

腎臓において、Gd-DTPA（マグネビスト、日本シェーリング社製）は投与後しばらくすると信号強度が弱くなる。一方、Gd-DTPA-DETA-D2-4Sugar は5分後に信号強度のピークを迎え、その後ゆっくりと信号強度が弱くなる。これは、Gd-DTPA（マグネビスト、日本シェーリング社製）は腎臓によって速やかに代謝されるが、Gd-DTPA-DETA-D2-4Sugar は腎臓での代謝が遅く血管内に留まっていることが示唆された。

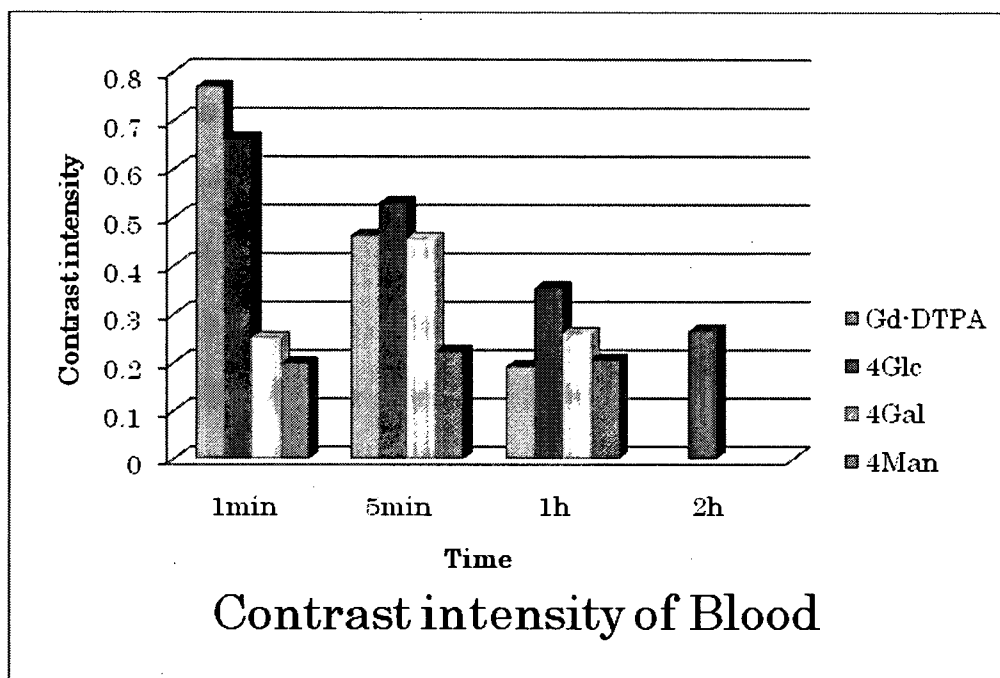


Fig. 2-2-54

血管において、Gd-DTPA（マグネビスト、日本シェーリング社製）は投与1分後の信号強度が最も強く、その後すぐに信号強度が弱くなる。一方 Gd-DTPA-DETA-D2-4Sugar の Gd-DTPA-DETA-D2-4Gal(OH) (9) と Gd-DTPA-DETA-D2-4Man(OH) (10) の信号強度は弱い、Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH) (8) は投与1分後が最も信号強度が強く、その後ゆっくりと信号強度が弱くなる。このことから、Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH) (8) の血管貯留性が高いことが確認された。

・ Gd-DTPA-EDA-D1-2Sugar (Gd-DTPA-EDA-D1-2Glc(OH) (26), Gd-DTPA-EDA-D1-2Gal(OH) (27), Gd-DTPA-EDA-D1-2Man(OH) (28)) の MR イメージング

調整した Gd-DTPA-EDA-D1-2Sugar (Gd-DTPA-EDA-D1-2Glc(OH) (26), Gd-DTPA-EDA-D1-2Gal(OH) (27), Gd-DTPA-EDA-D1-2Man(OH) (28)) それぞれの MR イメージングを行なった。3.0T 超伝導磁気共鳴画像撮影装置 Signa 3.0T を使用し、撮像には、マウスを用いた。

まず、造影剤投与前の全身像を撮像、ひきつづき Gd-DTPA-糖錯体 (2Sugar) を注入し、1分後、5分後、1時間後、2時間後に撮像を繰り返した (Fig. 2-2-55)。また、撮像した画像より臓器（肝臓、腎臓、血管）ごとの信号強度を算出した (Fig. 2-2-56) (Fig. 2-2-57) (Fig. 2-2-58)。

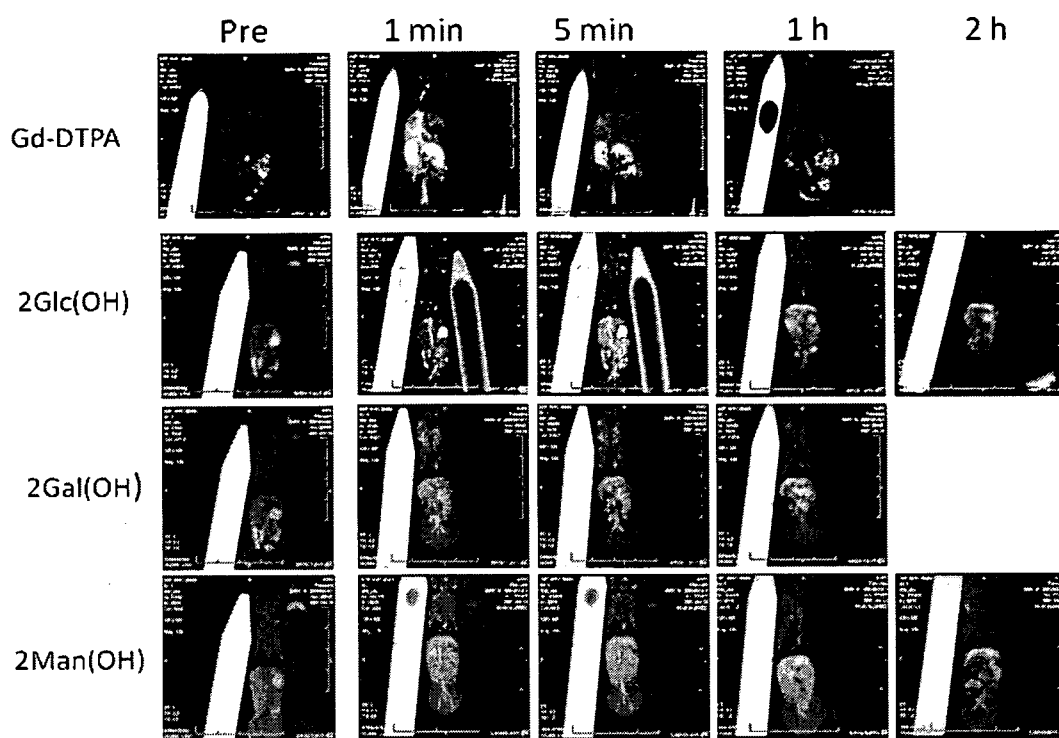


Fig. 2-2-55

Gd-DTPA-EDA-D1-2Sugar の造影効果は Gd-DTPA-DETA-D2-4Sugar の造影効果と似ていた。

Gd-DTPA-EDA-D1-2Glc(OH) (26) と Gd-DTPA-EDA-D1-2Man(OH) (28) は、静脈注射後 1 分後から 5 分後では、大動脈、下大静脈の造影効果が良好であり、肝臓、腎臓の描出も認められた。また 1 時間後において、大動脈、下大静脈の信号増強は低下してくるが、まだ十分な増強効果を残している。肝臓の信号増強や、尿路への排泄をうかがわせる膀胱内の信号増強が認められており、2 時間後には大動脈、下大静脈の信号は目立たなくなり、肝臓、尿路、の信号が目立つようになっている。また、造影剤の尿路からの排泄とともに、肝臓から胆汁中への排泄も推測される。Gd-DTPA-EDA-D1-2Gal(OH) (27) の造影効果は Gd-DTPA-EDA-D1-2Glc(OH) (26) と Gd-DTPA-EDA-D1-2Man(OH) (28) とは似ていたが信号強度、造影時間は劣っていた。

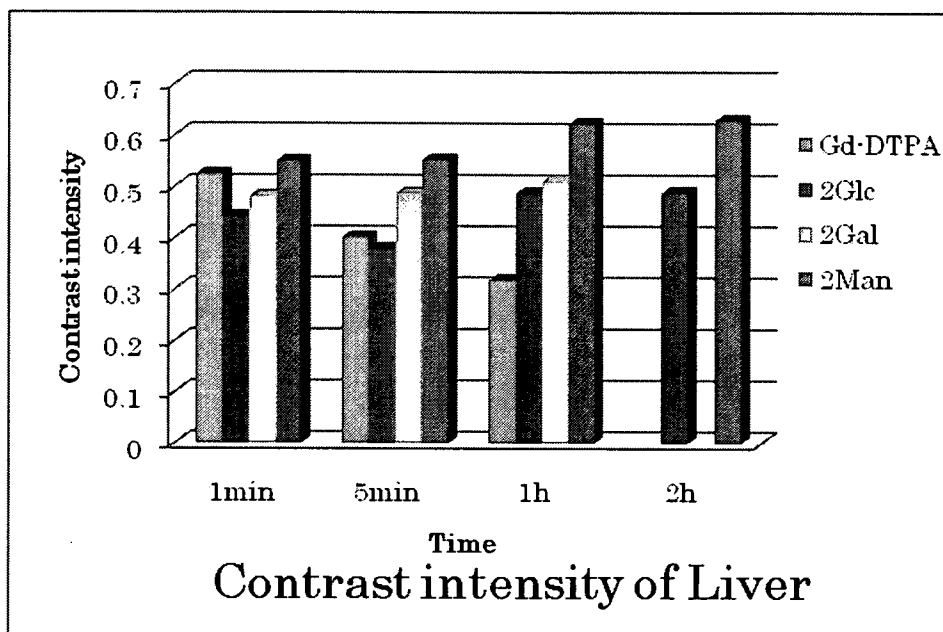


Fig. 2-2-56

肝臓において、Gd-DTPA (マグネビスト、日本シェーリング社製) は、投与1分後の信号強度が最も強くその後徐々に信号強度が弱くなり、Gd-DTPA-EDA-D1-2Sugar は徐々に信号強度が強くなる。これは、Gd-DTPA は徐々に排出されるが、Gd-DTPA-EDA-D1-2Sugar が徐々に肝臓に取り込まれ、肝臓に特異性があることが示唆された。その中でもGd-DTPA-EDA-D1-2Man (OH) (28) が最も良い結果を示した。

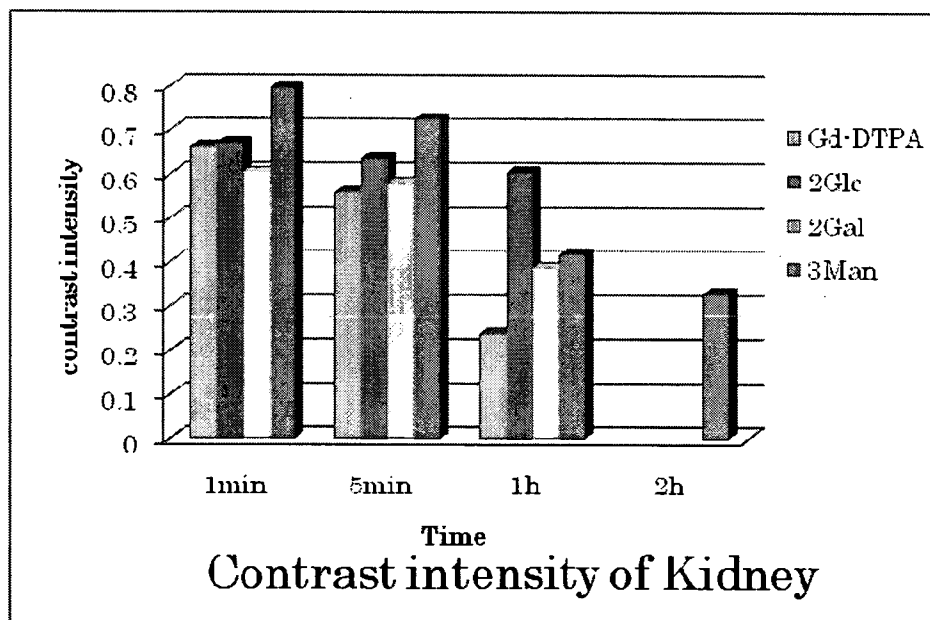


Fig. 2-2-57

腎臓において、Gd-DTPA（マグネビスト、日本シェーリング社製）は投与後しばらくすると信号強度が弱くなるが、Gd-DTPA-EDA-D1-2Sugar は投与後ゆっくりと信号強度が弱くなる。これは、Gd-DTPA（マグネビスト、日本シェーリング社製）は腎臓によって速やかに代謝されるが、Gd-DTPA-DETA-D2-4Sugar は腎臓での代謝が遅く血管内に留まっていることが示唆された。

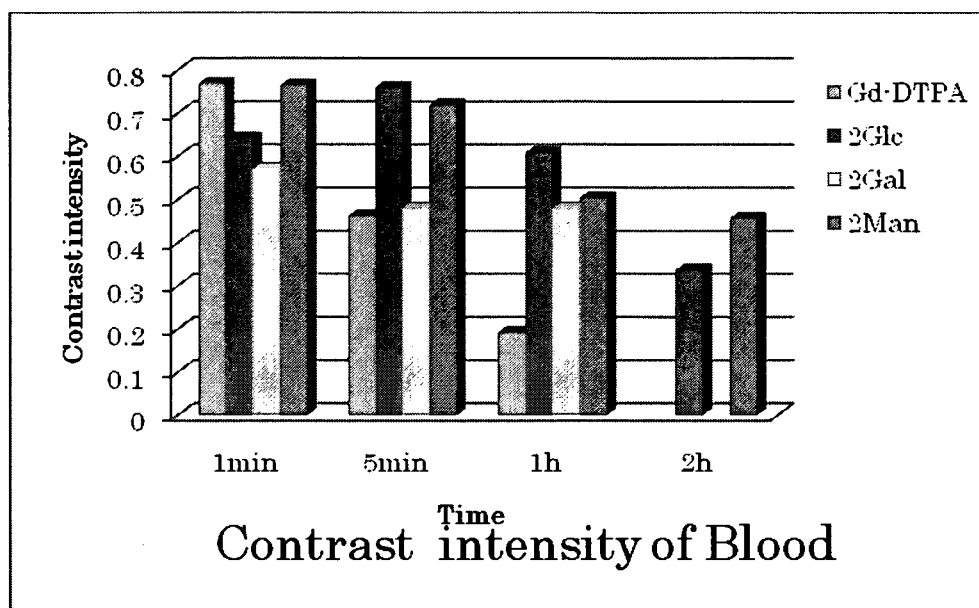


Fig. 2-2-58

血管において、Gd-DTPA（マグネビスト、日本シェーリング社製）は投与1分後の信号強度が最も強く、その後すぐに信号強度が弱くなる。Gd-DTPA-EDA-D1-2Sugar は投与1分後が最も信号強度が強く、その後ゆっくりと信号強度が弱くなる。このことは、Gd-DTPA-EDA-D1-2Sugar (26)の血管貯留性が高いことが確認された。

ガドリニウムは、急性毒性のため、フリーの状態では生体内に存在すると、害をおよぼす危険がある。しかし、本測定において、造影剤の静脈注射後24時間後まで状態を観察したところ少なくとも24時間の観察期間中、実験動物（ラットあるいはマウス）の行動、活動性に異常を認められなかった。

3) 血清中での T1 緩和速度測定

Gd-DTPA-糖錯体の分子量は、腎排泄の臨界分子量 (Ca. 40000) より圧倒的に小さいにも関わらず 2-2-2-4-2 MR イメージングにおいて Gd-DTPA-糖錯体は投与後腎臓からの排出が遅く、血管貯留性が高いことが確認された。これは血中において血液中のたんぱく質との相互作用があると示唆された。そこで、血清中で造影剤の T1 緩和速度測定を行うことで、Gd-DTPA-糖錯体と血液の関連性を見た (Fig. 2-2-59)。

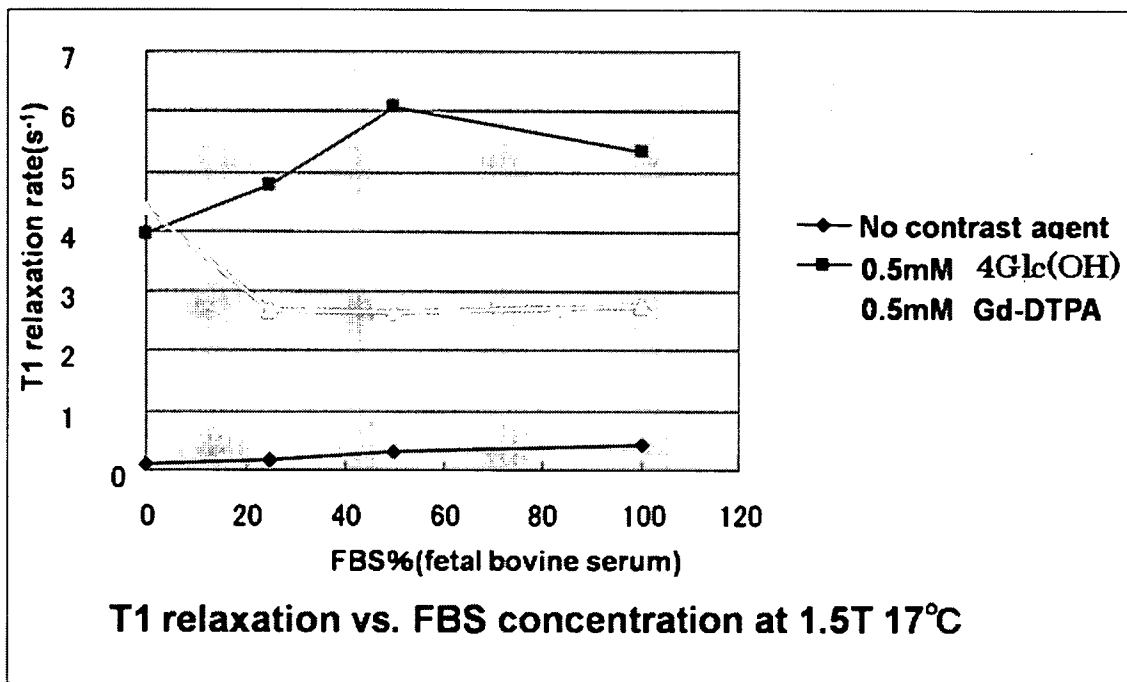


Fig. 2-2-59

市販されている Gd-DTPA は血清中では T1 relaxation-rate が低く Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH) (8) では血清中で T1 relaxation-rate の向上が見られた。大きな分子(ポリエチレングリコール、デンドリマー、デキストリン等)と結合した造影剤は、緩和率や造影効果が上がるという報告がある⁸⁾⁻¹³⁾。Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH) (8) は血中において、末端の糖分子が血中のたんぱく質と結合するため T1 relaxation-rate の向上が見られたと考察され、また Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH) (8) は、比較的小さい分子量にも関わらず血管貯留性を示したのは、造影剤が巨大な分子量のたんぱく質と結合しているため血管や腎臓から漏出しにくいためと考察された。

2-2-3 実験方法

2-2-3-1 機器および試薬

・ 機器

元素分析：Perkin-Elmer-240

FT-IR：JASCO FT/IR-410 赤外分光計

NMR：JEOL JNM-AL300 核磁気共鳴分光計

重溶媒としては重クロロホルム (chloroform-*d*)、重水 (D₂O) 重ジメチルスルホキシド (DMSO-*d*₆) を使用し、内部標準としては TMS を使用した。

MALDI-TOF-MS：GL Science 社製 Voyager-DE porimerix マトリクスとして α -CHCA を使用した。

示差熱・熱重量測定：島津製作所 DTG60A/60AH

薄層クロマトグラフィー：和光純薬工業のクロマトシートを用いた。スポットの呈色にはヨウ素蒸気を利用した。

複合 TEM；元素分析装置付き高圧透過型電子顕微鏡

日本電子製 JEM200CX 型

元素分析装置部 (KEVEX 7025 J型エネルギー分散形)

緩和速度測定：1.5T 超伝導 MR 撮影装置 Magnetom SP (Siemens 社製、Erlangen) に受信 knee-coil を併用して計測を行なった。撮像 pulse sequence は spin echo 系列 TR1(ms)=3000、TR2(ms)=60、TE(ms)=15、matrix=256x192、FOV(cm)=16、NEX=2 である。

MR イメージング：3.0T 超伝導磁気共鳴画像撮影装置 Signa 3.0T (General Electric 社製、米国 WI) を使用し、撮像 pulse sequence は 3-dimensional Fourier transform fast spoiled gradient recalled acquisition in steady state (3DFSPGR) で撮像 parameters は TR(ms)/TE(ms)/FA=5.6/1.5/40、FOV (cm)=24、matrix=256x224、slice thickness=2.4mm、zero filled interpolation (ZIP)=2、NEX=1 周波数選択脂肪抑制反転回復 pulse を併用して脂肪信号を消去した。

・ 試薬

全ての試薬類および溶媒類は、和光純薬工業株式会社・シグマ アルドリッチ・東京化成工業株式会社・関東化学株式会社からの市販品を使用した。

2-2-3-2 Core 部の合成

DTPA 二無水物の合成(1)

アルゴン雰囲気下、ナスフラスコに DTPA(10.0 g, 25.5 mmol) を入れ、乾燥ピリジン (15 ml) に溶解し、無水酢酸 (9.60 ml, 102 mmol) を加え、65 °C で 1 日攪拌した後、沈殿物を減圧ろ過し、無水酢酸 (50.0 ml) で 3 回とアセトニトリル (50.0 ml) で 3 回洗浄し、真空乾燥することにより白色結晶の DTPA-二無水物 1 (8.42 g, 23.6 mmol) を収率 92.5 % で得た。

Elem. Anal. Calcd. (for) : C₁₄H₁₉N₃O₈; C, 47.06, H, 5.36, N, 11.76. Found: C(45.85), H(5.54), N(11.23)

IR (KBr, cm⁻¹): 1820 (O=C-O-C=O), 1774 (O=C-O-C=O), 1643 (C=O-OH)

Rf=0.60 (MeOH)

MALDI-TOF-MS (+) 380, $[M+Na]^+$.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6),

δ (ppm): 50.7, 51.7 ($2 \times N-CH_2-CH_2$); 52.5 ($CH_2-O=C-O-C=O$); 54.5 ($N-CH_2-CO_2H$); 165.7 ($O=C-O-C=O$); 171.8 ($O=C-OH$)

2-2-3-3 Gd-DTPA-DETA-D2-4Sugar の合成

1) 末端(Terminal)部の合成

・ ジグリコシルアミン(2)の合成

ジエチレントリアミン(0.590 g, 4.95 mmol)をDMF (10.0 ml)に溶かし、室温で攪拌しながら D-(+)-グルコノ-1,5-ラクトン(1.76 g, 9.9 mmol)を少しずつ加えた。6時間室温で攪拌した後冷保存し、析出した結晶をろ過し、乾燥させて無色結晶のジグリコシルアミン(2) (2.21 g, 4.8 mmol)を収率 97 %で得た。

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3382 (OH, NH), 1650, 1544 ($O=CNH$)

MALDI-TOF-MS (+): 460 $[M+H]^+$.

1H -NMR (DMSO- d_6):

δ (ppm) : 2.50–2.70 (m, 4H; $NHCH_2 \times 2$);
3.00–4.00 (m, 16H; $CH_2 \times 2$, $CH \times 8$ (sugar hydrogens), $O=CNHCH_2 \times 2$);
4.34 (bs, 10H; $OH \times 10$);
7.62 (t, 2H; $O=CNH \times 2$)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6);

δ (ppm) : 39.6 ($NHCH_2$);
49.4 ($O=CNHCH_2$);
64.7 (CH_2 (sugar carbons));
71.5, 72.9, 73.6, 75.0 (CH (sugar carbons));
173.9 ($O=CNH$)

・ ジガラクトシルアミン(3)の合成

ジエチレントリアミン(0.340 g, 3.3 mmol)をDMF (10.0 ml)に溶かし、室温で攪拌しながら D-(-)-ガラクトノ-1,4-ラクトン(1.19 g, 6.6 mmol)を少しずつ加えた。6時間室温で攪拌した後冷保存し、析出した結晶をろ過し、乾燥させて無色結晶のジガラクトシルアミン(3) (1.32 g, 4.8 mmol)を収率 85.3%で得た。

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3378 (OH, NH), 1650, 1542 ($O=CNH$)

MALDI-TOF-MS (+): 460, $[M+H]^+$.

1H -NMR (DMSO- d_6):

δ (ppm) : 2.48–2.72 (m, 4H; $NHCH_2 \times 2$);
3.00–4.00 (m, 16H; $CH_2 \times 2$, $CH \times 8$ (sugar hydrogens), $O=CNHCH_2 \times 2$);
4.34 (bs, 10H; $OH \times 10$);
7.56 (t, 2H; $O=CNH \times 2$)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6):

δ (ppm) : 38.2 (NHCH $_2$);
48.1 (O=CNHCH $_2$);
63.2 (CH $_2$ (sugar carbons));
69.1, 69.8, 70.9, 71.1 (CH(sugar carbons));
173.7 (O=CNH)

・ ジマンノシルアミン(4)の合成

ジエチレントリアミン(0.340 g, 3.30 mmol)をDMF(10ml)に溶かし、室温で攪拌しながら D-(-)-マンノノ-1,4-ラクトン(1.19 g, 6.60 mmol)を少しずつ加えた。6時間室温で攪拌した後冷保存し、析出した結晶をろ過し、乾燥させて無色結晶のジマンノシルアミン(4)(0.820g, 1.79 mmol)を収率49.2%で得た。

IR (KBr): ν (cm $^{-1}$) = 3370 (OH, NH), 1650, 1550 (O=CNH)

MALDI-TOF-MS(+): 460, [M+H] $^+$.

^1H -NMR (DMSO- d_6):

δ (ppm) : 2.50–2.70 (m, 4H; NHCH $_2$ ×2);
3.00–4.00 (m, 16H; CH $_2$ ×2, CH×8(sugar hydrogens), O=CNHCH $_2$ ×2);
4.34 (bs, 10H; OH×10);
7.62 (t, 2H; O=CNH×2);

^{13}C -NMR (DMSO- d_6):

δ (ppm) : 38.3 (NHCH $_2$);
47.9 (O=CNHCH $_2$);
63.7 (CH $_2$ (sugar carbons));
70.3, 70.6, 70.9, 72–2 (CH(sugar carbons));
173.8 (O=CNH)

2) DTPA-SUGAR の合成

・ DTPA-DETA-D2-4G1c(OH) (5) の合成

DTPA-二無水物(0.933 g, 2.61 mmol)とジグルコシルアミン(2.00 g, 4.36 mmol)とピリジン(0.640 g, 8.06 mmol)をDMSO(15.0 ml)に加え、60℃で1日攪拌した。反応終了後、水1 mlを加え続けてメタノールを加えると無色結晶が析出、その結晶をろ過し乾燥させることにより DTPA-sugar(DTPA-DETA-D2-4G1c(OH) (5))と DTPA との混合物(2.74 g)を収率95%で得た。

※ここでの収率は DTPA-sugar(DTPA-DETA-D2-4G1c(OH) (5))が1当量に対して DTPA が0.2当量存在しているとし、その重量パーセントの収率とした。

IR (KBr): ν (cm $^{-1}$) = 3343 (O=COH), 1748 (O=COH, O=CCH $_3$), 1670, 1539 (O=CNH),
1670 (O=CN)

MALDI-TOF-MS(-): 1274, [DTPA-DETA-D2-4G1c(OH) - H] $^-$; 392, [DTPA - H] $^-$

^1H -NMR (DMSO- d_6):

δ (ppm) : 2.50–3.80 (m, (sugar hydrogens) (DTPA hydrogens));
3.90–4.03 (m, 8H ; CH₂×2, (sugar hydrogens));
7.80–8.55 (t×4, 4H ; O=CNH×2)

※ アミドプロトンのピークはブロード化したため、正確なプロトン比を示さなかった。

・ DTPA-DETA-D2-4Gal (OH) (6) の合成

DTPA-二無水物 (1.00 g, 2.80 mmol) とジガラコシルアミン (2.00 g, 4.03 mmol) とピリジン (0.640 g, 8.06 mmol) を DMSO (15.0 ml) に加え、60 °C で 1 日攪拌した。反応終了後、水 1 ml を加え続けてメタノールを加えると無色結晶が析出、その結晶をろ過し乾燥させることにより DTPA-sugar ((DTPA-DETA-D2-4Gal (OH) (6)) と DTPA との混合物 (2.68 g) を収率 93 % で得た。

※ここでの収率は DTPA-sugar ((DTPA-DETA-D2-4Gal (OH) (6)) が 1 当量に対して DTPA が 0.2 当量存在しているとし、その重量パーセントの収率とした。

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3343 (O=COH), 1748 (O=COH, O=CCH₃), 1670, 1539 (O=CNH),
1670 (O=CN)

MALDI-TOF-MS (-): 1274, [DTPA-DETA-D2-4Gal (OH) - H]⁻; 392, [DTPA - H]⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆):

δ (ppm) : 2.50–3.70 (m, (sugar hydrogens) (DTPA hydrogens));
3.70–3.811 (m, 8H ; CH₂×2, (sugar hydrogens));
7.78–7.93 (m, 4H ; O=CNH×2)

※ アミドプロトンのピークはブロード化したため、正確なプロトン比を示さなかった。

・ DTPA-DETA-D2-4Man (OH) (7) の合成

DTPA-二無水物 (1.00 g, 2.80 mmol) とジマンノシルアミン (2.00 g, 4.03 mmol) とピリジン (0.640 g, 8.06 mmol) を DMSO (15.0 ml) に加え、60 °C で 1 日攪拌した。反応終了後、水 1 ml を加え続けてメタノールを加えると無色結晶が析出、その結晶をろ過し乾燥させることにより DTPA-sugar (DTPA-DETA-D2-4Man (OH) (7)) と DTPA との混合物 (2.59 g) を収率 90 % で得た。

※ここでの収率は DTPA-sugar (DTPA-DETA-D2-4Man (OH) (7)) が 1 当量に対して DTPA が 0.2 当量存在しているとし、その重量パーセントの収率とした。

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3343 (O=COH), 1748 (O=COH, O=CCH₃), 1670, 1539 (O=CNH),
1670 (O=CN)

MALDI-TOF-MS (-): 1274, [DTPA-DETA-D2-4Man (OH) - H]⁻; 392, [DTPA - H]⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆):

δ (ppm): 2.50–3.81 (m, (sugar hydrogens) (DTPA hydrogens));
3.89–3.92 (m, 8H ; CH₂×2, (sugar hydrogens));
8.06–8.55 (t×4, 4H ; O=CNH×2)

※ アミドプロトンのピークはブロード化したため、正確なプロトン比を示さなかった。

た。

3) Gd-DTPA-糖錯体の合成

・ Gd-DTPA-糖錯体 (Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH)) (8) の合成

Gd-DTPA-糖錯体 (DTPA-DETA-D2-4Glc(OH) (5)) と DTPA との混合物 ; 1.41 g (D-1; 1.329 g, 1.042 mmol、DTPA; 0.0808 g, 0.205 mmol と仮定) と塩化ガドリニウム六水和物 (0.509 g, 1.37 mmol) とピリジン (0.320 g, 4.05 mmol) を水 (4.00 ml) に加え、40 °C で 12 時間攪拌した。反応終了後メタノールを加えることによって、無色結晶が析出。さらにこの結晶をメタノールでリフラックス 3 回洗浄することによって未反応の塩化ガドリニウム六水和物と反応副生成物であるピリジン塩酸塩, Gd-DTPA を除去、Gd-DTPA-糖錯体 (Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH) (8)); (1.40 g, 0.967 mmol) を収率 93 % で得た。
※ここでの収率は Gd-DTPA-糖錯体 (DTPA-DETA-D2-4Glc(OH) (5)) と DTPA との混合物 ; 1.41 g が、DTPA-DETA-D2-4Glc(OH) (5); 1.329 g, 1.042 mmol、DTPA; 0.0808 g, 0.205 mmol と仮定した場合の収率とした。

IR(KBr): ν (cm⁻¹) = 3386 (OH (sugar), H₂O), 1643 (O=CNH, O=CN)

MALDI-TOF-MS(-): 1431, [M]⁻

複合 TEM Gd: ピーク

・ Gd-DTPA-糖錯体 (Gd-DTPA-DETA-D2-4Gal(OH)) (9) の合成

Gd-DTPA-糖錯体 DTPA-DETA-D2-4Gal(OH) (6) と DTPA との混合物 ; 1.41 g (D-1; 1.329 g, 1.042 mmol と DTPA; 0.0808 g, 0.205 mmol と仮定) と塩化ガドリニウム六水和物 (0.509 g, 1.37 mmol) とピリジン (0.320 g, 4.05 mmol) を水 (4.00 ml) に加え、40 °C で 12 時間攪拌した。反応終了後メタノールを加えることによって、無色結晶が析出。さらにこの結晶をメタノールでリフラックス 3 回洗浄することによって未反応の塩化ガドリニウム六水和物と反応副生成物であるピリジン塩酸塩, Gd-DTPA を除去、Gd-DTPA-糖錯体 (Gd-DTPA-DETA-D2-4Gal(OH) (9)); 1.15 g, 0.79 mmol) を収率 76 % で得た。
※ここでの収率は Gd-DTPA-糖錯体 (DTPA-DETA-D2-4Gal(OH) (6)) と DTPA との混合物 ; 1.41 g が、DTPA-DETA-D2-4Gal(OH) (6); 1.329 g, 1.042 mmol、DTPA; 0.0808 g, 0.205 mmol と仮定した場合の収率とした。

IR(KBr): ν (cm⁻¹) = 3394 (OH (sugar), H₂O), 1604 (O=CNH, O=CN)

MALDI-TOF-MS(-): 1431, [M]⁻

複合 TEM : Gd ピーク

・ Gd-DTPA-糖錯体 (Gd-DTPA-DETA-D2-4Man(OH)) (10) の合成

Gd-DTPA-糖錯体 (DTPA-DETA-D2-4Man(OH) (7)) と DTPA との混合物 ; 1.41 g (D-1; 1.329 g, 1.042 mmol と DTPA; 0.0808 g, 0.205 mmol と仮定) と塩化ガドリニウム六水和物 (0.509 g, 1.37 mmol) とピリジン (0.320 g, 4.05 mmol) を水 (4.00 ml) に加え、40 °C で 12 時間攪拌した。反応終了後メタノールを加えることによって、無色結晶が析出。さらにこの結晶をメタノールでリフラックス 3 回洗浄することによって未反応の塩化

ガドリニウム六水和物と反応副生成物であるピリジン塩酸塩, Gd-DTPA を除去、Gd-DTPA-糖錯体 (Gd-DTPA-DETA-D2-4Man(OH) (10)); 1.21 g, 0.836 mmol) を収率 80. % で得た。
※ここでの収率は Gd-DTPA-糖錯体 (DTPA-DETA-D2-4Man(OH) (7)) と DTPA との混合物; 1.41 g が、DTPA-DETA-D2-4Man(OH) (7); 1.329 g, 1.042 mmol、DTPA; 0.0808 g, 0.205 mmol と仮定した場合の収率とした。

IR(KBr): ν (cm⁻¹) = 3386 (OH (sugar), H₂O), 1604 (O=CNH, O=CN)

MALDI-TOF-MS(-): 1431, [M]⁻

複合 TEM: Gd ピーク

2-2-3-4 Gd-DTPA-EDA-D1-2Sugar の合成

1) 末端(Terminal)部の合成

・ モノグルコシルアミン(11)の合成

DMF(10.0 ml)に溶かした D-(+)-グルコノ-1,5-ラクトン(1.00 g, 5.61 mmol)をエチレンジアミン(20.0 g, 0.333 mol)に3時間かけて滴下。6時間 60 °Cで攪拌した後、溶媒である DMF と大過剰のエチレンジアミンを留去することによりオイル状のモノグルコシルアミン(11) (1.31 g, 5.49 mmol) を収率 98 % で得た。

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3363 (OH, NH), 1643, 1550 (O=CNH), 1103(NH₂)

MALDI-TOF-MS(+): 239, [M+H]⁺.

¹H-NMR(DMSO-d₆):

δ (ppm): 2.49–2.61 (t, 2H; NH₂CH₂);
3.05–3.18 (m, 2H; O=CNHCH₂);
3.35–3.60(m, 4H; CH×4(sugar hydrogens));
3.90–4.00(d×d, 2H; CH₂ (sugar hydrogens));
7.63 (t, 1H; O=CNH×1)

¹³C-NMR(DMSO-d₆):

δ (ppm): 41.4 (CH₂-NH₂);
44.3 (O=CNHCH₂);
63.3(CH₂-OH);
70.1, 71.4, 72 – 2, 73.6 (CH×4(sugar carbons));
172.6(O=CNH)

・ モノガラクトシルアミンの合成(12)

DMF(10.0 ml)に溶かした D-(-)-ガラクトノ-1,4-ラクトン(1.00 g, 5.61 mmol)をエチレンジアミン(20.0 g, 0.333 mol)に3時間かけて滴下。6時間 60°Cで攪拌した後、溶媒である DMF と大過剰のエチレンジアミンを留去することにより無色の結晶が析出し、それをアセトンで洗浄することによりモノガラクトシルアミン(12) (1.28 g, 5.40 mmol) を収率 96 % で得た。

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3363 (OH, NH), 1643, 1550 (O=CNH), 1103(NH₂)

MALDI-TOF-MS(+): 239, [M+H]⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6):

δ (ppm) : 2.49–2.60 (t, 2H; NH_2CH_2);
3.08–3.20 (m, 2H; $\text{O}=\text{CNHCH}_2$);
3.38–3.45 (m, 3H; $\text{CH}\times 3$ (sugar hydrogens))
3.67–3.77 (d \times d, 2H; CH_2 , (sugar hydrogens));
4.14 (t, 1H; $\text{CHO}=\text{CNH}\times 1$);
7.56 (t, 1H; $\text{O}=\text{CNH}\times 1$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6):

δ (ppm): 41.2 ($\text{CH}_2\text{-NH}_2$);
41.5 ($\text{O}=\text{CNHCH}_2$);
63.1 ($\text{CH}_2\text{-OH}$);
69.1, 69.8, 70.8, 71.0 ($\text{CH}\times 4$ (sugar carbons));
173.6 ($\text{O}=\text{CNH}$)

・ モノマンノシルアミン(13)の合成

DMF (10.0 ml) に溶かした D-(-)-マンノノ-1,4-ラクトン (1.00 g, 5.61 mmol) をエチレンジアミン (20.0 g, 0.333 mol) に 3 時間かけて滴下。6 時間 60 °C で攪拌した後、溶媒である DMF と大過剰のエチレンジアミンを留去することによってオイル状のモノマンノシルアミン(13) (1.34 g, 5.61 mmol) を収率 96 % で得た。

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3363 (OH, NH), 1643, 1550 ($\text{O}=\text{CNH}$), 1103 (NH_2)

MALDI-TOF-MS (+): 239, $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6):

δ (ppm): 2.50–2.61 (t, 2H; NH_2CH_2);
3.03–3.13 (m, 2H; $\text{O}=\text{CNHCH}_2$);
3.35–3.60 (m, 4H; $\text{CH}\times 4$ (sugar hydrogens));
3.76–3.91 (d \times d, 2H; CH_2 , (sugar hydrogens));
8.00 (t, 1H; $\text{O}=\text{CNH}\times 1$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6):

δ (ppm): 41.4 ($\text{CH}_2\text{-NH}_2$);
44.3 ($\text{O}=\text{CNHCH}_2$);
63.3 ($\text{CH}_2\text{-OH}$);
70.1, 71.4, 72 – 2, 73.6 ($\text{CH}\times 4$ (sugar carbons));
172.6 ($\text{O}=\text{CNH}$)

2) Terminal 部の確認

・ モノグルコシルアミン(11)の Ac 化

モノグルコシルアミン(11) (0.267 g, 1.12 mmol) を DMF (3.00 ml) に溶かし、ピリジン (0.531 g, 6.72 mmol)、無水酢酸 (0.686 g, 6.72 mmol) を加え室温で 24 時間攪拌した後、水 (10.0 ml) を入れ攪拌し、さらに酢酸エチル (20.0 ml) を加え抽出し

た。水相を酢酸エチル (7.00 ml) で再度抽出し、飽和食塩水 (15.0 ml) で 3 回洗淨した。最後に無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過してから減圧下で溶媒を除去することによって、Ac 化された無色結晶のモノグルコシルアミン **Ac(14)** を収率 75% で得た。

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1751 (O=CO), 1658, 1558 (O=CNH)

MALDI-TOF-MS(+): 491, [M+H]⁺.

¹H-NMR(CDCl₃-d₆):

δ (ppm): 1.90–2.23 (m, 18H; O=CCH₃×6);
3.30–3.42 (m, 4H; O=CNHCH₂×2);
4.10–4.40 (m, 2H; CH₂(sugar hydrogens));
5.00–5.70 (m, 4H; CH×4, (sugar hydrogens));
6.45 (t, 1H; O=CNH×1);
7.08 (t, 1H; O=CNH×1)

¹³C-NMR(CDCl₃-d₆):

δ (ppm): 20.3, 20.6, 22.9 (O=CCH₃);
38.9 (CH₂-NH₂);
40.5 (O=CNHCH₂);
61.5 (CH₂-OH);
68.7, 69.0, 69.5, 71.6 (CH×4(sugar carbons));
167.2 (O=CNH);
169.4, 169.9, 170.6, 171.9 (O=CCH₃)

・ モノガラクトシルアミン(12)の Ac 化

モノガラクトシルアミン(12) (0.267 g, 1.12 mmol) を DMF (3 ml) に溶かし、ピリジン (0.531g, 6.72 mmol)、無水酢酸 (0.686 g, 6.72 mmol) を加え室温で 24 時間攪半した後、水 (10.0 ml) を入れ攪拌し、さらに酢酸エチル (20.0 ml) を加え抽出した。水相を酢酸エチル (7.00 ml) で再度抽出し、飽和食塩水 (15.0 ml) で 3 回洗淨した。最後に無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過してから減圧下で溶媒を除去することによって、Ac 化された無色結晶のモノガラコシルアミン **Ac(15)** を収率 79 % で得た。

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1751 (O=CO), 1658, 1535 (O=CNH),

MALDI-TOF-MS(+): 491, [M+H]⁺.

¹H-NMR(CDCl₃-d₆):

δ (ppm): 1.97–2.25 (m, 18H; O=CCH₃×6);
3.2–3.48 (m, 4H; O=CNHCH₂×2);
3.83–4.29 (m, 2H; CH₂(sugar hydrogens));
5.16–5.65 (m, 4H; CH×4, (sugar hydrogens));
6.45 (t, 1H; O=CNH×1);
7.15 (t, 1H; O=CNH×1)

¹³C-NMR(CDCl₃-d₆):

δ (ppm): 20.3, 20.4, 22.8 (O=CCH₃);
39.0 (CH₂-NH₂);

40.9 ($\text{O}=\text{CNH}\underline{\text{CH}_2}$);
61.9 ($\underline{\text{CH}_2}\text{-OH}$);
67.4, 68.0, 70.8, 71.6 ($\text{CH}\times 4$ (sugar carbons));
167.5 ($\text{O}=\text{CNH}$);
169.6, 170.0, 170.2 – 270.3, 172 – 2 ($\text{O}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$)

・ モノマンノシルアミン(13)のAc化

モノマンノシルアミン(13) (0.267 g, 1.12 mmol)をDMF(3 ml)に溶かし、ピリジン(0.531 g, 6.72 mmol)、無水酢酸(0.686 g, 6.72 mmol)を加え室温で24時間攪半した後、水(10.0 ml)を入れ攪拌し、さらに酢酸エチル(20 ml)を加え抽出した。水相を酢酸エチル(7.00 ml)で再度抽出し、飽和食塩水(15.0 ml)で3回洗浄した。最後に無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過してから減圧下で溶媒を除去することによって、Ac化された無色結晶のモノマンノシルアミンAc(16)を収率72%で得た。

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 1751 ($\text{O}=\text{CO}$), 1658, 1535 ($\text{O}=\text{CNH}$),

MALDI-TOF-MS(+): 491, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$):

δ (ppm): 1.99–2.21 (m, 18H; $\text{O}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3\times 6$);
3.26–3.42 (m, 4H; $\text{O}=\text{CNH}\underline{\text{CH}_2}\times 2$);
4.07–4.26 (m, 2H; CH_2 (sugar hydrogens));
5.16–5.53 (m, 4H; $\text{CH}\times 4$, (sugar hydrogens));
6.36 (t, 1H; $\text{O}=\text{CNH}\times 1$);
6.98 (t, 1H; $\text{O}=\text{CNH}\times 1$)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$):

δ (ppm): 20.5, 20.6, 23.0 ($\text{O}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$);
38.8 ($\underline{\text{CH}_2}\text{-NH}_2$);
40.7 ($\text{O}=\text{CNH}\underline{\text{CH}_2}$);
61.8 ($\underline{\text{CH}_2}\text{-OH}$);
67.5, 67.9, 68.6, 69.9 ($\text{CH}\times 4$ (sugar carbons));
167.3 ($\text{O}=\text{CNH}$);
169.1, 169.7, 170.4, 171.5 ($\text{O}=\underline{\text{C}}\text{CH}_3$)

・ グルコシルベンジルアミド(17)の合成

D-(+)-グルコノ-1,5-ラクトン(0.200 g, 1.12 mmol)をDMF(1.00 ml)に溶解させベンジルアミン(0.120 g, 1.12 mmol)を加える。2時間室温で攪拌した後、アセトンを加えると無色の結晶が析出し、それをろ別し結晶をアセトンで洗浄することによりグルコシルベンジルアミド(17); 0.277 g, 0.972 mmolを収率87%で得た。

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 3316 (OH), 2969 (CH benzene) 1650, 1535 ($\text{O}=\text{CNH}$)

MALDI-TOF-MS(+): 286, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6):

δ (ppm): 3.40–3.58 (m, 4H; $\text{CH}\times 4$ (sugar hydrogens));

- 3.96–4.07 (d×d, 2H; CH₂×2, (sugar hydrogens));
 4.30–4.55 (m, 6H; OH×4(sugar hydrogens) O=CNHCH₂×2);
 5.44 (d, 1H; C₂-OH(sugar hydrogens));
 7.22–7.30 (m, 5H; CH×5 (benzene));
 8.15(t, 1H; O=CNH×1)

¹³C-NMR (DMSO-d₆),

- δ (ppm): 41.7 (CH₂-C₆H₅);
 63.3 (CH₂-OH);
 70.1, 71.5, 72.4, 73.7 (CH×4(sugar carbons));
 126.7, 127.1, 128.1 (CH×5 (benzene));
 139.5 (C(benzene));
 172.5 (O=CNH)

・ ガラクトシルベンジルアミド(18)の合成

D-(-)-ガラクトノ-1,4-ラクトン(0.200 g, 1.12 mmol)を DMF(1.00 ml)に溶解させベンジルアミン(0.120 g, 1.12 mol)を加える。2時間室温で攪拌した後、アセトンを加えると無色の結晶が析出し、それをろ別し結晶をアセトンで洗浄することにより**ガラクトシルベンジルアミド(18)**; 0.265 g, 0.929 mmol を収率 83 %で得た。

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3316 (OH), 2969(CH benzene)1650, 1535 (O=CNH)

MALDI-TOF-MS(+): 286, [M+H]⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆):

- δ (ppm): 3.40–3.50 (m, 4H; CH×4(sugar hydrogens));
 3.73–3.88 (m, 2H; CH₂×2, (sugar hydrogens));
 4.08–4.48 (m, 6H; OH×4(sugar hydrogens) O=CNHCH₂×2);
 5.21 (d, 1H; C₂-OH(sugar hydrogens));
 7.21–7.30 (m, 5H; CH×5 (benzene));
 8.08 (t, 1H; O=CNH×1)

¹³C-NMR (DMSO-d₆):

- δ (ppm): 41.7 (CH₂-C₆H₅);
 63.1 (CH₂-OH);
 69.0, 69.6, 70.8, 71.0 (CH×4(sugar carbons));
 126.4, 127.0, 128.0 (CH×5 (benzene));
 139.6 (C(benzene));
 173.7 (O=CNH)

・ マンノシルベンジルアミド(19)の合成

D-(-)-マンノノ-1,4-ラクトン(0.200 g, 1.12 mmol)を DMF(1.00 ml)に溶解させベンジルアミン(0.120 g, 1.12 mol)を加える。2時間室温で攪拌した後、アセトンを加えると無色の結晶が析出し、それをろ別し結晶をアセトンで洗浄することにより**マンノシルベンジルアミド(19)**; 0.275 g, 0.965 mmol を収率 86 %で得た。

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 3316 (OH), 2969 (CH benzene) 1650, 1535 (O=CNH)

MALDI-TOF-MS(+): 286, [M+H]⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆):

δ (ppm): 3.40–3.60 (m, 4H; CH×4(sugar hydrogens));
3.81–3.99 (m, 2H; CH₂×2, (sugar hydrogens));
4.28–4.46 (m, 6H; OH×4(sugar hydrogens) O=CNHCH₂×2);
5.50(d, 1H; C₂-OH(sugar hydrogens));
7.22–7.30(m, 5H; CH×5 (benzene));
8.40(t, 1H; O=CNH×1)

¹³C-NMR (DMSO-d₆):

δ (ppm): 41.7 (CH₂-C₆H₅);
63.6 (CH₂-OH);
70.2, 70.5, 70.9, 72 – 2 (CH×4(sugar carbons));
126.5, 127.0, 128.0 (CH×5(benzene));
139.3 (C(benzene));
173.8 (O=CNH)

・ グルコシルベンジルアミド(17)の Ac 化

グルコシルベンジルアミド(0.200 g, 0.702 mmol)を DMF(2 ml)に溶かし、トリエチルアミン (0.357 g, 3.51 mmol)、無水酢酸 (0.357 g, 3.51 mmol) を加え室温で 24 時間攪半した後、水 (6.00 ml) を入れ攪拌し、さらに酢酸エチル (12.0 ml) を加え抽出した。水相を酢酸エチル (5.00 ml) で再度抽出し、飽和食塩水 (10.0 ml) で 3 回洗浄した。最後に無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過してから減圧下で溶媒を除去することによって、Ac 化された無色結晶のグルコシルベンジルアミド Ac(20); 0.340 g, 0.687 mmol を収率 98 %で得た。

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1751 (O=CO), 1658, 1558 (O=CNH)

MALDI-TOF-MS(+): 518, [M+Na]⁺.

¹H-NMR (CDCl₃-d₆):

δ (ppm): 1.93–2.20 (m, 15H; O=CCH₃×6);
4.10–4.57 (m, 4H; O=CNHCH₂, CH₂(sugar hydrogens));
5.03–5.73(m, 4H; CH×4, (sugar hydrogens));
6.35(t, 1H; O=CNH×1);
7.22–7.33(m, 5H; CH×5 (benzen))

¹³C-NMR (CDCl₃-d₆):

δ (ppm): 20.2, 20.5, 20.5, 20.6, 20.7 (O=CCH₃×5);
43.3 (O=CNHCH₂);
61.4 (CH₂-OH);
68.7, 69.0, 69.4, 71.7 (CH×4(sugar hydrogens));
127.8, 128.8, (CH×5 (benzene));
137.5 (CH₂-C(benzene));

166.2 (O=CCH₃ × 5);

169.8 (O=CNH)

・ ガラクトシルベンジルアミド(18)のAc化

ガラクトシルベンジルアミド(0.200 g, 0.702 mmol)をDMF(2 ml)に溶かし、トリエチルアミン(0.357 g, 3.51 mmol)、無水酢酸(0.357 g, 3.51 mmol)を加え室温で24時間攪半した後、水(6.00 ml)を入れ攪拌し、さらに酢酸エチル(12.0 ml)を加え抽出した。水相を酢酸エチル(5.00 ml)で再度抽出し、飽和食塩水(10.0 ml)で3回洗浄した。最後に無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過してから減圧下で溶媒を除去することによって、Ac化された無色結晶のガラクトシルベンジルアミド Ac(21); 0.318 g, 0.642 mmolを収率91%で得た。

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1751 (O=CO), 1666, 1535 (O=CNH)

MALDI-TOF-MS(+): 518, [M+Na]⁺.

¹H-NMR(CDCl₃-d₆):

δ (ppm): 2.00–2.29 (m, 15H; O=CCH₃ × 6);

3.80–4.63 (m, 4H; O=CNHCH₂, CH₂(sugar hydrogens));

5.21–5.76 (m, 4H; CH × 4, (sugar hydrogens));

6.27 (t, 1H; O=CNH × 1);

7.22–7.33 (m, 5H; CH × 5 (benzene))

¹³C-NMR(CDCl₃-d₆):

δ (ppm): 20.1, 20.5, 20.5, 20.6, 20.7 (O=CCH₃ × 5);

43.3 (O=CNHCH₂);

61.9 (CH₂-OH);

67.3, 67.4, 67.8, 71.0 (CH × 4 (sugar carbon));

127.7, 127.9, 128.8 (CH × 5 (benzene));

137.6 (CH₂-C (benzene));

166.2–168.5, 169.4, 169.7, 170.3 (O=CCH₃ × 5);

170.3 (O=CNH)

・ マンノシルベンジルアミド(19)のAc化

マンノシルベンジルアミド(0.200 g, 0.702 mmol)をDMF(2 ml)に溶かし、トリエチルアミン(0.357 g, 3.51 mmol)、無水酢酸(0.357 g, 3.51 mmol)を加え室温で24時間攪半した後、水(6.00 ml)を入れ攪拌し、さらに酢酸エチル(12.0 ml)を加え抽出した。水相を酢酸エチル(5.00 ml)で再度抽出し、飽和食塩水(10.0 ml)で3回洗浄した。最後に無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過してから減圧下で溶媒を除去することによって、Ac化された無色結晶のマンノシルベンジルアミド Ac(22); (0.299 g, 0.604 mmol)を収率86%で得た。

IR (KBr): ν (cm⁻¹) = 1751 (O=CO), 1666, 1558 (O=CNH)

MALDI-TOF-MS(+): 518 [M+Na]⁺.

¹H-NMR(CDCl₃-d₆):

δ (ppm): 1.97–2.23 (m, 15H; $O=C\text{CH}_3 \times 6$);
4.08–4.46 (m, 4H; $O=CNH\text{CH}_2$, CH_2 (sugar hydrogens));
5.14–5.61 (m, 4H; $\text{CH} \times 4$, (sugar hydrogens));
6.28 (t, 1H; $O=CNH \times 1$);
7.26–7.34 (m, 5H; $\text{CH} \times 5$ (benzen))

^{13}C -NMR ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$):

δ (ppm): 20.4, 20.5, 20.5, 20.6, 20.7 ($O=C\text{CH}_3 \times 5$);
43.5 ($O=CNH\text{CH}_2$);
61.7 ($\text{CH}_2\text{-OH}$); 67.7, 68.0, 68.5, 70.5 ($\text{CH} \times 4$ (sugar carbon));
127.7, 127.9, 128.8 ($\text{CH} \times 5$ (benzene));
137.6 ($\text{CH}_2\text{-C}$ (benzene));
166.0, 169.1, 169.4, 169.5, 169.8 ($O=C\text{CH}_3 \times 5$);
170.5 ($O=CNH$)

3) DTPA-EDA-D1-2Sugar の合成

・ DTPA-EDA-D1-2Glc(OH) (23) の合成

DTPA-二無水物(1) (1.00 g, 2.80 mmol)とモノグルコシルアミン(11) (1.34 g, 5.61 mmol)をDMSO (15 ml)に加え、60°Cで1日攪拌した。反応終了後、溶媒であるDMSOを減圧下で10 mlほど留去し、残った溶液にエタノールを加えると無色結晶が析出した。その決勝をろ別しエタノールで3回洗浄することによってDTPA-糖化合物DTPA-EDA-D1-2Glc(OH) (23)を(1.98 g, 2.38 mmol)を収率85%で得た。

IR(KBr): ν (cm^{-1}) = 3394(OH (sugar)), 1650 ($O=CNH$, $O=CN$)

MALDI-TOF-MS(-): 832, $[M-H]^-$

^1H -NMR(DMSO- d_6):

δ (ppm): 2.50–2.54 (t, 4H; $(O=C\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N} \times 2$ (DTPA hydrogens));
2.94–2.97 (m, 4H; $(O=C\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N} \times 2$ (DTPA hydrogens));
3.13–3.60 (m, 26H; $\text{CH} \times 8$ (sugar hydrogens), $\text{CH}_2 \times 9$ (DTPA hydrogens, ethylenediamde hydrogens));
3.90–4.00 (d \times d, 4H; $\text{CH}_2 \times 2$, (sugar hydrogens));
7.80–8.55 (m, 4H; $O=CNH \times 4$)

※ アミドプロトンのピークはブロード化したため、正確なプロトン比を示さなかった。

・ DTPA-EDA-D1-2Gal(OH) の合成

DTPA-二無水物(0.578 g, 1.47 mmol)とモノガラコシルアミン(12) (0.700 g, 2.94 mmol)をDMSO (15 ml)に加え、60°Cで1日攪拌した。反応終了後、溶媒であるDMSOを減圧下で10 mlほど留去し、残った溶液にエタノールを加えると無色結晶が析出した。その決勝をろ別しエタノールで3回洗浄することによってDTPA-糖化合物

DTPA-EDA-D1-2Gal(OH)を(1.98 g, 2.38 mmol)を収率85%で得た。

IR(KBr): ν (cm⁻¹) = 3394(OH (sugar)), 1650 (O=CNH, O=CN)

MALDI-TOF-MS(-): 832, [M]⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆):

δ (ppm): 2.50–2.54 (t, 4H; (O=CCH₂)₂NCH₂CH₂N×2 (DTPA hydrogens));

2.97 (m, 4H; (O=CCH₂)₂NCH₂CH₂N×2 (DTPA hydrogens));

3.19–3.61 (m, 26H; CH×8(sugar hydrogens), CH₂×9(DTPA hydrogens, ethylenediamide hydrogens));

3.71–3.83 (d×d, 4H; CH₂×2, (sugar hydrogens));

7.97–8.55 (m, 4H; O=CNH×4)

※ アミドプロトンのピークはブロード化したため、正確なプロトン比を示さなかった。

・ DTPA-EDA-D1-2Man(OH) (25) の合成

DTPA-二無水物(1) (1 g, 2.80 mmol)とモノガラコシルアミン(13) (1.34 g, 5.61 mmol)をDMSO (15 ml)に加え、60 °Cで1日攪拌した。反応終了後、溶媒であるDMSOを減圧下で10 mlほど留去し、残った溶液にエタノールを加えると無色結晶が析出した。その決勝をろ別しエタノールで3回洗浄することによってDTPA-糖化合物DTPA-EDA-D1-2Man(OH) (25)を(1.98 g, 2.38 mmol)を収率85%で得た。

IR(KBr): ν (cm⁻¹) = 3394(OH (sugar)), 1650 (O=CNH, O=CN)

MALDI-TOF-MS(-): 832, [M]⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆):

δ (ppm): 2.50–2.54 (t, 4H; (O=CCH₂)₂NCH₂CH₂N×2 (DTPA hydrogens));

2.88–2.96 (m, 4H; (O=CCH₂)₂NCH₂CH₂N×2 (DTPA hydrogens));

3.14–3.59 (m, 26H; CH×8(sugar hydrogens), CH₂×9(DTPA hydrogens, ethylenediamide hydrogens));

3.62–3.96 (d×d, 4H; CH₂×2, (sugar hydrogens));

8.06–8.33 (m, 4H; O=CNH×4)

※ アミドプロトンのピークはブロード化したため、正確なプロトン比を示さなかった。

4) Gd-DTPA-EDA-D1-2Sugar の合成

・ Gd-DTPA-糖化合物(Gd-DTPA-EDA-D1-2Glc(OH)) (26) の合成

DTPA-糖化合物DTPA-EDA-D1-2Glc(OH) (23)と(1.01 g, 1.21 mmol)と塩化ガドリニウム六水和物(0.500 g, 1.35 mmol)とピリジン(0.320 g, 4.05 mmol)を水(4.00 ml)に加え、40°Cで12時間攪拌した。反応終了後エタノールを加えることによって、無色結晶が析出。さらにこの結晶をエタノールでリフラックス3回洗浄することによって未反応の塩化ガドリニウム六水和物と反応副生成物であるピリジン塩酸塩を除去、Gd-DTPA-糖化合物(Gd-DTPA-DETA-D1-2Glc(OH)) (26); (1.20 g, 1.19 mmol)を収率98%で得た。

IR(KBr): ν (cm⁻¹) = 3386 (OH (sugar), H₂O), 1643 (O=CNH, O=CN)

MALDI-TOF-MS (-): 989, [M]⁻
複合 TEM; Gd ピーク

・ Gd-DTPA-糖化合物(Gd-DTPA-EDA-D1-2Gal(OH)) (27) の合成

DTPA-糖化合物 DTPA-EDA-D1-2Gal(OH) (24) と (1.01 g, 1.21 mmol) と塩化ガドリニウム六水和物 (0.500 g, 1.35 mmol) とピリジン (0.320 g, 4.05 mmol) を水 (4.00 ml) に加え、40 °C で 12 時間攪拌した。反応終了後エタノールを加えることによって、無色結晶が析出。さらにこの結晶をエタノールでリフラックス 3 回洗浄することによって未反応の塩化ガドリニウム六水和物と反応副生成物であるピリジン塩酸塩を除去、Gd-DTPA-糖化合物(Gd-DTPA-EDA-D1-2Gal(OH)) (27); (1.16 g, 1.15 mmol) を収率 95% で得た。

IR(KBr): ν (cm⁻¹) = 3386 (OH (sugar), H₂O), 1643 (O=CNH, O=CN)

MALDI-TOF-MS (-): 989, [M]⁻

複合 TEM: Gd ピーク

・ Gd-DTPA-糖化合物(Gd-DTPA-EDA-D1-2Man(OH)) (28) の合成

DTPA-糖化合物 DTPA-EDA-D1-2Man(OH) (25) と (1.01 g, 1.21 mmol) と塩化ガドリニウム六水和物 (0.500 g, 1.35 mmol) とピリジン (0.320 g, 4.05 mmol) を水 (4.00 ml) に加え、40 °C で 12 時間攪拌した。反応終了後エタノールを加えることによって、無色結晶が析出。さらにこの結晶をエタノールでリフラックス 3 回洗浄することによって未反応の塩化ガドリニウム六水和物と反応副生成物であるピリジン塩酸塩を除去、Gd-DTPA-糖化合物(Gd-DTPA-EDA-D1-2Man(OH)) (28); (1.20 g, 1.19 mmol) を収率 98% で得た。

IR(KBr): ν (cm⁻¹) = 3386 (OH (sugar), H₂O), 1643 (O=CNH, O=CN)

MALDI-TOF-MS (-): 989, [M]⁻

複合 TEM: Gd ピーク

5) Gd-DTPA-糖化合物の評価

・ T1 緩和速度測定

1 mM、0.5 mM、0.25 mM、0.125 mM、0.0625 mM の 5 種類の濃度の Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH) (8), Gd-DTPA-DETA-D2-4Gal(OH) (9), Gd-DTPA-DETA-D2-4Man(OH) (10), Gd-DTPA-EDA-D1-2Glc(OH) (26), Gd-DTPA-EDA-D1-2Gal(OH) (27), Gd-DTPA-EDA-D1-2Man(OH) (28) 水溶液 (生理的食塩水に溶解) の緩和速度を計測した (19 °C)。また、同様の濃度の Gd-DTPA 水溶液 (マグネビスト、日本シェーリング社製) を同一撮像面内において比較した。

・ MR イメージング撮像

最初に、造影剤投与前の全身像を撮像し、ひきつづき、Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH) (8), Gd-DTPA-DETA-D2-4Gal(OH) (9), Gd-DTPA-DETA-D2-4Man(OH) (10) は rat に、