

(19)



LT 3535 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3535**

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 49/04**
A61K 49/00

(21) Paraiškos numeris: **IP609**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 06 03**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 12 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 11 27**

(60) SU duomenys: **PCT/EP 91/00587, 1991 03 27**

(31, 32, 33) Prioritetas: **9006977, 1990 03 28, GB**

(72) Išradėjas:

Arne Berg, NO
Torsten Almen, SE
Klaus Dieter Krautwurst, NO
Sook-Hui Kim, US
Paal Rongved, NO
Jo Klaveness, NO
Harald Dugstad, NO

(73) Patent savininkas:

NYCOMED IMAGING AS, Nycoveien 1-2, N-0401 Oslo 4, NO

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A. Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Daugiabrandooliniai kompleksai, jų turinčios kontrastinės terpės ir jų panaudojimas

(57) Referatas:

Išradimas skirtas daugiabrandoolinių kompleksinių junginių, tai yra kompleksinių junginių, atitinkančių formulę $W_2O_2(\mu_2O)_2$, kurioje užkompleksuoti junginiai apima bent du kontrastingumą didinančius atomus, panaudojimui agentais, didinančiais diagnostikos vaizdų, o ypač rentgeno vaizdų kontrastingumą.

Išradimas skirtas rentgeno, ultragarso ir scintigrafijos diagnostikai, atskirai imant, ultragarso ir scintigrafijos vaizdų gavimui, panaudojant kontrastinius agentus, kaip daugiabranduolinių liekanų kompleksinius junginius, o taip pat kontrastines terpes, kurių sudėtyje yra tokie kompleksiniai junginiai.

Apskritai, diagnostinio vaizdo sukūrimas yra grindžiamas skirtingo lygio signalais, gaunamais iš skirtingų kūno viduje esančių struktūrų. Todėl, norint, kad rentgeno vaizde matytųsi duoto kūno struktūra, ši struktūra ir ją supantys audiniai turi skirtingai silpninti rentgeno spindulius. Skirtumas tarp signalų, gautų iš kūno struktūros ir jos aplinkos dažnai yra vadinamas kontrastingumu. Buvo įdėta daug pastangų, siekiant padidinti diagnostikos kontrastingumą, nes kuo didesnis kontrastas tarp kūno struktūros ir jos aplinkos, tuo geresnė vaizdo kokybė ir tuo jie yra vertingesni medicinos diagnostikoje. Dar daugiau, kuo didesnis kontrastas, tuo vaizdo gavimo procese gali būti įžiūrimos smulkesnės kūno struktūros, tai yra kontrastingumo padidinimas gali leisti padidinti erdvinę skyrą.

Vaizdo kokybė diagnostikoje didele dalimi priklauso nuo charakteringų triukšmų, dalyvaujančių vaizdo gavimo procese, lygio ir todėl kontrastingumo lygio santykį su triukšmo lygiu galima traktuoti kaip efektyvų diagnostikos kokybės koeficientą, skirtą diagnostikos vaizdai vertinti.

Pagrindinis tikslas visada buvo ir kol kas yra diagnostikos kokybės koeficiento padidinimas. Rentgeno ir ultragarso diagnostikoje vienas iš diagnostikos kokybės koeficiento padidinimo būdų yra kontrastingumą didinančių medžiagų, kontrastinių agentų įvedimas į tiriamą kūno sritį.

Todėl, pavyzdžiui, ankstyvuose rentgeno diagnostikos etapuose kontrastiniais agentais buvo naudojamos netirpios neorganinės bario druskos, kurios didina rentgeno spindulių silpninimą tose kūno dalyse, į kurias šios medžiagos buvo įvedamos. Vėliau kontrastiniais rentgeno agentais buvo naudojami tirpūs junginiai, kuriuose yra jodo, pavyzdžiui, tokie kaip firmos Nycomed AS gaminiai Omnipaque ir Amipaque.

Yra žinoma apie aminopolikarboksilo rūgšties (APKR) chelatų sunkiųjų metalų jonų panaudojimą rentgeno kontrastiniuose agentuose ir, atsižvelgiant į tai, kad efektyvus daugelio kūno sričių vaizdas reikalauja lokalizuoti duotose kūno srityse dideles metalų jonų

koncentracijas, buvo pasiūlyta šiam tikslui naudoti polichelantus, tai yra medžiagas, turinčias daugiau negu vieną chelantus sudarančią liekaną.

Siūlomo išradimo tikslas yra kontrastingumo padidinimas. Šis tikslas yra pasiekiamas, panaudojant pasiūlytą naują kontrastinę terpę, skirtą diagnostikos vaizdui gauti, kurią sudaro daugiabranduolinis kompleksinis junginys, apimantis bent du kontrastingumą didinančius metalo atomus, ir bent du tiltelinius metaloido atomus, iš kurių kiekvienas yra sujungtas kovalentine jungtimi su dviem minėtais metalo atomais, iš kurių bent vienas yra volframas, kai minėtame kompleksiniame junginyje dalyvauja tik du minėti metalo atomai.

Nustatyta, kad ypač efektyviai padidinamas kontrastingumas, panaudojant daugiabranduolinius kompleksinius junginius, tai yra tokius kompleksinius junginius, kuriuose kompleksinė liekana turi savo sudėtyje du arba daugiau kontrastingumą didinančių atomų, arba rentgeno, arba ultragarso diagnostikos atveju, du arba daugiau sunkiųjų atomų.

Kad būtų aiškiau, žodis "atomas" yra naudojamas apibūdinti jonus arba kovalentiškai sujungtas formas, o ne paprastai izoliuotus neutralius atomus. Be to manoma, kad kompleksinė liekana nors ir yra daugiabranduolinė, bet nėra tokia didelė, kad ją būtų galima apibūdinti kaip dalelę. Paprastai jos maksimalūs matmenys sieks 80 Å ir mažiau, geriausiai 40 Å ir mažiau.

Todėl siūlomas išradimas skirtas žmogaus arba gyvūno, geriausiai žinduolio kūno vaizdo gavimo būdui, kurio esmė yra ta, kad minėtam kūnui yra skiriamas daugiabranduolinio, kontrastingumą didinančio kompleksinio junginio fiziologiškai tinkamas kiekis ir bent dalies minėto kūno vaizdo sukūrimas panaudojant rentgeno, ultragarso arba scintigrafijos metodą.

Kitu išradimo objektu yra daugiabranduolinis kompleksinis junginys, geriausiai vaolframo ir/arba molibdeno kompleksinis junginys, naudojamas kaip diagnostinio vaizdo kontrastingumo didinimo agentas.

Sekančiu išradimo objektu yra kontrastinė terpė, skirta diagnostiniam vaizdui gauti, kurią sudaro daugiabranduolinis kompleksinis junginys derinyje su bent vienu steriliu farmaciniu nešikliu arba užpildu.

Išradimo objektu taip pat yra ir daugiabranduolinio kompleksinio junginio panaudojimas, kontrastinės terpės, skirtos gyvūno arba žmogaus vaizdui gauti, gamybai.

Daugiabranduoliniai kompleksiniai junginiai, kaip kontrastiniai agentai turi ypatingą potencialą, kadangi atomų. didinančių kontrastingumą, kiekio molekulėje padidinimas, skirtingai negu daugiabranduolinių kompleksinių junginių, tokių kaip aminopolikarboksilo rūgšties (APKR) paramagnetinių metalų jonų chelatai ir polichelatai, kuriuos paprastai siūloma naudoti rentgeno kontrastiniais agentais, yra pasiekiamas nežymiai padidinus kontrastinio agento kompleksinių junginių tūrį, tai yra naudojant daugiabranduolinius kompleksinius junginius, galima gauti didesnę atomo, didinančio kontrastingumą, tūrio santykį su visu kompleksinio junginio tūriu. Todėl, padidinus santykinį atomų, didinančių kontrastingumą kiekį, gali būti sumažintas bendras kontrastinio agento kiekis, reikalingas tokiam pat kontrastingumo efektui pasiekti ir taip gali būti išspręstos kontrastinio agento toksiškumo arba tirpumo, arba kontrastinės terpės klampumo problemos.

Siūlomas daugiabranduolinis kompleksinis junginys gali būti joninis arba, kas būtų geriau, neturėti neigiamo krūvio ir, kas būtų dar geriau, yra nejoninis kompleksas. Be to, jis gali būti tirpus vandenyje arba, kas ne taip gerai - netirpus vandenyje. Taip pat akivaizdu, kad geriausiai tinka naudoti visus reikalingus fiziologiškai tinkamus antrojo sluoksnio jonus.

Fiziologiškai tinkamų antrojo sluoksnio jonų, kurie naudojami terapškai aktyviems agentams gauti, spektras be abejo yra gerai žinomas farmakologams.

Tinkamiausi antrojo sluoksnio jonai, yra, pavyzdžiui, šarminių metalų, tokių kaip natris, kalcis, magnis ir cinkas jonai, amonio katijonas, organinių aminų katijonai, tokių kaip meglumino, alkilamonio, polihidroksilalkilamonio, bazinių protonizuotų aminorūgščių ir panašiai.

Kaip anksčiau minėta, terminas "daugiabranduolinis" reiškia, kad užkompleksuota liekana turi du ar daugiau didinančius kontrastingumą (geriausiai molekulės jono arba grupės jonų pavidale) atomus. Tokiu būdu, daugiabranduolinė liekana gali turėti ir papildomus atomus, kurie pasižymi mažu kontrastingumą didinančiu efektu arba visai neturi tokios savybės, bet, kurie gali atlikti tiltelinių atomų, jungiančių tarp savęs kontrastingumą didinančius atomus, vaidmenį. Tinkamiausi tiltelinių atomų pavyzdžiai gali būti VIb grupės atomai, pavyzdžiui deguonis, siera, selenas, teluras, o taip pat pakeisto azoto atomai. Ypač tikslingas yra seleno ir teluro kaip tiltelinių atomų panaudojimas, nes

kompleksiniai junginiai yra ypač patrauklūs todėl, kad jie gali būti parinkti taip, kad juos atitinkantys rentgeno spinduliavimo silpninimo profiliai būtų suderinti su atskirų rentgeno šaltinių rentgeno spinduliavimo emisijos profiliais - dėl ko šis išradimas užtikrina "reguliuojamą" rentgeno kontrastinę terpę.

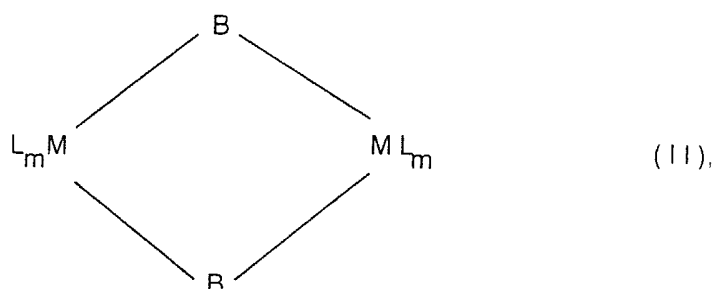
Gaunant siūlomus daugiabranduolinius kompleksinius junginius žinomi ir gali būti panaudojami chelantų nesudarantys kompleksuojantys agentai tokie kaip aminai ir karboksilo rūgštys pvz. acto rūgštis ir amino rūgštys. Tačiau, kadangi daugelis daugiabranduolinių kontrastingumą didinančių junginių labai toksiški tai geriau, kad branduolinių kompleksinių junginių susidarymo konstantos turėtų kiek galint didesnes reikšmes, o ypač gerai, kad daugiabranduolinė liekana būtų sujungta chelato kompleksiniame junginyje. Žemiau pateikiamos tinkamos chelantus sudarančios liekanos.

Yra žinoma daugybė daugiabranduolinių kompleksinių junginių ir yra verti dėmesio, pavyzdžiui, šie leidiniai: CHISHOLM, TRANS. MET. CHEM. 3: 321 (1978); LEE ET AL., ANG. CHEM. INTL ED. ENG. 29: 840-856 (1990); ABSTRACTS OF THE 5th INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE CHEMISTRY AND USE OF MOLYBDENUM, 1985, p. 133; NOVAK ET. AL., J. INORG.NUCL.CHEM. 36: 1061-1065 (1974); BURGI ET AL. INORG.CHEM. 20: 3819-3834 (1981); CHAUDHURI ET AL.-Z.ANORG-ALLG. CHEM. 521: 23-36 (1985); IKARI ET AL., INORG CHEM.29:53-56 (1990); TOMOHIRO ET AL.,J. CHEMSOC.DALTON TRANS, 1990, 2459-2463; HENKEL ET AL., J. CHEM. SOC. DALTON TRANS 1990, 1014-1016; BARBARO ET AL. JACS 112: 7238-7246 (1990); RICHENS ET AL. INORG CHEM. 28: 1394-1402 (1989); SAITO ET AL., INORG. CHEM. 28: 3588-3592 (1989); J. CHEM.SOC. DALTON TRANS. 1990, 1756-1769. INORG. CHEM. 27: 3626-3629 (1988); JACS 108: 2757-2758 (1986); o taip pat cituojama šiame išradime literatūra. Šie daugiabranduoliniai kompleksiniai junginiai dalinami į dvi kategorijas, vienoje iš jų daugiabranduolinis kompleksinis junginys yra sujungtas tilteliu, tai yra, joje liganduoti metalų atomai yra tarpusavyje sujungti kitų katijonų arba ligandų pagalba, o kitoje - liekana nedalyvaujanti tiltelinėje jungtyje, tai yra joje liganduoti metalų atomai tarpusavyje yra betarpiškai sujungti. Taip pat yra ir trečia bendra kategorija, kurioje daugiabranduolinė liekana yra atskirai nesujungta, pavyzdžiui kai du ar daugiau metalų jonų yra užkompleksuoti viena ir ta pačia chelantus sudarančia liekana.

Taip, pavyzdžiui, daugiabranduolinių kompleksinių junginių, turinčių du liganduotus metalo (M) atomus panaudojimui, yra šios pagrindinės alternatyvios struktūros:

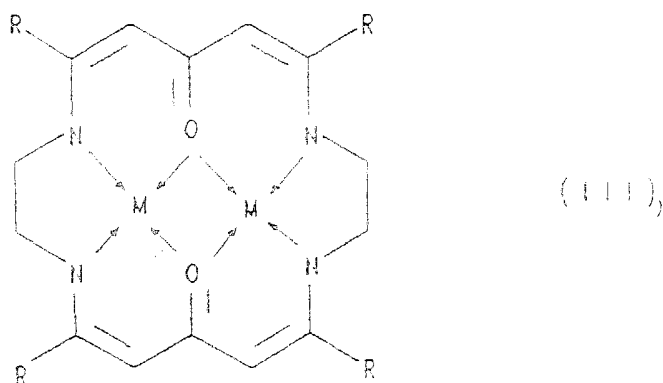


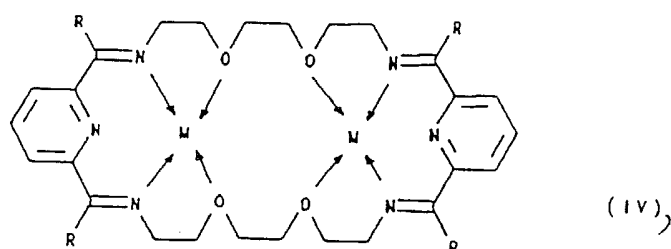
ir



kuriame kiekvienas simbolis M reiškia vienodus arba skirtingus metalų atomus; kiekvienas simbolis L reiškia vienodus arba skirtingus ligandus arba molekules, jonus arba daugiažnyplio ligando liganduojančią liekaną; kiekvienas simbolis B reiškia vienodus arba skirtingus tiltelinius atomus arba ligandus; ir kiekvienas simbolis m yra sveikas skaičius. Kai kurios L grupės gali būti atstovaujamos vienu chelantu, o metalo atomai gali būti kovalentiškai sujungti su šiais atomais (paprastai išreikštais simboliu A šiame aprašyme pateiktose formulėse), kurie nėra išreikšti simboliais L ir B ir kurie nefunkcionuoja nei kaip ligandai, nei kaip tilteliai.

Tais atvejais, kai M - B jungtys, nukreiptos į tiltelines B grupes formulėje (II) yra labiau koordinacinės negu kovalentinės, daugiabranduolinis kompleksinis junginys priklausys anksčiau minėtai trečiai kategorijai. Tokių kompleksinių junginių pavyzdys apima makrociklinius dviejų branduolių chelatus, tokius kaip





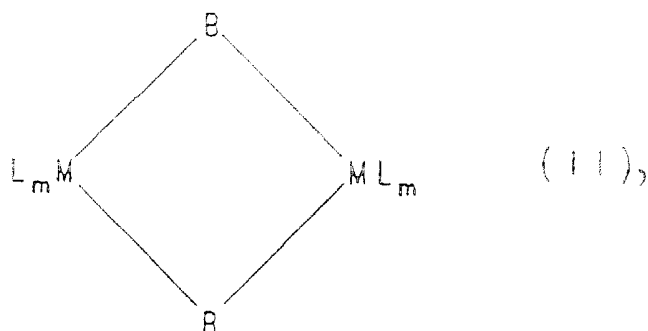
kuriuose kiekvienas simbolis R reiškia vandenilį arba organinę grupę arba abu pastaruosius kartu, o kiekvienas simbolis M reiškia metalo joną arba atomą, pavyzdžiui, Ni, Pb (II) arba Cu (II).

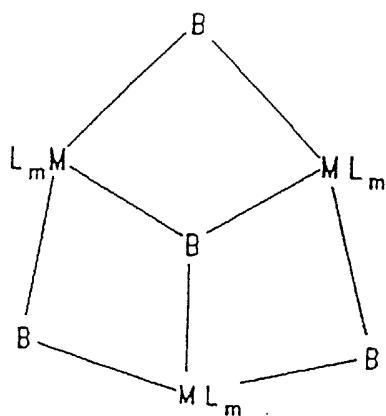
Tai atvejais, kai liganduoti metalo atomai yra betarpiškai sujungti, atstumas MM siekia būti kiek galint trumpesniu ir daugiabranduoliniai kompleksiniai junginiai yra kaip taisyklė dimagnetiniai. Yra žinomi kai kurie priklausantys šiai kategorijai kompleksiniai junginiai, pavyzdžiui, junginiai, kurių formulės



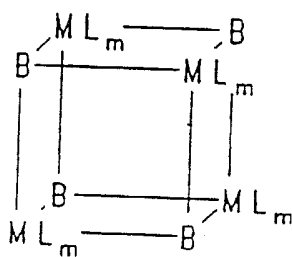
kurioje kiekvienas simbolis M reiškia Mo atomus arba Re atomus arba ir tą ir kitą.

Kadangi siūlomo išradimo akiratyje yra daugiabranduolinių kompleksinių junginių, kuriuose liganduoti atomai yra sujungti betarpiškai, o ne kovalentine jungtimi, ypač geras variantas yra tas, kai daugiabranduoliniai kompleksiniai junginiai priklauso tiltelinio tipo jungties junginiams, kuriuose liganduoti metalo atomai yra sujungti metalo atomais. Yra žinoma daugybė tokių kompleksinių junginių ir tipiškai tokių struktūrų pavyzdžiai yra di-, tri-, tetra- ir hekso- branduolinės struktūros, kurių formulės yra (II), (V), (VIII) ir (IX)



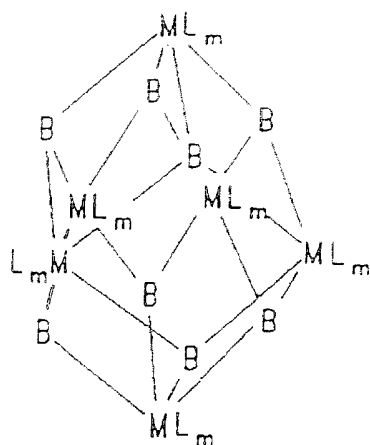


(V),



(VIII),

kuriuose simbolis m gali turėti vienodas arba skirtingas sveiko skaičiaus reikšmes, simbolis B reiškia vieną ir tą patį arba skirtingus tiltelinius atomus, o simbolis M reiškia vieną ir tą patį arba skirtingus metalus, pavyzdžiui. Mo , W Re arba Tl ir kur kiti netilteliniai atomai, kovalentiškai sujungti su M atomais, yra nuleisti, kad neužgriozdintų struktūrinės formulės



(IX)

Šie di-, tri-, tetra- ir hekso- branduoliniai klasteriai, kurių formulės M_2B_2 , M_3B_4 , M_4B_4 , M_6B_8 , yra detaliai aprašyti literatūroje. Žiūrėkite, pavyzdžiui,:

- J.CHEM.SOC.A. 1970, 2421;
 JCS DALTON TRANS 1975, 1526-1530;
 INORG.CHEM. 16: 2538-2545 (1977);
 JACS 99: 4168-4169 (1977);
 J.INORG.NUCL.CHEM. 36: 1061-1065 (1974)
 INORG.CHEM. 28: 447-451 (1989)
 CHEM.LETTERS, 1987, 2327-2330
 J.CHEM.SOC.DALTON TRANS., 1987, 1163-1167;
 INORG.CHEM. 23: 4265-4269 (1984)
 INORG,CHEM 24: 2950-2952 (1985);
 C.R.SEANCES ACAD.SCI., SEP.C 1966, 262, 1524;
 JACS 106: 2710-2711 (1984)
 J.CHEM.SOC.CHEM.COMM., (1985), 953;
 JACS 107: 5565, (1985);
 INORG.CHEM. 27: 3626-3629 (1988)
 J.CHEM SOC. DALTON TRANS., 1990, 1975-1976;
 JACS 108: 2757-2758 (1986);
 JACS 106: 789-791 (1984);
 JACS 107: 6734-6735 (1985);
 INORG CHEM. ACTA 116: L25-L27 (1986);
 JACS 105: 3905-3913 (1983):
 J.CHEM.SOC.CHEM.COMM., 1990, 1014-1016;
 JACS 112: 7238-7246 (1990); JACS 110: 1646-1647 (1988);
 J.CHEM. SOC. DALTON TRANS, 1991, 51-59 ir

Aukščiau išvardinti kompleksiniai junginiai gali turėti elektros krūvį arba būti neutralūs - skiriant juos rentgeno kontrastiniais agentais, geriausiame variante jie vienok turi būti užkompleksuoti ligando/chelatinančiais agentais, kad būtų pagerintas tirpumas vandenyje ir sumažintas toksiškumas ir išlaikytos nepakeistos formos, tik dėl nežymaus padidėjimo arba, kas būtų dar geriau, kad būtų sumažintas bendras elektros krūvio, būdingo kompleksiniam junginiui, dydis.

Tuo atveju, kai šios keturios formulės atitinka tiltelines struktūras, patogų perrašyti struktūrines formules tokia forma

$M_2L_q(\mu_2B)_2$, ir $M_3L_r(\mu_3B)_3(\mu_2B)_3$, $M_4L_s(\mu_3B)_4$ ir $M_6L_t(\mu_3B)_8$ (μ_3B rodo, kad B yra tiltelinis atomas, sujungtas su trimis metalo atomais, o indeksai q, r, s ir t atitinkamai yra sveiki skaičiai, parodantys bendrą kompleksuojančių liekanų skaičių). Kaip anksčiau minėta, geriausiame variante, daugiabranduoliniai kompleksiniai junginiai turi būti chelantų kompleksiniai junginiai, o ypač tinkamame variante turi būti panaudotas vienintelis daugiažnyplis chelantas, kad būtų galima koordinuoti bent du, o geriausiai visus liganduotus centrus. Daugiažnyplis ligandas L, koordinuojantis, pavyzdžiui tris metalo atomus, formulėse bus išreikštas, kaip (μ_3L) .

Todėl siūlomi daugiabranduoliniai kompleksiniai junginiai, geriausiame variante yra junginiai, išreikšti formule (X)



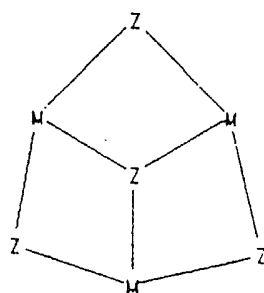
(kurioje M_n B_u A_v reiškia daugiabranduolinį vienetą, kiekvienas simbolis M reiškia vienodus arba skirtingus metalo atomus, kovalentiškai sujungtus su bent vienu, o geriausiai su 2 - 4 atomais; kiekvienas simbolis B, atitinkantis vienodus arba skirtingus atomus, reiškia tiltelinį atomą kovalentiškai sujungtą bent su dviem, o geriausiame variante su 2 arba 3 atomais M; kiekvienas simbolis A, atitinkantis vienodus arba skirtingus atomus, reiškia netiltelinį atomą, kovalentiškai sujungtą su atomu M; kiekvienas L, atitinkantis vienodus arba skirtingus ligandus, reiškia ligandą, geriausiame variante molekulę arba molekulinį joną, koordinaciniai sujungtą bent su vienu atomu M; simboliai n ir u yra teigiami sveiki

LT 3535 B

skaičiai, lygūs 2 arba daugiau; simboliai x ir w yra teigiami sveiki skaičiai; ir simbolis v yra nulis arba teigiamas sveikas skaičius), arba jų druskos, o ypač fiziologiškai tinkamos druskos.

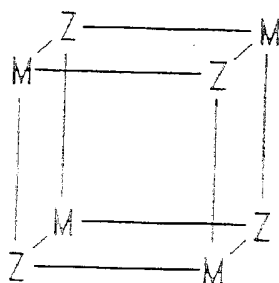
Anksčiau pateiktoje formulėje (X) simbolių n, u ir v geriausiame variante reikšmės yra nuo 2 iki 30, labiausiai tinka nuo 2 iki 10, atskirai imant nuo 2 iki 8; simbolio x reikšmės yra nuo 1 iki 20, labiausiai tinka nuo 1 iki 10, atskirai imant 1; reikšmė w priklauso nuo ligando dydžio ir identiškumo, tačiau geriausiame variante jis yra lygus 1 arba 2, geriausiai 1.

Ypač tinka siūlomi daugiabranduoliniai kompleksiniai junginiai, kurių sudėtyje yra (APKR) chelatų kompleksiniai junginiai mišrių arba ne mišrių di-, tri-, tetra-, hekسابranduolinių oksidų, sulfidų, selenidų ir molibdeno ir/arba volframo teluridų, pavyzdžiui (APKR) daugiabranduolinių vienetų chelatai, kurių formulė



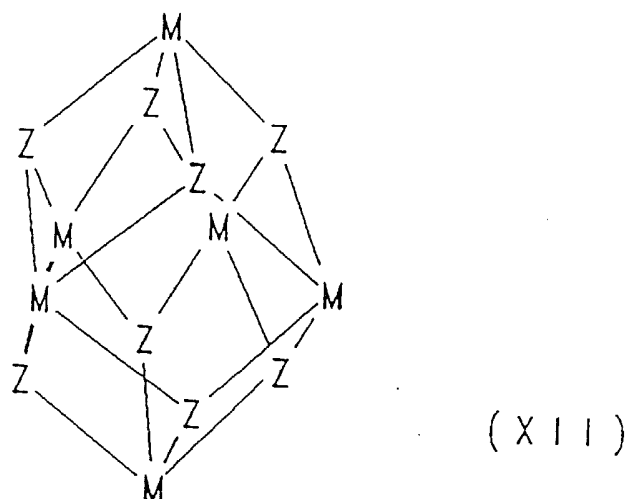
(VI)

(tai yra $M_3(\mu_3Z)(\mu_2Z)_3$)



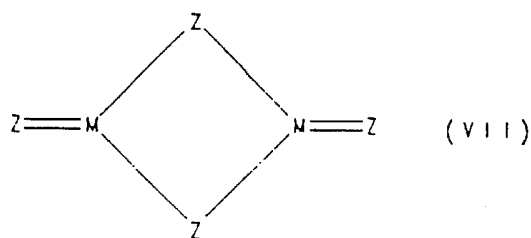
(XI)

(tai yra $M_4(\mu_3Z)_4$)



(tai yra $M_6(\mu_3Z)_8$)

ir ypač



(tai yra $M_2Z_2(\mu_2Z)_2$),

kur kiekvienas simbolis M reiškia nepriklausomai W arba Mo, ir kur kiekvienas simbolis M reiškia nepriklausomai O, S, Se arba Te, pavyzdžiui, $W_2S_2(\mu_2S)_2$, $W_2O_2(\mu_2O)(\mu_2S)$, $W_2O_2(\mu_2S)_2$, $MoWO_2(\mu_2O)_2$, $Mo_2O_2(\mu_2O)_2$, $Mo_2O_2(\mu_2S)_2$, $W_4(\mu_3S)_4$, $W_3(\mu_3S)(\mu_2S)_3$, $W_3(\mu_3Se)(\mu_2Se)_3$, $W_3(\mu_3Te)(\mu_2Te)_3$, $W_4(\mu_3Se)_4$, $W_4(\mu_3Te)_4$, $Mo_3(\mu_3Se)(\mu_2Se)_3$, $Mo_4(\mu_3Se)_4$, $Mo_2O_2(\mu_2Se)_2$, $Mo_3(\mu_3O)(\mu_3O)_3$, $W_6(\mu_3S)_8$, $MoWO_2(\mu_2O)(\mu_2S)$

ir ypač gerame variante - $W_2O_2(\mu_2O)_2$.

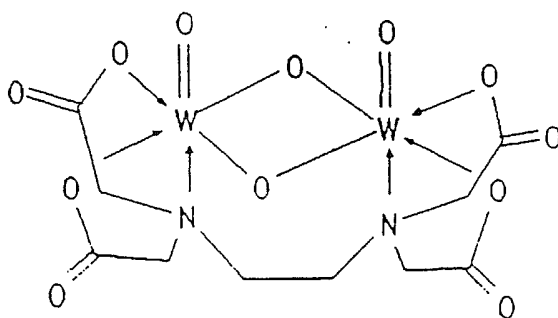
Dauguma iš šių daugiabranduolinių klasterių yra žinomi iš anksčiau cituotos literatūros, likusieji gali būti gauti naudojantis literatūroje aprašytais metodais.

Ypač patogu, kai tokios daugiabranduolinės liekanos pateikiamos kaip chelatų kompleksiniai junginiai, kurių sudėtyje yra chelantas EDTA arba kiti aminopolikarboksilo

LT 3535 B

rūgštis dariniai. Tokie chelatų kompleksiniai junginiai yra nepaprastai stabilūs, sunkiųjų metalų jonų išlaisvinimo požiūriu, taip, pavyzdžiui, buvo aptikta, kad klasterio $W_2O_2(\mu_2O)_2(\mu_2EDTA)$ stabilumas sudaro 29.1 (pagal NOVAK ET AL, J. INORG. NUCL.CHEM. 36: 1061-1065 (1974)).

Novak kartu su bendraautoriais klasteriui $W_2O_4EDTA^{2-}$, arba labiau tinkamame variante, $[W(V)_2O_2(\mu_2O)_2(\mu_2EDTA)]^{2-}$, pasiūlė struktūrą:



Norint siūlomu būdu gauti daugiabranduolinius chelatų kompleksinius junginius, tinka ne tik chelantas EDTA, bet ir kiti chelantai.

Ypač tinkamame variante elektros krūvis, esantis kompleksuojančiose liekanose, turi esminiai, jeigu ne visiškai, išlyginti užkompleksuotame junginyje esantį krūvį;

APKR chelantams tai gali būti pasiekama, pavyzdžiui, vienos arba kelių karboksilo liekanų praleidimo arba dezaktyvacijos (pavyzdžiui, esterio arba amido gavimo būdu) būdu.

Daugelis tinkamų chelantų yra plačiai žinomi arba aprašyti literatūroje, ypač literatūroje apie medžiagas, nekenksminančias sunkiuosius metalus, dviejų funkcijų chelantus ir chelatais pagrįstus kontrastinius agentus, pavyzdžiui, tokius, kurie aprašyti patente WO-A-89/00557 (Berg), jame minimuose dokumentuose ir prie jo pridėtoje paieškos ataskaitoje, o taip pat patentuose US-A-4647447 (Gries), US-A-4826673 (Dean), EP-A-230893 (Felder), EP-A-217577 (Frincke), US-A-4652519 (Warshawsky), US-A-468759 (Quay) ir daugelyje firmų Nycomed AS, Salutar Inc, Shering AG, Squibb, Bracco, Mallinckordt, Dow, Guerbet patentų.

LT 3535 B

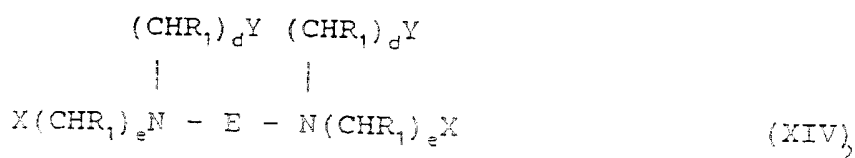
Tinkami daugiabranduolinės liekanos kompleksavimo chelantai gali būti išrinkti iš plataus struktūrų rato. Daugelis iš labiausiai tinkamų chelantų turi bendrą formulę XIII



(kurioje simbolis a yra sveikas skaičius, kurio reikšmė yra nuo 2 iki 12, geriausiame variante nuo 2 iki 10, pavyzdžiui 2, 3 arba 4;

simbolis b yra sveikas skaičius, kurio reikšmė nuo 1 iki 8, geriausiame variante 2, 3 arba 4; kiekvienas simbolis R nepriklausomai reiškia vandenilio, hidrofilinę arba jungiamąją grupę (pavyzdžiui, hidroksilo grupę) arba dvi grupes R_1 arba vieną grupę R_1 ir vieną grupę Z' , kartu atitinkantys prisotintą arba neprisotintą heterociklinį arba karboksilinį žiedą, o geriausiame variante turintį nuo 5 iki 7 atomų; kiekvienas simbolis X nepriklausomai reiškia vandenilį, hidroksilą, merkaptalkilą, karboksilą (arba jo amido arba esterio darinius, pavyzdžiui, $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$) arba pasirinktinai hidroksi- arba merkaptopakeistą acilą, arba išreiškia šalutinę grandinę $((\text{CHR}_1)_aX^*)_cZ^*$ (kur simbolis c turi reikšmę nuo 1 iki 4, o simboliai X^* ir Z^* reiškia tą patį, ką ir simboliai X ir Z' , bet neatitinka kokią nors grupę, turinčią grupę X^* ir Z^*) arba dvi grupes Z' , kartu sudarančias tiltelinę grupę $((\text{CHR}_1)_aX^*)_c(\text{CHR}_1)_a$ arba jų druskas.

Nors chelatais gali būti naudojami poliaminai, ypač linijiniai ir cikliniai poliaminai, tokie kaip etilendiaminai, 1, 4, 7 - triazaciklononaninas ir ciklenas, dažniausiai labiau tinkami yra aminopolikarboksilo rūgšties dariniai ypač EDTA ir DTPA ir jų dariniai ir kiti cikliniai ir necikliniai aminopropilkarboksilo rūgšties dariniai, kaip nurodyta patentuose WO-A- 89/00557 ir formule XIV



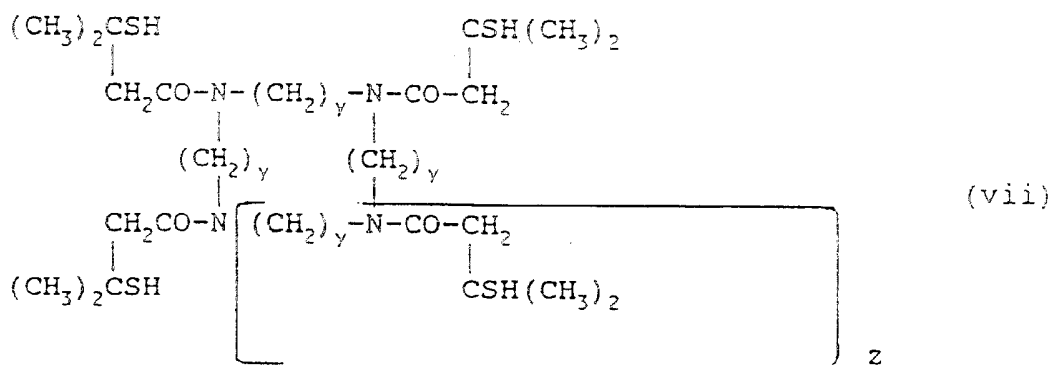
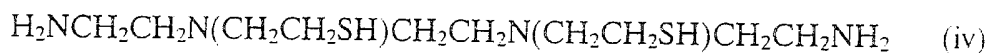
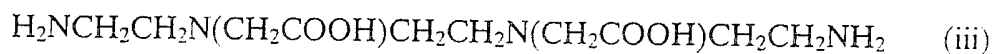
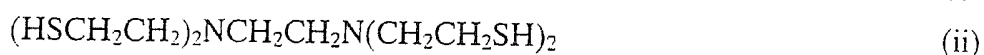
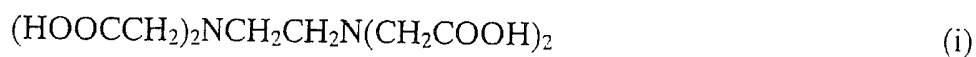
kurioje kiekvienas simbolis R_1 nepriklausomai reiškia vandenilį arba, pasirenkant, hidroksilintą ir/arba alkoksilintą alkilo grupę arba organinę šalutinę grandinę, kuri yra

LT 3535 B

pritaikyta sujungimui su makromolekule; d ir e kiekvienas yra sveikas skaičius ir turi reikšmes lygias 1, 2 arba 3; kiekvienas simbolis Z nepriklausomai yra COOH grupė arba jos darinys; kiekvienas simbolis Y nepriklausomai reiškia grupę X, SR_1 arba $N(R_3)_2$; simbolis E reiškia grupę $(CHR_2)_f(X''(CHR_2)_f)_g$, kur simbolis f yra sveikas skaičius nuo 2 iki 5, geriausiam variante 2 arba 3, simbolis g yra lygus nuliui, 1 arba 2, geriausiam variante 0 arba 1, be to tais atvejais, kai g nelygus nuliui, geriausiai kad f būtų lygus 2, simbolis X'' reiškia O, S arba $(CHR_1)_d$ Y, geriausiam variante O arba S, kiekvienas simbolis R_2 nepriklausomai reiškia R_1 , arba tuo atveju kai anglies atomas, prie kurio yra prisijungusi ši grupė, nėra sujungtas su azotu, hidroksilu arba kitomis dviem grupėmis R_2 , ypač kai f yra lygus 2, kartu su įeinančiais anglies atomais gali sudaryti cikloalkilo grupę, kuri gali būti pakeista hidroksilu arba grupe R_1 , ir kur simbolis R_3 nepriklausomai reiškia grupę R_1 arba $N(R_3)_2$, geriausiam variante reiškia sočiąją heterociklinę grupę, susidedančią iš 5 arba 6 žiedų, kuri kaip sekantis heteroatomas gali turėti savo sudėtyje azotą arba deguonį ir kuri gali būti pakeista grupėmis R_1 .

Chelantuose, kuriuos atitinka formulės XIII arba XIV, bet kurioje alkilo liekanoje geriausiam variante anglies atomų skaičius yra 8, bet kuri alkilo grupė geriausiam variante reiškia C_{3-8} -žiedą, ypač C_{5-7} -žiedą, bet kurie karboksilo dariniai geriausiam variante reiškia grupę $CON(R_3)_2$ arba grupę $CON(OH)R_1$.

Tinkamų chelantų pavyzdžiai yra junginiai, kuriuos atitinka šios formulės:



(kur y lygus 6,7,8,9 arba 10 ir z lygus nuliui arba 1)

$(\text{HOOCCH}_2)_2\text{NH}$ (viii)

$(\text{HSCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$ (ix)

$(\text{HOOCCH}_2)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$ (x)

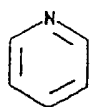
$(\text{HSCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_2$ (xi)

$(\text{HOOCCH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$ (xii)

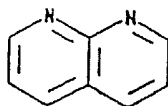
$(\text{HSCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_2$ (xiii)

piridin-2,6-dikarboksilo rūgštis (xiv)

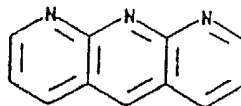
2-6-bis-merkaptometilpiridinas (xv)



(xvi)



(xvii)



(xviii)

tetra-N-alkiletilendiaminas (xix)

penta-N-alkildietilentriaminas (xx)

ir fosforiniai šių ligandų analogai, pagrįsti azoto donorais.

Daugiabrandooliniams kompleksiniams junginiams M_4B_4 , pavyzdžiui $W_4(\mu_3B)_4^{4+}$ (kur $B=S, Se, Te, O, N-R^{31}$ arba $P-R^{31}$ (kur R^{31} reiškia tinkamą pakaitą, pavyzdžiui vandenilį, arilą (pavyzdžiui, fenilą), alkilą ir panašiai, ypatingas dėmesys skiriamas chelantams, kuriuos atitinka formulės nuo (i) iki (vii) (kur $z=1$) kompleksiniams junginiams M_3B_4 , pavyzdžiui, $W_3(\mu_3B')(\mu_2B'')_3^{4+}$ (kur B' ir B'' reiškia S, Se, Te, O, NR^{31} arba PR^{31} su sąlyga, kad geriausiame variante reiškia S), ypatingą reikšmę turi chelantai, kuriuos atitinka formulė (vii) (kur $z=0$) ir formulės nuo (viii) iki (xv); ir kompleksiniams junginiams M_6B_8 , pavyzdžiui $W_6(\mu_3S)_8$, ypatingai svarbūs yra chelantai, kuriuos atitinka formulės nuo (xvi) iki (xx). Kompleksiniams junginiams M_2B_2 , pavyzdžiui $W_2O_2(\mu_2O)_2^{2+}$, ypač svarbūs yra tokie chelantai, kaip NTA, IDA, EDTA, HEDTA, DTPA, DTPA-BMA, HEDDA, TTDA, EDTA-BMA, TBEDDA, MEEDDA, TTHA, EDDA, EHPG, PDTA, CHDTA, HPDTA ir triazaciklononano monoacto rūgštis, o ypač PDTA ir EDTA.

LT 3535 B

Daugiabrandooliniams kompleksiniams junginiams M_4B_4 ir M_3B_4 ypač tinka makrociklinių chelantų panaudojimas, pavyzdžiui tokių, kuriuos atitinka formulė (vii), nes šiuo atveju padidėja tirpalo stabilumas.

Tinkamiausiems chelantams priklauso cuklenas, EDTA, DTPA, DOTA, DO3A, 6-oksas ir 6-tia DTPA analogai ir jų amidai, pavyzdžiui, DTPA-BMA ir DTPA-BMO (6-karbometil-3,9-bis (morfolinokarbonilmetil)-3,6,9-triazaundekandikarboksi rūgštis - jų chelatas Gd (III), kuris kai kada vadinamas gadopenamidu).

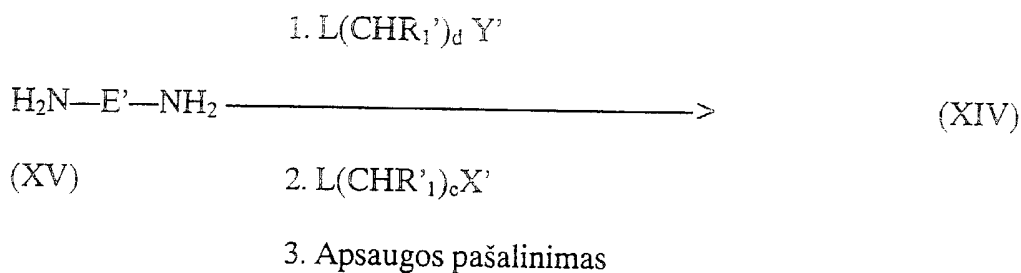
Tais atvejais, kai chelantas turi būti prijungtas prie makromolekulės, patogu, kad ši makromolekulė galėtų prisiskverbti į audinį, organą arba ląstelę, kaip pavyzdžiui biomolekulė, tokia kaip proteinas, antikūnas arba antikūno fragmentas, arba alternatyviniame variante, kad ši makromolekulė atitiktų biologiškai santykinai inertinę medžiagą, tokią kaip polisacharidas arba policukraus alkoholis, pavyzdžiui dekstrinas arba krakmolai. Pastarojo meto literatūroje, skirtoje dekstrinams, plačiau aptariamos šios makromolekulės.

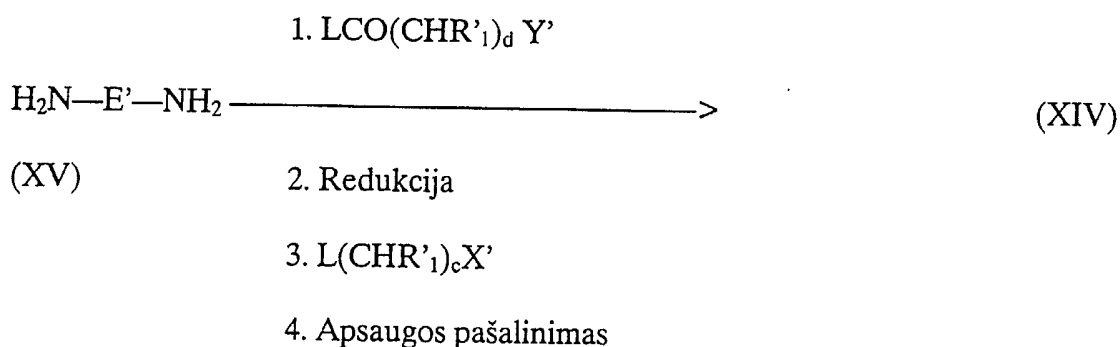
Chelatai, kuriuos atitinka formulės XIII ir XIV, jau yra žinomi iš literatūros arba gali būti gaunami būdu, analogišku būdu, kuriuo gaunami jau žinomi chelantai. Apskritai chelantai, kuriuos atitinka formulės XIII ir XIV gali būti gaunami vienu iš dviejų būdų: polimamino derivatizacijos arba pusiaufunkcinių junginių amininimo būdu. Derivatizacija gali būti įvykdyta per vieną ar kelias stadijas ir įvertinamos grupės tarpinėse arba galutinėse stadijose gali būti redukuojamos arba pašalinama apsauga.

Tai, pavyzdžiui, pradedant linijiniu poliaminu



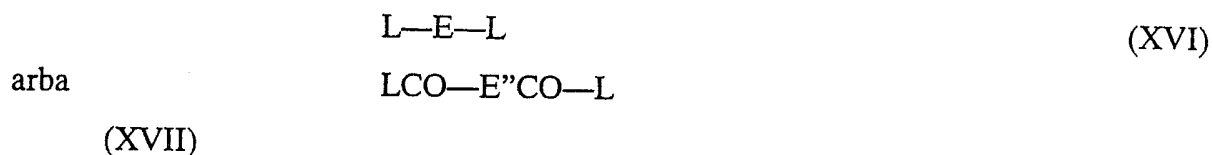
(kur E' reiškia $(CHR_2)_f[X''^1(CHR_2)_g]$ ir X''^1 reiškia O, S arba NH), derivatizacija gali būti vykdoma pagal tokias redukcijos ir neredukcijos reakcijų schemas:



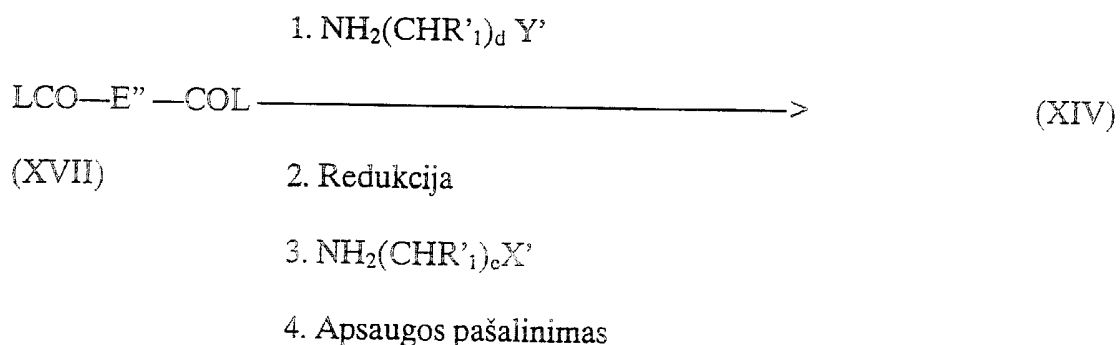
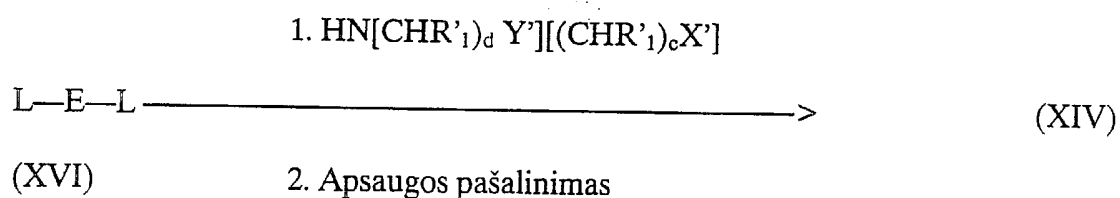


kur L reiškia nueinančią grupę ir R'_1 , Y' ir X' gali būti pasirinktinai apsaugotos grupėmis R_1 , Y ir X.

Alternatyviniame variante dviejų funkcijų reagentas, kurio formulė



gali būti amininamas, naudojant nuosekios redukcijos stadijas arba be jų, vadovaujantis žemiau nurodytomis schemomis:



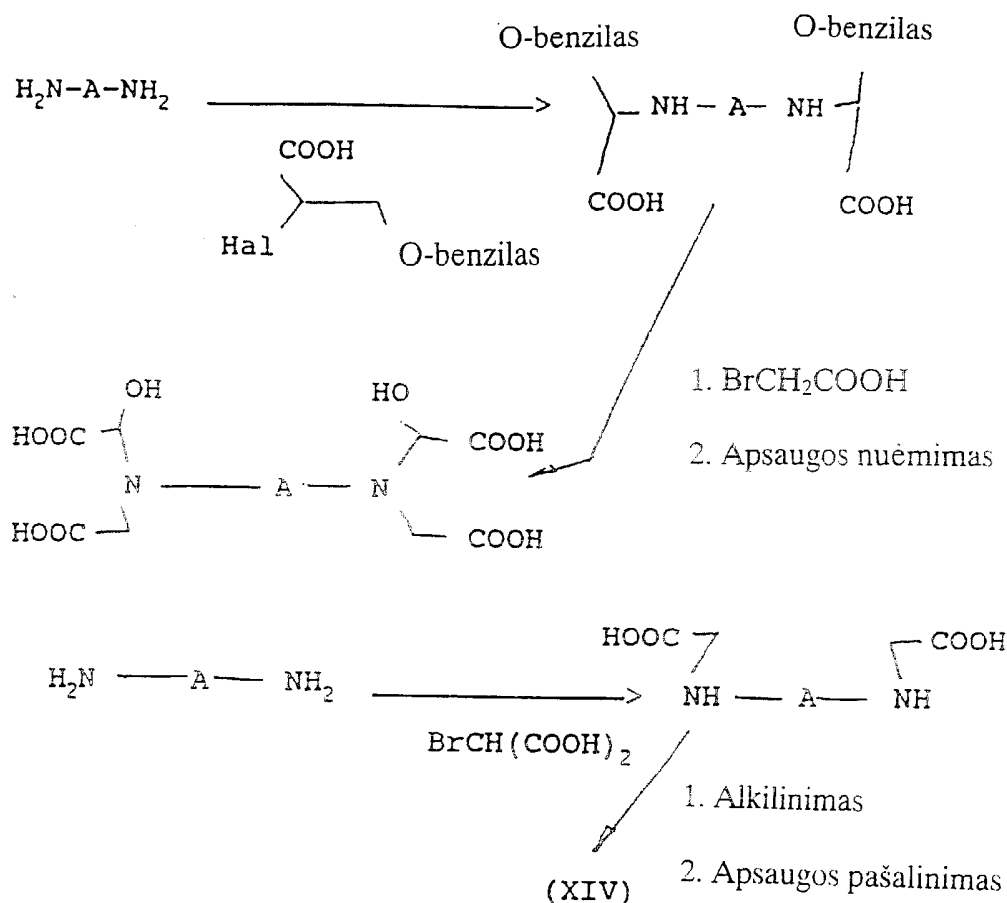
kur E'' reiškia $(\text{CHR}'_1)_{f+h}[\text{Z}'(\text{CHR}'_1)_i][\text{Z}'(\text{CHR}'_1)_{f-1}]_j$ (kur j yra lygus nuliui arba 1, $h+j$ yra lygus 2, i yra lygus nuliui arba sveikam teigiamam skaičiui, lygiam $g-1$) ir L, R'_1 , Y' , X' yra tokie, kokie duoti šiame aprašyme anksčiau.

Pradinės poliamino medžiagos gali būti įsigijamos gatavų gaminių pavidalu, arba gaunamos naudojantis įprastiniais metodais.

Taip, pavyzdžiui, yra šie gatavi poliaminų gaminiai $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_{2-5}\text{NH}_2$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{NH}_2$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$. Pkeisti poliaminai gali būti gaminami naudojantis metodais, aprašytais patentuose EP-A-287465 (Schaeffer), WO-A-89/00557 (Berg), o taip pat BRECHBIEL ET AL. INORG CHEM. 25: 2772 (1986); YEH ET AL. ANALYTICAL BIOCHEM. 100: 152 (1979); VÖGTLE ET AL. LIEBIGS ANN. CHEM. (1977) 1344; KASINA ET AL. J. MED. CHEM 29: 1933 (1986); BEDELL ET AL. INORG. CHEM. 21: 874 (1982) darbuose ir taip toliau.

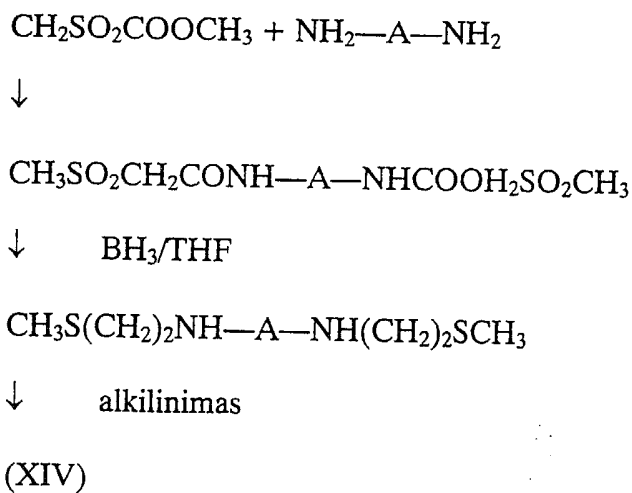
Poliaminų derivatizacija gali būti vykdoma dalyvaujant alkilinimo agentams, pavyzdžiui tokiems, kurie yra aprašyti patentuose EP-A-230893 (Felder), pavyzdžiui, $\text{HalCH}_2\text{COL}''$, $\text{HalCH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{O}$ benzilas arba $\text{HalCH}(\text{COOH})_2$ (kur simbolis Hal reiškia Cl arba Br, o simbolis L'' reiškia OH, NHalikilą arba N-alkilą₂ (pavyzdžiui, NHCH_3 arba $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) arba $\text{HalCH}_2\text{Nalkilą}_2$, (pavyzdžiui, $\text{ClCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$) po to, jeigu reikalinga, seka apsaugos grupių pašalinimas.

Tokių schemų pavyzdžiai yra:

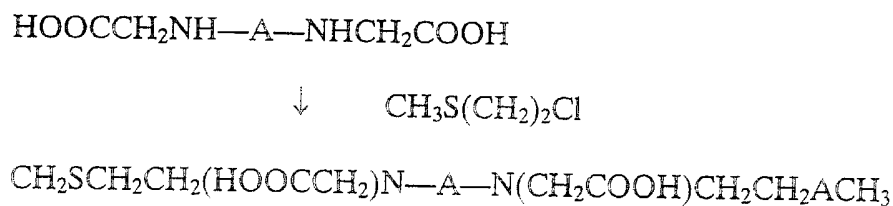


Selektyvus aminų alkilinimas yra aprašytas Nordlenderio su bendraautoriais straipsniuose TETR.LETT (1978) 4987 ir J. ORG. CHEM. 49: 133 (1984), o taip pat Aspinallo su bendraautoriais JACS 63: (1941). Literatūroje yra aprašyta ir daug kitų derivatizacijos būdų.

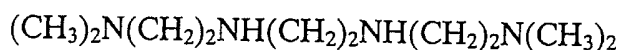
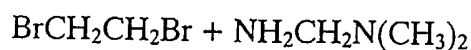
Anksčiau aptarta redukcijos reakcija gali būti įvykdyta tokios pat arba analogiškos poliaminų su aldehidu, karboksilu arba su junginiais, kurie yra karboksilų dariniai, reakcijos dėka, po kurios sektų aminokarbonilo grupių redukcija, panaudojant, pavyzdžiui, natrio cianoborohidridą arba diborą, pagal žemiau pateiktą schemą:



To pasekoje gauti tioesteriai lygiai taip pat gali būti gaunami reaguojant aminokarboksilo rūgšties reagentui su chloroalkilsulfidu, pavyzdžiui,



Kaip anksčiau minėta, chelantai, atitinkantys (XIV) formulę taip pat gali būti gaunami polifunkcinių reagentų amininimo būdu. Vienos tokios procedūros pavyzdį yra pateikęs Huberis su bendraautoriais J.CHEM.SOC.CHEM.COMM. (1989) 879, tai yra

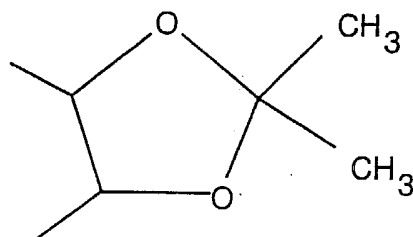


To pasekoje gautas poliaminas reakcijos su HOCH_2CN ir po to sekančios hidrolizės dėka toliau gali būti paverstas į junginį, kurio formulė (XIV). Daugybė kitų, tinkamų naudoti šiose reakcijose polihalogeninių arba aminojunginių yra gaminami pramonėje arba gali būti gauti knygoje aprašytais metodais.

Analogiškai, polifunkcinės rūgštys, po rūgšties grupių aktyvacijos, jei tai būtina, gali būti panaudojamos reakcijoje su tam tinkamais aminais, amino redukcijos ir alkilavimo produktais bus chelantai, atitinkantys formulę XIV. Tinkančiais naudoti pramoniniais pavyzdžiais yra, pavyzdžiui, šie:



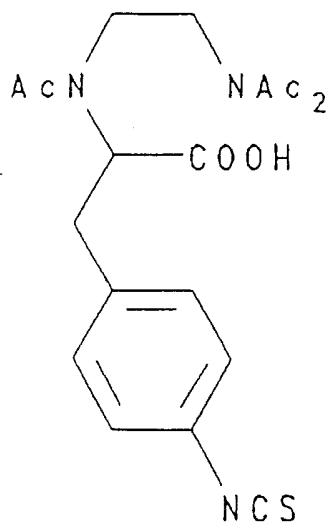
kur B yra $-\text{CHOHCH}_2\text{CH}_2-$, $-(\text{CHOH})_2-$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ arba



Kad būtų galima prijungti chelantą prie makromolekulės, pavyzdžiui, proteino arba angliavandenilio, jį galima aprūpinti reaktyvia šalutine grandimi (pavyzdžiui, taip kaip aprašyta Mearso ir bendraautorių ANAL BIOCHEM. 142: 68 (1984), ir taip toliau). Alternatyviniame variante prijungimą galima pasiekti, panaudojant, pavyzdžiui, firmos Salutar Inc paruoštus metodus (žiūrėti patentą WO-A-90/12050 ir Sieving'o su bendraautoriais darbą BIOCONJUGATE CHEM. 1: 65-71 (1990) arba panaudojant Krejcarek ir bendraautorių metodą, aprašytą BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMM. 77: 881 (1977), pagrįstus mišrių arba ciklinių anhidridų metodu, kas taip pat aprašoma Hnatowich ir bendraautorių darbe SCIENCE 220: 613 (1983), o taip pat kituose darbuose, Chelantas gali būti jungiamas arba betarpiškai prie makromolekulės, arba kas būtų geriausia, prie tarpinio polimero, pavyzdžiui prie poli-L-lizino arba polietilenimino, prie kurių galima prijungti daugybę chelantų, kaip tas yra aprašyta EP-A-331616.

LT 3535 B

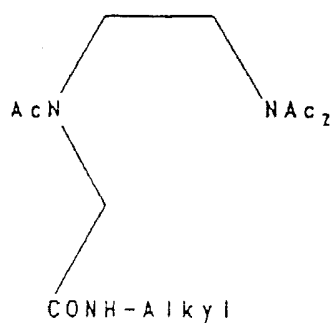
Turimoje literatūroje siūlomi šie chelantai, kurie gali būti prijungti prie makromolekulių:



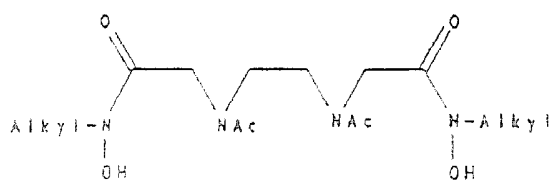
(Westerbergas su bendraautorais)

J. Med. Chem. 32: 736 (1989))

(Ac=CH₂COOH)

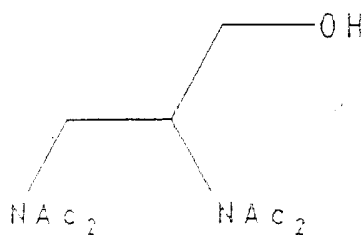


(JACS 59: S+D 10 (1982))



(Turowski su bendraautorais,

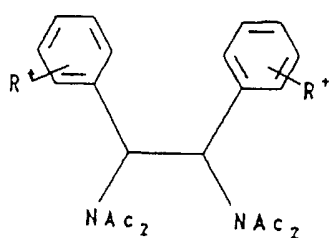
Inorg. Chem. 27: 474 (1988))



(Hernandez su bendraautorais,

An. Wuim. Ser. B. 83: 172 (187))

LT 3535 B

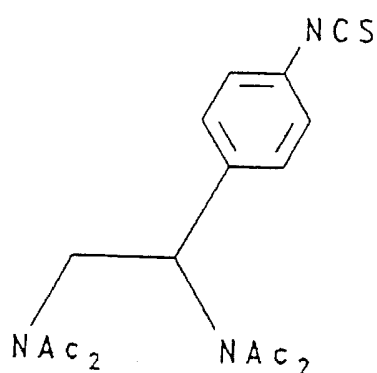


($R^* = \text{NO}_2, \text{OH}$)

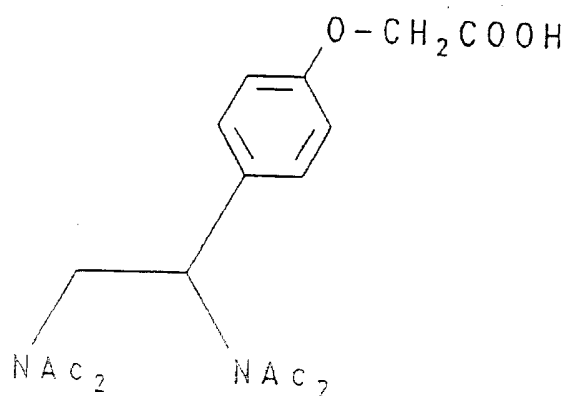
(Zupanc su bendraautorais,

Glas. Hem Technol. Bosne

Hercegovine (1970-71))

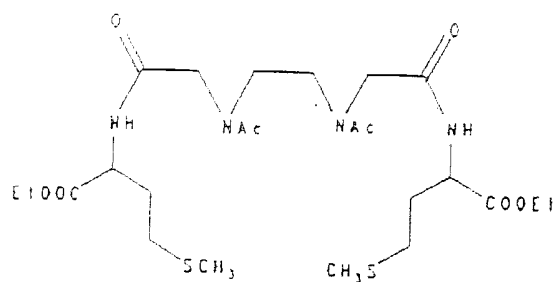


(EP-A-217577 (Frinke))



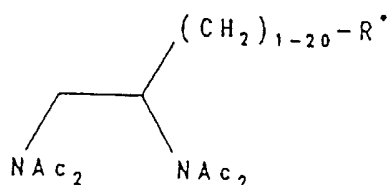
(J. Radiol. Chem. 53:

327 (1979))



(Bulman su bendraautorais,

Inorg. Chem. 26: 2483 (1987))



(US-A-4632519

(Watshawsky))

$$(\text{R}' = \text{COOH}, \text{NH}_2, \text{CHO})$$

Holman'o su bendraautorais (JACS 112: 8015-8023 (1990) ir JACS 110: 2484-2494 (1988) tri-tiolo tridentatas taip pat yra vertas ypatingo dėmesio, o ypač tetrabrunduolinių klasterių kompleksavimui.

Siūlomi daugiabrunduoliniai kompleksiniai junginiai gali būti gaunami literatūroje siūlomais arba analogiškais metodais. Atskirai imant, nauji kompleksiniai junginiai gali būti gaunami iš jau žinomų kompleksinių junginių ligandų tarpusavio mainų būdų.

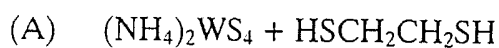
Taigi, pavyzdžiui, kai buvo minėta anksčiau, volframo pagrindu sudarytų daugiabrunduolinių junginių pradine medžiaga gali būti panaudotas oksalatvolframatas (V), ir mainų reakcijos tarp ligandų ir aminopolikarboksilo rūgšties kalcio chelantų gali būti nusėdintas kalcio oksalatas. Todėl ypač tinkami yra Ikari pasiūlyti chromatografiniai išskyrimo ir valymo būdai.

Pasinaudojus kitais literatūroje žinomais metodais, pavyzdžiui, elektrocheminės redukcijos metodu, pasiūlytu Baba su bendraautorais, MEM.FAC. TECH. TOKYO METROPOLITAN UNIV. 32: 3207(1982) galima išvengti tarpinio oksalato susidarymo.

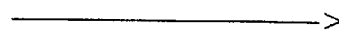
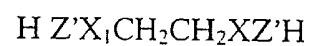
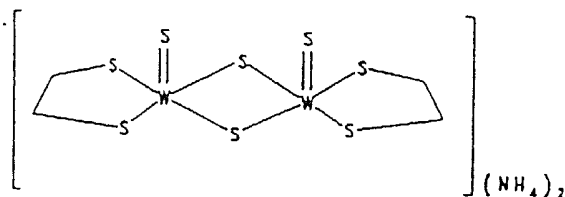
Kiti verti dėmesio preparatyviniai gavimo būdai yra volframato kompleksinių junginių oksidimas, pridėdant Chaudhuri pasiūlyto norimo chelanto/kompleksanto ir volframatų redukcija, naudojantis reduktoriais ir chelantu/ kompleksantu (kuris gali turėti oksiduojančias ir redukuojančias savybes), kaip buvo pasiūlyta Lozano ir bendraautorių POLYHEDRON 31: 25-29 (1984).

LT 3535 B

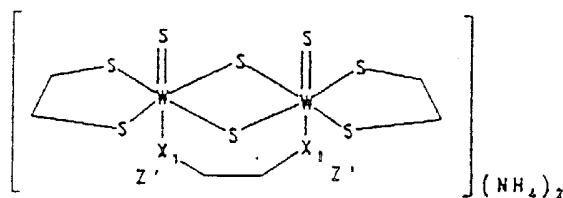
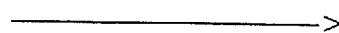
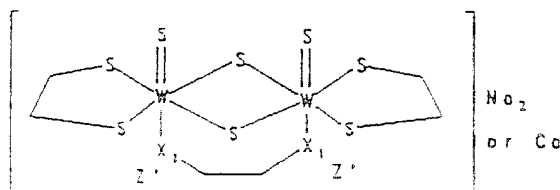
Kitų sintezės kelių pavyzdžiai, kurių dėka gaunami paraiškoje siūlomi kompleksiniai junginiai yra:



DMF

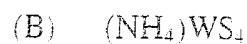
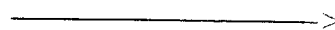
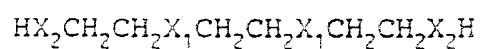
 NaBH_4 

(kur $\text{X}' = \text{N}$ arba P ir $\text{Z}' = \text{H}$
arba alkilas)

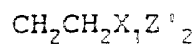
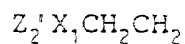
 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ arba NaNO_3 

Na_2
or Ca

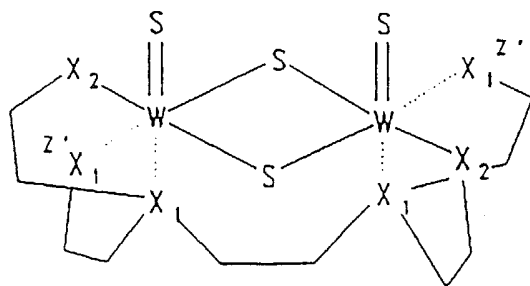
DMF

 NaBH_4 

+



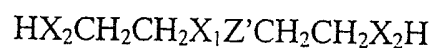
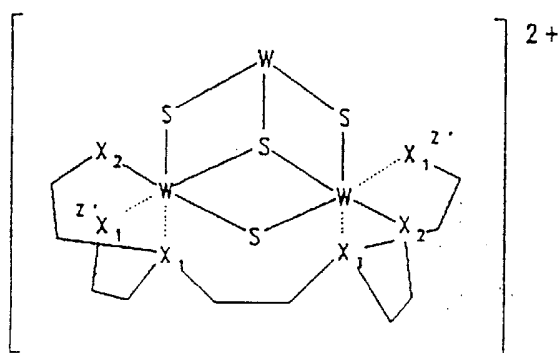
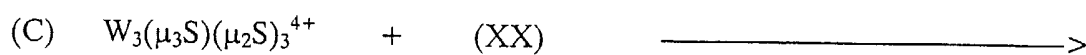
(XX)



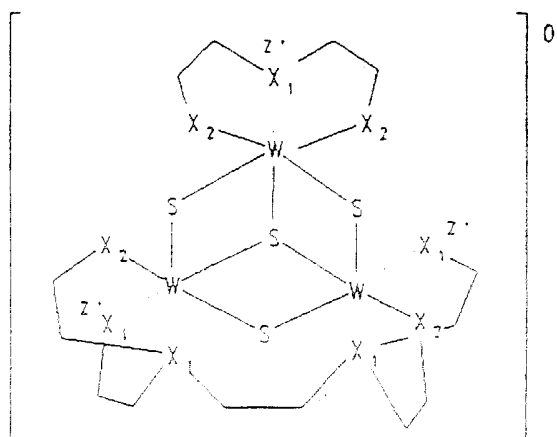
(kur $X_1 = \text{N}$ arba P

$X_2 = \text{O}$ arba S

ir $Z' = \text{H}$ arba alkilui



(kur X_1 , X_2 ir Z' turi tokias pat
reikšmes kaip ir anksčiau nurodytame
kelyje (A))

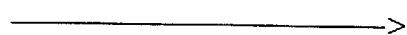
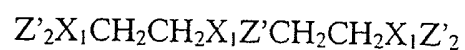
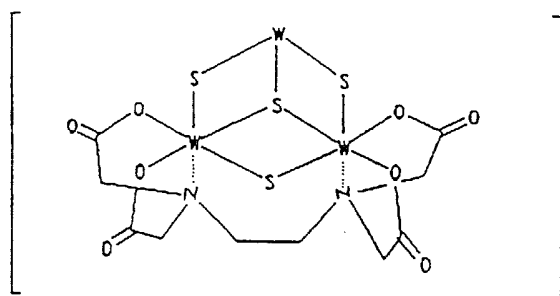
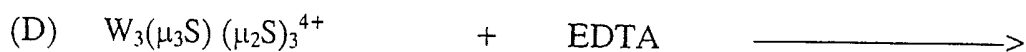


(XXIII)

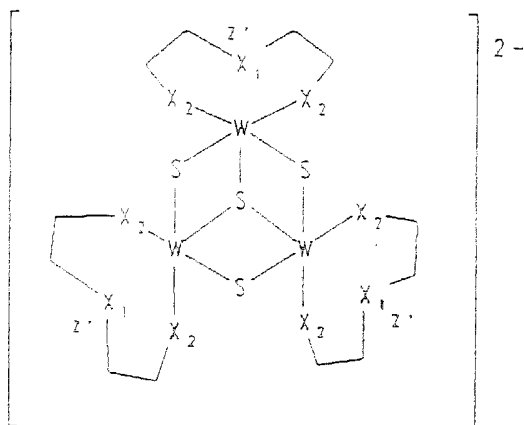
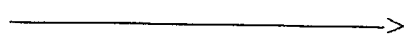
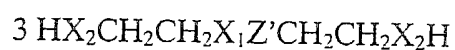
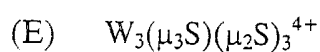
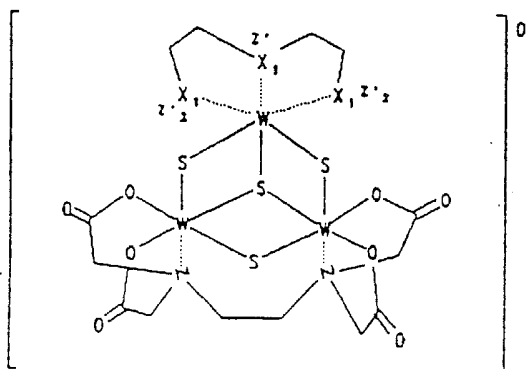
Tribranduoliniai molibdeno ir volframo vandens kompleksiniai junginiai $[\text{M}_3(\mu_3\text{B})_3(\text{H}_2\text{O})_9]^{4+}$, (kur M yra Mo arba W ir B yra O arba S), gali būti gaunami naudojant žinomus literatūroje metodus.

LT 3535 B

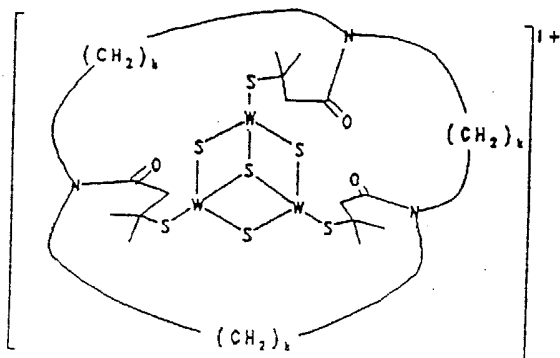
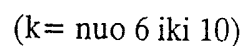
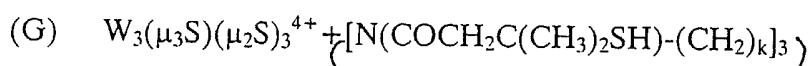
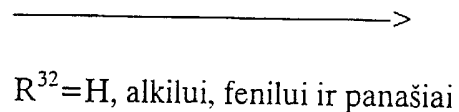
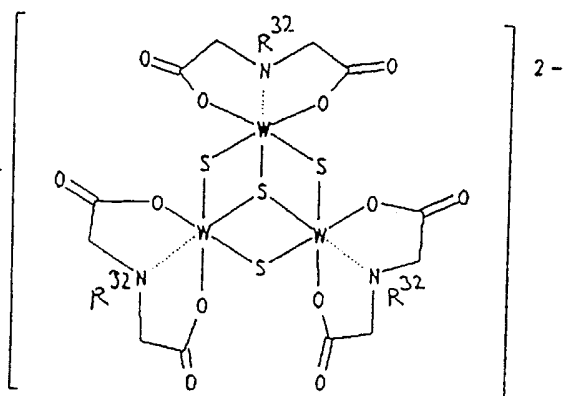
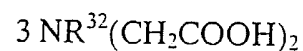
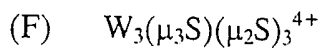
Siekiant sumažinti toksiškumą šiuose kompleksiniuose junginiuose koordinacinio vandens molekulės lengvai gali būti pakeistos chelantais, kuriuos atitinka formulės nuo xvi iki xx. Norint gauti joninius ir nejoninius kompleksinius junginius, gali būti naudojamos vieno arba mišrių ligandų deriniai.



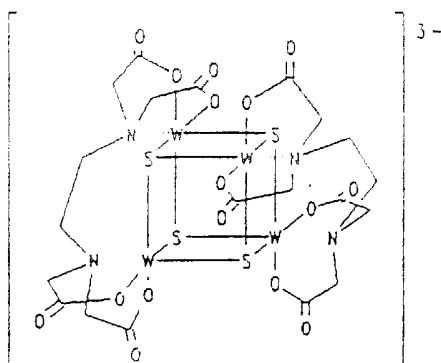
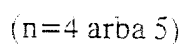
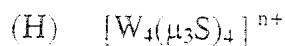
(kur X_1 ir Z' reiškia tą patį, ką
ir anksčiau pateiktame kelyje (A))



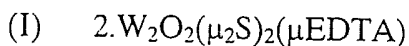
(kur Z' , X_1 ir X_2 reiškia tą patį, ką
ir anksčiau pateiktame kelyje (A))



Siekiant sumažinti toksiškumą, koordinacinio vandens molekulės tetrabranduoliniuose vandens kompleksiniuose junginiuose gali būti pakeisti ligandais. pavyzdžiui, tokiais kaip chelantai, atitinkantys formules nuo I iki VII. Žemiau pateikti atrinkti pavyzdžiai:

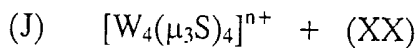


(x x i)

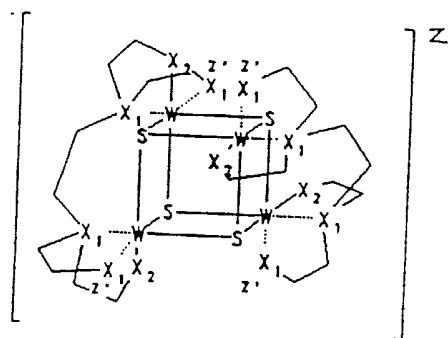


(XXI)

$NaBH_4$, Zn/Hg arba $Na_2S_2O_4$

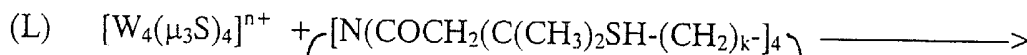
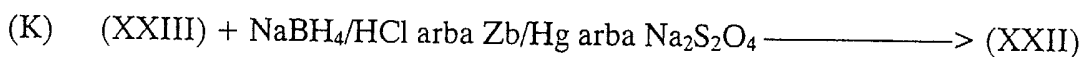


(n=4 arba 5)



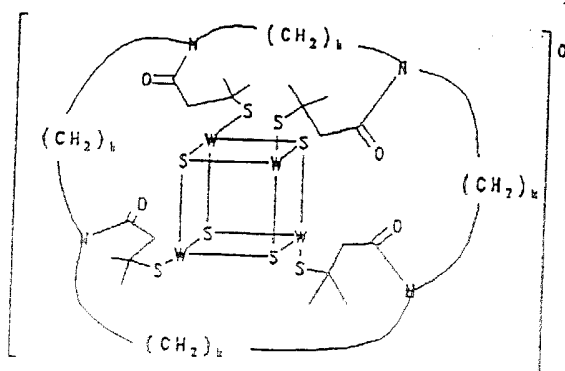
(XXIII)

(Z=0 arba 1)



(n=4 arba 5)

(kur k= nuo 6 iki 10)



Tetrabrando liniai vandens kompleksiniai junginiai $(M_4(\mu_3B)_4(H_2O)_{12})^{n+}$ sudaryti molibdeno ir volframo pagrindu (kur $M=W$ arba Mo , $B=S$ arba Se ir $n=4$ arba 5) gali būti gaunami, naudojant įvairias chemines ir elektrochemines procedūras. Tetrabrando liniai volframo kompleksiniai junginiai gali būti taip pat gaunami bibrando linių kompleksinių junginių redukcijos būdu, naudojant, pavyzdžiui tokius

LT 3535 B

tribranduolinio kompleksinio junginio ir volframo heksakarbonilo mišinio metanole, arba tribranduolinio kompleksinio junginio ir W(III) akvajono reakcijos redukcijos sąlygomis, naudojant kaitinimą arba foto-iradiaciją.

Žmogui arba gyvuliui skiriamus daugiabranduolinius kompleksinius junginius galima pagaminti su farmacijoje arba veterinarijoje naudojamais nešikliais arba užpildais. Kontrastinių terpių, kaip siūlomo išradimo objekto, sudėtyje gali būti farmacinės ir veterinarinės formavimo priemonės, pavyzdžiui, stabilizatoriai, antioksidatoriai, agentai, reguliuojantys osmoliariškumą, buferiai, agentai, reguliuojantys pH, agentai, reguliuojantys klampumą, suteikiantys spalvą ir kvapą. Jie gali turėti formas, tinkančias paranteraliniam ir enteraliniam naudojimui, pavyzdžiui, injekcijoms, įpylimams arba įvedimui į kūno ertmę, turinčią ryšį su supančia aplinka, pavyzdžiui, į gastrointestinalinę traktą, šlapimo pūslę arba gimdą. Tokiu būdu, kontrastinės terpės, kaip siūlomo išradimo objektas, gali būti įvairiausių vaistų formų, tai yra tabletės, tabletės apvalkale, kapsulės, milteliai, tirpalai, suspensijos, dispersijos, sirupai, suspozitorijai (žvakutės) ir panašiai, tačiau geriausiai yra naudoti su fiziologiškai tinkamu nešikliu, pavyzdžiui, vandeniu injekcijoms. Jeigu terpė yra sudaroma paranteraliniam įvedimui, tai, terpė-nešėja, kurios sudėtyje yra daugiabranduolinis kompleksinis junginys, geriausiam variante turi būti izotoninė arba truputį hipertininė. Tuo labiau, terpės skirtos paranteraliniam įvedimui, geriausiam variante, turi savo sudėtyje turėti nedidelį kiekį, pavyzdžiui, nuo 0,01 iki 10 molinių procentų daugiabranduolinio kompleksinio junginio laisvų chelantų arba silpnų chelanto kompleksų su fiziologiškai leistiniais chelantintais jonais (pavyzdžiui, Ca^{2+}); taip pat sėkmingai galima naudoti nedidelius natrio arba kalcio druskų priedus.

Tais atvejais, kai kontrastinė terpė naudojama rentgeno diagnostikoje, sunkiųjų atomų kiekis siūlomoje terpėje gali būti nuo 1 milimolio/l iki 5 molų/l, geriausiam variante, nuo 0,1 iki 2 molų/l. Siekiant gauti adekvatų kontrastą, pakankamas dozavimas yra nuo 0,5 iki 1,5 milimolio/kg, nors labiau tinkamas dozavimas yra nuo 0,8 iki 1,2 milimolio/kg.

Scintigrafijos diagnostikoje radioaktyvių elementų dozavimas paprastai yra mažesnis.

Todėl, reziumuojant kas anksčiau pasakyta, siūlomas išradimas nepaprastai efektyviomis medžiagomis, kuriomis gali būti padidintas kontrastinių terpių efektyvumas,

LT 3535 B

padidinant sunkiojo arba paramagnetinio atomo, didinančio kontrastingumą, santykinę molekulinio svorio dalį. Atskirai imant, siūlomoms rentgeno kontrastinėms terpėms yra siūlomas efektyvus atomų, turinčių didesnes K-krašto absorbcijos reikšmes, palyginus su dabar esančių žinomose kontrastinėse terpėse jodu, panaudojimas.

Siūlomas išradimas toliau iliustruojamas neapribojančiais pavyzdžiais (visi santykiai ir procentiniai kiekiai yra svoriniai ir visos temperatūros reikšmės yra duotos Celsijaus skalės laipsniais, jeigu nėra padaryta atskirų išlygų):

1 Pavyzdys

Bis (μ -okso)((μ -etilendiaminotetraacto-N,N')bis-(oksovolframato(V)), dinatrio druska $\text{Na}_2[\text{W}_2\text{O}_2(\mu_2\text{O})_2(\mu_2\text{EDTA})]$

Alternatyvinis variantas A:

Volframo oksalato kompleksinio junginio (V) (pagaminto, vadovaujantis Collenberg'o darbu Z. Anorg. Allg. Chem. 102: 247-276 (1918)) kalio druską (37 g, 65 mmol), natrio acetatą (60 g, 441 mmol ir etilendiaminotetraacto rūgštį (10 g, 34 mmol) ištirpina vandenyje (800 ml) be deguonies ir šildo azoto atmosferoje iki 80° - 90°C temperatūros. Maišant įdeda degazuoto šilto kalcio acetato tirpalo (1M, 150 ml) ir mišiniui leidžia atvėsti. Nuosėdas nufiltravus, įdeda degazuoto bario acetato (1M, 40 ml). Nufiltruoja nedidelį šviežių nuosėdų kiekį ir filtratą koncentruoja vakuume. Surenka liekaną ant filtro, perplauna vandeniu ir išdžiovina. Šią medžiagą (18,1 g 21 mmol bario kompleksinis junginys) ištirpina šiltame be deguonies vandenyje (2000 ml) ir įdeda natrio sulfato tirpalo (1M, 25 ml). Mišiniui leidžia atvėsti, filtruoja, koncentruoja iki sausumo. Liekana įmirko vandeniu (50 ml) ir pastoviai įdėdami etanolio ją nusodina.

Produkto išeiga: 15,17 g (30%) volframo-EDTA kompleksinio junginio natrio druskos.

10 g išvalius aukšto efektyvumo skysčio chromatografijos būdu (HPLC) gauna junginius, nurodytus 1 pavyzdžio antraštėje (3 g) ir 2 pavyzdžio antraštėje (4,25 g).

Protoninio branduolinio magnetinio rezonanso (BMR) duomenys atitinka Ikari ir bendraautorijų darbą, Inorg. Chem. 28: 1248-1254 (1989).

Alternatyvinis variantas B:

Volframo oksalato kompleksinio junginio (V) (pagaminto vadovaujantis Baba su bendraautoriais darbu, Mem. Fac. Techn. Tokyo Metropolitan Univ. 32: 3207-3220 (1982) kalio druską (0.10 g, 0.062 mmol), natrio acetatą (0.021 g, 0.25 mmol) ir etilendiaminotetraacto rūgštį (0.028 g, 0.124 mmol) ištirpina vandenyje (1.5 ml) be deguonies ir šildo azoto atmosferoje iki 100°C temperatūros. Įdeda kalcio chlorido dehidrato (0.046 g, 0.31 mmol), ištirpinto vandenyje be deguonies (2 ml) ir mišiniui leidžia atvėsti. Nufiltravus nuosėdas, įdeda vandenyje (2 ml) ištirpinto bario hidroksido (0.043 g, 0.136 mmol), esant pH 4 (acto rūgštis). Mišinį koncentruoja vakuume iki beveik sausumo, perplauna dviem vandens lašais ir vakuume išdžiovina virš P₂O₅.

Produkto išeiga: 0.004 g (21%) kompleksinio junginio bario druskos.

Gautą produktą šildydami ištirpina vandenyje (20 ml), įdeda vandenyje (2 ml) ištirpinto natrio sulfato (0.017 g, 0.05 molio) ir centrifugavimo būdu pašalina nuosėdas sukongcentravus skaidrų tirpalą iki sausumo, gaunamas, antraštėje nurodytas junginys. Pagal aukšto efektyvumo skysčio chromatografijos (HPL) analizės duomenis gautas produktas yra identiškas alternatyviniame variante A gautam produktui.

2 Pavyzdys

(μ-etilendiaminotetraacto-N,N')(μ-okso)(μ-sulfido) bis (oksovolframato (V)), dinatrio druska Na₂[W₂O₂(μ₂O)(μ₂S)(μ₂EDTA)]

Volframo oksalato kompleksinio junginio (V) (pagaminto vadovaujantis Collenbergo darbu, Z.Anorg.Allg.Chem. 102: 247-276 (1918) kalio druską (37 g, 65 mmol), natrio acetatą (60 g, 441 mmol) ir etilendiaminotetraacto rūgštį (10 g, 34 mmol) ištirpintą vandenyje (800 ml) be deguonies ir šildo azoto atmosferoje iki 80°-90°C temperatūros. Maišant įdeda degazuoto šilto kalcio acetato tirpalo (150 ml) ir mišiniui leidžia atvėsti. Nuosėdas nufiltravus, įdeda degazuoto bario acetato 1M tirpalą (40 ml). Nufiltruoja

nedidelį šviežių nuosėdų kiekį ir filtratą sukonzentruoja vakuume. Surenka liekaną ant filtro, perplauna vandeniu ir išdžiovina.

Gautą medžiagą (18.1 g, 21 mmol bario kompleksinį junginį) ištirpina šiltame be deguonies vandenyje (2000 ml) ir įdeda natrio sulfato 1M tirpalo (25 ml). Mišiniui leidžia atvėsti, nufiltruoja ir sukonzentruoja iki sausumo. Liekaną praskiedžia vandeniu (50 ml) ir, pastoviai įdedant etanolio, ją nusodina.

Produkto išeiga: 15.17 g (30%) volframo-ETA kompleksinio junginio natrio druskos.

Aukšto efektyvumo chromatografijos (HPLC) būdu išvalius 10 g drėgnos medžiagos, gauna 4.25 g antraštėje nurodyto junginio.

Protoninio branduolinio magnetinio rezonanso (BMR) duomenys atitinka Ikari ir bendraautorių darbą, Inorg. Chem. 28: 447-451 (1989).

3 Pavyzdys

Bis (μ -sulfido) (μ -etilendiaminotetraacto-N,N')bis(oksovolframato (V)), dinario druska
 $\text{Na}_2[\text{W}_2\text{O}_7(\mu_2\text{S})_2(\mu_2\text{EDTA})]$

Alternatyvinis variantas A

Antraštėje, nurodytą junginį gauna, išvalo, vadovaujantis Šibaharo ir bendraautorių būdu, 37th Nat. Conf. Coord. Chem., Tokyo. Abstr. 1AP06.

Alternatyvinis variantas B

20 ml vandens ištirpinta 12 g. $(\text{NH}_4)_2\text{WS}_4$ (2.87 mmol) gauna geltonos spalvos suspensiją. Į geltonos spalvos suspensiją įdeda 1 g NaBH_4 ant molžemio ir 10 ml 6 M HCl . Gauna tamsiai rudos spalvos suspensiją, kurią po to 15 min. šildo deguonies srovėje 120°C temperatūroje. Atvėsinę gautą mišinį iki aplinkos temperatūros, filtruojant išskiria kietą žalios spalvos medžiagą. Raudonai rudos spalvos filtratą apdoroja 0.6 g Na_4EDTA . Po to, kai mišinio pH pasiekia 1.2, mišinį vieną valandą šildo 100°C temperatūroje. Šildymo metu susidaro tam tikras nuosėdų kiekis. Filtracijos būdu pašalinę kietą medžiagą, geltonai oranžinės spalvos filtratą atšaldo ir palieka 4 dienas stovėti aplinkos temperatūroje, kol

LT 3535 B

susidaro oranžinės spalvos kristalai. Kristalus perplauna nedideliu metanolio kiekiu ir išdžiovina ore. Produkto išeiga yra 0.20 g.

Šio produkto masių spektrometrinės analizės duomenys parodo molekulių jonus prie 791 ir 753, atitinkančius junginių $K[W_2O_2S_2(EDTA)]$ ir $[W_2S_2O_2(EDTA)] + H$ masėms atitinkamai. Protono branduolinio-magnetinio rezonanso signalai D_2O prie 2.54 m.d. (s, 4H), 3.14 m.d. (d, 2H, $J=16,4$ Hz), 3.40 m.d. (d, 2H, $J=17.0$ Hz) ir 3.52 m.d. (d, 4H, $J=17.1$ Hz).

4 Pavyzdys

Bis (μ -okso) (μ -etilendiamintetraacto-N,N')(oksomolibdeno (V))(oksovolframato (V)), dinatrio druska $Na_2[MoWO_2(\mu_2O)_2(\mu_2EDTA)]$

Antraštėje nurodytą junginį gamina ir išvalo vadovaudamiesi Ikari ir bendraautorių būdu, Inorg. Chem 28: 1248-1254 (1989).

5 Pavyzdys

Tirpalo, turinčio bis (μ -okso) (μ -etilendiamintetraacto-N,N') bis (oksovolframato (V)), dinatrio druskos, paruošimas

Iš 1 pavyzdžio paimtą druską (2,95 g, 3,85 mmol) ištirpina vandenyje (18 ml) ir atsargiai įdėdami 1 M natrio hidroksido pasiekia, kad pH būtų lygus 7. Įpylę 20 ml vandens, tirpalą nufiltruoja per sterilų 0,22 μm filtrą ir išpilsto į keturias 5 ml talpos ampules. 1 ml tirpalo yra 0,20 mmol pavadinime nurodyto junginio. LD_{50} reikšmė pelėms sudaro 10-14 mmol/kg.

6 Pavyzdys

Tirpalo, turinčio (μ -etilendiamintetraacto-N,N') (μ -okso) (μ -sulfido) bis (oksovolframato (V)), dinatrio druskos paruošimas

Iš 2 pavyzdžio paimtą druską (2,66g, 3,40 mmol) ištirpina vandenyje (17 ml) ir atsargiai įdėdami 1 M natrio hidroksido pasiekia, kad pH būtų lygus 7. Tirpalą nufiltruoja per sterilų 0,45 μ m filtrą ir išpilsto į keturias 5 ml talpos ampules.

1 ml tirpalo turi 0,19 mmol (μ -etilendiamintetraacto-N,N') (μ -okso) (μ -sulfido) bis (oksovolframato (V)) dinatrio druskos.

LD₅₀ reikšmė pelėms apytiksliai sudaro 10 mmolių/ kg.

7 Pavyzdys

Tirpalo, turinčio bis (μ -sulfido) (μ -etilendiamintetraacto-N,N') bis (oksovolframato (V)), dinatrio druskos paruošimas

Iš 3 pavyzdžio paimtą druską (2,00 mmol ištirpina vandenyje (12,5 ml) ir atsargiai įdėdami 1 M natrio hidroksido pasiekta, kad pH būtų lygus 7. Tirpalą nufiltruoja į tris 5 ml talpos ampules.

8 Pavyzdys

Tirpalo, turinčio bis (μ -okso) (μ -etilendiamintetraacto-N,N') (oksomolibdeno (V)) (oksovolframato (V)), dinatrio druskos paruošimas

Iš 4 pavyzdžio paimtą druską (2,00 g, 2,95 mmol) ištirpina vandenyje (14,7 ml) ir atsargiai įdėdami 1 M natrio hidroksido pasiekia, kad pH lygus 7. Tirpalą nufiltruoja į tris 5 ml talpos ampules.

9 Pavyzdys

Tirpalo, turinčio bis (μ -okso) (μ -etilendiamintetraacto-N,N') bis (oksovolframato (V)) bario druskos $\text{Ba}[\text{W}_2\text{O}_7(\mu_2\text{O})_2(\mu_2\text{PDTA})]$, paruošimas

Volframato oksalato kompleksinio junginio kalio druską (1,61 g, 1 mmol), paruoštą pagal Baba ir bendraautorių būdą, Mem. Fac. Tech. Tokyo Metropolitan Univ. 23: 3207-3220 (1982) ir 1,2 diaminopropano N,N,N',N'-tetraacto rūgštį (0,612 g, 2 mmol) azoto srovėje ištirpina mišinyje, kurį sudaro 50 ml vandens be deguonies ir natrio acetato tirpalas (1 M, 8 ml) ir šildo iki 100°C temperatūros. Maišydami, įdeda kalcio acetato tirpalo (1 M, 10 ml) ir leidžia mišiniui atvėsti. Nufiltravę nuosėdas, įdeda bario acetato tirpalo (1 M, 2 ml), ir lašindami etanolį, nusodina antraštėje nurodytą junginį. Jį surenka ant filtro, perplauna 50% vandeniniu metanoliu ir 40°C temperatūroje išdžiovina vakuume.

Produkto išeiga: 0,413 g (43%) (pentahidrato).

10 Pavyzdys

Bis (μ -okso) (μ -N,N'-propilendiamintetraacto) bis (oksovolframato (V)), natrio druska $\text{Na}[\text{W}_2\text{O}_7(\mu_2\text{O})_2(\mu_2\text{PDTA})]$

Antraštėje nurodytą junginį paruošia, ištirpindami 9 pavyzdžio bario druską šiltame vandenyje. Įdėję stechiometrinį kiekį natrio sulfato 1 M tirpalo, mišiniui leidžia atvėsti, po to jį filtruoja ir filtratą sukonzentruoja iki sausumo.

11 Pavyzdys

$[\text{W}_2(\mu_3\text{-S})(\mu_2\text{-S})_3(\text{H}_2\text{O})_9]\text{Cl}_4$

Antraštėje nurodytą junginį paruošia naudodami šiek tiek modifikuotą procedūrą, aprašytą darbe JACS 108: 2757-2758 (1986), variantą.

LT 3535 B

3 g $(\text{NH}_4)_2\text{WS}_4$ (8,62 mmol) ištirpinta 75 ml vandens kol gauna geltonos spalvos tirpalą. Į volframo tirpalą įdeda arba 3 g NaBH_4 , arba 30 ml. koncentruotos druskos rūgšties. Įdėjus šiuos junginius pastebimas greitas spalvos pasikeitimas: iš geltonos į tamsiai rudą. Gautą rudos spalvos suspensiją 2 valandas pašildo 100°C temperatūroje. Atvėsinus, mišinį filtruoja, gauna tamsiai rudos spalvos kietą medžiagą ir rudos spalvos filtratą. Rudos spalvos mišinį patalpina į G-15 Sepxadeks kolonėlę, ko pasekoje kolonėlės viršutinėje dalyje susidaro rudos spalvos juosta. Penkias dienas oksidavus rudos spalvos juostą ore, ją eliuoja 2 M HCl tirpalu. Antrą purpurinės spalvos ($\lambda_{\text{max}} = 570 \text{ nm}$ ir 320 nm) frakciją surenka ir išgarina iki sausumo aukšto vakuumo sąlygomis $36\text{--}40^\circ\text{C}$ temperatūroje, ko pasekoje gaunama kietą tamsiai pilkos spalvos medžiagą. Produktą praplauna acetonu ir džiovina ore.

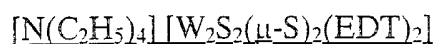
Produkto išeiga sudaro 0,506 g (0,62 mmol, 22 %).

Masių spektrinės analizės duomenys ditiotrietolo (DTT)/ditioeritrietolo matricioje rodo molekulinį joną prie 1139, atitinkantį junginio $[\text{W}_3\text{S}_4(\text{DTT})_3] + 2\text{H}$ masę.

Elementų analizės duomenimis produktas yra $\text{W}_3\text{S}_4(\text{H}_2\text{O})_9\text{Cl}_4$ ir turi 2,4% HCl ir 3,9% H_2O .

Apskaičiuota, %: W 52,53, S 12,22, Cl 15,86.

Rasta, %: W 52,46, S 12,24, Cl 15,96.

12 Pavyzdys

Šį junginį gamina pagal procedūrą, aprašytą literatūroje (Inorg. Chem. 23: 4256-4269) (1984)). Į 25 ml prisotinto azotu DMF įdeda 0,81 g (2,3 mmol) $(\text{NH}_4)_2\text{WS}_4$ junginio. To pasekoje gauna žalsvai geltonos spalvos suspensiją. Įdėjus 0,3 ml (3,6 mmol) 1,2-etanditiolio (EDT), gauna šviesiai geltonos spalvos junginį. Reakcijos mišinį azoto srovėje dvi valandas šildo alyvos vonioje 120°C temperatūroje. Po kelių kaitinimo minučių mišinys pasidaro raudonai oranžinės spalvos. Baigiantis reakcijai, kada suspensija pasidaro rudai raudonos spalvos, į atvėsintą iki aplinkos temperatūros mišinį įdeda $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{Cl}$. Norint

LT 3535 B

nusodinti gautą produktą, įdeda 20 ml dietilo eterio. Nufiltravę, gauna rudos spalvos kristalus, kuriuos po to perplauna metanoliu, o po to eteriu. Įdėjus didelį eterio kiekį (150 ml) į raudonai ornažinės spalvos filtratą, gauna didelį kiekį produkto. Paskui visas frakcijas sujungia ir perkristalizuoja iš metanolio.

Bendra produkto išeiga sudaro 0.75 g (1,6 mmol, 69% nuo $(\text{NH}_4)_2[\text{WS}_4]$).

Šio produkto masių spektrinės analizės duomenys rodo molekulinį joną prie 681, kas atitinka $\text{W}_2\text{S}_4(\text{EDT})_2 + \text{H}$ junginį.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Kontrastinė terpė, skirta diagnostikos vaizdams gauti, apimanti bent vieną farmaciškai tinkamą nešiklį arba užpildą ir kontrastinį agentą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kontrastiniu agentu naudojamas fiziologiškai tinkamas daugiabranduolinis kompleksinis junginys, apimantis bent du kontrastingumą didinančius metalo atomus, ir bent du tiltelinius metaloido atomus, iš kurių kiekvienas yra sujungtas kovalentine jungtimi su dviem minėtais metalo atomais, iš kurių bent vienas yra volframas, kai minėtame kompleksiniame junginyje dalyvauja tik du minėti metalo atomai.
2. Terpė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas kompleksinis junginys apima bent du kontrastingumą didinančius ligando pagalba koordinuotai sujungtus metalo atomus.
3. Terpė pagal 1 arba 2 punktus, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad daugiabranduolinis kompleksinis junginys, kurio formulė



kurioje $M_n B_u A_v$ yra daugiabranduoliniai dariniai; kiekvienas iš M atomų, kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra kontrastingumą didinantis metalo atomas, kovalentiškai sujungtas bent su vienu B atomu; kiekvienas iš B atomų, kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra tiltelinis atomas, kovalentiškai sujungtas bent su dviem M atomais; kiekvienas iš A atomų, kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra netiltelinis atomas, kovalentiškai sujungtas su M atomu; kiekvienas iš ligandų L , kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra ligandas, koordinuotai sujungtas su vienu metalo M atomu; n yra teigiamas sveikas skaičius, didesnis arba lygus dviem; u yra sveikas teigiamas skaičius, didesnis arba lygus dviem; x ir w yra sveikas teigiamas skaičius; ir v yra nulis arba sveikas teigiamas skaičius,

arba jo fiziologiškai tinkama druska.

4. Terpė pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kiekvienas M yra W arba Mo , kiekvienas A ir B yra O , S , Se , Te arba protonizuotas, arba azoto- arba fosforo-pakeistas atomas, ir n yra lygus nuo dviejų iki šešių.

5. Terpė pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad daugiabranduoliniai junginiai turi formulę $M_2(\mu_2B)_2B_2$, kur kiekvienas B yra O arba S, ir kiekvienas M yra W arba Mo.
6. Terpė pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad daugiabranduoliniai junginiai apima vienetus, kurių formulės yra
- $$M_3(\mu_3B)(\mu_3B)_3$$
- $$M_4(\mu_3B)_4$$
- $$M_6(\mu_3B)_8,$$
- kurioje kiekvienas M yra W arba Mo ir kiekvienas B yra O, S, Se, Te, arba protonizuotas, arba azoto- fosforo- pakeistas atomas.
7. Terpė, pagal bet kurį iš 1-6 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas daugiabranduolinis kompleksinis junginys yra poliamino chelanto kompleksinis junginys.
8. Terpė pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas chelantas yra aminopolikarboksilo rūgštis arba jos esteris arba amidas, arba yra makrociklinis poliacilintas poliaminas.
9. Terpė pagal bet kurį iš 1-8 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad apima taip pat laisvą chelantą arba fiziologiškai tinkamą druską arba jo silpną kompleksą su fiziologiškai toleruojamu metalo jonu.
10. Daugiabranduoliniai kompleksiniai junginiai pagal 3 punktą, skirti panaudoti diagnostikoje.
11. Kompleksiniai junginiai pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad jie yra volframo ir/arba molibdeno kompleksiniai junginiai.
12. Daugiabranduolinių kompleksinių junginių pagal 3 punktą panaudojimas kontrastinės terpės gavimui, skirtos žmogaus arba gyvulio diagnostiniam vaizdui gauti.
13. Žmogaus arba žinduolio kūno vaizdo gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtam kūnui skiria fiziologiškai tinkamą daugiabranduolinį kompleksinį junginį arba terpę pagal 1 punktą, turinčią savo sudėtyje minėtą kompleksinį junginį, ir vykdo bent dalies minėto kūno vaizdo generavimą.