

(19)



(10)

LT 4391 B

(12)

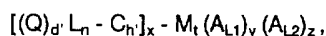
PATENTO APRAŠYMAS

- (11) Patent numeris: **4391**
- (21) Paraiškos numeris: **97-157**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1997 10 01**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 05 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **1998 10 26**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US96/04567**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1996 04 03**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 10 01**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **415908, 1995 04 03, US**
- (72) Išradėjas:
David Scott Edwards, US
Shuang Liu, US
- (73) Patent savininkas:
THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY, 1007 Market Street,
Wilmington, Delaware 19898, US
- (74) Patentinis patikėtinis:
Reda Žabalienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Trinariai radiofarmaciniai kompleksai

- (57) Referatas:

Šis išradimas pateikia naujus radiofarmacinius preparatus, kurie yra naudojami kaip vaizdo gavimo agentai širdies ir kraujagyslių sutrikimų, infekcinių susirgimų ir vėžio diagnostikoje. Radiofarmaciniai preparatai sudaryti iš fosfano arba arsano, surišto su techneciu-99m, žymintiu hidrazinu arba diazinu modifikuotas biologiškai aktyvias molekules, kurios selektyviai lokalizuojasi ligos vietoje ir tokiu būdu, naudojant gama scintigrafiją, įgalina gauti patologinių židinių vaizdą. Šis išradimas taip pat pateikia radiofarmacinių preparatų rinkinius, kurių sudėtyje yra šie pranašingi radiofarmaciniai preparatai. Jie yra tokios struktūros:



kurios kitimai pateikti išradime.

TRINARIAI RADIOFARMACINIAI KOMPLEKSAI

IŠRADIMO SRITIS

5

Šis išradimas apima naujus radiofarmacinius preparatus, kurie yra naudojami kaip vaizdo gavimo agentai širdies ir kraujagyslių (kardiovaskuliarinių) sutrikimų, infekcinių susirgimų ir vėžio diagnostikoje, ir rinkinius, naudojamus jų gamyboje. Radiofarmaciniai preparatai yra sudaryti iš fosfano arba arsano, surišto su techneciu-99m, žyminčiu hidrazinu arba diazinu modifikuotas biologiškai aktyvias molekules, kurios selektyviai lokalizuojasi ligos vietoje ir tokiu būdu, naudojant gama scintigrafiją, įgalina gauti pataloginių židinių vaizdą.

15

IŠRADIMO PRIELAIIDOS

Šiuo metu eilei susirgimų, tokių kaip tromboembolijos, aterosklerozės, infekciniai susirgimai ir vėžys reikia naujų neinvazinių diagnostikos būdų. Šiuos poreikius gali patenkinti radiofarmaciniai preparatai, turintys gama spindulių emisijos radionuklidais pažymėtas biologiškai aktyvias molekules. Biologiškai aktyvios molekulės tarnauja lokalizuoti radionuklidus ligos pakenkimo židinyje ir tokiu būdu įgalina tas vietas vizualizuoti gama scintigrafijos pagalba. Tokiomis molekulėmis gali būti arba baltymai, antikūnai, antikūnų fragmentai, peptidai ar polipeptidai, arba peptidomimetikai. Molekulės sąveikauja su ekspresuotais ligos vietose receptoriais ar ryšio vietomis, arba su receptoriais ar ryšio vietomis ant endogeninių kraujo komponentų, tokių kaip trombocitai arba leukocitai, kurie akumuliuojasi tose vietose. Šios sąveikos išdavoje dalis įsvirkšto radiofarmacinio preparato selektyviai susikaupia pataloginiame židinyje, tuo tarpu likusi jo dalis pašalinama arba per inkstų, arba per kepenų-tulžies (hepatobiliarinę) sistemą. Tada, naudojant gama spinduliavimą, lokalizuotas

radiofarmacinis preparatas pamatomas išoriškai. Atsidalinimo, pašalinimo ir radionuklidinio skilimo santykiniai greičiai nusako vizualizacijos lengvumą, dažnai išreiškiamą kaip taikinio (ligos vietos) su fonu santykį. Dažnai tik tam tikra dalis biologiškai aktyvių molekulių susiriša su receptoriais; ši dalis yra
5 vadinama atpažinimo sekomis arba vienetais.

Kuriama eilė radiofarmacinių preparatų, turinčių radionuklidu pažymėtą baltymą, antikūną arba antikūno fragmentą, tačiau šiai dienai tik vienas iš jų yra aprobuotas Maisto ir Vaistų Administracijoje. Šis retas įrašas yra išdava faktorių kombinacijos, kuri padaro šių radiofarmacinių preparatų
10 sukūrimą sunkiu, įskaitant problemas, susijusias su jų gamyba ir kontrolės kokybe, neoptimaliais atsidalinimo ir pašalinimo greičiais bei antigeninio ir alerginio reiškimo atsaku į radiofarmacinius preparatus. Šios problemos pagrindinai kyla dėl baltymų, antikūnų ir antikūnų fragmentų makromolekulės prigimties. Jų didelė molekulinė masė tiesioginę cheminę sintezę padaro
15 neįgyvendinama, dėl to jie privalo būti sintezuojami rekombinantine arba klonavimo technika, dėl ko pastoviai gaunamos mažos išeigos ir reikalauja ypatingų išskyrimo ir gryninimo procedūrų.

Jų molekulinė masė gali sulėtinti lokalizacijos greičius ir sukliudyti jų pašalinimą aktyviu eliminacijos mechanizmu per inkstus ar kepenis, kaip
20 išdava cirkuliacijoje prailginto sulaikymo, iššaukiant didelį fono lygį vaizdo gavimo metu. Taip pat, kūno imuninė sistema stengiasi atpažinti efektyvesnes didesnes egzogenines rūšis.

Panaudojimas mažesnės molekulinės masės peptidų, polipeptidų ar peptidomimetikų kaip biologiškai aktyvių molekulių pašaliną eilę šių
25 problemų. Šios molekulės gali būti sintezuotos tiesiogiai, naudojant klasikinę tirpalų chemiją arba automatizuotą peptidų sintezę. Jie gali būti gauti su geromis išeigomis ir reikalauja mažiau komplikuočių gryninimo procedūrų. Jie turi tendenciją greičiau pasišalinti iš cirkuliacijos aktyvios eliminacijos keliu, kaip išdava mažesniame fone gauto vaizdo. Jie taip pat dažniausiai nėra
30 imunogeniški. Maisto ir Vaistų Administracijoje neseniai aprobuotas pirmas radionuklidu pažymėtas polipeptidinis radiofarmacinis preparatas.

Yra du pagrindiniai metodai pažymėti radionuklidais biologiškai aktyvias molekules, kurias galima naudoti kaip radiofarmacinius preparatus, taip vadinamais tiesioginiu ir netiesioginiu žymėjimu. Tiesioginis žymėjimas reikalauja prijungti radionuklidą prie biologiškai aktyvios molekulės atomo; tuo tarpu netiesioginis metodas reikalauja prijungti radionuklidą per chelatorių. Chelatorius gali būti prijungtas prie biologiškai aktyvios molekulės arba prieš reakciją su radionuklidu, arba radionuklidas, pažymėtas chelatoriaus liekanoje, gali būti prijungtas prie biologiškai aktyvios molekulės. Eilė nesenų apžvalgų pateikia šiuos žymėjimo metodus, kurios įtrauktos kaip nuorodos: S. Jurisson et. al., Chem. Rev., 1993, 93, 1137; A. Verbruggen, Eur. J. Nuc. Med., 1990, 17, 346; ir M. Derwanjee, Semin. Nuc. Med., 1990, 20, 5.

Hidrazinų ir hidrazidų panaudojimas kaip chelatorių modifikuoti baltymus žymėjimui radionuklidais aprašytas Schwartz'o ir kt US patente Nr. 5206370. Žymėjimui techneciumi-99m, hidrazinu modifikuoti baltymai reaguoja su redukuoto technecio rūšimis, gautomis reaguojant pertechnetatui su redukcijos agentu, dalyvaujant chelatiniam dioksigenilo ligandui. Technecis tampa sujungtas su baltymu, kaip tikimasi, per hidrazido arba diazenido jungtis su koordinacine sfera, užpildyta papildomais dioksigenilo ligandais. Papildomais dioksigenilo ligandų pavyzdžiais yra gliukoheptonatas, gliukonatas, 2-hidroksiizobutiratas, ir laktatas.

Neseniai paskelbta, kad kai kurie dioksigenilo ligandai ypač yra tinkami žymėti hidrazinu modifikuotus baltymus techneciu-99m. Bridger ir kt. Europos Patento paraiškoje Nr. 93302712.0 pateikė eilę funkcionalizuotų aminokarboksilatų, kurių panaudojimas, kaip teigiama, pagerina hidrazinu modifikuotų makromolekulių, tokių kaip monokloniniai antikūnai, žymėjimo būdą. Patobulinimai pasiekti sutrumpėjusiu reakcijos laiku ir didesniu specifiniu aktyvumu. Šių pagerėjusių dioksigenilo ligandų pavyzdžiai apima hidroksialkilu pakeistus glicino darinius, tokius kaip tricinas.

Nagrinėjamoje US paraiškoje Ser. Nr. 08/218861 (ekvivalenčios WO 94/22494), paduotos 1993 m. kovo 28 d. pateikta naujų radiožymėtų

trombocitų IIb/IIIa receptorių antagonistų, kaip tromboembolinių susirgimų vaizdo gavimo agentų, sintezė. Šie reagentai turi radionuklidu žymėtą chelatorių, modifikuotą cikliniais junginiais. Tinkamu chelatoriumi ciklinių junginių modifikavimui yra hidrazino arba diazenido liekana.

- 5 Šis išradimas pateikia naują techneciu-99m pažymėtą hidrazinu arba diazinu modifikuotą biologiškai aktyvią molekulę, kuri sudaro minimalų izomerų skaičių ir kurių santykinė proporcija nesikeičia laikui bėgant. Šie junginiai yra labiausiai perspektyvūs vystymui, kadangi reikalauja mažiausiai komplikotos gamybos ir žymėjimo kontrolės.

10

IŠRADIMO ESMĖ

- Šis išradimas pateikia naujus radiofarmacinius preparatus, kurie yra naudingi kaip vaizdo gavimo agentai kardiovaskuliarinių sutrikimų, tokių kaip tromboemboliniai susirgimai arba aterosklerozė, infekcinės ligos ir vėžys, diagnostikoje. Radiofarmaciniai preparatai turi fosfano arba arsano, surišto su techneciu-99m, žyminčiu hidrazinu arba diazenidu modifikuotas biologiškai aktyvias molekules, kurios selektyviai lokalizuojasi ligos patologijos židiniuose ir tai įgalina židinių vaizdą gauti naudojant gama scintigrafiją. Šis išradimas taip pat pateikia minėtų radiofarmacinių preparatų kaip vaizdo gavimo agentų panaudojimą kardiovaskuliarinių sutrikimų, tokių kaip tromboemboliniai susirgimai arba aterosklerozė, infekcinės ligos ir vėžys, diagnostikoje. Jis taip pat pateikia rinkinius šių radiofarmacinių preparatų gavimui.

25

Trumpas figūrų aprašymas

Fig. 1. Pateikiamos galutinio produkto HPLC chromatogramos, gautos, naudojant 1 ir 2 būdus šio išradimo 1 pavyzdyje.

- 30 Fig.2. Pateikiami duomenys apie šio išradimo 1 ir 2 pavyzdžių radiofarmacinių preparatų ir Tc-albumino (neigiama kontrolė) pagal šunų

giliųjų venų trombozės modelį; pateikiami trombo su krauju ir trombo su raumeniu santykiai.

Fig.3. Pateikiamos kraujo valymo kreivės iš arteriovenozinio šunto modelio radiofarmaciniams preparatams ir Tc-albuminui (neigiama kontrolė) pagal šio išradimo 1 ir 2 pavyzdžius.

DETALUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

Šis išradimas nukreiptas į naujus radiofarmacinius preparatus diagnozuoti kardiovaskuliarinius sutrikimus, tokius kaip tromboemboliniai susirgimai arba aterosklerozė, infekcinės ligos arba vėžys, į šių radiofarmacinių preparatų panaudijimą šių ligų diagnozėje ir į rinkinius, reikalingus šių radiofarmacinių preparatų gamybai.

[1] Vienas iš šio išradimo įgyvendinimų yra radiofarmacinis preparatas, turintis pereinamojo metalo radionuklidą, pereinamojo metalo chelatorių, biologiškai aktyvią grupę, sujungtą su minėtu chelatoriumi, pirmą papildomą ligandą, antrą papildomą ligandą, galintį stabilizuoti radiofarmacinį preparatą, pasirinktinai turintį jungiamąją grupę tarp minėto chelatoriaus ir minėtos biologiškai aktyvios grupės.

[2] Kitas šio išradimo įgyvendinimas yra [1] įgyvendinimo radiofarmacinis preparatas, turintis jungiamąją grupę tarp minėto chelatoriaus ir minėtos biologiškai aktyvios grupės.

[3] Kitas šio išradimo įgyvendinimas yra [2] įgyvendinimo radiofarmacinis preparatas formulės:

$$[(Q)_{d'} L_n - C_{h'}]_x - M_t (A_{L1})_y (A_{L2})_z \quad (1),$$

kurioje

Q yra biologiškai aktyvi molekulė;

d' yra nuo 1 iki 20;

L_n yra jungiančioji grupė, formulės:

$M^1 - [Y^1(CR^{55}R^{56})_f(Z^1)_{f'}Y^2]_f - M^2$,

kurioje:

M^1 yra $[(CH_2)_g Z^1]_{g'} - (CR^{55}R^{56})_{g''}$ -;

M^2 yra $-(CR^{55}R^{56})_{g''} - [Z^1(CH_2)_g]_{g'}$ -;

5 g yra nepriklausomai 0-10;

g' yra nepriklausomai 0-1;

g'' yra nepriklausomai 0-10;

f yra nepriklausomai 0-10;

f' yra nepriklausomai 0-10;

10 f'' yra nepriklausomai 0-1;

Y^1 ir Y^2 , kiekvienu atveju nepriklausomai parenkami iš:

jungties, O, NR^{56} , $C=O$, $C(=O)O$, $OC(=O)O$, $C(=O)NH-$,

$C=NR^{56}$, S, SO, SO_2 , SO_3 , $NHC(=O)$, $(NH)_2C(=O)$, $(NH)_2C=S$;

Z^1 kiekvienu atveju nepriklausomai parenkamas iš sotaus, dalinai

15 sotaus C_6-C_{14} , arba iš aromatinio karbociklinio žiedo sistemos,

pakeistos 0-4 R^{57} ; ir heterociklinio žiedo sistemos, pasirinktinai

pakeistos 0-4 R^{57} ;

R^{55} ir R^{56} kiekvienu atveju nepriklausomai pasirenkami iš:

vandenilio; C_1-C_{10} alkilo, pakeisto 0-5 R^{57} ; alkilarilo, kuriame arilas

20 pakeistas 0-5 R^{57} ;

R^{57} kiekvienu atveju nepriklausomai pasirenkamas iš grupės:

vandenilio, OH, NHR^{58} , $C(=O)R^{58}$, $OC(=O)R^{58}$, $OC(=O)OR^{58}$,

$C(=O)OR^{58}$, $C(=O)NR^{58}$, $C\equiv N$, SR^{58} , SOR^{58} , SO_2R^{58} , $NHC(=O)R^{58}$,

$NHC(=O)NHR^{58}$, $NHC(=S)NHR^{58}$; arba alternatyviai, kai prijungtas

25 prie papildomos molekulės Q, R^{57} yra nepriklausomai pasirenkamas

kiekvienu atveju iš grupės: O, NHR^{58} , $C=O$, $C(=O)O$, $OC(=O)O$,

$C(=O)N-$, $C=NR^{58}$, S, SO, SO_2 , SO_3 , $NHC(=O)$, $(NH)_2C(=O)$,

$(NH)_2C=S$; ir

R^{58} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės:

30 vandenilio; C_1-C_6 alkilo; benzilo, ir fenilo;

x ir y nepriklausomai yra 1 arba 2;

z nepriklausomai yra 1-4;

M_t yra pereinamojo metalo radionuklidas, pasirinktas iš grupės ^{99m}Tc , ^{186}Re ir ^{188}Re ;

5 C_h yra radionuklidinio metalo chelatorius, koordinuotas su pereinamojo metalo radionuklidu M_t , ir yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: $R^{40}\text{N}=\text{N}^+=$, $R^{40}R^{41}\text{N}-\text{N}=$, $R^{40}\text{N}=$, ir $R^{40}\text{N}=\text{N}(\text{H})-$, kurioje

10 R^{40} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: jungties į L_n , C_1-C_{10} alkilo, pakeisto 0-3 R^{52} , arilo, pakeisto 0-3 R^{52} , cikloalkilo, pakeisto 0-3 R^{52} , heterociklo, pakeisto 0-3 R^{52} , heterocikloalkilo, pakeisto 0-3 R^{52} , arilalkilo, pakeisto 0-3 R^{52} ir alkilarilo, pakeisto 0-3 R^{52} ;

15 R^{41} yra nepriklausomai pasirenkamas iš grupės: vandenilio, arilo, pakeisto 0-3 R^{52} , C_1-C_{10} alkilo, pakeisto 0-3 R^{52} , ir heterociklo, pakeisto 0-3 R^{52} ;

20 R^{52} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: jungties į L_n , $=\text{O}$, F , Cl , Br , I , $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2R^{53}$, $-\text{C}(=\text{O})R^{53}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{53})_2$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{53}$, $-\text{OC}(=\text{O})R^{53}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{53a}$, $-\text{OR}^{53}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{53})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{C}(=\text{O})R^{53}$, $-\text{NR}^{54}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{53a}$, $-\text{NR}^{53}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{53})_2$, $-\text{NR}^{54}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{53})_2$, $-\text{NR}^{54}\text{SO}_2R^{53a}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2R^{53a}$, $-\text{SR}^{53}$, $-\text{S}(=\text{O})R^{53a}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{53})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{53})_2$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHR}^{53}$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NHR}^{53}$, $=\text{NOR}^{53}$, NO_2 , $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{53}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHN}R^{53}R^{53a}$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, 2-(1-morfolino)etoksi;

25 R^{53} , R^{53a} ir R^{54} yra kiekvienas nepriklausomai pasirinkti kiekvienu atveju iš grupės: vandenilio, C_1-C_6 alkilo, ir jungties į L_n ;

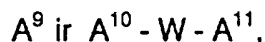
A_{L1} yra pirmasis papildomas ligandas, pasirenkamas iš grupės:

dioksigenilo ligando,

funkcionalizuoto aminokarboksilato, ir

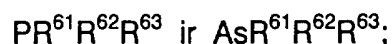
30 halogeno;

A_{L2} yra papildomas ligandas, galintis stabilizuoti radiofarmacinį preparatą, pasirinktas iš grupės:



kurioje:

5 A^9 yra nepriklausomai pasirinktas kiekvienu atveju iš grupės:



A^{10} ir A^{11} yra nepriklausomai pasirinktas kiekvienu atveju iš grupės: $PR^{61}R^{62}$ ir $AsR^{61}R^{62}$;

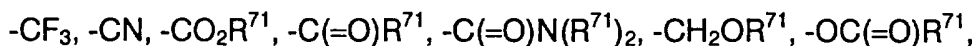
W yra erdvinė grupė, pasirinkta iš grupės:

10 C_1 - C_{10} alkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilo, pakeisto 0-3 R^{70} , cikloalkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , heterociklo, pakeisto 0-3 R^{70} , heterocikloalkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilalkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , ir alkilarilo, pakeisto 0-3 R^{70} ;

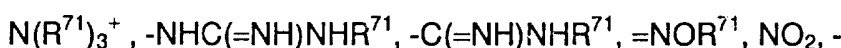
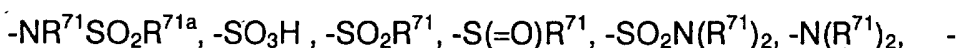
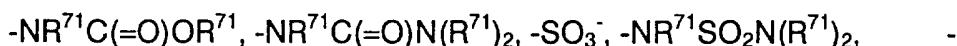
R^{61} , R^{62} ir R^{63} yra nepriklausomai pasirinkti kiekvienu atveju iš grupės:

15 C_1 - C_{10} alkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilo, pakeisto 0-3 R^{70} , cikloalkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , heterociklo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilalkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , alkilarilo, pakeisto 0-3 R^{70} , ir arilalkilarilo, pakeisto 0-3 R^{70} ;

R^{70} yra nepriklausomai pasirinkti kiekvienu atveju iš grupės: F, Cl, Br, I,



20 $-OC(=O)OR^{71a}, -OR^{71}, -OC(=O)N(R^{71})_2, -NR^{71}C(=O)R^{71},$



25 R^{71} ir R^{71a} yra nepriklausomai pasirinkti kiekvienu atveju iš grupės:

vandenilio ir C_1 - C_6 alkilo; ir

jo farmaciškai priimtinos druskos.

[4] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [3] įgyvendinimo radiofarmacinis preparatas, kuriame:

30 Q yra biologiškai aktyvi molekulė, pasirinkta iš grupės: IIb/IIIa receptorių antagonistų, IIb/IIIa receptorių ligandų, fibriną surišančių peptidų,

leukocitus surišančių peptidų, chemotaktinių peptidų, somatostatino analogų, ir selektiną surišančių peptidų;

d' yra nuo 1 iki 3;

L_n yra: $-(CR^{55}R^{56})_{g''}-[Y^1(CR^{55}R^{56})_fY^2]_{f'}-(CR^{55}R^{56})_{g''}-$,

5

kurioje:

g'' yra 0-5;

f yra 0-5;

f' yra 1-5;

Y^1 ir Y^2 kiekvienu atveju yra pasirenkami iš:

10

O, NR^{56} , $C=O$, $C(=O)O$, $OC(=O)O$, $C(=O)NH-$, $C=NR^{56}$, S,

SO, SO_2 , SO_3 , $NHC(=O)$, $(NH)_2C(=O)$, $(NH)_2C=S$;

R^{55} ir R^{56} yra nepriklausomai pasirenkami kiekvienu atveju iš:

vandenilio, C_1 - C_{10} alkilo, ir alkilarilo;

x ir y nepriklausomai yra 1 arba 2;

15

z nepriklausomai yra 1-2;

M_t yra ^{99m}Tc ;

C_n yra radionuklidinio metalo chelatorius, koordinuotas su

pereinamojo metalo radionuklidu M_t , ir yra nepriklausomai

pasirinktas kiekvienu atveju iš grupės: $R^{40}N=N^+=$, $R^{40}R^{41}N-N=$, $R^{40}N=$

20

ir $R^{40}N=N(H)-$;

R^{40} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš

grupės: arilo, pakeisto 0-3 R^{52} , ir heterociklo, pakeisto 0-3 R^{52} ;

R^{41} yra nepriklausomai pasirenkamas iš grupės:

vandenilio, arilo, pakeisto 0-1 R^{52} , C_1 - C_3 alkilo, pakeisto 0-1 R^{52} ,

25

ir heterociklo, pakeisto 0-1 R^{52} ;

R^{52} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės:

jungties l L_n , $-CO_2R^{53}$, $-CH_2OR^{53}$, $-SO_3H$, $-SO_2R^{53a}$, $-N(R^{53})_2$, -

$N(R^{53})_{3+}$, $-NHC(=NH)NHR^{53}$, ir $-OCH_2CO_2H$;

R^{53} , R^{53a} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės:

30

vandenilio ir C_1 - C_3 alkilo;

A_{L1} yra pasirenkamas iš grupės:

pironų, piridinonų, ir funkcionalizuotų aminokarboksilatų;

A_{L2} yra pasirenkamas iš grupės:

A^9 ir A^{10} - W - A^{11} ,

5 kurioje: A^9 yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$;

A^{10} ir A^{11} yra $PR^{61}R^{62}$;

W yra erdvinė grupė, pasirinkta iš grupės:

C_1 - C_3 alkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilo, pakeisto 0-3 R^{70} , ir

heterociklo, pakeisto 0-3 R^{70} ;

10 R^{61} , R^{62} ir R^{63} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: C_1 - C_3 alkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilo, pakeisto 0-3 R^{70} , ir heterociklo, pakeisto 0-3 R^{70} ;

R^{70} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės:

$-\text{CO}_2R^{71}$, $-\text{OR}^{71}$, $-\text{SO}_3^-$, ir $-\text{SO}_3\text{H}$; ir

15 R^{71} yra vandenilis.

[5] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [4] įgyvendinimo radiofarmacinis preparatas, kuriame:

Q yra biologiškai aktyvi molekulė, pasirinkta iš grupės:

IIb/IIIa receptorių antagonistų ir chemotaktinių peptidų;

20 d' yra 1;

L_n yra: $-(\text{CR}^{55}\text{R}^{56})_{g''}-[\text{Y}^1(\text{CR}^{55}\text{R}^{56})_f\text{Y}^2]_{f'}-(\text{CR}^{55}\text{R}^{56})_{g''}-$,

kurioje: g'' yra 0-5;

f yra 0-5;

f' yra 1-5;

25 Y^1 ir Y^2 kiekvienu atveju yra pasirenkami iš: O, NR^{56} , $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}(=\text{O})\text{O}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{O}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, $\text{C}=\text{NR}^{56}$, S, $\text{NHC}(=\text{O})$, $(\text{NH})_2\text{C}(=\text{O})$, $(\text{NH})_2\text{C}=\text{S}$;

R^{55} ir R^{56} yra vandenilis;

x ir y yra 1;

z yra 1;

C_H yra radionuklidinio metalo chelatorius, koordinuotas su pereinamojo metalo radionuklidu M_t , ir yra nepriklausomai

5 pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: $R^{40}N=N^+=$, ir $R^{40}R^{41}N-N=$;

R^{40} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: heterociklo, pakeisto R^{52} ;

R^{41} yra vandenilis;

R^{52} yra jungtis į L_n ;

10 A_{L1} yra tricinas;

A_{L2} yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$, kur

R^{61} , R^{62} ir R^{63} yra nepriklausomai pasirenkami kiekvienu atveju iš grupės: C_1 - C_3 alkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilo, pakeisto 0-3 R^{70} ;

R^{70} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės:

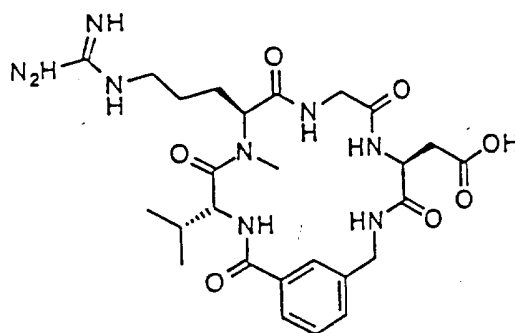
15

$-CO_2H$, $-OH$, $-SO_3^-$, ir $-SO_3H$.

[6] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [3] įgyvendinimo radiofarmacinis preparatas, kuriame:

Q yra

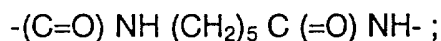
20



25

d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



30

C_h' yra



ir yra prijungta prie L_n per anglies atomą, pažymėtą * ;

M_t yra ^{99m}Tc;

A_{L1} yra tricinas;

A_{L2} yra PR⁶¹R⁶²R⁶³, kur R⁶¹, R⁶² ir R⁶³ kiekvienas yra fenilas, turintis

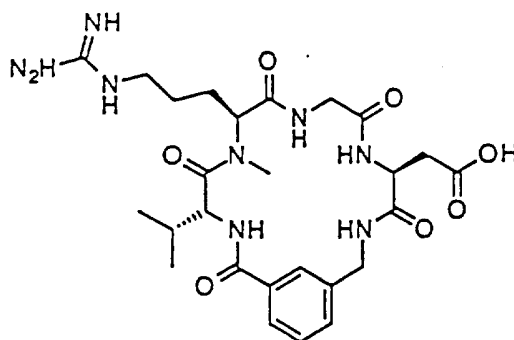
10 meta padėtyje SO₃H arba SO₃⁻ grupę; ir

x, y ir z yra 1.

[7] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [3] įgyvendinimo radiofarmacinis preparatas, kuriame:

Q yra

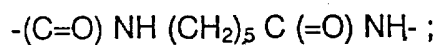
15



20

d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



25

C_h' yra



ir yra prijungta prie L_n per anglies atomą, pažymėtą * ;

M_t yra ^{99m}Tc ;

A_{L1} yra tricinas;

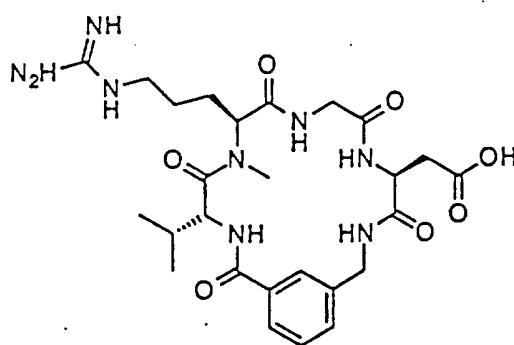
A_{L2} yra $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$, kur R^{61} yra fenilas, o R^{62} ir R^{63} kiekvienas yra fenilas, turintis meta padėtyje SO_3H arba SO_3^- grupę; ir

5 x, y ir z yra 1.

[8] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [3] įgyvendinimo radiofarmacinis preparatas, kuriame:

Q yra

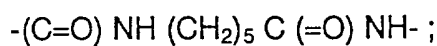
10



15

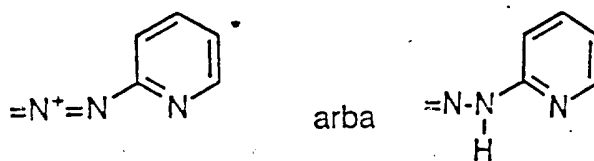
d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



20

C_n yra



25

ir yra prijungta prie L_n per anglies atomą, pažymėtą *;

M_t yra ^{99m}Tc ;

A_{L1} yra tricinas;

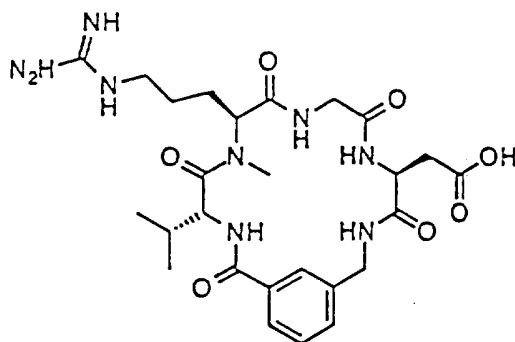
A_{L2} yra $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$, kur R^{61} ir R^{62} yra fenilas, o R^{63} yra fenilas, turintis meta padėtyje SO_3H arba SO_3^- grupę; ir

30

x, y ir z yra 1.

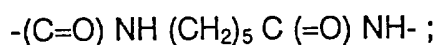
[9] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [3] įgyvendinimo radiofarmacinis preparatas, kuriame:

Q yra

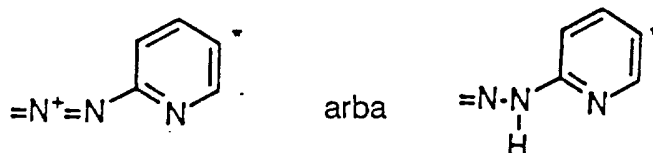


d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



$C_{H'}$ yra



ir yra prijungta prie L_n per anglies atomą, pažymėtą * ;

M_t yra ^{99m}Tc ;

A_{L1} yra tricinas;

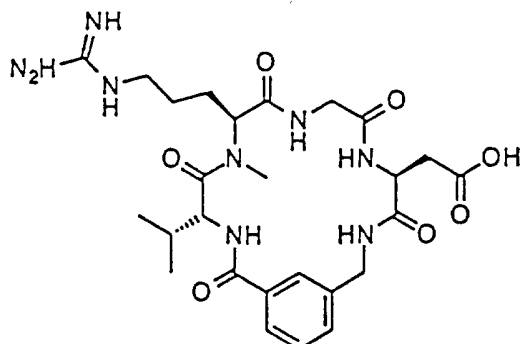
A_{L2} yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$, kur R^{61} , R^{62} ir R^{63} kiekvienas yra p-(2-feniletil)fenilas, kuriame feniletilas para padėtyje turi SO_3H arba SO_3^-

grupę; ir

x, y ir z yra 1.

[10] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [3] įgyvendinimo radiofarmacinis preparatas, kuriame:

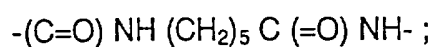
Q yra



5

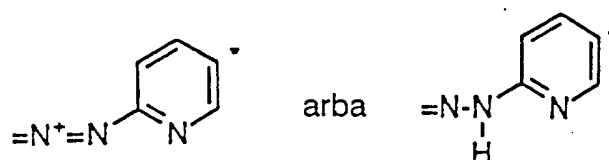
d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



10

C_n yra



15

ir yra prijungta prie L_n per anglies atomą, pažymėtą * ;

M_t yra ^{99m}Tc ;

A_{L1} yra tricinas;

A_{L2} yra $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$, kur R^{61} , R^{62} ir R^{63} kiekvienas yra p-(2-

fenilpropil)fenilas, kuriame fenilpropilas para padėtyje turi SO_3H arba

20

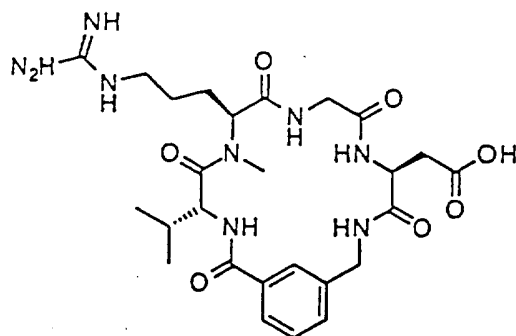
SO_3^- grupę; ir

x, y ir z yra 1.

[11] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [3] įgyvendinimo radiofarmacinis preparatas, kuriame:

Q yra

25

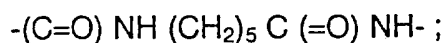


30

d' yra 1;

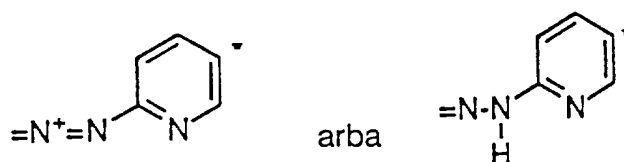
L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:

5



C_h yra

10



ir yra prijungta prie L_n per anglies atomą, pažymėtą * ;

M_t yra ^{99m}Tc ;

15

A_{L1} yra tricinas;

A_{L2} yra $R^{61}R^{62}PCH_2CH_2PR^{61}R^{62}$, kur R^{61} , R^{62} kiekvienas yra fenilas, turintis meta padėtyje SO_3H arba SO_3^- grupę; ir

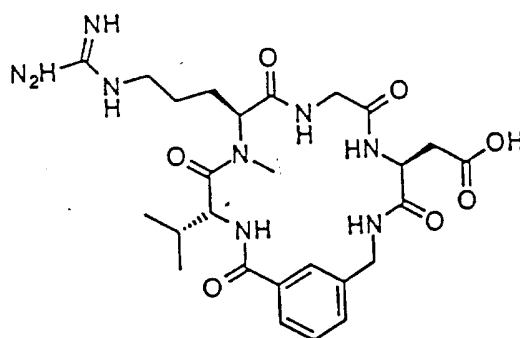
x, y ir z yra 1.

[12] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [3] įgyvendinimo

20 radiofarmacinis preparatas, kuriame:

Q yra

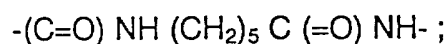
25



d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:

30



C_h' yra



5

ir yra prijungta prie L_n per anglies atomą, pažymėtą * ;

M_t yra ^{99m}Tc;

A_{L1} yra tricinas;

A_{L2} yra PR⁶¹R⁶²R⁶³, kur R⁶¹, R⁶² ir R⁶³ yra 1 OH grupę pakeistas C₃-
alkilas; ir

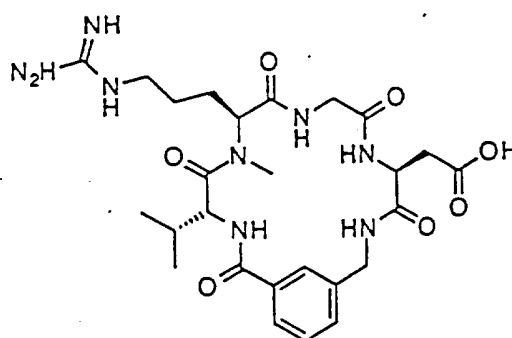
10

x, y ir z yra 1.

[13] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [3] įgyvendinimo
radiofarmacinis preparatas, kuriame:

Q yra

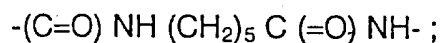
15



20

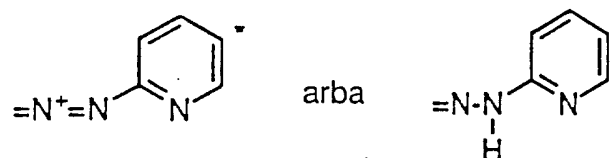
d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



25

C_h' yra



30

ir yra prijungta prie L_n per anglies atomą, pažymėtą * ;

M_t yra ^{99m}Tc ;

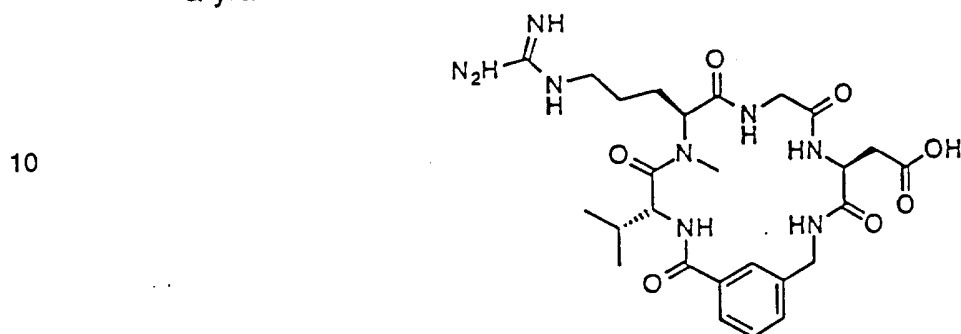
A_{L1} yra tricinas;

A_{L2} yra $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$, kur R^{61} , R^{62} ir R^{63} yra $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; ir

x , y ir z yra 1.

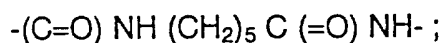
5 [14] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [3] įgyvendinimo radiofarmacinis preparatas, kuriame:

Q yra

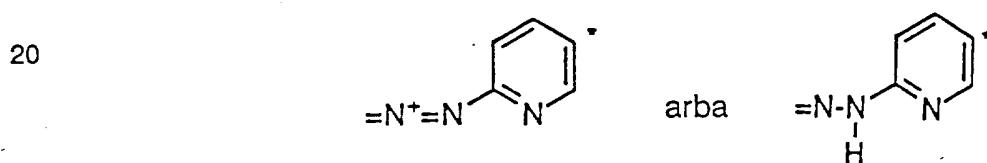


d' yra 1;

15 L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



C_n yra



ir yra prijungta prie L_n per anglies atomą, pažymėtą * ;

M_t yra ^{99m}Tc ;

25 A_{L1} yra kojo rūgštis;

A_{L2} yra $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$, kur R^{61} , R^{62} ir R^{63} kiekvienas yra fenilas, turintis meta padėtyje SO_3H arba SO_3^- grupę; ir

x ir z yra 1; ir

y yra 2.

30 [15] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra žinduolio vizualizacijos būdas, apimantis (I) įvedimą minėtam žinduoliui efektyvaus kiekio radiofarmacinio

preparato pagal bet kurį iš [1]-[14] įgyvendinimų, ir (ii) šio žinduolio skenavimo, naudojant radiovaizdo gavimo prietaisą.

[16] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra trombocitų vietų nusėdimo žinduolyje vizualizacijos būdas, naudojant radiovaizdo gavimo prietaisą, apimantis (i) įvedimą minėtam žinduoliui efektyvaus kiekio radiofarmacinio preparato pagal bet kurį iš [6]-[14] įgyvendinimų, ir (ii) šio žinduolio skenavimo, naudojant radiovaizdo gavimo prietaisą.

[17] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra trombocitų nusėdimo žinduolyje nustatymo būdas, apimantis įvedimą minėtam žinduoliui efektyvaus kiekio radiofarmacinio preparato pagal bet kurį iš [6]-[14] įgyvendinimų, ir (ii) minėto žinduolio vizualizaciją.

[18] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra sutrikimų, surištų su trombocitų nusėdimu žinduolyje, diagnozės būdas, apimantis įvedimą efektyvaus kiekio radiofarmacinio preparato pagal bet kurį iš [6]-[14] įgyvendinimų, ir (ii) minėto žinduolio vizualizaciją.

[19] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra rinkinys pagaminti radiofarmacinį preparatą, apimantis:

(a) iš anksto nustatyto kiekio sterilų, farmaciškai tinkamą reagentą formulės:

$$(Q)_d' L_n - C_h;$$

(b) iš anksto nustatyto kiekio sterilų, farmaciškai tinkamą pirmą papildomą lidandą A_{L1} , pasirinktą iš grupės:

dioksigenilo ligando,
funkcionalizuoto aminokarboksilato, ir
halogeno; ir

(c) iš anksto nustatyto kiekio sterilų, farmaciškai tinkamą antrą papildomą lidandą A_{L2} , pasirinktą iš grupės:

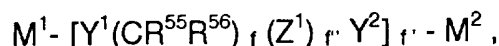
$$A^9 \text{ ir } A^{10} - W - A^{11};$$

kurioje:

Q yra biologiškai aktyvi molekulė;

d' yra nuo 1 iki 20;

L_n yra jungianti grupė formulės:



5 kurioje:

M^1 yra $-(CH_2)_g Z^1]_{g'} - (CR^{55}R^{56})_{g''} -$;

M^2 yra $-(CR^{55}R^{56})_{g''} - [Z^1(CH_2)_g]_{g'} -$;

g yra nepriklausomai 0-10;

g' yra nepriklausomai 0-1;

10 g'' yra nepriklausomai 0-10;

f yra nepriklausomai 0-10;

f' yra nepriklausomai 0-10;

f'' yra nepriklausomai 0-1;

Y^1 ir Y^2 , kiekvienu atveju nepriklausomai pasirenkami iš:

15 jungties, O, NR^{56} , $C=O$, $C(=O)O$, $OC(=O)O$, $C(=O)NH-$,
 $C=NR^{56}$, S, SO, SO_2 , SO_3 , $NHC(=O)$, $(NH)_2C(=O)$, $(NH)_2C=S$;

Z^1 kiekvienu atveju nepriklausomai pasirenkamas iš sotaus,
 dalinai sotaus C_6-C_{14} , arba iš aromatinio karbociklinio žiedo
 sistemos, pakeistos 0-4 R^{57} ; ir heterociklinio žiedo sistemos,
 pasirinktinai pakeistos 0-4 R^{57} ;

20

R^{55} ir R^{56} kiekvienu atveju nepriklausomai pasirenkami iš:
 vandenilio; C_1-C_{10} alkilo, pakeisto 0-5 R^{57} ; alkilarilo,
 kuriame arilas pakeistas 0-5 R^{57} ;

R^{57} kiekvienu atveju nepriklausomai pasirenkamas iš grupės:

25

vandenilio, OH, NHR^{58} , $C(=O)R^{58}$, $OC(=O)R^{58}$, $OC(=O)OR^{58}$,
 $C(=O)OR^{58}$, $C(=O)NR^{58}-$, $C\equiv N$, SR^{58} , SOR^{58} , SO_2R^{58} ,
 $NHC(=O)R^{58}$, $NHC(=O)NHR^{58}$, $NHC(=S)NHR^{58}$; arba altrnatyviai,
 kai prijungtas prie papildomos molekulės Q, R^{57} yra
 nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: O,

NR^{58} , $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}(=\text{O})\text{O}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{O}$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}-$, $\text{C}=\text{NR}^{58}$, S , SO , SO_2 ,
 SO_3 , $\text{NHC}(=\text{O})$, $(\text{NH})_2\text{C}(=\text{O})$, $(\text{NH})_2\text{C}=\text{S}$; ir

R^{58} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš
 grupės: vandenilio; C_1 - C_6 alkilo; benzilo, ir fenilo;

5 C_n yra radionuklidinio metalo chelatorius, nepriklausomai
 pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: $\text{R}^{40}\text{R}^{41}\text{N}-\text{N}=\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ alkil})_2$, ir
 $\text{R}^{40}\text{NNH}_2-$,

kurioje

10 R^{40} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš
 grupės: jungties į L_n , C_1 - C_{10} alkilo, pakeisto 0-3 R^{52} , arilo,
 pakeisto 0-3 R^{52} , cikloalkilo, pakeisto 0-3 R^{52} , heterociklo,
 pakeisto 0-3 R^{52} , heterocikloalkilo, pakeisto 0-3 R^{52} , arilalkilo,
 pakeisto 0-3 R^{52} ir alkilarilo, pakeisto 0-3 R^{52} ;

15 R^{41} yra nepriklausomai pasirenkamas iš grupės: vandenilio,
 arilo, pakeisto 0-3 R^{52} , C_1 - C_{10} alkilo, pakeisto 0-3 R^{52} , ir
 heterociklo, pakeisto 0-3 R^{52} ;

20 R^{52} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš
 grupės: jungties į L_n , $=\text{O}$, F , Cl , Br , I , $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{53}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{53}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{53})_2$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{53}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{53}$,
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{53a}$, $-\text{OR}^{53}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{53})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{53}$,
 $-\text{NR}^{54}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{53a}$, $-\text{NR}^{53}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{53})_2$, $-\text{NR}^{54}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{53})_2$,
 $-\text{NR}^{54}\text{SO}_2\text{R}^{53a}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{53a}$, $-\text{SR}^{53}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{53a}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{53})_2$,
 $-\text{N}(\text{R}^{53})_2$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHR}^{53}$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NHR}^{53}$, $=\text{NOR}^{53}$, NO_2 ,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHOR}^{53}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHN}(\text{R}^{53})\text{R}^{53a}$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, 2-(1-
 25 morfolino)etoksi;

R^{53} , R^{53a} ir R^{54} yra kiekvienas nepriklausomai pasirinktas
 kiekvienu atveju iš grupės: vandenilio, C_1 - C_6 alkilo, ir jungties į
 L_n ;

A^9 yra nepriklausomai pasirinktas kiekvienu atveju iš grupės:

30 $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$ ir $\text{AsR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$;

A^{10} ir A^{11} yra nepriklausomai pasirinkti kiekvienu atveju iš grupės:

$PR^{61}R^{62}$ ir $AsR^{61}R^{62}$;

W yra erdvinė grupė, pasirinkta iš grupės: C_1 - C_{10} alkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilo, pakeisto 0-3 R^{70} , cikloalkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , heterociklo, pakeisto 0-3 R^{70} , heterocikloalkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilalkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , ir alkilarilo, pakeisto 0-3 R^{70} ;

R^{61} , R^{62} ir R^{63} yra nepriklausomai pasirinkti kiekvienu atveju iš grupės: C_1 - C_{10} alkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilo, pakeisto 0-3 R^{70} , cikloalkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , heterociklo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilalkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , alkilarilo, pakeisto 0-3 R^{70} ; ir arilalkilarilo, pakeisto 0-3 R^{70} ;

R^{70} yra nepriklausomai pasirinktas kiekvienu atveju iš grupės: F, Cl,

Br, I, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{71}$, $-C(=O)R^{71}$, $-C(=O)N(R^{71})_2$,

$-CH_2OR^{71}$, $-OC(=O)R^{71}$, $-OC(=O)OR^{71a}$, $-OR^{71}$, $-OC(=O)N(R^{71})_2$,

$-NR^{71}C(=O)R^{71}$, $-NR^{71}C(=O)OR^{71}$, $-NR^{71}C(=O)N(R^{71})_2$, SO_3^- ,

$NR^{71}SO_2N(R^{71})_2$, $-NR^{71}SO_2NR^{71a}$, SO_3H , $-SO_2R^{71}$, $-S(=O)R^{71}$,

$SO_2N(R^{71})_2$, $-N(R^{71})_2$, $N(R^{71})_3^+$, $-NHC(=NH)NHR^{71}$,

$C(=NH)NHR^{71}$, $=NOR^{71}$, NO_2 , $-C(=O)NHR^{71}$, $-C(=O)NHR^{71}R^{71a}$,

$-OCH_2CO_2H$; ir

R^{71} ir R^{71a} yra nepriklausomai pasirinkti kiekvienu atveju iš grupės:

vandenilio ir C_1 - C_6 alkilo.

[20] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [19] įgyvendinimo rinkinys, kuriame:

Q yra biologiškai aktyvi molekulė, pasirinkta iš grupės:

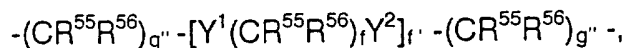
IIb/IIIa receptorių antagonistų, IIb/IIIa receptorių ligandų, fibriną surišančių peptidų, leukocitus surišančių peptidų, chemotaktinių peptidų, somatostatino analogų, ir selektiną surišančių peptidų;

d' yra nuo 1 iki 3;

L_n yra: $-(CR^{55}R^{56})_g - [Y^1(CR^{55}R^{56})_f Y^2]_f - (CR^{55}R^{56})_g -$,

kurioje:

- g'' yra 0-5;
 f yra 0-5;
 f' yra 1-5;
 Y^1 ir Y^2 kiekvienu atveju yra pasirenkami iš:
 5 O, NR^{56} , C=O, C(=O)O, OC(=O)O, C(=O)NH-, C=NR⁵⁶, S, SO, SO₂,
 SO₃, NHC(=O), (NH)₂C(=O), (NH)₂C=S;
 R^{55} ir R^{56} yra nepriklausomai pasirenkami kiekvienu atveju iš:
 vandenilio, C₁-C₁₀ alkilo, ir (C₁-C₁₀ alkil)arilo;
 A_{L1} yra pasirenkamas iš grupės:
 10 pironų, piridinonų, ir funkcionalizuotų aminokarboksilatų;
 A_{L2} yra pasirenkamas iš grupės:
 A^9 ir A^{10} - W - A^{11} ,
 kurioje:
 A^9 yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$;
 15 A^{10} ir A^{11} yra $PR^{61}R^{62}$;
 W yra erdvinė grupė, pasirinkta iš grupės:
 C₁-C₃ alkilo, pakeisto 0-3 R⁷⁰, arilo, pakeisto 0-3 R⁷⁰, ir
 heterociklo, pakeisto 0-3 R⁷⁰;
 R^{61} , R^{62} ir R^{63} yra nepriklausomai pasirenkami kiekvienu atveju
 20 iš grupės: C₁-C₃ alkilo, pakeisto 0-3 R⁷⁰, arilo, pakeisto 0-3 R⁷⁰,
 ir heterociklo, pakeisto 0-3 R⁷⁰;
 R^{70} yra nepriklausomai pasirinktas kiekvienu atveju iš grupės:
 -CO₂R⁷¹, -OR⁷¹, -SO₃⁻, ir -SO₃H; ir
 R^{71} yra vandenilis.
 25 [21] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [20] įgyvendinimo rinkinys,
 kuriame:
 Q yra biologiškai aktyvi molekulė, pasirinkta iš grupės: IIb/IIIa
 receptoriaus antagonistų, ir chemotaktinių peptidų;
 d' yra 1;
 30 L_n yra:



kurioje:

g'' yra 0-5;

f yra 0-5;

5 f' yra 1-5;

Y^1 ir Y^2 kiekvienu atveju yra pasirenkami iš:

O, NR^{56} , $C=O$, $C(=O)O$, $OC(=O)O$, $C(=O)NH-$, $C=NR^{56}$,

S, $NHC(=O)$, $(NH)_2C(=O)$, $(NH)_2C=S$;

R^{55} ir R^{56} yra vandenilis;

10 A_{L1} yra tricinas;

A_{L2} yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$, kur

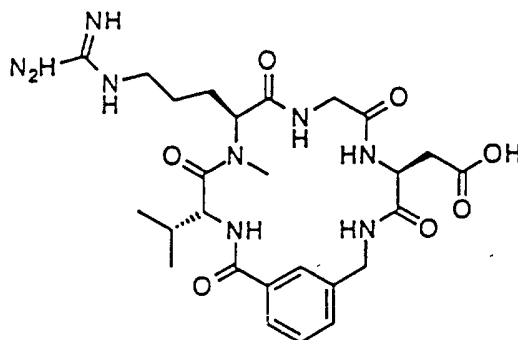
R^{61} , R^{62} ir R^{63} yra nepriklausomai pasirinkti kiekvienu atveju iš grupės: C_1 - C_3 alkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilo, pakeisto 0-3 R^{70} ; ir R^{70} yra nepriklausomai pasirinktas kiekvienu atveju iš grupės:

15 $-CO_2H$, $-OH$, $-SO_3H$, $-SO_3^-$.

[22] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [21] įgyvendinimo rinkinys, kuriame:

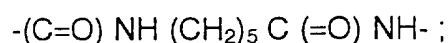
Q yra

20



d' yra 1;

25 L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:

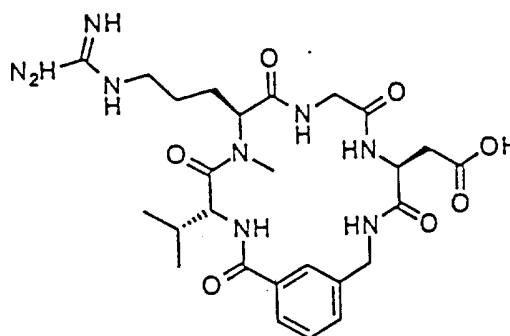


A_{L2} yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$, kur R^{61} , R^{62} ir R^{63} kiekvienas yra fenilas, turintis meta padėtyje SO_3H arba SO_3^- grupę.

[23] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [21] įgyvendinimo rinkinys, kuriame:

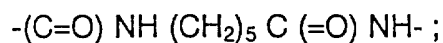
30

Q yra



d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:

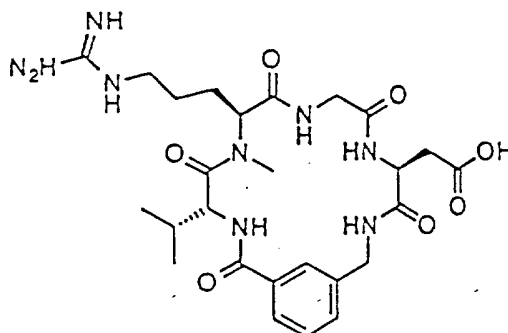


A_{L2} yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$, kur R^{61} yra fenilas, o R^{62} ir R^{63} kiekvienas yra fenilas, turintis meta padėtyje SO_3H arba SO_3^- grupę.

[24] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [21] įgyvendinimo rinkinys,

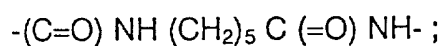
kuriame:

Q yra



d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:

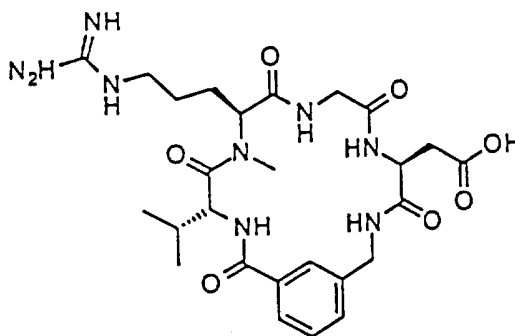


A_{L2} yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$, kur R^{61} ir R^{62} yra fenilas, o R^{63} yra fenilas, turintis meta padėtyje SO_3H arba SO_3^- grupę.

[25] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [21] įgyvendinimo rinkinys,

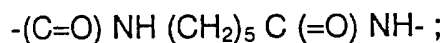
kuriame:

Q yra



d' yra 1;

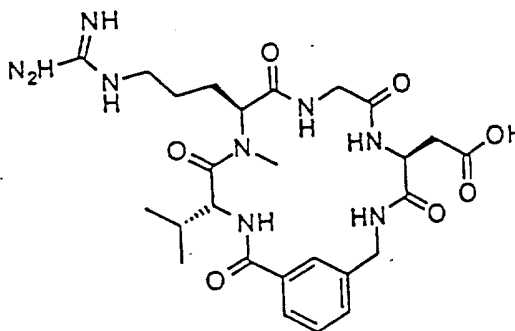
L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



A_{L2} yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$, kur R^{61} , R^{62} ir R^{63} kiekvienas yra p-(2-feniletil)fenilas, kuriame feniletilas para padėtyje turi SO_3H arba SO_3^- grupę.

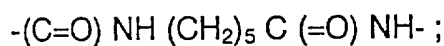
[26] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [21] įgyvendinimo rinkinys, kuriame:

Q yra



d' yra 1;

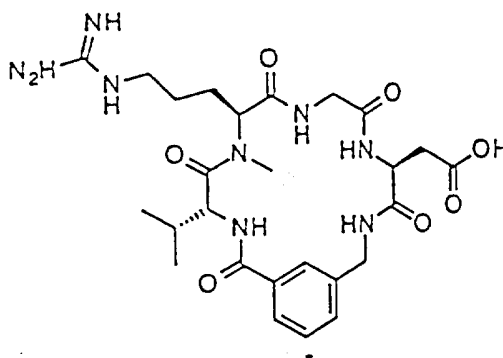
L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



A_{L2} yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$, kur R^{61} , R^{62} ir R^{63} kiekvienas yra p-(2-fenilpropil)fenilas, kuriame fenilpropilas para padėtyje turi SO_3H arba SO_3^- grupę.

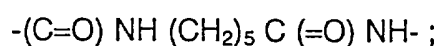
[27] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [21] įgyvendinimo rinkinys, kuriame:

Q yra



d' yra 1;

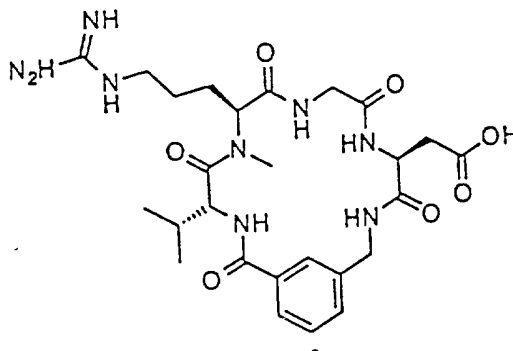
L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



A_{L2} yra $R^{61}R^{62}PCH_2CH_2PR^{61}R^{62}$, kur R^{61} , R^{62} kiekvienas yra fenilas, turintis meta padėtyje SO_3H arba SO_3^- grupę.

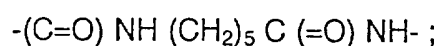
[28] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [21] įgyvendinimo rinkinys, kuriame:

Q yra



d' yra 1;

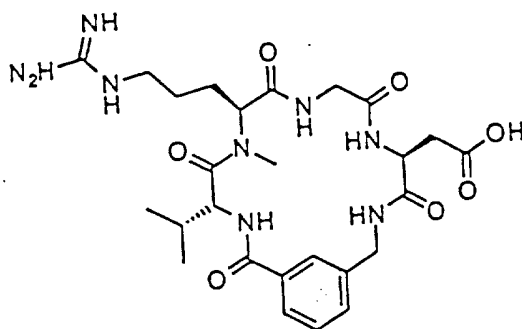
L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



A_{L2} yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$, kur R^{61} , R^{62} ir R^{63} kiekvienas yra 1OH grupė pakeistas C_3 -alkilas.

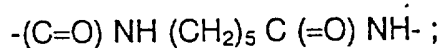
[29] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [21] įgyvendinimo rinkinys, kuriame:

Q yra



d' yra 1;

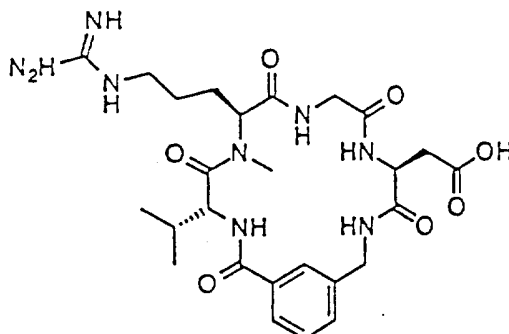
L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



A_{L2} yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$, kur R^{61} , R^{62} ir R^{63} yra CH_2CH_2COOH .

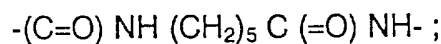
[30] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [20] įgyvendinimo rinkinys, kuriame:

Q yra



d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



A_{L1} yra kojo rūgštis;

A_{L2} yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$, kur R^{61} , R^{62} ir R^{63} kiekvienas yra fenilas, turintis meta padėtyje SO_3H arba SO_3^- grupę; ir

[31] Kitu šio išradimo įgyvendinimu yra [19]-[30] įgyvendinimų rinkiniai, kuriuose taip pat yra redukuojančio agento.

[32] Pirmenybė teikiama šio išradimo [31] įgyvendinimo rinkiniui, kuriame redukuojančiu agentu yra alavo chloridas.

Jeigu bet koks pakeitimas įvyksta daugiau negu vieną kartą bet kurioje
5 sudėtyje arba bet kurioje formulėje, tai jo apibrėžimas kiekvienu atveju yra nepriklausomas ir apibrėžiamas kiekvienu atskiru atveju. Taip, pavyzdžiui, jeigu parodyta grupė, kuri turi būti pakeista 0-2 R^{52} , tai minima grupė gali būti pasirinktinai pakeista iki dviejų R^{52} , o R^{52} kiekvienu atveju yra pasirenkamas nepriklausomai iš R^{52} galimo pažymėjimo sąrašo. Taip pat, kaip pavyzdys
10 grupei $-N(R^{53})_2$, kiekvienas iš dviejų R^{53} pakaitų prie N yra nepriklausomai pasirenkamas iš R^{53} galimo pažymėjimo sąrašo. Pakaitų kombinacijos ir/arba pakeitimai yra leistini tik tokiu atveju, jeigu tokių kombinacijų rezultatas yra stabilūs junginiai.

Čia "stabilus junginys" arba "stabili struktūra" reiškia junginį, kuris iš
15 esmės gali būti išskirtas naudingo grynumo laipsnio iš reakcijos mišinio ir paverstas į veiksmingą diagnostikos agentą.

Čia terminas "galintis stabilizuoti" aprašo antrą papildomą ligandą AL_2 , reiškia, kad ligandas gali koordinuotis su pereinamojo metalo radionuklidu, esant pirmam papildomam ligandui ir pereinamojo metalo chelatoriui, esant
20 sąlygoms, čia aprašytoms, duodančioms 1 formulės radiofarmacinį preparatą, turintį minimalų skaičių izomerinių formų, kurių reletyvus santykis žymiai nesikeičia nuo laiko ir kuris išlieka iš esmės nepakitęs skiedžiant.

Kaip čia naudojama, terminas "pakeistas" reiškia, kad vienas arba daugiau vandenilių prie pažymėto atomo arba grupės yra pasirinktinai
25 pakeičiami nurodyta grupe su sąlyga, kad pažymėto atomo ar grupės normalus valentingumas nevišijamas, ir kad pakaitimas vyksta stabiliaiame junginyje. Kai pakaitas yra "keto" (t. y., $=O$), tai 2 vandeniliai prie atomo yra pakeičiami.

Čia naudojamas terminas "jungtis" reiškia arba viengubą, arba
30 dvigubą jungtį (ryšį).

Kaip čia naudojama, terminas "druska" yra naudojamas taip, kaip apibrėžta CRC Handbook of Chemistry and Physics, 65th Edition, CRC Press, Boca Raton, Fla, 1984, kaip bet kuri medžiaga, duodanti jonus, kitokius negu vandenilio arba hidroksilo jonai.

- 5 Kaip čia naudojama, "alkilas" apima abu - šakotos ir linijinės grandinės sočiąją alifatinę angliavandenilio grupę, turinčią specifinį anglies atomų skaičių; "cikloalkilas" apima sočiojo žiedo grupes, įskaitant mono-, bi- arba poli-ciklinių žiedų sistemą, tokią kaip ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas, cikloheptilas, ciklooktilas ir adamantilas; ir "bicikloalkilas"
- 10 apima sočiąsias biciklinių žiedų grupes, tokias kaip [3.3.0]biciklooktanas, [4.3.0]biciklononanas, [4.4.0]biciklodekanas (dekalinas), [2.2.2]biciklooktanas, ir t.t.

- Kaip čia naudojama, "arilas" arba "aromatinė liekana" reiškia fenilą arba naftilą, kurie kai yra pakeisti ir reiškia, kad pakaitas yra bet kurioje
- 15 padėtyje.

- Kaip čia naudojama, terminas "heterociklas" arba "heterociklinio žiedo sistema" reiškia stabilų nuo 5- iki 7-narių monociklinį arba biciklinį arba nuo 7- iki 10-narių biciklinį heterociklinį žiedą, kuris gali būti sotusis, dalinai nesotusis, arba aromatinis, ir kuris susideda iš anglies atomų ir iš nuo 1 iki 4
- 20 heteroatomų, pasirinktų nepriklausomai nuo grupės, susidedančios iš N, O ir S ir kurioje azoto ir sieros heteroatomai pasirinktinai gali būti oksiduoti, ir azotas gali būti pasirinktinai paverstas ketvirtiniu azoto atomu, ir įskaitant bet kurią biciklinę grupę, kurioje bet kuris anksčiau apibrėžtas heterociklinis žiedas yra kondensuotas su benzeno žiedu. Heterociklinis žiedas gali būti
- 25 prijungtas per jo prikabiną grupę prie bet kurio heteroatomo arba anglies atomo, gaunant stabilią struktūrą. Čia aprašytuose heterocikliniuose žieduose pakeitimas gali įvykti prie anglies arba azoto atomo, jeigu susidaręs junginys yra stabilus. Tokių heterociklų pavyzdžiai apima, bet nelimituoja benzopiranilą, tiadiaziną, tetrazolilą, benzofuranilą, benzotiofenilą, indoleną,
- 30 chinoliną, izochinolinilą arba benzimidazolilą, piperidinilą, 4-piperidoną, 2-pirolidoną, tetrahidrofuraną, tetrahydrochinoliną, tetrahydroizochinoliną,

dekahidrochinoliną, oktahidroizochinoliną, azociną, triaziną (įskaitant 1, 2, 3-, 1, 2, 4- ir 1, 3, 5-triaziną), 6*H*-1, 2, 5-tiadiaziną, 2*H*, 6*H*-1, 5, 2-ditiaziną, tiofeną, tetrahidrotiofeną, tiantreną, furaną, piraną, izobenzofuraną, chromeną, ksanteną, fenoksantiną, 2*H*-pirolą, pirolą, imidazolą, pirazolą, 5 tiazolą, izotiazolą, oksazolą (įskaitant 1,2,4-, ir 1,3,4-oksazolą), izoksazolą, triazolą, piridiną, piraziną, pirimidiną, piridaziną, indoliziną, izoindolą, 3*H*-indolą, indolą, 1*H*-indazolą, puriną, 4*H*-chinoliziną, izochinoliną, ftalaziną, naftiridiną, chinoksaliną, chinazoliną, cinoliną, pteridiną, 4*aH*-karbazolą, karbazolą, β-karboliną, fenantridiną, akridiną, perimidiną, fenantroliną, 10 fenaziną, fenarsaziną, fenotiaziną, furazaną, fenoksaziną, izochromaną, chromaną, pirolidiną, piroliną, imidazolidiną, imidazolį, pirazolidiną, pirazoliną, piperaziną, indoliną, izoindoliną, chinuklidiną, arba morfoliną. taip pat apimami kondensuoti ir spiro junginiai, turintys, pavyzdžiui, aukščiau minėtų heterociklų.

15 Kaip čia naudojama, terminas "alkilarilas" reiškia arilo grupę, turinčią alkilo grupę su 1-10 anglies atomų; terminas "arilalkilas" reiškia alkilo grupę su 1-10 anglies atomų, turinčią arilo grupę; terminas "arilalkilarilas" reiškia arilo grupę, turinčią alkilo grupę su 1-10 anglies atomų, turinčią arilo grupę; ir terminas "heterocikloalkilas" reiškia alkilo grupę su 1-10 anglies atomų, 20 turinčią heterociklą.

Biologiškai aktyvia molekulė Q gali būti baltymas, antikūnas, antikūno fragmentas, peptidas arba polipeptidas, arba peptidomimetikas, kuris susideda iš atpažinimo sekos ar receptoriaus vieneto, arba ryšio vietos, ekspresuotos ligos vietoje, arba iš receptorių ar ryšių vietų, ekspresuotų ant 25 trombocitų ar leukocitų. Q tiksli cheminė sudėtis pasirenkama, remiantis ligos būseną, kurią reikia diagnozuoti, ir turi būti panaudotas lokalizacijos mechanizmas, užtikrinantis optimalų lokalizacijos, pašalinimo ir radionuklidinio gėsimą greičių kombinaciją.

Pagal šio išradimo tikslus, terminas "tromboembolinė liga" 30 naudojamas apimti abu - veninį ir arterinį sutrikimą ir plautinės arterijos užkimšimą embolu, kaip rezultata susidarančių kraujo krešulių.

Diagnozuojant tromboembolinius sutrikimus arba aterosklerozę, Q yra parenkamas iš grupės, apimančios ciklinius IIb/IIIa receptorių antagonistų junginius, aprašytus US nagrinėjamoje paraiškoje Ser. Nr. 08/218816 (ekvivalenčioje WO 94/22494); RGD turinčius peptidus, aprašytus US patentuose Nr. 4578079 ir 4792525, paraiškose PCT/US 88/04403, PCT/US 89/01742, PCT/US 90/03788, PCT/US 91/02356 ir pas Ojima ir kt., 204th Meeting of the Amer. Chem. Soc., 1992, Abstract 44; peptidus, kurie yra fibrinogeno receptoriaus antagonistai, aprašyti EP paraiškose Nr.Nr.: 90202015.5, 90202030.4, 90202032.2, 90202032.0, 90311148.2, 90311151.6, 90311537.6, specifiškai surišančius peptidus ir polipeptidus, aprašytus PCT publikacijoje WO 93/23085 kaip IIb/IIIa receptorių ligandus, fibrino polimerizacijos vietų ligandus, laminino darinius, fibrinogeno ligandus arba trombino ligandus (išskyrus technecį surišančias grupes); oligopeptidus, kurie atitinka IIIa baltymus, aprašytus PCT publikacijoje WO 90/00178; hirudino pagrindu peptidus, aprašytus PCT publikacijoje WO 90/03391; IIb/IIIa receptorių ligandus, aprašytus PCT publikacijoje WO 90/15818; trombus, trombocitus surišančius arba aterosklerozės pažeistus surišimo peptidus, aprašytus PCT publikacijoje WO 92/13572 (išskyrus technecį surišančią grupę) arba GB paraiškoje Nr. 9313965.7; fibriną surišančius peptidus, aprašytus US patentuose Nr. 4427646 ir Nr. 5270030; hirudino pagrindu peptidus, aprašytus US patente Nr. 5279812; arba fibriną surišančius baltymus, aprašytus US patente Nr. 5217705; guanino darinius, kurie prisiriša prie IIb/IIIa receptorių, aprašytų US patente Nr. 5086069; arba tirozino darinius, aprašytus EP paraiškoje Nr. 0478328A1, ir Hertman ir kt., J. Med. Chem., 1992, 35, 4640; arba oksiduotus nedidelio tankio lipoproteidus (LLD).

Diagnozuojant infekciją, uždegimą arba transplantanto atmetimą, Q yra parenkamas iš grupės, apimančios leukocitus surišančius peptidus, aprašytus PCT publikacijoje WO 93/17719 (išskyrus technecį surišančią grupę), PCT publikacijoje WO 92/13572 (išskyrus technecį surišančią grupę) arba US Ser. paraiškoje Nr. 08/140000; chemotaktinius peptidus, aprašytus

EP paraiškoje Nr. 90108734.6 arba A. Fischman ir kt., Semin. Nuc. Med., 1994, 24, 154; arba leukostimuliatorių agentus, aprašytus US patente Nr. 5277892.

- Diagnozuojant vėžį, Q yra parenkamas iš somastatino analogų grupės, aprašytos GB paraiškoje Nr. 8927255.3 arba PCT publikacijoje WO 94/00489, iš selektiną surišančių peptidų, aprašytų PCT publikacijoje WO 94/05269, iš biologiškai funkcionalių sričių, aprašytų PCT publikacijoje WO 93/12819, iš trombocitų 4 faktoriaus arba augimo faktorių (PDGF, EGF, FGF, TNF MCSF arba I1-8).
- Q taip pat gali būti baltymai, antikūnai, antikūnų fragmentai, peptidai, polipeptidai, arba peptidomimetikai, kurie prisiriša prie receptorių arba ryšio vietų ant kitų audinių, organų, fermentų arba skysčių. Pavyzdžiai apima β -amilozinius baltymus, kurie parodyti kaip besikaupiantys ligonyje, sergančiame Alzheimerio liga, peptidus, susidariusius iš prieširdžio faktoriaus, kurie jungiasi prie miokardinių ir inkstų receptorių, antimiozino antikūnus, kurie rišasi prie nekrozinių audinių sričių, arba nitroimidazolo darinius, kurie lokalizuojasi *in vivo* hipoksijos zonoje.

- Papildomi dioksigenilo ligandai apima ligandus, kurie koordinuoti su metalo jonu per mažiausiai du deguonies donoro atomus. Pavyzdžiai apima, bet nelimituoja: gliukoheptonatą, gliukonatą, 2-hidroksiizobutiratą, laktatą, tartratą, manitolį, gliukaratą, maltolį, kojo rūgštį, 2,2-bis(hidroksimetil)propiono rūgštį, 4,5-dihidroksi-1,3-benzendisulfonatą, arba pakeistus ar nepakeistus 1,2- arba 3,4-hidroksipiridinonus. (Šiuose pavyzdžiuose ligandų pavadinimai nurodo tiek protonizuotas, tiek ir neprotonizuotas ligandų formas).

- Funkcionalizuoti aminokarboksilatai apima ligandus, kurie turi azoto ir deguonies donorų atomų derinį. Pavyzdžiai apima, bet nelimituoja: aminodiacto rūgštį, 2,3-diaminopropiono rūgštį, nitriltriacto rūgštį, N,N'-etilendiamindiacto rūgštį, N,N,N'-etilendiamintriacto rūgštį, hidroksietilendiamintriacto rūgštį, N,N'-etilendiamin-bis-hidroksifenilgliciną, arba ligandus, aprašytus EP paraiškoje Nr. 93302712.0. (Šiuose

pavyzdžiuose ligandų pavadinimai nurodo tiek protonizuotas, tiek ir neprotonizuotas ligandų formas).

Šio išradimo radiofarmaciniai preparatai tromboembolinių susirgimų
5 diagnozei gali būti lengvai pagaminti sumaišant radionuklido druską, 2 formulės reagentą, papildomą ligandą A_{L1} , papildomą ligandą A_{L2} , ir pasirinktinai, redukuojantį agentą, vandens tirpale nuo kambario iki 100 °C temperatūroje.



ir jo farmaciškai priimtina druska, kurioje: Q, d', L_n yra tokie, kaip apibrėžti aukščiau ir C_h yra radionuklido metalo chelatorius, nepriklausomai kiekvienu atveju pasirenkamas iš grupės: $R^{40}R^{41}N-N=C(C_1-C_3 \text{ alkil})_2$ ir
15 $R^{40}NNH_2$ -, kurioje R^{40} , R^{41} yra aprašyti aukščiau, ir jų farmaciškai priimtinos druskos.

Alternatyviai, šio išradimo radiofarmaciniai preparatai gali būti pagaminti, pirmiausiai, sumaišant radionuklido druską, papildomą ligandą A_{L1} ir redukuojantį agentą, vandens tirpale nuo kambario iki 100 °C
20 temperatūroje, pagaminant tarpinį radionuklido kompleksą su papildomu ligandu A_{L1} , tada pridedant (2) formulės reagento ir papildomo ligando A_{L2} ir toliau vykdant reakciją nuo kambario iki 100 °C temperatūroje.

Alternatyviai, šio išradimo radiofarmaciniai preparatai gali būti pagaminti, pirmiausiai, sumaišant radionuklido druską, papildomą ligandą
25 A_{L1} , 2 formulės reagentą, ir redukuojantį agentą, vandens tirpale nuo kambario iki 100 °C temperatūroje pagaminant tarpinį radionuklido kompleksą, kaip aprašyta pateiktoje US Ser. paraiškoje Nr. 08/218861 (ekvivalenčios WO 94/22494), ir po to pridedant papildomo ligando A_{L2} ir toliau vykdant reakciją nuo kambario iki 100 °C temperatūroje.

30 Visas gamybos laikas kis priklausomai nuo radionuklido prigimties, nuo reaguojančių medžiagų prigimties ir kiekių, ir nuo metodikos,

naudojamos gamyboje. Preparatai gali būti pagaminti, gaunant radiofarmacinių preparatų >80 % išeigą per 1 minutę arba gamyba gali trukti ilgesnį laiką. Jeigu reikalingas ar norimas didesnio grynumo radiofarmacinis preparatas, tai jis gali būti gryninamas patyrusių darbuotojų pagal bet kokį
5 kiekį metodikų, tokių kaip skysčių chromatografija, kietafazė ekstrakcija, ekstrakcija tirpikliais, dializė arba ultrafiltravimas.

Šiame išradime radionuklidai yra parinkti iš grupės ^{99m}Tc , ^{186}Re arba ^{188}Re . Diagnostikos tikslams labiausiai teikiama pirmenybė ^{99m}Tc izotopui. Jo 6 valandų pusėjimo trukmė ir 140 keV gama spindulių emisijos energija yra
10 labiausiai tinkama naudoti patyrusių darbuotojų gama scintigrafijos prietaisuose ir procedūrose. Renio izotopai taip pat turi gama spindulių emisijos energiją, kuri yra tinkama gama scintigrafijai, tačiau jie taip pat skleidžia didelės energijos beta daleles, o tas yra labiau pavojinga gyviems audiniams. Šių beta dalelių emisija gali būti pritaikyta terapiniams tikslams,
15 pavyzdžiui, vėžio radioterapijai.

Labiausiai tinkama ^{99m}Tc druskos cheminė forma yra pertechnetas ir farmaciškai priimtinas kationas. Labiausiai tinkama pertechnetato druskos forma yra toks natrio pertechnetas, kuris gaunamas iš prekybinių Tc-99m generatorių. Pertechnetato kiekiai naudojami gaminti šio išradimo
20 radiofarmacinius preparatus gali būti nuo 0,1 mCi iki 1Ci, arba dar geriau, nuo 1 iki 200 mCi.

(2) formulės reagentas gali būti sintezuotas kaip aprašyta US paduotoje paraiškoje Ser. Nr. 08/218861 (ekvivalenčioje WO 94/22494). Reagentų kiekiai naudojami gauti šio išradimo radiofarmacinius preparatus
25 gali būti nuo 0,1 μg iki 10 mg, arba dar geriau, nuo 0,5 μg iki 100 μg . Naudojamus kiekius apsprendžia kitų reaguojančių medžiagų kiekiai ir 1 formulės radiofarmacinio preparato, kurį reikia pagaminti, prigimtis.

Papildomas ligandas A_{L1} naudojamas susintetinti šio išradimo radiofarmacinius preparatus gali būti arba sintetinamas, arba perkamas, ir
30 apima halogenus, dioksigenilo ligandus ir funkcionalizuotus aminokarboksilatus. Dioksigenilo ligandai yra ligandai, kurie koordinuoti su

radionuklidu per mažiausiai du deguonies donoro atomus. Pavyzdžiai apima, bet nelimituoja: gliukoheptonatą, gliukonatą, 2-hidroksiizobutiratą, laktatą, tartratą, manitolį, gliukaratą, maltolį, kojo rūgštį, 2,2-bis(hidroksimetil)propiono rūgštį, 4,5-dihidroksi-1,3-benzendisulfonatą, arba
5 pakeistus ar nepakeistus 1,2- arba 3,4-hidroksipiridinonus arba jų farmaciškai priimtinas druskas.

Funkcionalizuoti aminokarboksilatai apima ligandus, kurie turi azoto ir deguonies donorų atomų derinį. Pavyzdžiai apima, bet nelimituoja: aminodiacto rūgštį, 2,3-diaminopropiono rūgštį, nitriltriacto rūgštį, N,N'-etilendiamindiacto rūgštį, N,N,N'-etilendiamintriacto rūgštį,
10 hidroksietilendiamintriacto rūgštį, N,N'-etilendiamin-bis-hidroksifenilgliciną, arba ligandus, aprašytus EP paraiškoje Nr. 93302712.0 arba jų farmaciškai priimtinas druskas.

Halogenais gali būti fluoridas, chloridas, bromidas arba jodidas.

15 Papildomo ligando A_{L1} pasirinkimą apsprendžia eilė faktorių, įskaitant papildomo ligando chemines ir fizikines savybes, susidarymo greitis, išeiga, susidariusio radiofarmacinio preparato izomerų formų skaičius ir ligando tikimas rinkinio liofilizuotoms formoms. Papildomo ligando krūvis ir lipofiliškumas paveiks radiofarmacinio preparato krūvį ir lipofiliškumą.
20 Pavyzdžiui, 4,5-dihidroksi-1,3-benzendisulfonato panaudojimas radiofarmaciniame preparate yra išdava papildomų dviejų anijoninių grupių, nes sulfonato grupės fiziologinėse sąlygose taps anijoninėmis. N-alkil-pakeisti 3,4-hidroksipiridinonai radiofarmaciniam preparatui suteikia kintantį lipofiliškumo laipsnį, priklausantį nuo alkilo pakaitų dydžio.

25 Funkcionalizuotų aminokarboksilatų serijos yra parodytos Bridger ir kt., kurių išdava yra patobulinti techneciu žymėtų hidrazinu modifikuotų baltymų susidarymo greičiai. Mes šiame išradime nustatėme, kad tam tikri iš šių aminokarboksilatų duoda pagerintas išeigas ir minimalų radiofarmacinių preparatų izomerinių formų skaičių. Pirmenybė teikiama dioksigenilo
30 ligandams kaip papildomiems ligandams A_{L1} , tokiems kaip pironams arba

piridinonams ir funkcionalizuotiems aminokarboksilatams, kurie yra glicino dariniai; labiausiai pageidautinu yra tricinas (tris(hidroksimetil)metilglicinas).

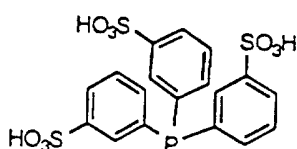
Papildomo ligando A_{L1} naudojami kiekiai gali būti nuo 0,1 mg iki 1 g ribose, o dar geriau, kai nuo 1 mg iki 100 mg. Tikslus kiekis atitinkamam
5 radiofarmaciniam preparatui priklauso nuo naudojamo metodo, kiekių ir kitų reaguojančių medžiagų prigimties. Per dideli A_{L1} kiekiai duoda pašalinius produktus, turinčius techneciu pažymėtą A_{L1} be biologiškai aktyvios molekulės arba pašalinius produktus, turinčius techneciu pažymėtas biologiškai aktyvias molekules su papildomu ligandu A_{L1} , bet be papildomo
10 ligando A_{L2} . Per maži A_{L1} kiekiai duoda kitus pašalinius produktus, tokius kaip sumažintos hidrolizės technecį arba technecio koloidą.

Pageidaujamas papildomas ligandas A_{L2} yra tripakeisti fosfanai arba tripakeisti arsanai. Pakaitais gali būti alkilas, arilas, alkoksilas, heterociklas, arilalkilas, alkilarilas ir arilalkilarilas ir gali turėti arba neturėti funkcinų grupių
15 su heteroatomais, tokiais kaip deguonis, azotas, fosforas arba siera. Tokių funkcinų grupių pavyzdžiais yra, bet nelimituoja: hidroksikas, karboksilas, karboksamidas, eteris, ketonas, aminas, amonis, sulfonatas, sulfonamidas, fosfonatas ir fosfonamidas. Šie fosfano ir arsano ligandai gali būti gaunami arba prekyboje, arba gali būti susintetinti patyrusių darbuotojų naudojantis
20 eile žinomų metodikų. Eilę metodikų galima rasti pas Kosolapoff ir Maier, Organic Phosphorus Compounds: Wiley-Interscience: New York, 1972; T.1.

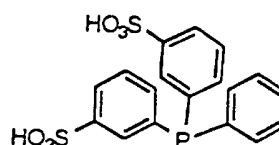
Papildomo ligando A_{L2} pasirinkimą apsprėndžia eilė faktorių, apimančių papildomo ligando chemines ir fizikines savybes, susidarymo greitis, išeiga, susidarančio radiofarmacinio preparato izomerinių formų
25 skaičius, ir ligando gebėjimas sudaryti liofilizuotą rinkinį. Šiame išradime pirmenybė teikiama tokiems papildomiems ligandams, kurie turi bent jau vieną funkcionalumą. Šio funkcionalumo buvimas veikia į papildomo reagento chemines ir fizikines savybes, tokias kaip bazingumas, krūvis, lipofiliškumas, dydis, stabilumas oksidacijai, tirpumas vandenyje ir fizikinė
30 būseną kambario temperatūroje. Pageidaujamų papildomų ligandų tirpumas vandenyje mažiausiai yra 0,001 mg/ml. Toks tirpumas įgalina ligandus būti

panaudotiems šiame išradime radiofarmacinių preparatų sintezėje be papildomo tirpinančio agento arba tirpiklio.

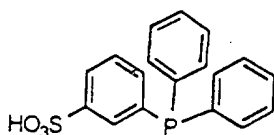
Labiausiai pageidaujami papildomi ligandai A_{L2} apima tripavaduotus fosfanus ir tripavaduotus arsanus, kurie turi bent jau vieną funkcionališkumą, apimantį deguonies, sieros arba azoto heteroatomus. Šie ligandai arba gali būti nupirkami, arba susintezuoti. Nuorodos į labiau pageidaujamus susintetintus ligandus yra šios: tri(3-sulfonatfenil)fosfanas, natrio druska (TPPTS) buvo susintezuota pagal Bartik ir kt., Inorg. Chem., 1992, 31, 2667; bis(3-sulfonatfenil)fenilfosfanas, natrio druska (TPPDS) ir (3-sulfonatfenil)difenilfosfanas, natrio druska (TPPMS) buvo susintezuota pagal Kuntz, E., US patentas Nr. 4248802; tri(2-(p-sulfonatfenil)etil)fosfanas, natrio druska (TPEPTS) ir tri(3-(p-sulfonatfenil)propil)fosfanas, natrio druska (TPPPTS) pagaminta pagal Bartik ir kt., Organometallics, 1993, 12, 164; 1,2-bis[bis(3-sulfonatfenil)fosfano]etanas, natrio druska (DPPETS) susintetinta pagal Bartik ir kt., Inorg. Chem., 1994, 33, 164.



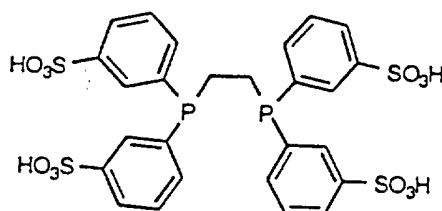
TPPTS



TPPDS

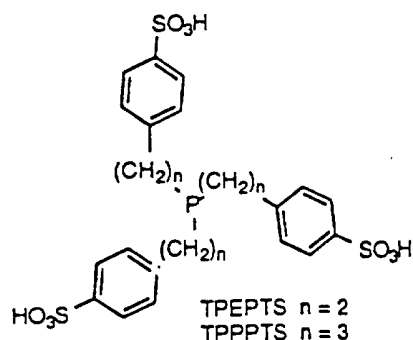
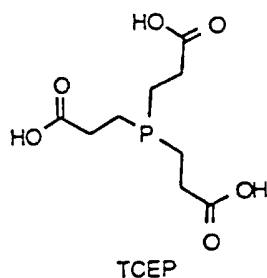


TPPMS

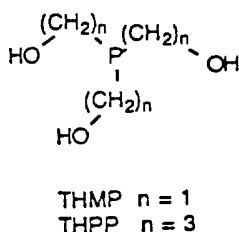


DPPETS

5



10



Nuorodos apie kitų labiau pageidaujamų papildomų ligandų A_{L2} sintezę randamos: Kuntz, E., GB patentas Nr. 1540242; Sinou, D., ir kt., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1986, 202; ir Ahrlund, S., ir kt., J. Chem. Soc., 1950, 264, 276.

Labiau pageidautini A_{L2} ligandai turi bent jau vieną funkciją, apimančią heteroatomus, kurie neprisijungia prie technecio konkuruodami su papildomo A_{L1} ligando donoro atomais arba 2 formulės reagentų hidrazino ar diazino liekana. Ligandas jungiasi tik per fosforo arba arseno donorus. Tai užtikrina, kad 1 formulės gauti radiofarmaciniai preparatai susidaro kaip minimalaus skaičiaus izomerinių formų mišinys. Ligandai taip pat yra hidrofiliškieji, ką įrodo jų tirpumas vandenyje - mažiausiai 0,01 mg/ml. Tai užtikrina, kad radiofarmacinių preparatų sintezei bus panaudota reikiama koncentracija, kad būtų gauta gera išeiga. Nėra maksimalaus tirpumo apribojimo, taikomo šiame išradime. Todėl, labiau pageidaujamų papildomų ligandų A_{L2} hidrofiliškumas vis dar apima plačias ribas.

Papildomo ligando krūvis ir hidrofiliškumas veikia į radiofarmacinių preparatų krūvį ir hidrofiliškumą. Kaip galima pamatyti 1 lentelėje, eilės 1 formulės radiofarmacinių preparatų hidrofiliškumas skiriasi tik nuo papildomo

ligando A_{L2} prigimties, kuris sistematiškai kinta, kaip nustatyta pagal atvirkščios fazės greitaeigės chromatografijos (HPLC) sulaikymo trukmę.

Papildomų ligandų A_{L2} naudojami kiekiai gali kisti nuo 0,001 mg iki 1 g, arba dar geriau, nuo 0,01 mg iki 10 mg ribose. Tikslus kiekis atitinkamam radiofarmaciniam preparatui yra funkcija, priklausanti nuo naudojamo būdo ir kiekių, ir kitų reaguojančių medžiagų prigimties. Perdidelis A_{L2} kiekis iššaukia pašalinių produktų, turinčių techneciu žymėtų A_{L2} be biologiškai aktyvios molekulės, susidarymą arba pašalinių produktų, turinčių techneciu žymėtą biologiškai aktyvią molekulę su papildomu ligandu A_{L2} , bet be papildomo ligando A_{L1} , susidarymą.

Sintetinant 1 formulės radiofarmacinius preparatus, pasirinktinai gali būti naudojamas redukuojantis agentas. Tinkamu redukuojančiu agentu gali būti alavo druskos, ditionato arba bisulfito druskos, boro hidrido druskos ir formamidinsulfino rūgštis, kuriame druskos yra bet kurios farmaciškai priimtinos formos. Pageidautinu redukuojančiu agentu yra alavo druskos. Redukuojantis agentas yra vartojamas pasirinktinai, nes papildomas ligandas A_{L2} gali taip pat suredukuoti Tc-99m-pertechnetatą. Redukuojančio agento kiekiai gali būti naudojami nuo 0,001 mg iki 10 mg, arba dar geriau, kai nuo 0,005 mg iki 1 mg.

Pagal šį išradimą, rinkiniai apima sterilų, nepirogenišką, 2 formulės reagento mišinį, papildomą ligandą A_{L1} , papildomą ligandą A_{L2} , ir pasirinktinai redukuojantį agentą. Pageidautina, kad tokie rinkiniai turėtų iš anksto nustatyto kiekio 2 formulės reagento liofilizuoto mišinio, iš anksto nustatyto kiekio papildomo ligando A_{L1} , iš anksto nustatyto kiekio papildomo ligando A_{L2} , ir pasirinktinai, iš anksto nustatyto kiekio redukuojančio agento. Sąrašą priimtinių užpildų arba liofilizacijos pagalbininkų ir sąrašą priimtinių buferių galima rasti JAV Farmakopėjoje.

Šiame išradime radiofarmacinių preparatų specifinė struktūra priklausys nuo biologiškai aktyvios molekulės Q prigimties, d' skaičiaus, jungiamosios grupės L_n prigimties, chelatoriaus C_n , liekanos prigimties, nuo papildomo ligando A_{L1} prigimties, nuo papildomo ligando A_{L2} prigimties, ir

nuo radionuklido M_t prigimties. Q , L_n ir C_h prigimtis ir d' skaičius nustatomi pasirenkant 2 formulės reagentą. Reagento kiekis, papildomų ligandų A_{L1} ir A_{L2} kiekis ir prigimtis, radionuklido M_t prigimtis ir sintezės sąlygos duotam 2 formulės reagentui nustatys 1 formulės radiofarmacinio preparato struktūrą.

- 5 Radiofarmaciniai preparatai, sintezuojami naudojant 2 formulės reagentų koncentracijas $<100 \mu\text{g/ml}$, turės vieną hidrazido arba diazenido grupę C_h ; x reikšmė bus lygi 1. Tose sintezėse, kuriose koncentracija $>1 \text{ mg/ml}$, turės dvi hidrazido arba diazenido grupes; x reikšmė bus lygi 2. Dvi C_h grupės gali būti vienodos arba skirtingos. Daugumai pritaikymų gali būti
- 10 išvirkšta tik limituotas kiekis biologiškai aktyvios medžiagos, kuris nesukeltų pašalinių efektų, tokių kaip cheminis toksiškumas, įsikišimas į biologinį procesą arba pakeistas radiofarmacinio preparato biopasiskirstymas. Todėl, radiofarmaciniai preparatai, kuriuose x lygus 2 ir kuriems reikia didesnės koncentracijos 2 formulės reagento, įjungto į biologiškai aktyvios molekulės
- 15 dalį, po sintezės turės būti praskiesti arba gryninami taip, kad būtų išvegta minėtų pašalinių poveikių.

- Papildomų ligandų A_{L1} ir A_{L2} kiekis ir prigimtis apspręs kintamųjų y ir z reikšmes. Y reikšmės gali būti sveiki skaičiai nuo 0 iki 3, tuo tarpu z reikšmės gali būti sveiki skaičiai nuo 1 iki 4. Derinyje y ir z reikšmės bus išdava
- 20 technecio koordiacinėje sferoje, kad būtų gauti mažiausiai penki ir ne daugiau septyni donorų atomai, geriausiai, kai šeši donorų atomai. Formulės A^9 fosfanų arba arsanų monodentatui, z gali būti sveikas skaičius nuo 1 iki 4; formulės A^{10} - A^{11} fosfanų arba arsanų bidentatui, z gali būti 1 arba 2. Pageidaujamas derinys fosfanų arba arsanų monodentatui - y lygus 1 arba 2
- 25 ir z lygus 1. Pageidaujamas derinys fosfanų arba arsanų bidentatui - y lygus 0 arba 1 ir z lygus 1 arba 2.

- Radiofarmacinis preparatas įšvirkščiamas į veną, paprastai fiziologiniame tirpale doze nuo 1 iki 100 mCi/70 kg kūno masės, o dar geresnė dozė yra nuo 5 iki 50 mCi. Vaizdo gavimas vykdomas naudojant
- 30 žinomas metodikas.

PAVYZDŽIAI

Medžiagos, naudojamos sintezuoti šio išradimo radiofarmacinius preparatus aprašytos sekančiuose pavyzdžiuose, kur jos gaunamos. 2 formulės reagenatai sintezuoti kaip aprašyta US paraiškoje Ser. Nr. 5 08/218861 (ekvivalenčios WO 94/22494). Papildomi ligandai tricinas ir kojo rūgštis atitinkamai gauti iš Research Organics Inc. ir Aldrich Chemical Co. Fosfanai susintezuoti, kaip aprašyta aukščiau, išskyrus tri(hidroksipropil)fosfaną, kuris gautas iš Cytac Canada Limited ir tri(karboksietil)fosfaną, kuris gaunamas iš Aldrich Chemical Co. Dejonizuotas 10 vanduo gautas iš Milli-Q Water System ir buvo >18 MΩ kokybės. Technecio-99m-pertechnetatas ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) buvo gautas iš DuPont Pharma $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ generatoriaus. Alavo chlorido dehidratas gautas iš Aldrich Chemical Co. D-Phe(OMe) gautas iš Bachem Bioscience Inc.

Čia naudojami šie sutrumpinimai:

15	TPPTS	Tri(3-sulfonatofenil)fosfanas, natrio druska
	TPPDS	Bis(3-sulfonatofenil)fenilfosfanas, natrio druska
	TPPMS	(3-sulfonatofenil)difenilfosfanas, natrio druska
	TPEPTS	Tri(2-(p-sulfonatofenil)etil)fosfanas, natrio druska
	TPPPTS	Tri(3-(p-sulfonatofenil)propil)fosfanas, natrio ruska
20	THPP	Tri(3-hidroksipropil)fosfanas
	TCEP	Tri(2-karboksietil)fosfanas
	DPPETS	1,2-Bis[bis(3-sulfonatofenil)fosfino]etanas, natrio druska

1 pavyzdys

25 ^{99m}Tc (tricino)(TPPTS)-ciklo(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazino-nikotinil-5-Aca)) sintezė

| 10 kub. cm talpos ampulę įdedama 40 mg tricino, ištirpinto 0,7 ml dejonizuoto vandens, 5 μg ciklo(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazino-nikotinil-5-Aca)), ištirpinto vandenyje, 20 mCi $^{99m}\text{TcO}_4^-$ fiziologiniame skiedinyje, 1 mg TPPTS, ištirpinto vandenyje, 20 μg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ištirpinto 0,1

N HCl. Bendras reakcijos tūris sudaro 1-1,5 ml. Tirpalo pH su 1N HCl sukoreguojamas iki 4. Tirpalas šildomas 30 min. 50 °C temperatūroje ir po to analizuojamas HPLC 1 metodo ir ITLC 1 metodo chromatografijomis. Analizės ir išėigos duomenys pateikti 1 lentelėje.

5

2 pavyzdys

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricino})(\text{TPPDS})$ -ciklo(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazino-nikotinil-5-Aca)) sintezė

10 Sintezė vykdoma kaip aprašyta 1 pavyzdyje, pakeičiant TPPDS kaip fosfano koligandą ir šilumą 30 minučių 80 °C temperatūroje. Analizės ir išėigos duomenys pateikti 1 lentelėje.

3 pavyzdys

15 $^{99m}\text{Tc}(\text{tricino})(\text{TPPMS})$ -ciklo(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazino-nikotinil-5-Aca)) sintezė

Sintezė vykdoma kaip aprašyta 1 pavyzdyje, pakeičiant TPPMS kaip fosfano koligandą. Analizės ir išėigos duomenys pateikti 1 lentelėje.

20

4 pavyzdys

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricino})(\text{TPEPTS})$ -ciklo(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazino-nikotinil-5-Aca)) sintezė

25 Į 10 kub. cm talpos ampulę įdedama 40 mg tricino, ištirpinto 0,5 ml vandens, 5 µg XV-120 100-e µl vandens, 50 mCi $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 0,5-e ml 0,9 % fiziologiniame skiedinyje, 1,0 mg TPEPTS, ištirpinto 0,2 ml vandens, ir 20 µg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ištirpinto 0,1 N HCl. Bendras reakcijos tūris sudaro 1,4 ml. Tirpalo pH su 1N HCl sukoreguojamas iki 7. Tirpalas šildomas 30 min. 80 °C
30 temperatūroje ir po to analizuojamas HPLC 1 metodo ir ITLC 1 metodo chromatografijomis. Analizės ir išėigos duomenys pateikti 1 lentelėje.

5 pavyzdys

5 $^{99m}\text{Tc}(\text{tricino})(\text{TPPPTS})\text{-ciklo}(\text{D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb}(\text{hidrazino-nikotinil-5-Aca}))$ sintezė

Sintezė vykdoma kaip aprašyta 1 pavyzdyje, pakeičiant TPPPTS kaip fosfano koligandą. Analizės ir išėigos duomenys pateikti 1 lentelėje.

10 6 pavyzdys

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricino})(\text{DPPETS})\text{-ciklo}(\text{D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb}(\text{hidrazino-nikotinil-5-Aca}))$ sintezė

15 Į 10 kub. cm talpos ampulę įdedama 40 mg tricino, ištirpinto 0,7 ml dejonizuoto vandens, 5 µg ciklo(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazino-nikotinil-5-Aca)), ištirpinto vandenyje, 20 mCi $^{99m}\text{TcO}_4^-$ fiziologiniame skiedinyje, ir 20 µg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ištirpinto 0,1 N HCl. Bendras reakcijos tūris sudaro 1-1,5 ml. Tirpalas laikomas kambario temperatūroje 5 minutes ir po to pridedama 1 mg DPPETS, ištirpinto vandenyje. Tirpalo pH sukoreguojamas
20 iki 4 ir po to tirpalas šildomas 20 min. 50 °C temperatūroje. Gautas tirpalas analizuojamas HPLC 1 metodo ir ITLC 1 metodo chromatografijomis. Analizės ir išėigos duomenys pateikti 1 lentelėje.

7 pavyzdys

25 $^{99m}\text{Tc}(\text{tricino})(\text{THPP})\text{-ciklo}(\text{D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb}(\text{hidrazino-nikotinil-5-Aca}))$ sintezė

Reagentas sintezuojamas dviem stadijom, iš kurių pirmoje gaunamas reagentas $^{99m}\text{Tc}(\text{tricino})\text{-ciklo}(\text{D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb}(\text{hidrazino-nikotinil-5-Aca}))$, kuris toliau reaguoja su THPP.
30

1 stadija. $^{99m}\text{Tc}(\text{tricino})\text{-ciklo}(\text{D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb}(\text{hidrazino-nikotinil-5-Aca}))$ sintezė

Į 10 kub. cm talpos ampulę įdedama 0,3 ml $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (~100 mCi/ml) fiziologiniame skiedinyje, po to 10 µg ciklo(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazino-nikotinil-5-Aca)), ištirpinto fiziologiniame skiedinyje, 20 mg tricino, ištirpinto vandenyje prie pH 7 ir 20 µg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ištirpinto 1 N HCl. Tirpalas paliekamas stovėti kambario temperatūroje 15-20 minučių ir po to analizuojamas HPLC 1 metodo ir ITLC 1 metodo chromatografijomis. Komplekso susidarymo išeiga - 90-95 %.

10 2 stadija. Reakcija su THPP

Į aukščiau gautą tirpalą pridėta 5 mg THPP, ištirpinto fiziologiniame skiediklyje. Mišinys šildomas 15- 20 minučių 50 °C temperatūroje. Susidaręs tirpalas analizuojamas HPLC 1 metodo ir ITLC 1 metodo chromatografijomis. Analizės ir išeigos duomenys pateikti 1 lentelėje.

15

8 pavyzdys

$^{99m}\text{Tc}(\text{tricino})(\text{TCEP})\text{-ciklo}(\text{D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb}(\text{hidrazino-nikotinil-5-Aca}))$ sintezė

20 Reagentas sintezuojamas dviem stadijom, iš kurių pirmoje gaunamas reagentas $^{99m}\text{Tc}(\text{tricino})\text{-ciklo}(\text{D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb}(\text{hidrazino-nikotinil-5-Aca}))$, kuris toliau reaguoja su TCEP.

1 stadija. $^{99m}\text{Tc}(\text{tricino})(\text{D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb}(\text{hidrazino-nikotinil-5-Aca}))$ sintezė

Į 10 kub. cm talpos ampulę įdedama 40 mg tricino, ištirpinto 0,5 ml vandens, 5 µg ciklo(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazino-nikotinil-5-Aca)), ištirpinto 100 µl vandens, 0,5 ml $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (~100 mCi/ml) fiziologiniame skiedinyje, ir 20 µg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ištirpinto 1 N HCl. Bendras reakcijos tūris sudaro 1-1,5 ml. Reakcijos mišinys paliekamas stovėti kambario

30

temperatūroje 15-20 minučių ir po to analizuojamas HPLC 1 metodo ir ITLC 1 metodo chromatografijomis. Komplexo susidarymo išeiga - 90-95 %.

2 stadija. Reakcija su TCEP

Į aukščiau gautą tirpalą pridėta 1,0 mg TCEP, ištirpintos 0,2 ml vandens. Naudojant 1N HCl, pH sukoreguojamas iki 4. Mišinys šildomas 15-20 minučių 50 °C temperatūroje. Susidaręs tirpalas analizuojamas HPLC 1 metodo ir ITLC 1 metodo chromatografijomis. Analizės ir išeigos duomenys pateikti 1 lentelėje. (Produktas egzistuoja kaip 2 išskiriamos izomerinės formos.).

10

9 pavyzdys

^{99m}Tc(kojo rūgšties)(TPPTS)-ciklo(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazino-nikotininil-5-Aca)) sintezė

15 Sintezė vykdoma kaip aprašyta 1 pavyzdyje, pakeičiant triciną kojo rūgštimi (30 mg). Analizės ir išeigos duomenys pateikti 1 lentelėje.

10 pavyzdys

^{99m}Tc(tricino)(TPPTS)(hidrazino-nikotininil-D-Phe(OMe)) sintezė

20 1 stadija. 2-Hidrazino-nikotininil-D-Phe(OMe) sintezė

Sintezė vykdyta kaip aprašyta pateiktoje US paraiškoje Ser.USSN08/040336 , 3 pavyzdyje, pakeičiant ciklo(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(5-Aca)) į D-Phe(OMe).

25 2 stadija. ^{99m}Tc(tricino)(TPPTS)(hidrazino-nikotininil-D-Phe(OMe)) sintezė

Sintezė vykdoma kaip aprašyta 1 pavyzdyje, pakeičiant ciklo(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazino-nikotininil-5-Aca)) į 2-hidrazino-nikotininil-D-Phe(OMe). Produktas charakterizuojamas (HPLC 1 metodo) sulaikymo trukme - 17,6 ir 18,0 min. Išeiga - 85 % .

30

Gryninimas

Junginiai, kurių gavimo būdai čia aprašyti, kaip taisyklė, kaip parodo žemiau pateikti analizės metodai, yra grynai. Tačiau, jeigu reikia didesnio grynumo, tai čia pateikti junginiai gali būti toliau gryninami didelio skysčių efektyvumo chromatografija (HPLC), surenkant junginius kaip jie eliuuoja iš HPLC kolonėlės, naudojant 1 metodą, pateikiamą žemiau. Lakiosios dalys išgarinamos ir liekana pertirpinama 2 % tricine/fiziologiniame skiedinyje.

Analizės metodai

10 Didelio skysčių efektyvumo chromatografija (HPLC) 1 metodas

Kolonėlė: Vydac'o, C₁₈, 250 mm × 4,6 mm, porų dydis 300 Å;

Srautas: 1,0 ml/min;

Tirpiklis A: 10 mM natrio monofosfatas, pH = 6;

Tirpiklis B: 100 % acetonitrilas;

15 Gradientas:

0 % B	30 % B	75 % B	0 % B
0 min	15 min	25min	30 min

Nustatoma pagal Nal probę.

20 Didelio skysčių efektyvumo chromatografija (HPLC) 2 metodas

Kolonėlė: Zorbax-Rx, C₁₈, 250 mm × 4,6 mm;

Srautas: 1,0 ml/min;

Tirpiklis A: 95 % 5 mM tetrabutilamonio jonas, 30 mM fosfatas, pH = 3,7; 5 % acetonitrilas;

25 Tirpiklis B: 20 % tirpiklio/A acetonitrile;

Gradientas:

0 % B	10 % B	40 % B	60 % B	100 % B
0 min	20 min	30min	35 min	40 min

Nustatoma pagal Nal probę.

ITLC 1 metodas

Gelman'o ITLC-SG nusiimantis sluoksnis, 1 cm × 7,5 cm, tiriamas 1:1 acetono:fiziologiniame skiedinyje (0,9 %).

5

1 lentelė

^{99m}Tc reagento analizės ir išėigos duomenys

		HPLC sulaikymo trukmė, 1 būdas (min)	Išėiga, %
10	1 pavyzdys	10,4	95
	2 pavyzys	12,8	93
	3 pavyzdys	15,9	93
	4 pavyzdys	10,0	70
	5 pavyzdys	12,6	83
15	6 pavyzdys	9,6	88
	7 pavyzdys	12,3	92
	8 pavyzdys	8,7, 9,2	70
	9 pavyzdys	9,3	80

20

Reikšmės, pateiktos 1 lentelėje, gaunamos naudojant HPLC 1 metodą. Daugumai pateiktų pavyzdžių parodyta viena sulaikymo trukmė. Dvi rūšys, kurios turi šiuos radiofarmacinius preparatus, dažniausiai nepilnai ištiriamos minėtu HPLC metodu. Tipiška, kad ant pagrindinio piko paprastai yra petys.

25

Panaudojimas

Čia pateikti radiofarmaciniai preparatai yra naudojami kaip vaizdo gavimo agentai širdies ir kraujagyslių sutrikimų, tokių kaip tromboembolinių susirgimų arba aterosklerozės, infekcinių ligų ir vėžio diagnozei. Radiofarmaciniai preparatai turi fosfano arba arsano, sujungto su techneciu-
30 ^{99m}, žyminčiu hidrazinu arba diaziniu modifikuotas biologiškai aktyvias

molekules, kurios selektyviai lokalizuojasi ligos pataloginiuose židiniuose ir tokiu būdu, naudojant scintigrafiją, įgalina gauti židinių atvaizdą. Kompleksai, aprašyti 1-3 pavyzdžiuose buvo įvertinti kaip turintys potencialų panaudojimą klinikoje kaip radiofarmaciniai preparatai širdies ir kraujagyslių susirgimų 5 diagnozei, atliekant šuns modelyje giliųjų venų trombozės vaizdo gavimo tyrimus. Kraujo pašalinimo greičiai kompleksams nustatomi arterinio-veninio šunto modelyje. Šie vaizdo gavimo tyrimai parodė, kad čia pateikti radiofarmaciniai preparatai yra tinkami naudoti trombozių vaizdo gavimui.

Šuns giliųjų venų trombozės modelis: Šis modelis apima atvejų triadą 10 (padidėjusio krešumo būseną, stazės periodą, mažo praeinamumo aplinką), svarbią fibrino turinčiam veniniam dariniui, kuris aktyviai augina trombus. Atliekama tokia procedūra: abiejų lyčių suaugę mišrūnai šunys (9-13 kg) anestezuojami natrio pentobarbitaliu (35 mg/kg, intraveniškai) ir ventiliuojami kambario oru per endotrachėjinį vamzdelį (12 smūgių/min, 25ml/kg). Arterinio 15 slėgio nustatymui, į dešiniąją šlaunikaulio arteriją įleidžiama kaniulė su fiziologiniu skiediniu, užpildytu polietileno kateteriu (PE-240) ir sujungta su Statham'o slėgio davikliu (P231D; Oxnard, CA). Vidutinis arterinis kraujo spaudimas nustatomas per prislopintą pulsuojančio slėgio signalą. Širdies greitis stebimas kardiotachometru (Biotach, Grass Quincy, MA), kuris 20 prijungiamas prie II kardiogramos registravimo kontakto vietoje prie galūnių. Į dešinę šlaunies veną įleidžiama kaniulė (PE) vaistų įvedimui. Abiejų jungo venų 5 cm segmentas izoliuojamas, atidalinamas nuo fascijos, ir surišamas šilku. Mikroprobė padedama ant indo, kuris tarnauja kaip netiesiogiai matuojantis veninę tėkmę. Balioninis embolektomijos kateteris 25 panaudojamas iššaukti 15 minučių trukmės stazę, kurios metu hiperkrešumo būseną iššaukiama naudojant 5 U trombino (American Diagnostica, Greenwich CT), įvedamo į užakusį segmentą. Po 15 minučių srovė paleista, išleidžiant orą iš baliono. Radiofarmacinis preparatas įleidžiamas per pirmas 5 paleidimo minutes ir jo įsijungimo greitis stebimas gama scintigrafija.

Arterinio-veninio šunto modelis: Bet kurios lyties suaugę mišrūnai šunys (9-13 kg) anestezuojami natrio pentobarbitaliu (35 mg/kg, intraveniškai) ir ventiliuojami kambario oru per endotrachėjinį vamzdelį (12 smūgių/min, 25ml/kg). Arterinio slėgio nustatymui, į kairiąją miego arteriją įleidžiama kaniulė su fiziologiniu skiediniu, užpildytu polietileno kateteriu (PE-240) ir sujungta su Statham'o slėgio davikliu (P23ID; Oxnard, CA). Vidutinis arterinis kraujo spaudimas nustatomas per prislopintą pulsuojančio slėgio signalą. Širdies greitis stebimas kardiometru (Biotach, Grass Quincy, MA), kuris prijungiamas prie II kardiogramos registravimo kontakto vietoje prie galūnių. Jungo venos kaniuliuojamos (PE-240) vaistų įvedimui. Abi šlaunikaulio arterijos ir šlaunikaulio venos kaniuliuojamos apdorotu silikonu (Sigmacote, Sigma Chemical Co. St Louis, MO), pripildytu fiziologinio skiedinio polietileno vamzdeliu (PE-200) ir sujungiamos su 5 cm ilgio silikonu apdorotu vamzdeliu (PE-240), kad būtų gautas ekstrakorporalinis arterinis-veninis šuntas (A-V). Šunto darbas stebimas naudojant tėkmės echoskopinę sistemą (modelis VF-1, Crystal Biotech Inc., Hopkinton, MA) ir tėkmės zondą (2-2,3 mm, Titronics Med. Inst., Iowa City, IA), įstatytą proksimaliai į šunto vietą. Visi parametrai pastoviai kontroliuojami poligrafo rašiklyje (modelis 7D Grass), slenkant popieriui 10 mm/min arba 25 mm/min greičiu.

Pasibaigus pooperacinės stabilizacijos periodo 15-tai minutei, įvedus trombogeninį paviršių (4-0 supinto šilko siūlas, 5 cm ilgio, Ethicon Inc., Somerville, NJ), suformuotas užakimo trombas pirmame šunte, kitą paliekant kaip kontrolinį. Du nuoseklūs šuntai naudojami 1 val. laikotarpyje su bandymo agentu, įvedamu kaip infuzija 5 minučių laikotarpyje, pradedant 5 minutės prieš sudarant trombogeninį paviršių. Pasibaigus kiekvienai šuntavimo valandai, šilkas rūpestingai nuimamas ir pasveriamas, o inkorporavimo % nustatomas iš šaltinio skaičiavimų. Trombo svoris apskaičiuojamas atimant šilko svorį prieš uždėjimą iš viso šilko svorio, nuimto nuo šunto. Arterinis kraujas, prieš pirmąjį šuntą nutraukiamas tam, kad po kiekvienų 30 minučių nustatyti kraujo valymą, viso kraujo kolageno indukuoto trombocitų susikaupimą, trombino indukuoto trombocitų suirimą (trombocito

ATP išskyrimą), protrombino laiką ir trombocitų skaičių. Natūralaus kraujo krešėjimo šablono laikas taip pat vyko 30minučių intervalais.

Rezultatai

- 5 Vaizdo gavimo tyrimų, vykdomų su 1 pavyzdžio ir 2 pavyzdžio radiofarmaciniais preparatais, Tc-99m-albuminu ir neigiama kontrole rezultatai parodyti fig. 2. Viršutinė diagrama rodo santykius trombo su raumeniu, apatinė diagrama rodo santykius trombo su krauju, gautus iš atvaizdų, pavaizduojant įdomias dalis ir palyginant kiekvienos dalies skaičius.
- 10 Pateiktos vaizdų reikšmės, gautos pasibaigus junginių infuzijai po 15, 60 ir 120 minučių. Trys radiofarmaciniai preparatai turi didesnę santykį net anksčiau negu 15 minučių už neigiamą kontrolę; skirtumai išryškėja 60-120 minutę.
- 15 Kompleksai, kuriuose biologiškai aktyvi molekulė Q yra chemotaktiniai peptidai, gali būti įvertinti kaip potencialūs klinikinio pritaikymo radiofarmaciniai preparatai, skirti infekcijų diagnozei vykdant vaizdo gavimo tyrimus triušio infekcijos židinio modelyje.
- Triušio infekcijos židinio modelis
- 20 Naudojant sterilią techniką, suaugę abiejų lyčių triušiai (2-3 kg) anestezuojami ketaminu/ksilazinu (15/1,5 mg/kg, intraveniškai) į kraštinės ausies veną. Kiekvienam gyvuliukui į užpakalinį šlaunies raumenį įvedama po 1 ml 2×10^9 e. *Coli* suspensijos. Atitinkamu laiko tarpu, 18-24 valandomis vėliau, kiekvienas gyvuliukas anestezuotas natrio pentobarbitaliu (35 mg/kg,
- 25 intraveniškai). Po to vykdoma tracheotomija ir gyvuliukai ventiliuojami kambario oru, naudojant graužikų respiratorių. Arterinio spaudimo nustatymui kairioji miego arterija kaniuliuojama fiziologinio skiedinio užpildytu polietileno kateteriu ir sujungiama su slėgio davikliu. Vidutinis arterinis kraujo spaudimas nustatomas per prislopintą pulsuojančio slėgio signalą. Širdies
- 30 greitis stebimas kardiotachometru, kuris prijungiamas prie II kardiogramos

registravimo kontakto vietoje prie galūnių. Jungo venos kaniuliuojamos vaistų įvedimui. Visi parametrai pastoviai kontroliuojami poligrafo rašiklyje.

Pasibaigus 15-tai minutei po chirurginės stabilizacijos periodo, per 1-5 minutes įšvirkščiamas agentas (1-20 mCi). Uždegimo vietoje inkorporacijos greičio apskaičiavimas vykdomas naudojant seriją scintigramų, įgytų po 0-3 ir 18-24 valandų poveikio. Vaizdai įgyti 5 min/vaizdui laiku. Peptido vietos charakterizavimui, dominanti vieta išanalizuojama ir atitinkamu metu palyginama infekuota šlaunis su kontroliniu normaliu raumenu. Arterinis kraujas, prieš įvedimą ir po to kas 30 minučių tam, kad nustatyti kraujo valymą, hematologinį profilį ir leukocitų funkciją, yra nutraukiamas. Bandymo užbaigimui, gyvuliukams atliekama eutanazija ir junginių biologinis pasiskirstymas nustatomas iš gama-šaltinio parodymų.

15

20

25

30

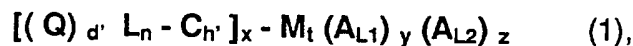
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Radiofarmacinis preparatas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis
 5 susideda iš pereinamojo metalo radionuklido, pereinamojo metalo
 chelatoriaus, biologiškai aktyvios grupės, sujungtos su minėtu chelatoriumi,
 pirmojo papildomo ligando, antrojo papildomo ligando, galinčio stabilizuoti
 radiofarmacinį preparatą, pasirinktinai turintį jungiamąją grupę tarp minėto
 chelatoriaus ir minėtos biologiškai aktyvios grupės.

10 2. Radiofarmacinis preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
 tuo, kad jis turi jungiamąją grupę tarp minėto chelatoriaus ir minėtos
 biologiškai aktyvios grupės.

3. Radiofarmacinis preparatas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
 tuo, kad jis yra formulės:

15



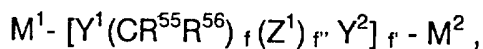
kurioje

Q yra biologiškai aktyvi molekulė;

20

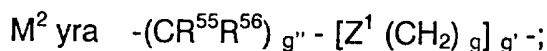
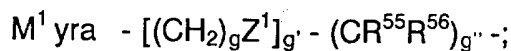
d' yra nuo 1 iki 20;

L_n yra jungiančioji grupė, formulės:



kurioje:

25



g yra nepriklausomai 0-10;

g' yra nepriklausomai 0-1;

g'' yra nepriklausomai 0-10;

f yra nepriklausomai 0-10;

30

f' yra nepriklausomai 0-10;

f'' yra nepriklausomai 0-1;

Y^1 ir Y^2 , kiekvienu atveju nepriklausomai pasirenkami iš:
jungties, O, NR^{56} , C=O, C(=O)O, OC(=O)O, C(=O)NH-,
C=NR⁵⁶, S, SO, SO₂, SO₃, NHC(=O), (NH)₂C(=O),
(NH)₂C=S;

5 Z^1 kiekvienu atveju nepriklausomai pasirenkamas iš
sotaus, dalinai sotaus C₆-C₁₄ arba iš aromatinio
karbociklinio žiedo sistemos, pakeistos 0-4 R⁵⁷; ir
heterociklinio žiedo sistemos, pasirinktinai pakeistos 0-4
R⁵⁷;

10 R^{55} ir R^{56} kiekvienu atveju nepriklausomai pasirenkami
iš: vandenilio; C₁-C₁₀ alkilo, pakeisto 0-5 R⁵⁷;
alkilarilo, kuriame arilas pakeistas 0-5 R⁵⁷;

R^{57} kiekvienu atveju nepriklausomai pasirenkamas iš
grupės: vandenilio, OH, NHR⁵⁸, C(=O)R⁵⁸, OC(=O)R⁵⁸,
15 OC(=O)OR⁵⁸, C(=O)OR⁵⁸, C(=O)NR⁵⁸-, C≡N, SR⁵⁸,
SOR⁵⁸, SO₂R⁵⁸, NHC(=O)R⁵⁸, NHC(=O)NHR⁵⁸,
NHC(=S)NHR⁵⁸; arba alternatyviai, kai prijungtas prie
papildomos molekulės Q, R⁵⁷ yra nepriklausomai
pasirenkamas kiekvienu atveju iš

20 grupės: O, NHR⁵⁸, C=O, C(=O)O,
OC(=O)O, C(=O)N-, C=NR⁵⁸, S, SO, SO₂, SO₃,
NHC(=O), (NH)₂C(=O), (NH)₂C=S; ir

R^{58} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš
grupės: vandenilio; C₁-C₆ alkilo; benzilo, ir fenilo;

25 x ir y nepriklausomai yra 1 arba 2;
z nepriklausomai yra 1-4;

M_t yra pereinamojo metalo radionuklidai, pasirenkami iš grupės:
^{99m}Tc, ¹⁸⁶Re ir ¹⁸⁸Re;

C_h yra radionuklidinio metalo chelatorius, koordinuotas su
30 pereinamojo metalo radionuklidu M_t , ir yra nepriklausomai

pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: $R^{40}N=N^+=$, $R^{40}R^{41}N-N=$, $R^{40}N=$, ir $R^{40}N=N(H)-$, kurioje

R^{40} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės:

5 jungties į L_n , C_1-C_{10} alkilo, pakeisto 0-3 R^{52} , arilo, pakeisto 0-3 R^{52} , cikloalkilo, pakeisto 0-3 R^{52} , heterociklo, pakeisto 0-3 R^{52} , heterocikloalkilo, pakeisto 0-3 R^{52} , arilalkilo, pakeisto 0-3 R^{52} ir alkilarilo, pakeisto 0-3 R^{52} ;

10 R^{41} yra nepriklausomai pasirenkamas iš grupės: vandenilio, arilo, pakeisto 0-3 R^{52} , C_1-C_{10} alkilo, pakeisto 0-3 R^{52} , ir heterociklo, pakeisto 0-3 R^{52} ;

R^{52} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės:

15 jungties į L_n , $=O$, F , Cl , Br , I , $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{53}$, $-C(=O)R^{53}$, $-C(=O)N(R^{53})_2$, $-CHO$, $-CH_2OR^{53}$, $-OC(=O)R^{53}$, $-OC(=O)OR^{53a}$, $-OR^{53}$, $-OC(=O)N(R^{53})_2$, $-NR^{53}C(=O)R^{53}$, $-NR^{54}C(=O)OR^{53a}$, $-NR^{53}C(=O)N(R^{53})_2$, $-NR^{54}SO_2N(R^{53})_2$, $-NR^{54}SO_2R^{53a}$, $-SO_3H$, $-SO_2R^{53a}$, $-SR^{53}$, $-S(=O)R^{53a}$, $-SO_2N(R^{53})_2$, $-N(R^{53})_2$, $-NHC(=NH)NHR^{53}$, $-C(=NH)NHR^{53}$, $=NOR^{53}$, NO_2 , $-C(=O)NHOR^{53}$, $-C(=O)NHN(R^{53})R^{53a}$, $-OCH_2CO_2H$, 2-(1-morfolino)etoksi;

20 R^{53} , R^{53a} ir R^{54} yra kiekvienas nepriklausomai pasirenkami kiekvienu atveju iš grupės: vandenilio, C_1-C_6 alkilo, ir jungties į L_n ;

A_{L1} yra pirmasis papildomas ligandas, pasirenkamas iš grupės:

dioksigenilo ligando,

funkcionalizuoto aminokarboksilato, ir

25 halogeno;

A_{L2} yra papildomas ligandas, galintis stabilizuoti radiofarmacinį preparatą, pasirenkamas iš grupės:

A^9 ir $A^{10} - W - A^{11}$,

kurioje:

A^9 yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: $PR^{61}R^{62}R^{63}$ ir $AsR^{61}R^{62}R^{63}$;

A^{10} ir A^{11} yra nepriklausomai pasirenkami kiekvienu atveju iš grupės: $PR^{61}R^{62}$ ir $AsR^{61}R^{62}$;

5 W yra erdvinė grupė, pasirenkama iš grupės:

C_1 - C_{10} alkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilo, pakeisto 0-3 R^{70} , cikloalkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , heterociklo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilalkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , alkilarilo, pakeisto 0-3 R^{70} , ir arilalkilarilo, pakeisto 0-3 R^{70} ;

10 R^{61} ir R^{62} ir R^{63} yra nepriklausomai pasirenkami kiekvienu atveju iš grupės: C_1 - C_{10} alkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilo, pakeisto 0-3 R^{70} , cikloalkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , heterociklo, pakeisto 0-3 R^{70} , heterocikloalkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilalkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , ir alkilarilo, pakeisto 0-3 R^{70} ;

15 R^{70} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{71}$, $-C(=O)R^{71}$, $-C(=O)N(R^{71})_2$, $-CH_2OR^{71}$, $-OC(=O)R^{71}$, $-OC(=O)OR^{71a}$, $-OR^{71}$, $-OC(=O)N(R^{71})_2$, $-NR^{71}C(=O)R^{71}$, $-NR^{71}C(=O)OR^{71}$, $-NR^{71}C(=O)N(R^{71})_2$, SO_3^- , $-NR^{71}SO_2N(R^{71})_2$, $-NR^{71}SO_2NR^{71a}$, $-SO_3H$, $-SO_2R^{71}$, $-S(=O)R^{71}$, $-SO_2N(R^{71})_2$, $-N(R^{71})_2$, $-N(R^{71})_3^+$, $-NHC(=NH)NHR^{71}$, $-C(=NH)NHR^{71}$, $=NOR^{71}$, NO_2 , $-C(=O)NHOR^{71}$, $-C(=O)NHN(R^{71})R^{71a}$, $-OCH_2CO_2H$; ir

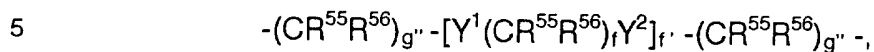
25 R^{71} ir R^{71a} yra nepriklausomai pasirenkami kiekvienu atveju iš grupės: vandenilio ir C_1 - C_6 alkilo; ir jo farmaciškai priimtinos druskos.

4. Radiofarmacinis preparatas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

30 Q yra biologiškai aktyvi molekulė, pasirenkama iš grupės: IIb/IIIa receptorių antagonistų, IIb/IIIa receptorių ligandų, fibriną surišančių

peptidų, leukocitus surišančių peptidų, chemotaktinių peptidų, somatostatino analogų, ir selektiną surišančių peptidų; d' yra nuo 1 iki 3;

L_n yra:



kurioje:

g'' yra 0-5;

f yra 0-5;

f' yra 1-5;

10 Y^1 ir Y^2 kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirenkami iš: O, NR^{56} , C=O, C(=O)O, OC(=O)O, C(=O)NH-, C=NR⁵⁶, S, SO, SO₂, SO₃, NHC(=O), (NH)₂C(=O), (NH)₂C=S;

15 R^{55} ir R^{56} yra nepriklausomai pasirenkami kiekvienu atveju iš: vandenilio, C₁-C₁₀ alkilo, ir alkilarilo;

x ir y nepriklausomai yra 1 arba 2;

z nepriklausomai yra 1-2;

M_t yra ^{99m}Tc;

20 C_h yra radionuklidinio metalo chelatorius, koordinuotas su pereinamojo metalo radionuklidu M_t , ir yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: $R^{40}N=N^+$, $R^{40}R^{41}N-N$, $R^{40}N=$, ir $R^{40}N=N(H)-$;

25 R^{40} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: arilo, pakeisto 0-3 R^{52} , ir heterociklo, pakeisto 0-3 R^{52} ; R^{41} yra nepriklausomai pasirenkamas iš grupės: vandenilio, arilo, pakeisto 0-1 R^{52} , C₁-C₃ alkilo, pakeisto 0-1 R^{52} , ir heterociklo, pakeisto 0-1 R^{52} ;

30 R^{52} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: jungties į L_n , $-CO_2R^{53}$, $-CH_2OR^{53}$, $-SO_3H$, $-SO_2R^{53a}$, $-N(R^{53})_2$, $-N(R^{53})_3^+$, $-NHC(=NH)NHR^{53}$, ir $-OCH_2CO_2H$;

R^{53} , R^{53a} yra nepriklausomai pasirenkami kiekvienu atveju iš grupės: vandenilio ir C_1 - C_3 alkilo;

A_{L1} yra pasirenkamas iš grupės:

pironų, piridinonų, ir funkcionalizuotų aminokarboksilatų;

5 A_{L2} yra pasirenkamas iš grupės:

A^9 ir A^{10} - W - A^{11} ,

kurioje:

A^9 yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$;

A^{10} ir A^{11} yra $PR^{61}R^{62}$;

10 W yra erdvinė grupė, pasirenkama iš grupės: C_1 - C_3 alkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilo, pakeisto 0-3 R^{70} , heterociklo, pakeisto 0-3 R^{70} ;

R^{61} , R^{62} ir R^{63} yra nepriklausomai pasirenkami kiekvienu atveju iš grupės: C_1 - C_3 alkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilo, pakeisto 0-3 R^{70} , ir heterociklo, pakeisto 0-3 R^{70} ;

15 R^{70} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės:

$-CO_2R^{71}$, $-OR^{71}$, $-SO_3^-$ ir $-SO_3H$; ir

R^{71} yra vandenilis.

20 5. Radiofarmacinis preparatas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

Q yra biologiškai aktyvi molekulė, pasirenkama iš grupės: IIb/IIIa receptorių antagonistų ir chemotaktinių peptidų;

d' yra 1 ;

25 L_n yra:

$-(CR^{55}R^{56})_{g''}-[Y^1(CR^{55}R^{56})_fY^2]_{f'}-(CR^{55}R^{56})_{g''}-$,

kurioje:

g'' yra 0-5;

f yra 0-5;

30 f' yra 1-5;

Y^1 ir Y^2 kiekvienu atveju yra nepriklausomai pasirenkami
iš: O, NR^{56} , C=O, C(=O)O, OC(=O)O, C(=O)NH-,
C=NR⁵⁶, S, NHC(=O), (NH)₂C(=O), (NH)₂C=S;
 R^{55} ir R^{56} yra vandenilis;

5 x ir y yra 1;

z yra 1;

C_h yra radionuklidinio metalo chelatorius, koordinuotas su
pereinamojo metalo radionuklidu M_t , ir yra nepriklausomai
pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: $R^{40}N=N^+=$, ir $R^{40}R^{41}N-N=$;

10 R^{40} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš
grupės: heterociklo, pakeisto R^{52} ;

R^{41} yra vandenilis;

R^{52} yra jungtis į L_n ;

A_{L1} yra tricinas;

15 A_{L2} yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$, kuriame

R^{61} , R^{62} ir R^{63} yra nepriklausomai pasirenkami kiekvienu
atveju iš grupės: C_1 - C_3 alkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilo, pakeisto
0-3 R^{70} ;

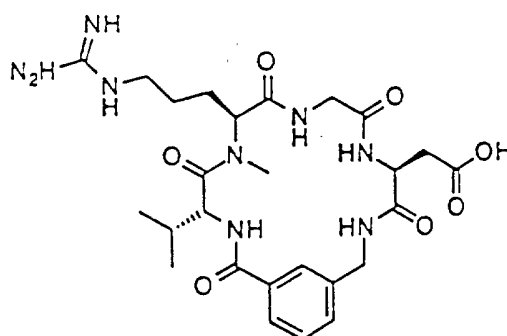
R^{70} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš

20 grupės: $-CO_2H$, $-OH$, $-SO_3^-$, $-SO_3H$.

6. Radiofarmacinis preparatas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jame:

Q yra

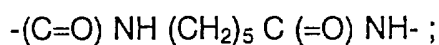
25



30

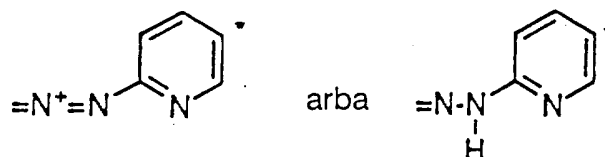
d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



C_h yra

5



ir yra prijungta prie L_n per anglies atomą, pažymėtą * ;

10 M_t yra ^{99m}Tc ;

A_{L1} yra tricinas;

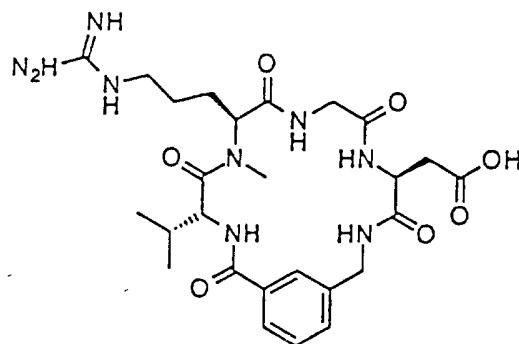
A_{L2} yra $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$, kur R^{61} , R^{62} ir R^{63} kiekvienas yra fenilas, turintis meta padėtyje SO_3H arba SO_3^- grupę; ir

x, y ir z yra 1.

15 7. Radiofarmacinis preparatas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jame:

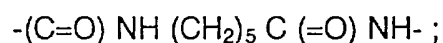
Q yra

20



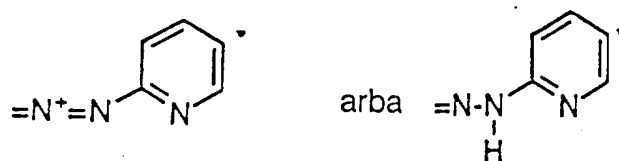
d' yra 1;

25 L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



C_h yra

30



ir yra prijungta prie L_n per anglies atomą, pažymėtą * ;

M_t yra ^{99m}Tc ;

5

A_{L1} yra tricinas;

A_{L2} yra $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$, kur R^{61} yra fenilas, o R^{62} ir R^{63} kiekvienas yra fenilas, turintis meta padėtyje SO_3H arba SO_3^- grupę; ir

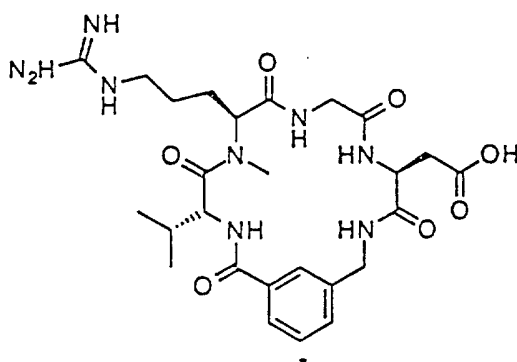
x, y ir z yra 1.

8. Radiofarmacinis preparatas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s

10 tuo, kad jame:

Q yra

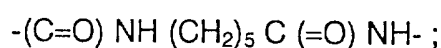
15



d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:

20



C_h yra



25

ir yra prijungta prie L_n per anglies atomą, pažymėtą * ;

M_t yra ^{99m}Tc ;

A_{L1} yra tricinas;

A_{L2} yra $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$, kur R^{61} ir R^{62} yra fenilas, o R^{63} yra fenilas, turintis meta padėtyje SO_3H arba SO_3^- grupę; ir

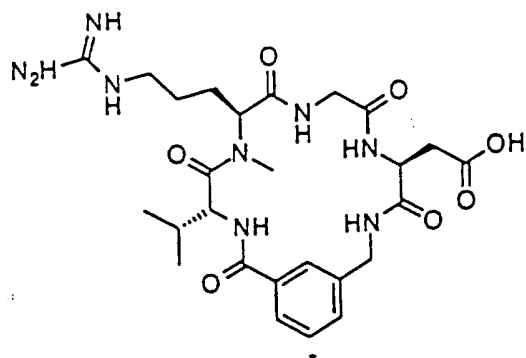
30

x, y ir z yra 1.

9. Radiofarmacinis preparatas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jame:

Q yra

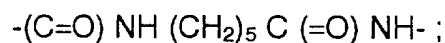
5



10

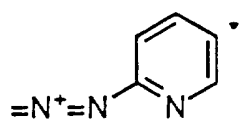
d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:

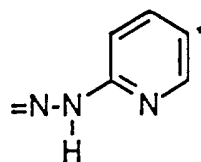


15

C_n yra



arba



20

ir yra prijungta prie L_n per anglies atomą, pažymėtą * ;

M_t yra ^{99m}Tc ;

A_{L1} yra trichinas;

A_{L2} yra $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$, kur R^{61} , R^{62} ir R^{63} kiekvienas yra p-(2-

feniletil)fenilas, kuriame feniletilas para padėtyje turi SO_3H arba SO_3^-

25

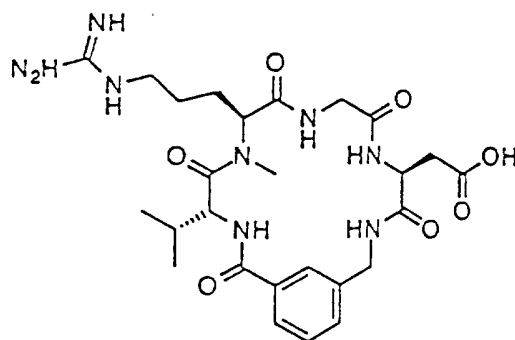
grupę; ir

x, y ir z yra 1.

10. Radiofarmacinis preparatas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jame:

Q yra

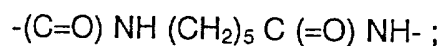
30



5

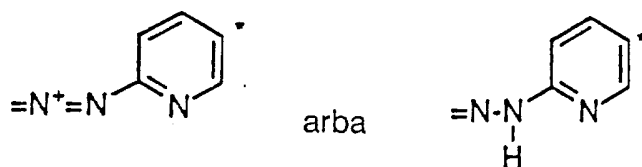
d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



10

C_h yra



15

ir yra prijungta prie L_n per anglies atomą, pažymėtą * ;

M_t yra ^{99m}Tc ;

A_{L1} yra tricinas;

A_{L2} yra $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$, kur R^{61} , R^{62} ir R^{63} kiekvienas yra p-(2-fenilpropil)fenilas, kuriame fenilpropilas para padėtyje turi SO_3H arba SO_3^- grupę; ir

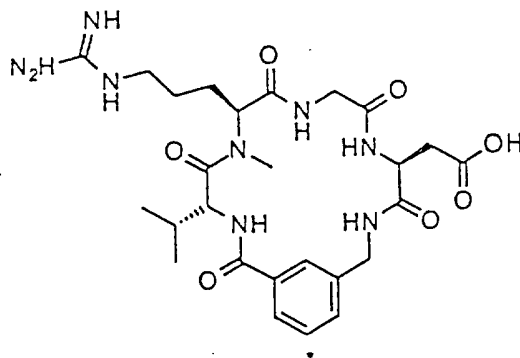
20

x, y ir z yra 1.

11. Radiofarmacinis preparatas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

Q yra

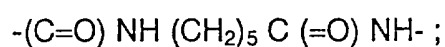
25



30

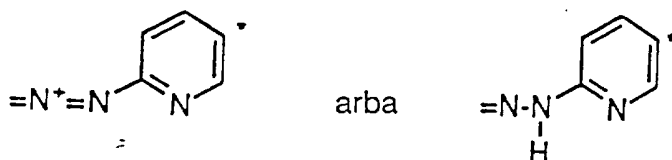
5 d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



C_n yra

10



ir yra prijungta prie L_n per anglies atomą, pažymėtą * ;

15

M_t yra ^{99m}Tc ;

A_{L1} yra tricinas;

A_{L2} yra $R^{61}R^{62}PCH_2CH_2PR^{61}R^{62}$, kur R^{61} , R^{62} kiekvienas yra fenilas, turintis meta padėtyje SO_3H arba SO_3^- grupę; ir

x, y ir z yra 1.

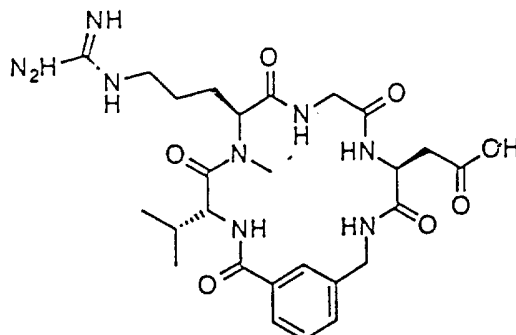
20

12. Radiofarmacinis preparatas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s

tuo, kad jame:

Q yra

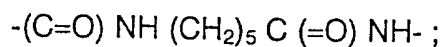
25



d' yra 1;

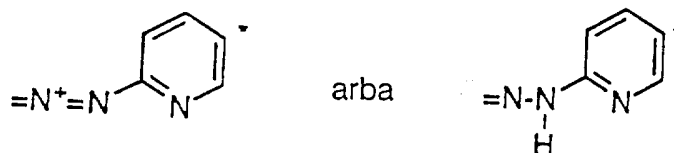
30

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



C_h' yra

5



ir yra prijungta prie L_n per anglies atomą, pažymėtą *;

M_t yra ^{99m}Tc;

10

A_{L1} yra tricinas;

A_{L2} yra PR⁶¹R⁶²R⁶³, kur R⁶¹, R⁶² ir R⁶³ yra C₃-alkilas, pakeistas 1 OH grupe; ir

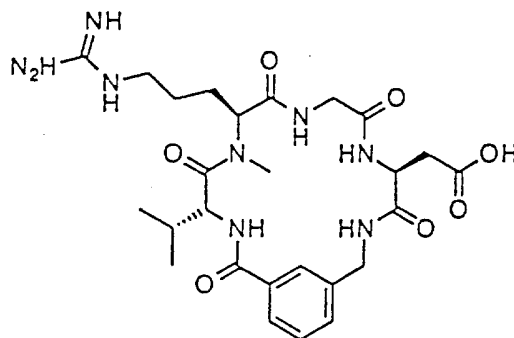
x, y ir z yra 1.

13. Radiofarmacinis preparatas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s

15 tuo, kad jame:

Q yra

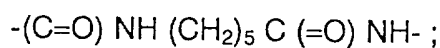
20



d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:

25



C_h' yra

30



ir yra prijungta prie L_n per anglies atomą, pažymėtą *;

M_t yra ^{99m}Tc ;

A_{L1} yra tricinas;

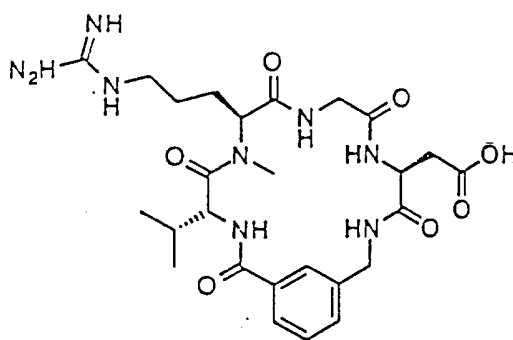
A_{L2} yra $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$, kur R^{61} , R^{62} ir R^{63} yra $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; ir

5 x, y ir z yra 1.

14. Radiofarmacinis preparatas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jame:

Q yra

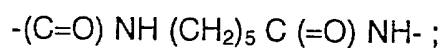
10



15

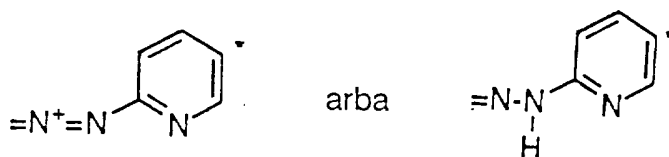
d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



C_h yra

20



ir yra prijungta prie L_n per anglies atomą, pažymėtą *;

25

M_t yra ^{99m}Tc ;

A_{L1} yra kojo rūgštis;

A_{L2} yra $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$, kur R^{61} , R^{62} ir R^{63} kiekvienas yra fenilas, turintis meta padėtyje SO_3H arba SO_3^- grupę; ir

x, y ir z yra 1; ir

30

y yra 2.

15. Žinduolio radiovaizdo gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima (i) radiofarmacinio preparato pagal bet kurį iš 1-14 punktų efektyvaus kiekio įvedimą minėtam žinduoliui ir (ii) žinduolio skenavimą, naudojant radiovaizdo prietaisą.

5 16. Trombocitų nusėdimo vietų žinduolyje vizualizacijos radiovaizdu būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima (i) radiofarmacinio preparato pagal bet kurį iš 6-14 punktų efektyvaus kiekio įvedimą minėtam žinduoliui ir (ii) žinduolio skenavimą, naudojant radiovaizdo prietaisą.

10 17. Trombocitų nusėdimo žinduolyje nustatymo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima radiofarmacinio preparato pagal bet kurį iš 6-14 punktų įvedimą minėtam žinduoliui ir šio žinduolio vizualizaciją.

18. Radiofarmacinio preparato pagal bet kurį iš 6-14 punktų panaudojimas sutrikimų, suriščių su trombocitų nusėdimu žinduolyje, diagnozei.

15 19. Rinkinys, skirtas pagaminti radiofarmacinį preparatą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

(a) iš anksto nustatyto kiekio sterilų, farmaciškai tinkamą reagentą formulės:

20 $(Q)_d' L_n - C_h;$

(b) iš anksto nustatyto kiekio sterilų, farmaciškai tinkamą pirmą papildomą lidandą A_{L1} , pasirenkamą iš grupės:

25 dioksigenilo ligando,
funkcionalizuoto aminokarboksilato, ir
halogeno; ir

(c) iš anksto nustatyto kiekio sterilų, farmaciškai tinkamą antrą papildomą lidandą A_{L2} , pasirenkamą iš grupės:

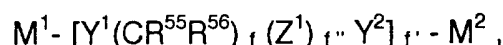
A^9 ir $A^{10} - W - A^{11};$

30 kurioje:

Q yra biologiškai aktyvi molekulė;

d' yra nuo 1 iki 20;

L_n yra jungianti grupė formulės:



5

kurioje:

M^1 yra $-(CH_2)_g Z^1]_{g'} - (CR^{55}R^{56})_{g''} -$;

M^2 yra $-(CR^{55}R^{56})_{g''} - [Z^1 (CH_2)_g]_{g'}$ -;

g yra nepriklausomai 0-10;

g' yra nepriklausomai 0-1;

10

g'' yra nepriklausomai 0-10;

f yra nepriklausomai 0-10;

f' yra nepriklausomai 0-10;

f'' yra nepriklausomai 0-1;

Y^1 ir Y^2 , kiekvienu atveju nepriklausomai pasirenkami iš:

15

jungties, O, NR^{56} , C=O, C(=O)O, OC(=O)O, C(=O)NH-,

C=NR⁵⁶, S, SO, SO₂, SO₃, NHC(=O), (NH)₂C(=O),

(NH)₂C=S;

Z^1 kiekvienu atveju nepriklausomai pasirenkamas iš

sotaus, dalinai sotaus C₆-C₁₄ arba iš aromatinio

20

karbociklinio žiedo sistemos, pakeistos 0-4 R⁵⁷; ir

heterociklinio žiedo sistemos, pasirinktinai pakeistos 0-4 R⁵⁷;

R⁵⁵ ir R⁵⁶ kiekvienu atveju nepriklausomai pasirenkami

iš: vandenilio; C₁-C₁₀ alkilo, pakeisto 0-5 R⁵⁷;

25

alkilarilo, kuriame arilas pakeistas 0-5 R⁵⁷;

R⁵⁷ kiekvienu atveju nepriklausomai pasirenkamas iš

grupės: vandenilio, OH, NHR⁵⁸, C(=O)R⁵⁸, OC(=O)R⁵⁸,

OC(=O)OR⁵⁸, C(=O)OR⁵⁸, C(=O)NR⁵⁸-, C≡N, SR⁵⁸,

SOR⁵⁸, SO₂R⁵⁸, NHC(=O)R⁵⁸, NHC(=O)NHR⁵⁸,

30

NHC(=S)NHR⁵⁸; arba alternatyviai, kai prijungtas prie

papildomos molekulės Q,

- R^{57} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: O, NR^{58} , C=O, C(=O)O, OC(=O)O, C(=O)N-, C=NR⁵⁸, S, SO, SO₂, SO₃, NHC(=O), (NH)₂C(=O), (NH)₂C=S; ir
- 5 R^{58} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: vandenilio; C₁-C₆ alkilo; benzilo, ir fenilo;
- C_h yra radionuklidinio metalo chelatorius, nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: $R^{40}R^{41}N-N=C(C_1-C_3 \text{ alkil})_2$ ir $R^{40}NNH_2^-$, kurioje:
- 10 R^{40} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: jungties į L_n , C₁-C₁₀ alkilo, pakeisto 0-3 R^{52} , arilo, pakeisto 0-3 R^{52} , cikloalkilo, pakeisto 0-3 R^{52} , heterociklo, pakeisto 0-3 R^{52} , heterocikloalkilo, pakeisto 0-3 R^{52} , arilalkilo, pakeisto 0-3 R^{52} ir alkilarilo, pakeisto 0-3 R^{52} ;
- 15 R^{41} yra nepriklausomai pasirenkamas iš grupės: vandenilio, arilo, pakeisto 0-3 R^{52} , C₁-C₁₀ alkilo, pakeisto 0-3 R^{52} , ir heterociklo, pakeisto 0-3 R^{52} ;
- R^{52} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: jungties į L_n , =O, F, Cl, Br, I, -CF₃, -CN, -CO₂R⁵³, -C(=O)R⁵³, -C(=O)N(R⁵³)₂, -CHO, -CH₂OR⁵³, -OC(=O)R⁵³, -OC(=O)OR^{53a}, -OR⁵³, -OC(=O)N(R⁵³)₂, -NR⁵³C(=O)R⁵³, -NR⁵⁴C(=O)OR^{53a}, -NR⁵³C(=O)N(R⁵³)₂, -NR⁵⁴SO₂N(R⁵³)₂, -NR⁵⁴SO₂R^{53a}, -SO₃H, -SO₂R^{53a}, -SR⁵³, -S(=O)R^{53a}, -SO₂N(R⁵³)₂, -N(R⁵³)₂, -NHC(=NH)NHR⁵³, -C(=NH)NHR⁵³, =NOR⁵³, NO₂, -C(=O)NHOR⁵³, -C(=O)NHN(R⁵³)R^{53a}, -OCH₂CO₂H, 2-(1-morfolino)etoksi;
- 20
- 25

R^{53} , R^{53a} ir R^{54} yra kiekvienas nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: vandenilio, C_1 - C_6 alkilo, ir jungties $]L_n$;

A^9 yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės:

5 $PR^{61}R^{62}R^{63}$ ir $AsR^{61}R^{62}R^{63}$;

A^{10} ir A^{11} yra nepriklausomai pasirenkami kiekvienu atveju iš grupės:

$PR^{61}R^{62}$ ir $AsR^{61}R^{62}$;

10 W yra erdvinė grupė, pasirenkama iš grupės: C_1 - C_{10} alkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilo, pakeisto 0-3 R^{70} , cikloalkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , heterociklo, pakeisto 0-3 R^{70} , heterocikloalkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilalkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , ir alkilarilo, pakeisto 0-3 R^{70} ;

R^{61} , R^{62} ir R^{63} yra nepriklausomai pasirenkami

kiekvienu atveju iš grupės: C_1 - C_{10} alkilo, pakeisto 0-3 R^{70} ,

arilo, pakeisto 0-3 R^{70} , cikloalkilo, pakeisto 0-3 R^{70} ,

15 heterociklo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilalkilo, pakeisto 0-3 R^{70} ,

alkilarilo, pakeisto 0-3 R^{70} ir arilalkilarilo, pakeisto 0-3 R^{70} ;

R^{70} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš

grupės: F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{71}$, $-C(=O)R^{71}$,

$-C(=O)N(R^{71})_2$, $-CH_2OR^{71}$, $-OC(=O)R^{71}$, $-OC(=O)OR^{71a}$,

20 $-OR^{71}$, $-OC(=O)N(R^{71})_2$, $-NR^{71}C(=O)R^{71}$,

$-NR^{71}C(=O)N(R^{71})_2$, $-NR^{71}C(=O)OR^{71}$, $-SO_3-$,

$-NR^{71}SO_2N(R^{71})_2$, $-NR^{71}SO_2R^{71a}$, $-SO_3H$, $-SO_2R^{71}$,

$-S(=O)R^{71}$, $-SO_2N(R^{71})_2$, $-N(R^{71})_2$, $-N(R^{71})_3^+$,

$-NHC(=NH)NHR^{71}$, $-C(=NH)NHR^{71}$, $=NOR^{71}$, NO_2 ,

25 $-C(=O)NHOR^{71}$, $-C(=O)NHR^{71}R^{71a}$, $-OCH_2CO_2H$; ir

R^{71} ir R^{71a} yra nepriklausomai pasirenkami kiekvienu

atveju iš grupės: vandenilio ir C_1 - C_6 alkilo.

20. Rinkinys pagal 20 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame

Q yra biologiškai aktyvi molekulė, pasirenkama iš grupės:

30 IIb/IIIa receptorių antagonistų, IIb/IIIa receptorių ligandų, fibriną surišančių peptidų, leukocitus surišančių peptidų,

chemotaktinių peptidų, somatostatino analogų, ir selektyvų
surišančių peptidų;

d' yra nuo 1 iki 3;

L_n yra:

5 $-(CR^{55}R^{56})_{g''}-[Y^1(CR^{55}R^{56})_fY^2]_{f'}-(CR^{55}R^{56})_{g''}-$,

kurioje:

g'' yra 0-5;

f yra 0-5;

f' yra 1-5;

10 Y¹ ir Y² kiekvienu atveju yra pasirenkami iš:

O, NR⁵⁶, C=O, C(=O)O, OC(=O)O, C(=O)NH-,

C=NR⁵⁶, S, SO, SO₂, SO₃, NHC(=O), (NH)₂C(=O),

(NH)₂C=S;

R⁵⁵ ir R⁵⁶ yra nepriklausomai pasirenkami

15 kiekvienu atveju iš: vandenilio, C₁-C₁₀ alkilo, ir (C₁-
C₁₀ alkil)arilo;

A_{L1} yra pasirenkamas iš grupės:

pironų, piridinonų, ir

funkcionalizuotų aminokarboksilatų;

20 A_{L2} yra pasirenkamas iš grupės:

A⁹ ir A¹⁰ - W - A¹¹,

kurioje:

A⁹ yra PR⁶¹R⁶²R⁶³;

A¹⁰ ir A¹¹ yra PR⁶¹R⁶²;

25 W yra erdvinė grupė, pasirenkama iš grupės: C₁-
C₃ alkilo, pakeisto 0-3 R⁷⁰, arilo, pakeisto 0-3 R⁷⁰,
heterociklo, pakeisto 0-3 R⁷⁰;

R⁶¹, R⁶² ir R⁶³ yra nepriklausomai

pasirenkami kiekvienu atveju iš grupės: C₁-C₃

30 alkilo, pakeisto 0-3 R⁷⁰, arilo, pakeisto 0-3 R⁷⁰, ir
heterociklo, pakeisto 0-3 R⁷⁰;

R^{70} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: $-\text{CO}_2R^{71}$, $-\text{OR}^{71}$, $-\text{SO}_3^-$, ir $-\text{SO}_3\text{H}$; ir R^{71} yra vandenilis.

5 21. Rinkinys pagal 20 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame Q yra biologiškai aktyvi molekulė, pasirenkama iš grupės: IIb/IIIa receptorių antagonistų, ir chemotaktinių peptidų;

d' yra 1;

L_n yra:

10 $-(\text{CR}^{55}\text{R}^{56})_{g''}-[\text{Y}^1(\text{CR}^{55}\text{R}^{56})_f\text{Y}^2]_{f'}-(\text{CR}^{55}\text{R}^{56})_{g''}-$,

kurioje:

g'' yra 0-5;

f yra 0-5;

f' yra 1-5;

15 Y^1 ir Y^2 kiekvienu atveju nepriklausomai yra pasirenkami iš: O, NR^{56} , $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}(=\text{O})\text{O}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{O}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, $\text{C}=\text{NR}^{56}$, S, $\text{NHC}(=\text{O})$, $(\text{NH})_2\text{C}(=\text{O})$, $(\text{NH})_2\text{C}=\text{S}$; R^{55} ir R^{56} yra vandenilis;

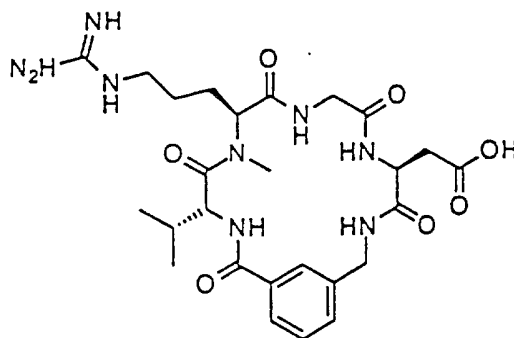
A_{L1} yra tricinas;

20 A_{L2} yra $\text{PR}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{63}$, kur

R^{61} , R^{62} ir R^{63} yra nepriklausomai pasirenkami kiekvienu atveju iš grupės: $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkilo, pakeisto 0-3 R^{70} , arilo, pakeisto 0-3 R^{70} ; ir

25 R^{70} yra nepriklausomai pasirenkamas kiekvienu atveju iš grupės: $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3^-$.

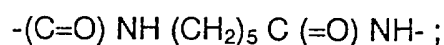
22 Rinkinys pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame Q yra



5

d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



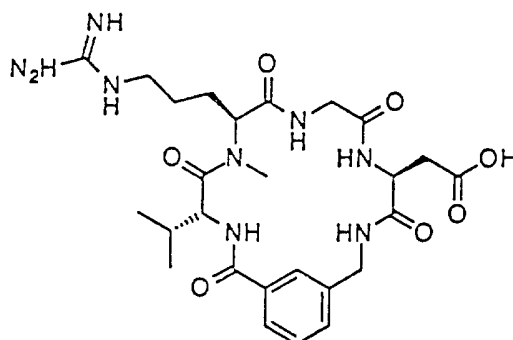
10

A_{L2} yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$, kur R^{61} , R^{62} ir R^{63} kiekvienas yra fenilas, turintis meta padėtyje SO_3H arba SO_3^- grupę.

23. Rinkinys pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

Q yra

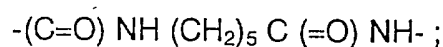
15



d' yra 1;

20

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



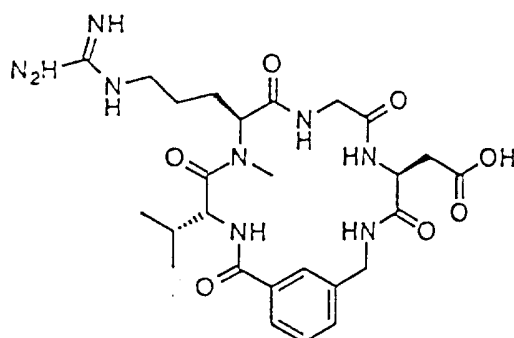
A_{L2} yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$, kur R^{61} yra fenilas, o R^{62} ir R^{63} kiekvienas yra fenilas, turintis meta padėtyje SO_3H arba SO_3^- grupę.

25

24. Rinkinys pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

Q yra

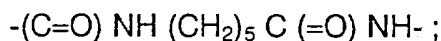
30



d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:

5

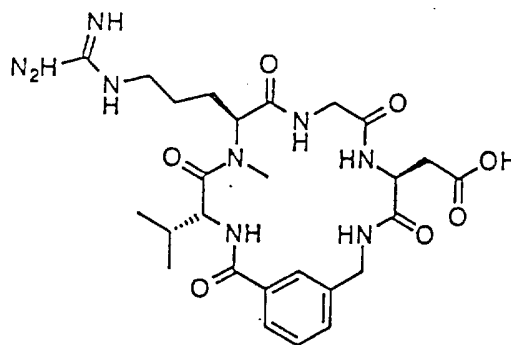


A_{L2} yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$, kur R^{61} ir R^{62} yra fenilas, o R^{63} yra fenilas, turintis meta padėtyje SO_3H arba SO_3^- grupę.

25. Rinkinys pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

10

Q yra

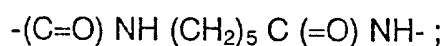


15

d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:

20

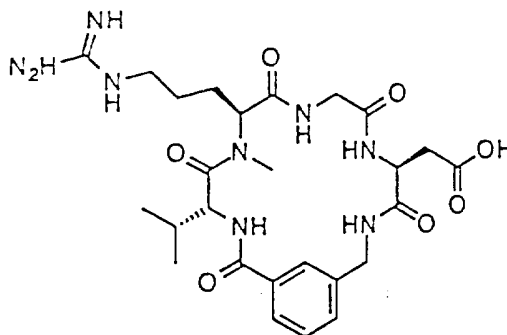


A_{L2} yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$, kur R^{61} , R^{62} ir R^{63} kiekvienas yra p-(2-feniletil)fenilas, kuriame feniletilas para padėtyje turi SO_3H arba SO_3^- grupę.

26. Rinkinys pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

25

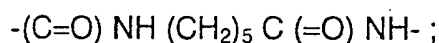
Q yra



30

d' yra 1;

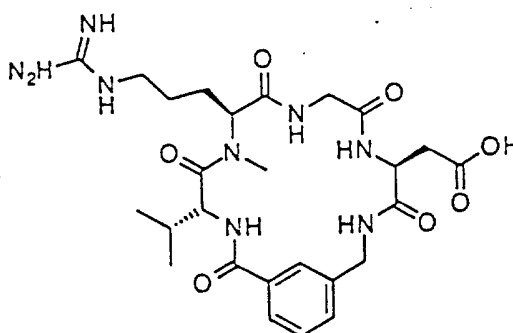
L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



A_{L2} yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$, kur R^{61} , R^{62} ir R^{63} kiekvienas yra p-(2-fenilpropil)fenilas, kuriame fenilpropilas para padėtyje turi SO_3H arba SO_3^- grupę.

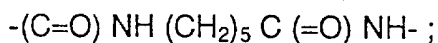
27. Rinkinys pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

Q yra



d' yra 1;

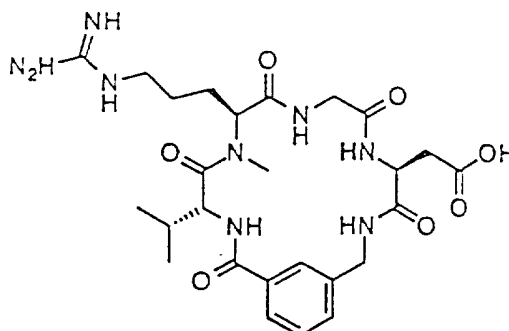
L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:



A_{L2} yra $R^{61}R^{62}PCH_2CH_2PR^{61}R^{62}$, kur R^{61} , R^{62} kiekvienas yra fenilas, turintis meta padėtyje SO_3H arba SO_3^- grupę.

28. Rinkinys pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

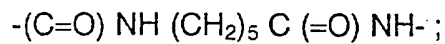
Q yra



d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:

5

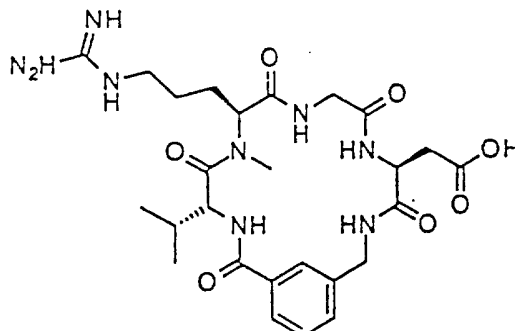


A_{L2} yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$, kur R^{61} , R^{62} ir R^{63} yra C_3 -alkilas, pakeistas 1 OH grupe.

29. Rinkinys pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

10

Q yra

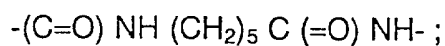


15

d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:

20

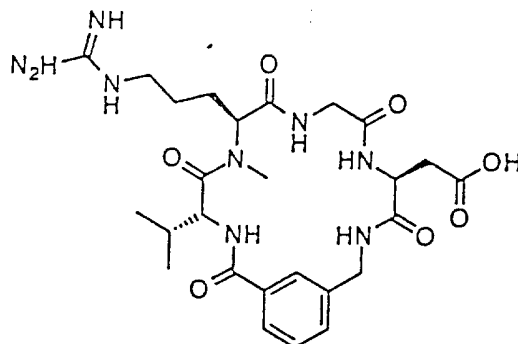


A_{L2} yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$, kur R^{61} , R^{62} ir R^{63} yra CH_2CH_2COOH .

30. Rinkinys pagal 20 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame:

Q yra

25

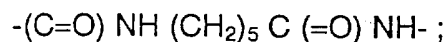


30

d' yra 1;

L_n yra prijungtas prie Q per anglies atomą, pažymėtą * ir turi formulę:

5



A_{L1} yra kojo rūgštis;

A_{L2} yra $PR^{61}R^{62}R^{63}$, kur R^{61} , R^{62} ir R^{63} kiekvienas yra fenilas, turintis meta padėtyje SO_3H arba SO_3^- grupę.

10

31. Rinkiniai pagal bet kurį iš 19-30 punktų, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose taip pat yra redukuojančio agento.

32. Rinkiniai pagal 31 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose redukuojančiu agentu yra alavo chloridas.

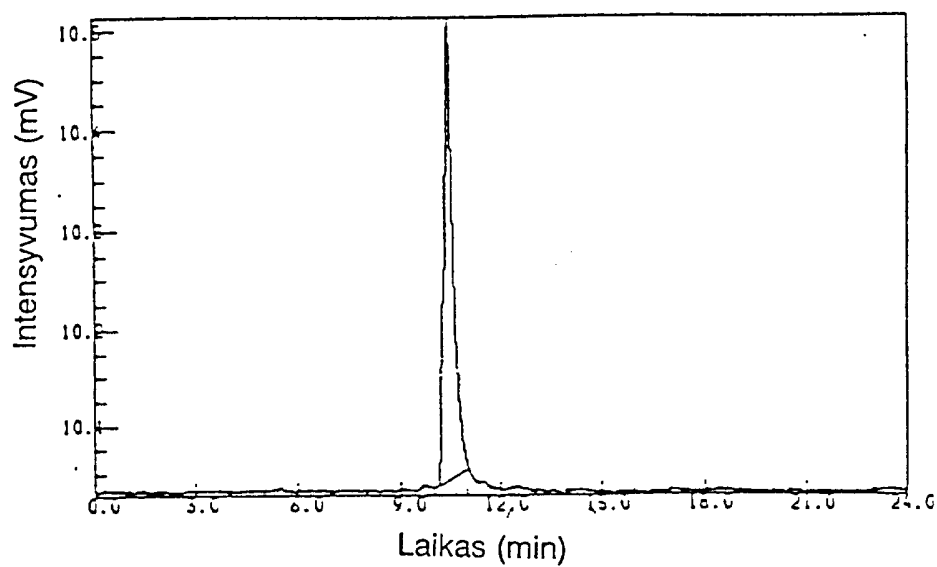
15

20

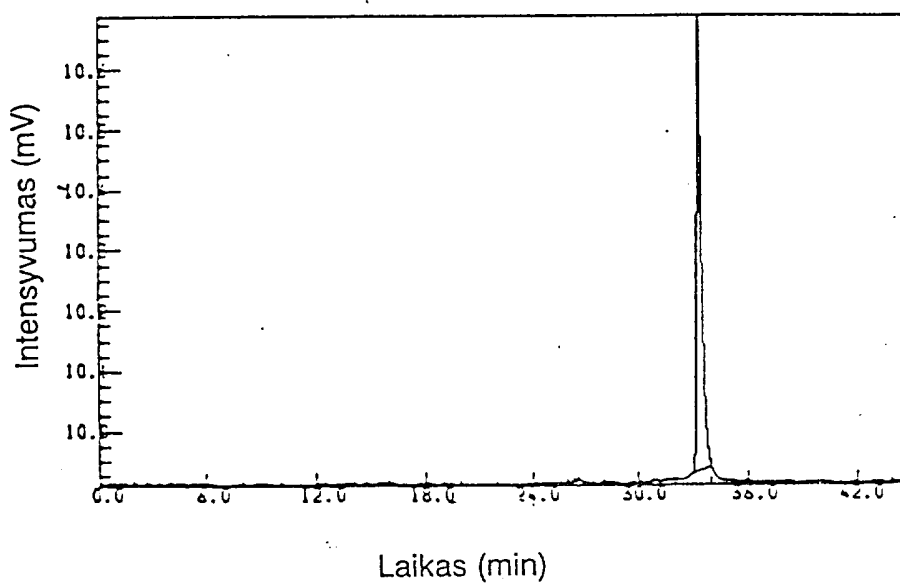
25

30

Fig. 1



Šios paraiškos 1 pavyzdžio HPLC chromatograma, gauta 1 būdu



Šios paraiškos 1 pavyzdžio HPLC chromatograma, gauta 2 būdu

Fig. 2

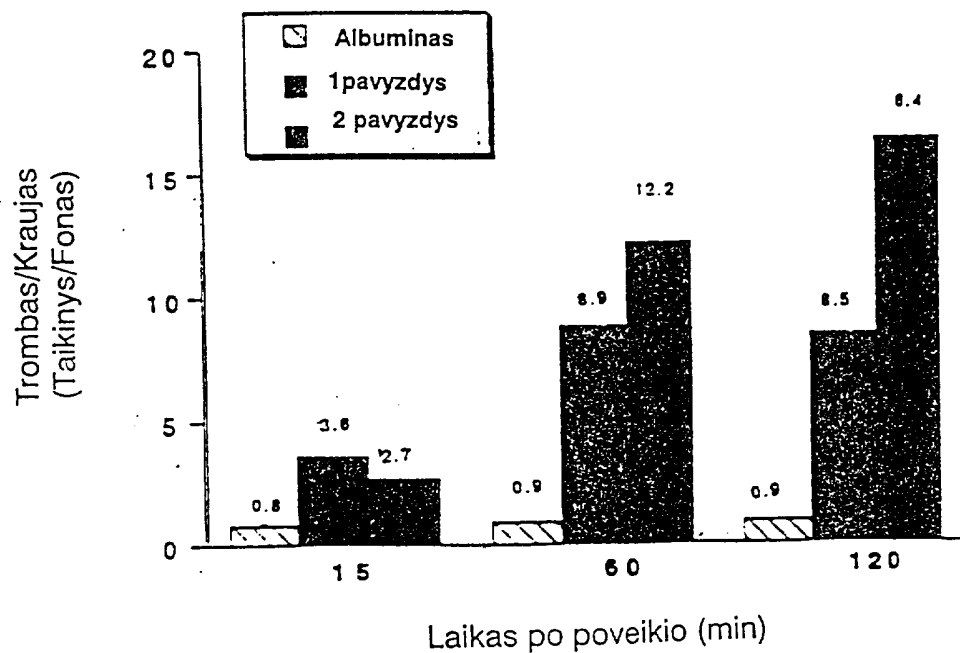
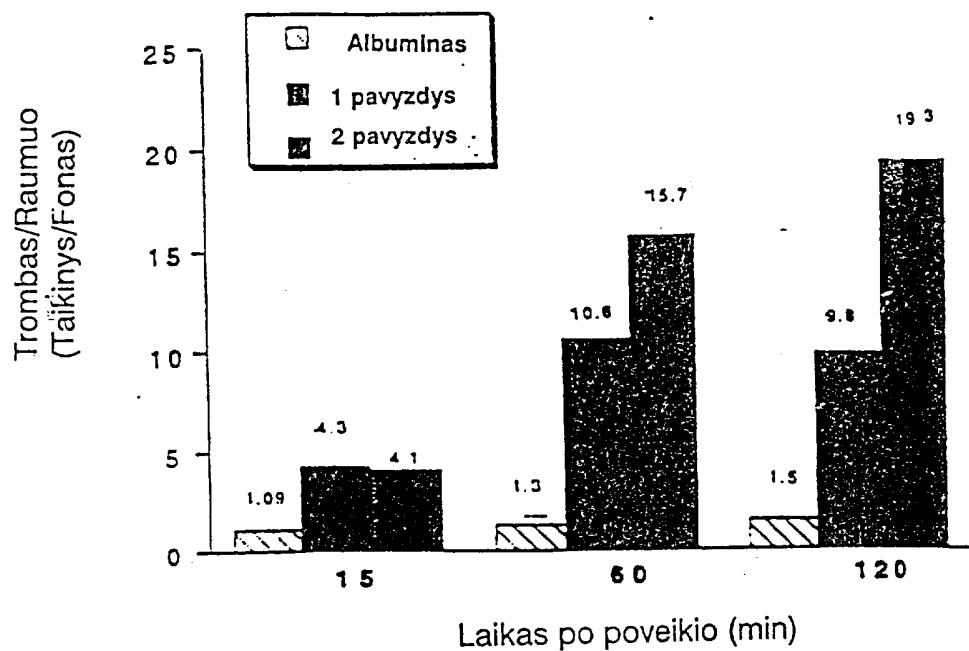


Fig. 3

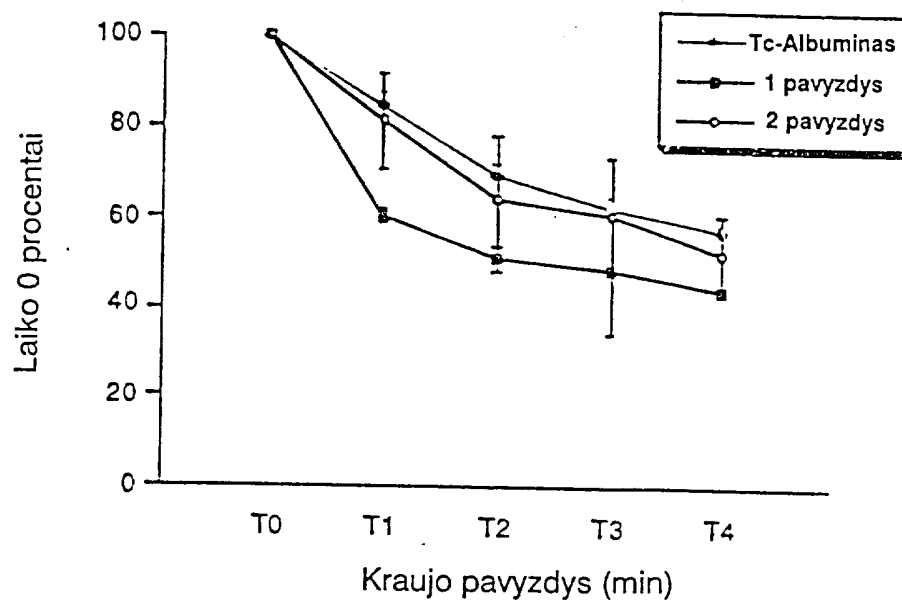


Fig. 4

