

Fig. 2-1-16 化合物 5 の  $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトル

Applied Biosystems Voyager System 6384

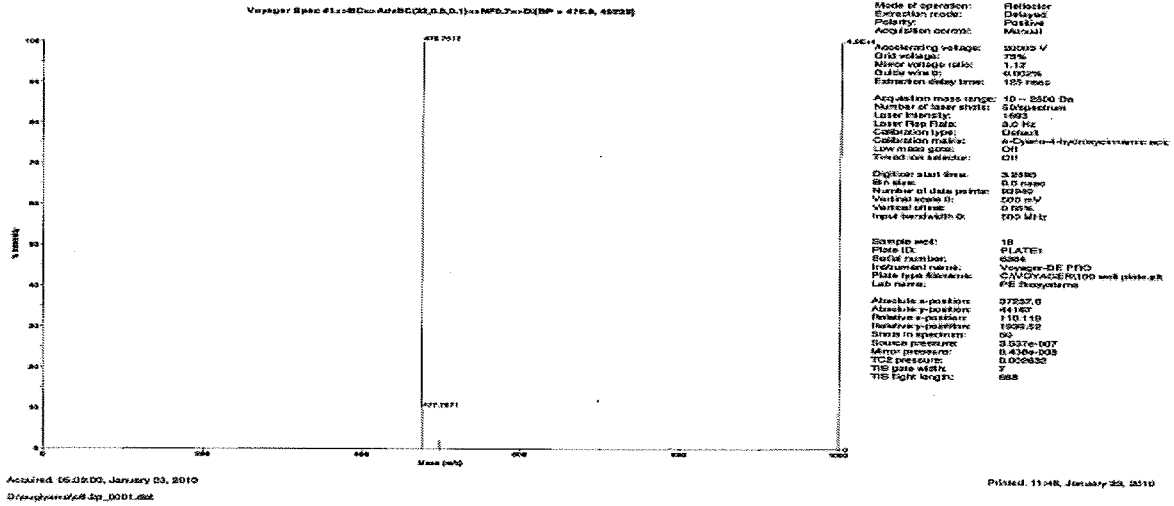


Fig. 2-1-17 化合物 5 の MS スペクトル

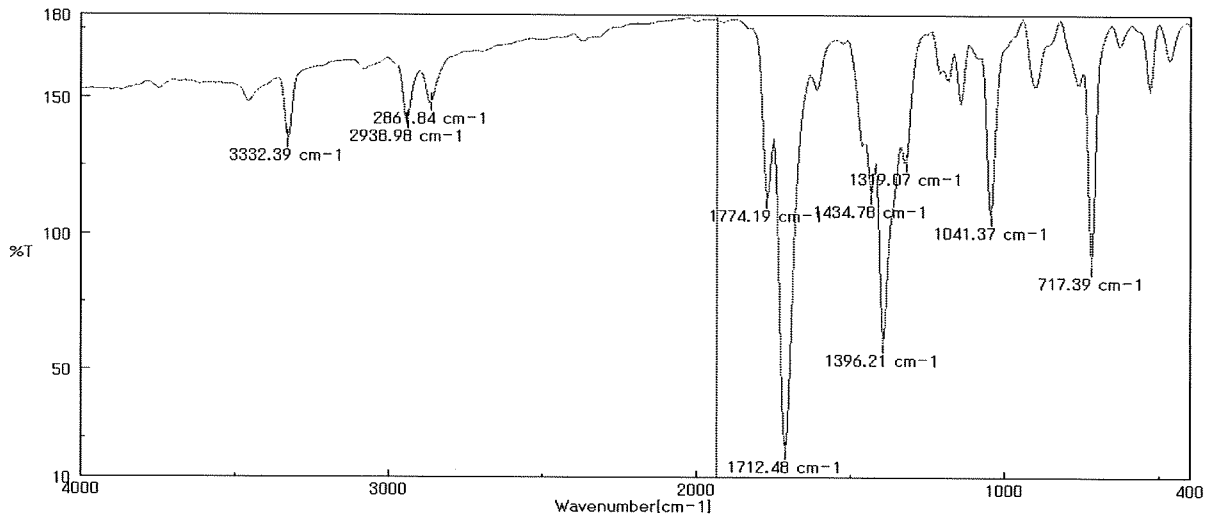


Fig. 2-1-18 化合物 5 の IR スペクトル



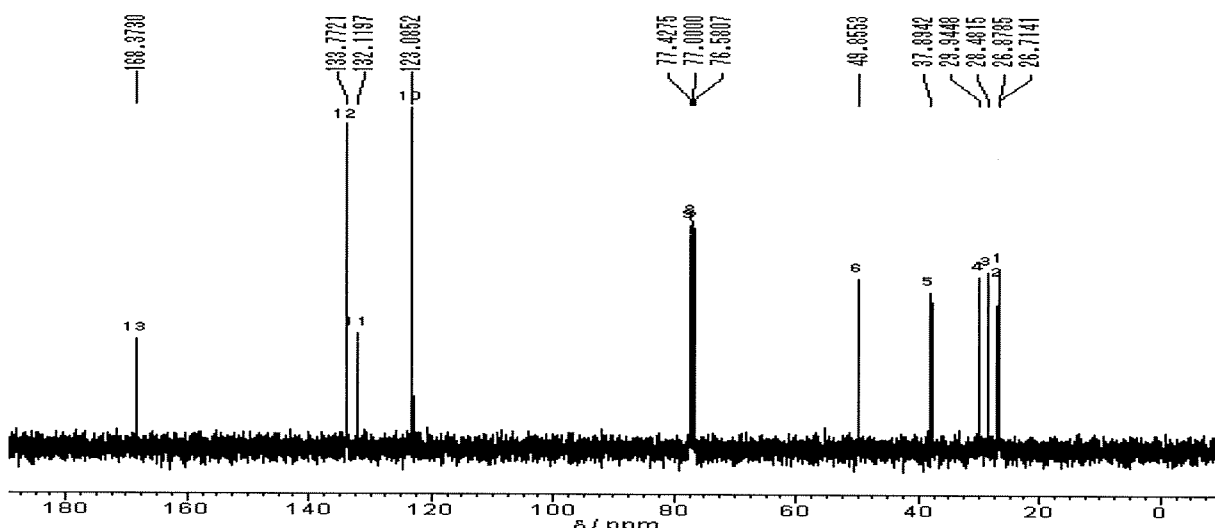


Fig. 2-1-19 化合物 6 の  $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトル

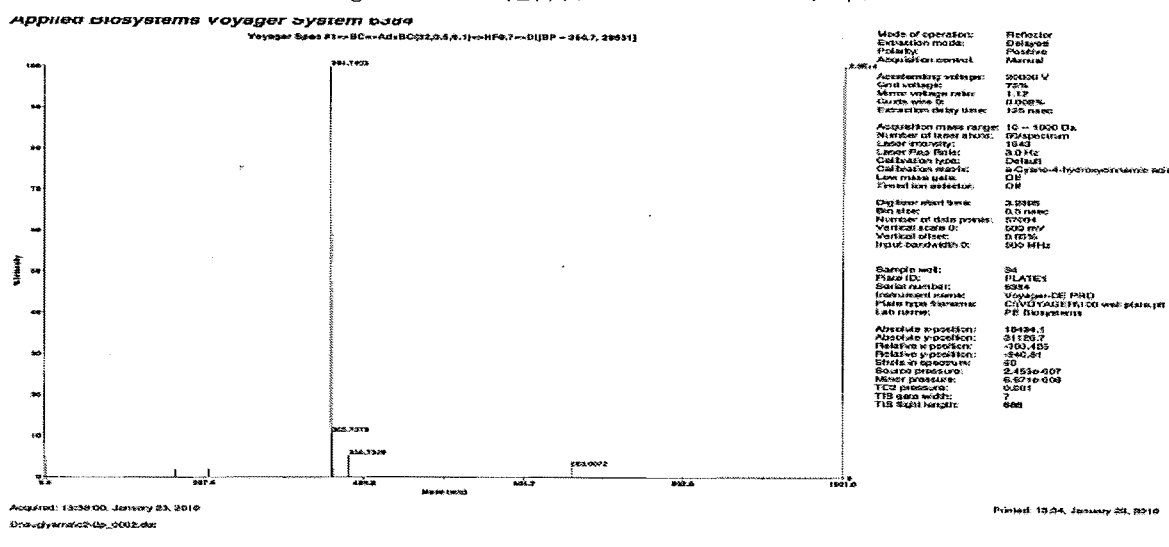


Fig. 2-1-20 化合物 6 の MS スペクトル

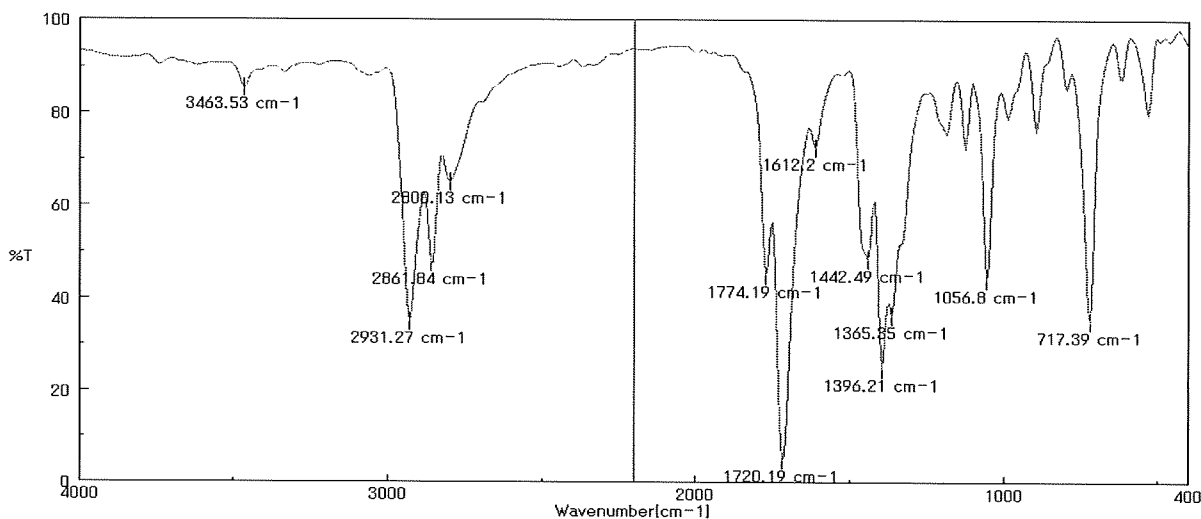
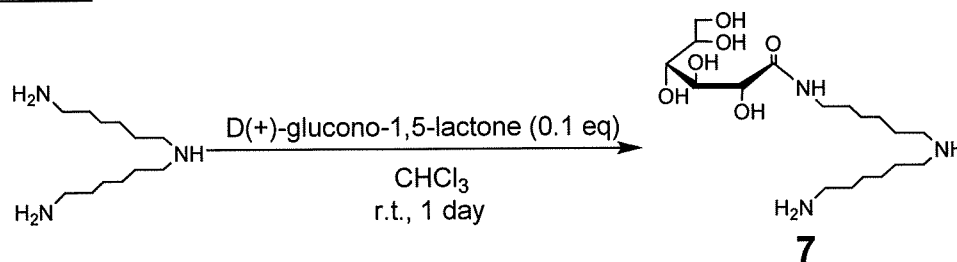


Fig. 2-1-21 化合物 6 の IR スペクトル

Fig. 2-1-18 の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルよりフェニル基由来のピークを確認し、そのプロトン数とメチレンのプロトン数を比較した。Fig. 2-1-19 の  $^{13}\text{C-NMR}$  スペクトルよりフェニル基由来のピークおよびイミドのカルボニル基由来のピーク、スペンサーのメチレン炭素由来のピークを確認した。Fig. 2-1-20 の MS スペクトルより 476.75  $[\text{M}+\text{H}]^+$  のピークを確認した。Fig. 2-1-21 の IR スペクトルより  $1720\text{ cm}^{-1}$  に  $\text{C}=\text{O}$  伸縮による吸収を示すことからイミド基の存在を、 $2939\text{--}2808\text{ cm}^{-1}$  に脂肪族  $\text{C-H}$  伸縮による吸収を示すことからメチレン基の存在を、 $3464\text{ cm}^{-1}$  に芳香族  $\text{C-H}$  伸縮による吸収と  $1396\text{ cm}^{-1}$  に芳香環骨格振動による吸収と  $717\text{ cm}^{-1}$  に  $\text{C-H}$  面外変角を示すことからのベンゼン環の存在をそれぞれ確認した。以上から化合物 6 の構造を同定した。

### HMTA-1Glc(OH) 7



$\text{CHCl}_3$  中、室温で bis(hexamethylene)triamine と D(+)-glucono-1,5-lactone との反応により HMTA-1Glc(OH) 7 を収率 58% で合成した。大過剰の bis(hexamethylene)triamine に対して D(+)-glucono-1,5-lactone を少量ずつ加えることで、D(+)-glucono-1,5-lactone を bis(hexamethylene)triamine に対して 1 当量だけ反応させることに成功した。

以下に化合物 7 の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル (Fig. 2-1-22)、 $^{13}\text{C-NMR}$  スペクトル (Fig. 2-1-23)、MS スペクトル (Fig. 2-1-24)、IR スペクトル (Fig. 2-1-25) のデータを示す。

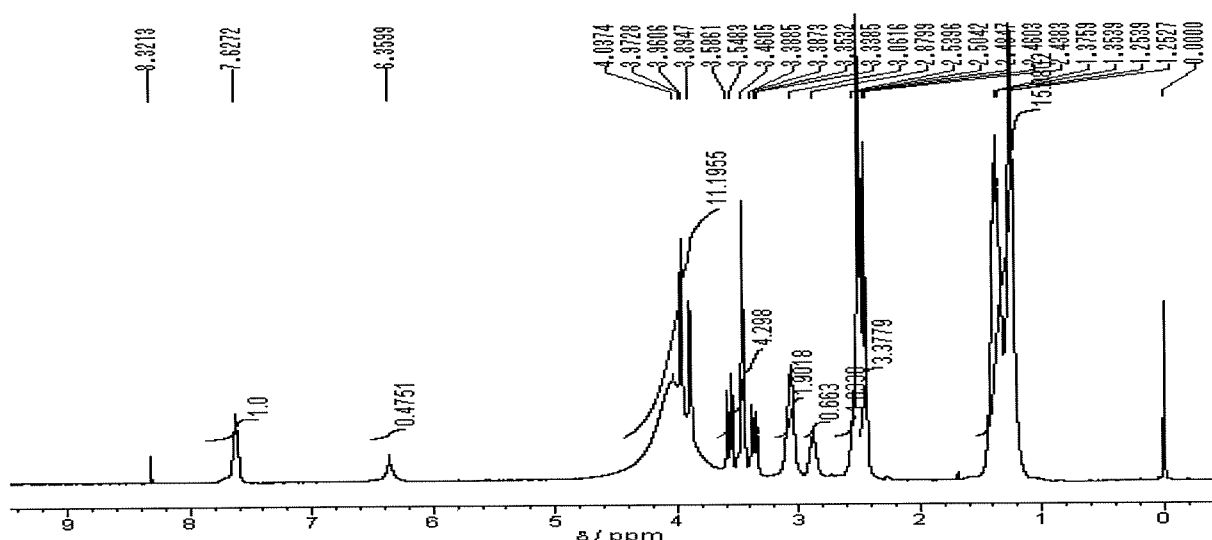


Fig. 2-1-22 化合物 7 の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル

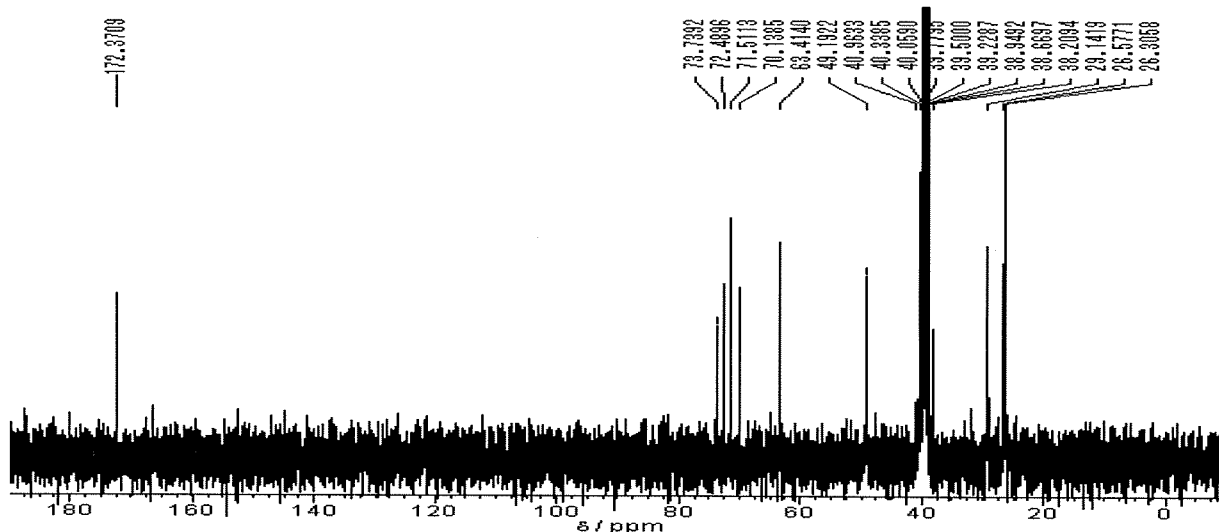
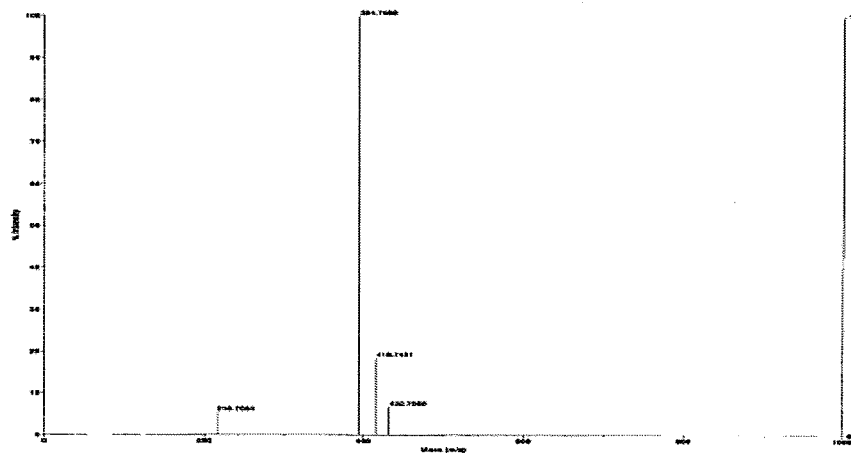


Fig. 2-1-23 化合物 7 の  $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトル

Applied Biosystems Voyager System 6384

Voyager Spec #1--BC--ADVOC21.A.S.F.--MFO.7--Dh--BC--O[BP = 394.8, 123437]



Mode of operation: Fullscan  
Ejection mode: Positive  
Polarity: Positive  
Acquisition control: Manual  
Accelerating voltage: 20000 V  
Grid voltage: 75%  
Mirror voltage refc: 1.12  
Glucose wire D: 0.002%  
Extraction delay time: 125 msec  
Acquisition mass range: 100 - 1500 Da  
Number of laser shots: 30/spectrum  
Laser intensity: 1748  
Laser Flip Rate: 3.0 Hz  
Calibration type: Default  
Calibration reagent: alpha-D-glucopyranose  
Low mass gate: Off  
Threshold ion detector: Off  
Digitizer start time: 10.143  
BIT size: 0.5 msec  
Number of data points: 43277  
Vertical scale B: 200 mV  
Vertical offset: 0.00%  
Input bandwidth G: 500 kHz  
Sample weight: 15  
Plate ID: PLATE1  
Serial number: 6394  
Scan rate, name: Voyager DE FPD  
Plate type Name: C10V/AGEF100 vert plate.pl  
Lab serial: PE Biosystems  
Absolute x-position: 19474.2  
Absolute y-position: 42762.4  
Relative x-position: 4233.03  
Relative y-position: 624.913  
Shape by spectrum: 22  
Source pressure: 7.413e-007  
Mirror pressure: 1.34e-007  
TIC pressure: 0.007020  
TIC gate width: 1  
TIC pulse length: 988

Acquired: 12:24:00, December 25, 2009  
D:\ugly\m\09-1p\_0001.dat

Printed: 11:54, January 23, 2010

Fig. 2-1-24 化合物 7 の MS スペクトル

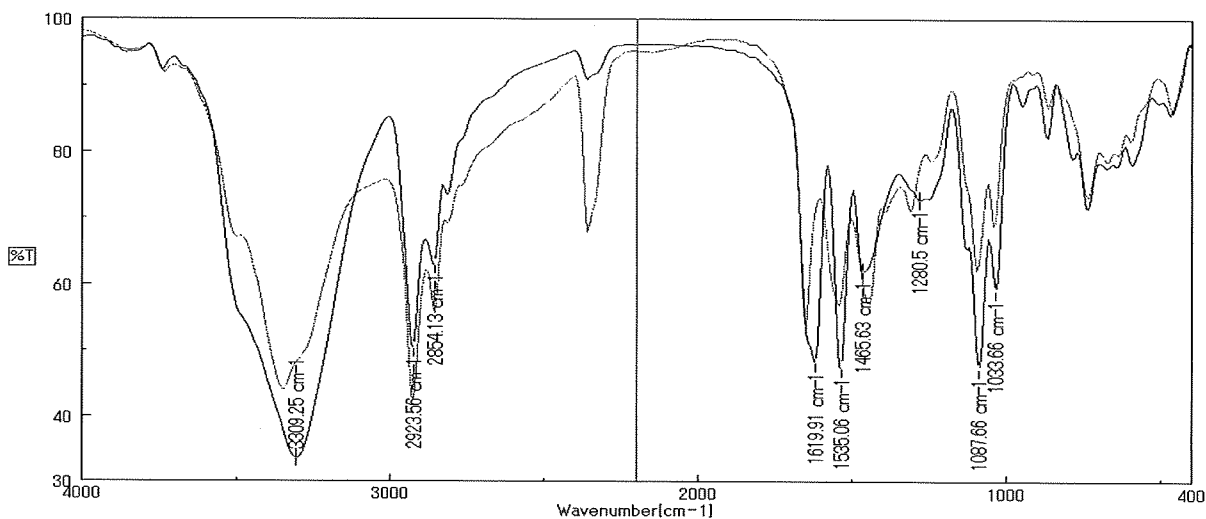
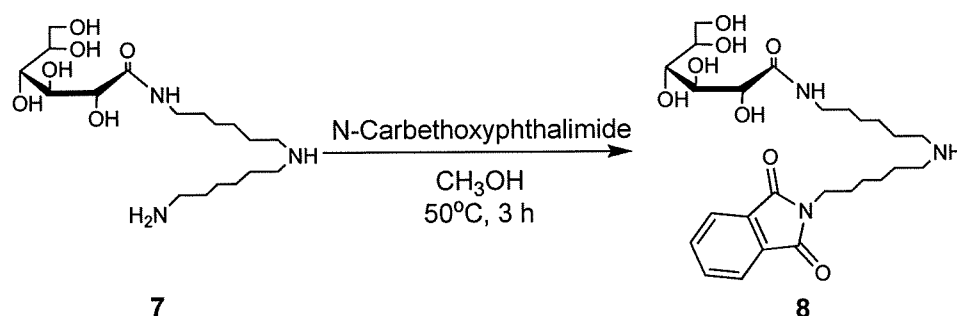


Fig. 2-1-25 化合物 7 の IR スペクトル

Fig. 2-1-22 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. 2-1-23 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. 2-1-24 の MS スペクトルより 573.10  $[\text{M}+\text{H}]^+$  のピークを確認した。Fig. 2-1-25 の IR スペクトルより  $3309\text{ cm}^{-1}$  に O-H 伸縮による吸収と  $1087\text{ cm}^{-1}$ 、 $1033\text{ cm}^{-1}$  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、 $1620\text{ cm}^{-1}$  に C=O 伸縮による吸収と  $1535\text{ cm}^{-1}$  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、 $2924\text{ cm}^{-1}$ 、 $2854\text{ cm}^{-1}$  に C-H 伸縮による吸収と  $1466\text{ cm}^{-1}$  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。また HMTA-2Glc(OH) 4 (青線) に比べ HMTA-1Glc(OH) 7 (赤線) ヒドロキシル基及びアミド基由来のピークの減少を確認した。以上から化合物 7 の構造を同定した。

#### HMTA-1Glc(OH)-1Pht 8



Scheme 2-1-08

MeOH 中、 $50^\circ\text{C}$  で N-Carboxyphthalimide と化合物 7 との反応により HMTA-1Glc(OH)-1Pht 8 を粗収率 87% で合成した。化合物 7 に対して N-Carboxyphthalimide を 1 当量反応させることで、化合物 7 の第一級アミンに対して選択的にフタルイミドが導入された。

以下に化合物 8 の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル (Fig. 2-1-26)、 $^{13}\text{C-NMR}$  スペクトル (Fig. 2-1-27)、MS スペクトル (Fig. 2-1-28)、IR スペクトル (Fig. 2-1-29) のデータを示す。

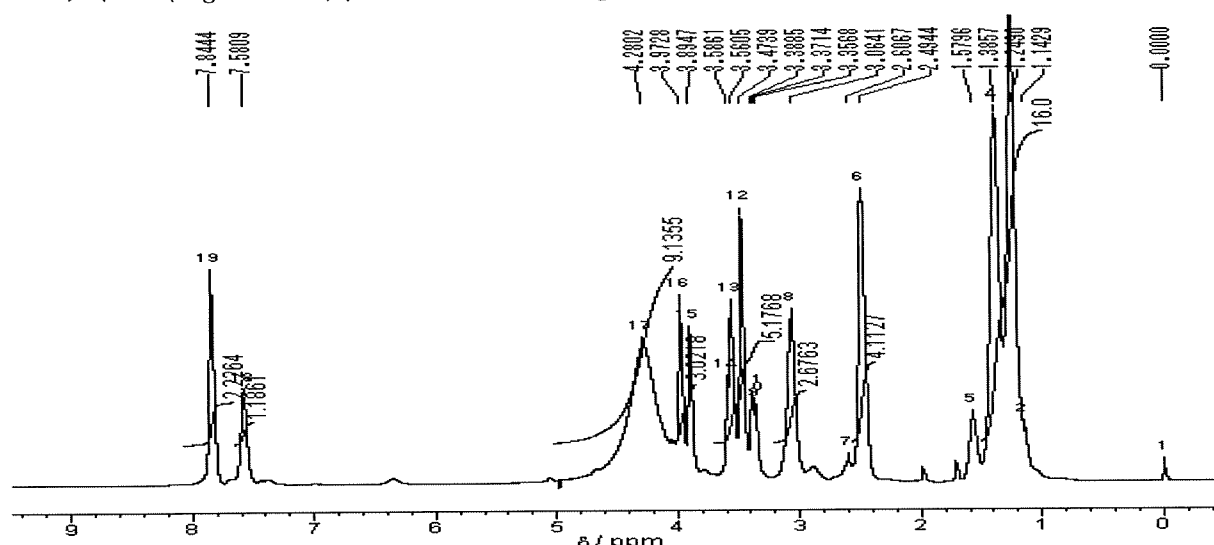


Fig. 2-1-26 化合物 8 の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル









Applied Biosystems Voyager System 6384

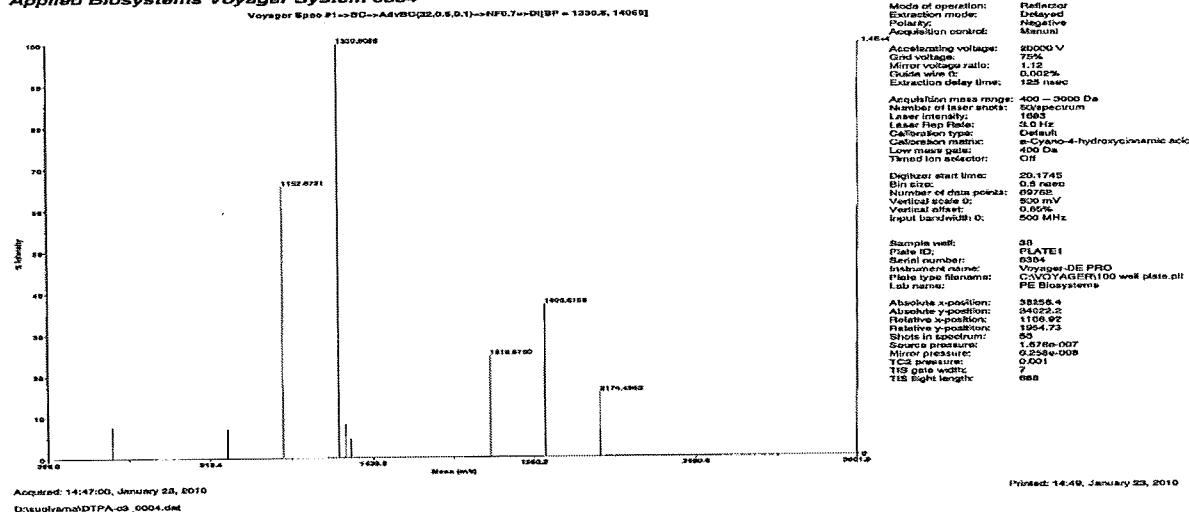
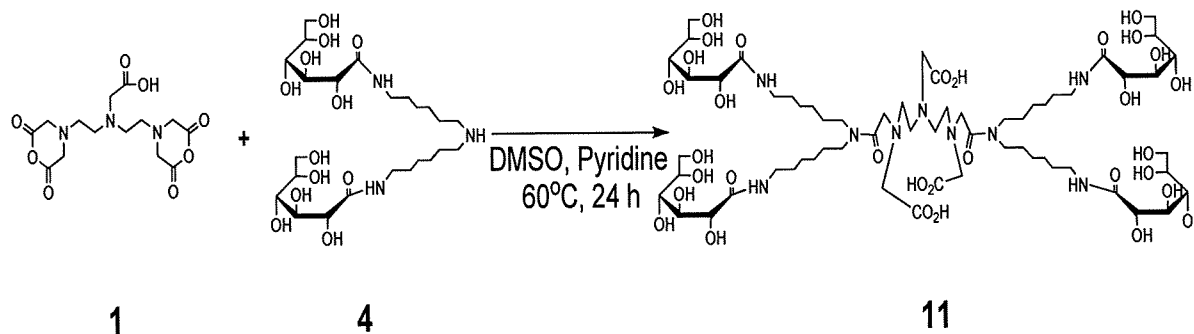


Fig. 2-1-33 化合物 10 の MS スペクトル

Fig. 2-1-33 の <sup>1</sup>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。また第二級アミノ基の隣のメチレン由来のピーク (2.48 ppm) 消失からターミナル部の除去を確認した。Fig. 2-1-34 の MS スペクトルより 1330.81 [M-H]<sup>-</sup> のピークを確認した。以上から化合物 10 の構造を同定した。

DTPA-HMTA-D2-4Glc(OH) 11



Scheme 2-1-11

DMSO 中、ピリジン触媒下、60°C で 2 当量の化合物 4 に対して DTPA dianhydride 1 を 1 当量反応させることで DTPA-HMTA-D2-4Glc(OH) 11 を粗収率 96% で合成した。

以下に化合物 11 の <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (Fig. 2-1-34)、MS スペクトル (Fig. 2-1-35) のデータを示す。

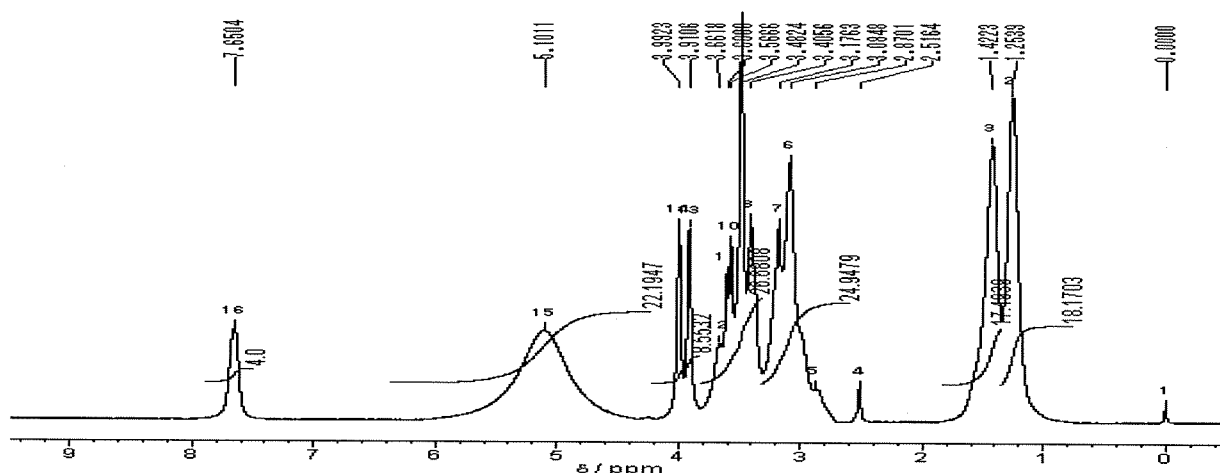


Fig. 2-1-34 化合物 11 の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル

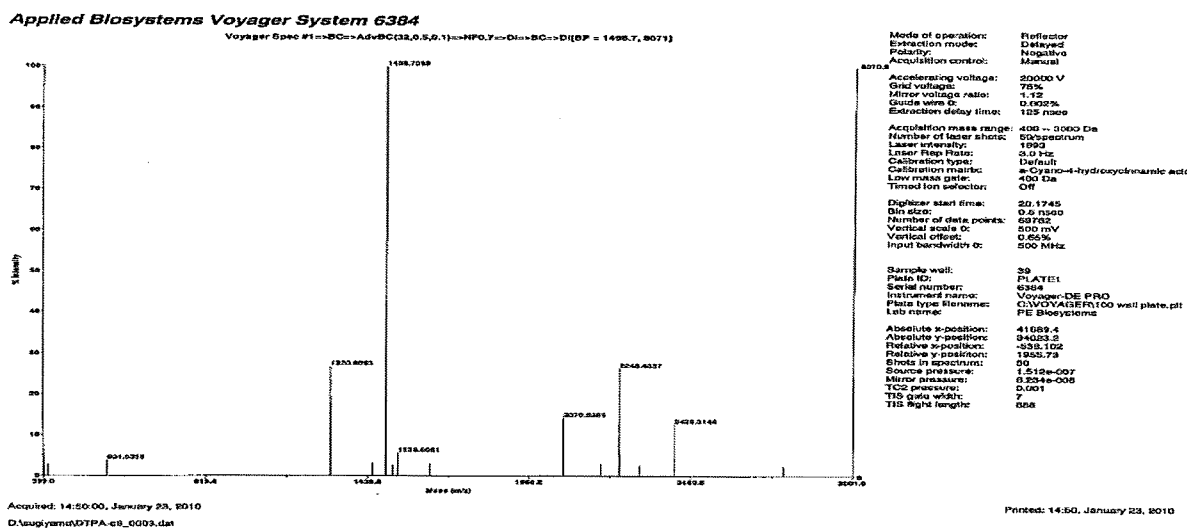
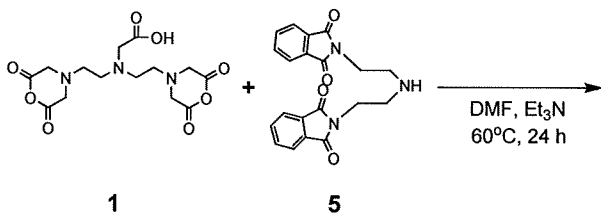


Fig. 2-1-35 化合物 11 の MS スペクトル

Fig. 2-1-34 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。また第二級アミノ基の隣のメチレン由来のピーク (2.45 ppm) の消失からターミナル部の除去を確認した。Fig. 2-1-35 の MS スペクトルより 1498.71  $[M-H]^-$  のピークを確認した。以上から化合物 11 の構造を同定した。

DTPA-DETA-D2-4Pht 12



Scheme 2-1-12

特許出願の関係で  
 ここでは開示できない

DMF 中、トリエチルアミン触媒下、60°C で 2 当量の化合物 5 に対して DTPA dianhydride 1 を 1 当量反応させることで DTPA-DETA-D2-4Pht 12 を粗収率 94% で合成した。

以下に化合物 12 の <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (Fig. 2-1-36)、MS スペクトル (Fig. 2-1-37) のデータを示す。

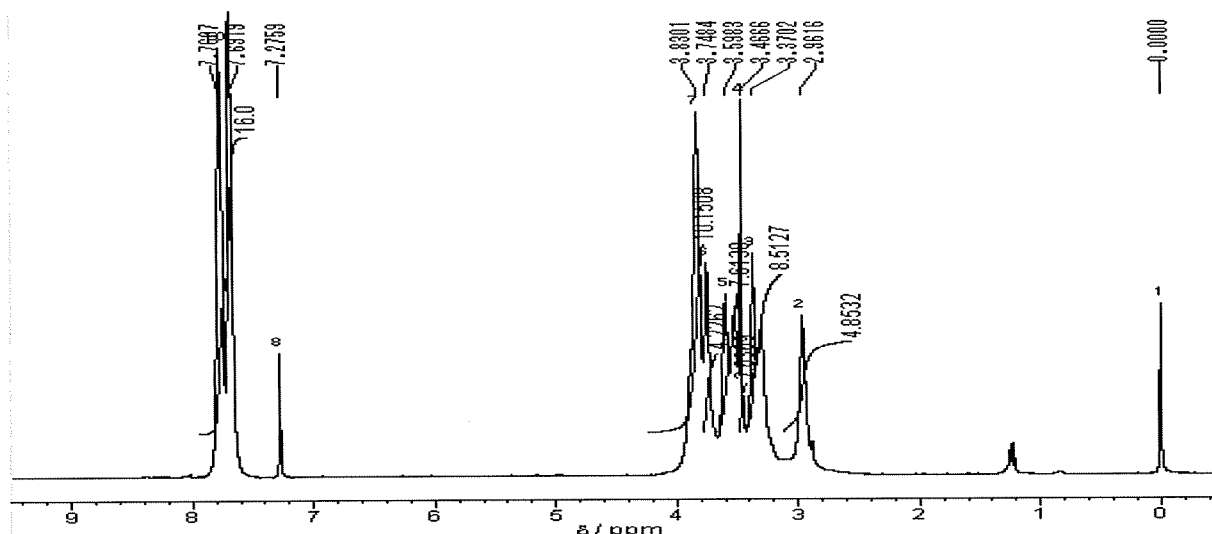


Fig. 2-1-36 化合物 12 の <sup>1</sup>H-NMR スペクトル

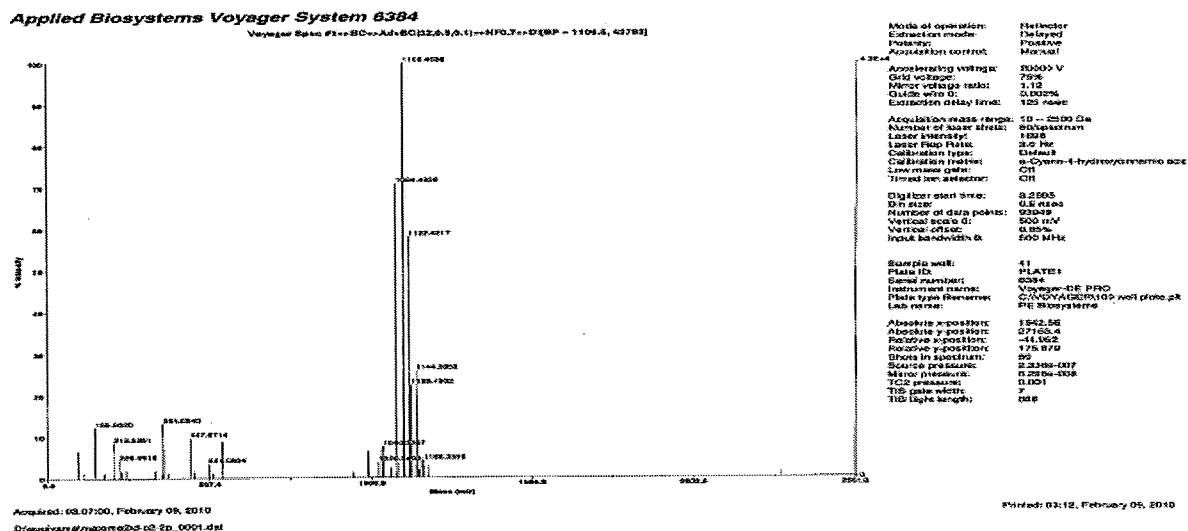
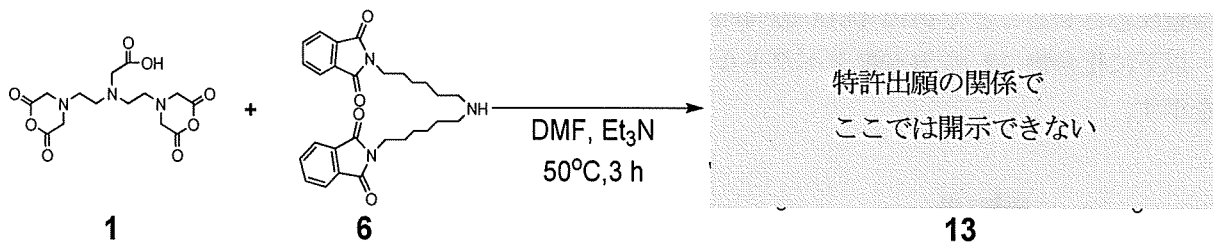


Fig. 2-1-37 化合物 12 の MS スペクトル

Fig. 2-1-36 の <sup>1</sup>H-NMR スペクトルよりフェニル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。第二級アミノの隣にあるメチレン由来のピーク (2.45 ppm) の消失からターミナル部の除去を確認した。Fig. 2-1-37 の MS スペクトルより 104.48 [M+H]<sup>+</sup> のピークを確認した。以上から化合物 12 の構造を同定した。

DTPA-HMTA-D2-4Pht 13



Scheme 2-1-13

DMF 中、トリエチルアミン触媒下、60°C で 2 当量の化合物 6 に対して DTPA dianhydride 1 を 1 当量反応させることで DTPA-HMTA-D2-4Pht 13 を粗収率 96% で合成した。

以下に化合物 13 の <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (Fig. 2-1-38)、MS スペクトル (Fig. 2-1-39) のデータを示す。

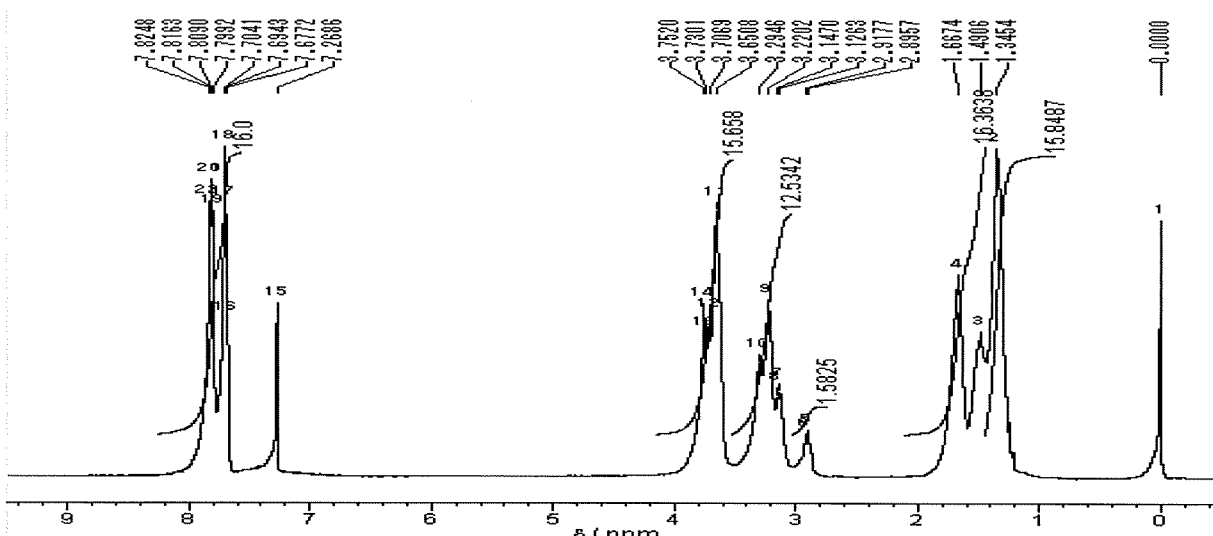


Fig. 2-1-38 化合物 13 の <sup>1</sup>H-NMR スペクトル

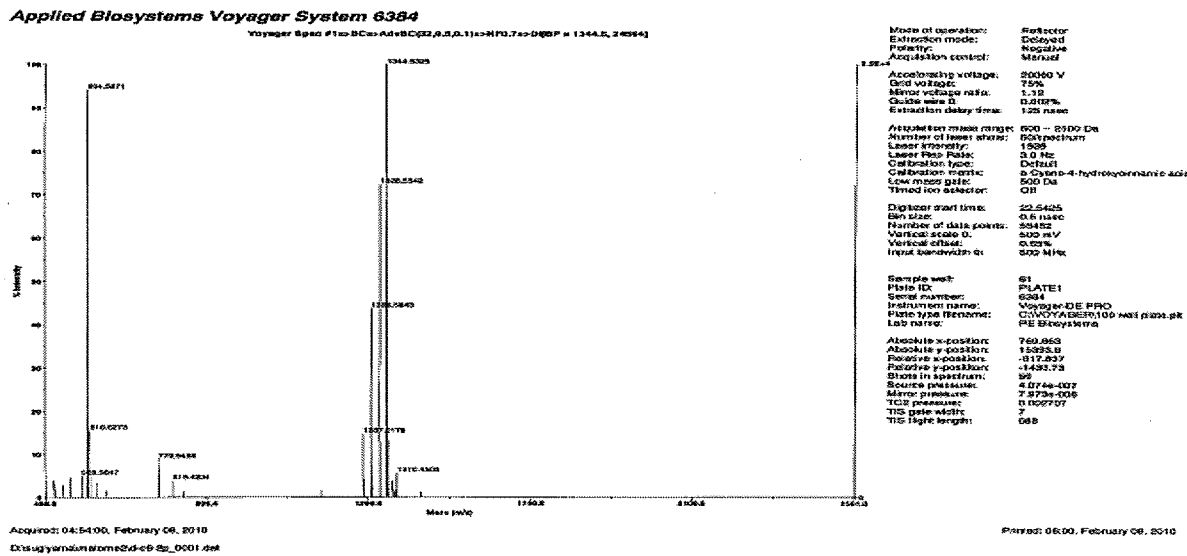


Fig. 2-1-39 化合物 13 の MS スペクトル



Applied Biosystems Voyager System 6304

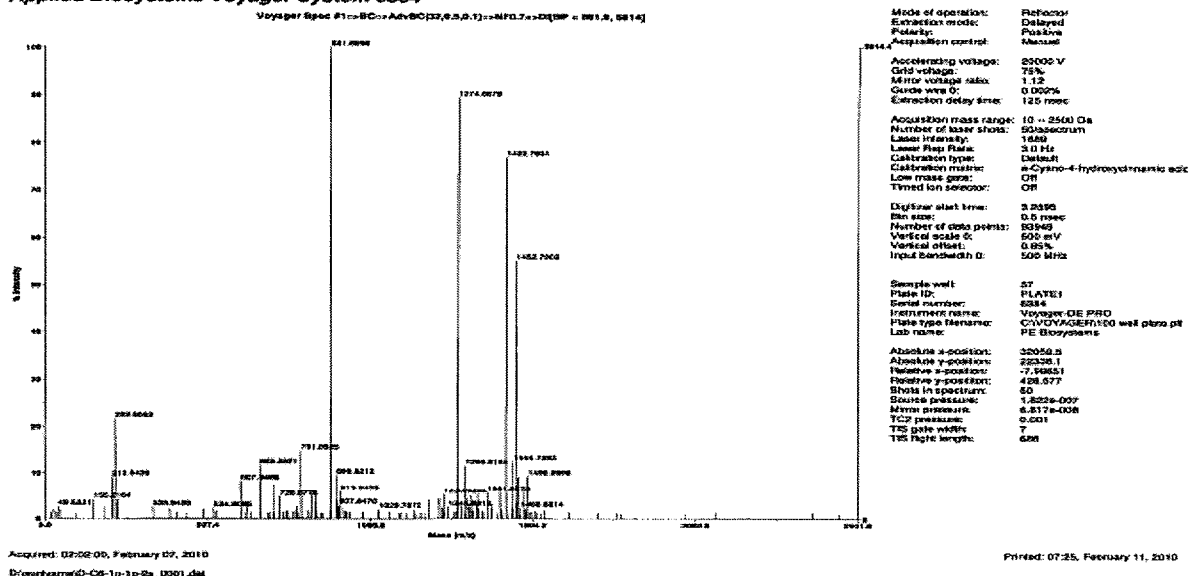


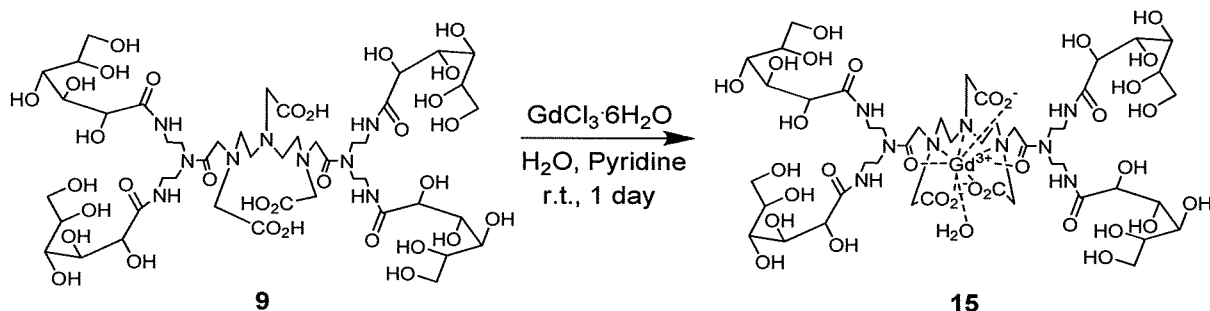
Fig. 2-1-41 化合物 14 の MS スペクトル

Fig. 2-1-40 の <sup>1</sup>H-NMR スペクトルよりフェニル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. 2-1-41 の MS スペクトルより 1306.58 [M-H]<sup>-</sup> のピークを確認した。以上から化合物 14 の構造を同定した。

### 2-1-2-4 Gd 錯体の合成

2-3 において合成したリガンドへのガドリニウムのキレーションを行なうことで目的の Gd-DTPA 糖錯体および Gd-DTPA フタル酸錯体を合成した。ガドリニウム源としては塩化ガドリニウム (III) 六水和物を用いた。以下に各反応の詳細について述べる。

#### Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH) 15



Scheme 2-1-15

水中、ピリジン触媒下、室温で化合物 9 と塩化ガドリニウム (III) 六水和物を 1.2 当量反応させることで Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH) 15 を収率 97% で合成した。メタノールにより結晶化を行なうことで副生成物であるピリジン塩を除去した。錯体を形成していないガドリニウムは Chelex<sup>®</sup>100 Resin を用いて除去した。



以下に化合物 15 の MS スペクトル (Fig. 2-1-42) のデータを示す。

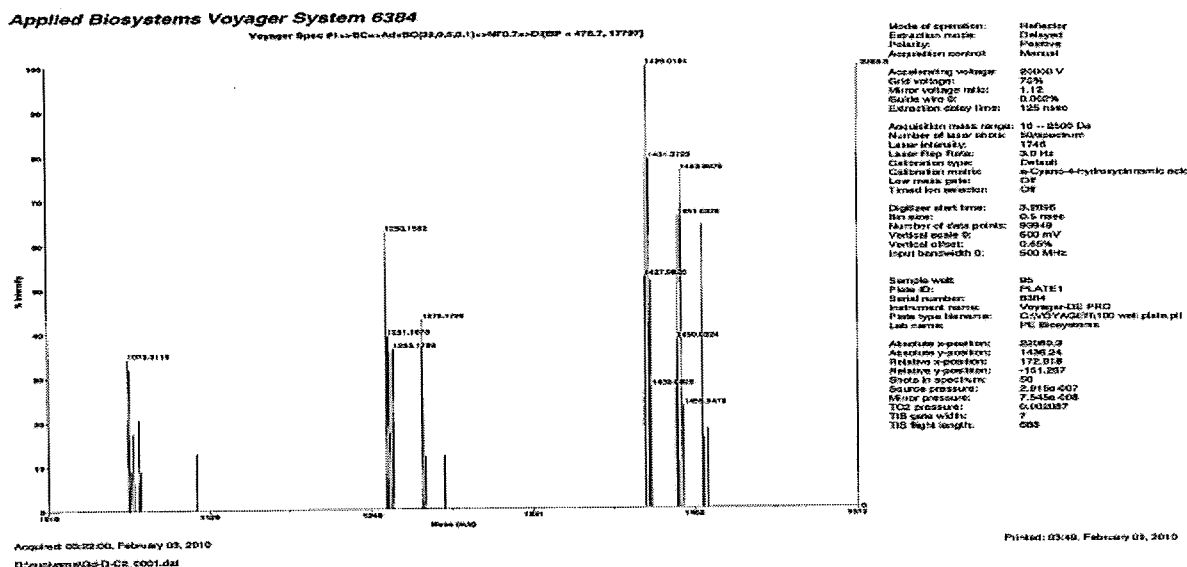
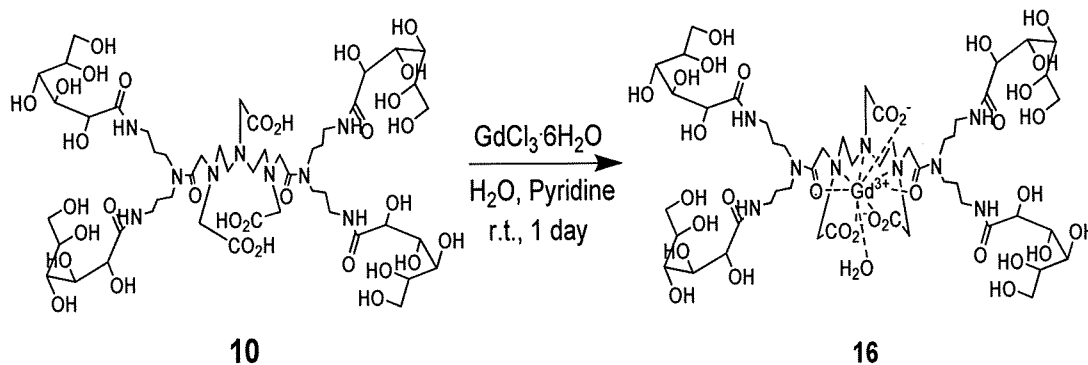


Fig. 2-1-42 化合物 15 の MS スペクトル

Chart 15-1 の MS スペクトルより Gd 錯体の特徴的な同位体ピークが 1429.02 [M-H] にあるのを確認した。以上から化合物 15 の構造を同定した。

Gd-DTPA-APA-D2-4Glc(OH) 16



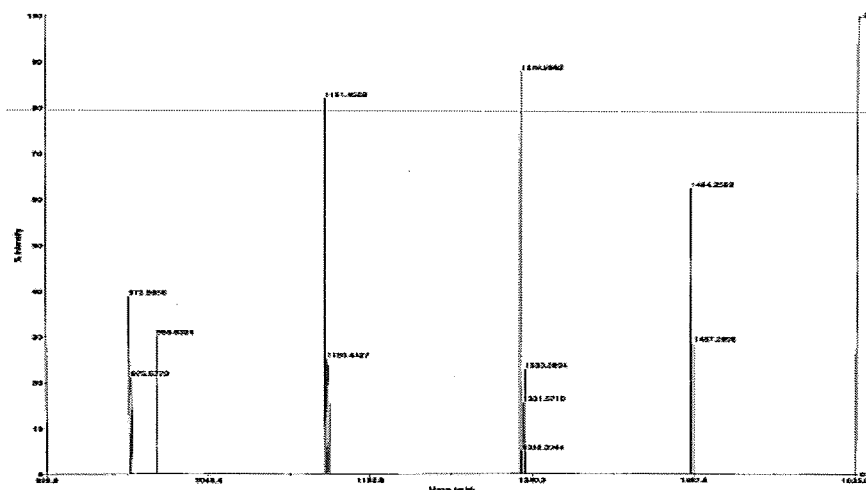
Scheme 2-1-16

水中、ピリジン触媒下、室温で化合物 10 と塩化ガドリニウム (III) 六水和物を 1.2 当量反応させることで Gd-DTPA-APA-D2-4Glc(OH) 16 を収率 98% で合成した。メタノールにより結晶化を行なうことで副生成物であるピリジン塩を除去した。錯体を形成していないガドリニウムは Chelex®100 Resin を用いて除去した。

以下に化合物 16 の MS スペクトル (Fig. 2-1-43) のデータを示す。

Applied Biosystems Voyager System 6304

Voyager Epsc #1=>BC=>Ad+BC(31,5,5,5,7)->HF0.7->D1->BC->BC-DQBP - 212.5, 07903



Mode of operation: Reflectron  
 Extraction mode: Delayed  
 Polarity: Positive  
 Acquirement control: Manual  
 Accelerating voltage: 25000 V  
 Grid voltage: 75%  
 Micro voltage ratio: 1.12  
 Guide wire &: 0.000%  
 Extraction delay time: 120 msec  
 Acquisition mass range: 10 - 2500 Da  
 Number of laser shots: 20/spectrum  
 Laser frequency: 1799  
 Laser frequency: 5.0 Hz  
 Calibration type: Default  
 Calibration matrix: D-Cysteine-4-Phenylisothiocyanate acid  
 Low mass gate: Off  
 Tamed ion selector: Off  
 Digitizer start time: 3.2395  
 Scan size: 0.5 msec  
 Number of data points: 95040  
 Vertical scale &: 500 mV  
 Vertical offset: 0.00%  
 Input bandwidth: 500 MHz  
 Sample well: BE  
 Plate ID: PLATE1  
 Serial number: 6304  
 Instrument name: Voyager/DE PRO  
 Plate type Name: C110/VAGEFH100 well plate of PE Biosystems  
 Lab name: PE Biosystems  
 Absolute x-position: 58859.8  
 Absolute y-position: 48311.28  
 Relative x-position: -147.833  
 Relative y-position: -22318.11  
 Base 10 spectrum: 20  
 Source pressure: 2.2379e-007  
 Mirror pressure: 7.1327e-005  
 TCD pressure: 0.561284  
 T10 gate width: 7  
 T10 gate length: 600

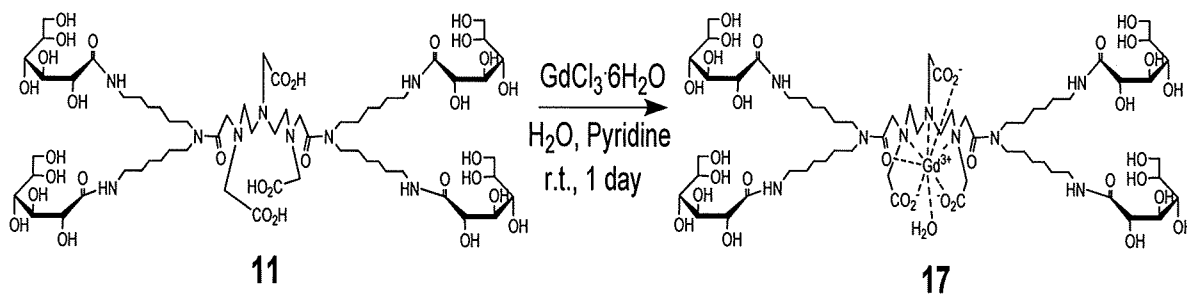
Acquired: 02/25/00, February 03, 2010  
 D:\zhang\m190-07-C8\_0001.d

Printed: 03/18, February 08, 2010

Fig. 2-1-43 化合物 16 の MS スペクトル

Fig. 2-1-43 の MS スペクトルより Gd 錯体の特徴的な同位体ピークが 1487.27 [M-H]<sup>-</sup>にあるのを確認した。以上から化合物 16 の構造を同定した。

Gd-DTPA-HMTA-D2-4Glc(OH) 17



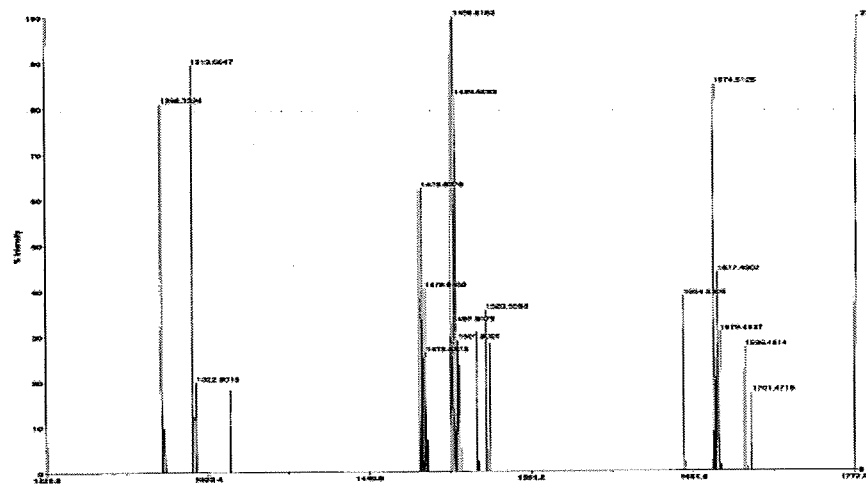
Scheme 2-1-17

水中、ピリジン触媒下、室温で化合物 11 と塩化ガドリニウム (III) 六水和物を 1.2 当量反応させることで Gd-DTPA-HMTA-D2-4Glc(OH) 17 を収率 95% で合成した。メタノールにより結晶化を行なうことで副生成物であるピリジン塩を除去した。錯体を形成していないガドリニウムは Chelex®100 Resin を用いて除去した。

以下に化合物 17 の MS スペクトル (Fig. 2-1-44) のデータを示す。

Applied Biosystems Voyager System 6384

Voyager Spec #1--BC--AD+BC2(1,2,3,4)--HF0 Y--O(BP = 212.5, 970)



Mode of operation: Positive  
 Extractor mode: Positive  
 Polarity: Positive  
 Acquisition control: Manual  
 Accelerating voltage (and swing): 20000 V  
 Grid voltage: 75V  
 Mirror voltage ref: 5.5E  
 Guide wire ID: C05276  
 Extraction delay time: 115 nsec  
 Acquisition mass range: 10 -- 2500 Da  
 Number of laser shots: 50000000  
 Laser intensity: 1000  
 Laser flip pulse: 10.0 Hz  
 Collision type: Default  
 Calibration series: n-Cyano-4-phenylacetic acid  
 Low mass gate: ON  
 Trapped ion detector: OFF  
 Digester start time: 3.2095  
 Ion shot: 0.5 nsec  
 Number of data scans: 50000  
 Vertical axis ft: 500 mV  
 Vertical offset: 0.65V  
 Input bandwidth: 500 MHz  
 Sample well: 74  
 Plate ID: PLATE1  
 Serial number: 0364  
 Instrument name: VOYAGER-DETA well plate.ph  
 Plate type: Micros  
 Lab name: PE: Micros  
 Acquisition: 10503.0  
 Absolute quantity: 11006.5  
 Relative quantity: -901.805  
 Relative quantity: -701.045  
 Series in spectrum: 50  
 Source pressure: 1.161e-007  
 Mirror pressure: 5.752e-008  
 TCS exposure: 0.001  
 TIS spot width: 7  
 TIS spot length: 668

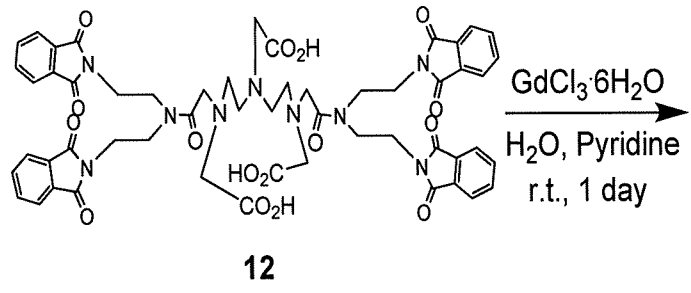
Acquired: 05:07:00, December 17, 2000  
 DisplayName: Gd\_9001.d

Printed: 03:46, February 08, 2010

Fig. 2-1-44 化合物 17 の MS スペクトル

Fig. 2-1-44 の MS スペクトルより Gd 錯体の特徴的な同位体ピークが 1654.51 [M-H]<sup>-</sup>にあるのを確認した。以上から化合物 17 の構造を同定した。

Gd-DTPA-DETA-D2-4Pht 18



特許出願の関係で  
 ここでは開示できない

Scheme 2-1-18

水中、ピリジン触媒下、室温で化合物 12 と塩化ガドリニウム (III) 六水和物を 1.2 当量反応させることで Gd-DTPA-DETA-D2-4Pht 18 を収率 64% で合成した。減圧ろ過をすることで副生成物であるピリジン塩と錯体を形成していないガドリニウムを除去した。

以下に化合物 18 の MS スペクトル (Fig. 2-1-45) のデータを示す。

