ－Ｌｉｇ$^{\#}$	L	０%	１%	２%	４%	５%	６%	７%	８%

【１０３１】

【表３１－２】

キレート	種		1時間	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日
TD 902"	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶＧ－NH_2)]	S	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶＧ－ＯＨ)]	I	４８%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶ－ＯＨ)]	I	１%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨ－ＯＨ)]	I	３%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦ－ＯＨ)]	I	５%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹ－ＯＨ)]	I	３%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}(Ｌｉｇ－Ａ－ＯＨ)]	I	９%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}(Ｌｉｇ)]	P	**３１%**	１００%	１００%	１００%	１００%	１００%	１００%	１００%
	1，5－ｃｚ－Ｌｉｇ	L	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
キレート	種		１時間	１日	２日	３日	４日	５日	６日	７日
TD 901"	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶＧ－NH_2)]	S	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶＧ－ＯＨ)]	I	５０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶ－ＯＨ)]	I	１%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨ－ＯＨ)]	I	３%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦ－ＯＨ)]	I	５%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹ－ＯＨ)]	I	３%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}(Ｌｉｇ－Ａ－ＯＨ)]	I	８%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%
	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}(Ｌｉｇ)]	P	**３０%**	１００%	１００%	１００%	１００%	１００%	１００%	１００%
	1，5－ｃｚ－Ｌｉｇ	L	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%	０%

凡例：

' ヘキサペプチドは芳香族アミド部分を介してキレートと結合している。

" ヘキサペプチドは脂肪族アミド部分を介してキレートと結合している。

1，5－ｃｚ－Ｌｉｇおよび1，5－ｃｚ－Ｌｉｇ－Ａ－ＯＨの和。

【１０３２】

チャート２３．

８０℃での、ａｑ．１．０Ｍ　ＨＣｌにおける、１週間にわたる、モデルヘキサペプチド－キレートコンジュゲートの親キレートおよび個々のアミノ酸への分解（酸性ペプチド加水分解速度論）：分析ＨＰＬＣ（０．１%　ＦＡ添加されているH_2O－ＭｅＣＮ系；検出波長２８５ｎｍ、四捨五入して整数化；反応混合物のアリコートをＭＯＰＳバッファーｐＨ７．０で中和し、ボルテックスした後、ＨＰＬＣに注入）により、出発キレート－ペプチドコンジュゲート（Ｓ）、キレート含有中間体（Ｉ）、親キレート（Ｐ）、および遊離リガンド（Ｌ）の割合を測定した。マグネチックスターラー付きガラスバイアル中で

実施した。

【１０３３】

【表３２－１】

キレート	種		1時間	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日
TD 802'	1，5－cz－[Lu^{III}(Lig－AYFHVG－NH_2)]	S	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－cz－[Lu^{III}(Lig－AYFHVG－OH)]	I	80%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－cz－[Lu^{III}(Lig－AYFHV－OH)]	I	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－cz－[Lu^{III}(Lig－AYFH－OH)]	I	2%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－cz－[Lu^{III}(Lig－AYF－OH)]	I	3%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－cz－[Lu^{III}(Lig－AY－OH)]	I	3%	5%	1%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－cz－[Lu^{III}(Lig－A－OH)]	I	6%	55%	40%	28%	17%	10%	6%	3%
	1，5－cz－[Lu^{III}(Lig)]	P	**2%**	**34%**	**59%**	**72%**	**83%**	**90%**	**94%**	**97%**
	1，5－cz－Lig	L	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
キレート	種		1時間	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日
TD 792'	1，5－cz－[Y^{III}(Lig－AYFHVG－NH_2)]	S	5%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－cz－[Y^{III}(Lig－AYFHVG－OH)]	I	77%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－cz－[Y^{III}(Lig－AYFHV－OH)]	I	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－cz－[Y^{III}(Lig－AYFH－OH)]	I	2%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－cz－[Y^{III}(Lig－AYF－OH)]	I	4%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－cz－[Y^{III}(Lig－AY－OH)]	I	3%	5%	1%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－cz－[Y^{III}(Lig－A－OH)]	I	6%	56%	35%	26%	16%	8%	5%	4%
	1，5－cz－[Y^{III}(Lig－COOH)]	P	**2%**	**35%**	**64%**	**73%**	**83%**	**91%**	**93%**	**95%**
	1，5－cz－Lig$^{\#}$	L	0%	0%	0%	1%	1%	1%	2%	2%

【１０３４】

【表３２－２】

キレート	種		1時間	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日
TD902"	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶＧ－NH_2)]	S	3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶＧ－ＯＨ)]	I	67%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶ－ＯＨ)]	I	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨ－ＯＨ)]	I	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦ－ＯＨ)]	I	3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹ－ＯＨ)]	I	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}(Ｌｉｇ－Ａ－ＯＨ)]	I	4%	3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－ｃｚ－[Lu^{III}(Ｌｉｇ)]	P	19%	97%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	1，5－ｃｚ－Ｌｉｇ	L	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
キレート	種		1時間	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日
TD901"	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶＧ－NH_2)]	S	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶＧ－ＯＨ)]	I	68%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨＶ－ＯＨ)]	I	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦＨ－ＯＨ)]	I	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹＦ－ＯＨ)]	I	3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}(Ｌｉｇ－ＡＹ－ＯＨ)]	I	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}(Ｌｉｇ－Ａ－ＯＨ)]	I	4%	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	1，5－ｃｚ－[Tm^{III}(Ｌｉｇ)]	P	19%	95%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	1，5－ｃｚ－Ｌｉｇ	L	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

凡例：

' ヘキサペプチドは芳香族アミド部分を介してキレートと結合している。

" ヘキサペプチドは脂肪族アミド部分を介してキレートと結合している。

1，5－ｃｚ－Ｌｉｇおよび1，5－ｃｚ－Ｌｉｇ－Ａ－ＯＨの和。

【１０３５】

チャート２４．

ＴＤ９７５、ＴＤ９８９、ＴＤ１０１０およびＴＤ１０１１（ＣＰＰコンジュゲート）の細胞透過性。プロトコル：増殖した細胞（ＣＣＲＦ－ＣＥＭ；Ｔ－リンパ芽球性白血病）を遠心分離（２５０×ｇ、室温）し、ＰＢＳで洗浄した後、ＲＰＭＩ培地ダッチ改変液（ＨＥＰＥＳバッファー入り、抗生物質なし）に２．５×１０^{7}ｍＬ－１の濃度になるように懸濁した。懸濁液をエッペンドルフチューブ１２本（４種類のＣＰＰ－コンジュゲート組み合わせ、それぞれトリプリケート）に移した（各々に懸濁液４００μＬ）。ＣＰＰコンジュゲートのストック溶液（５．０ｍＭ、５０μＬ）を、所定のＣＰＰ－コンジュゲ

ートの最終濃度が０．５ｍＭになるように加えた。その後、細胞を３７℃で２時間インキュベートした。インキュベーション後、サンプルを遠心分離した（９００×ｇ、室温）。培地を注意深くピペッティングし、ペレットを１ｍＬのＰＢＳで２回洗浄した。得られたペレットをＨＣｌ（３．０Ｍ、５００μＬ）で処理し、８０℃で７日間撹拌した。得られた溶液を細胞の取り込みについて分析した。

【１０３６】

【表３３】

細胞とインキュベートされたＣＰＰコンジュゲート	細胞取り込、％					
０．５ｍＭ ＴＤ９７５＋ ０．５ｍＭ ＴＤ９８９	ＴＤ９７５[a]	０．５４±０．０ １２%[b]	０．５７±０．０ ３９[c]	ＴＤ９８９[a]	０．４７±０．０ ４９[b]	０．４７±０．０ ５２[c]
０．５ｍＭ ＴＤ１０１１＋ ０．５ｍＭ ＴＤ１０１０	ＴＤ１０１１[a]	０．１３±０．０ １３%[b]	０．１５±０．０ １７[c]	ＴＤ１０１０[a]	０．１３±０．０ ０３[b]	０．１４±０．０ １９[c]
０．５ｍＭ ＴＤ９７５＋ ０．５ｍＭ ＴＤ１０１０	ＴＤ９７５[a]	０．７２±０．０ ０６%[b]	０．７３±０．０ ２０[c]	ＴＤ１０１０[a]	０．０６±０．０ ３６[b]	０．０６±０．０ ２７[c]
０．５ｍＭ ＴＤ１０１１＋ ０．５ｍＭ ＴＤ９８９	ＴＤ１０１１[a]	０．０７±０．０ １４%[b]	０．０７±０．０ ４９[c]	ＴＤ９８９[a]	０．６９±０．０ ０３[b]	０．６６±０．０ １８[c]

凡例：

[a] 親ＣＰＰコンジュゲートの酸加水分解後、ＴＤ７４８およびＴＤ８９７として分析された。

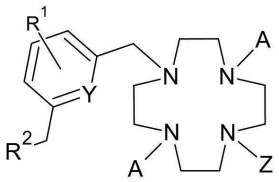
[b] ＬＣ－ＭＳによる定量：２８５ｎｍにてＵＶ積分；ＥＳＩ－ＭＳ積分はＥＩＣ$^{+}$８４１－８４３ｍ／ｚ（［ＴＤ７４８］$^{+}$）およびＥＩＣ８３５－８３７ｍ／ｚ（［ＴＤ８９７］$^{+}$）。ＴＤ７４８およびＴＤ８９７の濃度既知のストック溶液を用いたキャリブレーション（ＵＶモードおよびＥＳＩ－ＭＳモードの両方）に基づいて定量した。

[c] ＩＣＰで定量した。

【配列表】

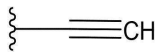
<u>２０２４５３３４３０００００１．ｘｍｌ</u>

【手続補正書】
【提出日】令和6年5月16日(2024.5.16)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（Ｉ）の化合物
【化１】

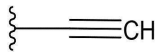


（Ｉ）

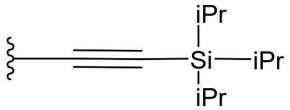
ここで、
Ｙは、窒素；Ｎ－オキシド；からなる群から選択され；
R^1は、Ｈ；ハロゲン；－ＯＨ；－N_3；－（CH_2）$_n$$N_3$（ここで、ｎは１～３の範囲の整数である）；－$NR_2$（ここで、Ｒは、Ｈ、または、分枝状もしくは直鎖状でありえるC_1～C_6アルキルから独立して選択される）；－（CH_2）$_n$$NR_2$（ここで、ｎおよびＲは上記で定義されたとおりである）；C_6～C_{10}アリール（任意に、－NH_2、－NO_2、－Ｎ、
【化２】



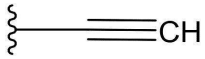
、－ＣＯＯＨ、－CH_2Ｃｌおよび／または－CH_2ＣＯＯＨで置換され得る）；C_7～C_{10}アリールアルキル（任意に、－NH_2、－NO_2、－N_3、
【化３】



、－ＣＯＯＨ、－CH_2Ｃｌ、および／または、－CH_2ＣＯＯＨで置換され得る）；－CF_3；－ＣＯＯＲ（ここで、Ｒは上記で定義されたとおりである）；－（CH_2）$_n$ＣＯＯＲ（ここで、ｎおよびＲは上記で定義されたとおりである）；
【化４】



；－CH_2ＣＨ（ＯＭｅ）$_2$；
【化５】

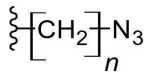


；－ＳＨ；－SO_3Ｈ；－SO_2Ａｒ（ここで、Ａｒはフェニルである）；NO_2；からなる群から選択され；
R^2は、

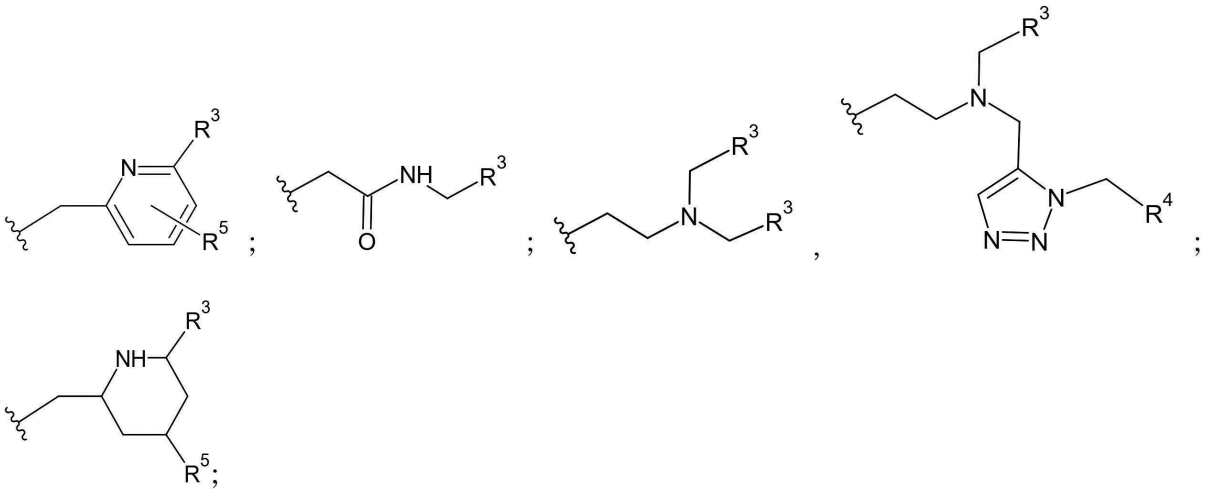
【化６】



；または
【化７】



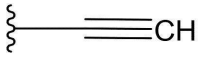
（ここで、ｎは１～３の範囲の整数である）；であり；
Ａは、Ｈ；－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＨ（ここで、ｎは１～３の整数である）；－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＯＯＨ；－ＣＨ（（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨ$_3$）ＣＯＯＨ（ここで、ｎは上記で定義されたとおりである）；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ）$_2$（ここで、Ｒは上記で定義されたとおりである）；－ＣＨ（（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＨ）ＣＯＯＨ（ここで、ｎは１～３の整数である）；－ＣＨ（（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＨ$_2$）ＣＯＯＨ（ここで、ｎは１～３の整数である）；－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ$_2$）；－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ）－ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）（Ａｒ）（ここで、Ａｒは、任意にＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルで置換され得るフェニルである）；からなる群から独立して選択され；
Ｚは、
【化８】



からなる群から選択され、
ここで、
Ｒ^{3}は、
【化９】

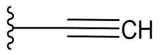


であり、
Ｒ^{4}は、Ｈ；ハロゲン；ピペリジニル；トリメチルシリル；トリイソプロピルシリル；フェニル；Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（分枝状または直鎖状でありえる）；Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル；－ＣＦ$_3$；－（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＨＲ^6（ここで、ｎは１～３の範囲の整数であり、Ｒ^{6}は、Ｈ、フルオレニルメチルオキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニルから選択される）；Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$（ＮＨＲ^6）（ここで、Ｒ^{6}は上記で定義されたとおりである）；アダマンチル；
【化１０】



；－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＨ（ここで、ｎは上記で定義されたとおりである）；Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アリール（任意に、－ＮＨ$_2$、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$

【化１１】



、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、および／または、－ＣＨ$_2$ＣＯＯＨで置換され得る）；からなる群から選択され；

Ｒ^{5}は、Ｒ^1、または、

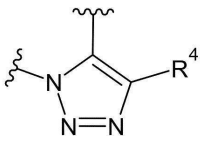
【化１２】



（ここで、Ｒ^{4}は上記で定義されたとおりである）であるか；および／または、

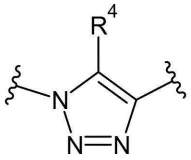
Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、共に、式

【化１３】



、または、式

【化１４】



の１，２，３－トリアゾール基（ここで、Ｒ^{4}は上記で定義されたとおりである）；を形成し；

ただし、最大で１つのＡがＨである。

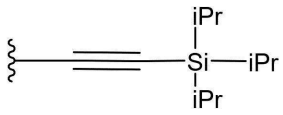
【請求項２】

請求項１に記載の一般式（Ｉ）の化合物であって：

Ｙは窒素であり；

Ｒ^{1}は、Ｈ；Ｃｌ；－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$；フェニル（任意に－ＣＯＯＨまたは－ＣＨ$_2$ＣＯＯＨで置換され得る）；ベンジル（任意に－ＣＯＯＨまたは－ＣＨ$_2$ＣＯＯＨで置換され得る）；－ＣＦ$_3$；－ＣＯＯＣＨ$_3$；－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$；－ＣＯＯｔＢｕ；

【化１５】

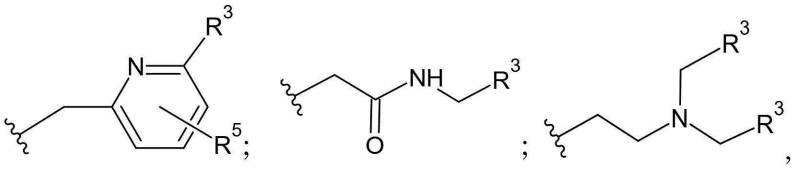


；からなる群から選択され；

Ａは、Ｈ；－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＨ、（ここで、ｎは１または２である）；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）（ＯＥｔ）；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＥｔ）$_2$；－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ$_2$）；－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ）－ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）（Ｐｈ）；からなる群から独立して選択され；

Ｚは、

【化１６】

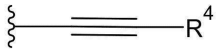


からなる群から選択され、

ここで、

R^3は

【化１７】

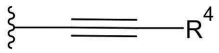


であり；

R^4は、Ｈ；ハロゲン；ピペリジニル；トリメチルシリル；トリイソプロピルシリル；フェニル；シクロプロピル、ｔｅｒｃ－ブチル；－ＣＦ$_3$；－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$；－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｈ）（Ｆｍｏｃ）；－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$（ＮＨ$_2$）；－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$（ＮＨＢｏｃ）；アダマンチル；からなる群から選択され；

R^5は、Ｈ、または、

【化１８】



（ここで、R^4は上記で定義されたとおりである）であり；

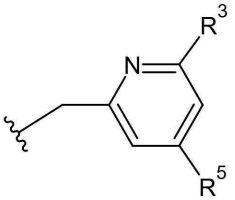
ただし、最大で１つのＡがＨである、化合物。

【請求項３】

請求項１に記載の化合物であって、

Ｚは、

【化１９】



であり；

R^3は

【化２０】



であり；

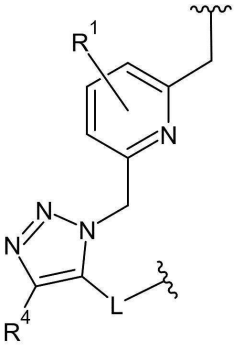
R^4およびR^5は上記で定義されたとおりであり、好ましくはR^4およびR^5はＨである、化合物。

【請求項４】

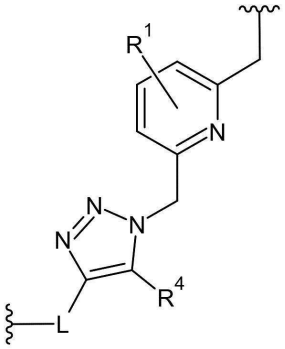
請求項１に記載の化合物であって、

R^2およびR^3は、共に、サイクレン部分における、２つの対向する窒素原子間の架橋が、一般式（ＩＩａ）または（ＩＩｂ）の実体（entity）であるような、

【化２１】



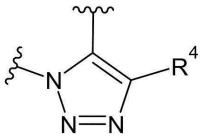
(IIa)



(IIb);

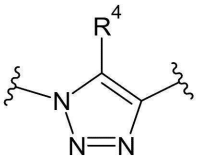
、式

【化２２】



、または、式

【化２３】

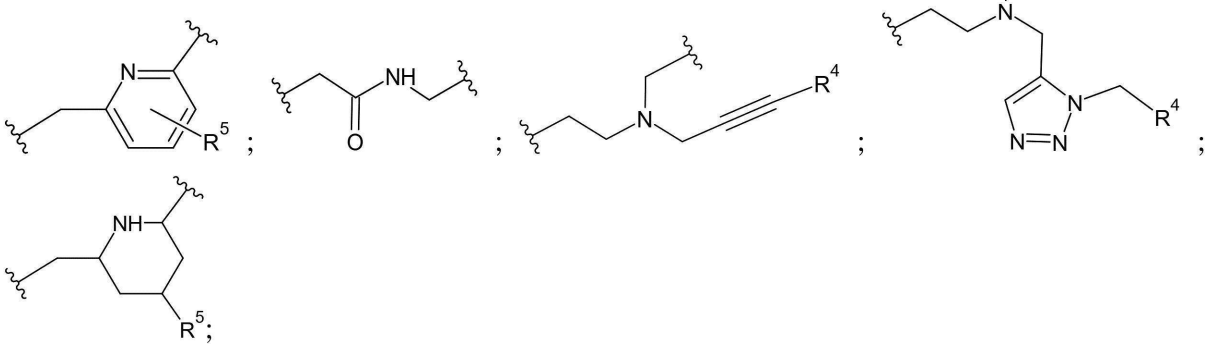


の１，２，３－トリアゾール基を形成し；

ここで、

Ｌは、

【化２４】

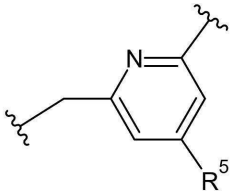


からなる群より選択され；

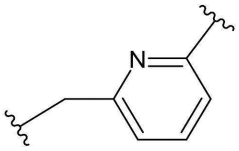
Ｒ[1]、Ｒ[4]およびＲ[5]は請求項１で定義されたとおりであり；

Ｌは、好ましくは

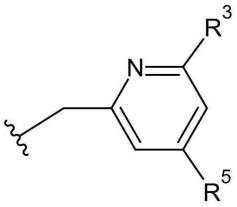
【化２５】



であり、より好ましくは、
【化２６】

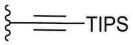
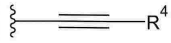
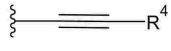
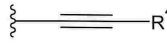


である、化合物。
【請求項５】
Ｙが窒素であり、
Ｚが
【化２７】

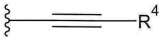
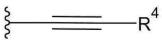
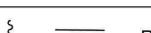
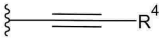
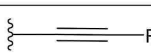


であり、
残りの置換基が以下の組み合わせで存在する化合物からなる群から選択される、請求項１に記載の一般式（Ｉ）の化合物：

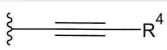
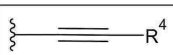
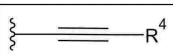
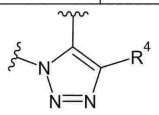
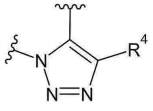
【表１－１】

化合物	R^1	A	R^2	R^3	R^4	R^5
TD556	H	$-(CH_2)COOH$			H	H
TD810	H	$-(CH_2)COOH$			H	
TD827		$-(CH_2)COOH$			H	H
TD718	H	$-(CH_2)COOH$			TMS	H
TD728	H	$-(CH_2)COOH$			TIPS	H
TD1204	H	$-(CH_2)COOH$			I	H
TD944	H	$-(CH_2)COOH$			Ph	H
TD943	H	$-(CH_2)COOH$			シクロプロピル	H
TD959	H	$-(CH_2)COOH$			tBu	H
TD992	H	$-(CH_2)COOH$			アダマンチル	H
TD705	H	$-CH_2P(=O)(OEt)_2$ および $-(CH_2)COO^tBu$			H	H
TD714	H	$-CH_2P(=O)(OH)_2$ および $-(CH_2)COOH$			H	H
TD921	H	$-CH_2P(=O)(Ph)(OH)$			H	H

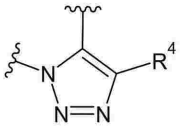
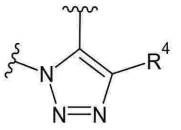
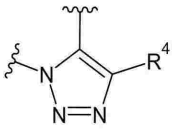
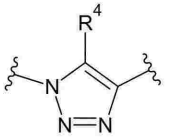
【表１－２】

TD580	H	–$CH_2P(=O)(OEt)_2$			H	H
TD582	H	–$CH_2P(=O)(OH)(OEt)$			H	H
TD581	H	–$CH_2P(=O)(OH)_2$			H	H
TD575	Ph	–$CH_2P(=O)(OEt)_2$			H	H
TD576	Ph	–$CH_2P(=O)(OH)_2$			H	H
TD764	Cl	–$(CH_2)COOH$			H	H
TD1063	-CF_3	–$(CH_2)COOH$			H	H
TD1092	-$COOCH_3$	–$(CH_2)COOH$			H	H
TD1148	-COO^iPr	–$(CH_2)COOH$			H	H
TD1160	-COO^tBu	–$(CH_2)COOH$			H	H
TD1176	-$N(CH_3)_2$	–$(CH_2)COOH$			H	H
TD647	Ph	–$(CH_2)COOH$			H	H
TD722	Ph	–$(CH_2)COOH$			-CH_2NH_2	H
TD1054	Ph	–$(CH_2)COOH$			-$C(CH_3)_2NH_2$	H
TD1105	H	–$(CH_2)COOH$			-$C(CH_3)_2NH$Boc	H

【表１－３】

TD1127	H	–(CH_2)COOH			4–ピペリニジル	H
TD742	4–カルボキシフェニル	–(CH_2)COOH			H	H
TD744	4–カルボキシフェニル	–(CH_2)COOH			-CH_2-NH_2	H
TD779	Ph	–$(CH_2)$$CONH_2$			H	H
TD778	Ph	–(CH_2)CONH-CH_2COOH			H	H
TD1346	H	–$CH(CH_3)$COOH			H	H
TD1408	H	–(CH_2)COOH			H	H
TD1451	-CF_3	–$CH(CH_3)$COOH			-$C(CH_3)_2NH$Boc	-COOH
TD1504	H	–$CH(CH_2COOH)COOH$; –$CH(CH_3)$COOH			H	H
cz-TD556	H	–(CH_2)COOH			H	H
cz-TD764	Cl	–(CH_2)COOH			H	H

【表１－４】

cz- TD1063	-CF_3	–(CH_2)COOH		H	H
TD1188	H	–(CH_2)COOH		-CF_3	H
TD650	Ph	–(CH_2)COOH		H	H
TD871	Ph	–(CH_2)COOH		H	H

。

【請求項６】

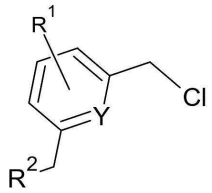
以下の工程を含むことを特徴とする、請求項１から５のいずれか一項に記載の一般式（Ｉ）の化合物の調製方法：

ｉ）一般式Ｚ－Ｃｌのアルキン中間体を提供する、

ここで、Ｚは請求項１で定義されたとおりである；

ｉｉ）一般式（ＩＩＩ）のアジド中間体

【化２８】



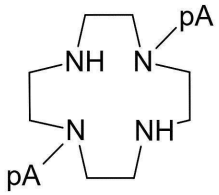
(III)

を提供する、

ここで、Ｙ、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、請求項１で定義されたとおりである；

ｉｉｉ）一般式（ＩＶ）のサイクレン誘導体

【化２９】



(IV)

を提供する、

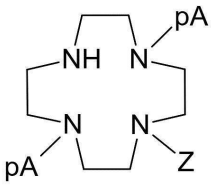
ここで、ｐＡは、－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯ^{t}Ｂｕ（ここで、ｎは、１～３の整数である）；

ベンジルオキシカルボニル；－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＯＯＲ（ここで、Ｒは、ｔｅｒｔ－ブチ

ル、メチルまたはエチルである）；－ＣＨ（（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＨ$_3$）ＣＯＯＲ（ここで、ｎは１～３の整数であり、Ｒはｔｅｒｔ－ブチル、メチルまたはエチルである）；－ＣＨ（（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＲ）ＣＯＯＲ（ここで、ｎは１～３の整数であり、Ｒは独立してｔｅｒｔ－ブチル、メチルまたはエチルから選択される）；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ）$_2$（ここで、Ｒは分枝状もしくは直鎖状でありえるＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）；－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ$_2$）；－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）（ＮＨ）－ＣＨ$_2$ＣＯＯＨ；－ＣＨ$_2$Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）（Ａｒ）（ここで、Ａｒは、任意にＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルで置換され得るフェニルである）；からなる群から選択される；

ｉｖ－Ａ）前記一般式（ＩＶ）のサイクレン誘導体を、前記アルキン中間体Ｚ－Ｃｌと反応させて、一般式（Ｖ）の中間体

【化３０】



(V)

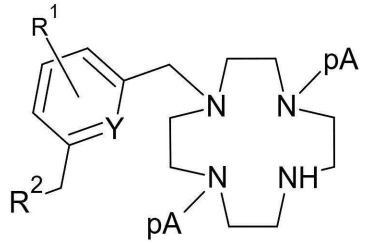
を得る、

ここで、Ｚは請求項１で定義されたとおりであり、ｐＡは上記で定義されたとおりである；

または、

ｉｖ－Ｂ）前記一般式（ＩＶ）のサイクレン誘導体を、一般式（ＩＩＩ）のアジド中間体と反応させて、一般式（ＶＩ）の中間体

【化３１】



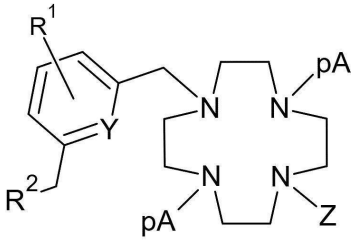
(VI)

を得る、

ここで、Ｙ、Ｒ^1、Ｒ^{2}およびｐＡは、上記で定義されたとおりである；

ｖ－Ａ）前記一般式（Ｖ）の中間体を、前記一般式（ＩＩＩ）のアジド中間体と反応させて、一般式（ＶＩＩ）の中間体

【化３２】



(VII)

を得る、

ここで、Ｙ、Ｒ^1、Ｒ^2、ｐＡおよびＺは、上記で定義されたとおりである；

または、

ｖ－Ｂ）前記一般式（ＶＩ）の中間体を、前記アルキン中間体Ｚ－Ｃｌと反応させ、前記一般式（ＶＩＩ）の中間体を得る；

ｖｉ）任意に、保護基の加水分解を行い、一般式（Ｉ）の前記化合物を得る。

【請求項７】

請求項１に記載の一般式（Ｉ）の化合物と、ランタニド（ＩＩＩ）カチオン、Na^{+}、Ba^{2+}、Pb^{2+}、Sr^{2+}、Ca^{2+}、Cd^{2+}、Zn^{2+}、Mn^{2+}、Pt^{2+}、Cu^{2+}、Ni^{2+}、Sc^{3+}、Y^{3+}、Bi^{3+}、In^{3+}、Ru^{3+}、Ir^{3+}、Ga^{3+}、Tl^{3+}、Pd^{2+}からなる群から選択される金属カチオンとの配位化合物であり；

好ましくは、前記金属カチオンは、La^{3+}、Ce^{3+}、Pr^{3+}、Nd^{3+}、Sm^{3+}、Eu^{3+}、Gd^{3+}、Tb^{3+}、Dy^{3+}、Ho^{3+}、Er^{3+}、Tm^{3+}、Yb^{3+}、Lu^{3+}、Y^{3+}、 Sc^{3+}、Bi^{3+}、In^{3+}、Tl^{3+}、Pb^{2+}、Ca^{2+}、Cd^{2+}、Zn^{2+}、Cu^{2+}、Ni^{2+}、Mn^{2+}、Pd^{2+}、Na^{+}からなる群から選択される、配位化合物。

【請求項８】

以下の工程を含むことを特徴とする、請求項７に記載の配位化合物の調製方法：

ｉ）請求項１に記載の一般式（Ｉ）の化合物を合成する；

ｉｉ）無機酸と、ランタニド（ＩＩＩ）カチオン、Na^{+}、Ba^{2+}、Pb^{2+}、Sr^{2+}、Ca^{2+}、Cd^{2+}、Zn^{2+}、Mn^{2+}、Pt^{2+}、Cu^{2+}、Ni^{2+}、Sc^{3+}、Y^{3+}、Bi^{3+}、In^{3+}、Ru^{3+}、Ir^{3+}、Ga^{3+}、Tl^{3+}、Pd^{2+}からなる群から選択される金属カチオンとの塩を提供すること、好ましくは、前記塩は、塩化物、硝酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリフルオロメチルスルホン酸塩を含む群から選択される；

ｉｉｉ）前記工程ｉ）由来の一般式（Ｉ）の化合物と、前記工程ｉｉ）由来の金属塩とを、水溶液中で、好ましくは２５～１００℃の範囲の温度で少なくとも１時間、混合する、結果として、一般式（Ｉ）の前記化合物による金属カチオンのキレート化が起こり、請求項７に記載の配位化合物が形成される；

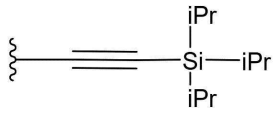
ｉｖ）任意に、前記工程ｉｉｉ）由来の配位化合物を変換する、前記変換は以下の反応の少なくとも１つから選択される：

－R^{1}および／またはR^{4}および／またはR^{5}に存在するハロゲン基と、フェニルボロン酸との置換反応、これにより前記ハロゲン置換基を、－ＣＯＯＨに変換する；

－NaN_{3}との反応による、R^{1}および／またはR^{4}および／またはR^{5}に存在するハロゲン基と、－N_{3}基との置換反応；

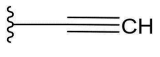
－R^{1}および／またはR^{4}および／またはR^{5}置換基に存在するＴＩＰＳ保護基の加水分解、ここで、R^{1}および／またはR^{3}および／またはR^{5}は、

【化３３】



であり、結果として、R^{1}および／またはR^{3}および／またはR^{5}は、

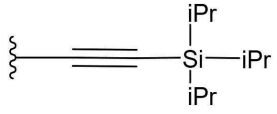
【化３４】



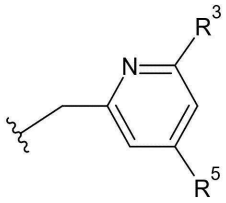
となる；

－メタノールと、R^{1}および／またはR^{4}および／またはR^{5}（ここで、R^{1}および／またはR^{3}および／またはR^{5}は、

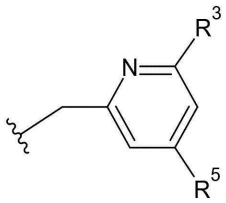
【化３５】



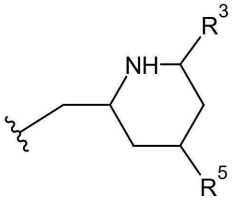
である）との付加反応、これにより三重結合をジメチルアセタールに変換する；
－ＤＢＵの存在するＤ$_2$Ｏ中での、ペンダントアームのＣＨ$_2$基の重水素化、ＣＨ$_2$基をＣＤ$_2$基に変換する；
－Ｚ置換基のピリジル環の選択的還元、ここで、Ｚは
【化３６】



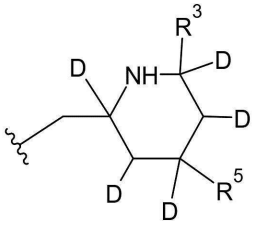
であり、Ｒ^{3}およびＲ^{5}は請求項１で定義されたとおりである；
－Ｚ置換基（ここで、Ｚは
【化３７】



であり、Ｒ^{3}およびＲ^{5}は請求項１で定義されたとおりである）のピリジル環の、還元剤としてＮａＢＨ$_4$またはＮａＢＤ$_4$を使用しての選択的還元、これによりＺ基を、それぞれ、
【化３８】

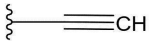


または
【化３９】

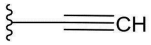


に変換する；
－Ｒ^{1}および／またはＲ^{4}および／またはＲ^{5}および／またはＡのＮＨ$_2$基（ここでＲ^{1}および／またはＲ^{4}および／またはＲ^{5}および／またはＡは、－ＮＨ$_2$または－（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＨ$_2$を含む）と、ＦｍｏｃＣｌとの反応、結果として、－ＮＨ$_2$基を－ＮＨＦｍｏｃ基に変換する；
－Ｒ^{1}および／またはＲ^{4}および／またはＲ^{5}および／またはＡに存在する－ＣＯＯＨ基と、アミノ酸またはペプチドのアミノ基との反応、これによりペプチド結合を形成する；
－Ｒ^1、Ｒ^4、Ｒ^{5}置換基のハロゲンのＳ－アルキル化反応、好ましくは、Ｃｌの、チオールとの反応、結果として、ハロゲンをスルフィドに変換する；
－Ｒ^1、Ｒ^3、および／またはＲ^{5}の

【化４０】



基（ここでＲ[1]、Ｒ[3]、および／またはＲ[5]は、
【化４１】



を含む）と、アジド、好ましくはアルキルアジドまたはアリールアジドとの反応、これによって、前記のアルキルまたはアリールと、Ｒ[1]、Ｒ[3]、および／またはＲ[5]基とを架橋するトリアゾール架橋を形成する；

－Ｒ[1]および／またはＲ[5]の－Ｎ[3]基（ここで、Ｒ[1]および／またはＲ[5]は、－Ｎ[3]基を含む）と、炭素－炭素三重結合を含む置換基との反応、これによって、前記置換基と前記配位化合物とを架橋するトリアゾール架橋を形成する；

－Ｒ[1]および／またはＲ[5]の－ＳＨ基と、マレイミドを含む置換基との反応、これにより、前記置換基と前記配位化合物とを架橋するチオスクシンイミド結合を形成する；

－Ｒ[1]および／またはＲ[5]の－ＳＨ基と、－ＳＨ基を含む別の置換基との反応、これにより、前記置換基と前記配位化合物とを架橋するジスルフィド架橋を形成する；

－Ｒ[1]および／またはＲ[5]の－ＳＨ基と、アルキルハロゲニドまたはアリールハロゲニドとの反応、これにより、前記のアルキルまたはアリールと前記配位化合物との間にチオエーテル結合を形成する；

－Ｒ[1]および／またはＲ[5]の－ＮＯ[2]基と、－ＳＨ基を含む置換基との反応により、前記置換基と前記配位化合物とを結合するチオエーテル結合を形成する。

【請求項９】

少なくとも２つの請求項７に記載の配位化合物を含む、配位化合物鎖であって、

第１の配位化合物のＲ[1]またはＲ[5]基と、次の配位化合物のＲ[1]またはＲ[5]基との間に形成されるトリアゾール架橋を介して結合される、および／または、

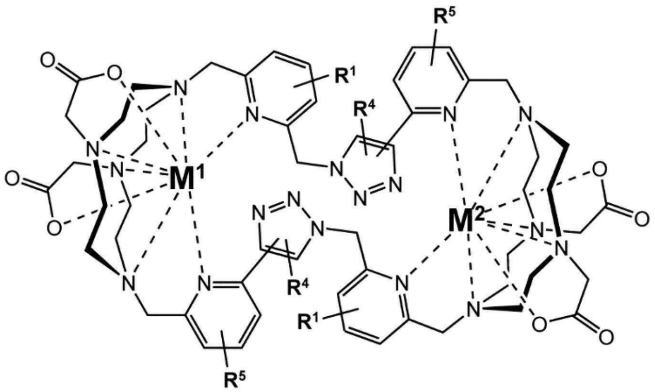
あるアミン基を含む配位化合物の置換基Ｒ[1]またはＲ[4]またはＲ[5]またはＡと、カルボキシル基を含む別の配位化合物の置換基Ｒ[1]またはＲ[4]またはＲ[5]またはＡと、の間に形成されるアミド結合を介して結合される、および／または、

ある－ＳＨ基を含む配位化合物の置換基Ｒ[1]またはＲ[5]と、－ＳＨ基を含む別の配位化合物の置換基Ｒ[1]またはＲ[5]と、の間に形成されるジスルフィド結合を介して結合される、配位化合物鎖。

【請求項１０】

一般式（Ｘ）の配位化合物二量体

【化４２】



(X)

ここで、Ｍ[1]およびＭ[2]は、独立して請求項７に定義されている金属カチオンであり、

Ｒ[1]、Ｒ[4]およびＲ[5]は、請求項１に定義されているとおりである。

【請求項１１】
請求項７に記載の配位化合物を含み、ペプチドまたはタンパク質に結合した、薬物追跡のためのコンジュゲートであって；
ここで、前記請求項７に記載の配位化合物は、－ＮＨ$_2$または－ＣＯＯＨ基を含むＲ^{1}および／またはＲ^{4}および／またはＲ^{5}基を含み；
好ましくは、Ｒ^{1}および／またはＲ^{4}および／またはＲ^{5}は、－ＮＨ$_2$；－（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＨ$_2$；－ＣＯＯＨ；－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＨ；－ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＨ$_2$、または－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＨで置換されたＣ$_6$～Ｃ$_{10}$アリールから選択され；
ここで、ｎは１～３の範囲の整数であり；
Ｒ^{1}および／またはＲ^{4}および／またはＲ^{5}に存在する－ＣＯＯＨ基と、前記ペプチドまたは前記タンパク質のアミノ基との間に形成されるアミド結合を介して前記ペプチドまたは前記タンパク質に結合されるか、または、
Ｒ^{1}および／またはＲ^{4}および／またはＲ^{5}に存在する－ＮＨ$_2$基と、前記ペプチドまたは前記タンパク質のカルボキシル基との間に形成されるアミド結合を介して、前記ペプチドまたは前記タンパク質に結合され；さらに、
前記ペプチドは、３～２０アミノ酸のオリゴペプチドを含む群から選択され；さらに、
前記タンパク質は抗体、好ましくはモノクローナル抗体を含む群から選択される、コンジュゲート。
【請求項１２】
請求項９に記載の配位化合物鎖を含み、ペプチドまたはタンパク質に結合した、薬物追跡のためのコンジュゲートであって；
ここで、前記請求項９に記載の配位化合物鎖は、－ＮＨ$_2$または－ＣＯＯＨ基を含むＲ^{1}および／またはＲ^{4}および／またはＲ^{5}基を含み；
好ましくは、Ｒ^{1}および／またはＲ^{4}および／またはＲ^{5}は、－ＮＨ$_2$；－（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＨ$_2$；－ＣＯＯＨ；－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＨ；－ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_n$ＮＨ$_2$、または－（ＣＨ$_2$）$_n$ＣＯＯＨで置換されたＣ$_6$～Ｃ$_{10}$アリールから選択され；
ここで、ｎは１～３の範囲の整数であり；
Ｒ^{1}および／またはＲ^{4}および／またはＲ^{5}に存在する－ＣＯＯＨ基と、前記ペプチドまたは前記タンパク質のアミノ基との間に形成されるアミド結合を介して前記ペプチドまたは前記タンパク質に結合されるか、または、
Ｒ^{1}および／またはＲ^{4}および／またはＲ^{5}に存在する－ＮＨ$_2$基と、前記ペプチドまたは前記タンパク質のカルボキシル基との間に形成されるアミド結合を介して、前記ペプチドまたは前記タンパク質に結合され；さらに、
前記ペプチドは、３～２０アミノ酸のオリゴペプチドを含む群から選択され；さらに、
前記タンパク質は抗体、好ましくはモノクローナル抗体を含む群から選択される、コンジュゲート。
【請求項１３】
薬物の追跡方法であって、以下の工程を含むことを特徴とする方法：
ｉ）請求項１１に記載の少なくとも１つのコンジュゲートを含む、分析すべき細胞培養物または組織を供給する、ここで、前記ペプチドまたは前記タンパク質は、追跡されるペプチドベースの薬剤またはタンパク質ベースの薬剤のものである；
ｉｉ）強酸、好ましくはＨＣｌを用いて、工程ｉ）の細胞培養物または組織を加水分解し、加水分解物を得る；
ｉｉｉ）好ましくはＬＣ－ＭＳを用いて、請求項７の配位化合物の存在について、工程ｉｉ）の加水分解物を定性および／または定量分析する。
【請求項１４】
薬物の追跡方法であって、以下の工程を含むことを特徴とする方法：
ｉ）請求項１２に記載の少なくとも１つのコンジュゲートを含む、分析すべき細胞培養物または組織を供給する、ここで、前記ペプチドまたは前記タンパク質は、追跡されるペプチドベースの薬剤またはタンパク質ベースの薬剤のものである；

ｉｉ）強酸、好ましくはＨＣｌを用いて、工程ｉ）の細胞培養物または組織を加水分解し、加水分解物を得る；

ｉｉｉ）好ましくはＬＣ－ＭＳを用いて、請求項９の配位化合物鎖の存在について、工程ｉｉ）の加水分解物を定性および／または定量分析する。

【請求項１５】

請求項７に記載の配位化合物、または、請求項９に記載の配位化合物鎖、または、請求項１１もしくは１２に記載のコンジュゲートの、薬学における、好ましくは新薬の開発および試験のための、より好ましくは薬剤のマーキングおよび追跡のための、ｉｎ ｖｉｔｒｏでの使用。

【請求項１６】

請求項１０に記載の配位化合物二量体の、薬学における、好ましくは新薬の開発および試験のための、より好ましくは薬剤のマーキングおよび追跡のための、ｉｎ ｖｉｔｒｏでの使用。

【請求項１７】

医療診断に使用するための、好ましくは、ＭＲＩ造影剤として使用するための、請求項７に記載の配位化合物、または、請求項９に記載の配位化合物鎖。

【請求項１８】

医療診断に使用するための、好ましくは、ＭＲＩ造影剤として使用するための、請求項１０に記載の配位化合物二量体。

【請求項１９】

請求項７に記載の配位化合物、または、請求項９に記載の配位化合物鎖であって、

ここで、Ｍは、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{86}Ｙ、^{90}Ｙ、^{140}Ｎｄ、^{149}Ｐｍ、^{151}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、^{159}Ｇｄ、^{149}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{165}Ｄｙ、^{161}Ｈｏ、^{166}Ｈｏ、^{169}Ｅｒ、^{167}Ｔｍ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕを含む群から選択される、および／または、R^1、R^4、および／またはR^5は、放射性ハロゲンを含み、

放射性診断薬および／または放射性薬剤として医学で使用するためのものである、請求項７に記載の配位化合物、または、請求項９に記載の配位化合物鎖。

【請求項２０】

請求項１０に記載の配位化合物二量体であって、

ここで、Ｍは、^{44}Ｓｃ、^{47}Ｓｃ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{86}Ｙ、^{90}Ｙ、^{140}Ｎｄ、^{149}Ｐｍ、^{151}Ｐｍ、^{153}Ｓｍ、^{159}Ｇｄ、^{149}Ｔｂ、^{161}Ｔｂ、^{165}Ｄｙ、^{161}Ｈｏ、^{166}Ｈｏ、^{169}Ｅｒ、^{167}Ｔｍ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕを含む群から選択される、および／または、R^1、R^4、および／またはR^5は、放射性ハロゲンを含み、

放射性診断薬および／または放射性薬剤として医学で使用するためのものである、請求項１０に記載の配位化合物二量体。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/CZ2022/050087

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 A61K49/08 A61K49/12 C07D471/22 C07F9/6524
C07K7/06 C07F3/04 C07F3/06 C07F3/08 C07F5/003
C07F7/24 C07F13/005 C07F15/0066
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D C07K C07F A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DAI LIXIONG ET AL: "Design of Functional Chiral Cyclen-Based Radiometal Chelators for Theranostics", INORGANIC CHEMISTRY , vol. 60, no. 10 17 May 2021 (2021-05-17), pages 7082-7088, XP055887072, Easton , US ISSN: 0020-1669, DOI: 10.1021/acs.inorgchem.0c03734 Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.inorgchem.0c03734 abstract Comclusions, page 7087; figure 1 ----- -/--	1-15

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 November 2022	07/12/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Marzi, Elena

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/CZ2022/050087

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 3 757 098 A1 (USTAV ORGANICKE CHEMIE A BIOCHEMIE AV CR V V I [CZ]) 30 December 2020 (2020-12-30) page 2, paragraph 1 page 3, paragraph 8 claims 1-15	1-15
A	EP 2 476 683 A2 (KYUNGPOOK NAT UNIV IND ACAD [KR]) 18 July 2012 (2012-07-18) claims 1-32 page 2, paragraph 1 page 14, paragraph 62	1-15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CZ2022/050087

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/CZ2022/050087

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 3757098 A1	30-12-2020	AU 2020306219 A1	11-11-2021
		CA 3134214 A1	30-12-2020
		EP 3757098 A1	30-12-2020
		EP 3959208 A1	02-03-2022
		US 2022218849 A1	14-07-2022
		WO 2020259726 A1	30-12-2020
EP 2476683 A2	18-07-2012	EP 2476683 A2	18-07-2012
		KR 20110027555 A	16-03-2011
		US 2012219495 A1	30-08-2012
		US 2015291608 A1	15-10-2015
		WO 2011031073 A2	17-03-2011

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07F 13/00 (2006.01)		C07F	13/00	A
C07F 3/04 (2006.01)		C07F	3/04	
C07F 3/08 (2006.01)		C07F	3/08	
C07F 15/00 (2006.01)		C07F	15/00	C
C07F 7/24 (2006.01)		C07F	7/24	
C07D 401/06 (2006.01)		C07F	5/00	K
C07D 487/22 (2006.01)		C07D	401/06	
A61K 47/64 (2017.01)		C07D	487/22	
A61K 47/68 (2017.01)		A61K	47/64	
A61K 49/14 (2006.01)		A61K	47/68	
		A61K	49/14	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ビツェ，メジ ザフラダミ ４７１

(72)発明者 シュトラカ，ミカル

チェコ共和国，２６６０１ ベロウン，ヴォルロヴァ ９３５／４４

(72)発明者 ハロス，アダム

チェコ共和国，１４０００ ブラハ ４，ダチツケーホ １１５０／３

Ｆターム（参考） 4C076 CC41 EE41 EE59 FF70

4C085 HH07 KA03 KA09 KA28 KB03 KB05 KB07 KB12 KB55

4H048 AA01 AA02 AA03 AB20

4H049 VN04 VP01 VQ67 VR42 VR54 VU06 VW01

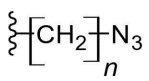
4H050 AA01 AA03 AB20 AB82

【要約の続き】

>アリール（任意に、－NH_2、－NO_2、－N、－COOH、－CH_2Clおよび／または－CH_2COOHで置換され得る）；C_7～C_{10}アリールアルキル（任意に、－NH_2、－NO_2、－COOH、－CH_2Cl、および／または、－CH_2COOHで置換され得る）からなる群から選択され；

R^2は、アジド基；または

【化３】

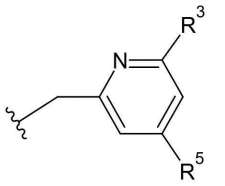
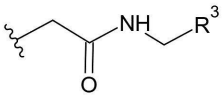
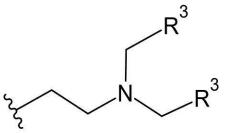
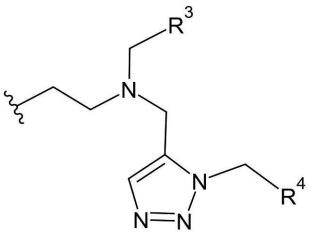
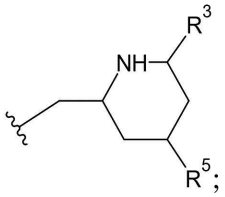


（ここで、ｎは１～３の範囲の整数である）；であり；

Ａは、Ｈ；－$(CH_2)_nCOOH$；－$CH(CH_3)COOH$；－$CH_2P(=O)(OR)_2$（ここで、ＲはＨまたはアルキルである）；－$CH((CH_2)_nCOOH)COOH$；－$CH((CH_2)_nNH_2)COOH$（ここで、ｎは１～３の整数である）；－$CH_2C(=O)(NH_2)$；－$CH_2C(=O)(NH)-CH_2COOH$；－$CH_2P(=O)(OH)(Ar)$（ここで、Ａｒは、任意にC_1～C_6アルキルで置換され得るフェニルである）；からなる群から独立して選択され；

Ｚは、

【化４】

からなる群から選択され；

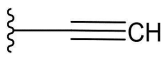
R^3は、

【化５】



であり、かつ、R^4は、Ｈ；ハロゲン；ピペリジニル；トリメチルシリル；トリイソプロピルシリル；フェニル；C_1～C_6アルキル；C_3～C_6シクロアルキル；－CF_3；－（CH_2）$_n$$NH_2$；－（$CH_2$）$_n$ＮＨＦｍｏｃ；－（$CH_2$）$_n$ＮＨＢｏｃ；アダマンチル；

【化６】



からなる群から選択され；R^5は、R^1、または、

【化７】



であるか；および／または、R^2およびR^3は、共に、

１，２，３－トリアゾール基を形成し；ただし、最大で１つのＡがＨである化合物、に関する。本発明は、さらに、それらの配位化合物、ペプチドコンジュゲート、それらの調製方法およびそれらの使用に関する。