

Table 1-01 New Gd-DTPA Complex Derivatives Prepared in 2009 School Calendar Year

略記	Gd 錯体の名前
Gd-DTPA-DETA-D2-4Pht	Gd-DTPA-Diethylenetriamine-D-4Phthalimide
Gd-DTPA-BHMTA-D2-4Pht	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-4Phthalimide
Gd-DTPA-BHMTA-D2-2Glc(OH) 2NH ₂	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-2Glc(OH) Diamine
Gd-DTPA-BHMTA-D2-2Glc(OH) 2Pht	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-2Glc(OH) 2Phthalimide
Gd-DTPA-BPTA-4Glc(OH)	Gd-DTPA-Bis(propylene) triamine-D-4Phthalimide
Gd-DTPA-BHMTA-D2-4Glc(OH)	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-4Glc(OH)
Gd-DTPA-BPTA-D2-4Glc(OH)	Gd-DTPA-Bis(propylene) triamine-D-4Glc(OH)
Gd-DTPA-BTPA-D2-4Pht(4OH)	Gd-DTPA-Bis(propylene) triamine-D-4Phthalamide
Gd-DTPA-DETA-D2-4NH ₂	Gd-DTPA-Diethylenetriamine-D-Tetraamine
Gd-DTPA-D2-2DL-Thy	Gd-DTPA-D-2DL-Thyronine
Gd-DTPA-D2-2L-Trypt	Gd-DTPA-D-2L-Tryptophan
Gd-DTPA-D2-2Asp	Gd-DTPA-D-2Aspartame
Gd-DTPA-D2-2NHS	Gd-DTPA-D-2N-hydroxysuccinic imide
Gd-DTPA-BHMTA-D2-(1, 14)-2Glc(OH)	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-(1, 14)-2Glc(OH)
Gd-DTPA-D2-2Kyn	Gd-DTPA-D-2Kynurenine
Gd-DTPA-DHMTA-D2-4Glc(15OH)(50Ac)	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-4Glc(15OH)(50Ac)
Gd-DTPA-DHMTA-D2-4Glc(13OH)(70Ac)	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-4Glc(13OH)(70Ac)
Gd-DTPA-DHMTA-D2-4Glc(11OH)(90Ac)	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-4Glc(11OH)(90Ac)
Gd-DTPA-DHMTA-D2-4Glc(10OH)(100Ac)	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-4Glc(10OH)(100Ac)
Gd-DTPA-DHMTA-D2-4Glc(6OH)(140Ac)	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-4Glc(6OH)(140Ac)
Gd-DTPA-XylDA-D-2Glc(OH)	Gd-DTPA-Xylylenediamine-D-2Glc(OH)
Gd-DTPA-D2-BDA(NH ₂)	Gd-DTPA-D-2Butylamine
Gd-DTPA-Sper-D2-2Glc(OH)	Gd-DTPA-Spermidine-D-2Glc(OH)
Gd-DTPA-D2-2ABThiaz	Gd-DTPA-D-2Aminobenzenothiazole
Gd-DTPA-2L-Trypt	Gd-DTPA-D-2L-Tryptophan
Gd-DTPA-Sper-AsD1-2Glc(OH)	Gd-DTPA-Spermidine-AsD1-2Glc(OH)
Gd-DTPA-D2-2BAEAmine	Gd-DTPA-D-2Bis(2-aminoethyl) amine
Gd-DTPA-DHMTA-D2-2Glc(OH) 2HBA1d	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-2Glc(OH) 2(2-hydroxy-benzaldehyde)
Gd-DTPA-DETA-D2-2HBA1d	Gd-DTPA-Diethylenetriamine-D-2(2-hydroxybenzaldehyde)
Gd-DTPA-Sper-AsD1-2Glc(OH)	Gd-DTPA-Spermidine-AsD-2Glc(OH)

詳細は各サブチャプターに記載してあるが、主な各サブチャプターに記載された研究成果の概要は次の様である。

2-1、では、従来のターミナルの基本である糖のみでなく、糖にその他の機能性残基を複合化した。それらの新規な物質の MRi 造影剤としての評価を行った。

- 2-2、では、MOE を用いてアルブミン等の生体内機能性化合物に対して親和性のある入手可能な化合物を探索して、生体内で MRI 造影機能を増強と思われるターミナルを備えた新規な化合物を調製した。また、それらの化合物の評価を行った。
- 2-3、では、MOE を用いたターミナル候補化合物あるいは抗体親和性の NHS を Gd-DTPA 錯体に導入した誘導体の合成及びその評価を行った。
- 2-4、では、糖 dendrimer 型 Gd-DTPA 錯体から DEN-OH を誘導する加水分解反応の条件を探索し、加水分解反応を制御できる反応系を研究した。
- 2-5、では、がんに対して選択性・特異性が期待される「リン糖誘導体」により化学修飾した Gd-DTPA 錯体誘導体の調製及びその評価について記載した。
- 2-9、では、コア部の Gd-DTPA 及びターミナル部を結合させるリンカーとして長鎖アルキルあるいは報告族炭化水素誘導体を持ち、ターミナルとしては糖あるいはアミン誘導体、複素環化合物等を用いて r_1 値を向上させる試みについて記載した。
- 2-10 では、対称型/非対称型の Gd-DTPA 錯体の外殻部を糖及び/又はその他の官能基をもった残基との複合化誘導体の合成及びその評価について記載した。

この章の最後に当たって、平成 14 年度～平成 16 年度に採択された財団法人しずおか産業創造機構の「地域イノベーション共同研究促進事業」による研究のサポート、平成 19 年度～平成 20 年度の文科省の「萌芽研究」、平成 21 年度～23 年度の文科省の「挑戦的萌芽研究」や JST の「シーズ発掘研究」等の公的な研究費、コニカミノルタテクノロジーセンターによる平成 19 年度以降の共同研究費の支援及び研究に関する助言等を深謝する。また、当該プロジェクトの研究は「産官学共同研究」の体制で行われた故に、広範囲な機関の御協力を頂いた。当該プロジェクトに関与して下さった大学や高専等の教育・研究機関の先生方、公的な研究機関の研究者の皆様方、参画して頂いた企業の研究機関の皆様方に深謝いたします。また、研究室の流動研究員、学術研究員、非常勤職員の方々、外国人招へい教授、博士課程～学部の学生に至る多くの学生さん達にも深謝いたします。

財団法人しずおか産業創造機構の「地域イノベーション共同研究促進事業」によって、次の(1)～(4)研究課題に研究成果を上げることができた故に、平成 19 年度の厚生労働省の科学研究費補助金を申請しその申請書が採択に至る機会が与えられたと思われる。当該の研究を支えて下さったしずおか産業創造機構、当該プロジェクトの中核機関、研究をサポートして下さった産官学共同研究の参画研究機関の皆様方にも感謝いたします。

- (1) 抗血栓性や抗菌性等の性質を持つ機能性のオリゴ糖又は多糖を用いて高度に機能化した医用材料を開発し、優れた機能を持つ医療器具製造のための独創的な研究開発
- (2) 天然には存在しない新しい糖骨格を持つ擬似糖により新しいタイプの医薬あるいは農薬を開発する萌芽的な研究
- (3) 大きな分子量を持つ樹木状分子である dendrimer の末端に臓器や細胞を認

識する糖質を持った新しい MRI 造影剤や抗がん剤や血管の塞栓剤等、特定の部位に作用する臓器・組織選択機能等を備えた医療を支える材料の研究開発
(4) (1)～(3)に関連して新しい展開が図られた課題である糖質、バイオ関連材料、医療、光産業、生命科学、衣料等の基礎的ないしは応用的研究開発

また、これらの研究費の支援を受けて、研究推進に寄与して頂いた多くの研究者、大学院学生や研究室の構成員の方々に感謝致します。更に、研究分担者として、当該研究を平成18年度以前に推進してくれた学生さん達を中心とした多くの方々、更に平成19年度以降も当該研究を推進してくれた共同研究者の先生方や学生さん達、学術研究員や非常勤職員の方々等々、多くの方々に深謝致します。

1-8 平成19年度～平成21年度の研究組織に実質的に参加した特記すべき研究者

平成21年度の研究組織に明記されている共同研究者あるいは当該の総括研究報告に明記されて居られる研究者、更に、研究組織や報告書のチャプターに既明されて居られない研究者で実質的に研究に参加した方々等、特記すべき研究者は次の方々です。御芳名を記して、感謝いたします。

・静岡大学の学内協力者

木村元彦 教授 (静岡大学工学部)
田中康隆 准教授 (静岡大学工学部)
戸田三津夫 准教授 (静岡大学工学部)
小川圭介 研究員 (静岡大学工学部・学術研究員)
岡田真吾 研究員 (静岡大学工学部・学術研究員)
牧田礼子 研究員 (静岡大学創造科学技術大学院・学術研究員)
大場則子 職員 ((静岡大学工学部・非常勤職員)
藤田由己 職員 (静岡大学工学部・非常勤職員)
平井麻祐子 職員 (静岡大学工学部・非常勤職員)
石野佳子 職員 (静岡大学工学部・非常勤職員)

・学外研究協力者

阪原晴海 教授 (浜松医科大学医学部)
間賀田泰寛 教授 (浜松医科大学光量子医学研究センター)
竹原康雄 准教授 (浜松医科大学医学部)
藤江三千男 博士 (浜松医科大学機器センター・技術専門員)
三好憲雄 助教 (福井大学医学部)
岡野孝 教授 (東京慈恵会医科大学医学部)
押川達夫 教授 (沼津工業高等専門学校)
本間信行 主任研究員 (静岡県工業技術研究所 浜松工業技術支援センター)

掛澤俊英 科長 (静岡県工業技術研究所 浜松工業技術支援センター
機械材料科 (科長))

作佐部太也 準教授 (藤田保健衛生大学 医療科学部)

・厚生労働科研費による研究者

Bitragunta Siva Kumar 博士

・医療機器センターの流動研究員

Valluru Krishna Reddy 博士

Arigala Uma Ravi Sankar 博士

Kambam Srinivasulu 博士

・医療機器センターの招聘事業による外国人研究者

David F. Wiemer 教授 (the University of Iowa, U.S.A.)

Robert N. Muller 教授 (the University of Mons-Hainaut, Belgium)

・静岡大学 (学術研究員) イノベーション共同研究センター

於剛 博士

・静岡大学外の海外共同研究者

David F. Wiemer 教授 (University of Iowa, U.S.A.)

Jeffrey D. Neighbors 博士 (University of Iowa, U.S.A.)

György Keglevich 教授 (Budapest University of Technology and Economics)

Robert N. Muller 教授 (University of Mons-Hainaut, Belgium)

Sophie Laurent 博士 (University of Mons-Hainaut, Belgium)

Carmen Burtea 博士 (University of Mons-Hainaut, Belgium)

静岡大学の学生の皆さん

伊藤悟 博士 (現在、静岡大学知的財産本部・特任准教授)

山下純子 博士 (現在、味の素メディカルカンパニー)

尾崎伸久 修士 (現在、静岡大学創造科学技術大学院 博士課程 (D2年))

青木峻 修士 (現在、テルモ株式会社)

杉山雅紀 修士 (静岡大学創造科学技術大学院・学術研究員 (予定))

舘健太郎 学士 (現在、名古屋工業大学大学院 修士課程 (M1年))

水野紗耶香 学士 (現在、東京大学大学院修士課程 (M1年))

石田真吾 学士 (静岡大学工学部物質工学科 (B4年) 平成22年3月卒業予定)

小倉貴章 学士 (静岡大学工学部物質工学科 (B4年) 平成22年3月卒業予定)

都築靖隆 学士 (静岡大学工学部物質工学科 (B4年) 平成22年3月卒業予定)

山岡真弓 学士 (静岡大学工学部物質工学科 (B4年) 平成22年3月卒業予定)

これらの研究協力者の成果は、本総括研究報告書 (最終年度の報告書) には可能な限り全ての方を掲載したい。ここでは、それぞれの方々の御芳名を記して感謝したい。

1-9 平成19年度～平成21年度の当該研究の公的 Financial Supports 等について

- 1) 厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進 研究事業）がんを安全・高感度で鮮明に画像化できるナノサイズシュガーポール dendrimer 型新規MRI造影剤の開発研究（H19-ナノ一般-015）（平成19年度～平成21年度）（研究代表者： 山下光司）
- 2) 文部科学省科学研究費補助金 萌芽研究（平成19年度～平成20年度）（研究代表者： 山下光司）
- 3) 文部科学省科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究（平成21年度～平成23年度）（研究代表者： 山下光司）

本章の引用文献

- 1) Robert N. Muller, Private Communications.
- 2) Yu. Gang, M. Yamashita, K. Aoshima, M. Kobayashi, T. Kato, N. Kamikage, M. Takahashi, H. Takayanagi, T. Oshikawa, S. Laurent, C. Burtea, L. Vander Elst, R. N. Muller, Y. Takehara, H. Sakahara, “Studies on preparation and characterization of novel MRI contrast agents for targeting organs and blood vessels”, *Heterocyclic Communications* (2007), **13**(2-3), 101-108.
- 3) M. Yamashita, M. Takahashi, H. Sakahara, Y. Takehara, Yu Gang, T. Kato, N. Kamikage, “Gadolinium- DTPA derivative complexes as contrast medium specific to hypervascular tumors”, *PCT Int. Appl.* (2006), 31pp.
- 4) M. Yael, R. Ofer, Z. Yacov, L. Zvi, O. Aharon, D. Dianne, R. Yiftach, M. E. Stephan, O. Arie, R. Zvi, “Convection-enhanced drug delivery: increased efficacy and magnetic resonance image monitoring”, *Cancer Research* (2005), **65**(15), 6858-6863.
- 5) C. Burtea, S. Lauren, J.-M. Colet, L. Vander Elst, R. N. Muller, “Development of new glucosylated derivatives of gadolinium diethylenetriaminepentaacetic acid for magnetic resonance angiography”, *Investigative Radiology* (2003), **38**(6), 320-333.
- 6) Y.-J Fu, R.-X. Zhuo, “Studies on hepatocyte-targeting magnetic resonance imaging macromolecular contrast media”, *Chemical Research in Chinese Universities* (1997), **13**(4), 336-343.
- 7) M. Takahashi, Y. Hara, K. Aoshima, H. Kurihara, T. Oshikawa, M. Yamashita, “Utilization of dendritic framework as a multivalent ligand: a functionalized gadolinium(III) carrier with glycoside cluster periphery,” *Tetrahedron Letters* (2000), **41**(44), 8485-8488.
- 8) G. Yu, M. Yamashita, K. Aoshima, M. Takahashi, T. Oshikawa, H. Takayanagi, S. Laurent, C. Burtea, L. Vander Elst and R. N. Muller, “A Glycosylated Complex of Gadolinium, a New Potential Contrast Agent for MR Angiography?” , *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **17**(8), 2246-2249 (2007).
- 9) 山下光司、尾崎伸久、山下純子、「がん組織を捉える革新的MRI造影剤の開発」、*化学、化学同人*（京都）、**64**(11), 56-61 (2009).

- 10) 三浦紀生、山下光司、尾崎伸久、阪原晴海、竹原康雄、藤江三千男「ガドリニウム化合物及びMRI造影剤」出願番号：2008-038115、出願日：平成20年2月20日。
- 11) 三浦紀生、山下光司、小川圭介、阪原晴海、竹原康雄、藤江三千男「ガドリニウム錯体の製造方法」、出願番号：2008-038116、出願日：平成20年2月20日。
- 12) 山下光司、高橋雅樹、阪原晴海、竹原康雄、於剛、加藤辰徳、上陰那央、押川達夫、青島堅吾「ジエチレントリアミン五酢酸誘導体、ガドリニウム-ジエチレントリアミン五酢酸誘導体の錯体及びMRI造影剤並びに富血性腫瘍特異性造影剤」国際出願番号：PCT/JP2006/304409、国際出願日：平成18年3月7日、国際公開番号：WO 2006/095745 A1、国際公開日：平成18年9月14日。
- 13) 山下光司、高橋雅樹、阪原晴海、竹原康雄、押川達夫、青島堅吾「富血性腫瘍特異性造影剤」出願番号：特願 2005-062340、出願日：平成17年3月7日。
- 14) 山下光司、高橋雅樹、阪原晴海、竹原康雄、押川達夫、青島堅吾「新規なデンドリマーおよび造影剤」出願番号：特願 2003-99222、出願日：平成15年4月2日、公開番号：特開 2004-307356、公開日：平成16年11月4日。
- 15) 山下光司、他「ガドリニウム化合物及びMRI造影剤」特願 2008-136139 (2008)。
- 16) N. Miura, M. Yamashita, "Preparation of monosaccharide- and oligosaccharide-containing gadolinium compounds and contrast medium for MRI", PCT Int. Appl. (2008), 121pp.
- 17) M. Yamashita, M. Fujie, S. Nakamura, "Phospholane oxide derivatives and antitumor agents containing them." Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2008)。
- 18) K. Ogawa, N. Ozaki, M. Fujie, M. Yamashita, G. Yu, K. Aoshima, M. Kobayashi, T. Kato, N. Kamikage, T. Aoki, H. Takayanagi, T. Oshikawa, Y. Takehara, H. Sakahara, S. Laurent, C. Burtea, L. Vander Elst, Robert N. Muller, "Studies on novel contrast agents for specific organs, blood vessels, and tumors", *14th European Carbohydrate Symposium*, 159, Sept. 2-7, 2007, Luebeck, Germany.
- 19) N. Ozaki, M. Yamashita, G. Yu, S. Ito, M. Fujie, K. Ogawa, T. Aoki, S. Mizuno, M. Sugiyama, K. Aoshima, M. Kobayashi, N. Kamikage, Y. Takehara, H. Sakahara, "Synthesis and evaluation of novel Gd-DTPA-Sugar compounds as MRI contrast agents", *5th Inter-academia 2007*, Sept. 26-27, Hamamatsu, Japan.
- 20) M. Yamashita, M. Fujie, J. Yamashita, K. Ogawa, K. Aoshima, N. Ozaki, T. Aoki, Y. Takehara, H. Sakahara, and S. Nakamura, "Research on Novel Sugar Dendritic MRI Contrast Agents for Cancer and Phospho Sugar Anti-cancer Material", *4th Tumor Progression & Therapeutic Resistance Conference*, Oct. 4-5, 2007, in Philadelphia, PA. U.S.A.
- 21) M. Yamashita, T. Aoki, K. Ogawa, N. Ozaki, M. Fujie, J. Yamashita, K. Aoshima, N. Kamikage, G. Yu, T. Oshikawa, Y. Takehara, H. Sakahara, S. Laurent, C. Burtea, L. Vander Elst, R. N. Muller "Construction of DDS of Gd-DTPA Complex with Sugar Ball Dendrimer for Drawing Blood Vessels and Tumors by MRI", *ICOMC 2008*, 13-18 July, 2008, Rennes, France.

- 22) M. Yamashita, T. Aoki, K. Ogawa, N. Ozaki, M. Fujie, K. Reddy Valluru, G. Yu, K. Aoshima, M. Kobayashi, T. Kato, N. Kamikage, J. Yamashita, Y. Takehara, H. Sakahara, H. Takayanagi, T. Oshikawa, S. Laurent, C. Burtea, L. Vander Elst, R. N. Muller, "Studies on Novel MRI Contrast Agents Having a Sugar-Ball-Dendrimer Flame Work for R & D of Imaging Specific Organs, Blood Vessels, and Tumors", *24th International Carbohydrate Symposium (ICS2008)*, 27 July-1 August, 2008, Oslo, Norway.
- 23) J. Yamashita, M. Yamashita, M. Fujie, T. Niimi, K. Asai, T. Suyama, H. Totsuka, V. Krishna Reddy, S. Ito, S. Nakamura, "Medical Materials for Ultra Earlier Finding and Curing Cancers; Syntheses and Evaluation of Anhydro- and Deoxybromo-phospha Sugars or Epoxy- and Bromo-Phospholanes for Leukemia Cells", *24th international Carbohydrate Symposium (ICS2008)*, 27. July~1. August, 2008, Oslo, Norway.
- 24) M. Yamashita, M. Fujie, K. Asai, T. Suyama, J. Yamashita, S. Ito, V. Krishna Reddy, H. Totsuka, J. Yamashita, K. Ogawa, N. Ozaki, S. Nakamura, T. Aoki, N. Ozaki, G. Yu, K. Aoshima, M. Kobayashi, T. Kato, N. Kamikage, Y. Takehara, H. Sakahara, H. Takayanagi, T. Oshikawa, S. Laurent, C. Burtea, L. Vander Elst, R. N. Muller, "Research on Novel Materials for Cancer Finding and Chemotherapy at the Early Stage --- Novel MRI Contrast Agents with Sugar Ball Dendrimer Structures and Novel Ant-tumor Agents with Phospha Sugar or Phosphorus Heterocyclic Structures and Their Evaluation", *Inter-Academia 2008*, 15-18 September, 2008, Pecs, Hungary.
- 25) M. Yamashita, T. Aoki, S. Ito, K. Ogawa, N. Ozaki, M. Fujie, G. Yu, K. Aoshima, M. Sugiyama, N. Kamikage, J. Yamashita, Y. Takehara, H. Sakahara, H. Takayanagi, T. Oshikawa, S. Laurent, C. Burtea, L. Vander Elst, R. N. Muller, "Research on Cancer Finding and Chemotherapy at the Early Stage --- Syntheses and Evaluations of Novel Sugar-Ball-Dendrimer MRI Contrast Agents and Phospha Sugars by Sugar Modification", *11th Bratislava Symposium on Sacharides (11BSS)*, 21-26 September, 2008, Smolenice Castle, Slovakia.
- 26) T. Aoki, M. Yamashita, K. Ogawa, N. Ozaki, M. Fujie, M. Sugiyama, K. Aoshima, S. Mizuno, N. Kamikage, J. Yamashita, G. Yu, V. Krishna Reddy, T. Oshikawa, Y. Takehara, H. Sakahara, S. Laurent, C. Burtea, L. Vander Elst, R. N. Muller, "Synthesis and Evaluation of Chemically - Modified Novel MRI Contrast Agents with Sugars", *11th Bratislava Symposium on Sacharides (11BSS)*, 21-26 September, 2008, Smolenice Castle, Slovakia.
- 27) 山下光司、青木 峻、尾崎伸久、杉山雅紀、山下純子、藤江三千男、竹原康雄、阪原晴海、「がんの早期発見・早期治療の為の医用材料開発研究」、第39回中部化学関係学協会支部連合秋季大会（名古屋大学）、2008.11.8~11.9.
- 28) 山下光司、山下純子、藤江三千男、陶山拓也、新美大志、清藤圭太、山田 学、中村悟己、竹原康雄、阪原晴海、「がんの早期発見・早期治療を目指す医用材料

- ーブロモ基を環構造に有する含リン複素環化合物あるいはリン糖誘導体の合成と生理活性の評価」、第 35 回有機典型元素化学討論会（首都大学）、2008.12.11～12.13.
- 29) M. Fujie, S. Nakamura, K. Asai, T. Niimi, J. Yamashita, K. Kiyofuji, K. Shibata, M. Suzuki, R. Aoshima, T. Urano, M. Yamashita, "A Novel Phospha Sugar Analogue: Synthesis and Evaluation of 2,3-Dibromo-3-methyl-1-phenylphospholane 1-Oxide as a New Class of Potential Anti-proliferative Materials for Leukemia Cells", *Heterocyclic Communications*, in press (2009).
- 30) M. Yamashita, M. Fujie, T. Niimi, T. Suyama, K. Asai, S. Ito, V. Krishna Reddy, H. Totsuka, J. Yamashita, K. Ogawa, N. Ozaki, S. Nakamura, "Research on Cancer Finding and Chemotherapy at the Early Stage --- Epoxidation and Bromination of 2-Phospholenes for Preparation of Phospha Sugars and Their Biological Activity", *XV International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds (ICCP-CXV)*, 25-31 June, 2008, Saint-Petersburg, Russia.
- 31) K. Asai, M. Yamashita, S. Ito, M. Fujie, S. Nakamura, T. Suyama, Y. Iguchi, J. Yamashita, "Synthesis and Anti Cancer Bioactivity Evaluation of Some Novel Phospha Sugar Derivatives", *11th Bratislava Symposium on Saccharides (11BSS)*, 21-26 September, 2008, Smolenice Castle, Slovakia.
- 32) 山下光司、藤江三千男、浅井一秀、新美大志、マツダリ カスツライアー、陶山拓也、山下純子、井口由紀子、中村悟己、「ブロモ基を有する含リン複素環化合物あるいはリン糖誘導体の合成と生理活性」、第 38 回複素環化学討論会（広島県民文化センターふくやま）、2008.11.21～11.23.
- 33) 浅井一秀、山下光司、新美大志、藤江三千男、陶山拓也、井口由紀子、山下純子、中村悟己、「新規リン糖誘導体の合成およびがんに対する生理活性評価」、第 38 回複素環化学討論会（広島県民文化センターふくやま）、2008.11.21～11.23.
- 34) 浅井一秀、山下光司、藤江三千男、中村悟己、陶山拓也、井口由紀子、山下純子、「新規リン糖誘導体の合成およびがんに対する生理活性評価」、第 35 回有機典型元素化学討論会（首都大学）、2008.12.11～12.13.
- 35) M. Yamashita, M. Fujie, S. Nakamura, "Phospholane oxide derivatives and antitumor agents containing them." *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* (2008), 23pp.
- 36) M. Yamashita, T. Niimi, M. Fujie, V. Krishna Reddy, H. Totsuka, B. Haritha, M. Kasthuraiah Reddy, S. Nakamura, K. Asai, T. Suyama, G. Yu, M. Takahashi, and T. Oshikawa, "Highly stereoselective and stereospecific epoxidation of 2-phospholenes and N-glycosides of phospha sugars and their bioassays", *17th International Conference on Phosphorus Chemistry*, 43, Apr. 15-19, 2007, Xiamen, China.
- 37) M. Yamashita, T. Niimi, M. Kasthuraiah, T. Suyama, K. Asai, M. Fujie, S. Nakamura, and T. Oshikawa, "Preparation of 2,3-bromides and 2,3-epoxides

- of phospholanes as analogues of phospho sugars and their important biological activities” , *21st International Congress for Heterocyclic Chemistry*, **40**, Jul. 15-20, 2007, Sydney, Australia.
- 38) M. Yamashita, T. Niimi, M. Fujie, V. Krishna Reddy, H. Titsuka, B. Haritha, M. Kasthuraiah, S. Nakamura, K. Asai, T. Suyama, and T. Oshikawa, “Highly stereoselective and stereospecific epoxidation of 2-phospholenes to prepare bioactive phospho sugars and their N-Glycosides” , *14th European Carbohydrate Symposium*, **332**, Sept. 2-7, 2007, Luebeck, Germany.
- 39) 浅井一秀、山下光司、藤江三千男、陶山拓也、井口由紀子、山下純子、中村悟己、「新規リン糖誘導体の合成およびがんに対する生理活性評価」、第 39 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (名古屋大学)、2008.11.8~11.9.
- 40) Yu, Gang; Yamashita, Mitsuji; Tian, Mei; Zhang, Hong; Ozaki, Nobuhisa; Yamashita, Junko; Fujie, Michio; Takehar, Yasuo; Sakahara, Harumi, “The development of dendritic Gd-DTPA complexes for MRI contrast agents” , *Current Medical Imaging Reviews*, **6**(1), 42-45 (2010).
- 41) M. Fujie, S. Nakamura, Satoki; K. Asai, J. Yamashita, K. Kiyofuji, M. Yamashita, “Synthesis and *in vitro* evaluation of 2,3-dibromo-3-methyl-1-phenyl-phospholane 1-oxide for potential anti-proliferative effects” , *Journal of Environmental Biology*, **30**(6), 945-950 (2009).
- 42) Ozaki, Nobuhisa; Sankar, Arigala Uma Ravi; Yamashita, Mitsuji; Aoki, Takashi; Tanaka, Yasutaka; Kimura, Motohiko; Toda, Mitsuo; Fujie, Michio; Takehara, Yasuo; Sakahara, Harumi, “Synthesis, *in vitro* and *in vivo* studies of Gd-DTPA-XDA-D1-Glc(OH) complex as a new potential MRI contrast agent” , *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20**(3), 932-934 (2010).
- 43) Arigala Uma Ravi Sankar, Mitsuji Yamashita, Kambam Srinivasulu, Nobuhisa Ozaki , Takashi Aoki, Michio Fujie, Keisuke Ogawa, Shingo Okada, Manabu Yamada, Yasutaka Tanaka, Motohiko Kimura, “Synthesis and *in vitro* studies of Gd-DTPA-derivatives as new potential MRI contrast agents” *Tetrahedron Letters*, (2010), in press.
- 44) Mitsuji Yamashita, Arigala Uma Ravi Sankar, Nobuhisa Ozaki, Masaki Sugiyama, Sayaka Mizuno, Takashi Aoki, Yasutaka Tanaka, Motohiko Kimura, Mitsuo Toda, Michio Fujie, Yasuo Takehara, Harumi Sakahara, Hisao Takayanagi, Sofie Laurent, “Synthesis and *in vitro* and *in vivo* studies of Gd-DTPA-HMTA-D2-4Glc(OH) complex as a chemically modified new potential MRI contrast agent” *European Journal of Medicinal Chemistry*, (2010), in press.
- 45) Manabu Yamada, Mitsuji Yamashita, Takuya Suyama, Junko Yamashita, Kazuhide Asai, Taishi Niimi, Nobuhisa Ozaki, Michio Fujie, Kasthuraiah Maddali, Satoki Nakamura, “Preparation and characterization of novel 4-bromo-3,4-dimethyl-1-phenyl-2-phospholene 1-oxide and the analogous phosphorus heterocycles or phospho sugars” , *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (2010), in press.
- 46) Manabu Yamada, Kazuhide Asai, Junko Yamashita, Takuya Suyama, Taishi Niimi, Kasthuraiah Maddali, Michio Fujie, Satoki Nakamura, and Mitsuji Yamashita,

- “SYNTHESIS OF SOME PHOSPHA SUGAR ANALOGUES AS NOVEL ANTI-CANCER AGENTS” , *Heterocyclic Commun.*, in press.
- 47) Manabu Yamada, Kazuhide Asai, Junko Yamashita, Takuya Suyama, Taishi Niimi, Kasthuraiah Maddali, Michio Fujie, Satoki Nakamura, and Mitsuji Yamashita, “Preparation and characterization of phospho sugar analogues, 2,3-dibromo-3-methyl-1-phenylphospholane-1-oxide derivatives, as novel anti-cancer agents” , *Phosphorus, Sulfur, Silicon, and the Related Elements*, in press.
- 48) Junko Yamashita, Takuya Suyama, Kazuhide Asai, Manabu Yamada, Taishi Niimi, Michio Fujie, Satoki Nakamura, Kazunori Ohnishi, and Mitsuji Yamashita “Research and Development of Phospho Sugar Anti-cancer Agents with Anti-leukemic Activity” , *Heterocyclic Commun.*, in press.
- 49) Junko Yamashita, Takuya Suyama, Kazuhide Asai, Manabu Yamada, Taishi Niimi, Mitsuo Toda, Yasutaka Tanaka, Motohiko Kimura, Michio Fujie, Satoki Nakamura, Kazunori Ohnishi, Masayuki Sato, David F. Wiemer, and Mitsuji Yamashita, ” Syntheses and Evaluation of Branched Deoxyhalo Phospho Sugars as Novel Anti-leukemic Agents” , *Heteroatom Chemistry*, (2010), in press.
- 50) Michio Fujie, Satoki Nakamura, Kazuhide Asai, Taishi Niimi, Junko Yamashita, Keita Kiyofuji, Kiyoshi Shibata, Masako Suzuki, Reiji Aoshima, Tetsumei Urano, and Mitsuji Yamashita, “A NOVEL PHOSPHA SUGAR ANALOGUE: SYNTHESIS AND EVALUATION OF 2,3-DIBROMO-3-METHYL-1-PHENYLPHOSPHOLANE 1-OXIDE AS A NEW CLASS OF POTENTIAL ANTI-PROLIFERATIVE MATERIALS FOR LEUKEMIA CELLS” , *Heterocyclic Commun.*, in press.
- 51) Masaki Sugiyama, Mitsuji Yamashita, Gang Yu, Michio Fujie, Keisuke Ogawa, Nobuhisa Ozaki, Takashi Aoki, Sayaka Mizuno, Shingo Okada, Kentarou Tachi, Kengo Aoshima, A. Uma Ravi Shankar, Bitragunta Siva Kumar, Yasuo Takehara, and Harumi Sakahara, “Synthesis and Evaluation of Novel MRI Contrast Agents of Chemically Modified Gd-DTPA Complexes with Sugars” , *J. Automation, Mobile Robotics & Intelligent Systems*, 3(4), 191-194 (2009) (Web on line).
- 52) Junko Yamashita, Mitsuji Yamashita, Michio Fujie, Kazuhide Asai, Takuya Suyama, Satoru Ito, Valluru Krishna Reddy, Manabu Yamada, Keisuke Ogawa, Nobuhisa Ozaki, Satoki Nakamura, Takashi Aoki, Gang Yu, Kengo Aoshima, Tatsunori Kato, Nao Kamikage, Keita Kiyofuji, Yasuo Takehara, Harumi Sakahara, Hisao Takayanagi, Tatsuo Oshikawa, Sophie Laurent, Carmen Burtea, L. Vander Elst, and Robert N. Muller, “R & D of Novel Medicinal Materials for Curing Cancer: Sugar Modified Gd-DTPA MRI Contrast Agents and Phospho Sugar Anti-Cancer Agents” , *J. Automation, Mobile Robotics & Intelligent Systems*, 3(4), 2080-2145 (2009) (Web on line).
- 53) Ito, Satoru; Yamashita, Mitsuji; Niimi, Taishi; Fujie, Michio; Reddy, Valluru Krishna; Totsuka, Hirono; Haritha, Buchammagari; Maddali, Kasthuraiah; Nakamura, Satoki; Asai, Kazuhide; et al., “Preparation and characterization of phospholanes and phospho sugars as novel anti-cancer agents” , *Heterocyclic Communications*, 15(1) 23-30 (2009).
- 54) Satoki Nakamura, Mitsuji Yamashita, Daisuke Yokota, Isao Hirano, Takashi Ono, Michio Fujie, Kiyoshi Shibata, Taishi Niimi, Takuya Suyama, Kasthuraiah

Maddali, Hidekazu Asai, Junko Yamashita, Yukiko Iguchi, Kazunori Ohnishi
“Development and pharmacologic characterization of deoxybromophospha sugar
derivatives with antileukemic activity” , *Investigational New Drugs*, 2009. 3.
(Web on line published)

2. 創製

2. 創製

2-1 糖などにより化学修飾した Gd-DTPA 錯体構造を持つ新規な生体適合性 MRI 造影剤の合成と評価

杉山 雅紀

2-1-1 本研究の目的

当研究室では糖をグルコースとし DTPA とのスペーサーをジエチレントリアミンとした Gd-DTPA-糖錯体である Gd-DTPA-DETA-D2-4G1c(OH) が既に合成されている¹⁾。基本骨格をそのままとし末端部を伸ばすためにスペーサーを炭素数の多いヘキサメチレントリアミンとした Gd-DTPA-HMTA-D2-4G1c(OH) が合成されており Gd-DTPA-DETA-D2-4G1c(OH) に比べて緩和率が向上したと報告されている²⁾。

また、当研究室ではフェニル基を有した造影剤が生体内においてより高い緩和率を示す可能性が示唆されている³⁾。Blood Pool Agents である MS-325 もその末端部にフェニル基を 2 つ有した構造をしているため、末端部にフェニル基を有した造影剤に期待が持てる。

そこで、本研究では Gd-DTPA 糖錯体およびフェニル基有した Gd-DTPA フタルイミド錯体の造影剤としての性能評価を行なうと共にそれぞれの分子構造の違いが MRI 造影剤としての性能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

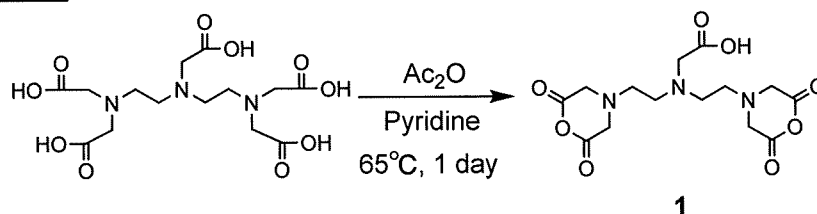
2-1-2 結果と考察

本研究では末端 (Terminal) 部、コア (Core) 部に分割した dendritic parts をそれぞれ合成し、それらを分子表面から分子中央部へと順次結合させていくコンバージェント法を用いて合成した。また、合成したリガンドへのガドリニウムのキレーションにも成功し、優れた撮像能力を有する新規 MRI 造影剤である Gd-DTPA 錯体の合成を達成した。

以下にそれぞれの項目の詳細について述べる。

2-1-2-1 コア (Core) 部の合成

DTPA dianhydride 1



Scheme 2-1-01

コア部は DTPA の 5 個のカルボキシル基のうち 4 個を環状酸無水物とし、残り 1 個のカルボキシル基を相対的に不活性基とし、反応点を 2 個に限定した DTPA dianhydride 1 を脱水反応により誘導した。

DTPA dianhydride 1 は DTPA をピリジン触媒下、65°C で無水酢酸と反応させることで得ることが出来ると報告されている⁵⁾。本研究でも、この合成方法と同様の方法で DTPA dianhydride 1 を粗収率 97% で合成した。

以下に化合物 1 の IR スペクトル (Fig. 2-1-01)、 ^{13}C -NMR スペクトル (Fig. 2-1-02) のデータを示す。

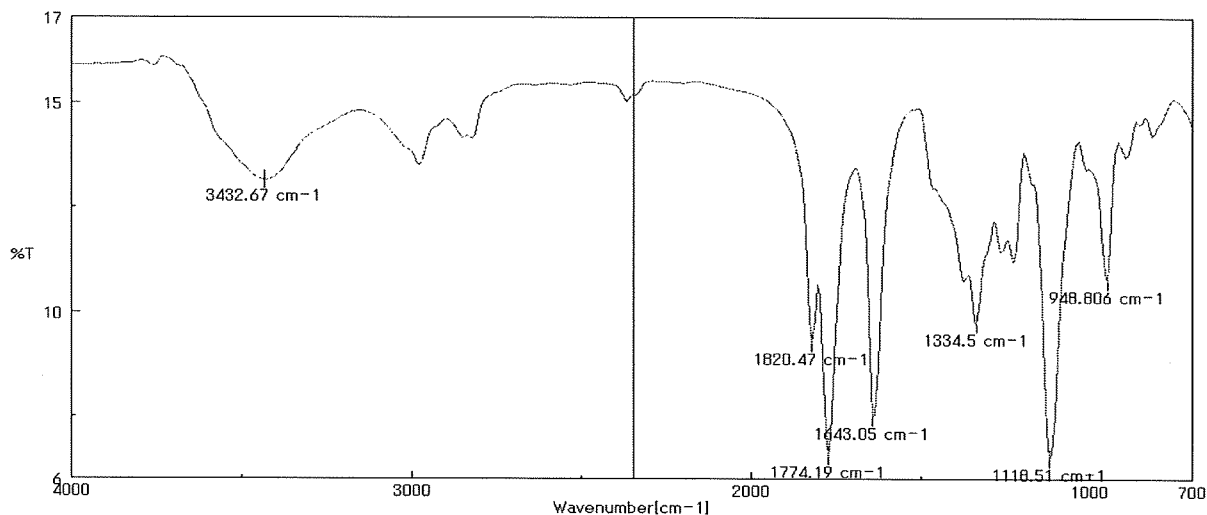


Fig. 2-1-01 化合物 1 の IR スペクトル

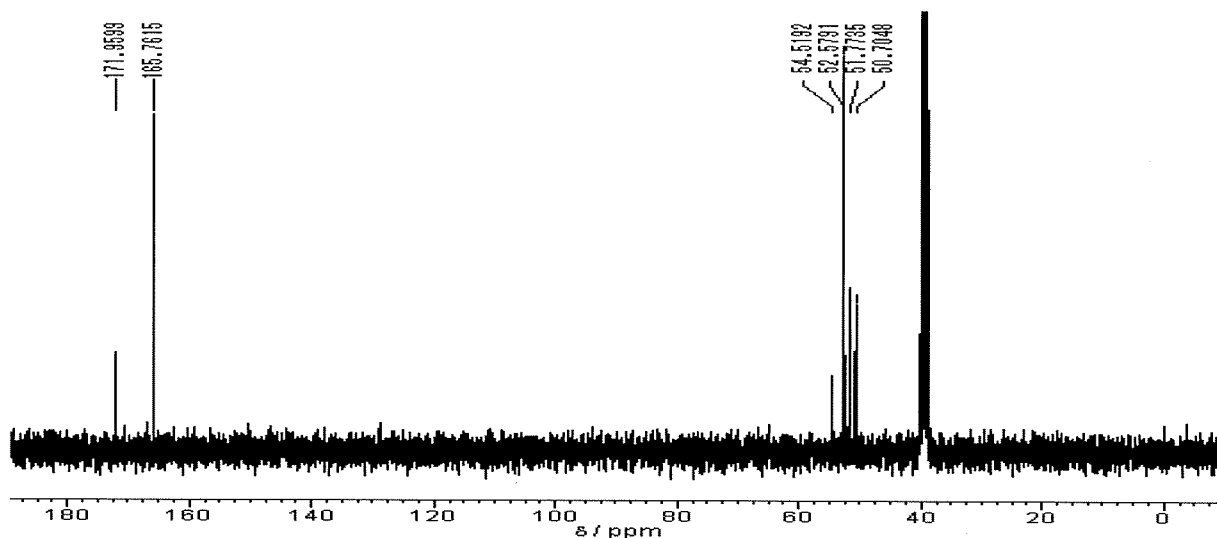


Fig. 2-1-02 化合物 1 の ^{13}C -NMR スペクトル

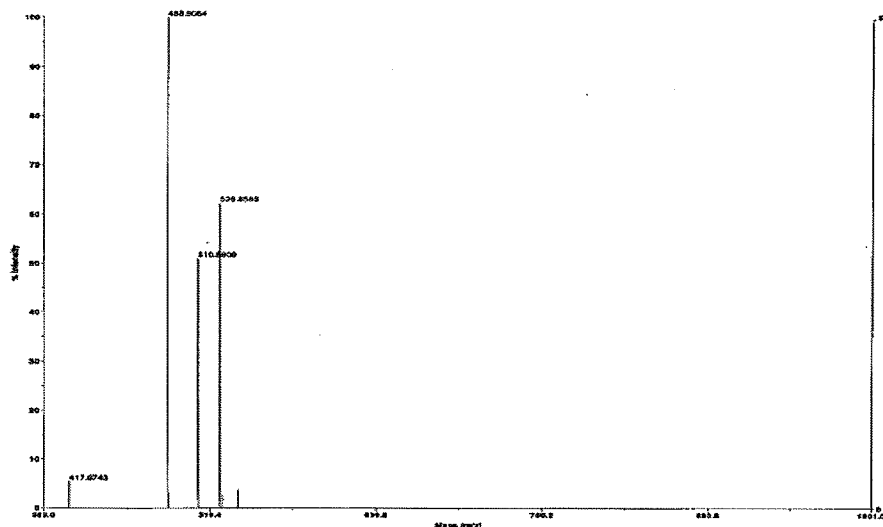
Fig. 2-1-01 の IR スペクトルより 1820, 1774 cm^{-1} に C=O 伸縮による吸収と 1118, 949 cm^{-1} に C-O 伸縮による吸収を示すことからカルボン酸無水物の存在を確認した。Fig. 2-1-02 の ^{13}C -NMR スペクトルより無水環のカルボニル炭素由来のピーク (165.6 ppm) を確認した。以上から化合物 1 の構造を同定した。

2-1-2-2 末端 (Terminal) 部の合成

末端部はスペーサーと糖またはフタル酸から構成され、糖またはフタル酸とスペーサーおよび DTPA とスペーサーを共にアミド結合により結合させるため、スペーサーはトリアミンを用いた^{6,7)}。また、反応点を限定するために、糖は D(+)-glucono-1,5-lactone^{6,7)}、フタル酸は N-Carboethoxyphthalimide⁴⁾を使用した。過去、目的に応じた末端部の合成方法が報告されている^{1,2)}。以下にそれぞれの合成方法の詳細について述べる。

Applied Biosystems Voyager System 6384

Voyager Spec #1 -> BC -> AdvDC(12,0,3,0,1) -> NPG.7 -> D(EP = 488.9, 8488)



Mode of operation: Reflector
 Extraction mode: Delayed
 Polarity: Positive
 Acquisition control: Manual

Accelerating voltage: 20000 V
 Grid voltage: 75%
 Mirror voltage ratio: 1.12
 Guide wire D: 0.002%
 Extraction delay time: 125 nsec

Acquisition mass range: 400 - 1000 Da
 Number of laser shots: 50/spectrum
 Laser intensity: 1600
 Laser flap plate: 3.0 Hz
 Calibration type: Default
 Calibration matrix: α-Cyano-4-hydroxycinnamic acid
 Low mass gate: 400 Da
 Timed ion selector: Off

Digitizer start time: 20.1725
 Bin size: 0.5 sec
 Number of data points: 23318
 Vertical scale 0: 500 mV
 Vertical offset: 0.65%
 Input bandwidth 0: 500 MHz

Sample well: 04
 Plate ID: PLATE1
 Serial number: 6384
 Instrument name: Voyager-DE PRO
 Plate type filename: C:\VYAGER\100-well plate.plt
 Lab name: PE Biosystems

Absolute x-position: 17878.3
 Absolute y-position: 15880.7
 Relative x-position: 1050.75
 Relative y-position: -916.759
 Shots in spectrum: 50
 Source pressure: 4.158e-007
 Mirror pressure: 1.053e-007
 TCD pressure: 0.002813
 TIS gate width: 7
 TIS flight length: 688

Acquired: 16:13:00, October 22, 2009
 C:\vylgms\2009.10.22\C3_0001.dat

Printed: 12:01, January 23, 2010

Fig. 2-1-05 化合物 2 の MS スペクトル

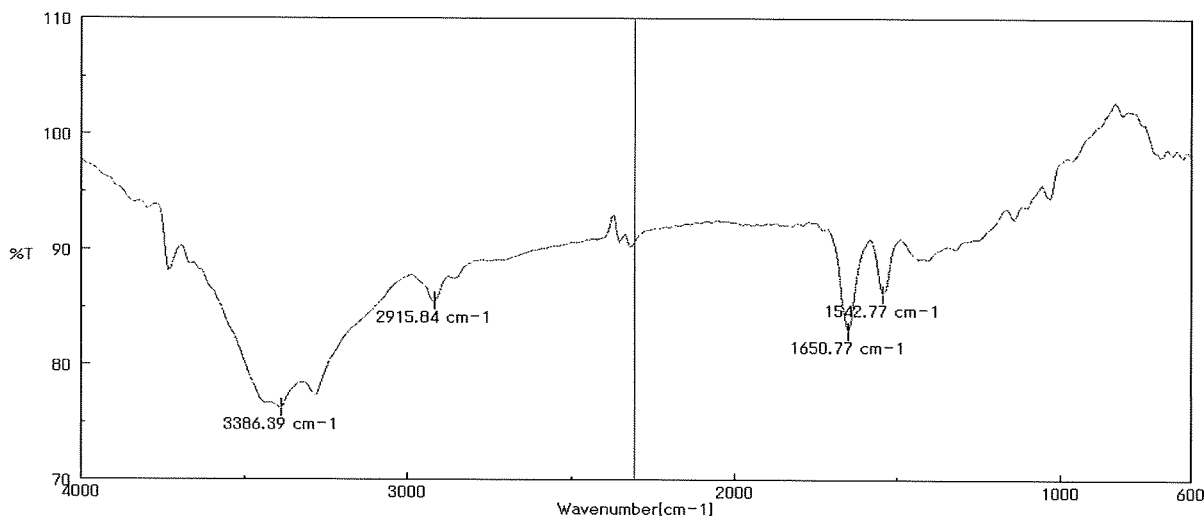


Fig. 2-1-06 化合物 2 の IR スペクトル

Fig. 2-1-03 の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルよりアミド基由来のピークを確認し、そのプロトン数とメチンおよびメチレンのプロトン数を比較した。Fig. 2-1-04 の $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルよりアミド基由来のピークおよび糖の 4 種類のメチン炭素と 1 種類のメチレン炭素由来のピーク、スペンサーのメチレン炭素由来のピークを確認した。Fig. 2-1-05 の MS スペクトルより 488.91 $[\text{M}+\text{H}]^+$ のピークを確認した。Fig. 2-1-06 の IR スペクトルより 3386 cm^{-1} に O-H 伸縮による吸収を示すことからヒドロキシル基の存在を、1651 cm^{-1} に C=O 伸縮による吸収と 1543 cm^{-1} に N-H 変角による吸収を示すことからアミド基の存在を、2916 cm^{-1} に C-H 伸縮による吸収を示すことからメチレン基の存在をそれぞれ確認した。以上から化合物 2 の構造を同定した。

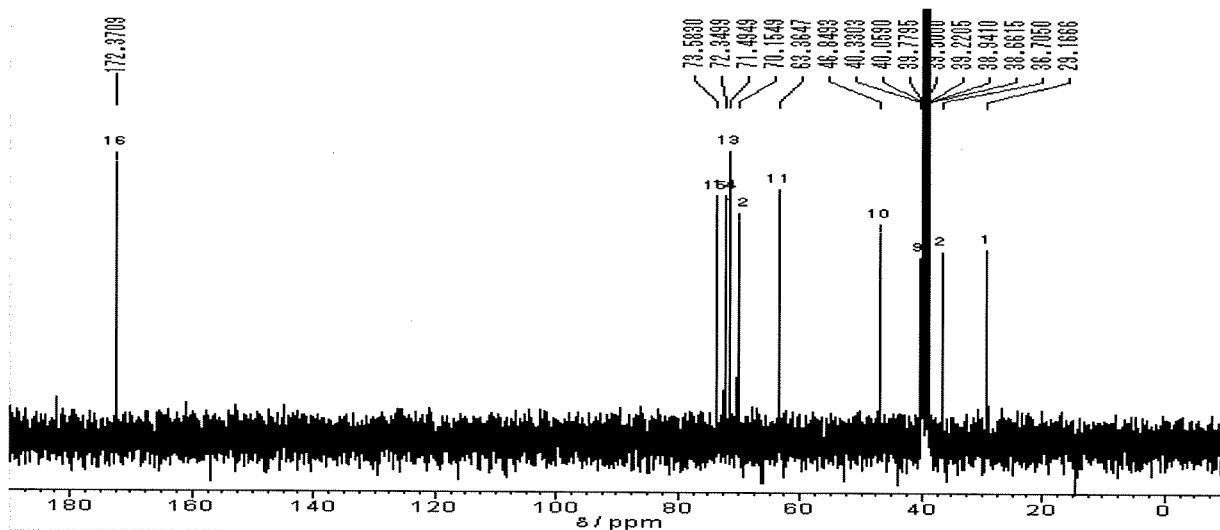
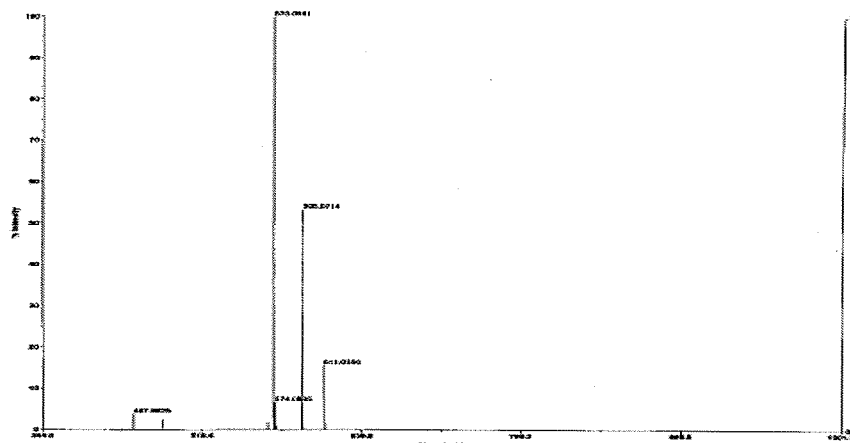


Fig. 2-1-08 化合物 3 の ^{13}C -NMR スペクトル

Applied Biosystems Voyager System 6384

Voyager Spec #1--BC--AAVBD(2.0.0.1)--NF6.7--DI(BP = 673.1, 293293)



Mode of operation: Fullscan
 Extraction mode: Positive
 Priority: Absolute ion count
 Accumulating voltage: 2000V
 Grid voltage: 75%
 Mirror voltage ratio: 1.12
 Cutoff ratio: 0.002%
 Extraction delay time: 200 msec
 Acquisition mode range: 400 - 1000 Da
 Number of laser shots: 100000
 Laser intensity: 1.000
 Laser flow rate: 3.0 l/min
 Cell heater type: Electron
 Cyclotron matrix: m-Cyano-4-hydroxystyrene (MCH)
 Low mass gate: 400 Da
 Time-of-flight selection: ON
 Digitizer start time: 80.1726
 Scan time: 0.5 msec
 Number of data points: 3334
 Vertical scale: 500 mV
 Vertical offset: 0.00%
 Input bandwidth: 0
 Sample used: SO
 Plate ID: PLATES
 Serial number: 0004
 Instrument name: Voyager-DE PRO
 File type: RawData
 Lab name: JE Bioscience
 Absolute x-position: 2504.4
 Absolute y-position: 1830.8
 Relative x-position: 134.855
 Relative y-position: 487.739
 Data ID: 00000000
 Source pressure: 2.801e-007
 Mirror pressure: 1.027e-007
 TIC pressure: 0.00000
 TIC plate volume: 0
 TIC plate weight: NaN

Acquired: 16:14:00, October 01, 2009
 Data directory: 2109_1112500_0001.dat

Printed: 12:00, January 23, 2010

Fig. 2-1-09 化合物 3 の MS スペクトル

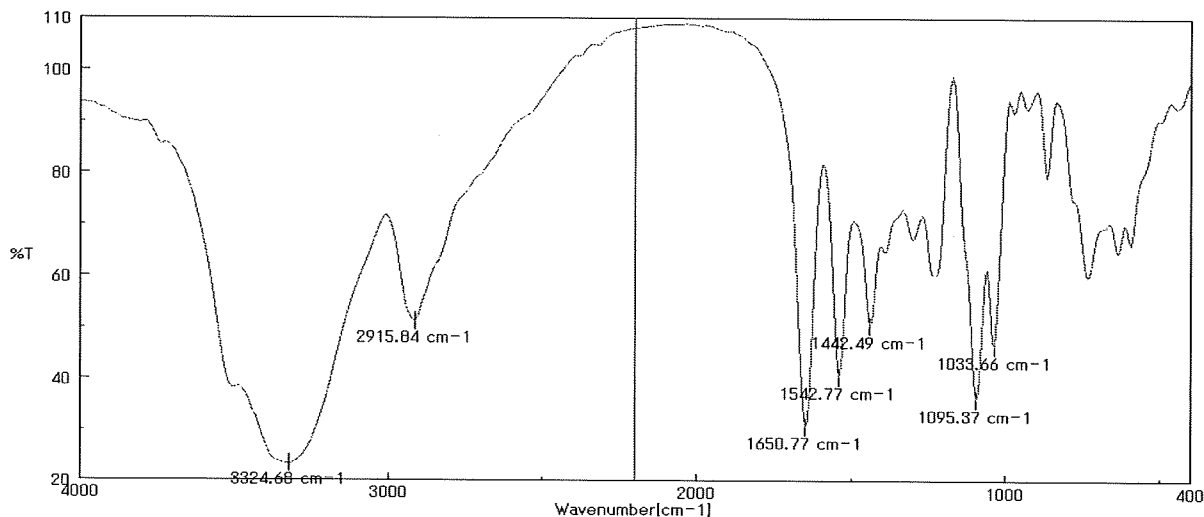
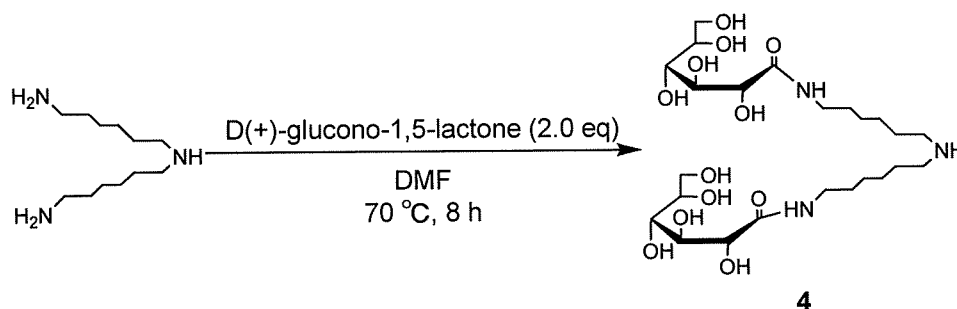


Fig. 2-1-10 化合物 3 の IR スペクトル

Fig. 2-1-07 の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルよりアミド基由来のピークを確認し、そのプロトン数とメチンおよびメチレンのプロトン数を比較した。Fig. 2-1-08 の $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルよりアミド基由来のピークおよび糖の4種類のメチン炭素と1種類のメチレン炭素由来のピーク、スペンサーのメチレン炭素由来のピークを確認した。Fig. 2-1-09 の MS スペクトルより 488.91 $[\text{M}+\text{H}]^+$ のピークを確認した。Fig. 2-1-10 の IR スペクトルより 3325 cm^{-1} に O-H 伸縮による吸収と 1095 cm^{-1} 、 1034 cm^{-1} に C-O 伸縮による吸収を示すことからヒドロキシル基の存在を、 1651 cm^{-1} に C=O 伸縮による吸収と 1543 cm^{-1} に N-H 変角による吸収を示すことからアミド基の存在を、 2916 cm^{-1} に C-H 伸縮による吸収と 1442 cm^{-1} に C-H 変角による吸収を示すことからメチレン基の存在をそれぞれ確認した。以上から化合物 3 の構造を同定した。

HMTA-2Glc(OH) 4



Scheme 2-1-04

DMF 中、 $70\text{ }^\circ\text{C}$ で bis(hexamethylene) triamine と D(+)-glucono-1,5-lactone との求核反応により HMTA-2Glc(OH) 4 を収率 80% で合成した。bis(hexamethylene) triamine に対して D(+)-glucono-1,5-lactone を 2 当量反応させることで、bis(hexamethylene) triamine の第一級アミンに対して選択的に糖が導入された。

以下に化合物 4 の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (Fig. 2-1-11)、 $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトル (Fig. 2-1-12)、MS スペクトル (Fig. 2-1-13)、IR スペクトル (Fig. 2-1-14) のデータを示す。

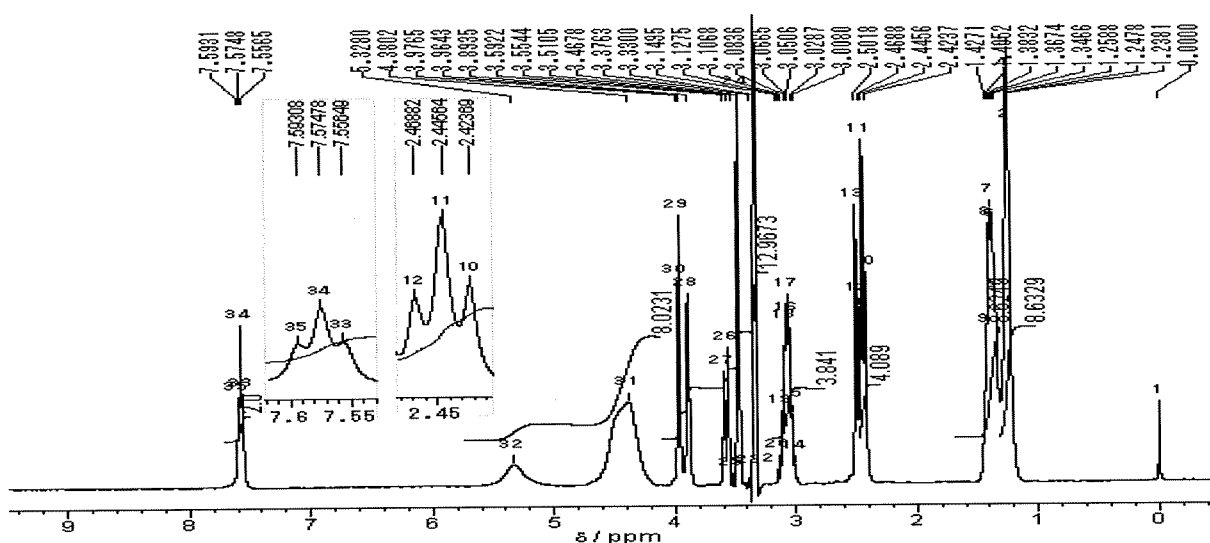


Fig. 2-1-11 化合物 4 の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル

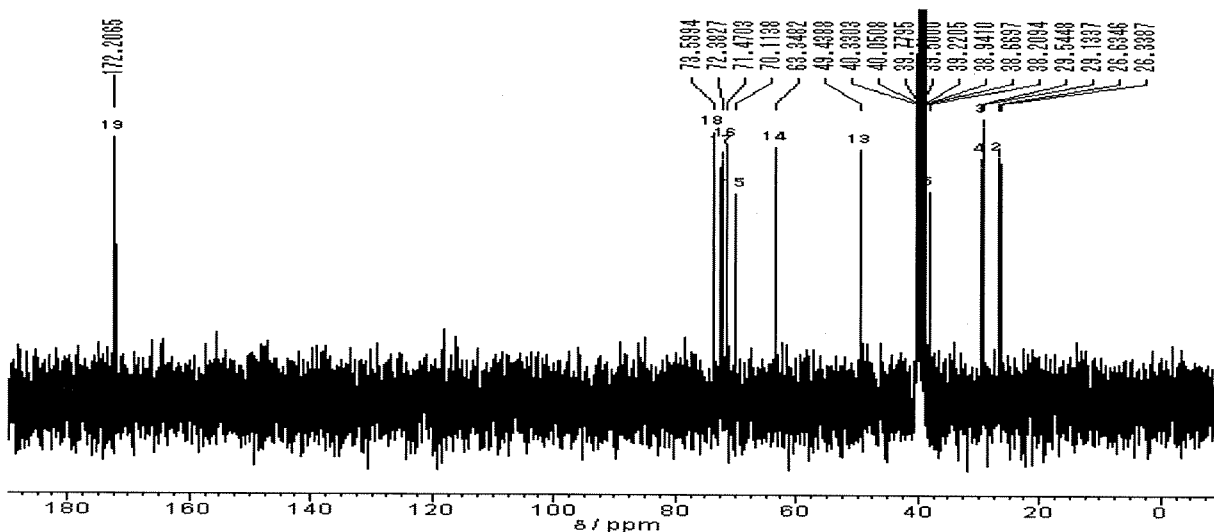


Fig. 2-1-12 化合物 4 の ^{13}C -NMR スペクトル

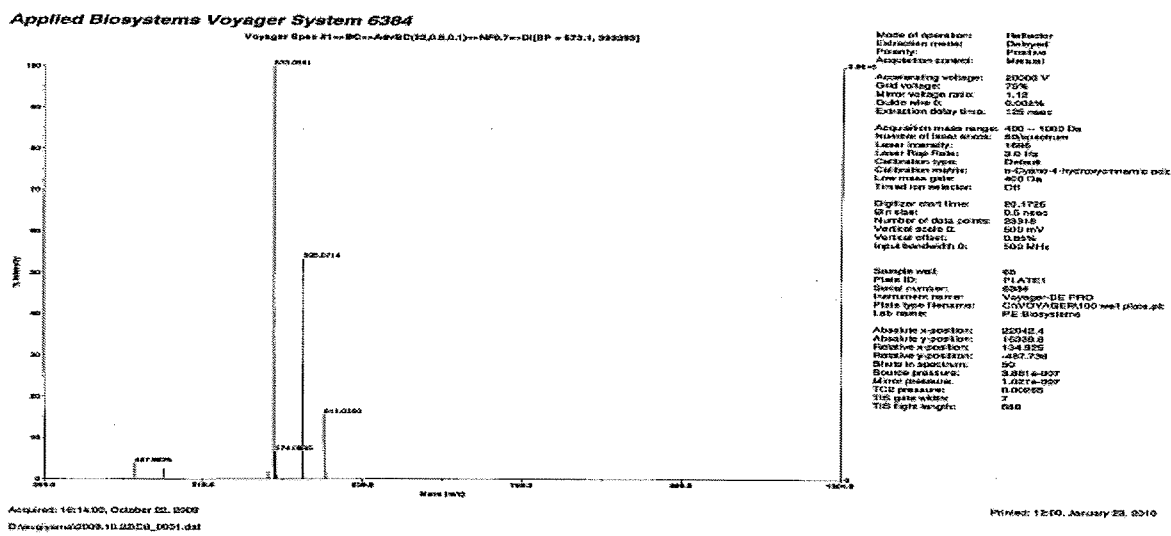


Fig. 2-1-13 化合物 4 の MS スペクトル

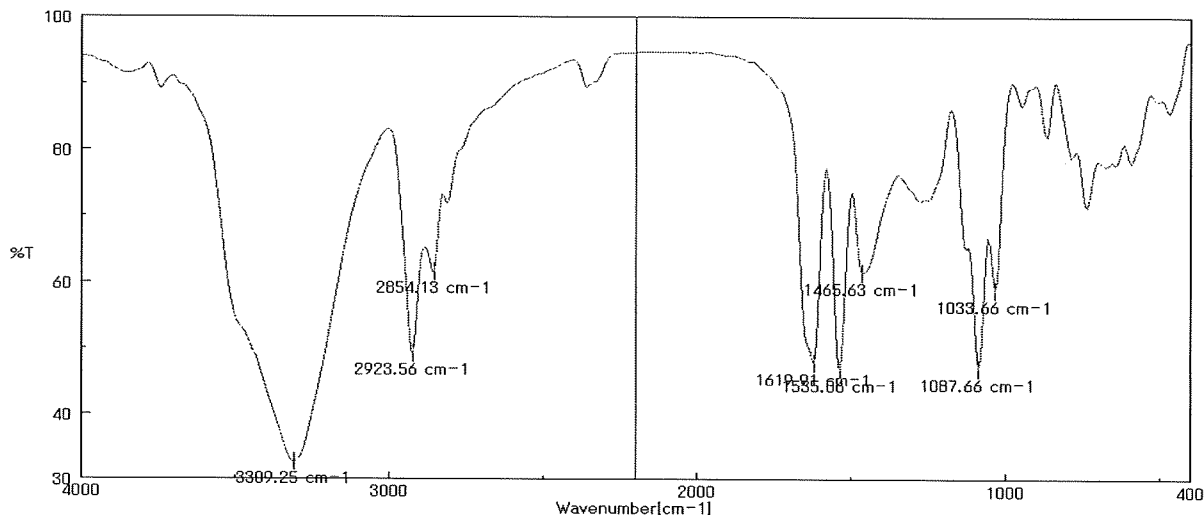


Fig. 2-1-14 化合物 4 の IR スペクトル