

①

LATVIJAS REPUBLIKAS
PATENTU VALDE

⑪ LV 10056 B

⑤ Int.Cl. ⁵ A61K49/00Latvijas patents uz izgudrojumu
1993.g.2.marta Latvijas Republikas likums

⑫

Īsziņas

②① Pieteikuma numurs: P-92-681

②② Pieteikuma datums: 30.12.1992*

④① Pieteikuma publikācijas datums: 10.05.1994

④⑤ Patenta publikācijas datums: 20.02.1995

③③ Prioritāte:
9006977.4 28.03.1990 GB

⑧⑥ PCT pieteikums:
PCT/EP91/00587 27.03.1991

⑦③ Īpašnieks(i):
NYCOMED IMAGING AS, Nycoveien 2,
P.O.Box 4220, Oslo 4, N-0401 (NO)

⑦② Izgudrotājs(i):
Torsten ALMEN (SE),
Arne BERG (NO),
Harald DUGSTAD (NO),
Sook-Hui KIM (US),
Jo KLAVENESS (NO),
Klaus Dieter KRAUTWURST (NO),
Pal RONGVED (NO)

⑦④ Pilnvarotais vai pārstāvis:
Vladimirs ANOHINS, Aģentūra
"TRIA ROBIT", Aizkraukles iela 23-245,
Rīga, LV-1006

⑤④ Virsraksts: **Daudzkodolu kompleksi, kontrastvielas, to sastāvs un izmantošana**

⑤⑦ Kopsavilkums: Izgudrojums attiecas uz daudzkodolu kompleksu izmantošanu par aģentiem, kuri palielina diagnostisko attēlu, it īpaši, rentgena attēlu kontrastainumu. Piedāvātajos savienojumos kompleksais veidojums ietver sevī vismaz divus atomus, kuri palielina kontrastainumu.

* pieteikums pieņemts ievērojot LR Ministru Padomes 1992.gada 28.februāra lēmumu Nr.72 (PSRS ir norādītā valsts PCT pieteikumā)

IZGUDROJUMA FORMULA

DAUDZKODOLU KOMPLEKSI, KONTRASTVIDES, TO SATURS UN IZMANTOŠANA

1. Kontrastvide diagnostisko attēlu iegūšanai, kas ietver vismaz vienu farmaceitiski pieņemamu nesēju jeb ekscipientu un kontrastaģentu, kas atšķiras ar to, ka par kontrastaģentu izmanto fizioloģiski pieņemamu daudzkodolu kompleksu, kas ietver sevī vismaz divus metāla atomus, kuri paaugstina kontrastainumu, un vismaz divus nemetāla tiltiņa atomus, no kuriem katrs ir kovalenti saistīts ar vismaz diviem norādītajiem metāla atomiem, no kuriem vismaz viens ir volfrāma atoms, ja norādītajā kompleksā ir tikai divi norādītie metāla atomi.

2. Vide, saskaņā ar 1. punktu, kas atšķiras ar to, ka norādītais daudzkodolu komplekss ietver sevī vismaz divus metāla atomus, kuri paaugstina kontrastainumu un kuri ir koordinatīvi saistīti ar liganda palīdzību.

3. Vide, saskaņā ar 1. un 2. punktu, kas atšķiras ar to, ka norādītais daudzkodolu komplekss ir savienojums, kas atbilst formulai



vai tā fizioloģiski pieņemami sāļi,

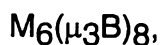
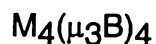
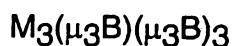
kur $M_n B_u A_v$ ir daudzkodolu veidojums; katrs no atomiem M, kuri var būt vienādi vai atšķirīgi, ir metāla atoms, kurš paaugstina kontrastainumu un kurš ir kovalenti saistīts ar vismaz vienu atomu B; katrs no atomiem B, kuri var būt vienādi vai atšķirīgi, ir tiltiņa atoms, kurš ir kovalenti saistīts vismaz ar diviem atomiem M; katrs no atomiem A, kuri var būt vienādi vai atšķirīgi, ir kovalenti saistīts ar atomu M, bet nav tiltiņa atoms; katrs no ligandiem L, kuri var būt vienādi vai atšķirīgi, ir ligands, kurš koordinatīvi saistīts vismaz ar vienu metāla atomu M; n ir pozitīvs, vesels skaitlis, kurš lielāks vai vienāds ar divi; u ir pozitīvs, vesels skaitlis, kurš lielāks vai vienāds ar divi; x un w ir pozitīvi, veseli skaitļi; v ir nulle vai pozitīvs, vesels skaitlis.

4. Vide, saskaņā ar 3. punktu, kas atšķiras ar to, ka simbols M ir W vai Mo, katrs no simboliem A un B ir O, S, Se, Te vai protonēts vai aizvietots slāpekļa vai fosfora atoms un n ir no trīs līdz seši.

5. Vide, saskaņā ar 4. punktu, kas atšķiras ar to, ka daudzkodolu savienojumam ir formula $M_2(\mu_2 B)_2 B_2$, kur simbols B ir O vai S un katrs simbols M ir W vai Mo.

5

6. Vide, saskaņā ar 4. punktu, kas atšķiras ar to, ka daudzkodolu veidojums ietver sevī vienību ar formulu



kur katrs simbols M ir W vai Mo un katrs simbols B ir O, S, Se, Te, vai protonēts vai aizvietots slāpekļa, vai fosfora atoms.

7. Vide, saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 6. punktam, kas atšķiras ar to, ka norādītais daudzkodolu komplekss ir komplekss ar poliamīna helātu.

8. Vide, saskaņā ar 7. punktu, kas atšķiras ar to, ka norādītais helāts ir aminopolikarbonskābe vai tās esteris, vai amīds, vai makrociklisks poliacilēts poliamīns.

9. Vide, saskaņā ar jebkuru no 1. līdz 8. punktam, kas atšķiras ar to, ka ietver sevī arī brīvu helātu vai fizioloģiski pieņemamu sāli, vai jebkuru tās kompleksu ar fizioloģiski pieņemamu metāla jonu.

10. Daudzkodolu kompleksi, saskaņā ar 1.punktu, kas domāti izmantošanai diagnostikā.

11. Kompleksi, saskaņā ar 10. punktu, kuri ir volfrāma un/vai molibdena kompleksi.

12. Daudzkodolu kompleksu, saskaņā ar 1.punktu, izmantošana kontrastvides iegūšanai, ko lieto cilvēka vai dzīvnieka diagnostiskā attēla iegūšanai.

13. Cilvēka vai zīdītāja dzīvnieka ķermeņa attēla iegūšanas veids, kas atšķiras ar to, ka norādītajam ķermenim nozīmē fizioloģiski pieņemamu daudzkodolu kompleksu vai vidi, kura to satur, saskaņā ar 1.punktu, un norādītā ķermeņa, vai vismaz tā daļas, attēla ģenerēšana.

6

МНОГОЯДЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ, КОНТРАСТНЫЕ СРЕДЫ, ИХ СОДЕРЖАЩИЕ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

Описание

Настоящее изобретение относится к рентгеновской, ультразвуковой и сцинтиграфической диагностике, в частности, к получению рентгеновских, ультразвуковых и сцинтиграфических изображений с использованием контрастных агентов, представляющих собой комплексы многоядерных остатков, а также контрастных сред, содержащих такие комплексы.

В целом, создание диагностических изображений основано на получении различных уровней сигнала от различных структур, находящихся внутри тела. Так, например, чтобы данная структура тела стала видимой на рентгеновском изображении, эта структура и окружающие ее ткани должны давать различное ослабление рентгеновских лучей. Разница в сигналах, получаемых от структуры тела и ее окружения, часто называется контрастностью, и для повышения контрастности диагностического изображения было затрачено много усилий, поскольку чем больше контраст между структурой тела и ее окружением, тем выше качество изображения

и тем более ценными они являются с точки зрения медицинской диагностики. Более того, чем больше контраст, тем более мелкие структуры тела могут быть визуализированы в процессе получения изображения, то есть повышение контрастности может приводить к повышению пространственного разрешения.

Качество изображений с точки зрения диагностики в сильной степени зависит от уровня характерных шумов, присутствующих в процессе получения изображения, и, таким образом, отношение уровня контрастности к уровню шума можно рассматривать как эффективный коэффициент качества диагностики при оценке диагностических изображений.

Повышение коэффициента качества диагностики всегда было и пока еще остается важной целью. В рентгеновской и ультразвуковой диагностике, один из способов повышения коэффициента качества диагностики заключался во введении материалов, усиливающих контрастность - контрастных агентов - в область тела, предназначенную для обследования.

Так, например, на ранних этапах развития рентгеновской диагностики, в качестве контрастных агентов использовались нерастворимые неорганические соли бария, которые усиливали ослабление рентгеновских лучей в тех зонах тела, куда они вводились. В дальнейшем, в качестве рентгеновских контрастных агентов преимущественно использовались растворимые соединения, содержащие йод, например такие, как продукция фирмы "Никомед АС" под названиями "Омнипейк" и "Амипейк".

Известно использование в рентгеновских контрастных агентах хелатов аминополикарбоксильной кислоты (APCA) ионов тяже-

лых металлов и, с учетом того, что эффективное изображение многих участков тела требует локализации в данных участках тела относительно высоких концентраций ионов металлов, было предложено использовать для этих целей полихеланты, то есть вещества, обладающие более, чем одним отдельным хелатосвязующим остатком.

Целью настоящего изобретения является увеличение контрастности. Поставленная цель достигается предложенной новой контрастной средой для получения диагностических изображений, содержащей многоядерный комплекс, включающий, по крайней мере, два атома металла, усиливающих контрастность, и, по крайней мере, два мостиковых атома неметалла, каждый из которых ковалентно связан, по крайней мере, с двумя указанными атомами металла, из которых, по крайней мере, один атом является вольфрамом, когда в указанном комплексе присутствуют лишь два указанных атома металла.

Указано, что особенно эффективное усиление контрастности может быть достигнуто путем использования многоядерных комплексов, то есть таких комплексов, в которых сам закомплексованный остаток заключает в себе два или более атома, усиливающих контрастность, или, как в случае рентгеновской диагностики, два или более тяжелых атома.

В целях ясности изложения, слово "атом" используется для обозначения ионных или ковалентно связанных форм, а не просто изолированных незаряженных атомов. Более того, предполагается, что закомплексованный остаток, хотя и является многоядерным, не настолько велик, чтобы его можно было рассматривать как

частицу. Обычно его максимальные размеры будут достигать 80 А или менее, преимущественно 40 А или менее.

Таким образом, данное изобретение относится к способу получения изображения человеческого тела или тела животного, предпочтительно млекопитающего, который заключается в нааначении указанному телу физиологически приемлемого количества многоядерного комплекса, усиливающего контрастность, и в генерировании изображения по крайней мере части указанного тела путем использования рентгеновского, ультразвукового или скинтиграфического метода.

Другим предметом изобретения является многоядерный комплекс, преимущественно вольфрамового и/или молибденового комплекса, для использования в качестве агента, усиливающего контрастность диагностического изображения.

Следующим предметом изобретения является контрастная среда для получения диагностического изображения, состоящая из многоядерного комплекса в комбинации, по крайней мере, с одним стерильным фармацевтическим носителем или эксципиентом.

Предметом изобретения также является использование многоядерного комплекса для производства контрастной среды, которая используется при получении изображения тела животного или человека.

Многоядерные комплексы как контрастные агенты обладают особым потенциалом, поскольку увеличение содержания атомов в молекуле, усиливающих контрастность, в отличие от многоядерных комплексов, таких как хелаты аминополикарбоксильной кислоты (APCA) ионов парамагнитных металлов и полихелаты, предлагаемые

обычно для использования в качестве рентгеновских контрастных агентов, достигается путем относительно небольшого повышения объема, занимаемого комплексами контрастного агента, то есть использование многоядерных комплексов обеспечивает достижение высокого отношения объема атома, усиливающего контрастность, к объему всего комплекса. Таким образом, путем увеличения относительного содержания атомов, усиливающих контрастность, общее количество контрастного агента, необходимого для такого же эффекта контрастности, может быть уменьшено, и, таким образом, могут быть решены проблемы, связанные с токсичностью или растворимостью контрастного агента или с вязкостью контрастной среды.

В соответствии с настоящим изобретением, многоядерный комплекс может быть ионным или, что более предпочтительно, может не нести отрицательного заряда, наиболее предпочтительным является неионный комплекс. Более того, он может быть растворимым в воде или, что менее предпочтительно, нерастворимым в воде. Очевидно также, что наиболее предпочтительным является использование всех необходимых физиологически приемлемых противоионов.

Спектр физиологически приемлемых противоионов для терапевтически активных агентов, безусловно, хорошо известен фармакологам.

Подходящими противокатионами, например, являются ионы щелочных и щелочноземельных металлов, таких как натрий, кальций, магний и цинк, катион аммония и катионы органических аминов, например, миглумина, алкиламмония, полигидроксиалкиламмония,

основных протонированных аминокислот и тому подобное.

Как упоминалось выше, под термином "многоядерный" имеется в виду, что закомплексованный остаток должен заключать в себе два или более атома, усиливающих контрастность (предпочтительно в виде иона молекулы или групп ионов). Многоядерный остаток может, таким образом, содержать и дополнительные атомы, которые могут обладать малым эффектом усиления контрастности или совсем не иметь такового, но которые могут, например, выполнять роль мостиковых атомов, соединяющих между собой атомы, усиливающие контрастность. Наиболее подходящими примерами мостиковых атомов являются атомы группы VIB, например, кислород, сера, селен и теллур, а также атомы замещенного азота. Использование в качестве мостиковых атомов селена и теллура является особенно предпочтительным, поскольку поперечное сечение поглощения рентгеновских лучей для этих атомов, особенно для теллура, выше, чем поперечное сечение поглощения для атомов с более низким атомным весом, таких как сера, кислород и азот, что приводит к их существенному вкладу в общее ослабление рентгеновских лучей всем комплексом.

В предпочтительном варианте закомплексованный многоядерный остаток будет содержать по крайней мере два из возможных тридцати, то есть 2 - 15, например, от 2 до 6, предпочтительно от 2 до 5 атомов, усиливающих контрастность, а наиболее предпочтительно 2, 3 или 4. Природа атомов, усиливающих контрастность, то есть их принадлежность к элементам, изотопам или состояниям окисления, зависит, конечно, от технических особенностей процесса получения изображения, в котором многоядерный

комплекс будет функционировать в качестве контрастного агента. Например, в рентгеновской или ультразвуковой диагностике атомы, усиливающие контрастность, должны иметь порядковый номер, начиная с 37, и в предпочтительном варианте 50, а для сцинтиграфии атомами, усиливающими контрастность, будут являться радиоактивные изотопы, например, ионы радиоактивных металлов.

При использовании в качестве рентгеновских контрастных агентов, в общем случае является предпочтительным, чтобы многоядерный остаток содержал два или более атомов тяжелых металлов, например, лантанида, переходного металла или других атомов металлов, как, например, Ce, Hg, Sr, Y, Zr, Tc, Ru, In, Ta, Nb, Dy, Hf, W, Mo, Re, Os, Rb, Ba, Bi, Ga, Sn и Tl, однако, наиболее предпочтительными являются Mo и W. Выбор тяжелого металла, используемого в многоядерных комплексах, будет определяться множеством факторов, к которым относятся токсичность всего комплекса и характеристики рентгеновского поглощения тяжелого атома. Здесь следует отметить, что в то время как поперечное сечение рентгеновского поглощения для атомов обычно возрастает с возрастанием порядкового номера, само поперечное сечение поглощения зависит от длины волны рентгеновского излучения и возрастает с возрастанием энергии фотонов до уровня, несколько превышающего значение, которое называется K-краем, после которого ослабление уменьшается. Имеются, таким образом, области энергий фотонов, для которых один элемент является лучшим ослабителем рентгеновского излучения, чем другой элемент, хотя за пределами этих областей этот другой элемент может являться лучшим ослабителем. Следовательно, каждый из мно-

многоядерных комплексов, соответствующих настоящему изобретению, будет обладать оптимальными областями энергий фотонов, что делает их особенно подходящими для работы с аппаратурой для создания рентгеновских изображений, в которой используются рентгеновские лучи с такими областями энергий фотонов. Однако при подборе многоядерных комплексов, содержащих атомы более, чем одного тяжелого элемента, можно создать рентгеновские контрастные агенты, обладающие оптимальными характеристиками в более, чем одной полосе энергий фотонов, или в более широкой полосе. Используемые в соответствии с настоящим изобретением комплексы являются, таким образом, особенно привлекательными, поскольку они могут подбираться таким образом, чтобы соответствующие им профили ослабления рентгеновского излучения согласовывались с профилями испускания рентгеновского излучения для отдельных рентгеновских источников, - в результате чего настоящее изобретение обеспечивает "настраиваемую" рентгеновскую контрастную среду.

Нехелатообразующие комплексообразующие агенты, такие как амины и карбоксильные кислоты, например, уксусная кислота и аминокислоты, известны и могут быть использованы в получении многоядерных комплексов настоящего изобретения. Однако, поскольку многие из многоядерных соединений, усиливающих контрастность, являются сильно токсичными, предпочтительно, чтобы константы образования многоядерных комплексов имели как можно более высокие значения, и особенно предпочтительно, чтобы многоядерный остаток был связан в хелатном комплексе. Подходящие хелатообразующие остатки будут представлены ниже.

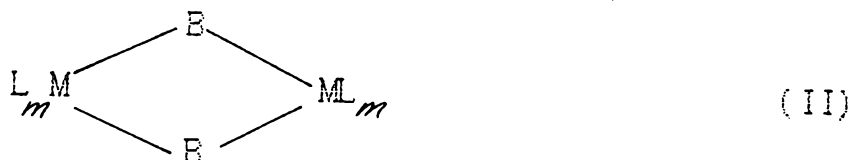
Известно множество многоядерных комплексов, и заслуживают внимания, например, следующие публикации: CHISHOLM, TRANS. MET. CHEM. 3: 321 (1978); LEE ET AL., ANG. CHEM. INTL ED. ENG. 29: 840 - 856 (1990); ABSTRACTS OF THE 5th INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE CHEMISTRY AND USE OF MOLIBDENUM, 1985, страница 133; NOVAK ET AL., J. INORG. NUCL. CHEM. 36: 1061 - 1065 (1974); BURGI ET AL. INORG. CHEM. 20: 3829 - 3834 (1981); CHAUDHURI ET AL., Z. ANORG.-ALLG. 521: 23 - 36 (1985); IKARI ET AL., INORG. CHEM. 29: 53 - 56 (1990); TOMOHIRO ET AL., J. CHEM. SOC. DALTON TRANS. 1990, 2459 - 2463; HENKEL ET AL., J. CHEM. SOC. DALTON TRANS. 1990, 1014 - 1016; BARBARO ET AL. JACS 112: 7238 - 7246 (1990); RICHENS ET AL., INORG. CHEM. 28: 1394 - 1402 (1989); SAIPO ET AL., INORG. CHEM. 28: 3588 - 3592 (1989); J. CHEM. SOC. DALTON TRANS. 1990, 1765 - 1769, INORG CHEM. 27: 3626 - 3629 (1988); JACS 108: 2757 - 2758 (1986); а также цитируемая в настоящем изобретении литература. Эти многоядерные комплексы распадаются на две категории, в одной из которых многоядерный комплекс связан посредством мостика, то есть, в которой лигандированные атомы металлов связаны между собой посредством других катионов или лигандов, а в другой - остаток не участвует в мостиковой связи, то есть, в которой лигандированные атомы металлов связаны между собой непосредственно. Имеется также и третья общая категория, в которой многоядерный остаток является, очевидно, не связанным, например, когда два или более отдельных иона металлов закомплексованы одним и тем же хелатообразующим остатком.

Так, например, для использования многоядерных комплексов,

содержащих два лигандированных атома металла (M), основными альтернативными структурами являются:

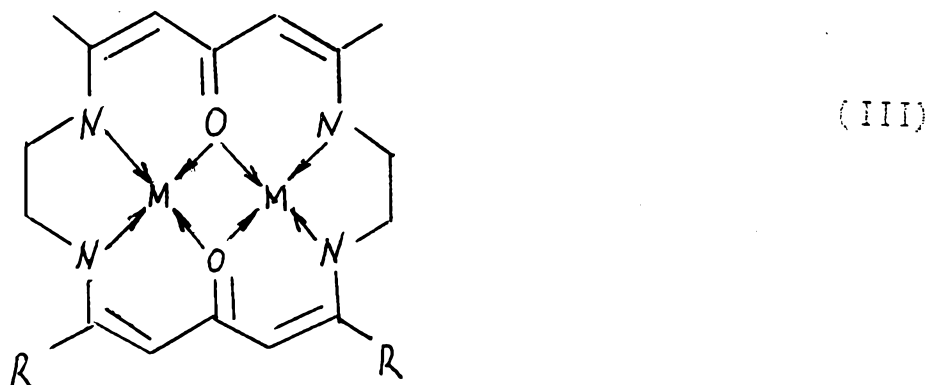


и

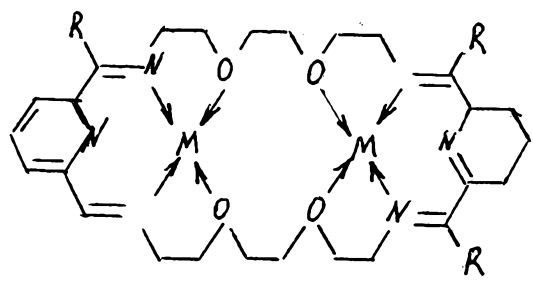


где символом M обозначены одинаковые или различные атомы металла; символом L обозначены одинаковые или различные лиганды или молекулы, ионы или лигандирующие остатки многоаубчатого лиганда; символом B обозначены одинаковые или различные мостиковые атомы или лиганды; и символ m представляет собой целое число. Некоторые L-группы могут быть, конечно, представлены одним хелантом, а атомы металла могут быть ковалентно связанными со следующими атомами (обычно обозначаемыми символом A в приводимых в настоящем описании формулах), которые не обозначаются символами L или B и, которые не функционируют ни в качестве лигандов, ни в качестве мостиков.

В тех случаях, когда M - B связи, направленные к мостиковым группам B формулы II, являются скорее координационными, чем ковалентными, многоядерный комплекс будет относиться к упомянутой выше третьей категории. Примеры таких комплексов включают макроциклические двухядерные хелаты, такие как



и



(IV)

где символом R представлен водород или органическая группа или оба последних одновременно, а символом M представлен ион или атом металла, например, Ni, Pb (II) или Cu (II).

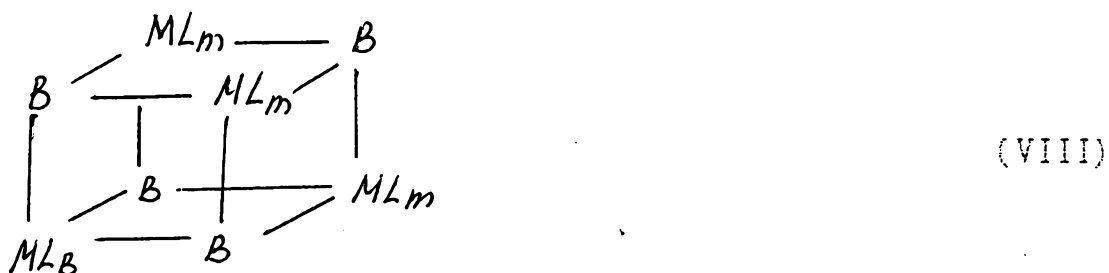
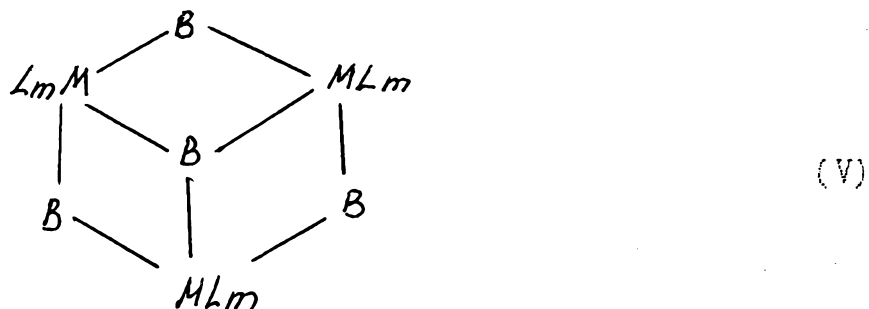
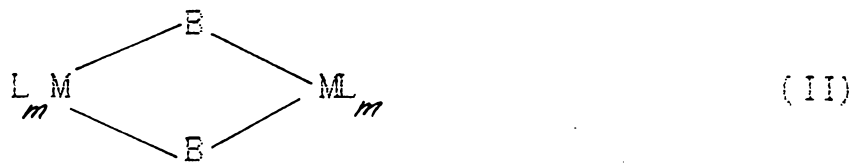
В тех случаях, когда лигандированные атомы металла связаны непосредственно, расстояния MM стремятся стать более короткими, и многоядерные комплексы являются, как правило, диамагнитными. Хорошо известны некоторые комплексы, попадающие в эту категорию, например, соединения с формулами



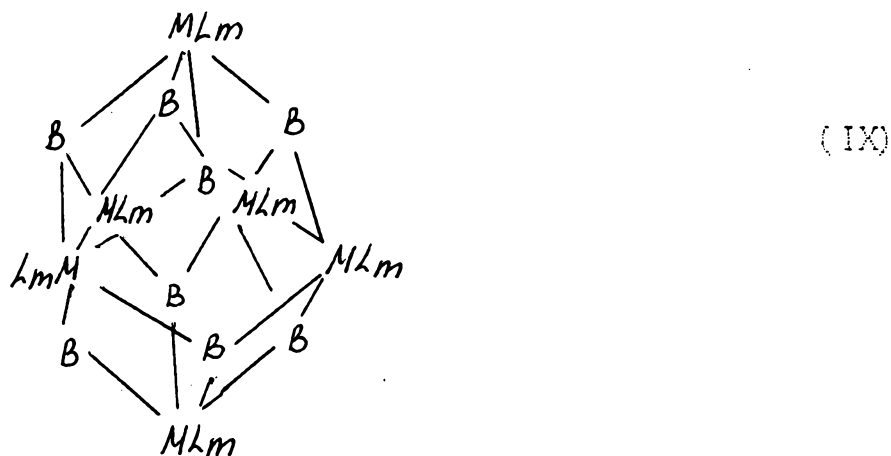
(где символом M представлены атомы Mo, или атомы Re, или и того и другого).

Поскольку в поле зрения настоящего изобретения попадает использование многоядерных комплексов, в которых лигандированные атомы связаны между собой непосредственно, а не посредством ковалентных связей, в особенно предпочтительном варианте многоядерные комплексы должны принадлежать соединениям с мостиковым типом связи, в которых лигандированные атомы металла ковалентно связаны посредством мостиковых атомов. Известно множество таких комплексов, и типичными примерами таких струк-

тур являются два-, три-, тетра- и гекса-ядерные структуры. Эти два-, три-, тетра- и гекса-ядерные кластеры с формулами II, V, VIII и IX



где символ m может представлять одинаковые или различные целочисленные значения, символ B означает один и тот же или различные мостиковые атомы, а символ M обозначает один и тот же или различные металлы, например, Mo , W , Re или Tl , и где другие немостиковые атомы, ковалентно связанные с атомами M , опущены, чтобы не загромождать структурную формулу.



Эти два-, три-, тетра- и гекса-ядерные кластеры с формулами M_2B_2 , M_3B_4 , M_4B_4 и M_6B_8 подробно описаны в литературе. Смотрите, например,

- J. CHEM. SOC. A. 1970, 2421;
JCS DALTON TRANS 1975, 1526 - 1530;
INORG. CHEM 16: 2538 - 2545 (1977);
JACS 99: 4168 - 4169 (1977);
J. INORG. NUCL CHEM 36: 1061 - 1065 (1974);
INORG. CHEM 28: 447 - 451 (1989);
CHEM. LETTERS, 1987, 2327 - 2330;
J. CHEM. SOC. DALTON TRANS., 1987, 1163 - 1167;
INORG. CHEM 23: 4265 - 4269 (1984);
INORG. CHEM 24: 2950 - 2952 (1985);
C. R. SEACES ACAL. SCI., SEP. C. 1966, 262, 1524;
JACS 106: 2710 - 2711 (1984);
J. CHEM. SOC. CHEM. COMM., 1985, 953;
JACS 107: 5565 (1985);
INORG. CHEM 27: 3626 - 3629 (1988);
J. CHEM. SOC. DALTON TRANS., 1990, 1975 - 1769;
JACS 109: 2757 - 2758 (1986);
JACS 106: 789 - 791 (1984);
JACS 107: 6734 - 6735 (1985);
INORG. CHIM. ACTA 116: L 25 - L 27 (1986);
JACS 105: 3905 - 3913 (1983);
J. CHEM. SOC. CHEM. COMM., 1990, 1014 - 1016;
JACS 112: 7238 - 7246 (1990);

JACS 110: 1646 - 1647 (1988);

J. CHEM. SOC. DALTON TRANS., 1991, 51 - 59; и

INORG. CHEM. 28: 3588 - 3592 (1989).

Перечисленные выше комплексы могут нести электрический заряд или быть электронейтральными - при назначении в качестве контрастных агентов в предпочтительном варианте они должны быть, однако, закомплексованы лиганд/хелатирующими агентами для улучшения растворимости в воде и уменьшения токсичности и сохранения в неизменном виде, для лишь небольшого увеличения или, что является более предпочтительным, для уменьшения величины общего электрического заряда, присущего комплексу.

В том случае, когда эти четыре формулы соответствуют мостиковым структурам, удобно переписать структурные формулы соответственно в виде $M_2L_q(\mu_2B)_2$ и $M_3L_r(\mu_3B)_3(\mu_2B)_3$, $M_4L_s(\mu_3B)_4$ и $M_6L_t(\mu_3B)_8$ (μ_3B показывает, что B является мостиковым атомом, связанным с тремя атомами металла, а индексы q, r, s и t соответственно являются целыми числами, показывающими общее число комплексующих остатков). Как упоминалось выше, в предпочтительном варианте многоядерные комплексы должны быть хелатными комплексами, а в особенно предпочтительном варианте должен использоваться единственный многозубчатый хелант, чтобы координировать по крайней мере два, а предпочтительно все лигандированные центры. Многозубчатый хелант L, координирующий, например, три атома металла, будет обозначаться в формулах как (μ_3L) .

Таким образом, многоядерные комплексы, используемые в со-

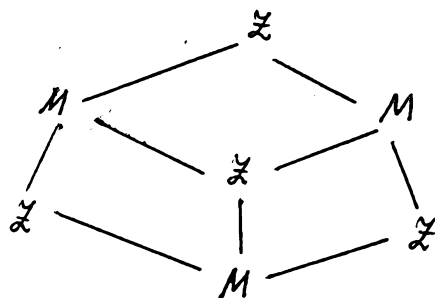
ответствии с настоящим изобретением, в предпочтительном варианте являются соединениями, выражаемыми формулой X



(где $M_n B_u A_v$ представляет собой многоядерный остаток; символ M обозначает одинаковые или различные атомы металла, ковалентно связанные, по крайней мере, с одним, а в предпочтительном варианте с 2-4 атомами; символ B, соответствующий одинаковым или различным атомам, представляет собой мостиковый атом, ковалентно связанный, по крайней мере, с двумя, а в предпочтительном варианте с 2 или 3 атомами M; символ A, соответствующий одинаковым или различным атомам, представляет собой немостиковый атом, ковалентно связанный с атомом M; символ L, соответствующий одинаковым или различным лигандам, представляет собой лиганд, в предпочтительном варианте молекулу или молекулярный ион, координационно связанный, по крайней мере, с одним атомом M; символы n и u являются положительными целыми, принимающими значение 2 или выше; символы x и w являются положительными целыми числами; и символ v есть нуль или положительное целое число), или их солями, в особенности, физиологически приемлемыми солями.

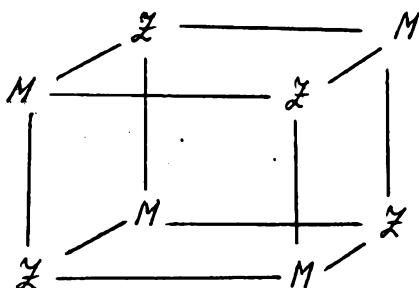
В приведенной выше формуле (X), символы n, u и v в предпочтительном варианте принимают значения от 2 до 30, главным образом, от 2 до 10 и, в частности, от 2 до 8; символ x принимает значения от 1 до 20, главным образом, от 1 до 10 и, в частности, 1. Значение w зависит от размера и идентичности лиганда, однако в предпочтительном варианте оно равно 1 или 2, главным образом 1.

Особенно предпочтительны многоядерные комплексы, предназначенные для использования в соответствии с настоящим изобретением, включающие АРСА хелатные комплексы смешанных или не-смешанных два-, три-, тетра- и гекса-ядерных окисей, сульфидов, селенидов и теллуридов, молибдена и/или вольфрама, например, АРСА хелаты многоядерных остатков с формулой



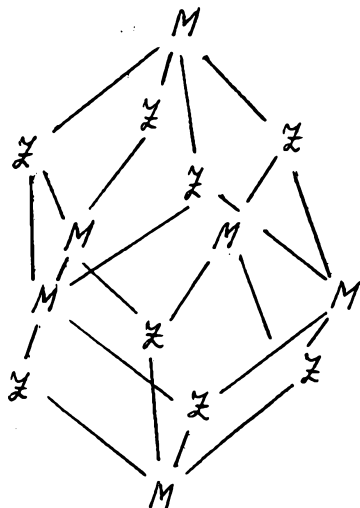
(VI)

(то есть $M_3(\mu_3 Z)(\mu_2 Z)_3$)



(XI)

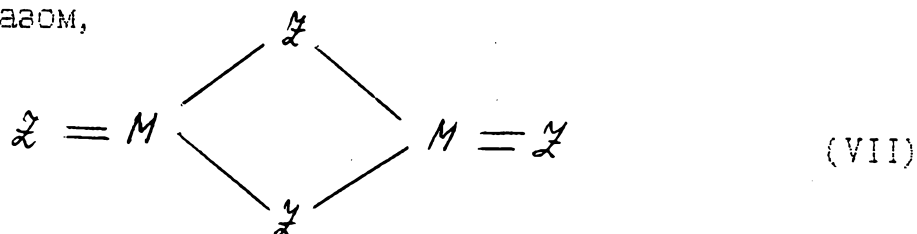
(то есть $M_4(\mu_3 Z)_4$)



(XII)

(то есть $M_6(\mu_3 Z)_8$)

и, главным образом,



(то есть $M_2 Z_2(\mu_2 Z)_2$),

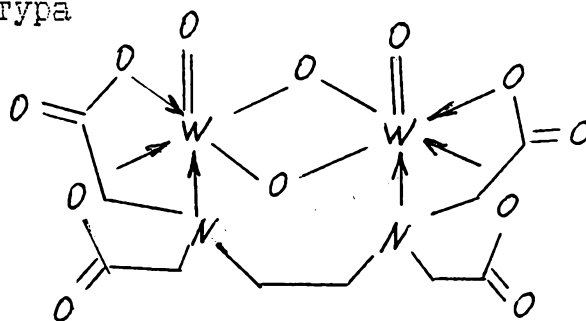
где каждый символ M представляет собой независимо W или Mo, и каждый символ Z представляет собой независимо O, S, Se или Te, например, $W_2 S_2(\mu_2 S)_2$, $W_2 O_2(\mu_2 O)(\mu_2 S)$, $W_2 O_2(\mu_2 S)_2$, $MoWO_2(\mu_2 O)_2$, $Mo_2 O_2(\mu_2 O)_2$, $Mo_2 O_2(\mu_2 S)_2$, $W_4(\mu_3 S)_4$, $W_3(\mu_3 S)(\mu_2 S)_3$, $W_3(\mu_3 Se)(\mu_2 Se)_3$, $W_3(\mu_3 Te)(\mu_2 Te)_3$, $W_4(\mu_3 Se)_4$, $W_4(\mu_3 Te)_4$, $Mo_3(\mu_3 Se)(\mu_2 Se)_3$, $Mo_4(\mu_3 Se)_4$, $Mo_2 O_2(\mu_2 Se)_2$, $Mo_3(\mu_3 O)(\mu_3 O)_3$, $W_6(\mu_3 S)_8$, $MoWO_2(\mu_2 O)(\mu_2 S)$ и, в особенно предпочтительном варианте, $W_2 O_2(\mu_2 O)_2$.

Многие из этих многоядерных кластеров известны из процитированной выше литературы, остальные могут быть приготовлены с использованием методов, аналогичных тем, что описаны в литературе.

Особенно удобно, когда многоядерные остатки представлены в виде их хелатных комплексов, содержащих хелант EDTA или другую производную аминополикарбоксильной кислоты. Такие хелатные комплексы являются замечательно стабильными с точки зрения освобождения ионов тяжелых металлов, так, например, было обнаружено, что постоянная стабильность в водном растворе для кластера $W_2 O_2(\mu_2 O)_2(\mu_2 EDTA)$ составляет 29,1 (смотрите работу NOVAK ET AL., J. INORG. NUCL. CHEM. 36: 1061 - 1065 (1974)).

Новаком с соавторами для кластера $W_2 O_4 EDTA^{2-}$, или, в более

предпочтительном варианте, $[W(V)_2O_2(\mu_2O)_2(\mu_2EDTA)]^{2-}$, была предложена структура



Для получения многоядерных хелатных комплексов, используемых в соответствии с настоящим изобретением, пригоден не только хелант EDTA, но и другие хеланты.

В особенно предпочтительном варианте электрический заряд, присутствующий на комплексующих остатках, должен существенно, если не полностью, уравновешивать заряд, присутствующий на закомплексованном соединении; для хелантов AFCA это с легкостью может быть достигнуто путем, например, пропуска, замещения или дезактивации (например, путем получения эфира или амида) одного или более карбоксильных остатков.

Многие из подходящих хелантов широко известны или описаны в литературе, особенно в литературе, касающейся агентов, обезвреживающих тяжелые металлы, двухфункциональных хелантов и основанных на хелантах контрастных агентов, например тех, что описаны в патенте Wo-A-89/00557 (Берг), в упомянутых в нем документах и в приложенном к нему научном сообщении, а также в патентах US-A-4647447 (Гриа), US-A-4826673 (Дин), EP-A-230893 (Фельдер), EP-A-217577 (Фринке), US-A-4652519 (Варшавский), US-A-4687659 (Квай) и в других многочисленных патентных публикациях фирм "Никомед АС", "Салютар Инк", "Шеринг АГ", "Сквибб",

"Бракко", "Маллинкродт", "Доу" и "Герберт".

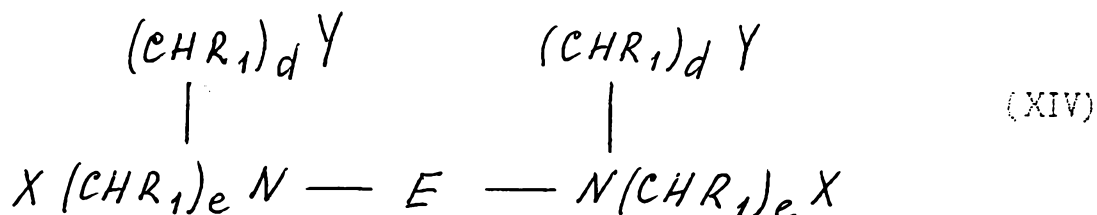
Хеланты, пригодные для комплексования многоядерного остатка, могут быть отобраны из широкого круга структур. Многие из наиболее подходящих хелантов имеют общую формулу (XIII)



(где символ a представляет собой целое, принимающее значения от 2 до 12, в предпочтительном варианте от 2 до 10, например, 2, 3 или 4; символ b представляет собой целое, принимающее значения от 1 до 8, в предпочтительном варианте 2, 3 или 4; каждый символ R независимо представляет собой водород, гидрофильную или связывающую группу (например, гидроксильную группу) или две группы R_1 или одну группу R_1 и одну группу Z' , совместно представляющих насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое или карбоциклическое кольцо, в предпочтительном варианте содержащее от 5 до 7 атомов; каждый символ X независимо представляет собой O , S , NZ' или PZ' ; каждый символ Z' независимо представляет собой водород, гидроксильный алкил, меркаптоалкил, карбоксиалкил (или его амидную или эфирную производную, например, $-CH_2CONHCH_3$) или, по желанию, гидроксильный или меркаптозамещенный ацил, или представляет собой побочную цепь $((CHR_1)_aX^*)_cZ^*$ (где символ c принимает значения от 1 до 4, а символы X^* и Z^* представляют собой то же, что было определено для символов X и Z' , но не соответствуют какой-либо группе, содержащей группу X^* или Z^*) или две группы Z' вместе образующие мостиковую группу $((CHR_1)_aX^*)_c(CHR_1)_a$ или их соли).

Хотя в качестве хелантов могут использоваться полиамины, в особенности, линейные или циклические полиамины, такие как

этилендиамин, 1,4,7-триазациклононан и циклен, в общем случае более предпочтительными являются производные аминополикарбонксовой кислоты, в особенности, DTPA, EDTA и их производные и другие циклические и нециклические производные аминополикарбонксовой кислоты, что установлено в патентах WO-A-88/00557 и формулой XIV



где каждый символ R_1 независимо представляет собой водород или, по выбору, гидроксильную и/или алкоксильную алкильную группу или органическую побочную цепь, приспособленную для соединения с макромолекулой;

каждый символ Y независимо представляет собой группу X, SR_1 , OR_1 или $\text{N}(\text{R}_3)_2$;

символ E представляет собой группу $(\text{CHR}_2)_f (\text{X}'' (\text{CHR}_2)_f)_g$, где символ f представляет собой целое от 2 до 5, в предпочтительном варианте 2 или 3, символ g представляет собой нуль, 1 или 2, в предпочтительном варианте нуль или 1, причем, в тех случаях, когда g не является нулем, предпочтительно, чтобы f было равно 2;

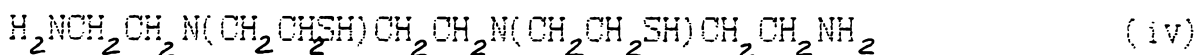
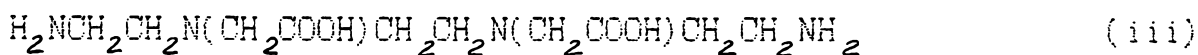
символ X'' представляет собой O, S или $(\text{CHR}_1)_d \text{Y}$, в предпочтительном варианте O или S;

каждый символ R_2 независимо представляет собой R_1 или, в том случае, когда атом углерода, к которому присоединена эта груп-

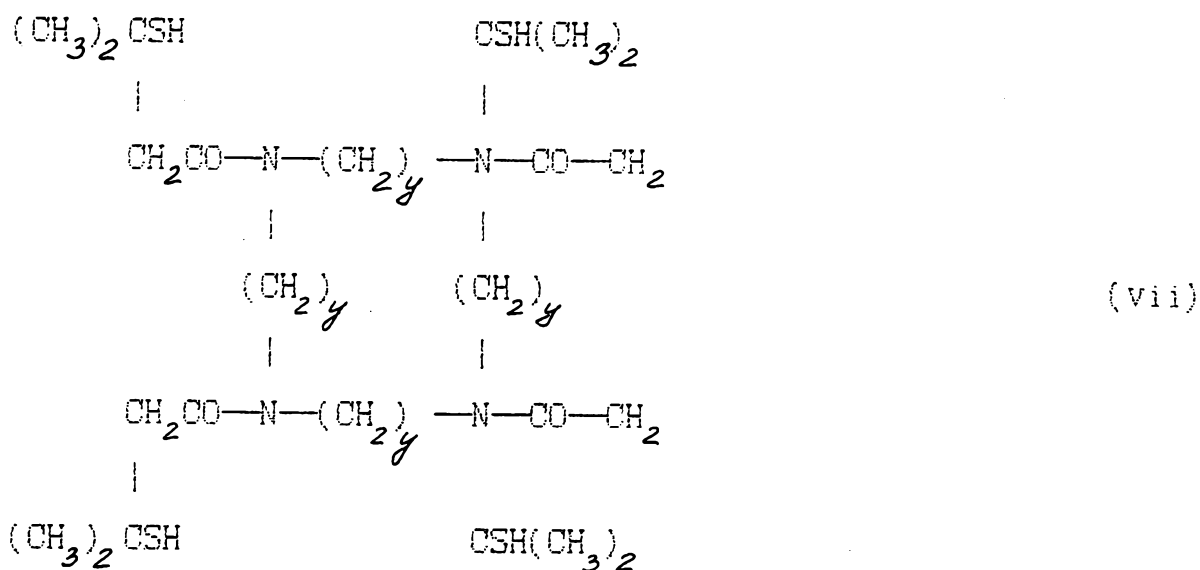
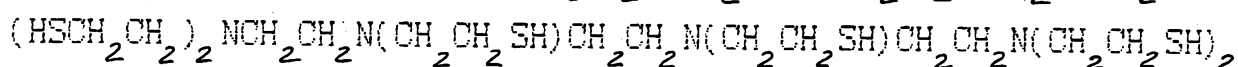
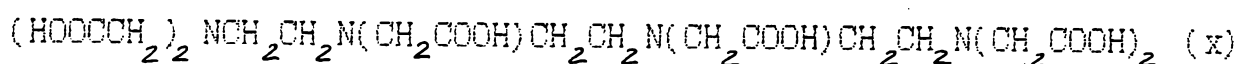
па, не связан с азотом, гидроксидом или двумя группами R_2 , в особенности, когда f равно 2, совместно с входящими атомами углерода может образовывать циклоалкильную группу, которая может замещаться гидроксидом или группами R_1 , и каждый символ R_3 независимо представляет собой группу R_1 или $N(R_3)_2$ представляет, в предпочтительном варианте, насыщенную гетероциклическую группу, состоящую предпочтительно из 5 или 6 кольцевых членов, которая в качестве следующего гетероатома может содержать азот или кислород и, которая может замещаться группами R_1 .

В хелантах, которым соответствует формула XIII или XIV, содержание атомов углерода в любом алкиловом остатке в предпочтительном варианте составляет 8, любая циклоалкильная группа в предпочтительном варианте представляет собой C_{3-8} -кольцо, в особенности, C_{5-7} -кольцо, и любая карбоксильная производная в предпочтительном варианте представляет собой группу $CON(R_3)_2$ или группу $CON(OH)R_1$.

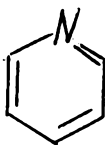
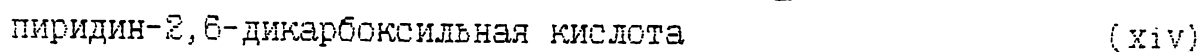
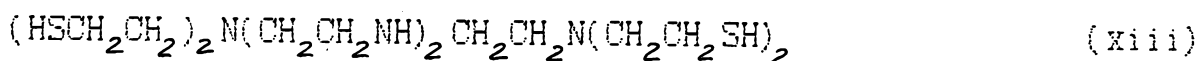
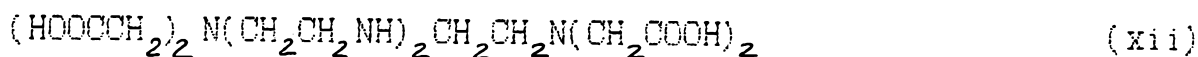
Примерами подходящих хелантов являются соединения, которым соответствуют формулы:



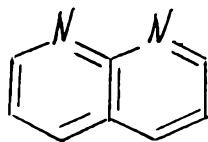
- 22 -

(где $y = 6, 7, 8, 9$ или 10 и $z = 0$ или 1)

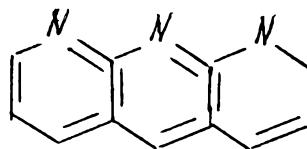
(xi)



(xvi)



(xvii)



(xviii)

тетра-N-алкил-этилендиамин

(xix)

пента-N-алкил-диэтилентриамин

(xx)

и фосфорные аналоги этих лигандов, основанных на азотных донорах.

Для многоядерных комплексов M_4B_4 , например, $W_4(\mu_3 B)_4^{4+}$ (где $B = S, Se, Te, O, N-R^{31}$ или $P-R^{31}$ (где R^{31} представляет собой подходящий заместитель, например, водород, арил (например, фенил), алкил и тому подобное)), особый интерес представляют хеланты, которым соответствуют формулы с (i) по (vii) (где $z = 1$; для комплексов M_3B_4 , например, $W_3(\mu_3 B')(\mu_2 B'')_3^{4+}$ (где B' и B'' представляют собой S, Se, Te, O, NR^{31} или PR^{31} , при условии, что в предпочтительном варианте B' представляет собой S), особый интерес представляют хеланты, которым соответствует формула (vii) (где $z = 0$) и формулы с (viii) по (xv); и для комплексов M_6B_8 , например, $W_6(\mu_3 S)_8$ особый интерес представляют хеланты, которым соответствуют формулы с (xvi) по (xx). Для комплексов M_2B_2 , например, $W_2O_2(\mu_2 O)_2^{2+}$, особый интерес представляют такие хеланты, как NTA, IDA, EDTA, HEDTA, DTPA, DTPA-BMA, HEDDA, TTDA, EDTA-BMA, TBEDDA, MEEDDA, TTNA, EDDA, ENPG, PDTA, CHDTA, HPDTA и триазациклонановая одноуксусная кислота, в особенности PDTA и EDTA.

Для многоядерных комплексов M_4B_4 и M_3B_4 особенно предпоч-

тительным является использование макроциклических хелантов, таких, например, которым соответствует формула (vii), поскольку в этом случае повышается стабильность раствора.

К особенно предпочтительным хелантам относятся циклен, EDTA, DTPA, DOTA, DOZA, HP-DOZA, 6-окса и 6-тиа аналоги ITPA и их амидов, например, DTPA-BMA и DTPA-BMO (6-карбоксиметил-3,9-бис(морфолинокарбонилметил)-3,6,9-триазаундекандиоиксовая кислота, хелат Gd (III), который иногда называется гадопенамидом).

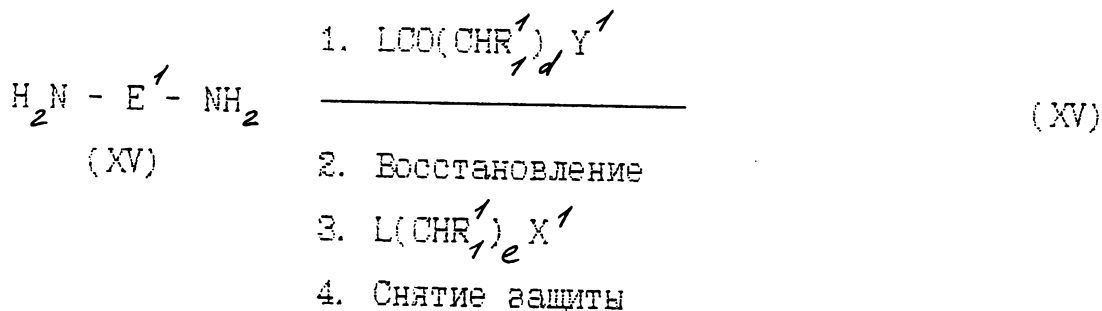
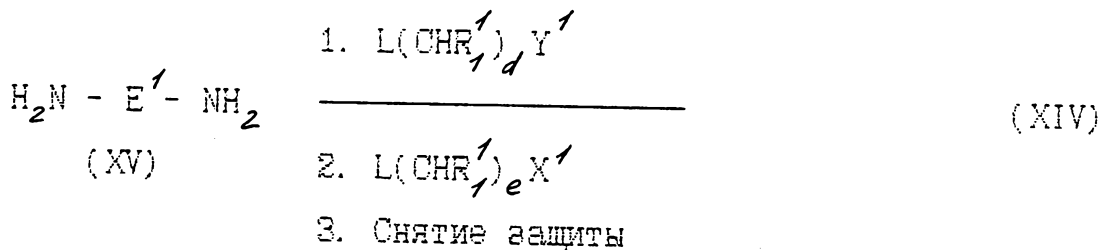
В тех случаях, когда хелант должен быть присоединен к макромолекуле, удобно, чтобы эта макромолекула могла проникать в ткань, орган или клетку, как, например, биомолекула, такая, как протеин, антитело или фрагмент антитела, или, в альтернативном варианте, чтобы эта макромолекула представляла собой биологически относительно инертный материал, такой как полисахарид или поли-сахарный спирт, например, декстран или крахмал. В литературе последнего времени, посвященной агентам, такие макромолекулы широко обсуждаются.

Хеланты, которым соответствуют формулы XIII и XIV, уже известны из литературы или могут быть получены способом, аналогичным тому, посредством которого получают известные хеланты. В общем, получение хелантов, которым соответствуют формулы XIII и XIV, может осуществляться одним из двух способов: дериватизацией полиамина или аминированием полифункциональных соединений. Дериватизация может быть выполнена за одну или несколько стадий, и вводимые группы могут подвергаться на промежуточных или конечных стадиях восстановлению или снятию защиты.

Так, например, начиная с линейного полиамина



(где E' представляет собой $(\text{CHR}_2)_f [\text{X}'' (\text{CHR}_2)_g]$ и X'' представляет собой O, S или NH), дериватизация может проходить по следующим схемам невосстановительных или восстановительных реакций:



где L представляет собой уходящую группу и R'_1 , Y' и X' могут быть защищены группами R_2Y и X.

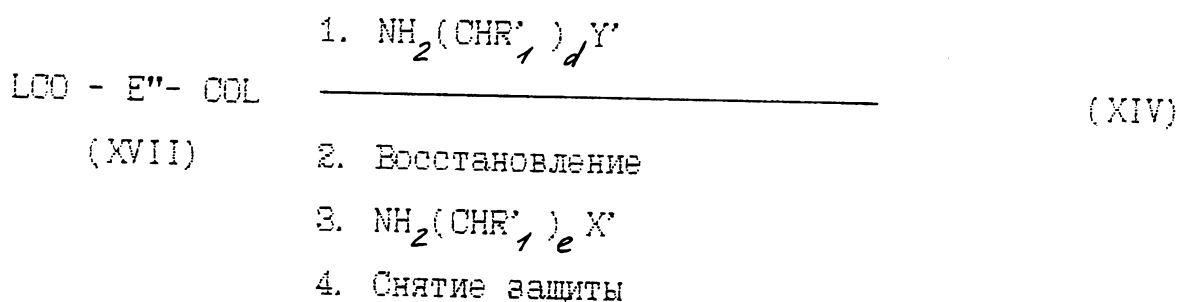
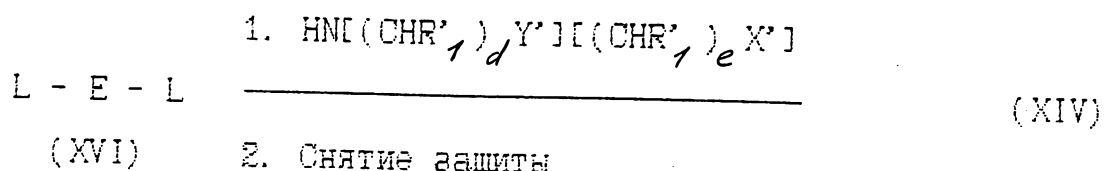
В альтернативном варианте двухфункциональный реагент, соответствующий формуле



или



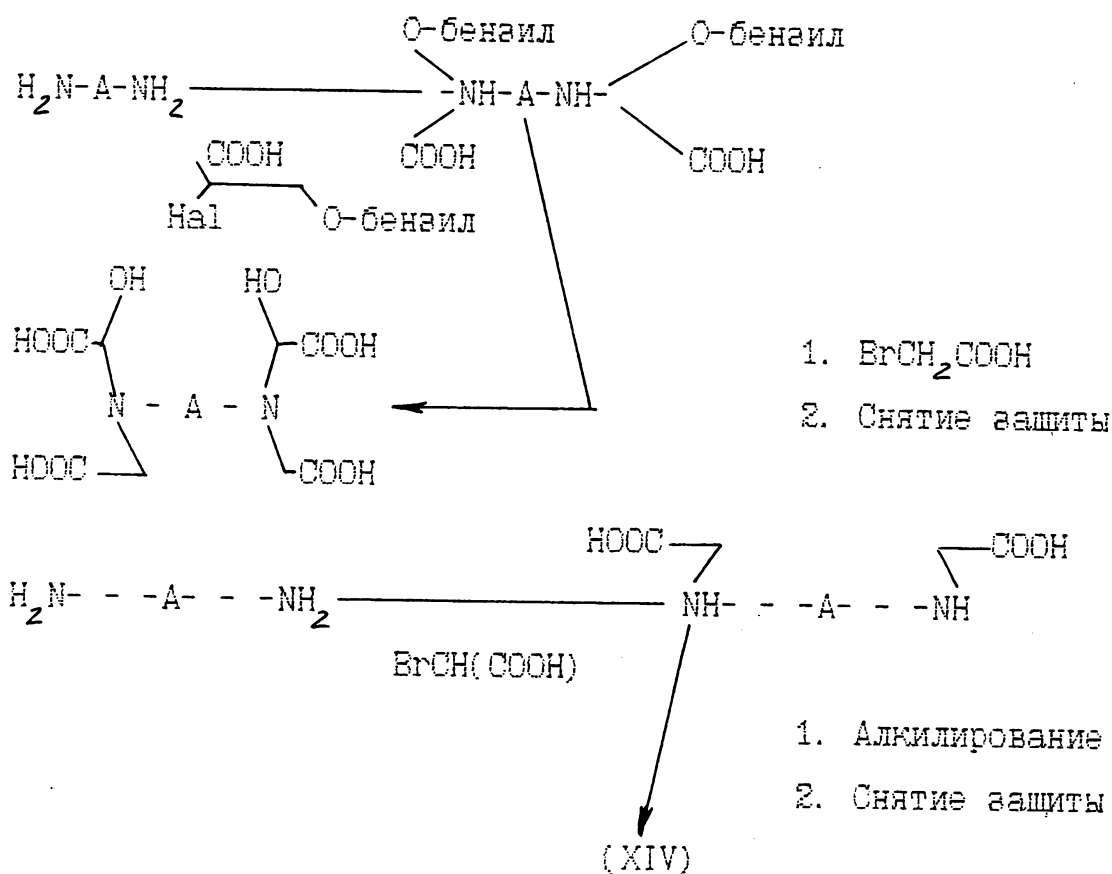
может быть аминирован в присутствии или в отсутствие шагов последовательного восстановления в соответствии с приведенными ниже схемами:



где E'' представляет собой $(\text{CHR}'_1)_{f-h} [\text{Z}'(\text{CHR}'_1)_i]_g [\text{Z}'(\text{CHR}'_1)_{f-i}]_j$ (где j представляет собой 0 или 1, h+j представляет собой 2, i представляет собой нуль или положительное целое, равное g-1) и L, R', Y' и X' являются такими, как определено в описании настоящего патента ранее.

Исходные полиаминовые материалы могут быть либо приобретены в виде готовых форм, либо получены с использованием обычных методов. Так, например, к готовым промышленным формам полиаминов относятся $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_{2-5} \text{NH}_2$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2 \text{O}(\text{CH}_2)_2 \text{NH}_2$, $\text{NH}_2 \text{CH}_2 \text{CHONCH}_2 \text{NH}_2$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2 \text{S}(\text{CH}_2)_2 \text{NH}_2$. Замещенные полиамины могут быть получены с использованием методов, аналогичных тем, которые описаны в патентах EP-A-287465 (Шеффер), WO-A-89/00557 (Берг), а также в работах BRECHBIEL ET AL. INORG. CHEM., 25: 2772 (1986), YEH ET AL. ANALITICAL BIOCHEM. 100: 152 (1979), OCTIE ET AL. LIEBIGS ANN. CHEM. (1977) 1344, KASINA ET AL. J. MED. CHEM. 29: 1933 (1986), BEDELL ET AL. INORG. CHEM. 21: 874 (1982), и так далее.

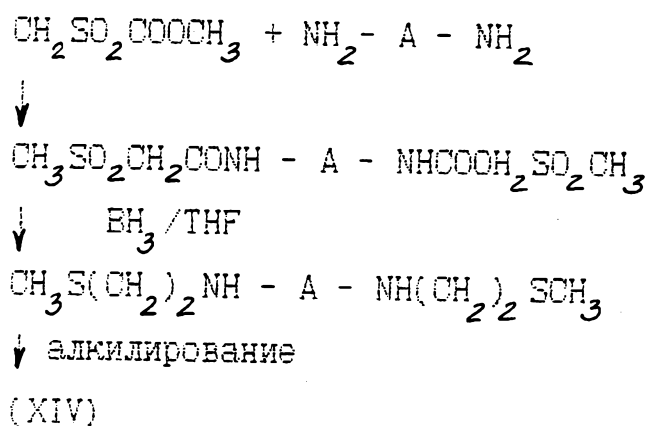
Дериватизация полиаминов может проходить в присутствии агентов алкилирования, например таких, которые описаны в патенте EP-A-230893 (Фельдер), например, $\text{HalCH}_2\text{COL}''$, $\text{HalCH}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{O}$ бензил или $\text{HalCH}(\text{COOH})_2$ (где символом Hal обозначен Cl или Br, а символ L'' представляет собой OH, N-алкил или N-алкил (например, NHCH_3 или $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) или $\text{HalCH}_2\text{Nалкил}_2$ (например, $\text{ClCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), в сопровождении, если это необходимо, снятия защиты с защищенных групп. К примерам таких схем относятся



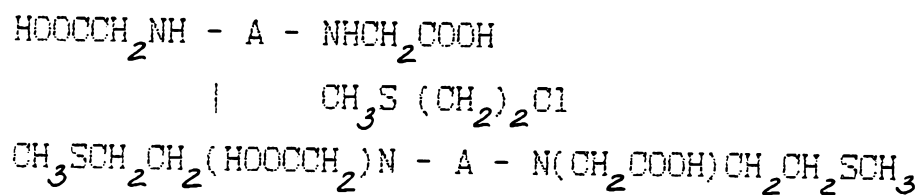
Селективное алкилирование аминов описано Нордлэндлером с соавторами в статьях TETR. LETT (1978) 4987 и J. ORG. CHEM. 49: 133 (1984), а также Аспинеллом с соавторами в работе JACS 63: 852 (1941). В литературе описаны и многие другие способы

дериватизации.

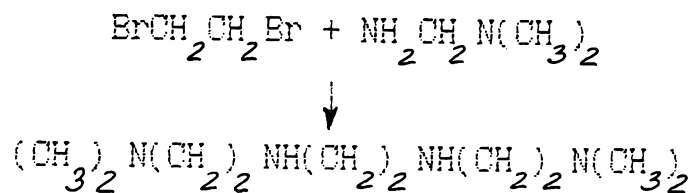
Осуждавшаяся выше восстановительная процедура может быть реализована посредством такой же или аналогичной реакции полиаминов с альдегидом, карбоксилем или с соединениями, которые являются производными карбоксилов, в сопровождении восстановления аминных карбонильных групп с использованием, например, цианоборогидрида натрия или диборана, например, по приведенной ниже схеме



Получающиеся в результате тиоэфиры с таким же успехом могут быть получены и посредством реакции реагента аминокарбоксильной кислоты с хлоралкилсульфидом, например,



Как упоминалось выше, хеланты, которым соответствует формула (XIV), могут быть также получены путем аминирования полифункциональных реагентов. Один пример такой процедуры приводится Хюбером с соавторами, J. CHEM. SOC. CHEM. COMM. (1989) 879, то есть

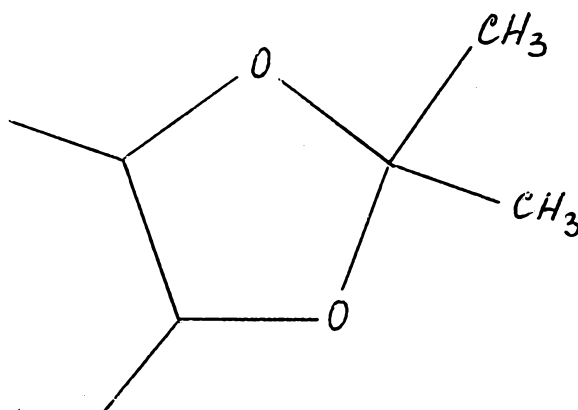


Получающийся в результате полиамин далее может быть преобразован в соединение с формулой XIV посредством реакции с HOSCH_2CN в сопровождении гидролиза. Множество других многогалогидных и аминовых соединений, пригодных для использования в таких реакциях, изготавливаются в промышленности или могут быть получены описанными в книгах методами.

Аналогичным образом, многофункциональные кислоты, после активации кислых групп, могут быть использованы в реакции с подходящими аминами, если это необходимо; продуктом восстановления амида и алкилирования будут хеланты, соответствующие формуле XIV. К возможным для использования выпускаемым промышленностью многофункциональным кислотам относится, например,



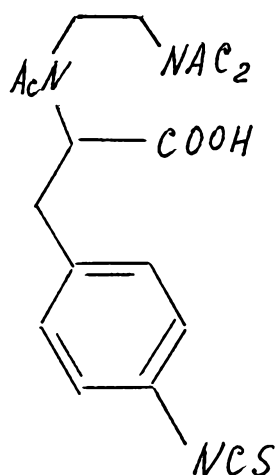
где V представляет собой $-\text{CHONCH}_2-$, $-(\text{CHON})_2-$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ или



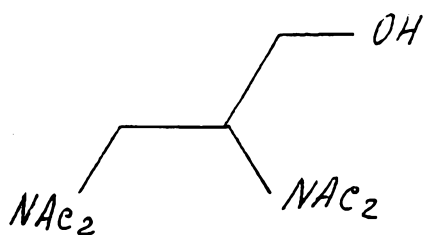
Для того, чтобы присоединить хелант к макромолекуле, например, протеина или углевода, его можно оснастить реактивной побочной цепью как, например, описано Мearсом с соавторами,

ANAL BIOCHEM 142: 68 (1984), и так далее. В альтернативном варианте подсоединение может быть достигнуто, например, с использованием методов, разработанных фирмой "Салютар Инк" (смотрите, например, патент WO-A-90/12050 и работу Сивинга с соавторами, BIOCONJUGATE CHEM 1: 65 - 71 (1990)) или с использованием методов Креджарека с соавторами, BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMM 77: 881 (1977), основанных на смешанных ангидридах или циклических ангидридах, что описывается также в работе Хнатовича с соавторами, SCIENCE 220: 613 (1983), а также в других работах. Присоединение хеланта возможно либо непосредственно к макромолекуле, либо, что является предпочтительным, к промежуточному полимеру, например, к поли-L-лизину или полиэтилен-имину, к которым можно присоединить множество хелантов, как, например, описано в немецком патенте EP-A-331616.

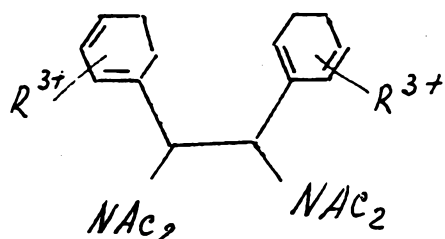
В имеющейся литературе предлагаются следующие хеланты, которые могут быть присоединены к макромолекулам:



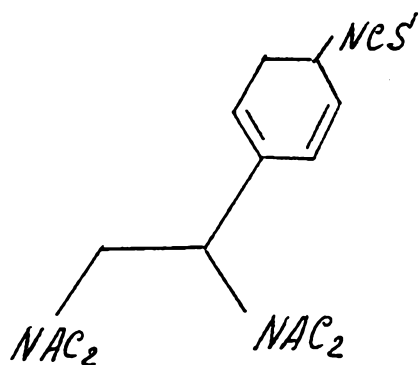
(Вестерберг с соавторами, J. MED. CHEM 32: 736 (1989))
(Ac = CH₂COOH)



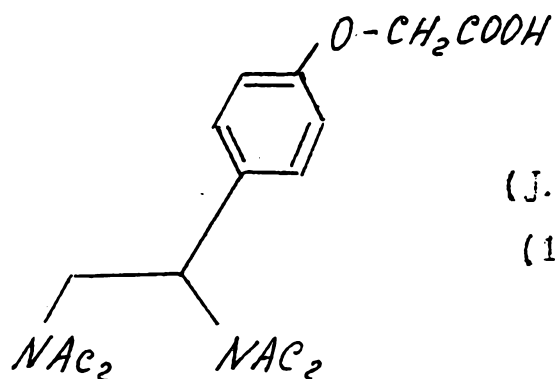
(Хернандеа с соавторами,
AM. QUIM. SER. B. 83:
172 (1987))



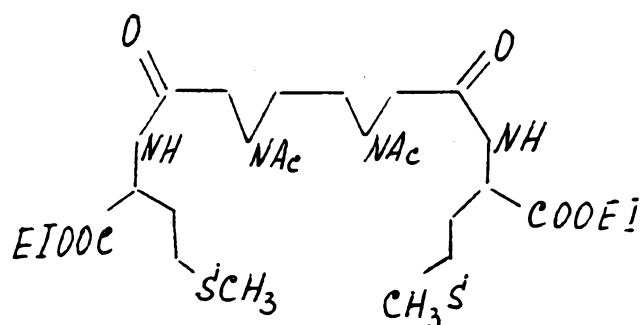
(Фупанк с соавторами, GLAS.
HEM. TECHNOL. BOSNE
HERCEGOVINE (1070) 71)
($R^+ = NO_2, OH$)



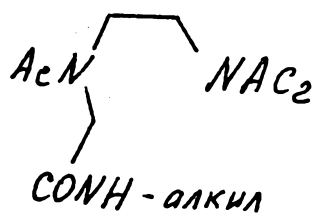
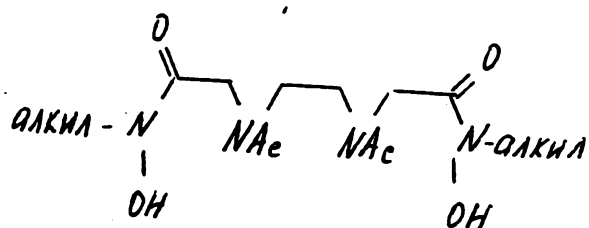
(Патент EF-A-217577 (Фринке))

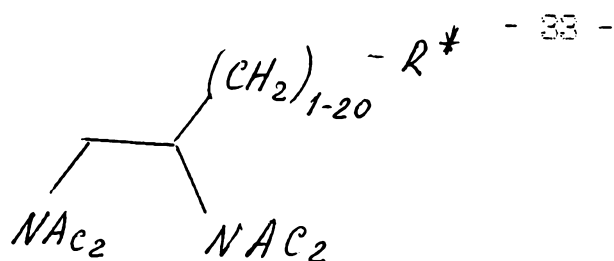


(J. RADIOD. CHEM. 53: 327
(1979))



(Бульман с соавторами, INORG.
CHEM. 26: 2183 (1987))

(JACS 59: S + D 10 (1982))(Туровский с соавторами,
INORG. CHEM. 27: 474 (1988))



(Патент США -A-4632519

(Варшавский))

 $(R^+ = COOH, NH_2, CHO)$

Три-тиолы тридентата Хольмана с соавторами (смотрите JACS 112: 8015 - 8023 (1990) и JACS 110: 2484 -- 2494 (1988)) также заслуживает особенного внимания, в особенности, с точки зрения комплексования тетраядерных кластеров.

Многоядерные комплексы, используемые в соответствии с настоящим изобретением, могут быть получены предложенными в литературе или аналогичными им методами. В частности, новые комплексы могут быть получены из известных комплексов путем взаимного обмена лигандами.

Так, например, как упоминалось выше, для многоядерных соединений, основанных на вольфраме, в качестве исходного материала может быть использован оксалатвольфрабат (V), и посредством реакций по обмену лигандами с кальциевыми хелатами аминополикарбоксильной кислоты может быть осажден оксалат кальция. При этом особенно подходящими являются методы хроматографической изоляции и очистки, предложенные Икари.

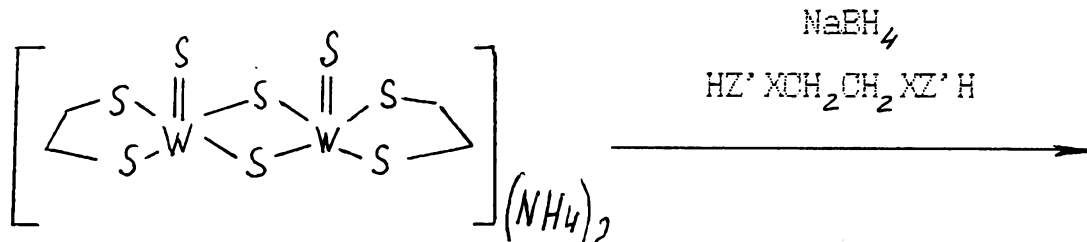
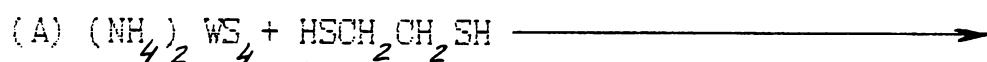
Можно избежать получения промежуточного оксалата, если воспользоваться другими известными в литературе методами, например, методом электрохимического восстановления, предложенного Баба с соавторами, MEM. FAC. TECH. TOKYO METROPOLITAN UNIV. 32: 3207 (1982).

К другим, заслуживающим особого внимания, способам получения относится окисление комплексов вольфрамата с добавлением

необходимого хеланта/комплексанта, предложенное Чаудхури, и восстановление вольфрамов с использованием восстановителей и хеланта/комплексанта (который может обладать окислительными или восстановительными свойствами), как предлагалось Логано с соавторами, POLIHEDRON 31: 25 - 29 (1984).

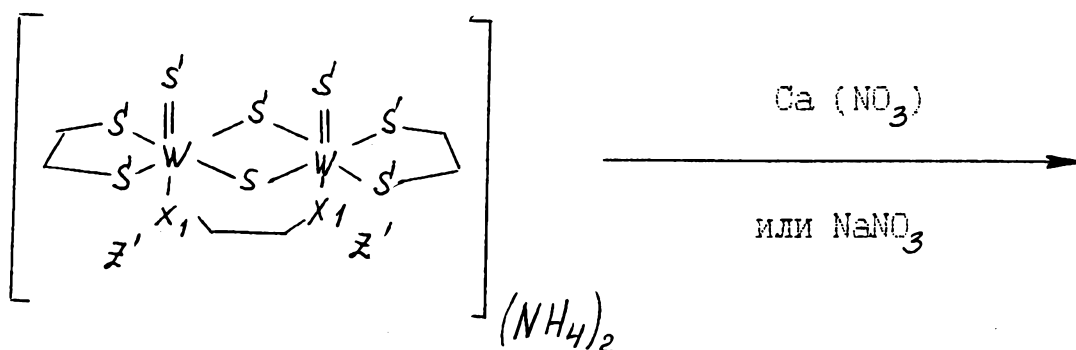
Другие примеры синтетических корней, посредством которых могут быть получены многоядерные комплексы, используемые в соответствии с настоящим изобретением, включают:

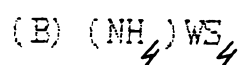
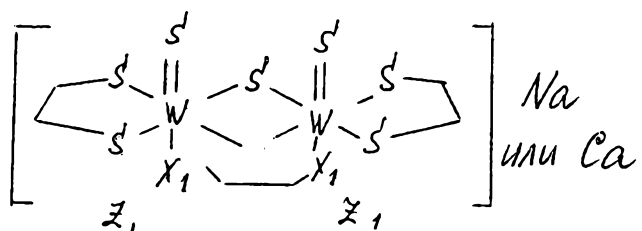
DMF



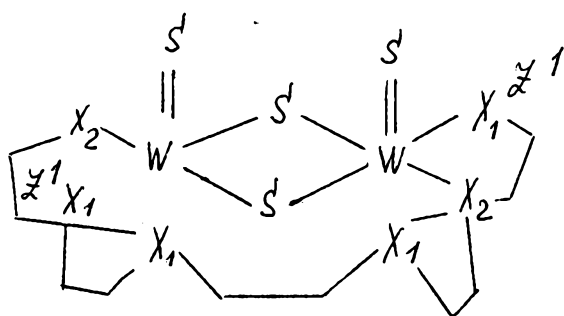
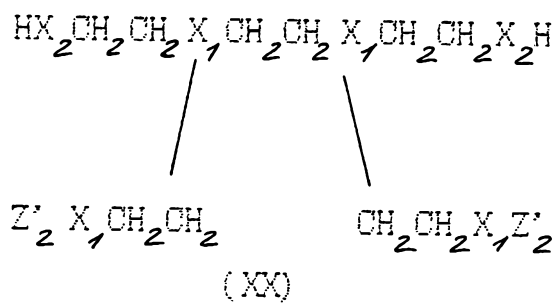
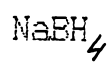
(XXIV)

(где $X_1 = N$ или F и $Z' = H$ или алкил)

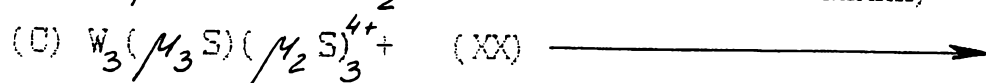


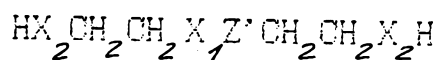
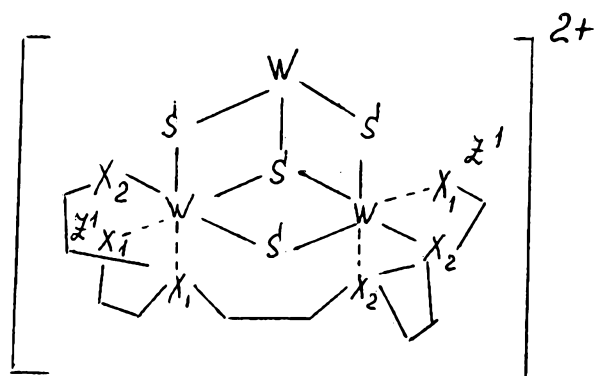


DMF

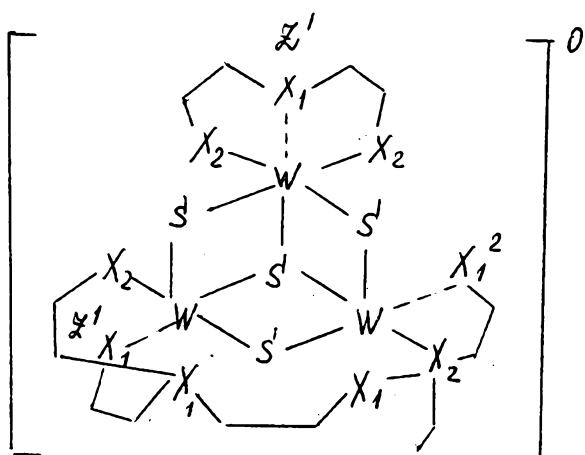


(где $X_1 = \text{N}$ или P , $X_2 = \text{O}$ или S и $Z' = \text{H}$ или алкил)





(где X_1 , X_2 и Z' имеют такие же значения, что и в приведенном выше пункте (A))

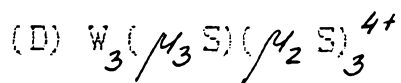


(XXIII)

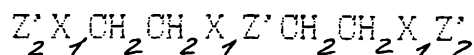
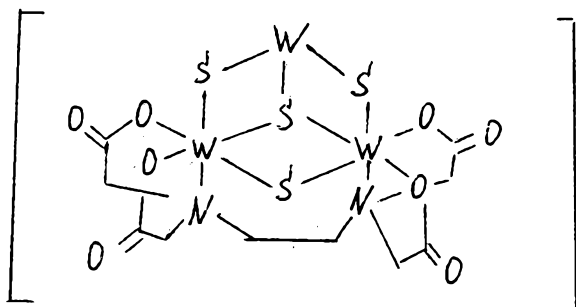
Триядерные водные комплексы молибдена и вольфрама $[\text{M}_3(\mu_3\text{V})(\mu_2\text{V})_3(\text{H}_2\text{O})_9]^{4+}$, где М представляет собой Мо и В представляет собой О или S, могут быть получены с использованием известных в литературе методов.

Координированные молекулы воды в этих комплексах с легкостью могут быть замещены хелантами, которым соответствуют формулы с XVI по XX, в целях уменьшения токсичности. Для полу-

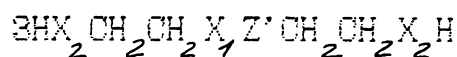
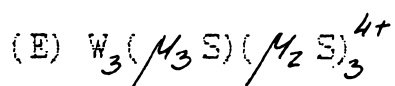
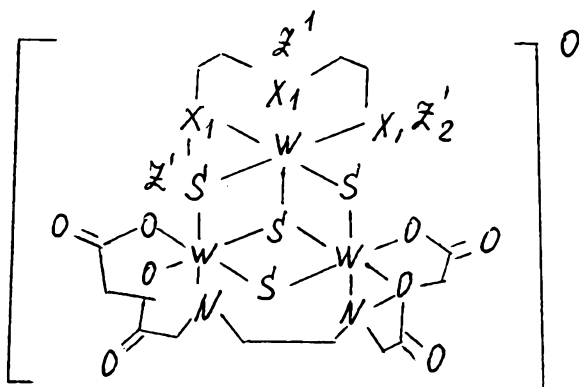
чения ионных или неионных комплексов могут быть использованы комбинации с одним или смешанными лигандами.



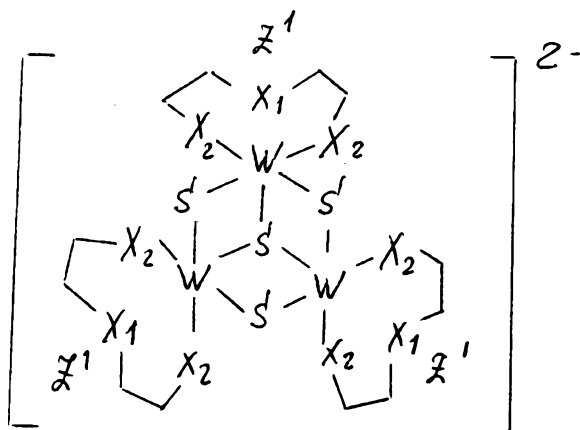
+ EDTA $\longrightarrow$

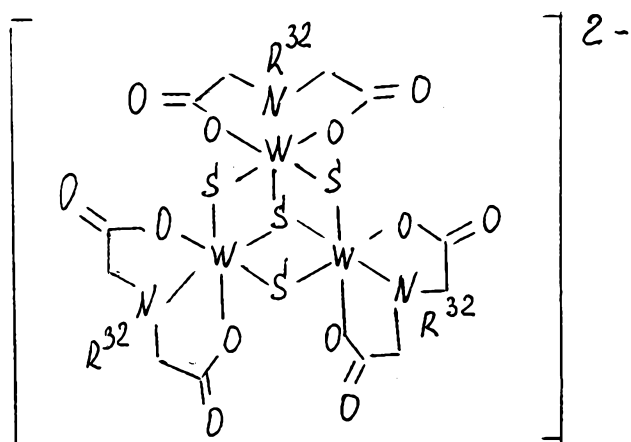
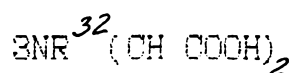
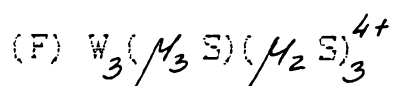


(где X_1 и Z' представляют собой то же, что и в приведенном выше пункте (A))

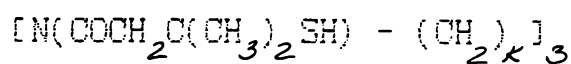
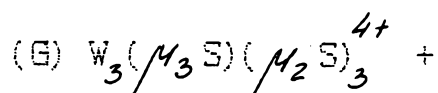


(где Z' , X_1 и X_2 представляют собой то же, что и в приведенном выше пункте (A))

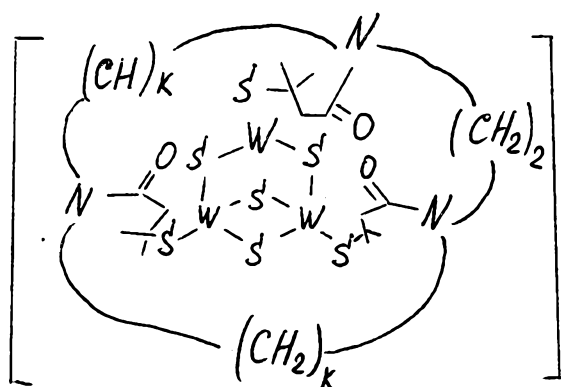




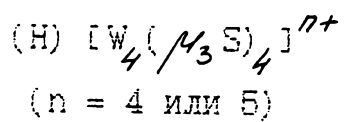
$R^{32} = H, \text{ алкил, фенил и тому подобное}$



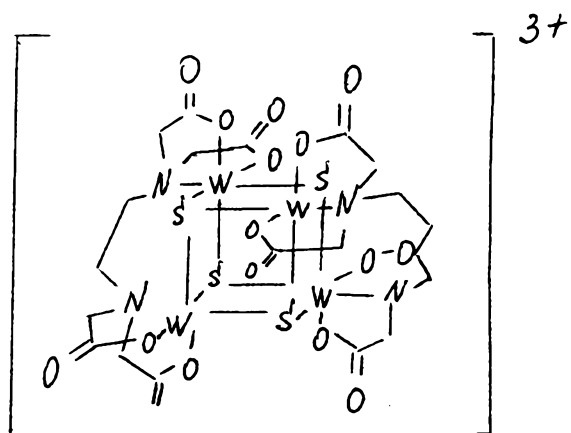
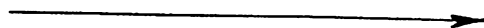
(k = от 6 до 10)



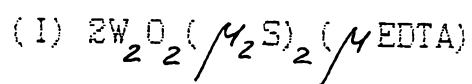
В целях уменьшения токсичности, координированные молекулы воды в тетраядерных водных комплексах могут быть замещены лигандами, такими, например, как хеланты, которым соответствуют формулы с i по vii. Отобранные примеры показываются ниже.



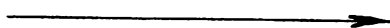
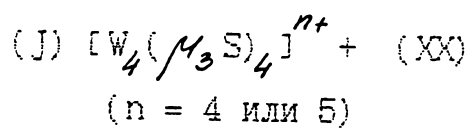
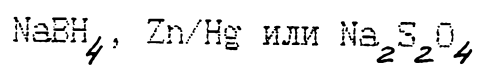
2 EDTA



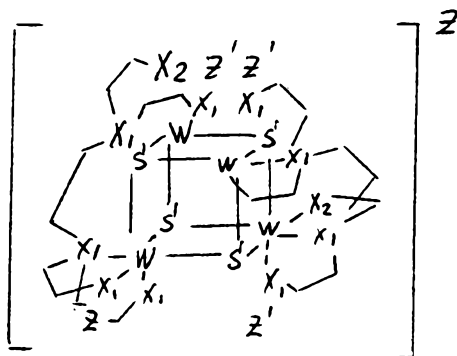
(XXI)

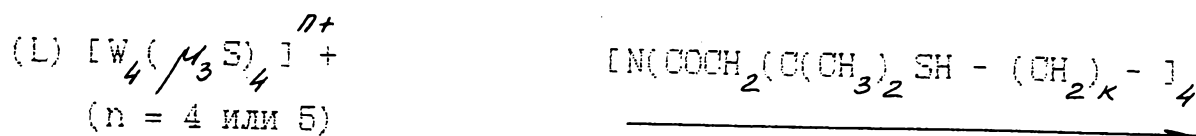
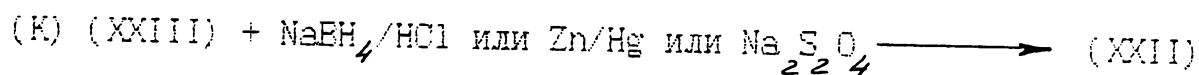


(XXI)

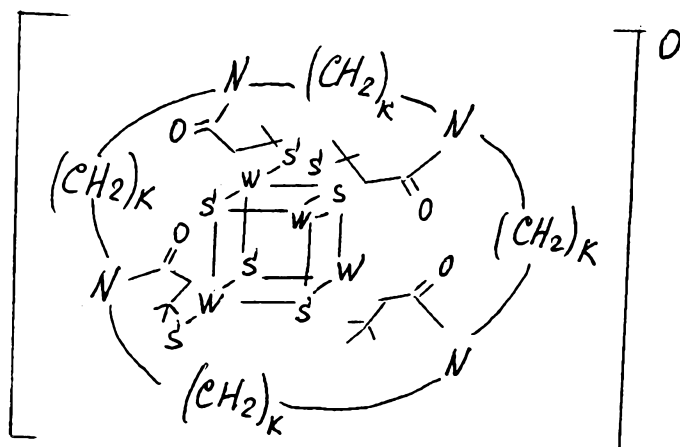


(XXII)





(где K = от 6 до 10)



Тетраядерные водные комплексы $(M_4(\mu_3 B)_4(H_2O)_{12})^{n+}$, основанные на молибдене и вольфраме (где $M = W$ или Mo , $B = S$ или Se и $n = 4$ или 5), могут быть получены путем разнообразных химических и электрохимических процедур. Тетраядерные вольфрамовые комплексы могут быть также получены путем восстановления биядерных комплексов с использованием таких, например, восстановителей, как $NaBH_4$, $Na_2S_2O_4$ и Zn/Hg амальгама и соединение, соответствующее формуле XXIV, путем фото-иррадиации гексакарбонила вольфрама и сульфида натрия в метаноле, или смеси триядерного комплекса и гексакарбонила вольфрама в метаноле, или реакции триядерного комплекса и аквоина $W(III)$ в восстановительных условиях при нагревании или фото-иррадиации.

Для назначения человеку или животному, многоядерные комплексы можно формулировать с фармацевтическими или ветеринарными носителями или эксципиентами. Контрастные среды, являющиеся предметом настоящего изобретения, могут содержать фармацевтические или ветеринарные средства формулирования, например, стабилизаторы, антиокислители, агенты, регулирующие осмолярность, буферы, агенты, регулирующие рН, агенты, регулирующие вязкость, придающие цвет и запах. Они могут находиться в форме, пригодной для парантерального или энтерального назначения, например, для инъекций, вливаний или введения непосредственно в полость тела, сообщаящуюся с внешней средой, например, желудочно-интестинальный тракт, мочевой пузырь или матку. Таким образом, контрастные среды, являющиеся предметом настоящего изобретения, могут назначаться в разнообразных фармацевтически приемлемых формах, то есть в таблетках, в таблетках в оболочке, капсулах, порошках, растворах, суспензиях, дисперсиях, сиропах, суппозиториях и тому подобное; однако предпочтительным является использование с физиологически приемлемым носителем, например, с водой для инъекций. Если среда формулируется для парантерального введения, то среда-носитель, в которой содержится многоядерный комплекс, в предпочтительном варианте должна быть изотонической или несколько гипертонической. Более того, среды, предназначенные для парантерального введения, в предпочтительном варианте должны содержать небольшое количество, например, от 0,01 до 10 молярных процентов, многоядерного комплекса свободных хелантов или слабых хелатных комплексов с физиологически допустимыми хелатированными ионами (например,

Ca^{2+}); с успехом могут также использоваться небольшие добавки солей натрия или кальция.

В тех случаях, когда контрастные среды используются в рентгеновской диагностике, содержание тяжелых атомов в средах, являющихся предметом настоящего изобретения, должно составлять от 1 миллимоль/л до 5 моль/л, в предпочтительном варианте, от 0,1 до 2 моль/л. Для обеспечения адекватного контраста будут достаточными дозировки от 0,5 до 1,5 миллимоль/кг, хотя обычно, более предпочтительными являются дозировки от 0,8 до 1,2 миллимоль/кг.

В сцинтиграфической диагностике, дозировки радиоактивных элементов обычно являются более низкими.

Таким образом, резюмируя выше сказанное, настоящее изобретение обеспечивает исключительно эффективные средства, посредством которых может быть повышена эффективность контрастных сред путем увеличения относительной доли молекулярного объема, занимаемого тяжелым или парамагнитным атомом, усиливающим контрастность. В частности, для рентгеновских контрастных сред, в настоящем изобретении предлагается эффективное использование атомов с более высоким значением К-края поглощения по сравнению с йодом, присутствующим в известных ныне рентгеновских контрастных средах.

Далее настоящее изобретение будет проиллюстрировано рядом примеров, который не является исчерпывающим (все соотношения и процентные содержания являются весовыми, и все значения температуры приводятся в градусах по шкале Цельсия, если не сделано специальных оговорок).

Пример 1.

Бис(μ -оксо)(μ -этилендиаминотетраацето-N,N')бис-(оксо-вольфрамат(V)), динатриевая соль $\text{Na}_2[\text{W}_2\text{O}_2(\mu_2\text{O})_2(\mu_2\text{EDTA})]$

Альтернативный вариант А:

Калиевую соль (37 г, 65 ммоль) оксаладного комплекса вольфрама (V) (приготовленного в соответствии с работой Колленберга, ANORG. ALLG. CHEM. 102: 247 -276 (1918)), уксуснокислый натрий (60 г, 441 ммоль) и этилендиаминтетрауксусную кислоту (10 г, 34 ммоль) растворяют в свободной от кислорода воде (800 мл) и нагревают до 80-90°C в токе азота. Добавляют, перемешивая, дегазированный теплый раствор ацетата кальция (1М, 150 мл), и смеси дают возможность охладиться. После отфильтровывания осадка добавляют дегазированный раствор ацетата бария (1М, 40 мл). Отфильтровывают небольшое количество свежего осадка, и фильтрат концентрируют в вакууме. Собирают осадок на фильтре, промывают водой и высушивают. Этот материал (18,1 г, 21 ммоль бариевый комплекс) растворяют в теплой свободной от кислорода воде (2000 мл) и добавляют раствор сульфата натрия (1М, 25 мл). Дают возможность смеси охладиться, фильтруют и концентрируют до сухого состояния. Остаток пропитывают водой (50 мл) и осаждают путем последовательного добавления этанола.

Выход продукта: 15,17 г (50%) натриевой соли вольфрам-EDTA комплекса.

После очистки 10 г посредством жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД) получают соединения, обозначенные в заголовках примеров 1 (3 г) и 2 (4,25 г).

Данные протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) соответствуют работе Икари с соавторами, INORG. CHEM. 28: 1248 - 1254 (1989).

Альтернативный вариант В:

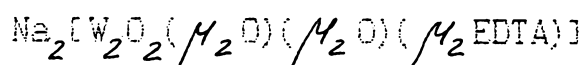
Калиевую соль (0,10 г, 0,062 ммоль) оксаладного комплекса вольфрама (V) (приготовленного в соответствии со способом Баба с соавторами, MEM. FAC. TECH. TOKYO METROPOLITAN UNIV. 32: 3207 - 3220 (1982), этилендиаминтетрауксусную кислоту (0,028 г, 0,124 ммоль) и уксуснокислый натрий (0,021 г, 0,25 ммоль) растворяют в токе азота в свободной от кислорода воде (1,5 мл) и нагревают до 100°C. Добавляют дигидрат хлорида кальция (0,046 г, 0,31 ммоль), растворенный в свободной от кислорода воде (2 мл), и смеси дают возможность охладиться. После отфильтровывания осадка добавляют гидроксид бария (0,043 г, 0,136 ммоль), растворенную в воде (2 мл), при pH 4 (уксусная кислота). Смесь концентрируют в вакууме до почти сухого состояния, увлажняют двумя каплями воды и высушивают в вакууме в условиях P_2O_5 .

Выход продукта: 0,044 г (21%) бариевой соли комплекса.

Полученный продукт растворяют в воде (20 мл) с нагреванием, добавляют сульфат натрия (0,017 г, 0,05 ммоль), растворенный в воде (2 мл), и посредством центрифугирования удаляют осадок. Концентрация прозрачного раствора до сухого состояния количественно дает соединение, озаглавленное в заголовке. По данным ЖХВД-анализа полученный продукт идентичен продукту, получаемому в альтернативном варианте А.

Пример 2.

(μ -этилендиаминотетраацето-N,N')(μ -оксо)(μ -сульфидо)бис
(оксвольфрамат(V)), динатриевая соль



Калиевую соль (37 г, 65 ммоль) оксалатного комплекса вольфрама (V) (приготовленного в соответствии с работой Колленберга, Z. ANORG. ALLG. CHEM. 102: 247 - 276 (1918)), уксуснокислый натрий (60 г, 441 ммоль) и этилендиаминтетрауксусную кислоту (10 г, 34 ммоль) растворяют в свободной от кислорода воде (80 мл) и нагревают до 80-90°C в токе азота. Добавляют, перемешивая, дегазированный теплый раствор ацетата кальция (150 мл), и дают смеси возможность охладиться. После отфильтровывания осадка добавляют дегазированный 1М раствор ацетата бария (40 мл). Небольшое количество свежего осадка отфильтровывают, и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток собирают на фильтре, промывают водой и высушивают.

Полученный материал (18,1 г, 21 ммоль барий-комплекс) растворяют в свободной от кислорода воде (2000 мл) и добавляют раствор 1М сульфата натрия (25 мл). Смеси дают возможность охладиться, фильтруют и концентрируют до сухого состояния. Остаток разбавляют водой (50 мл) и осаждают посредством последовательного добавления этанола.

Выход продукта: 15,17 г 30% натриевой соли вольфрам-EDTA комплекса.

После очистки 10 г сырого материала посредством жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД) получается 4,25 г соединения, оаначенного в заголовке.

Результаты анализа методом протонного ЯМР соответствуют

данным Икари с соавторами, INORG. CHEM 28: 447 - 451 (1989).

Пример 3.

Бис(μ -сульфидо)(μ -этилендиаминотетраацето-N,N')бис(оксо-вольфрамат(V)), динатриевая соль $\text{Na}_2[\text{W}_2\text{O}_{12}(\mu_2\text{S})_2(\mu_2\text{EDTA})]$

Альтернативный вариант А:

Означенное в заголовке соединение получают и очищают в соответствии со способом Шихахара с соавторами, 37th NAT. CONF. COORD. CHEM., TOKYO, ABSTR. IAP06.

Альтернативный вариант В:

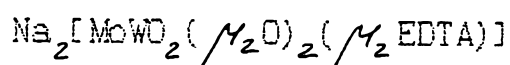
В 20 мл воды растворяют 1 г $(\text{NH}_4)_2\text{WS}_4$ (2,87 ммоль) до получения желтой суспензии. К желтой суспензии добавляют 1 г NaBH на глиноземе или 10 мл 6M HCl. Получают темно-коричневую суспензию, которую затем нагревают при температуре 120°C в токе кислорода в течение 15 минут. После охлаждения получающейся в результате смеси до температуры окружающей среды, посредством фильтрации отделяют твердое тело зеленого цвета. Красно-коричневый фильтрат обрабатывают 0,6 г Na_4EDTA . После того, как значение pH смеси достигает 1,2, ее прогревают при температуре 100°C в течение часа. За время нагревания наблюдают некоторое количество осадка. После удаления посредством фильтрации твердого тела, желто-оранжевый фильтрат охлаждают и оставляют при температуре окружающей среды в течение 4 дней, до получения оранжевых кристаллов. Кристаллы промывают в небольшом количестве метанола и затем высушивают на воздухе. Выход продукта составляет 0,20 г.

Данные масс-спектрометрического анализа этого продукта показывают молекулярные ионы при 791 и 753, отвечающие массам

соединений $K[W_2O_2S_2(EDTA)]$ и $[W_2S_2O_2(EDTA)]+H$ соответственно. Сигналы протонного ядерно-магнитного резонанса в D_2O фиксируются при 2,54 ppm (синглет, 4H), 3,14 ppm (дублет, 2H, $J=16,4$ герц), 3,40 ppm (дублет, 2H, $J=17,0$ герц) и 3,52 ppm (дублет, 4H, $J=17,1$ герц).

Пример 4.

Бис(μ -оксо)(μ -этилендиаминотетраацето-N,N') (оксомолибден(V)) (оксовольфрамат(V)), дунатриевая соль



Означенное в заголовке соединение готовят и очищают в соответствии со способом Икари с соавторами, INORG. CHEM. 28: 1248 - 1254 (1989).

Пример 5.

Приготовление раствора, содержащего дунатриевую соль бис(μ -оксо)(μ -этилендиаминотетраацето-N,N') бис(оксовольфрамата(V)).

Соль из примера 1 (2,95 г, 3,85 ммоль) растворяют в воде (18 мл) и путем осторожного добавления 1M гидроокиси натрия доводят значение pH до 7. После добавления 20 мл воды раствор пропускают через стерильный фильтр толщиной 0,22 мкм и размещают по четырем ампулам емкостью 5 мл. Значение LD_{50} в мышках составляет 10-14 ммоль/кг.

Пример 6.

Приготовление раствора, содержащего дунатриевую соль (μ -этилендиаминотетраацето-N,N') (μ -оксо)(μ -сульфидо) бис(оксовольфрамата(V)).

Соль из примера 2 (2,66 г, 3,40 ммоль) растворяют в воде

(17 мл) и посредством осторожного добавления 1М гидроокиси натрия доводят значение pH до 7. Раствор пропускают через фильтр толщиной 0,45 мкм и распределяют по четырем ампулам емкостью 5 мл.

Получающийся в результате раствор содержит 0,19 ммоль динатриевой соли (μ -этилендиаминотетраацето-N,N')(μ -оксо)(μ -сульфидо)бис оксовольфрамата (V)) на мл.

Значение LD₅₀ в мышах приблизительно составляет 10 ммоль/кг.

Пример 7.

Приготовление раствора, содержащего динатриевую соль бис(μ -сульфидо)(μ -этилендиаминотетраацето-N,N')бис(оксовольфрамата(V)).

Соль из примера 3 (2,00 г, 2,5 ммоль) растворяют в воде (12,5 мл) и путем осторожного добавления 1М гидроокиси натрия доводят значение pH до 7. Раствор фильтруют в три ампулы по 5 мл.

Пример 8.

Приготовление раствора, содержащего динатриевую соль бис(μ -оксо)(μ -этилендиаминотетраацето-N,N') (оксомолибдена(V))(оксовольфрамата(V)).

Соль из примера 4 (2,00 г, 2,95 ммоль) растворяют в воде (14,7 мл) и путем осторожного добавления 1М гидроокиси натрия доводят значение pH до 7. Раствор фильтруют в три ампулы по 5 мл.

Пример 9.

Бис-(μ -оксо)(μ -N,N'-пропилендиаминотетраацето)бис

(оксовольфрамат(V)), бариевая соль $\text{Ba}[\text{W}_2\text{O}_2(\text{C}_4\text{H}_2\text{O})_2(\text{C}_4\text{H}_2\text{PDTA})]$

Соль калия (1,61 г, 1 ммоль) оксаладного комплекса вольфрама (V), приготовленного в соответствии со способом Баба с соавторами, MEM. FAC. TECH. TOKYO METROPOLITAN UNIV. 32: 3207 - 3220 (1982), и 1,2-диаминопропан-N,N,N',N'-тетрауксусную кислоту (0,612 г, 2 ммоль) растворяют в токе азота в смеси, состоящей из 50 мл свободной от кислорода воды и натриевого ацетат-раствора (1М, 8 мл) и нагревают до температуры 100°C. Добавляют с перемешиванием ацетат-раствор кальция (1М, 10 мл), и дают смеси возможность охладиться. После отфильтровывания осадка добавляют ацетат-раствор бария (1М, 2 мл), и, по каплям добавляя этанол, осаждают соединение, озаглавленное в заголовке. Его собирают на фильтре, промывают 50% водным метанолом и высушивают в вакууме при температуре 40°C.

Выход продукта: 0,413 г (43%) пентагидрата.

Пример 10.

Бис-(μ -оксо)(μ -N,N'-пропилендиаминотетраацето)бис
(оксовольфрамат(V)), натриевая соль $\text{Na}[\text{W}_2\text{O}_2(\text{C}_4\text{H}_2\text{O})_2(\text{C}_4\text{H}_2\text{PDTA})]$

Озаглавленное в заголовке соединение готовят путем растворения бариевой соли примера 9 в темной воде. После добавления стехиометрического количества 1М раствора сульфата натрия смеси дают возможность охладиться, после чего ее фильтруют и фильтрат концентрируют до сухого состояния.

Пример 11.

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

Озаглавленное в заголовке соединение готовят с использованием несколько модифицированного варианта процедуры, описанной в

работе JACS 108: 2757 - 2758 (1986).

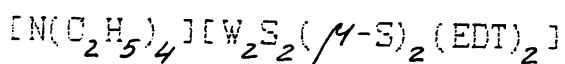
3 г $(\text{NH}_4)_2\text{WS}_4$ (8,62 ммоль) растворяют в 75 мл воды до получения желтого раствора. К раствору вольфрама добавляют либо 3 г NaBH_4 , либо 30 концентрированной соляной кислоты. По мере добавления этих соединений наблюдается немедленное изменение цвета с желтого на темно-коричневый. Получающуюся в результате коричневую суспензию нагревают при температуре 100°C в течение 2 часов. После охлаждения смесь фильтруют для удаления темно-коричневого твердого тела и получения коричневого фильтрата. Коричневый раствор помещают в колонку G-15 "Сепхадекс", в результате чего образуется коричневая полоса в верхней части колонки. После окисления коричневой полосы на воздухе в течение пяти дней ее элюируют 2М раствором HCl . Вторую фракцию пурпурного цвета ($\lambda_{\text{max}} = 570 \text{ нм}$ и 320 нм) собирают и испаряют до сухого состояния в условиях высокого вакуума при температуре $36-40^\circ\text{C}$, в результате чего получается твердое тело темно-зеленого цвета. Продукт промывают ацетоном и высушивают на воздухе. Выход продукта составляет 0,506 г (0,62 ммоль, 22%).

Данные масс-спектрального анализа в дитиортриэтол(DTT)/дитиозритриэтоловой матрице свидетельствуют о наличии молекулярного иона при 1139, соответствующего массе соединения $[\text{W}_3\text{S}_4(\text{DTT})_3] + 2\text{H}$.

По данным элементарного анализа продукт представляет собой $\text{W}_3\text{S}_4(\text{H}_2\text{O})_9\text{Cl}_4$ и содержит 2,4% HCl и 3,9% H_2O .

Согласно расчету: W (52,53%), S (12,22%), Cl (15,86%).

Согласно эксперименту: W (52,46%), S (12,24%), Cl (15,96%).

Пример 12.

Это соединение готовят в соответствии с процедурой, описанной в литературе. (INORG. CHEM. 23: 4265 - 4269 (1984)). К 25 мл насыщенного азотом DMF добавляют 0,81 г (2,3 ммоль) соединения $(NH_4)_2 WS_4$. В результате получают суспензию зеленовато-зеленого цвета. После добавления 0,3 мл 3,6 ммоль 1,2-этандитиола (EDT) получают соединение светло-желтого цвета. Реакционную смесь нагревают в токе азота при температуре 120°C на масляной бане в течение двух часов. По прошествии нескольких минут нагревания, раствор становится красно-оранжевым. В конце реакции, когда цвет суспензии становится коричневато-красным, в охлажденную до температуры окружающей среды смесь добавляют $N(C_2H_5)_4 Cl$. Для того, чтобы осадить продукт, добавляют 20 мл диэтилового эфира. В результате фильтрации получают коричневатые кристаллы, которые затем промывают метанолом, а потом эфиром. Добавление большего количества эфира ((150 мл) к красно-оранжевому фильтрату дает большее количество продукта. Затем все фракции комбинируют и перекристаллизовывают из метанола. Общий выход продукта составляет 0,75 г (1,6 ммоль, 69% от соединения $(NH_4)_2 [WS_4]$).

Данные масс-спектрального анализа этого продукта указывают на молекулярный ион при 681, что соответствует соединению $W_2S_4(EDT)_2 + H$.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Контрастная среда для получения диагностических изображений, включающая, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент и контрастный агент, отличающаяся тем, что в качестве контрастного агента используют физиологически приемлемый многоядерный комплекс, включающий в себя, по крайней мере, два атома металла, усиливающих контрастность и, по крайней мере, два мостиковых атома неметалла, каждый из которых ковалентно связан, по крайней мере, с двумя указанными атомами металла, из которых, по крайней мере, один атом является вольфрамом, когда в указанном комплексе присутствуют лишь два указанных атома металла.

2. Среда согласно пункту 1, отличающаяся тем, что указанный многоядерный комплекс включает в себя, по крайней мере, два атома металла, усиливающих контрастность, координационно связанных посредством лиганда.

3. Среда согласно пункту 1 и 2, отличающаяся тем, что указанный комплекс представляет собой соединение с формулой

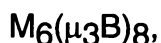
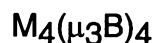
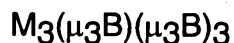


где $M_n B_u A_v$ представляет собой многоядерное образование; каждый из атомов М, которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой атом металла, усиливающего контрастность, ковалентно связанного, по крайней мере, с одним атомом В; каждый из атомов В, которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой мостиковый атом, ковалентно связанный, по крайней мере, с двумя атомами М; каждый из атомов А, которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой немостиковый атом, ковалентно связанный с атомом М; каждый из лигандов L, которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой лиганд, координационно связанный, по крайней мере, с одним атомом металла М; n представляет собой положительное целое, большее или равное двум; u представляет собой положительное целое, большее или равное двум; x и w представляют собой положительные целые числа и v представляет собой нуль или положительное целое, или его физиологически приемлемую соль.

4. Среда согласно пункту 3, отличающаяся тем, что символ М представляет собой W или Mo, каждый символ А и В представляет собой О, S, Se, Те или протонированный или азот- или фосфор- замещенный атом, и n равно от трех до шести.

5. Среда согласно пункту 4, о т л и ч а ю щ а я с я тем, что многоядерное соединение имеет формулу $M_2(\mu_2V)_2V_2$, где символ V представляет собой O или S, а каждый символ M представляет собой W или Mo.

6. Среда согласно пункту 4, о т л и ч а ю щ а я с я тем, что многоядерное образование включает в себя единицу с формулой



где каждый символ M представляет собой W или Mo и каждый символ V представляет собой O, S, Se, Te или протонированный или азот- или фосфор-замещенный атом.

7. Среда согласно любому из пунктов с 1-го по 6-ой, о т л и ч а ю щ а я с я тем, что указанный многоядерный комплекс представляет собой комплекс с полиаминовым хелатом.

8. Среда согласно пункту 7, о т л и ч а ю щ а я с я тем, что указанный хелат представляет собой аминокарбоксильную кислоту или её эфир или амид или является макроциклическим полиацилированным полиамином.

9. Среда согласно любому из пунктов с 1-го по 8-ой, о т л и ч а ю щ а я с я тем, что включает в себя также свободный хелат или физиологически приемлемую соль или её любой комплекс с физиологически приемлемым ионом металла.

10. Многоядерные комплексы по пункту 1, предназначенные для использования в диагностике.

11. Комплексы согласно пункту 10, представляющие собой комплексы вольфрама и/или молибдена.

12. Использование многоядерных комплексов согласно пункту 1 для получения контрастной среды для использования в получении диагностического изображения человека и животного.

13. Способ получения изображения тела человека или млекопитающего животного, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что указанному телу назначают физиологически приемлемый многоядерный комплекс или среду, содержащую его, согласно пункту 1, и генерирование изображения, по крайней мере, части указанного тела.

**МНОГОЯДЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ, КОНТРАСТНЫЕ СРЕДЫ,
ИХ СОДЕРЖАНИЕ, И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ**

Реферат

Изобретение относится к использованию в качестве агентов, усиливающих контрастность диагностических изображений, особенно рентгеновских, многоядерных комплексов, то есть комплексов, отвечающих формуле $W_2O_2(M_2O)_2$, в которых закомплексованное образование включает в себе, по крайней мере, два атома, увеличивающих контрастность.