(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6174600号
(P6174600)
(45)発行日　平成29年8月2日(2017.8.2)　(24)登録日　平成29年7月14日(2017.7.14)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 273/08 (2006.01)　C07D 273/08　CSP
A61K 31/395 (2006.01)　A61K 31/395
A61P 39/02 (2006.01)　A61P 39/02
A61P 39/04 (2006.01)　A61P 39/04

請求項の数 21　(全 34 頁)

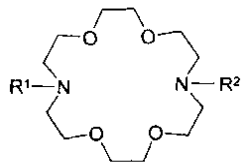
(21)出願番号　特願2014-549540 (P2014-549540)
(86)(22)出願日　平成24年12月28日 (2012.12.28)
(65)公表番号　特表2015-503542 (P2015-503542A)
(43)公表日　平成27年2月2日 (2015.2.2)
(86)国際出願番号　PCT/HU2012/000145
(87)国際公開番号　WO2013/098572
(87)国際公開日　平成25年7月4日 (2013.7.4)
審査請求日　平成27年12月25日 (2015.12.25)
(31)優先権主張番号　P1100731
(32)優先日　平成23年12月30日 (2011.12.30)
(33)優先権主張国　ハンガリー(HU)

(73)特許権者　514164498
シュトラトクセル（シュ）　コルラートルト　フェレレーシュシェーギュー　タールシャシャーグ
ハンガリー国　ハー－８１００　バールポロト　ホンヴェード　ウッツア　２－３
(74)代理人　100060759
弁理士　竹沢　荘一
(74)代理人　100087893
弁理士　中馬　典嗣
(72)発明者　イムレ　ゲー　チズマディア
ハンガリー国　ハー－６７２０　セゲドドーム　テール　８　２　エン

最終頁に続く

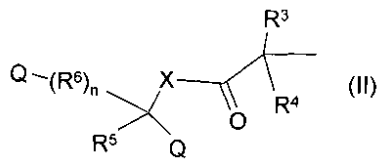
(54)【発明の名称】錯体形成化合物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（Ｉ）
【化１】



(I)

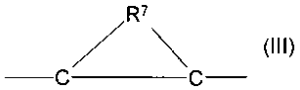
（式中、R^1及びR^2は、一般式（ＩＩ）
【化２】



(II)

で表される同一又は異なる基である）で表される化合物、又はその塩及び／又は錯体。
［一般式（ＩＩ）において、
ｎは、０、１又は２であり、

Ｑはカルボキシル基であり、
Ｘは、酸素、イオウ又は窒素原子（窒素原子の置換基が、水素原子又は直鎖状又は分子状のＣ$_{1\sim6}$アルキル基である）であり、
Ｒ^{3}、Ｒ^{4}及びＲ^{5}は、同一又は相互に異なる基であり、水素原子、ハロゲン原子、又は直鎖状又は分子状のＣ$_{1\sim6}$アルキル基、Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン基、Ｃ$_{1\sim6}$アルキニル基、アリール、アラルキル又はヘテロアリール基、飽和又は不飽和のシクロアルキル基、１以上のイオウ、酸素又は窒素原子を含有する置換又は未置換の複素環基（任意に、１以上の同一又は異なる置換基で置換されている）であり、
Ｒ^{5}及びＲ^{6}は、任意に、一緒に、二重結合を形成し、
Ｒ^{6}は、置換又は未置換のメチレン基（任意に、１以上の同一又は異なるハロゲン原子、又は直鎖状又は分子状のＣ$_{1\sim6}$アルキル基、Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン基、Ｃ$_{1\sim6}$アルキニル基又はアリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、飽和又は不飽和のシクロアルキル基、又は１以上のイオウ、酸素又は窒素原子を含有する飽和又は不飽和の複素環基で置換されており、これら置換基は、任意に、１以上の同一又は異なる他の置換基で置換されている）であり、及び
Ｒ^{6}は、任意に、一般式（ＩＩＩ）
【化３】



（ここで、２つの炭素原子は、基Ｒ^{7}と一緒に、未置換又は置換の３～７員飽和又は不飽和環、又はイオウ、酸素又は窒素の１以上のヘテロ原子を含有する単環又は縮合環の３～７員飽和又は不飽和複素環基、又は単環又は縮合環のアリール基、又は１以上のヘテロ原子を含有するヘテロアリール基を形成し、一般式（ＩＩＩ）で表される基の置換基として、１以上の同一又は異なる置換基を含有する）で表される基であり、及び
Ｒ^{5}及びＲ^{6}は、任意に、置換又は未置換の３～７員環、又は１以上のヘテロ原子を含有する単環又は縮合環の複素環を形成する。］
【請求項２】
Ｒ^{1}及びＲ^{2}が同一又は相互に異なる基であり、一般式（ＩＩ）において、ｎ、Ｑ、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}及びＲ^{6}の意義は、請求項１で定義したとおりであり、Ｘは、酸素原子又は未置換又は置換の窒素原子であり、前記窒素原子の置換基は、水素原子又はメチル基である請求項１に記載の化合物、又はその塩及び／又は錯体。
【請求項３】
Ｒ^{1}及びＲ^{2}が同一又は相互に異なる基であり、一般式（ＩＩ）において、ｎ、Ｑ、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}及びＲ^{6}の意義は、請求項１で定義したとおりであり；Ｘは、酸素原子又は未置換の窒素原子（窒素原子の置換基は、水素原子又はメチル基である）であり；Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}は、同一又は異なる基であって、水素原子、ハロゲン原子、直鎖状又は分枝状のＣ$_{1\sim6}$アルキル、アリール又はアラルキル基であり；Ｒ^{6}は、置換又は未置換のメチレン基［該置換メチレン基は、１以上の同一又は異なる置換基（ハロゲン原子、直鎖状又は分枝状のＣ$_{1\sim6}$アルキル基、Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン基、Ｃ$_{1\sim6}$アルキニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、飽和又は不飽和のシクロアルキル基、１以上のイオウ、酸素又は窒素原子を含有する置換又は未置換の複素環基）を含有できる］であり；及び任意に、Ｒ^{5}とＲ^{6}の１つ置換基とは、未置換又は置換の３～７員環を形成する請求項１又は２に記載の化合物、又はその塩及び／又は錯体。
【請求項４】
Ｒ^{1}及びＲ^{2}が同一の基であり、一般式（ＩＩ）において、ｎは、０、１又は２であり；Ｑはカルボキシル基であり；Ｘは、窒素原子（窒素原子の置換基は水素原子又はメチル基である）であり；Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}は、水素原子、ハロゲン原子、直鎖状又は分枝状の炭素鎖Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基、アリール又はアラルキル基から選ばれる同一又は異なる基で

あり；R^6は、未置換又は置換のメチレン基［該メチレン基は、１以上の同一又は異なる置換基（ハロゲン原子、直鎖状又は分枝状の$C_{1\sim6}$アルキル基、$C_{1\sim6}$アルキレン基、$C_{1\sim6}$アルキニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、飽和又は不飽和のシクロアルキル基、１以上のイオウ、酸素又は窒素原子を含有する置換又は未置換の複素環基）を含有できる］であり；及びR^5とR^6の１つ置換基とは、任意に、一緒に、置換又は未置換の３～７員環を形成する、請求項１～３のいずれかに記載の化合物、又はその塩及び／又は錯体。

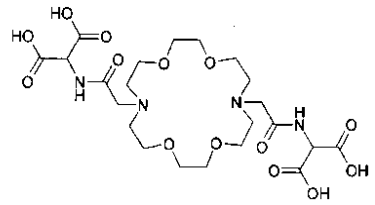
【請求項５】

R^6が、未置換又は置換のメチレン基であり、置換基が、同一又は異なる、直鎖状又は分枝状の$C_{1\sim6}$アルキル基、$C_{1\sim6}$アルキレン基、$C_{1\sim6}$アルキニル基である請求項４に記載の化合物、又はその塩及び／又は錯体。

【請求項６】

一般式（Ｉ）で表される化合物が、式（Ｐ－１）

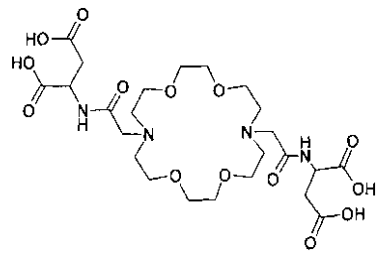
【化４】



(P-1)

で表される２－（２－｛１６－［（ジカルボキシメチル－カルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－マロン酸、式（Ｐ－２）

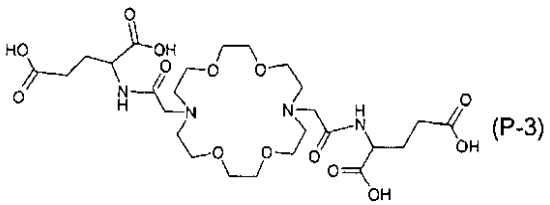
【化５】



(P-2)

で表される２－（２－｛１６－［（１，２－ジカルボキシ－エチルカルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－コハク酸、又は式（Ｐ－３）

【化６】



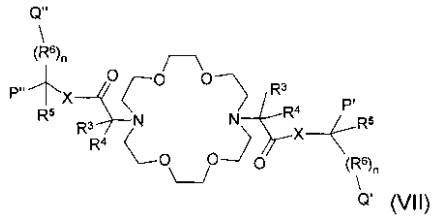
(P-3)

で表される２－（２－｛１６－［（１，３－ジカルボキシ－プロピルカルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－グルタル酸である請求項１に記載の化合物、又はその塩及び／又は錯体。

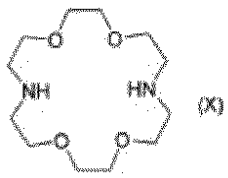
【請求項７】

請求項１～６のいずれかに記載の化合物の、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウ

ム、水銀、スズ又は鉛との錯体、又はアルカリ又はアルカリ土類金属との塩。
【請求項８】
酸付加塩を形成する有機酸として、飽和又は不飽和の、置換又は未置換の脂肪族カルボン酸；置換カルボン酸；オキソ酸；脂肪族ジ－及びポリカルボン酸；芳香族カルボン酸；脂肪族又は芳香族スルホン酸；カルボキシル官能性を持つカルボキシレート；ヒドロキシ酸；アミノ酸を含有し、及び酸付加塩を形成する無機酸が、硝酸、硫酸、臭化水素、又はリン酸である請求項１～７のいずれかに記載の化合物の酸付加塩。
【請求項９】
一般式（ＶＩＩ）
【化７】

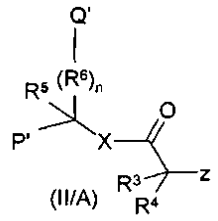


（ここで、ｎ、Ｘ、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}及びＲ^{6}は、請求項１で定義したとおりであり、Ｑ’、Ｑ’’、Ｐ’及びＰ’’は、同一又は異なる保護化カルボキシル基である）で表される化合物。
【請求項１０】
通常のキャリヤー以外に、有効成分として、請求項１に記載の化合物又はその塩及び／又は錯体を含有することを特徴とする医薬組成物。
【請求項１１】
有効成分として、２－（２－｛１６－［（ジカルボキシメチル－カルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－マロン酸、２－（２－｛１６－［（１，２－ジカルボキシ－エチルカルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－コハク酸、２－（２－｛１６－［（１，３－ジカルボキシ－プロピルカルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－グルタル酸、又は薬学上許容されるそれらの塩及び／又は錯体を含んでなることを特徴とする請求項１０に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
有効成分０．１～９５ｗ／ｗ％を含んでなることを特徴とする、請求項１０又は１１に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
経口、非経口、直腸内、経皮又は局所適用に適するものである、請求項１０～１２のいずれかに記載の医薬組成物。
【請求項１４】
請求項１に記載の化合物、又はその塩及び／又は錯体を製造する方法であって、
式（Ｘ）
【化８】



で表される化合物を、一般式（ＩＩ／Ａ）

【化９】

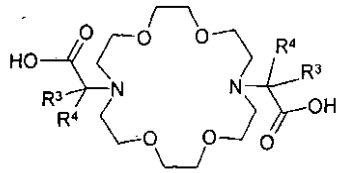


(II/A)

（ここで、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、ｎ及びＸの意義は、請求項１において、一般式（ＩＩ）について定義したとおりであり；Ｑ’及びＰ’は、カルボキシル基であり；Ｚは、脱離基である）で表される化合物と反応させるか、又は

一般式（ＶＩ）

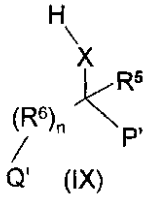
【化１０】



(VI)

（ここで、Ｒ^{3}及びＲ^{4}の意義は、請求項１において、一般式（ＩＩ）について定義したとおりである）で表される化合物を、一般式（ＩＸ）

【化１１】

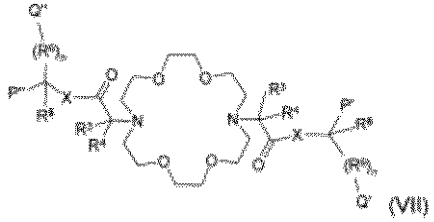


(IX)

（ここで、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、ｎ及びＸの意義は、請求項１において、一般式（ＩＩ）について定義したとおりであり、Ｑ’及びＰ’はカルボキシル基である）で表される化合物と反応させるか、又は

一般式（Ｘ）で表される化合物を、一般式（ＩＩ／Ａ）（ここで、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、ｎ及びＸの意義は、請求項１において、一般式（ＩＩ）について定義したとおりであり；Ｑ’及びＰ’は、同一又は異なる保護化カルボキシル基であり；Ｚは、脱離基である）で表される化合物と反応させ、又は一般式（ＶＩ）で表される化合物を、一般式（ＩＸ）（ここで、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、ｎ及びＸの意義は、請求項１において、一般式（ＩＩ）について定義したとおりであり、Ｐ’及びＱ’は、同一又は異なる保護化カルボキシル基である）で表される化合物と反応させ、及び得られた一般式（ＶＩＩ）

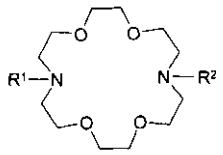
【化１２】



(VII)

（ここで、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、ｎ及びＸは、請求項１における一般式（ＩＩ）につ

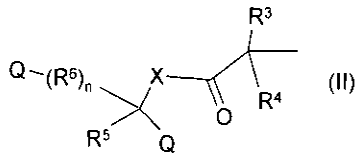
いて定義したとおりであり、Ｐ’、Ｐ’’、Ｑ’及びＱ’’は、同一又は異なる保護化カルボキシル基である）で表される化合物の基Ｐ’、Ｐ’’、Ｑ’及びＱ’’の保護化カルボキシル基を脱保護化して、遊離のカルボキシル基に転化し；及び
このようにして得られた一般式（Ｉ）で表される化合物を、必要により、塩及び／又は錯体に転化することを特徴とする製法。
【請求項１５】
ａ）式（Ｘ）で表される化合物を、一般式（ＩＩ／Ａ）で表される化合物１．５～２．５モル当量と反応させるか、又は
ｂ）式（Ｘ）で表される化合物を、一般式（ＩＩ／Ａ）で表される化合物０．５～１．５モル当量と反応させ、ついで、得られた生成物を、先に添加した一般式（ＩＩ／Ａ）で表される化合物とは異なる一般式（ＩＩ／Ａ）で表される化合物と反応させ、及び
反応混合物から、一般式（Ｉ）で表される化合物を分離し、必要により、塩及び／又は錯体に転化することを特徴とする請求項１４に記載の製法。
【請求項１６】
一般式（ＩＩ／Ａ）で表される化合物のカルボキシル基が保護されており、反応後、保護基を除去することを特徴とする請求項１４又は１５に記載の製法。
【請求項１７】
反応混合物に、有機又は無機塩基を添加することを特徴とする請求項１４～１６のいずれかに記載の製法。
【請求項１８】
医薬組成物を製造する方法であって、請求項１に記載の化合物又は薬学上許容されるその塩及び／又は錯体を、製薬工業において一般的に使用されるキャリヤー又は化合物と混合し、製剤化することを特徴とする医薬組成物の製法。
【請求項１９】
請求項６に記載の式（Ｐ－１）、（Ｐ－２）又は（Ｐ－３）の化合物又は薬学上許容されるその塩及び／又は錯体を、製薬工業において一般的に使用されるキャリヤー又は化合物と混合し、製剤化することを特徴とする請求項１８記載の医薬組成物の製法。
【請求項２０】
請求項１に記載の化合物又は薬学上許容されるその塩及び／又は錯体の、重金属中毒の予防又は治療のための医薬組成物の製造における使用。
【請求項２１】
使用する化合物が、請求項６に記載の式（Ｐ－１）、（Ｐ－２）又は（Ｐ－３）の化合物又は薬学上許容されるその塩及び／又は錯体であることを特徴とする請求項２０記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、一般式（Ｉ）
【化１】



(I)

で表される化合物、その調製、及びこれら化合物の重金属中毒の予防及び治療のための使用に関する。特に、本発明は、１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカンの構造（簡潔には、ＫＲＩＰＴＯＦＩＸ塩基構造）を含有し、２つの窒素原子の各々が、一般式（ＩＩ）

【化２】



で表される同一又は異なる基によって置換されている一般式（Ｉ）で表される化合物に関する。

【背景技術】

【０００２】

集中的な工業化及び消費による環境汚染の結果として、人体及び環境には、多くの毒性化合物が蓄積する。これらの化合物の中でも、最も重大なものは、脂肪組織に蓄積し、重い急性又は致死性中毒の原因となる鉛（Ｐｂ）及び水銀（Ｈｇ）である。核の大惨事（スリーマイル島、ニューヨーク、１９７９年；チェルノブイリ、ソビエト、１９８６年；福島、日本、２０１１年；チッレベールツ、ハンガリー、２０１１年）の結果として環境に放出され、環境、健康及び社会的被害の原因となる放射性ストロンチウム（Ｓｒ）及びセシウム（Ｃｓ）は骨に蓄積し、長期持続性の中毒を生ずる。

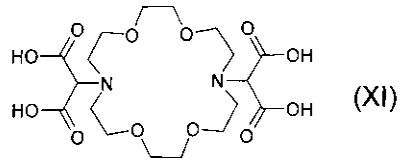
【０００３】

上記毒性化合物の除去のためには、毒性金属を身体から除去する、いわゆる「キレート形成」化合物が使用される。多くの場合、これら化合物は、特異的な効果を持たない。例えば、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）又はジエチレントリアミン五酢酸の場合、ハンガリー国特許第２０９３８９号の第３頁、第１パラグラフ、第１５～１８行に記載されているように、ストロンチウム錯体よりも安定なカルシウム錯体が形成される。これらの錯体は非特異的であるため、それらの使用の間では、必須の金属（例えば、Ｃａ及びＭｇ）も除去される。従って、ハンガリー国特許第２０９３８６号では、身体からのストロンチウムの除去のためには、より特異的な大環状化合物、いわゆる「クリプタンド」誘導体が示唆されている。大環状化合物の分子構造のパラメーターは、種々の毒性金属イオンの特異的な除去のために、毒性金属を有意に良好に結合する最も強力な錯体形成化合物が必要とされる場合、どのようなイオンが化合物に結合すべきかを定義する。

【０００４】

ハンガリー国特許第２０９３８６号は、選択的にストロンチウムを結合するＫｒｉｐｔｏｆｉｘ化合物系の、このような錯体形成剤を開示している。これらの化合物の１つが、式（ＸＩ）

【化３】



で表される化合物（７，１６－ビス－マロネート）－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－ビス－マロン酸である（Ｃａ錯体形としても調製されている）。式（ＸＩ）で表される化合物は、マウスにおける物理化学的及びインビボ実験においてカルシウムよりもストロンチウムに対して強い活性を有することが証明されている。インビボ実験では、異なる量で人工的に投与されたストロンチウムが、静脈内投与された式（ＸＩ）で表される化合物によって選択的に除去され、このようにして、骨におけるストロンチウムの蓄積が阻止されるが、カルシウムは保持された。

【０００５】

さらに、インビトロ実験では、他の毒性金属イオンに対する親和性が示されており、この化合物の使用を強化している。この化合物の有効性は、ハンガリー国特許第２０９３８６号の実施例１８及び１９に開示されている。これらの実施例では、式（ＸＩ）で表され

る化合物の塩が、５０～１００μモル／ｋｇ（体重）の量で、ラットの身体に、静脈内投与されている。錯体及び式（ＸＩ）で表される化合物の塩の分子量が５５０～６５０であることを考慮すると、大人のヒトの患者（体重７０ｋｇ）について優秀な効果を有するシングル用量は、４～４．５ｇである。ハンガリー国特許第２０９３８９号の明細書第３頁、第２欄、最終行及び第４頁、第１欄、第１～２行によれば、式（ＸＩ）で表される化合物の塩は、動物実験において、濃度１００～５００ｍｇ／ｌで静脈内投与されている。式（ＸＩ）で表される化合物の他の不都合は、マロン酸サブ構造が容易に脱炭酸し、形成された化合物のストロンチウム錯体が安定ではなく、水性媒体から沈殿し、身体からのストロンチウムイオンの排泄を妨げることである。化合物の他の分解過程では、マロン酸が、強力な細胞毒である化合物から開裂する。この特性の理由は、その構造が、細胞呼吸において重要な役割を有するコハク酸の構造と類似しており、コハク酸デヒドロゲナーゼ酵素の機能を阻害することにある。脱炭酸の傾向は、鉛（Ｐｂ）又はスズ（Ｓｎ）のようなルイス酸特性を有する他の重金属が存在することにより強まる（これは、質量分析計により測定した発明者らの実験結果により証明された）。また、脱炭酸は錯体形成効果を低減する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

従って、その選択性が式（ＸＩ）で表される化合物と同様であるが、より効果的であり、より水溶性であり、しかも、その付随する身体における代謝過程において、毒性化合物に変換せず、及び貯蔵の間、安定である錯体形成化合物を調製すればよいとの着想が生じてきた。これらの化合物は、使用する薬剤の量の低減を可能にするはずである。これらの化合物は、通常、大惨事の際に使用されるものであるため、多量に、長期間保存されなければならない。化合物が、公知のものよりも１．５～２倍の効果的な錯体形成能を有するとの事実は、大惨事のための調製費用を有意に低減するものである。一方、錯体形成化合物が、亜鉛及び銅のような生物にとって重要な微量元素と有意には結合せず、身体から除去しないことも重要である。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本発明によれば、目的は、１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカンの構造（簡潔には、ＫＲＩＰＴＯＦＩＸ塩基構造）を含有し、２つの窒素原子の各々が、一般式（ＩＩ）で表される同一又は異なる基によって置換されている、一式（Ｉ）で表される錯体形成化合物によって達成される。これら化合物は、上述の目的の達成に適している。

【図面の簡単な説明】

【０００８】

【図１－Ａ】（Ｐ－１）Ca^{2+}及びSr^{2+}イオンの化合物の質量スペクトルである。

【図１－Ｂ】（Ｐ－２）Ca^{2+}及びSr^{2+}イオンの化合物の質量スペクトルである。

【図２－Ａ】（Ｐ－３）Ca^{2+}及びSr^{2+}イオンの化合物の質量スペクトルである。

【図２－Ｂ】Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌ（ＸＩ）Ca^{2+}及びSr^{2+}イオンの質量スペクトルである。

【図３－Ａ】（Ｐ－３）Ca^{2+}及びCu^{2+}イオンの化合物の質量スペクトルである。

【図３－Ｂ】Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌ（ＸＩ）Ca^{2+}及びCu^{2+}イオンの質量スペクトルである。

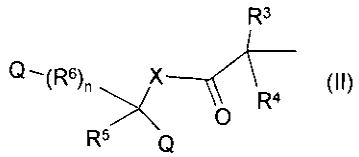
【図４－Ａ】（Ｐ－３）Ca^{2+}及びZn^{2+}イオンの化合物の質量スペクトルである。

【図４－Ｂ】Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌ（ＸＩ）Ca^{2+}及びZn^{2+}イオンの質量スペクトルである。

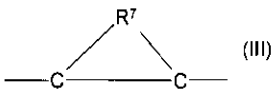
【図５－Ａ】（Ｐ－３）Ca^{2+}及びPb^{2+}イオンの化合物の質量スペクトルである。

【図５－Ｂ】Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌ（ＸＩ）Ca^{2+}及びPb^{2+}イオンの質量スペクトルである。

【図６－Ａ】（Ｐ－３）Ca^{2+}及びSn^{2+}イオンの化合物の質量スペクトルである。
【図６－Ｂ】Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌ（ＸＩ）Ca^{2+}及びSn^{2+}イオンの質量スペクトルである。
【図７－Ａ】（Ｐ－３）Ca^{2+}及びFe^{2+}イオンの化合物の質量スペクトルである。
【発明を実施するための形態】
【０００９】
本発明の最も一般的な具体例は、一般式（Ｉ）｛ここで、R^1及びR^2が、一般式（ＩＩ）
【化４】



［式中、ｎは、０、１又は２であり、Ｑはカルボキシル基であり、Ｘは、酸素、イオウ又は窒素原子（窒素原子の置換基は、水素原子、又は直鎖状又は分枝状の$C_{1\sim6}$炭素鎖アルキル基である）であり、R^3、R^4及びR^5は、水素、ハロゲン原子、直鎖状又は分枝状の$C_{1\sim6}$炭素鎖アルキル基、$C_{1\sim6}$アルキレン基、$C_{1\sim6}$アルキニル基、アリール、アラルキル又はヘテロアリール基、飽和又は不飽和のシクロアルキル基、１以上のイオウ、酸素又は窒素原子を含有する置換又は未置換のヘテロアリール基であり、任意に、１以上の同一又は異なる置換基（該置換基は、好ましくは、$C_{1\sim6}$アルキル基、ハロゲン原子、直鎖又は分枝状の$C_{1\sim6}$炭素鎖アルキル基、$C_{1\sim6}$アルキレン基、$C_{1\sim6}$アルキニル基、アリール、アラルキル又はヘテロアリール基、飽和又は不飽和のシクロアルキル基、置換又は未置換のヘテロアリール基、１以上のイオウ、酸素又は窒素原子を含有する置換又はヘテロアリール基（１以上の同一又は異なる置換基を含有する）、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、又はカルバモイル基である）を含有する同一又は異なる基であり、R^5及びR^6は、任意に、一緒に、二重結合を形成し、R^6は、置換又は未置換のメチレン基（置換基として、任意に、１以上の同一又は異なる、ハロゲン原子、直鎖状又は分枝状の$C_{1\sim6}$炭素鎖アルキル基、$C_{1\sim6}$アルキレン基、$C_{1\sim6}$アルキニル基、アリール、アラルキル又はヘテロアリール基、飽和又は不飽和のシクロアルキル基、又は１以上のイオウ、酸素又は窒素原子を含有する置換又は未置換のヘテロアリール基（該置換基は、任意に、さらに１以上の同一又は異なる置換基（好ましくは、ハロゲン原子、又は直鎖状又は分枝状の$C_{1\sim6}$炭素鎖アルキル基、$C_{1\sim6}$アルキレン基、$C_{1\sim6}$アルキニル基、アリール、アラルキル又はヘテロアリール基、飽和又は不飽和のシクロアルキル基、１以上のイオウ、酸素又は窒素原子を含有する置換又は未置換の複素環基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、又はカルバモイル基である）を含有する）であり、R^6は、一般式（ＩＩＩ）
【化５】



（ここで、２つの炭素原子とR^7とは、一緒に、未置換又は置換の３～７員環（飽和又は不飽和のシクロアルキル環）、又は１以上のヘテロ原子（好ましくは、イオウ、酸素又は窒素）を含有する単環又は縮合環の３～７員飽和又は不飽和複素環、又は単環又は縮合環のアリール基、又は１以上のイオウ、酸素又は窒素を含有するヘテロアリール基を形成し、一般式（ＩＩＩ）で表される基の置換基として、１以上の同一又は異なる置換基（好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基）を含有する）で表される基であり、及びR^5及びR^6は、任意に、一緒に、未置換又は置換の３～７員環（飽和又は不飽和のシクロアル

キル環）、又は１以上のヘテロ原子（好ましくは、イオウ、酸素又は窒素）を含有する単環又は縮合環の３～７員飽和又は不飽和複素環（環状環の置換基として、１以上のハロゲン原子、ヒドロキシル基、$C_{1～6}$アルキル基、$C_{1～6}$アルキレン基、$C_{1～6}$アルキニル基、アルコキシ基、アミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基又はカルバモイル基を含有する）を形成する］で表される同一又は異なる基である｝で表される化合物、又はその塩及び／又は錯体である。

【００１０】

本発明の具体例によれば、R^1及びR^2は異なるものであり、ｎ、Ｘ、R^3、R^4、R^5及びR^6は、２つの基において、部分的に同一であるか、又は全く異なるものである。

【００１１】

本発明の具体例によれば、R^1及びR^2は同一であり、ｎ、Ｘ、R^3、R^4、R^5及びR^6は同一であり、これにより、化合物は対称である。

【００１２】

発明者らは、本発明による化合物が、スズ及び鉛イオンと同様に、ストロンチウムイオンの結合において高度に選択性であり、有効であるとの知見を得た。

【００１３】

これら化合物の錯体形成特性を十分な正確性で測定するための好適な分析法が存在しないため、発明者らは、高レベル量子化学計算法により、カルシウムイオン錯体と比較して錯体形成常数を測定した。Ｇａｕｓｓｉａｎ０９ソフトウエアを使用し、Ｂ３ＬＹＰ／ＬＡＮＬ２ＤＺ理論レベルで計算を行った。計算の過程で、振動数計算を行い、熱力学データも測定した。

【００１４】

表１～３に示す結果によれば、本発明の化合物は、式（ＸＩ）で表される化合物よりも有意により選択的にストロンチウムイオンを結合する。各イオンに対するイオン結合能力を、カルシウム結合能力と比較し、R_H（想定的錯体形成傾向）によって示した。

【００１５】

【表１】

式(XI)の化合物のCa^{2+}イオン交換プロセスの算定した熱力学値（kJモル$^{-1}$）				
M	ΔE'	ΔH'	ΔG'	R_H
Mg^{2+}	150.70	146.47	121.64	~10^{-24}
Ca^{2+}	0.00	0.00	0.00	1.00
Sr^{2+}	-2.75	-4.40	-3.23	5.00
Ba^{2+}	-0.22	-3.66	1.18	4.33

【００１６】

【表２】

式(P-1)の化合物のCa^{2+}イオン交換プロセスの算定した熱力学値（kJモル$^{-1}$）				
M	ΔE'	ΔH'	ΔG'	R_H
Mg^{2+}	33.50	33.61	19.05	1*10^{-6}
Ca^{2+}	0.00	0.00	0.00	1.00
Sr^{2+}	-7.53	-7.88	-5.87	20.87
Ba^{2+}	-1.38	-2.65	-1.84	2.90

【００１７】

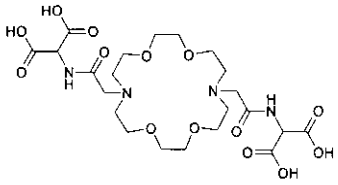
【表３】

式(P-2)の大環状化合物のCa^{2+}イオン交換プロセスの算定した熱力学値（kJモル$^{-1}$）				
M	ΔE'	ΔH'	ΔG'	R_H
Mg^{2+}	37.49	37.06	21.91	$3*10^{-6}$
Ca^{2+}	0.00	0.00	0.00	1.00
Sr^{2+}	-6.56	-7.49	-4.81	18.26
Ba^{2+}	0.38	-0.61	1.84	1.28

【００１８】

本発明による式（Ｐ－１）

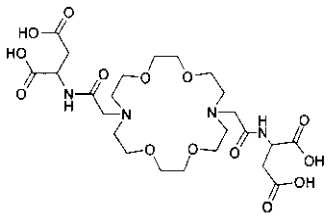
【化６】



(P-1)

及び式（Ｐ－２）

【化７】



(P-2)

で表される化合物のストロンチウム結合親和性は、式（ＸＩ）で表される化合物の親和性（R_H＝５．００）と比べて、（Ｐ－１）の場合、４倍以上（R_H＝２０．８７）であり、（Ｐ－２）の場合、約４倍（R_H＝１８．２６）である。

【００１９】

これは、本発明の化合物を使用する場合、蓄えられる活性成分の量は、他のケースで蓄えられる量の１／４であり、処置の間に、生物にかかる負荷が同程度に減少されるにもかかわらず、同じ治療効果が達成されることを意味している。さらに、本発明の好適な具体例の化合物が偶発的に分解する場合にも、分解生成物はアミノ酸又はヒドロキシ酸であり、これらは生物に対して有害ではない。

【００２０】

熱力学的データ（ΔＥ、ΔＨ、ΔＧ）は、量子化学に基づきカウントしたＥ、Ｈ、Ｇの値から、数式により算定したものである。

ΔＥ［錯体－Ｍ］＝Ｅ［錯体－Ｍ］＋Ｅ［$CaCl_2\cdot 6H_2O$］－｛Ｅ［錯体－Ｃａ］＋Ｅ［$MCl_2\cdot 6H_2O$］｝

ΔＨ［錯体－Ｍ］＝Ｈ［錯体－Ｍ］＋Ｈ［$CaCl_2\cdot 6H_2O$］－｛Ｈ［錯体－Ｃａ］＋Ｈ［$MCl_2\cdot 6H_2O$］｝

ΔＧ［錯体－Ｍ］＝Ｇ［錯体－Ｍ］＋Ｇ［$CaCl_2\cdot 6H_2O$］－｛Ｇ［錯体－Ｃａ］＋Ｇ［$MCl_2\cdot 6H_2O$］｝

【００２１】

Ca^{2+}イオンと比較した相対的な錯体形成常数（R_G）は、下記の等式によって算定される。

【数１】

$$R_G=\frac{K_{M^{2+}}}{K_{Ca^{2+}}}=\exp(\frac{-\Delta G}{RT})$$

【００２２】

商の形成は、経験的に、エントロピー係数のロスを生ずるため、算定したエントロピー係数の変動のため、より実際的な等式

【数２】

$$R_H=\exp(\frac{-\Delta H}{RT})$$

を使用した。

【００２３】

本発明のより有利な具体例によれば、一般式（Ｉ）［ここで、置換基Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、一般式（ＩＩ）（ここで、ｎは０、１又は２であり、Ｘは、酸素原子又は未置換又は置換の窒素原子であり、窒素原子の置換基は、水素原子又はメチル基であり、置換基Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}の意義は、上述のとおりである）で表される同一又は異なる基である］で表される化合物及びその塩及び／又は錯体が提供される。

【００２４】

本発明の他の具体例によれば、一般式（Ｉ）［ここで、置換基Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、一般式（ＩＩ）（ここで、ｎは、０、１又は２であり、Ｑはカルボキシル基であり、Ｘは、酸素原子又は未置換又は置換の窒素原子であり、窒素原子の置換基は、水素原子、又はメチル基であり、置換基Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}の意義は、上述のとおりである）で表される同一又は異なる基である］で表される化合物及びその塩及び／又は錯体が提供される。

【００２５】

本発明の他の有利な具体例によれば、一般式（Ｉ）［ここで、置換基Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、一般式（ＩＩ）（ここで、ｎは、０、１又は２であり、Ｑはカルボキシル基であり、Ｘは、酸素原子又は未置換又は置換の窒素原子であり、窒素原子の置換基は、水素原子、又はメチル基であり、置換基Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}は、水素原子、ハロゲン原子、直鎖状又は分枝状のＣ$_{1\sim6}$炭素鎖アルキル基、又はアリール又はアラルキル基であり、Ｒ^{6}は、未置換又は置換のメチレン基（１以上の同一又は異なる置換基で置換され得る）、ハロゲン原子、直鎖状又は分枝状のＣ$_{1\sim6}$炭素鎖アルキル基、Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン基、Ｃ$_{1\sim6}$アルキニル基、アリール、アラルキル又はヘテロアリール基、飽和又は不飽和のシクロアルキル基、又は１以上のイオウ、酸素又は窒素原子を含有する置換又は未置換のヘテロアリール基であり、Ｒ^{5}とＲ^{6}の１つの置換基とは、任意に、一緒に、未置換又は置換の３～７員環を形成する）で表される同一又は異なる基である］で表される化合物及びその塩及び／又は錯体が提供される。

【００２６】

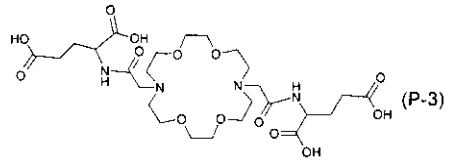
本発明のより有利な具体例によれば、一般式（Ｉ）の置換基Ｒ^{1}及びＲ^{2}は同一であり、一般式（ＩＩ）の基において、ｎは、０、１又は２であり、Ｑはカルボキシル基であり、Ｘは、未置換又は置換の窒素原子（ここで、窒素原子の置換基は、水素原子又はメチル基である）であり、置換基Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}は、同一又は異なる、水素原子、ハロゲン原子、直鎖状又は分枝状のＣ$_{1\sim6}$アルキル基、又はアリール又はアラルキル基であり、Ｒ^{6}は、未置換又は置換のメチレン基（１以上の同一又は異なる置換基で置換され得る）、ハロゲン原子、又は直鎖状又は分枝状のＣ$_{1\sim6}$炭素鎖アルキル基、Ｃ$_{1\sim6}$アルキレン基、Ｃ$_{1\sim6}$アルキニル基、アリール、アラルキル又はヘテロアリール基、飽和又は不飽和のシクロアルキル基、又は１以上のイオウ、酸素又は窒素原子を含有する置換又は未置換の複素環基であり、Ｒ^{5}とＲ^{6}の１つの置換基とは、任意に、一緒に、未置換又は置換の３～７員環を形成するか、又は最も有利なケースでは、Ｒ^{6}は、未置換又は置換のメチレン基（１以上の同一又は異なる置換基で置換され得る）、直鎖状又は分枝状のＣ$_{1\sim6}$

炭素鎖アルキル基、$C_{1\sim6}$アルキレン基、$C_{1\sim6}$アルキニル基である。

【００２７】

本発明の最も有利な具体例は、化合物２－（２－｛１６－［（ジカルボキシメチル－カルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－マロン酸；２－（２－｛１６－［（１，２－ジカルボキシ－エチルカルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－コハク酸；及び式（Ｐ－３）

【化８】



で表される２－（２－｛１６－［（１，３－ジカルボキプロピル－カルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－グルタミン酸、又はその塩又は錯体である。

【００２８】

本発明による錯体は、好ましくは、一般式（Ｉ）で表される化合物のカルシウム、マグネシウム、ストロンチウム、水銀及び鉛イオンの錯体である。本発明による化合物は、酸性カルボキシル基及び塩基性アミノ基を有し、これにより、アンモニア、アミンと、及び有機酸又は無機酸とも塩を形成する。本発明の他の目的は、例えば、ストロンチウム錯体（カルボキシル基がナトリウム塩がである）、又は窒素原子が有機酸又は無機酸と塩を形成している錯体のような錯体化合物（また、酸又は塩基とで形成された塩である）である。酸又は塩基とで構成された塩は、塩形成によって安定化されない化合物よりも、安定であり、良好に取り扱われ、吸湿性が低い。

【００２９】

一般式（Ｉ）で表される化合物の酸付加塩の有機酸成分は、好ましくは、飽和又は不飽和の、置換又は未置換の脂肪族カルボン酸、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ステアリン酸、デカン酸、セバシン酸、オロチン酸、パルミチン酸、パモン酸、ハロゲン原子で置換されたカルボン酸のような置換カルボン酸、例えば、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、又は２－オキソ－グルタミン酸のようなオキソ酸、ピルビン酸、シュウ酸、アジピン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、マロン酸のようなジ－及びポリカルボン酸、安息香酸、サリチル酸、アセチルサリチル酸、４－アミノサリチル酸のような芳香族カルボン酸、メタン－、エタンスルホン酸、ヒドロキシ－エタンスルホン酸、シクロヘキシルスルホン酸（シクラミン酸）、ドデシルスルホン酸、エタン－１，２－スルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、ナフタレン－１，５－ジスルホン酸のような脂肪族又は芳香族スルホン酸、グルコヘプトン酸、Ｄ－グルコン酸、Ｄ－グルクロン酸のようなカルボキシル官能性を持つカルボキシレート、アスコルビン酸、（＋）－Ｌ－乳酸、（±）－ＤＬ－乳酸、リンゴ酸、のようなヒドロキシ酸、Ｌ－アスパラギン酸のようなアミノ酸であり、好ましくは、酢酸、ジクロロ酢酸、ジフルオロ酢酸、最も好ましくはトリフルオロ酢酸のような未置換のC_1～C_4カルボン酸又はハロゲン原子で置換されたカルボン酸である。無機塩形成化合物としては、例えば、硝酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸が、塩の形又は酸性形として使用される。

【００３０】

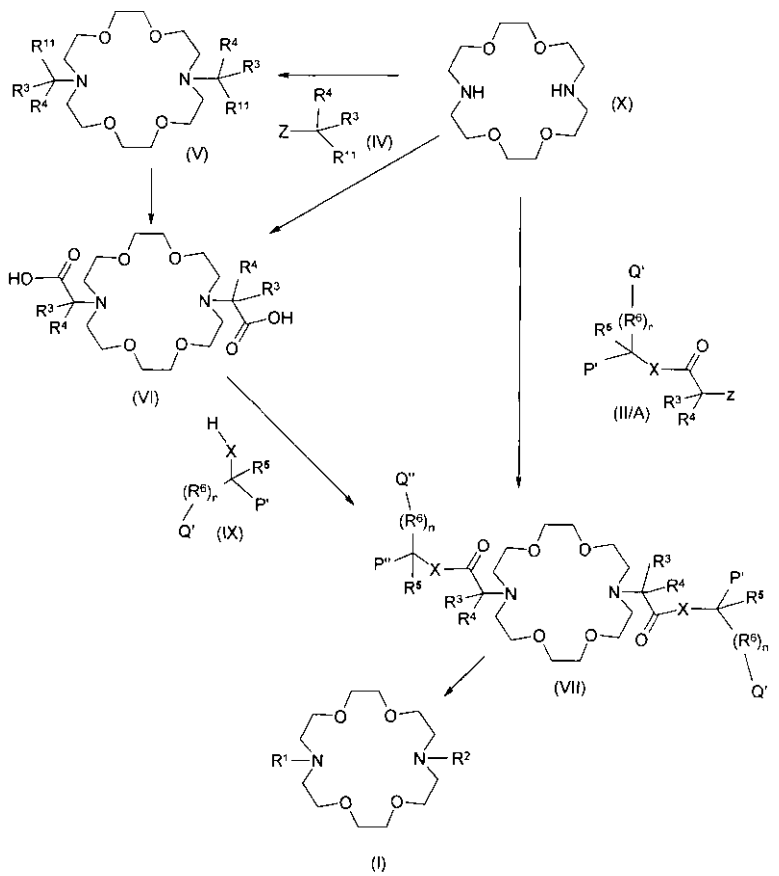
本発明の明細書において、用語の意味は、次のとおりである。直鎖状又は分枝状の炭素鎖$C_{1\sim6}$アルキル基は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、３級－ブチル、ヘキシル基であり、$C_{1\sim6}$アルキレン基は、１以上の孤立又は共役二重結合を有する基、例えば、２－プロペニル、イソブテニル基であり、$C_{1\sim6}$アルキニル

基は、１以上の孤立又は共役二重結合、又は三重結合を有する基、例えば、プロパルギル基である。アリール基は、フェニル及びナフチル基のような置換又は未置換、単環又は縮合環の同素環式芳香族基である。アラルキル基は、アルキレンを介して構造に結合する同素環式基、例えば、メチレン基である。ヘテロアリール基は、ピリジル、ピラゾニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チオフェニル基のような少なくとも１のヘテロ原子を含有するような基又はプリニル基のような縮合ヘテロアリール基である。飽和又は不飽和のシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又は少なくとも１の二重結合を含有するその誘導基のような基である。置換又は未置換の複素環基は、アゼチジニル、オキシラニル、ジオキソラニル、モリホルニル基のような少なくとも１のイオウ、酸素又は窒素の環構成員を有する環状化合物から誘導される基である。アルコキシ基は、アルキル基が、酸素原子を介して化合物の炭素に結合している基である。アミノ基は、本発明によれば、１級、２級又は３級のアミノ基である。アルコキシカルボニル基は、アルコール成分がアルキル又はアラルキル基であるエステルであり、このような基は、例えば、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル又はベンジルオキシカルボニル基である。カルバモイル基は１又は２の置換基を有することができる。ハロゲン原子は、塩素、臭素、ヨウ素又はフッ素原子である。炭素含有酸はカルボン酸である。

【００３１】

本発明の他の態様は、下記の合成法による一般式（Ｉ）（ここで、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、上記の定義のとおりである）で表される化合物の調製にある。

【化９】



【００３２】

本発明の他の態様は、一般式（Ｉ）（ここで、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、上記の定義のとおりである）で表される化合物の調製法であって、式（Ｘ）で表される化合物を、一般式（ＩＩ／Ａ）（ここで、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、ｎ及びＸの意義は、基（ＩＩ）について定義したとおりであり、Ｑ’及びＰ’はカルボキシル基であり、Ｚは脱離基、好ましくは、ハ

ロゲン原子（例えば、臭素、ヨウ素又は塩素）、又はトシルオキシ又はメシルオキシ基のような脂肪族又は芳香族スルホニルオキシ基である）で表される化合物と反応させるか、又は
一般式（ＶＩＩ）で表される化合物の基Ｐ’、Ｐ’’、Ｑ’及びＱ’’をカルボキシル基に変換するか（ここで、一般式（ＶＩＩ）の$Ｒ^{3}$、$Ｒ^{4}$、$Ｒ^{5}$、$Ｒ^{6}$、ｎ及びＸの意義は、基（ＩＩ）について定義したとおりであり、及び基Ｐ’、Ｐ’’、Ｑ’及びＱ’’は、エステル、アミド又はシアノ基のような同一又は異なる保護カルボキシル基である）、又は
式（ＶＩ）（ここで、$Ｒ^{3}$、$Ｒ^{4}$の意義は、基（ＩＩ）について定義したとおりである）で表される化合物を、一般式（ＩＸ）（ここで、基Ｐ’及びＱ’はカルボキシル基である）で表される化合物と反応させるか、又は
式（ＶＩ）（ここで、$Ｒ^{3}$、$Ｒ^{4}$の意義は、基（ＩＩ）について定義したとおりである）で表される化合物を、一般式（ＩＸ）（ここで、基Ｐ’及びＱ’は、エステル、アミドのような同一又は異なる保護カルボキシル基であるか、基Ｐ’及び／又はＱ’はシアノ基である）で表される化合物と反応させ、ついで、得られた一般式（ＶＩＩ）で表される化合物から、カルボキシル基を脱保護化し、
ついで、このようにして得られた一般式（Ｉ）で表される化合物を、必要であれば、錯体及び／又は塩形に変換することを特徴とする調製法にある。

【００３３】

さらに具体的には、下記のようにして行われる。

ａ）式（Ｘ）で表される化合物を、一般式（ＩＩ／Ａ）（ここで、$Ｒ^{3}$、$Ｒ^{4}$、$Ｒ^{5}$、$Ｒ^{6}$、ｎ及びＸの意義は、基（ＩＩ）について定義したとおりであり、Ｑ’及びＰ’は、エステル、アミドのような保護されたカルボキシル基であるか、又はＰ’及び／又はＱ’はシアノ基であり、Ｚは脱離基、好ましくは、ハロゲン原子（例えば、臭素、ヨウ素又は塩素）、又はトシルオキシ又はメシルオキシ基のような脂肪族又は芳香族スルホニルオキシ基である）で表される化合物と反応させる。ついで、得られた一般式（ＶＩＩ）で表される化合物のカルボキシル基の保護基を除去して、一般式（Ｉ）で表される化合物を得るか、又は

ｂ）式（Ｘ）で表される化合物を、一般式（ＩＩ／Ａ）（ここで、Ｑ’及びＰ’はカルボキシル基である）で表される化合物と反応させ、このようにして、一般式（Ｉ）で表される化合物を得る。

【００３４】

或いは、式（Ｘ）で表される化合物を、一般式（ＩＶ）（ここで、$Ｒ^{3}$及び$Ｒ^{4}$の意義は上述のとおりであり、Ｚは脱離基、好ましくは、ハロゲン原子（例えば、臭素、ヨウ素又は塩素）、又はトシルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ又はメシルオキシ基のような脂肪族又は芳香族スルホニルオキシ基である）で表される化合物と反応させることによって行うことができる。基$Ｒ^{11}$は、エステル、アミド又はシアノ基のような保護されたカルボキシル基である。このようにして得られた一般式（Ｖ）で表される化合物の基$Ｒ^{11}$をカルボキシル基に変換する。得られた一般式（ＶＩ）で表される化合物を、一般式（ＩＸ）（ここで、$Ｒ^{5}$、$Ｒ^{6}$及びＸは、上記の定義のとおりであり、Ｑ’及びＰ’は、エステル、アミドのような保護されたカルボキシル基であるか、又はＰ’及び／又はＱ’はシアノ基である）で表される化合物と反応させる。ついで、得られた一般式（ＶＩＩ）で表される化合物の保護基を除去し、一般式（Ｉ）で表される化合物を得る。

【００３５】

或いは、式（Ｘ）で表される化合物を、一般式（ＩＶ）（ここで、$Ｒ^{3}$、$Ｒ^{4}$及びＺは、上記の定義のとおりであり、$Ｒ^{11}$はカルボキシル基である）で表される化合物と反応させることができる。このケースでは、一般式（ＶＩ）で表される化合物が１工程で得られる。

式で表される化合物を、一般式（ＩＸ）（ここで、Ｑ’及びＰ’はカルボキシル基である）で表される化合物と反応させるケースでは、反応生成物は、一般式（Ｉ）で表される

化合物である。

【００３６】

得られた一般式（Ｉ）で表される化合物を、必要であれば、塩及び／又は錯体に変換できる。

【００３７】

非対称構造を有する一般式（Ｉ）で表される化合物を調製する場合には、一般式（Ｉ）（ここで、$Ｒ^{1}$及び$Ｒ^{2}$は水素原子である）で表される化合物を、一般式（ＩＩ／Ａ）［ここで、$Ｒ^{3}$、$Ｒ^{4}$、$Ｒ^{5}$、$Ｒ^{6}$、Ｑ、ｎ及びＸは、一般式（ＩＩ）の基について定義したとおりであり、Ｙは脱離基、好ましくは臭素、ヨウ素又は塩素原子、又は活性エステル（例えば、スルホニルオキシ基、好ましくは、メシルオキシ、トシルオキシ、又はベンゼンスルホニルオキシ基）である］で表される化合物０．５～１．５モル当量と反応させ、ついで、好ましくは、さらに、第１工程で使用した化合物とは異なる一般式（ＩＩ／Ａ）で表される化合物０．５～１．５モル当量と反応させ、得られた一般式（Ｉ）（ここで、$Ｒ^{1}$及び$Ｒ^{2}$の意義は上述のとおりである）で表される化合物を、反応混合物から単離し、必要であれば精製し、任意に、塩及び／又は錯体形に変換する。

【００３８】

反応は、一般式（ＩＩ／Ａ）で表される化合物のカルボキシル基が、保護基（該保護基は反応後に除去される）との反応前に、最初に適用されるようにして行われる。

【００３９】

反応は、有機塩基又は無機塩基の存在下、好ましくは、炭酸カリウム又はナトリウム、又はトリエチルアミンの存在下で行われる。

【００４０】

一般式（ＩＩ／Ａ）で表される化合物の基Ｘは、上記の定義のように、イオウ、酸素又は窒素原子を表す。Ｎ－アルキル化反応の観点から、それらは反応に関与しないため、これらのいずれかである。

【００４１】

一般式（ＩＩ／Ａ）で表される化合物は、同様にして、すなわち、保護されたカルボキシル官能基を持つアミノ、ヒドロキシル又はメルカプトジカルボン酸又はその誘導体を、不活性溶媒中、塩基の存在下で、未置換又は置換のクロロ、ブロモ又はヨウド酢酸ハロゲン化物、好ましくは、塩化物と反応させ、反応混合物の温度を、－２０～１００℃、好ましくは、４０～８０℃に維持することにより調製される。アミノ酸、メルカプト酸及びヒドロキシル酸のアシル化は、従来技術から周知であり、当業者の知識の一部である。

【００４２】

一般に、カルボキシル基は、エステル、好ましくは、アルキルエステルの形で保護され、例えば、３級ブチルエステル又はベンジルエステルが使用される。アルキルエステル基は加水分解によって除去され、ベンジルエステルは水素添加によって除去される。他の保護基の加水分解として、アミド基、シアノ基、及びオルトエステルのカルボキシル基への変換のようなこれらの方法は、従来技術から周知であり、当業者の知識の一部である。

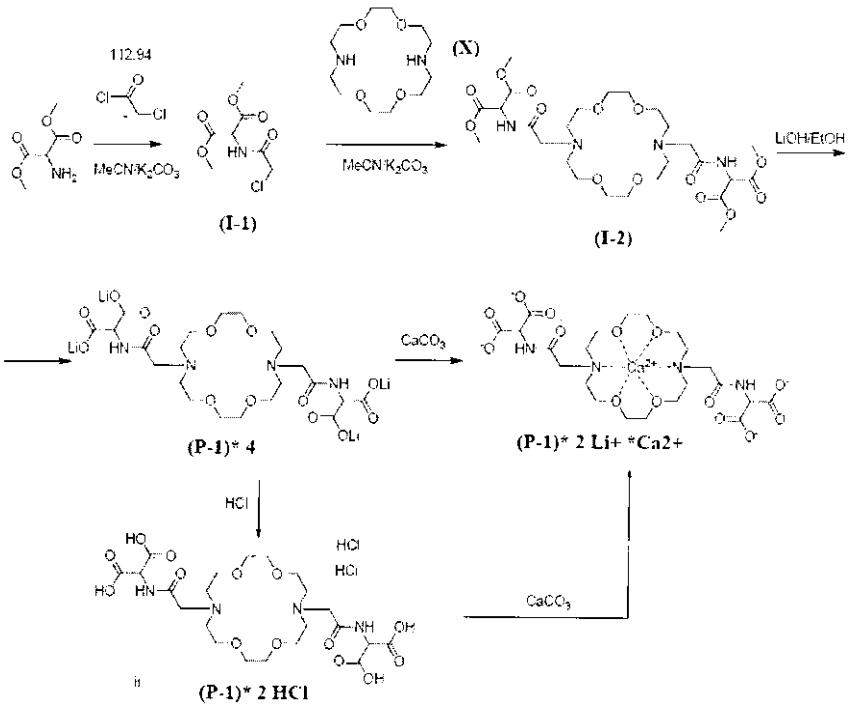
【００４３】

後述する実験部分において、特に、一般式（Ｉ）（ここで、酸基はカルボキシル基である）で表される化合物の合成の３つの異なるルートを示している。

【００４４】

合成ルートＡ

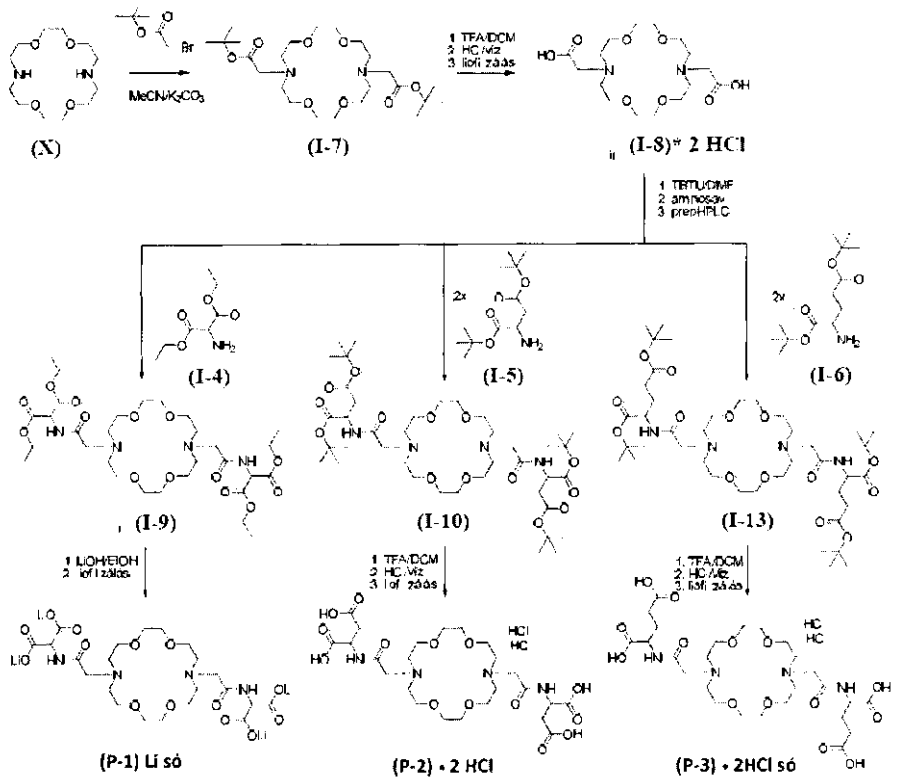
【化１０】



【００４５】

合成ルートＢ

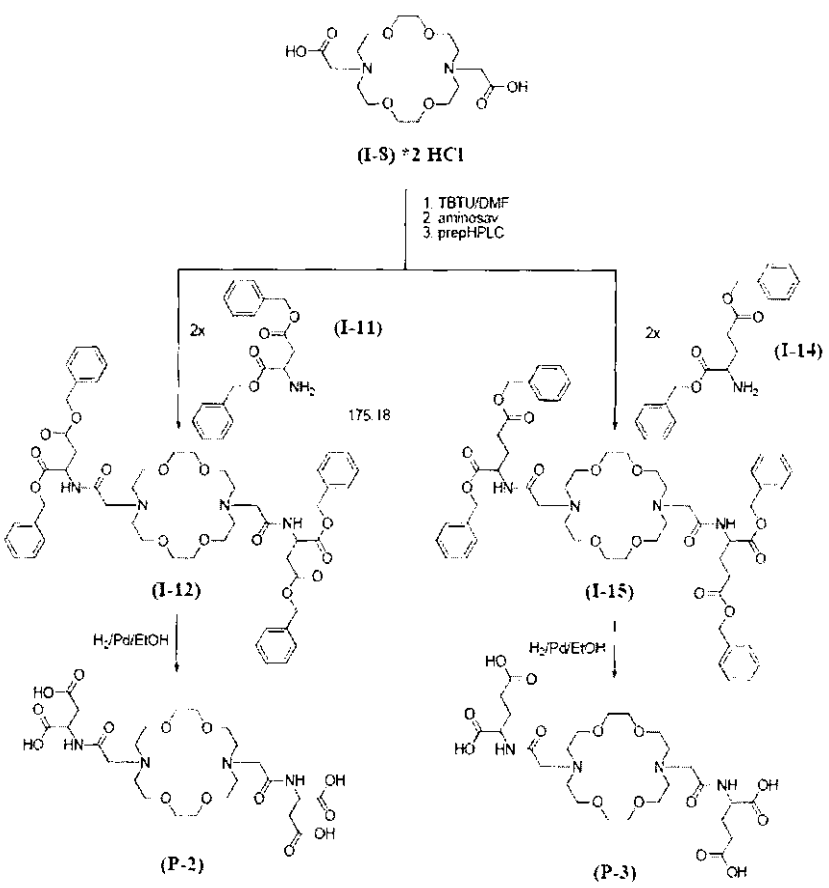
【化１１】



【００４６】

合成ルートＣ

【化１２】



【００４７】

一般式（ＩＩ／Ａ）で表される化合物（一般式（Ｉ）で表される化合物の合成に使用される）は、使用するアミノジカルボン酸のカルボキシル基を、反応前に、ベンジル基又は他のアルキル基にて保護するようにして調製される（保護基は、反応後、除去される）。Ｎ－アシル化は、好ましくは、酸ハロゲン化物又は酸無水物を使用して行われる。反応は、有機塩基又は無機塩基の存在下、好ましくは炭酸カリウム又はナトリウム又はトリエチルアミンの存在下、温度－２０～＋１００℃、好ましくは、＋２０～＋５０℃で行われる。

【００４８】

式（Ｘ）で表されるＫｒｉｐｔｏｆｉｘ化合物は、このようにして得られた一般式（ＩＩ／Ａ）で表される化合物にて、又は一般式（ＩＶ）で表される化合物にてアルキル化される。反応は、反応体を、有機塩基又は無機塩基の存在下、好ましくは、炭酸カリウム、ナトリウム、セシウム又はトリエチルアミンの存在下、有機性の無極性又は極性、非プロトン性又はプロトン性溶媒中、好ましくは、テトラヒドロフラン、アセトニトリル又はジメチルホルムアミド中、温度－２０～＋１００℃、好ましくは、＋５０～＋８０℃で反応させるようにして行われる。

【００４９】

α－ハロゲンカルボン酸を使用してアルキル化を行う場合には、結果は、一般式（ＶＩ）で表される化合物又は一般式（Ｉ）で表される化合物である。

【００５０】

保護化カルボキシル基を有する一般式（ＩＩ／Ａ）で表される化合物を使用することにより、一般式（ＶＩＩ）で表される化合物が生成され、一方、一般式（ＩＶ）で表される保護化化合物を使用する場合には、一般式（Ｖ）で表される化合物が得られる。

【００５１】

一般式（ＶＩ）で表される化合物は、一般式（Ｖ）で表される化合物から調製され、そ

のため、一般式（Ｖ）で表される化合物を、水性又は無水の非プロトン性又はプロトン性溶媒中、好ましくは、ジクロロエタン中で、温度－２０～＋１００℃、好ましくは、基Ｒ^{11}が、例えば、エステル基である場合には、室温において、有機又は無機の強酸、特に、トリフルオロ酢酸と反応させる。

【００５２】

一般式（ＶＩＩ）で表される化合物も、一般式（ＶＩ）で表される化合物を、有機塩基又は無機塩基の存在下、好ましくは、トリエチルアミンの存在下、有機性の極性又は無極性溶媒中、好ましくは、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド中、さらに、ＴＢＴＵ（Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート）、ＨＡＴＵ（Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート）、ＴＡＴＵ（２－（１Ｈ－７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート）、ＢＯＰ（（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）、ＰｙＢＯＰ（（ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）、又はＨＯＢＴ（ヒドロキシベンゾトリアゾール）のカップリング剤の存在下、温度－２０～＋１００℃、好ましくは、＋５０～＋８０℃で、一般式（ＩＸ）で表される化合物と反応させるようにして調製される。反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド又はイソブチルクロロホルメートのような他のカップリング剤の存在下でも同様に行われる。

【００５３】

一般式（Ｉ）で表される化合物は、酸又はアルカリ加水分解により、一般式（ＶＩＩ）（ここで、基Ｑ’’、Ｑ’、Ｐ’’及びＰ’はエステルである）で表される化合物からも調製される。アルカリ加水分解又は金属塩への変換の場合、反応は、一般式（ＶＩＩ）で表される化合物を、無機塩基の存在下、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、又は炭酸カルシウムの存在下、有機性の極性又は無極性、非プロトン性又はプロトン性溶媒中又は可及的に水性溶媒中、好ましくは、アルコール中、温度－２０～＋１００℃、好ましくは、＋５０～＋８０℃で反応させるようにして行われる。

【００５４】

溶媒を蒸発させることにより塩を得るか、又は逆溶媒を使用することにより、塩を沈殿させる。或いは、蒸発させた反応混合物から塩を結晶化させることができ、又は反応混合物を酸性化することにより、酸を得ることもできる。

【００５５】

一般式（ＶＩＩ）で表されるエステルは、水性又は無水の、極性又は無極性、非プロトン性又はプロトン性溶媒中、好ましくは、ジエチルエーテル中、温度－２０～＋１００℃、好ましくは、室温における酸、好ましくは、塩酸との反応によって、酸に変換される。

【００５６】

特殊なケースでは、還元によって、エステル基を除去できる。一般式（ＶＩＩ）の基Ｑ’’、Ｑ’、Ｐ’’及びＰ’が、ベンジル又は還元によって除去される他のタイプの基である場合、反応は、水性又は無水の、極性又は無極性、非プロトン性又はプロトン性溶媒中、好ましくは、アルコール中、温度－２０～＋１００℃、好ましくは、室温において、遷移金属触媒、好ましくは、Ｐｄ又はラネーＮｉ触媒を使用して行われる。水素源としては、元素状水素、ギ酸アンモニウム、ギ酸及びヒドラジンも使用される。

【００５７】

上述の方法は、当業者にとって周知である。有機性の無極性溶媒としては、たとえば、飽和又は不飽和の炭化水素又はその混合物、例えば、ヘキサン、ヘプタン、トルエン、ジエチルエーテルが使用される。極性溶媒としては、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドが使用される。プロトン性溶媒としては、水、脂肪族アルコール（メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール等）が使用される。好適な溶媒の選択は、当業者の一般的な知識の一部であ

る。

【００５８】

本発明の他の目的は、一般式（ＶＩＩ）（ここで、ｎ、Ｘ、$Ｒ^{3}$、$Ｒ^{4}$、$Ｒ^{5}$及び$Ｒ^{6}$が、請求項１において定義するとおりであり、Ｑ’、Ｑ’’、Ｐ’及びＰ’’’が、同一又は異なる保護化カルボキシル基、好ましくは、エステル、置換又は未置換のアミド基又はシアノ基である）で表される化合物の重要な中間体の１つにある。

【００５９】

本発明の化合物についての計算の結果を測定によって確認し、化合物が、式（ＸＩ）で表されるＤｅｃｏｒｐｏｒｏｌよりも良好な錯体形成剤であることを実証する。

【００６０】

ＣａイオンおよびＳｒイオンを錯化する能力及びそれらの間の比を測定するために、いくつかの異なる方法を試みたが、成功しなかった。資料によれば、Ｓｒイオン選択性電極はＣａに関しては選択的ではない。１Ｈ及び１３Ｃスペクトルを使用することによっては、Ｃａ錯体及びＳｒ錯体の間の差異を見つけることはできなかった。Ｃａ核及びＳｒ核はＮＭＲ活性ではないため、これらをテストすることはできなかった。

【００６１】

従って、Ｃａ－Ｓｒイオン選択性の測定を、ＡＧＩＬＥＮＴ　１２００　ＨＰＬＣを備えたＡＧＩＬＥＮＴ　６１４０　Ｏｃｔａｐｏｌ質量分析装置（ＭＳ）により行った。陽イオン検出を有するエレクトロスプレー（ＥＳＩ、ＭＭ－ＦＳ）ソフトイオン化装置を使用することによって、イオン化を行った。測定の間に、上記の合成法によって調製した式（Ｐ－１）、（Ｐ－２）、（Ｐ－３）で表される各種の錯体形成化合物及び式（ＸＩ）で表されるＤｅｃｏｒｐｏｒｏｌを保存溶液に添加し、ついで、溶液を質量分析装置にて測定した。得られたスペクトルでは、Ｓｒ錯体及びＣａ錯体及び遊離の錯体形成化合物が明確に区別され、本発明の３種の錯体形成化合物のＳｒ結合能力が、下記のように、式（ＸＩ）で表されるＤｅｃｏｒｐｏｒｏｌの能力を凌駕することを示している。

【表４】

錯体形成化合物	Sr^{2+}／Ca^{2+}比
(P-1)	1.25
(P-2)	1.4
(P-3)	1.5
Decorporol (XI)	1.2

【００６２】

式（Ｐ－１）、（Ｐ－２）、（Ｐ－３）で表される遊離の錯体形成化合物のピークは、Ｓｒ錯体のＭＳピークよりもかなり小さい。それらの割合は、Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌの場合に低く、これは、その錯体形成能力が悪いことを示している。従って、Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌのかなりの量が錯体化合物を形成せず、バラストとして身体に負担をかける。

【００６３】

測定の間に、Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌの特性である脱炭酸反応も示された。各種の金属イオンを使用した実験は、本発明の（Ｐ－３）の化合物が、生理学的に重要な金属（$Ｚｎ^{2+}$、$Ｆｅ^{2+}$、$Ｃａ^{2+}$）よりも著しく良好に、毒性金属（$Ｓｒ^{2+}$、$Ｓｎ^{2+}$、$Ｐｄ^{2+}$）を結合することを示した。Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌの挙動は同様ではあるが、スズ及びパラジウムを結合することは明らかに劣っており、この場合、脱炭酸化されたＤｅｃｏｒｐｏｒｏｌの量はかなり大きく、一方、式（Ｐ－３）の化合物は脱炭酸しない。

【００６４】

Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌは、ＣａイオンよりもＺｎイオンを結合し、これにより、Ｚｎイオンの危険程度への減少につながる。

【００６５】

式（Ｐ－３）で表される化合物及びＤｅｃｏｒｐｏｒｏｌのイオン結合能力は、下記の

とおりである。

【表５】

	(P−3)化合物のM^{2+}/Ca^{2+}比	DecorporolのM^{2+}/Ca^{2+}比
Sr	1.5	1.2
Cu	1.1	1.2(+1.5)
Zn	ca. 0	8(+4)*
Fe	ca. 0	-
Sn	100	22
Pd	29	20(+29+40)*

＊：脱炭酸フラグメントのピークを括弧内に示す。

【００６６】

式（Ｐ－１）、（Ｐ－２）及び（Ｐ－３）で表される化合物の代謝特性は、側鎖の完全又は部分切断が、アミノ酸又はヒドロキシル酸（身体中に既に存在する）を放出するものであるため、多分に良好である。さらに、式（Ｐ－１）、（Ｐ－２）及び（Ｐ－３）で表される錯体形成化合物の溶解性は、より極性の基のため、Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌと比べて良好である。

【００６７】

従って、本発明による組成物は、治療を必要とする患者の身体から毒性金属を除去することに適しており、一方、銅、亜鉛及びカルシウムのような必須の金属イオンは、身体からは排泄されない。

【００６８】

本発明の他の態様は、通常のキャリヤー以外に、有効成分として、一般式（Ｉ）（ここで、R^1及びR^2の意義は上述の定義のとおりである）で表される化合物及びその薬学上許容される塩及び／又は錯体を含んでなる医薬組成物にある。

【００６９】

本発明の最も有利な具体例は、有効成分として、（Ｐ－１）、（Ｐ－２）又は（Ｐ－３）の化合物、又はその塩及び／又は錯体を含んでなる。本発明の有利な具体例によれば、医薬組成物は、有効成分０．０１～９５質量％、好ましくは、１～５０質量％、実用的には、５～３０質量％を含有する。

【００７０】

本発明による医薬組成物は、経口、非経口、直腸内又は局所治療に適している。医薬組成物は、固状又は液状であり、かつ経口、非経口、直腸内又は局所治療に適する。

【００７１】

経口用固状組成物は、粉末、カプセル、錠剤、フィルムコート錠、マイクロカプセルであり、キャリヤー結合剤として、例えば、ゼラチン、ソルビトール、ポリビニルピロリドン等、乳糖、グルコース、デンプン、リン酸カリウム等のような希釈剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等のような打錠補助剤、ラウリル硫酸ナトリウム等の湿潤剤を含有する。経口用液状組成物は、溶液、懸濁液又はエマルジョンであり、キャリヤー懸濁化剤として、例えば、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース等、ソルビタンオレイン酸モノエステル等の乳化剤；水、オイル、グリセリン、プロピレングリコール、エタノールのような溶媒；ｐ－ヒドロキシ安息香酸メチル又はプロピルエステル等のような保存料を含有する。非経口組成物は、一般に、有効成分の殺菌溶液である。上記の他の医薬処方は公知であり、例えば、ハンドブックＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８版、Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏ．，イーストン，米国（１９９０）を参照できる。

【００７２】

多くのケースでは、医薬組成物は、単位投与剤形を含有する。大人の患者についての代表的な日用量は、体重１ｋｇ当たり、一般式（Ｉ）で表される化合物又はその薬学上活性

な塩及び／又は錯体０．１～３０００ｍｇである。日用量は、１回で又は数回に分けて投与される。用量は、いくつかの要因に左右され、医師によって決定される。

【００７３】

一般式（Ｉ）で表される化合物又はその塩及び／又は錯体、及び１以上のキャリヤーを含んでなる医薬組成物は、有効成分及び１以上のキャリヤーを混合し、ついで、混合物を公知の様式で医薬組成物に形成することによって調製される。好適な方法は、文献から、例えば、上述のハンドブックＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓから公知である。

【００７４】

本発明の利点は、一般式（Ｉ）で表される化合物が、Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌよりも強力にパラジウム、ストロンチウム、スズ、鉛のような毒性金属を結合し、これにより、有効用量を低減でき、身体の排出系の負担も小さいことにある。

【００７５】

一般式（Ｉ）で表される化合物の水溶性は、従来公知の化合物の水溶性よりも良好である。より高い濃度の輸液を調製することができ、必要量の化合物を、該化合物を必要とする者に、より迅速に投与することができる。

【００７６】

一般式（Ｉ）で表される化合物の塩は、容易に調製、精製され、従来技術によるこれらの化合物の中性形よりも安定である。

【００７７】

本発明による一般式（Ｉ）で表される化合物の代謝の間に、ヒドロキシ酸及びアミノ酸が形成されるが、これらは毒性ではない。

【００７８】

テストによれば、これらは、Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌよりも、有害なイオンを効果的に結合する。

【００７９】

大惨事のマネージメントに関して、少量の化合物を保管しておくことが要求されるのみである。

【００８０】

本発明を、特に、下記の実施例において詳述するが、本発明の範囲は、これら実施例に限定されない。

【００８１】

図面において、ＨＰＬＣ－ＭＳ装置にて測定した、本発明の錯体化合物及びＤｅｃｏｒｐｏｒｏｌ（ＸＩ）の金属イオン結合特性を示す。

【００８２】

下記の実施例では、その調製及びテストを詳細に示すが、特許請求の範囲は、実施例に限定されない。

【００８３】

一般的方法

生成物の反応過程及び分析実験を追跡するため、ＡＧＩＬＥＮＴ　１２００　ＨＰＬＣ装置を使用した。この装置は、通常のＵＶ検出器以外に、ＡＧＩＬＥＮＴ　６１４０　Ｑｕａｄｒｕｐｏｌ　ＭＳ検出器を具備する。化合物の構造を、ＢＲＵＫＥＲ　ＡＶＡＮＣＥ　４００ＭＨｚ　ＮＭＲ装置を使用して同定した。生成物の精製のため、２種の異なる方法を使用した。多量で調製した保護基を有する化合物については、通常のシリカ（Ｋｉｅｓｅｌゲル６０；０．０６３～０．１００ｍＭ）１２０ｇを収容するカラムでの自動化フラッシュクロマログラフィーにより精製した。ジクロロメタンを使用して、化合物の３倍の容量を有するシリカゲル表面にサンプルを蒸発乾固させた。処理の間、溶離剤として使用したヘプタン及び酢酸エチルの割合を、予め書き込んだグラディエントプログラム（物質毎に異なる）に従って変化させた。検出のために、ＵＶ検出器を使用した。中間体を最終的に精製するために、ＵＶ検出器を備えた分取ＨＰＬＣを使用した。使用した２５０

×５０ｍｍＨＰＬＣカラムに、１０μｍＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ　ＧＥＭＩＮＩの逆転相パッキングを充填した。

【００８４】

調製例

合成ルートＡ

【００８５】

［実施例Ａ．１．］

２－（２－クロロ－アセチルアミノ）－マロン酸ジメチルエステル（Ｉ－１）（一般式ＩＩ／Ａ）の調製

アセトニトリル２００ｍｌ中に、トリエチルアミン２０．５８ｍｌの存在下、アミノマロン酸ジメチル塩酸塩１８．３ｇを懸濁させ、激しく撹拌しながら、１０分間で、クロロアセチルクロリド１２．０７ｍｌを一滴ずつ添加した。さらに１０分間、混合物を撹拌し、ついで、蒸発させ、酢酸エチル（３００ｍｌ）及び飽和炭酸ナトリウム溶液（１００ｍｌ）の混合物に溶解した。有機相を、飽和炭酸ナトリウム溶液１００ｍｌで１回、ついで、飽和塩化ナトリウム溶液５０ｍｌで２回洗浄し、ついで、硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過し、酢酸エチルで洗浄し、真空蒸発させた。生成物は２１．１ｇであった（白色の結晶性生成物９０．１％）。

【００８６】

［実施例Ａ．２．］

２－［２－（１６－｛［（ビス－メトキシカルボニル－メチル）－カルバモイル］－メチル｝－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル）－アセチルアミノ］－マロン酸ジメチルエステル（Ｉ－２）（一般式ＶＩＩ）の調製

アセトニトリル１５０ｍｌ中に、Ｋｒｉｐｔｏｆｉｘ（Ｘ）５．０ｇ、２－（２－クロロ－アセチルアミノ）－マロン酸ジメチルエステル（Ｉ－１）１０．４６ｇ及び炭酸カリウム５．２６ｇを懸濁させ、激しく撹拌しながら、８０℃に３日間維持した。反応の進行をＨＰＬＣ－ＭＳによって監視した。変化率が７０％に達した後、反応混合物を蒸発させ、酢酸エチル２００ｍｌ及び飽和炭酸ナトリウム溶液６０ｍｌの混合物に溶解した。有機相を、飽和炭酸ナトリウム溶液６０ｍｌで１回、ついで、飽和塩化ナトリウム溶液５０ｍｌで洗浄し、ついで、硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過し、酢酸エチルで洗浄し、真空蒸発させた。粗製の生成物は１６ｇであった。粗製の生成物を、シリカ上で、ＤＣＭ（ジクロロメタン）／ＭｅＯＨ混合物にて精製した。得られた生成物は５．２ｇ（白色のオイル、４０．４％）。

【００８７】

［実施例Ａ．３．］

２－（２－｛１６－［（ジカルボキシメチル－カルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－マロン酸四リチウム塩（（Ｐ－１）＊４Ｌｉ$^{+}$）（一般式Ｉ）の調製

メタノール５０ｍｌ中に、激しく撹拌しながら、実施例Ａ．２．に従って調製した式（Ｉ－２）の化合物５．０ｇ、及びＬｉＯＨ１．４９ｇを懸濁させ、６８℃に１時間維持した。反応の進行をＨＰＬＣ－ＭＳによって監視した。反応混合物を蒸発させ、残渣をエーテル中に懸濁させ、濾過した。生成物は４．５ｇであった（褐色の粗製生成物）。粗製生成物を、分取ＨＰＬＣにて、ＭｅＣＮ／水混合物で精製した。得られた溶液を凍結乾燥した。このようにして、題記生成物３．９ｇを得た（灰白色の生成物、７０％）。

【００８８】

［実施例Ａ．４．］

２－（２－｛１６－［（ジカルボキシメチル－カルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－マロン酸二リチウムカルシウム塩（（Ｐ－１）＊２Ｌｉ$^{+}$＊Ｃａ$^{2+}$）（一般式Ｉ）の調製

メタノール５０ｍｌ中に、実施例Ａ．３．に従って調製した式（（Ｐ－１）＊４Ｌｉ）の化合物３．０ｇ、及び炭酸カルシウム２．４８ｇを懸濁させ、激しく撹拌しながら、５０℃に１時間維持した。生成物を濾取し、乾燥した。生成物は、３．６ｇであった（褐色、９０％）。

【００８９】

［実施例Ａ．５．］

２－（２－｛１６－［（ジカルボキシメチル－カルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－マロン酸二塩酸塩（（Ｐ－１）＊２ＨＣｌ）（一般式Ｉ）の調製

エーテル２０ｍｌ中に、実施例Ａ．３．に従って調製した式（（Ｐ－１）＊４Ｌｉ）の化合物１．２ｇを懸濁し、激しく撹拌しながら、ＨＣｌを含有するジオキサン１．２ｍｌを添加した。沈殿した生成物を濾取し、エーテルにて洗浄し、乾燥した。このようにして、題記の強い吸湿性の生成物１．２ｇを得た（収率：８５％）。

【００９０】

［実施例Ａ．６．］

２－（２－｛１６－［（ジカルボキシメチル－カルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－マロン酸二カルシウム塩（（Ｐ－１）＊Ca^{2+}）（一般式Ｉ）の調製

メタノール１０ｍｌ中に、実施例Ａ．５．に従って調製した式（（Ｐ－１）＊２ＨＣｌ）の化合物０．４ｇ及び炭酸カルシウム０．５ｇを懸濁し、激しく撹拌しながら、５０℃に１時間維持した。沈殿した生成物を濾取し、エーテルにて洗浄し、乾燥した。このようにして、題記の灰白色の結晶性生成物０．６ｇを得た。

【００９１】

類似する合成法を使用して、下記の誘導体を、下記の収率で調製した。

【表６】

符号	化学名	収率
(P-1)* 4 Li^+	2-(2-{16-[(ジカルボキシメチル-カルバモイル)-メチル]-1,4,10,13-テトラオキサ-7,16-ジアザシクロオクタデカン-7-イル}-アセチルアミノ)-マロン酸四リチウム塩	25.4%
(P-1) * 2 Li^+ *Ca^{2+}	2-(2-{16-[(ジカルボキシメチル-カルバモイル)-メチル]-1,4,10,13-テトラオキサ-7,16-ジアザシクロオクタデカン-7-イル}-アセチルアミノ)-マロン酸二リチウムカルシウム塩	19.1%
(P-2) * 4 Li^+	2-(2-{16-[(1,2-ジカルボキシ-エチルカルバモイル)-メチル]-1,4,10,13-テトラオキサ-7,16-ジアザシクロオクタデカン-7-イル}-アセチルアミノ)-コハク酸四リチウム塩	29.5%
(P-3) * 4 Li^+	2-(2-{16-[(1,3-ジカルボキシ-プロピルカルバモイル)-メチル]-1,4,10,13-テトラオキサ-7,16-ジアザシクロオクタデカン-7-イル}-アセチルアミノ)-グルタル酸四リチウム塩	32.3%

【００９２】

合成ルートＢ

［実施例Ｂ．１．］

（１６－３級－ブトキシカルボニルメチル－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル）－酢酸３級－ブチルエステル（Ｉ－７）（一般式Ｖ）の調製

アセトニトリル１５０ｍｌ中に、Ｋｒｉｐｔｏｆｉｘ（Ｘ）５．０ｇ、ブロモ酢酸３級－ブチルエステル８．１８ｇ及び炭酸カリウム５．２６ｇを懸濁させ、ついで、激しく撹拌しながら、８０℃に２日間維持した。反応の進行をＨＰＬＣ－ＭＳによって監視した。変化率が１００％に達した後、反応混合物を蒸発させ、酢酸エチル２００ｍｌ及び飽和炭

酸ナトリウム溶液６０ｍｌの混合物に溶解した。有機相を、飽和炭酸ナトリウム溶液６０ｍｌで１回、飽和塩化ナトリウム溶液５０ｍｌで洗浄し、ついで、硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過し、酢酸エチルで洗浄し、真空蒸発させた。粗製の生成物６．６ｇを得た。粗製の生成物を、シリカ上で、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ混合物にて精製した。このようにして、題記の白色のオイル５．６ｇを得た（収率：６０．２％）。

【００９３】

［実施例Ｂ．２．］

（１６－カルボキシメチル－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル）－酢酸二塩酸塩（（Ｉ－８）＊２ＨＣｌ）（一般式ＶＩ）の調製

ジクロロメタン（ＤＣＭ）７０ｍｌ中に、実施例Ｂ．１．に従って調製した式（Ｉ－７）の３級ブチル誘導体５．６ｇを溶解し、激しく撹拌しながら、溶液に、トリフルオロ酢酸５０ｍｌを添加した。混合物を、室温に１時間維持した。反応の進行をＨＰＬＣ－ＭＳによって監視した。変化率が１００％に達した後、反応混合物を蒸発乾固させた。残渣を水１００ｍｌにて希釈し、１Ｎ塩酸溶液５ｍｌを添加し、ついで、凍結乾燥した。このようにして、題記のオイル状生成物４．２ｇを得た。

【００９４】

［実施例Ｂ．３．］

２－［２－（１６－｛［（ビス－エトキシカルボニル－メチル）－カルバモイル］－メチル｝－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル）－アセチルアミノ］－マロン酸ジエチルエステル（Ｉ－９）（一般式ＶＩＩ）の調製

ジメチルホルムアミド２０ｍｌ中に、実施例Ｂ．２．に従って調製した化合物（（Ｉ－８）＊２ＨＣｌ）１．０ｇを溶解し、ジイソプロピルエチルアミン１．１４ｇの存在下、混合物に、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）ウラニウムテトラフルオロボラート（ＴＢＴＵ）１．４２ｇを添加した。３０分間撹拌した後、混合物に、式（Ｉ－４）のジエチル－１－アミノマロネート０．８５ｇを添加し、室温において、撹拌をさらに１日続けた。反応の進行をＨＰＬＣ－ＭＳによって監視した。変化率が８０～９０％に達した後、反応混合物を蒸発させ、分取ＨＰＬＣにて精製し、ついで、凍結乾燥した。このようにして、題記生成物４．４ｇを得た。

ＮＭＲ　１Ｈ（ｐｐｍ）：１．１９（ＯＥｔ，１２Ｈ，ｔ，７．０Ｈｚ）、２．７６（ＮＣＨ２，８Ｈ，ｔ，５．６Ｈｚ）、３．２０（ＮＣＨ２ＣＯ，４Ｈ，ｓ）、３．５３（ＯＣＨ２，１６Ｈ，ｍ）、４．１５（ＯＥｔ，８Ｈ，ｑ，７Ｈｚ）、５．０５（ＣＨ，２Ｈ，ｄ，４Ｈｚ）、８．４２（ＮＨ，２Ｈ，ｄ，４Ｈｚ）

ＨＰＬＣ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：６９３．１Ｄａ

【００９５】

［実施例Ｂ．４．］

２－（２－｛１６－［（ジカルボキシメチル－カルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－マロン酸四リチウム塩（（Ｐ－１）＊４Ｌｉ$^{+}$）（一般式Ｉ）の調製

エタノール２０ｍｌ中に、実施例Ｂ．３．に従って調製した式（Ｉ－９）のエチルエステル化合物０．６ｇを溶解し、混合物に水酸化リチウム０．１６ｇを添加し、４０℃において３０分間撹拌した。反応の進行をＨＰＬＣ－ＭＳによって監視した。反応混合物を蒸発させ、水にて希釈し、ついで、凍結乾燥した。このようにして、題記生成物０．４ｇを得た。

ＮＭＲ　１Ｈ（ｐｐｍ）：２．７５（ＮＣＨ２，８Ｈ，ｍ）、３．２０（ＮＣＨ２ＣＯ，４Ｈ，ｓ）、３．３０（ＯＣＨ２，１６Ｈ，ｍ）、４．８４（ＣＨ，２Ｈ，ｄ，４Ｈｚ）、８．３８（ＮＨ，２Ｈ，ｄ，４Ｈｚ）

ＨＰＬＣ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：５８１．１Ｄａ

【００９６】

［実施例Ｂ．５．］

２－（２－｛１６－［（１，２－ビス－３級－ブトキシカルボニル－エチルカルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－マロン酸ジ３級－ブチルエステル（Ｉ－１０）（一般式ＶＩＩ）の調製

ジメチルホルムアミド２０ｍｌ中に、実施例Ｂ．２．に従って調製した化合物（（Ｉ－８）＊２ＨＣｌ）１．０ｇを溶解し、ジイソプロピルエチルアミン１．１４ｇの存在下、混合物に、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（ベンゾトリアソール－１－イル）ウラニウムテトラフルオロボラート（ＴＢＴＵ）１．４２ｇを添加した。３０分間撹拌した後、混合物に、式（Ｉ－５）のアスパラギン酸ジ（３級－ブチル）エステル１．２０ｇを添加し、混合物を、室温において、さらに１日撹拌した。反応の進行をＨＰＬＣ－ＭＳによって監視した。変化率が８０～９０％に達した後、反応混合物を、分取ＨＰＬＣにて精製し、ついで、凍結乾燥した。このようにして、題記生成物１２０ｍｇを得た。

ＮＭＲ　１Ｈ（ｐｐｍ）：１．４４（ｔＢｕ，３６Ｈ，ｓ）、２．６５（ＣＨ，２Ｈ，ｍ）、２．７５（ＣＨ２，８Ｈ，ｍ）、３．１６（ＮＣＨ２ＣＯ，４Ｈ，ｓ）、３．３０（ＯＣＨ２，８Ｈ，ｍ）、３．５４（ＯＣＨ２，８Ｈ，ｍ）、４．５２（ＣＨ２，４Ｈ，ｄ）、８．２０（ＮＨ，２Ｈ，ｄ，４Ｈｚ）

ＨＰＬＣ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：８３３．１Ｄａ

【００９７】

［実施例Ｂ．６．］

２－（２－｛１６－［（１，２－ジカルボキシ－エチルカルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－コハク酸塩酸塩（（Ｐ－２）＊２ＨＣｌ）（一般式Ｉ）の調製

ジクロロメタン５ｍｌ中に、実施例Ｂ．５．に従って調製した式（Ｉ－１０）の３級－ブチルエステル１２０ｍｇを溶解し、トリフルオロ酢酸５ｍｌを添加し、ついで、３０分間撹拌した。反応の進行をＨＰＬＣ－ＭＳによって監視した。反応混合物を蒸発し、水で希釈し、１Ｎ塩酸溶液２ｍｌを添加し、ついで、凍結乾燥した。このようにして、題記の化合物６０ｍｇを得た。

ＮＭＲ　１Ｈ（ｐｐｍ）：２．６５（ＣＨ，２Ｈ，ｍ）、２．７５（ＣＨ２，８Ｈ，ｍ）、３．３０（ＯＣＨ２，１２Ｈ，ｍ，水とオーバーラップ）、３．５４（ＯＣＨ２，８Ｈ，ｍ）、４．５（ＣＨ２，４Ｈ，ｄ）、８．１０（ＮＨ，２Ｈ，ｄ，４Ｈｚ）

ＨＰＬＣ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：６０９．１Ｄａ

【００９８】

［実施例Ｂ．７．］

２－（２－｛１６－［（１，３－ビス－３級－ブトキシカルボニル－プロピルカルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－アスパラギン酸ジ３級－ブチルエステル（Ｉ－１３）（一般式ＶＩＩ）の調製

ジメチルホルムアミド２０ｍｌ中に、実施例Ｂ．２．に従って調製した式（（Ｉ－８）＊２ＨＣｌ）の化合物１．０ｇを溶解し、ジイソプロピルエチルアミン１．１４ｇの存在下、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（ベンゾトリアソール－１－イル）ウラニウムテトラフルオロボラート（ＴＢＴＵ）１．４２ｇを添加した。３０分間撹拌した後、混合物に、式（Ｉ－６）のグルタミンン酸ジ（３級－ブチル）エステル１．２６ｇを添加し、室温において１日撹拌した。反応の進行をＨＰＬＣ－ＭＳによって監視した。変化率が８０～９０％に達した後、反応混合物を、分取ＨＰＬＣにて精製し、ついで、凍結乾燥した。このようにして、題記生成物８００ｍｇを得た。

ＮＭＲ　１Ｈ（ｐｐｍ）：１．４４（ｔＢｕ，３６Ｈ，ｓ）、１．３２（ＣＨ２，２Ｈ，ｍ）、１．９７（ＣＨ２，２Ｈ，ｍ）、２．２３（ＣＨ，２Ｈ，ｍ）、２．７２（ＣＨ２，８Ｈ，ｍ）、３．１１（ＮＣＨ２ＣＯ，４Ｈ，ｓ）、３．３０（ＯＣＨ２，８Ｈ，ｍ，水中）、３．５３（ＯＣＨ２，８Ｈ，ｍ）、４．１８（ＣＨ２，２Ｈ，ｍ）、７．９３

（ＮＨ，２Ｈ，ｄ，４Ｈｚ）
ＨＰＬＣ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：８６１．１Ｄａ
【００９９】
［実施例Ｂ．８．］
２－（２－｛１６－［（１，３－ジカルボキシ－プロピルカルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－グルタル酸二塩酸塩（（Ｐ－３）＊２ＨＣｌ）（一般式Ｉ）の調製
ジクロロメタン５ｍｌ中に、実施例Ｂ．７．に従って調製した式（Ｉ－８）の３級－ブチルエステル化合物８００ｍｇを溶解し、混合物に、トリフルオロ酢酸５ｍｌを添加し、室温において３０分間撹拌した。反応の進行をＨＰＬＣ－ＭＳによって監視した。反応混合物を蒸発し、水にて希釈し、１Ｎ塩酸２ｍｌを添加し、ついで、凍結乾燥した。このようにして、題記生成物４２０ｍｇを得た。
ＮＭＲ　１Ｈ（ｐｐｍ）：１．３４（ＣＨ２，２Ｈ，ｍ）、２．０２（ＣＨ２，２Ｈ，ｍ）、２．２３（ＣＨ，２Ｈ，ｍ）、３．１～３．５（ＯＣＨ２，２４Ｈ，ｍ）、４．０５（ＣＨ２，２Ｈ，ｍ）、８．００（ＮＨ，２Ｈ，ｄ，４Ｈｚ）、９．５、１３
ＨＰＬＣ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：６３７．０Ｄａ
【０１００】
合成ルートＣ
［実施例Ｃ．１．］
２－（２－｛１６－［（１，２－ビス－ベンジルオキシカルボニル－エチルカルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－コハク酸ジベンジルエステル（Ｉ－１２）（一般式ＶＩＩ）の調製
ジメチルホルムアミド２０ｍｌ中に、実施例Ｂ．２．に従って調製した式（Ｉ－８）＊２ＨＣｌの化合物１．０ｇを溶解し、ジイソプロピルエチルアミン１．１４ｇの存在下、混合物に、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）ウラニウムテトラフルオロボラート（ＴＢＴＵ）１．４２ｇを添加した。３０分間撹拌した後、式（Ｉ－１１）のジベンジルアスパレートトシレート塩１．５６ｇを添加し、混合物を、室温において１日撹拌した。反応の進行をＨＰＬＣ－ＭＳによって監視した。変化率が８０～９０％に達した後、反応混合物を分取ＨＰＬＣにて精製し、ついで、凍結乾燥した。このようにして、題記生成物１１０ｍｇを得た。
ＮＭＲ　１Ｈ（ｐｐｍ）：２．５４（ＣＨ，２Ｈ，ｍ，ＤＭＳＯ中）、２．７５（ＣＨ２，８Ｈ，ｍ）、３．１６（ＮＣＨ２ＣＯ，４Ｈ，ｓ）、３．３０（ＯＣＨ２，８Ｈ，ｍ，水中）、３．５０（ＯＣＨ２，８Ｈ，ｍ）、４．５０（ＣＨ２，４Ｈ，ｄ）、７．４１（Ｐｈ，２０Ｈ，ｍ）、８．２０（ＮＨ，２Ｈ，ｄ，４Ｈｚ）
ＨＰＬＣ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：９７０．２Ｄａ
【０１０１】
［実施例Ｃ．２．］
２－（２－｛１６－［（１，２－ジカルボキシ－エチルカルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－コハク酸（一般式Ｉ）の調製
エタノール１０ｍｌ中に、実施例Ｃ．１．に従って調製した式（Ｉ－１２）のベンジルエステル化合物１１０ｍｇを溶解し、混合物に、Ｐｄ（Ｃ）５０ｍｇを添加した。混合物を、水素４バールの圧力下で、室温において１８時間撹拌した。反応の進行をＨＰＬＣ－ＭＳによって監視した。反応混合物を蒸発した。このようにして、題記生成物１００ｍｇを得た。
ＮＭＲ　１Ｈ（ｐｐｍ）：２．６５（ＣＨ，２Ｈ，ｍ）、２．７５（ＣＨ２，８Ｈ，ｍ）、３．３０（ＯＣＨ２，１２Ｈ，ｍ，水とオーバーラップ）、３．５４（ＯＣＨ２，８Ｈ，ｍ）、４．５（ＣＨ２，４Ｈ，ｄ）、８．１０（ＮＨ，２Ｈ，ｄ，４Ｈｚ）
ＨＰＬＣ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：６０９．１Ｄａ

【０１０２】
［実施例Ｃ．３．］
２－（２－｛１６－［（１，３－ビス－ベンジルオキシカルボニル－プロピルカルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－グルタル酸ジベンジルエステル（Ｉ－１５）（一般式ＶＩＩ）の調製
ジメチルホルムアミド２０ｍｌ中に、実施例Ｂ．２．に従って調製した式（（Ｉ－８）＊２ＨＣｌ）の化合物１．０ｇを溶解し、ジイソプロピルエチルアミン１．１４ｇの存在下、混合物に、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）ウラニウムテトラフルオロボラート（ＴＢＴＵ）１．４２ｇを添加した。３０分間撹拌した後、式（Ｉ－１４）のジベンジルグルタメートトシレート塩１．６ｇを添加し、混合物を、さらに１日撹拌した。反応の進行をＨＰＬＣ－ＭＳによって監視した。変化率が８０～９０％に達した後、反応混合物を分取ＨＰＬＣにて精製し、ついで、凍結乾燥した。このようにして、題記生成物８００ｍｇを得た。
ＮＭＲ　１Ｈ（ｐｐｍ）：１．８２（ＣＨ２，２Ｈ，ｍ）、２．１２（ＣＨ２，２Ｈ，ｍ）、２．５０（ＣＨ，２Ｈ，ｍ，ＤＭＳＯ中）、３．２～３．５（２４Ｈ，水中）、４．１２（ＣＨ２，２Ｈ，ｍ）、４．４４（ＣＨ２，２Ｈ，ｍ）、７．４１（Ｐｈ，２０Ｈ，ｍ）、８．００（ＮＨ，２Ｈ，ｄ，４Ｈｚ）
ＨＰＬＣ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：９９８．２Ｄａ
【０１０３】
［実施例Ｃ．４．］
２－（２－｛１６－［（１，３－ジカルボキシ－プロピルカルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－ペンタン二酸（Ｐ－３）（一般式Ｉ）の調製
ジクロロメタン５ｍｌ中に、実施例Ｃ．３．に従って調製した式（Ｉ－１５）のベンジルエステル化合物８００ｍｇを溶解し、混合物に、トリフルオロ酢酸５ｍｌを添加し、ついで、室温において３０分間撹拌した。反応の進行をＨＰＬＣ－ＭＳによって監視した。反応混合物を蒸発し、水で希釈し、１Ｎ塩酸２ｍｌを添加し、ついで、凍結乾燥した。このようにして、題記生成物５００ｍｇを得た。
ＮＭＲ　１Ｈ（ｐｐｍ）：１．３４（ＣＨ２，２Ｈ，ｍ）、２．０２（ＣＨ２，２Ｈ、ｍ）、２．２３（ＣＨ，２Ｈ，ｍ）、３．１～３．５（ＯＣＨ２，２４Ｈ，ｍ，水中）、４．０５（ＣＨ２，２Ｈ，ｍ）、８．００（ＮＨ，２Ｈ，ｄ，４Ｈｚ）、９．５、１３
ＨＰＬＣ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：６３７．０Ｄａ
【０１０４】
分析実験
金属選択性の測定
Ｃａイオン及びＳｒイオンを錯化する能力及びそれらの間の比を測定するために、いくつかの異なる方法を試みたが、成功しなかった。資料によれば、Ｓｒイオン選択性電極はＣａに関しては選択的ではない。１Ｈ及び１３Ｃスペクトルを使用することによっては、Ｃａ錯体及びＳｒ錯体の間の差異を見つけることはできなかった。Ｃａ核及びＳｒ核はＮＭＲ活性ではないため、これらをテストすることはできなかった。
【０１０５】
Ｃａ－Ｓｒイオン選択性の測定を、ＡＧＩＬＥＮＴ　１２００　ＨＰＬＣを備えたＡＧＩＬＥＮＴ　６１４０　Ｏｃｔａｐｏｌ　質量分析装置（ＭＳ）により行った。陽イオン検出を有するエレクトロスプレー（ＥＳＩ、ＭＭ－ＦＳ）ソフトイオン化装置を使用することによって、イオン化を行った。使用した電界強度は１００００Ｖであった。スプレー温度：２２０℃、フラグメンター：７０、閾値：５００、ステップ幅：０．２Ｄａ、イオン化交換遅延：０ｍｓ、極性交換遅延：３００ｍｓ、ゲイン：１：０、質量範囲：１００～１２００Ｄａ。窒素を使用した。最適化によって、これらのパラメーターを得た。使用したＨＰＬＣカラムは、Ｃ１８パッキング１．８μｍを充填した内径２．１ｍｍを有する

長さ３０mmのＷＡＴＥＲＳ　ＡＣＱＵＩＴＹ　ＵＰＬＣカラムである。注入したサンプルの量は、２～１０μｌの間で異なる。適切なイオン化のために使用した溶離剤は、下記のとおりである。

溶離剤Ａ：水１ｌに溶解したNH_4HCO_3　０．３９５ｇ＋ＭｅＣＮ５０ｍｌ

溶離剤Ｂ：ＭｅＣＮ

【０１０６】

使用した保存溶液の組成

溶液Ａ：０．１Ｍ　Ｃａイオン保存溶液：蒸留水２０ｍｌに無水の$CaCl_2$　２２２．１ｍｇ（２ミリモル）を溶解した。

溶液Ｂ：０．１Ｍ　Ｓｒイオン保存溶液：蒸留水２０ｍｌに$SrCl_2・6H_2O$　５３３．５ｍｇ（２ミリモル）を溶解した。

溶液Ｃ：０．１Ｍ　Ｃｕイオン保存溶液：蒸留水２０ｍｌに$CuSO_4・5H_2O$　５００．０ｍｇ（２ミリモル）を溶解した。

溶液Ｄ：０．１Ｍ　Ｚｎイオン保存溶液：蒸留水２０ｍｌに$ZnCl_2$　２７２．５ｍｇ（２ミリモル）を溶解した。

溶液Ｅ：０．１Ｍ　Ｓｎイオン保存溶液：蒸留水２０ｍｌに$SnCl_2$　３７９．６ｍｇ（２ミリモル）を溶解した。

溶液Ｆ：０．１Ｍ　Ｐｂイオン保存溶液：蒸留水５ｍｌに$Pb(OOCCF_3)_2$　２１７．０ｍｇ（２ミリモル）を溶解した。

溶液Ｇ：０．１Ｍ　Ｆｅイオン保存溶液：蒸留水２０ｍｌに$Fe(NO_3)_2$　３６０．０ｍｇ（２ミリモル）を溶解した。

【０１０７】

本発明による化合物の中から、下記の化合物をテストした。

２－（２－｛１６－［（ジカルボキシメチル－カルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－マロン酸四リチウム塩（（Ｐ－１）＊４Li^+；分析部分では、以下、（Ｐ－１）と称する；（Ｐ－１）＊４Li^+を、実施例Ｂ．４．に従って調製した）

２－（２－｛１６－［（１，２－ジカルボキシ－エチルカルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－コハク酸（（Ｐ－２）、実施例Ｃ．２．に従って調製した）

２－（２－｛１６－［（１，３－ジカルボキシ－プロピルカルバモイル）－メチル］－１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７－イル｝－アセチルアミノ）－ペンタン二酸（（Ｐ－３）、実施例Ｃ．４．に従って調製した）

さらに、式（ＸＩ）のＤｅｃｏｒｐｏｒｏｌを、対照として試験した。

【０１０８】

溶液Ｉ：１．錯体形成保存溶液（１．５ｍＭ）：蒸留水２ｍｌに、化合物（Ｐ－１）＊４Li^+　２．１ｍｇ（３．０１μモル）を溶解した。

溶液ＩＩ：２．錯体形成保存溶液（１．５ｍＭ）：蒸留水２ｍｌに、化合物（Ｐ－２）２．０ｍｇ（２．８９μモル）を溶解した。

溶液ＩＩＩ：３．錯体形成保存溶液（１．５ｍＭ）：蒸留水２ｍｌに、化合物（Ｐ－３）２．２ｍｇ（３．１０μモル）を溶解した。

溶液ＩＶ：４．錯体形成保存溶液（１．５ｍＭ）：蒸留水２ｍｌに、式（ＸＩ）のＤｅｃｏｒｐｏｒｏｌ　ＬＢ－１４５　２．０ｍｇ（３．４μモル）を溶解した。

【０１０９】

標準液の調製

下記の表に従って、Ａ溶液１００μｌ、Ｉ、ＩＩ，ＩＩＩ，ＩＶ溶液１００μｌ及びＢ～Ｇ溶液１００μｌを添加し、このようにして得られたサンプルの量を１ｍｌとし、ついでＨＰＬＣに注入した。

【０１１０】

測定表：標準溶液１～１４の調製

【表７】

No.	１.保存溶液	２.保存溶液	３.保存溶液
1	溶液A 100μl	溶液I 100μl	溶液B 100μl
2	溶液A 100μl	溶液II 100μl	溶液B 100μl
3	溶液A 100μl	溶液III 100μl	溶液B 100μl
4	溶液A 100μl	溶液IV 100μl	溶液B 100μl
5	溶液A 100μl	溶液III 100μl	溶液C 100μl
6	溶液A 100μl	溶液III 100μl	溶液D 100μl
7	溶液A 100μl	溶液III 100μl	溶液E 100μl
8	溶液A 100μl	溶液III 100μl	溶液F 100μl
9	溶液A 100μl	溶液III 100μl	溶液G 100μl
10	溶液A 100μl	溶液IV 100μl	溶液C 100μl
11	溶液A 100μl	溶液IV 100μl	溶液D 100μl
12	溶液A 100μl	溶液IV 100μl	溶液E 100μl
13	溶液A 100μl	溶液IV 100μl	溶液F 100μl
14	溶液A 100μl	溶液IV 100μl	溶液G 100μl

【０１１１】

質量分析測定の結果

Ｄｅｃｏｅｐｏｒｏｌを除く新規な化合物は、ＨＰＬＣクロマトグラムにおいて、前面（t_0＝０．５～０．６分、保持なし）に存在するが、この事実は、質量スペクトル分析テストの結果に影響を及ぼさなかった。Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌによるテストのケースでは、０．７５分の最小保持時間が記録された。ケース毎に、遊離の錯体形成化合物（Ｍ＋H^+ＤＡ）、カルシウム付加物（Ｍ－H^+＋３８Ｄａ）及びストロンチウム錯体（Ｍ－H^+＋８６Ｄａ）を記録した。Ｃａイオン及びストロンチウムイオンの非常に類似した化学特性のため、イオン化の間、これらは同様に挙動することが推測され、従って、Ｃａイオンに対する選択性を、Ｃａ付加物／Ｓｒ付加物の平均質量スペクトルシグナルの比によって決定した。生理学的に重要な毒性金属イオンを測定するケースでは、式（Ｐ－３）の化合物を使用した。対応する金属イオン付加物のシグナルは、常に、母化合物のシグナルから及びＣａ－付加物のシグナルから良好に分離される。

【０１１２】

Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌ（ＸＩ）及びその付加物を使用する場合、重要な脱炭酸生成物（Ｍ－４５＋H^+）を検出し、いくつかのケースでは、ダブル脱炭酸誘導体（Ｍ－９０＋H^+）も検出した。この方法は公知であり、Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌのゆっくりとした脱炭酸をもたらす。モノ脱炭酸及びダブル脱炭酸誘導体は、Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌの主な夾雑物であり、その溶解度は、水中では非常に低く、従って、特定の濃度を越えると、錯体が沈殿する。

【０１１３】

本発明の化合物は、Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌよりも強くストロンチウムイオンと結合する。式（Ｐ－３）の化合物が最も強く、式（Ｐ－１）の化合物が最も弱い。式（Ｐ－３）の化合物は、Ｚｎ及びＦｅの必須のイオンと結合しないが、Ｃａイオンよりもわずかに強くＣｕイオンと結合する。式（Ｐ－３）の化合物は、観察したＳｎ及びＰｂの毒性金属イオンと非常に強く結合する。新規な化合物は、身体から非常に効果的に毒性金属イオンを排出でき、一方で、生理学的に重要なイオンを排出しないため、非常に重要な結果である。Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌの効果は、２つの例外があるが、同様である。Ｚｎイオンのケースにおいてのみ、良好な結合が認められる（これは、ＥＤＴＡに類似する構造の結果である）。Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌは、式（Ｐ－３）の化合物よりもわずかに強くＣｕイオンと結合するが、この差は著しくはない。しかし、Ｐｂイオンのケースでは、非常に強力な脱炭酸プロセスが存在することが注目されなければならない。質量スペクトルテストでは、モ

ノ脱炭酸誘導体のシグナルだけでなく、ダブル脱炭酸誘導体のシグナルも、Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌ－Ｐｂ錯体のシグナルよりも高い。恐らく、Ｐｂイオンのルイス酸効果の結果であり、従って、生理学的条件下でも、顕著な分解を招くことができる。

【０１１４】

錯体形成化合物（Ｐ－１）、（Ｐ－２）、（Ｐ－３）のＳｒイオン結合能力

【表８】

化合物	Sr^{2+}／Ca^{2+}比
(P-1)	1.25
(P-2)	1.4
(P-3)	1.5
Decorporol	1.2

【０１１５】

化合物（Ｐ－３）及びＤｅｃｏｒｐｏｒｏｌのイオン結合能力

【表９】

	(P-3)化合物のM^{2+}／Ca^{2+}比	DecorporolのM^{2+}／Ca^{2+}比
Sr	1.5	1.2
Cu	1.1	1.2(+1.5)
Zn	ca. 0	8(+4)*
Fe		-
Sn	100	22
Pd	29	20(+29+40)*

＊：脱炭酸フラグメントのピークを括弧内に示す。

【０１１６】

まとめ

１．式（Ｐ－１）、（Ｐ－２）及び（Ｐ－３）の錯体形成化合物は、Ｃａイオンよりも強くＳｒイオンと結合する。

２．式（Ｐ－２）及び（Ｐ－３）の錯体形成化合物は、Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌよりも強くＳｒイオンと結合する。

３．式（Ｐ－１）、（Ｐ－２）及び（Ｐ－３）の遊離錯体形成化合物のＳＭシグナルは、対応するＳｒ錯体のシグナルよりも著しく低い。Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌの場合には、比が悪く、これは、その悪い錯体形成能力を示している。

４．Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌの脱炭酸（正常な状況でも生ずる）は、その錯体形成能力を悪化させる。式（Ｐ－１）、（Ｐ－２）及び（Ｐ－３）の錯体形成化合物の場合には、それらの化学構造のため、同様の脱炭酸は不可能である。

５．式（Ｐ－３）の錯体形成化合物は、検査した毒性金属イオン（Sr^{2+}、Sn^{2+}、Pb^{2+}）と結合し、その後、生理学的に重要な金属イオン（Zn^{2+}、Fe^{2+}、Ca^{2+}）と結合する。Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌは同様の挙動を示すが、ただし、Ｃａよりも強くＺｎの必須金属イオンと結合し、危険である。

６．式（Ｐ－３）の錯体形成化合物は、Ｃａイオンよりも良好にCu^{2+}イオンとわずかに結合し、これは、恐らく、身体におけるＣｕイオン貯留を危険な状態にするものではないが、式（Ｐ－３）の化合物は、中毒の場合の余分な量のＣｕイオンの排出に適している。

７．式（Ｐ－１）、（Ｐ－２）及び（Ｐ－３）の錯体形成化合物の代謝特性は、側鎖が部分的に又は完全に開裂する際には、既に身体中に存在するようなアミノ酸が生成するため、かなり良好である。

８．極性官能基のため、式（Ｐ－１）、（Ｐ－２）及び（Ｐ－３）の錯体形成化合物の溶解度は、Ｄｅｃｏｒｐｏｒｏｌの溶解度よりも良好である。

【図１－Ａ】

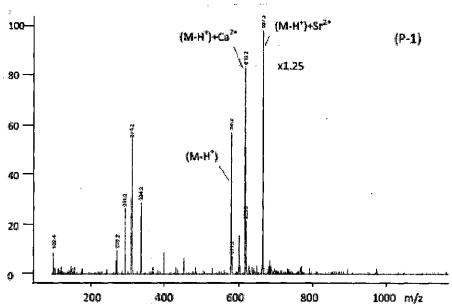


Figure 1-A

【図１－Ｂ】

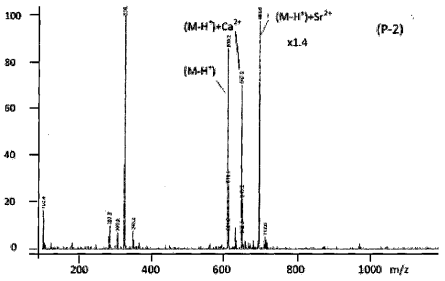


Figure 1-B

【図２－Ａ】

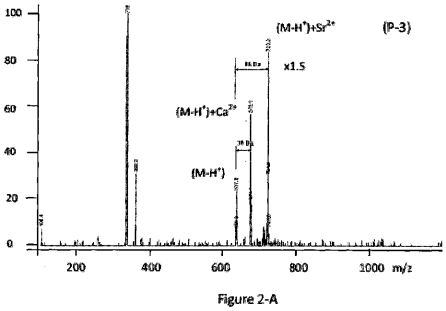


Figure 2-A

【図２－Ｂ】

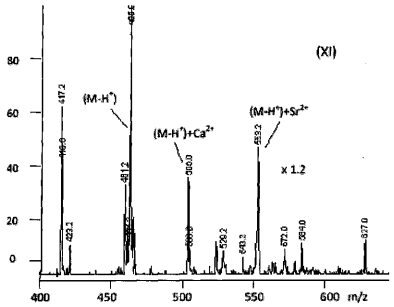


Figure 2-B

【図３－Ａ】

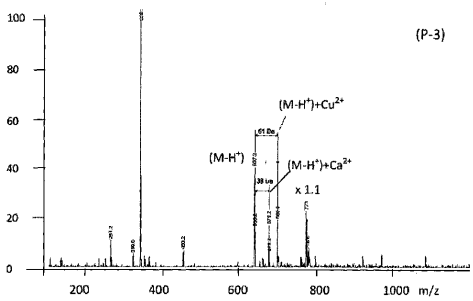


Figure 3-A

【図３－Ｂ】

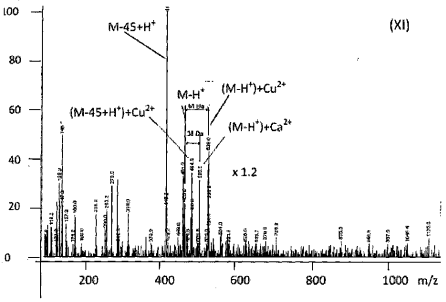


Figure 3-B

【図４－Ａ】

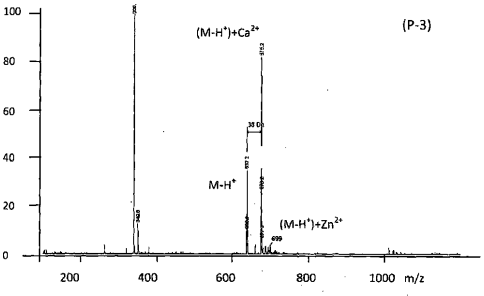


Figure 4-A

【図４－Ｂ】

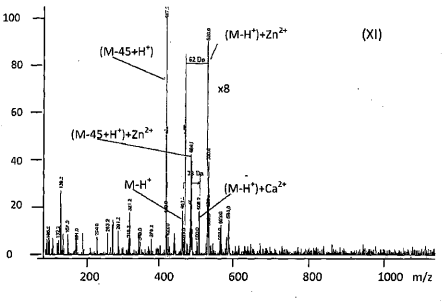


Figure 4-B

【図５－Ａ】

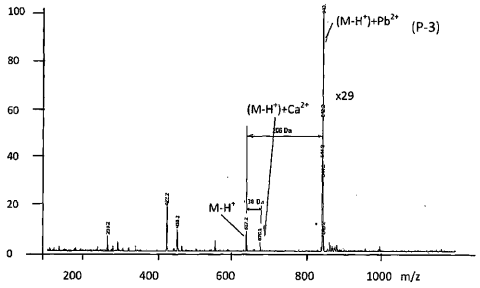


Figure 5-A

【図５－Ｂ】

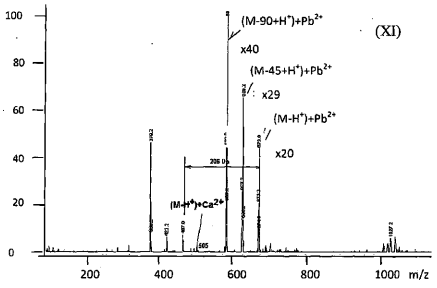


Figure 5-B

【図６－Ａ】

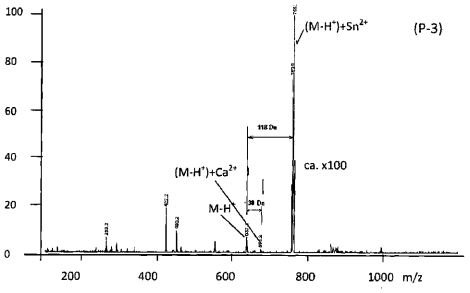


Figure 6-A

【図６－Ｂ】

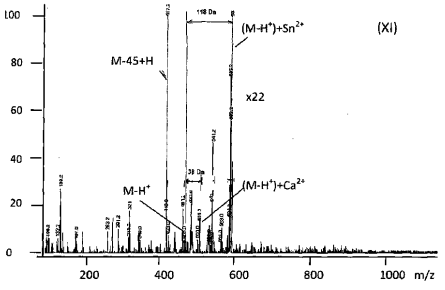


Figure 6-B

【図７－Ａ】

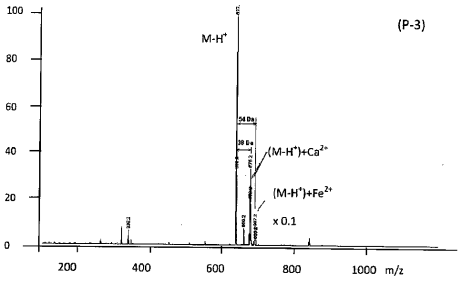


Figure 7-A

フロントページの続き

(72)発明者　ゾルターン　ムチ
ハンガリー国　ハー‐１１６４　ブダペスト　ツィンケ　４６
(72)発明者　アンドレア　ナールツィス　コツカーシュ
ハンガリー国　ハー‐１０９５　ブダペスト　ティノーディ　シェベスチェーン　ウッツア　４６　エン　１

審査官　杉江　渉

(56)参考文献　特表平０４－５０５６２６（ＪＰ，Ａ）
Anal. Chem., ２０００年, Vol.72, p.5516-5519
JCCCAT, １９９３年, No.6, p.574-575
Inorg. Chem., ２０１１年, Vol.50, p.3772-3784
Eur. J. Org. Chem., １９９８年, p.1705-1708
Chem. Commun., ２００４年, p.438-439

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ　２０１／００　－　５２１／００
Ａ６１Ｋ　３１／００　－　３１／８０
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）