

**Az orvosi képzésben
használt ritkaföldfém(III) és
gallium(III)-triaza- és -
tetraaza-polikarboxilát
komplexek oldategyensúlyi
és kinetikai sajátosságai és
szerkezete**

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Baranyai Zsolt



Debreceni Egyetem



Bracco Imaging S.p.a.

2023

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Az orvosi képalkotásban használt ritkaföldfém(III) és gallium(III)-triaza- és -tetraaza-polikarboxilát komplexek oldategyensúlyi és kinetikai sajátságai és szerkezete

Dr. Baranyai Zsolt



**Debreceni Egyetem
Természettudományi és
Technológiai Kar
Szervetlen és Analitikai Kémiai
Tanszék**



**Bracco Imaging S.p.a.
Via Caduti di Marcinelle, 13,
20134 Milano, Olaszország**

2023

TARTALOMJEGYZÉK

I. Bevezetés	1
II. Irodalmi áttekintés	4
II.1 A mágneses rezonanciás képalkotás (MRI).....	4
II.1.1 T_1 kontrasztanyagok	5
II.1.2 T_2 kontrasztanyagok	11
II.1.3 CEST kontrasztanyagok.....	12
II.1.4 „Intelligens” MRI kontrasztanyagok.....	13
II.1.5 Nefrogén Szisztémás Fibrosis (NSF) és a Gd^{3+} retenció.....	19
II.1.6 Az MRI kontrasztanyag kutatás-fejlesztés új irányai.....	21
II.2 RDx és RTx készítményekként alkalmazható Ga(III)- és Sc(III)-komplexek	22
II.2.1 A $^{68}Ga(III)$ -komplexek szerepe a PET vizsgálatokban	24
II.2.2 A $^{43/44/47}Sc(III)$ -komplexek szerepe a nukleáris medicinában	27
III. Célkitűzések	29
IV. Alkalmazott vizsgálati módszerek	31
IV.1 Felhasznált vegyszerek, ligandumok és komplexek	31
IV.2. Oldategyensúlyi vizsgálatok	32
IV.3 A Ga(III)- és Ln(III)-komplexek képződésének kinetikai vizsgálatai	35
IV.4 A Ga(III)-, Sc(III)- és Gd(III)-komplexek kinetikai inertségének vizsgálata	36
IV.5 A Gd(III)-komplexek relaxometriás vizsgálatai	38
IV.6 A Ga(III)-, Sc(III)- és Ln(III)-komplexek szerkezeti vizsgálata.....	39
IV.7 Kapilláris Elektroforézis	40
IV.8 Radiokémiai jelzések és in vivo vizsgálatok.....	40
V. Eredmények és következtetések	41
V.1 A klinikai vizsgálatokban alkalmazott Gd(III)-komplexek és disszociációjuk során felszabaduló Gd(III)-ion élő szervezetben történő felhalmozódása.....	41
V.1.1 A Gd^{3+} alapú MRI kontrasztanyagok egyensúlyi sajátosságai és kinetikai inertsége fiziológiához közeli feltételek mellett	41
V.1.2 A makrociklusos Gd(III)-komplexek és kollagén közötti kölcsönhatás vizsgálata testfolyadékokhoz közeli körülmények mellett.....	46
V.2 Új triaza- és tetraaza-polikarboxilát ligandumok tervezése, előállítása és fémkomplexeik vizsgálata, a Gd(III)-komplexek relaxációs sajátosságainak finomhangolása	50
V.2.1 Hét donoratomot tartalmazó nyíltláncú és szemi-makrociklusos ligandumok fémkomplexei: $q=2$ Gd(III)-komplexek fizikai-kémiai sajátosságai	51
V.2.2 Nyítláncú EGTA és a makrociklusos DOTA analóg ligandumok tervezése és előállítása: a Gd^{III} -komplexek vízcsere sebességének finomhangolása.	61
V.2.3 In vivo pH mérésre alkalmazható „intelligens” MRI kontrasztanyagok tervezése, előállítása és fizikai-kémiai sajátosságai.....	73
V.3 Újtípusú, protoncserén alapuló nagy relaxivitású Gd(III)-komplexek tervezése, előállítása és vizsgálata	84
V.3.1 Belső szférás vízmolekula protonok cserefolyamatai	87
V.3.2 A koordinált alkoholos -OH csoportokon található protonok cserefolyamatai	88
V.3.3 A hidroxipropil oldalláncban található funkcionális csoportok hatása a Gd(HP-DO3A) származékok egyensúlyi és kinetikai sajátosságaira	99
V.3.4 A $[Gd(Ph-HP-DO3A)(H_2O)]$, $[Gd(An-HP-DO3A)(H_2O)]$, $[Gd(Bz-HP-DO3A)(H_2O)]$ - és $[LuL1(H_2O)]^{2-}$ komplexek szerkezeti sajátosságai	101

V.4. A nukleáris medicinában alkalmazható Ga(III)- és Sc(III)-komplexek előállítása és vizsgálata.....	104
V.4.1 $^{68}\text{Ga}^{3+}$ és $^{44}\text{Sc}^{3+}$ izotópok komplexálására alkalmazható szemi-makrociklusos ligandumok tervezése, előállítása és fizikai kémiai sajátásaik jellemzése	105
V.4.2 A $\text{Ga}(\text{DOTA})^-$ és $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$ komplexek képződése etanol/víz elegyekben	116
VI. Összefoglalás	124
VII. Az eredmények lehetséges alkalmazásai	135
VIII. Irodalomjegyzék.....	137
VIII.1 A tézisek alapjait képző közlemények jegyzéke	137
VIII.2 Könyvfejezetek.....	141
VIII.3 Szabadalmak.....	141
VIII.4 Az értekezés anyagából nemzetközi konferenciákon bemutatott előadások.....	142
VIII.5 Az értekezés témaköréhez kapcsolódó, a Ph.D. fokozatszerzés (2007) óta megjelent további közlemények.....	143
VIII.5 A tézisekhez nem kapcsolódó, a VIII.4 fejezetben fel nem sorolt 5 közlemény adatai	146
VIII.6 Hivatkozott irodalmak.....	147
Köszönetnyilvánítás	159

A dolgozatban szereplő vegyületek nevének rövidítése:

H₄AAZTA:	6-Amino-6-metilperhidro-1,4-diazepintetraecetsav
H₄BAPTA:	1,2-Bisz(2-Aminophenoxi)etán- <i>N,N,N',N'</i> -tetraecetsav
H₄BCAED:	<i>N,N'</i> -{2-[bisz(karboximetil)amino]-etil}-1,4-diazepán
H₄BCAEP:	<i>N,N'</i> -{2-[bisz(karboximetil)amino]-etil}-piperazin
H₅BOPTA:	2-(benziloximetil)-dietiléntriamin- <i>N,N,N',N'',N''</i> -pentaecetsav
H₄BPyGTA:	cisz-1-{2-{2-[2-(cisz-2,6-bisz-karboxipiperidinil)-etoxi]etoxi}-etil}-piperidin-2,6-bisz-ecetsav
H₃BT-DO3A:	10-(2',3'-dihidroxil-1'-hidroximetil)propil)- 1,4,7,10-tetraazaciklododekán-1,4,7-triecetsav
H₄CDTA:	<i>trans</i> -1,2-Ciklohexándiamin- <i>N,N,N',N'</i> -tetraecetsav
H₄CyAAZTA:	3-amino-3-metildekahidro-1 <i>H</i> -1,5-benzodiazepin- <i>N,N',N'',N''</i> tetraecetsav
H₅CHX-A'-DTPA:	2-aminoetil- <i>trans</i> -(<i>S,S</i>)-ciklohexán-1,2-diamin pentaecetsav)
H₃DATA^m:	1,4-Di(acetát)-6-(amino(metil)-acetát)-perhidro-1,4-diazepán
H₂DEDPA:	1,2-[6-(karboxiláto-)piridin-2-il} metilamino]-etán
DFO:	Desferroxamin
DGA:	<i>N,N,N',N'</i> -tetra- <i>n</i> -oktildiglikolamid
<i>cis</i>-H₂DO2A:	1,4,7,10-tetraazaciklododekán-1,4-diecetsav
<i>trans</i>-H₂DO2A:	1,4,7,10-tetraazaciklododekán-1,7-diecetsav
H₃DO3A:	1,4,7,10-tetraazaciklododekán-1,4,7-triecetsav
H₃DO3A-AE:	1,4,7,10-tetraazaciklododekán-1-aminoetil-4,7,10-triecetsav
H₃DO3A-EN:	1,4,7,10-tetraazaciklododekán-1-acetamido-4,7,10-triecetsav
H₃DO3A-PN:	1,4,7,10-tetraazaciklododekán-1-propionamido-4,7,10-triecetsav
H₃DO3A-SA:	1-[2'-(4-Metoxifenilsulfonilamino)etil]-4,7,10-trisz(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazacyclododekán
H₄DOTA:	1,4,7,10-tetraazaciklododekán-1,4,7,10-tetraecetsav
H₄DOTA-NOC:	[DOTA,1-Nal ³]octreotid
H₄DOTA-TOC:	DOTA-(Tyr ³)-octreotate
H₄DOTA-TATE:	DOTA-D-Phe ¹ -Try ³ -Octreotide
H₈DOTP:	1,4,7,10- tetraazaciklododekán-1,4,7,10-tetrakis(metilénfoszfonsav)
H₄DOTA-Gly:	1,4,7,10- tetraazaciklododekán-1,4,7,10-tetrakis(acetil-glicin)
DOTA-Gly-Et:	1,4,7,10- tetraazaciklododekán-1,4,7,10-tetrakis(acetil-glicin-etilészter)
DOTAM:	1,4,7,10- tetraazaciklododekán-1,4,7,10-tetraacetamid
H₄DOTMA:	(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,10 <i>R</i>)- $\alpha,\alpha',\alpha'',\alpha'''$ -tetrametil-1,4,7,10-tetraazacyclododekán-1,4,7,10-tetraecetsav
H₄DOTMA-TATE:	1,4,7,10-Tetraazaciklododekán-1,4,7-triacetamid-Tyr ³ -Octreotate
DOTTA:	1,4,7,10- tetraazaciklododekán-1,4,7,10-tetra[bisz(metil)acetamid]
DTMA:	1,4,7,10- tetraazaciklododekán-1,4,7,10-tetrametilacetamid
H₅DTPA:	dietiléntriamin- <i>N,N,N',N'',N''</i> -pentaecetsav
H₃DTPA-BMA:	dietiléntriamin- <i>N,N,N',N'',N''</i> -pentaecetsav- <i>N,N''</i> -bisz(metilamid)
H₃DTPA-BMEA:	dietiléntriamin- <i>N,N,N',N'',N''</i> -pentaecetsav- <i>N,N''</i> -bisz(metoxi-etilamid)
H₄EBTA:	1,2-bisz(2-aminoetoxi)benzén- <i>N,N,N',N'</i> -tetraecetsav
H₄EDTA:	etiléndiamin- <i>N,N,N',N'</i> -tetraecetsav
H₈EDTMP:	etiléndiamin- <i>N,N,N',N'</i> - tetra(metil-foszfonsav)

H₄EHBG:	<i>N,N'</i> -etilénbis[(2-hidroxibenzil)glycin
H₄EHPG:	<i>N,N'</i> -etilénbis(<i>o</i> -hidroxifenil)glycin
H₄EGTA:	etilén glikol-bis(2-aminoetiléter)- <i>N,N,N',N'</i> -tetraecetsav,
H₅EOB-DTPA:	4-([4'-etoxi]-benzil)-dietiléntriamin- <i>N,N,N',N'',N''</i> -pentaecetsav
H₄HBED:	<i>N,N'</i> -bis(hidroxibenzil)-etilén-diamin- <i>N,N'</i> -diecetesav
H₃HP-DO3A:	10-(2'-hidroxipropil)-1,4,7,10- tetraazaciklododekán-1,4,7-triecetsav
H₃HB-DO3A:	10-(2'-hidroxibutil)-1,4,7,10- tetraazaciklododekán-1,4,7-triecetsav
H₄3,4,3-HOPO:	trisz(3,4-hydroxipiridinon)
H₃NOTA:	1,4,7-triazaciklononán-1,4,7-triecetsav
H₄NOTAGA:	1,4,7-triazaciklononán-4,7-diecetsav-1-[2-glutársav]
H₆NP-DTPA:	dietiléntriamin- <i>N'</i> -(3-amino-1, 1-propilénfoszfónik)- <i>N, N,N'',N''</i> -tetraecetsav
H₄OBETA:	2,2'-oxibisz-(etilamin)- <i>N,N,N',N'</i> -tetraecetsav
H₂PC2A:	3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3, 9-diecetesav
H₃PCTA:	3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3,6,9-triecetesav
H₆PDTPA:	dietiléntriamin- <i>N'</i> -metilénfoszfónik- <i>N,N,N'',N''</i> -tetraecetsav
H₄PIDAZTA:	4-Amino-4-metillperhidropirido[1,2-a][1,4]diazepin- <i>N,N',N'</i> -tetraecetsav
H₄PhDTA:	1,2-fenildiamin- <i>N,N,N',N'</i> -tetraecetsav
H₄PTDITA:	2,2',2'',2'''-[(6-piperidinil-1,3,5-triazine-2,4-diil)dihidrazin-2-il-1-ilidén]tetraecetsav
H₃PyC3A:	<i>N</i> -picolil- <i>N',N',N'</i> -transz-1,2-ciklohexiléndiamintriecetsav
H₄TETA:	1,4,8,11-Tetraazaciklotetradekán-1,4,8,11-tetraecetsav
H₃TRAP:	1,4,7-triazaciklononán-1,4,7-trifoszfinsav
H₆TTHA:	triethyltetramin- <i>N,N,N',N'',N''',N''''</i> -hexaecetsav

Egyéb rövidítések:

CE:	Kapilláris Elektroforézis
CEST:	Kémiai cseres telítés átvitel
CT:	Komputertomográfia
CZE:	Kapilláris Zónaelektroforézis
EMA:	European Medicines Agency
FDA:	Food and Drug Administration
HSA	Humán Szérum Albumin
MEKC:	Micelláris Elektrokínétikus Kapilláris Kromatográfia
MRI:	Mágneses Rezonanciás Képzéskészítés
NET:	Neuroendokrin tumor
NSF:	Nefrogén Szisztémás Fibrózis
PET:	Pozitron Emissziós Tomográfia
PRRT:	Peptid Receptor Radioterápia
PSMA:	Prosztata Specifikus Membránantigén
SPECT:	Egy Foton Emissziós Komputertomográfia
SSTR:	Szomatostatin Receptor
sTf	Humán Szérum transzferrin

I. Bevezetés

A fémionok biológiai szerepének kutatása a koordinációs kémia fejlődésével párhuzamosan az 1950-es években kezdődött. Egyes átmeneti fémionok élettani szerepének vizsgálati eredményei (a bioszervetlen kémia kialakulása) mellett felmerült a komplex vegyületek gyakorlati alkalmazásának lehetősége is. Felismerték egyes mérgező fémionok (pl. Pb^{2+} , Cd^{2+}) és radioaktív izotópok élő szervezetből történő eltávolításának, illetve biológiailag fontos fémionoknak a szervezetbe történő bejuttatásának lehetőségét komplex vegyületek formájában. Ilyen orvos-biológiai alkalmazások során fontos szerepe van a komplexképző ligandumoknak, amelyek között különösen a több funkciós csoporttal rendelkező aminopolikarboxilát ligandumok (pl. EDTA) bizonyultak igen hasznosnak. A komplex vegyületek biológiai alkalmazása tovább bővült a Nukleáris Medicina fejlődésével, ahol a múlt század végétől egyre gyakrabban felmerült egyes radioaktív ritkaföldfém izotópok alkalmazásának igénye. Ugyanakkor az orvos-biológia más területén is kezdték alkalmazni a ritkaföldfém komplexeket.

A periódusos rendszerben a lantánt követő 14 elemet a lantánhoz való hasonlóságuk miatt lantanoidáknak (lantánszerű elemeknek, Ln), míg a lantánnal (La^{3+}), az ittriummal (Y) és a szkandiummal (Sc) együtt ritkaföldfémeknek nevezzük. A ritkaföldfémek felhasználása a modern technikában különleges sajátágaiknak köszönhetően az utóbbi fél évszázadban jelentősen nőtt. Mivel a ritkaföldfémek a csúcstechnológia nélkülözhetetlen nyersanyagai, így számos országban nemzetstratégiai fontosságú elemekké nyilvánították és kivitelüket korlátozták.^[1-3]

A ritkaföldfémek koordinációs kémiai sajátosságainak vizsgálatai az 1940-es évek végén kezdődtek a nagyon hasonló kémiai tulajdonságú fémionok egymástól történő elválasztásának megoldása céljából. A mai ipari méretekben alkalmazott elválasztási eljárások alapjául az 1970-es években kidolgozott oldószer extrakciós technológia szolgál, amelyet az 1950-es években fejlesztett ioncserés kromatográfiával kombinálnak további tisztításuk érdekében.^[4] A ritkaföldfém ionok vizes oldatokban három pozitív töltésű (Ln^{3+}) ionok formájában stabilisak és ezek mérete a rendszám növekedésével fokozatosan csökken. Komplex vegyületeket elsősorban a negatív töltésű donoratommokkal képeznek, de az oxigén és nitrogén donoratomokat tartalmazó ligandumokkal képződő komplexeik is stabilisak. A ritkaföldfém(III)-ionokat kedvező mágneses és optikai tulajdonságaik, valamint radioaktív izotópjaik alkalmas sugárzása alapján elterjedten alkalmazzák a biológiai kutatásokban és a klinikai gyakorlatban is.^[5] Kezdetekben Ca^{2+} -tartalmú fehérjék és enzimek Ca^{2+} kötő helyeinek felderítésében Gd^{3+} (ESR és NMR spektroszkópia), Eu^{3+} , Tb^{3+} és Yb^{3+} -ionokat (lumineszcencia spektroszkópia)

alkalmaztak^[5-7] a hasonló ionméretű és koordinációs kémiai sajátosságú spektroszkópiailag „láthatatlan” Ca^{2+} -ion helyettesítésére.^[8] Egyes paramágneses Ln^{3+} ionok (Eu^{3+} és Yb^{3+}) biológiai vizsgálatokban történő alkalmazását makromolekulák konformációjának meghatározásában NMR-shift és -relaxációs reagensként történő sikeres felhasználásuk is elősegítette.^[5,9,10]

A ritkaföldfém(III)-ionok toxikusak, ezért klinikai vizsgálatokban és terápiás kezelésekben való *in vivo* alkalmazásuk csak stabilis komplexek formájában lehetséges.^[11] Nagy stabilitású és kinetikailag inert komplexeket a nyíltláncú és makrociklusos poliaminopolikarboxilát ligandumokkal képeznek, ami az ilyen típusú komplexek iránti érdeklődés nagymértékű növekedését eredményezte. A ritkaföldfém(III)-aminopolikarboxilát komplexek orvos-diagnosztikai alkalmazásának főbb területei a Mágneses Rezonancias Képalkotás (MRI), ahol Gd(III) -komplexeket,^[12, K3] a Komputer Tomográfia (CT), ahol Gd(III) -, Dy(III) és Yb(III) -komplexeket használnak kontrasztanyagként, míg az optikai képalkotásban (OI) Eu(III) -, Tb(III) és Yb(III) -komplexeket alkalmaznak.^[5] A Ln(III) -komplexek másik felhasználási területe a fluoreszcenciás immunanalízis, amelynek során jelzőként alkalmazott Eu(III) -, Tb(III) -, Sm(III) - (ritkábban Dy(III) - és Nd(III) -) komplexek segítségével rendkívül nagy szelektivitással és érzékenységgel (10^{-12} – 10^{-14} mol/dm³) tudnak kimutatni és meghatározni antigéneket és diagnosztikai szempontból érdekes biomolekulákat^[13] Több radioaktív ritkaföldfém(III)-izotóp komplexét használják daganatos betegségek radio-terápiás (RTx) kezelésében (⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu, ¹⁴⁹Tb, ⁴⁷Sc), illetve a csontáttétek képződése során fellépő fájdalom csillapításában (¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho).^[14-16] A pozitron emissziós tomográfiában (PET) is használni kezdték a ⁴⁴Sc, ⁸⁶Y és ¹⁵²Tb izotópokat, mint radio-diagnosztikumok (RDx), de még inkább elterjedőben van a ⁶⁸Ga és ⁴⁴Sc izotópok használata, amelyek ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga és ⁴⁴Ti/⁴⁴Sc generátorok kifejlesztésével viszonylag könnyen hozzáférhetőek.^[17-20] Az utóbbi években számos olyan ritkaföldfém(III)-komplexet állítottak elő, amelyek két képalkotó eljárásban szimultán alkalmazhatóak (MRI-CT: Gd^{3+} , MRI-OI: $\text{Gd}^{3+}/\text{Eu}^{3+}$, $\text{Gd}^{3+}/\text{Tb}^{3+}$, $\text{Gd}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$; MRI-PET: $\text{Gd}^{3+}/^{86}\text{Y}^{3+}$, $\text{Gd}^{3+}/^{44}\text{Sc}^{3+}$, $\text{Gd}^{3+}/^{68}\text{Ga}^{3+}$, stb.), lehetővé téve az egyes diagnosztikai módszerekben rejlő előnyök ötvözését. RDx és RTx komplexek (⁸⁶Y/⁹⁰Y, ⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu, ⁴³Sc/⁴⁴Sc/⁴⁷Sc, ¹⁵²Tb/¹⁴⁹Tb stb.) együttes alkalmazásával teragnosztika valósítható meg, amit a kezelések hatékonyságának nyomonkövetésére és a személyre szabott terápia kidolgozására alkalmaznak a célzott PRRT eljárások során.^[21] A PRRT kezelések esetében a RDx és RTx célú ritkaföldfém(III)-és Ga(III)-komplexeket az azonos szerkezeti megoszlás érdekében azonos biológiailag aktív fehérjékhez, monoklonális antitestekhez vagy azok fragmenseihez kapcsolják, amelyek a sejtek felületén lévő receptorokhoz kapcsolódva (pl. neuroendokrin

tumor: szomatosztatin receptor, prosztata rák: prosztata-specifikus membrán antigén receptor, stb.) segítik elő a különféle megbetegedések és elváltozások diagnosztizálását és terápiás kezelését. Az említett biológiai és klinikai vizsgálatok során a ritkaföldfém(III)- és Ga(III)-ionok nyíltláncú DTPA és makrociklusos NOTA és DOTA származék ligandumokkal képzett nagy stabilitású és kinetikailag inert komplexeit alkalmazzák.

A ritkaföldfém(III)-komplexeik biológiai vizsgálatokban és a klinikai gyakorlatban elterjedő alkalmazása nagymértékben növelte az eredményes felhasználásukat befolyásoló fizikai-kémiai sajátosságaik iránti érdeklődést. A Debreceni Egyetem Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszékén már évtizedek óta folynak kutatások ritkaföldfém(III)- és Ga³⁺-ionok nyíltláncú és makrociklusos poliamino-polikarboxilát ligandumokkal képzett komplexei egyensúlyi, kinetikai, szerkezeti és relaxációs (Gd³⁺) tulajdonságainak felderítésére. Ezek a vizsgálatok főként a Gd(III)-komplexeik biztonságos MRI kontrasztanyagként való alkalmazhatóságának koordinációs kémiai hátterére terjedtek ki, amelynek feltételeként korábban a nagy termodinamikai stabilitást tekintették és csak később vált nyilvánvalóvá, hogy biztonságosan a kinetikailag inert komplexeik használhatók.^[K2] A Gd(III)-komplexeik *in vivo* stabilitásának, illetve disszociáció sebességének az ismerete a legutóbbi években különösen fontossá vált, mivel felismertek egy új, a súlyos vesebetegek esetében előforduló betegséget (Nefrogén Szisztémás Fibrosis - NSF), amit a Gd³⁺ tartalmú kontrasztanyag használatával hoztak kapcsolatba.^[22-24] A Gd³⁺ tartalmú kontrasztanyagokkal vizsgált súlyos vesebetegek esetében a Gd(III)-komplex kiürülése a szervezetből lassú ($t_{1/2}=30 - 40$ óra). Az említett időtartam alatt a Gd(III)-komplex részben disszociálhat a szervezetben endogén fémionokkal és ligandumokkal történő cserereakciók során és a szabaddá váló Gd³⁺ hozzájárulhat az NSF kialakulásához, mint annak egyik rizikófaktor.^[22-24] Ezt figyelembe véve szükségessé vált a már széleskörűen használt Gd³⁺ alapú MRI kontrasztanyagok fizikai-kémiai sajátosságainak (stabilitási állandók, disszociációjuk kinetikája) ismételt, részletesebb vizsgálata fiziológiás, vagy ahhoz közeli feltételek mellett. Az ilyen irányú igényeknek megfelelően doktori dolgozatomban az MRI vizsgálatok során rutinszerűen alkalmazott és számos új triaza- és tetraaza-polikarboxilát ligandummal képzett ritkaföldfém(III)-komplex egyensúlyi, kinetikai, szerkezeti és relaxációs sajátosságainak, egyes endogén fémionokkal végbemenő kompetíciós reakciók tanulmányozása során elért eredményeimet foglaltam össze. Ugyanakkor a dolgozat szerves részét képezi új típusú R_{Dx} és R_{Tx} készítményként alkalmazható aminopolikarboxilát ligandumokkal képződő Ga(III)- és Sc(III)-komplexeik fizikai-kémiai tulajdonságainak vizsgálatával kapcsolatos kutatási eredmények bemutatása is. A két területet a használt ligandumok hasonlósága kapcsolja össze.

II. Irodalmi áttekintés

II.1 A mágneses rezonanciás képalkotás (MRI)

A mágneses magrezonancia spektroszkópiát (NMR) elterjedten alkalmazzák molekulák szerkezeti és dinamikai sajátosságainak vizsgálatára. Az élő szervezetben számos NMR aktív izotóppal rendelkező elem található (^1H , ^{13}C , ^{17}O , ^{19}F , ^{31}P). A mágneses rezonanciás képalkotás (MRI) az NMR spektroszkópia orvosi diagnosztikai alkalmazása, amelynek során a szervezetben lévő protonok (főleg vízprotonok) jelét felhasználva készítenek 3D képeket az élő szervezetről. Az NMR spektroszkópiás vizsgálatok során meghatározható paraméterek (kémiai eltolódás, jelintenzitás, csatolási állandók, relaxációs idő, stb.) közül a protonok jelintenzitása és relaxációs ideje alapján készítik az MRI felvételeket. A különböző szervek és szövetek, valamint az egészséges és beteg szövetek eltérő víztartalma (a makromolekulákhoz kötött és a szabad vízmolekulák száma különböző) és az ott található vízprotonok eltérő relaxációs ideje (T_1 , T_2) teszi lehetővé az MRI alkalmazhatóságát az orvosi vizsgálatok során. Az MRI elterjedése és népszerűsége számos előnyös tulajdonságának köszönhető: nem invazív, nagy felbontóképesség, anatómiailag pontos felvételek készítése és a lágy szövetek megkülönböztethetősége^[25]. Az MRI kifejlesztése *Lauterbur* és munkatársai nevéhez fűződik, akik elsőnek készítettek szövetekről kétdimenziós képet mágneses tér gradiens alkalmazásával.^[26] Vizsgálataik során elsőként ők alkalmazták paramágneses fémiont (Mn^{2+}) a szövetek jobb megkülönböztethetősége érdekében a bennük lévő vízprotonok eltérő relaxációs viselkedésének köszönhetően.^[27] Az 1980-as évek végétől a MRI-vel kapcsolatos kutatások intenzívvé váltak, amit a témában megjelent publikációk számának növekedése is egyértelműen jelez (1986: >1400, 2022: >41000, PubMed: „MRI”).

Az MRI vizsgálatok során főként spin-echo impulzus szekvenciát alkalmaznak. Az MRI felvételek élességét, kontrasztosságát a térfogategységben lévő protonok sűrűsége ($N(\text{H})$), longitudinális és transzverzális relaxációs ideje (T_1 és T_2) határozza meg. A kapott jel intenzitása (SI) a következő egyenlettel adható meg:^[12]

$$\text{SI} = N(\text{H}) \left[1 - e^{-T_R / T_1} \right] e^{-T_E / T_2} \quad (1)$$

ahol, T_E az echo késleltetési idő és a T_R a repetíciós idő. Az egyenlet alapján megállapíthatjuk, hogy a longitudinális (T_1) relaxációs idő csökkentése a jelintenzitás növekedését, míg a transzverzális (T_2) relaxációs idő csökkentése a jelintenzitás csökkenését eredményezi. Az 1. egyenlet alapján a jel intenzitása egyenesen arányos a protonszűrűséggel, azonban a különböző lágy szövetek protonszűrűsége gyakorlatilag megegyezik. Ezzel szemben a szövetek protonjai eltérő T_1 és T_2 relaxációs idővel rendelkeznek különböző víztartalmuknak köszönhetően, de

II. Irodalmi áttekintés

ez a különbség az egészséges és a beteg szövetek között elég kicsi. A kép kontrasztosságának növeléséhez, ezáltal az egészséges és beteg szövetek jobb megkülönböztethetőségéhez kontrasztanyag alkalmazása gyakran elengedhetetlen.^[25] Az MRI vizsgálatok során már alkalmazott és bevezetés alatt álló kontrasztanyagokat többféleképpen lehet csoportosítani: i) összetételük alapján (paramágneses fémkomplexek, szuperparamágneses vas-oxidok, labilis protont tartalmazó molekulák, stb.) és ii) a kialakított kontraszt alapján (T_1 és T_2 -kontrasztanyagok, CEST, hyperpolarizáció, stb).

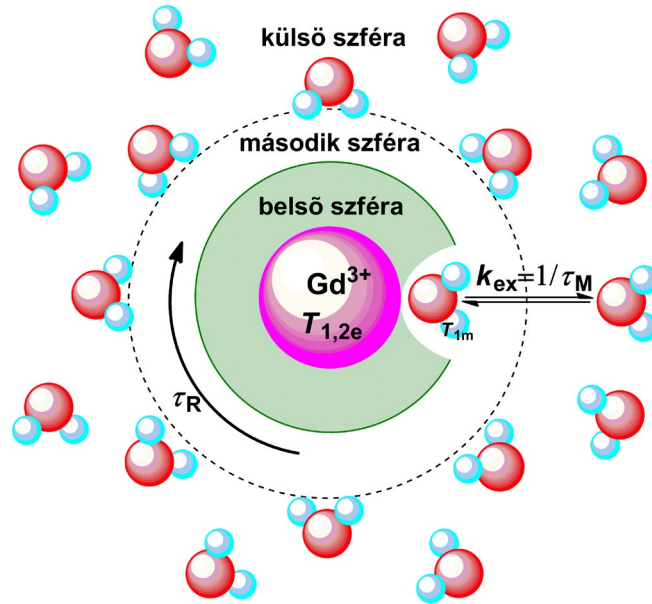
II.1.1 T_1 kontrasztanyagok

A vízprotonok longitudinális relaxációs ideje (T_1) a paramágneses fémionok jelenlétében jelentősen csökken. A vízprotonok legnagyobb mértékű T_1 csökkenést az S alaptermű, viszonylag hosszú elektronrelaxációs idejű, ≥ 5 párosítatlan elektronokkal rendelkező fémionok (Mn^{2+} , Fe^{3+} , Eu^{2+} , Gd^{3+}) eredményezik. Az említett fémionok közül a legjelentősebb relaxációs idő csökkentő hatással a Gd^{3+} -ion rendelkezik 7 párosítatlan elektronjának, nagy mágneses momentumának és kellően hosszú elektron relaxációs idejének (10^{-9} s) köszönhetően. Mivel a szerves Gd(III)-sók toxikusak ($LD_{50}=0,2-0,5$ mmol/kg),^[28,29] így csak termodinamikailag stabil és kinetikailag inert Gd(III)-komplexek alkalmazhatók kontrasztanyagként. A termodinamikai és kinetikai feltételek mellett az elhanyagolható toxikusság, a jó vízoldhatóság, a kis ozmotikus koncentráció, szervspecifikusság és minimális dózis melletti maximális kontrasztnövelő hatás is elengedhetetlen követelménye a Gd(III)-komplexek kontrasztanyagkénti felhasználásának.^[28,29] A Gd(III)-komplexek hatékonyságát a relaxivitással jellemzik ($r_{1p}=1/T_{1p}$), ami az oldószer vízprotonok relaxációs sebességének növekedése a paramágneses anyag 1 mM oldatában a diamágneses környezethez képest.^[28,29]

Az oldószer vízprotonok paramágneses fémion jelenlétében mért relaxációs sebesség növekedését a proton mágneses momentuma és a paramágneses fémion párosítatlan elektronjai által létrehozott fluktuáló mágneses tér közötti kölcsönhatás eredményezi. Az említett kölcsönhatás kialakulhat egyrészt a vízmolekula közvetlen koordinációjával a paramágneses fémion üres koordinációs helyeit elfoglalva (r_{1p}^{is} belső sféra), másrészt a vízmolekulák szabad transzlációs diffúziójával a paramágneses fémkomplex közvetlen közelében (r_{1p}^{os} külső sféra). A harmadik típusú relaxációs mechanizmus olyan vízmolekulák esetében számottevő, amelyek relatíve hosszú ideig tartózkodnak a paramágneses fémkomplex közvetlen környezetében a fémion koordinációjában résztvevő ligandum negatív töltésű vagy erősen polarizált funkciós csoportjaival erős hidrogén kötést kialakítva (r_{1p}^{ss} második sféra). Ezeknek megfelelően Gd(III)-komplexek jelenlétében az oldószer vízprotonok relaxációs sebességének

növekedése a belső (r_{1p}^{is}), a külső (r_{1p}^{os}) és a második koordinációs sférás (r_{1p}^{ss}) folyamatok összegeként adható meg (1. ábra):^[12]

$$r_{1p} = r_{1p}^{is} + r_{1p}^{os} + r_{1p}^{2nd} \quad (2)$$



1. ábra A Gd(III)-komplexek belső-, külső- és második koordinációs sférájának relaxációssebesség növelő hatása

A Gd(III)-komplexek **belső sférás** relaxációs sebesség növelő hatása a közvetlenül koordinálódó és az oldószer vízmolekulák közötti cserefolyamatokon keresztül alakul ki. A Gd(III)-komplexek belső sférás relaxációs hozzájárulását az alábbi módon a Swift-Connick egyenlettel lehet megadni:^[30]

$$r_{1p}^{is} = \frac{q \times [\text{GdL}]}{55,5} \frac{1}{T_{1M}^H + \tau_M} \quad (3)$$

ahol, [GdL], q , τ_M ($\tau_M = 1/k_{ex}$) és T_{1M}^H a Gd(III)-komplex koncentrációja (mmol/dm³), a koordinált vízmolekulák száma (q), átlagos tartózkodási és longitudinális relaxációs ideje a belső sférában. A vízmolekula protonok paramágneses fémionok jelenlétében lejátszódó relaxációjára kidolgozott Solomon-Bloembergen elméletnek megfelelően^[31-36] a Gd(III)-komplexek belső sférájában koordinált vízprotonok longitudinális relaxációs ideje lerövidül a vízprotonok és a fémion párosítatlan elektronjai között kialakuló dipol - dipol kölcsönhatásnak köszönhetően. Mivel a Gd(III)-ion és a belső sférás vízmolekula kölcsönhatása ionos, így a Gd³⁺ - ion és a H₂O protonok közötti skaláris csatolás nagyon gyenge, ezért hozzájárulása elhanyagolható.^[37] Az említett megfontolásokat figyelembe véve a belső sférás vízmolekula protonok longitudinális relaxációs sebességét a 4. és 5. egyenlettel lehet kifejezni.

II. Irodalmi áttekintés

$$\frac{1}{T_{1M}} \approx \frac{1}{T_{1M}^{DD}} \quad (4)$$

$$\frac{1}{T_1^{DD}} = \frac{2}{15} \left(\frac{\gamma_I^2 g^2 \mu_B^2}{r_{GdH}^6} \right) S(S+1) \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \left(7 \frac{\tau_{c2}}{1 + \omega_S^2 \tau_{c2}^2} + 3 \frac{\tau_{c1}}{1 + \omega_I^2 \tau_{c1}^2} \right) \quad (5)$$

ahol γ , g , μ_B , r_{GdH} , S , ω_I és ω_S a proton giromágneses hányadosa, az elektron Landé g-faktor (2.0023), Bohr magneton, effektív távolság a párosítatlan elektron töltése és a belső szférában kötött vízmolekula protonok között, electron spin (7/2 a Gd^{3+} esetében), a proton és az elektron Larmor frekvenciája ($\omega_S=658.21\omega_I$). A belső szférában lévő vízmolekula protonok relaxációját jellemző τ_{ci} és τ_{ei} korrelációs időket a 6. és 7. egyenletekkel lehet megadni.

$$\frac{1}{\tau_{ci}} = \frac{1}{\tau_R} + \frac{1}{T_{ie}} + \frac{1}{\tau_M} \quad i=1, 2 \quad (6)$$

$$\frac{1}{\tau_{ei}} = \frac{1}{T_{ie}} + \frac{1}{\tau_M} \quad i=1, 2 \quad (7)$$

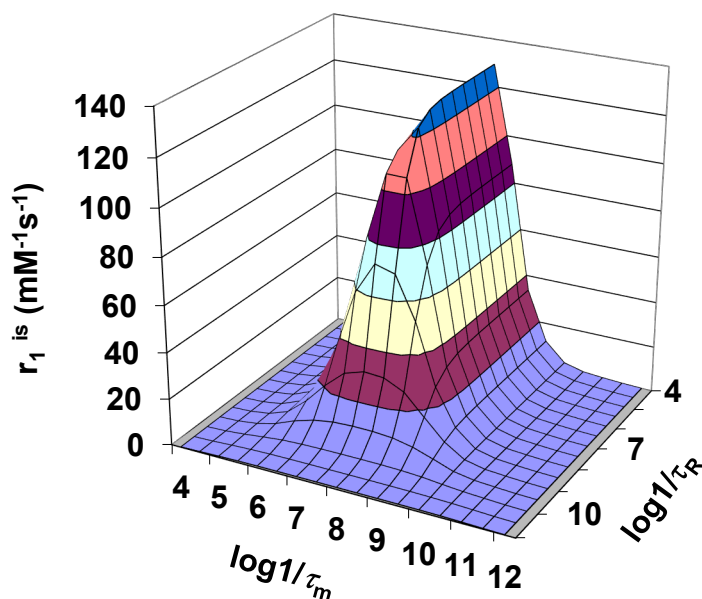
ahol τ_R , T_{1e} és T_{2e} a Gd(III) – proton tengely rotációs korrelációs ideje, a Gd(III)-ion longitudinális és transzverzális elektron-spin relaxációs ideje. A Bloembergen-Morgan elméletnek megfelelően oldatban a paramágneses fémionok párosítatlan elektronjainak relaxációs sebességét ($1/T_{1,2e}$) főként a zérus-tér felhasadás határozza meg (ZFS),^[40,41] amelyeket az alábbi egyenletekkel lehet figyelembe venni:

$$\frac{1}{T_{1e}} = \frac{1}{25} \Delta^2 \tau_v [4S(S+1) - 3] \left(\frac{1}{1 + \omega_S^2 \tau_v^2} + \frac{4}{1 + 4\omega_S^2 \tau_v^2} \right) \quad (8)$$

$$\frac{1}{T_{2e}} = \frac{1}{50} \Delta^2 \tau_v [4S(S+1) - 3] \left(3 + \frac{5}{1 + \omega_S^2 \tau_v^2} + \frac{2}{1 + 4\omega_S^2 \tau_v^2} \right) \quad (9)$$

ahol Δ^2 és τ_v a zérus-tér felhasadás tenzora és a ZFS változásának korrelációs ideje, ami a Gd(III)-komplex állandó torzulásából vagy rotációjából adódhat. A paramágneses fémionhoz közvetlenül koordinálódó belső szférás vízmolekula protonok relaxációját leíró összefüggéshez a Swift-Connick (3. egyenlet), a Solomon-Bloembergen (4. - 7. egyenlet) és a Bloembergen-Morgan (8. és 9. egyenlet) modellek egyesítésével jutunk, amelyet a Solomon-Bloembergen-Morgan (SBM) elméletnek neveznek.^[31-36] A SBM elméletnek megfelelően a 3. – 9. egyenletek alapján megállapítható, hogy belső szférás vízmolekula protonok relaxációs sebességét „lassú csere” tartományban ($\tau_M \gg T_{1M}$) döntően a vízcsere sebesség (τ_M) határozza meg, míg „gyors csere” körülmények között ($\tau_M \ll T_{1M}$) a koordinált vízmolekula protonok relaxációs sebessége (T_{1M}) befolyásolja. A belső szféra vízmolekula protonok relaxációs ideje (T_{1M}) szintén függ a vízmolekulák átlagos tartózkodási idejétől a belső szférában (τ_M), a Gd(III) – proton tengely rotációs korrelációs idejétől (τ_R), a párosítatlan elektron töltése és a belső

szférában kötött vízmolekula protonok közötti távolságtól (r_{GdH}) és a fémion elektron relaxációs idejétől ($T_{1,2e}$). Az említett megfontolások mellett a Gd(III)-komplexek belső szférás hozzájárulása jelentősen növelhető a belső szférában található vízmolekulák számának növelésével (q) és a relaxációs idejének (T_{1M}) csökkentésével „gyors csere” feltételek mellett ($\tau_M \ll T_{1M}$). A 3. – 9. egyenletek segítségével számítható a Gd(III)-komplexek belső szférás relaxációs sebesség növelő hatása a Gd – OH₂ vektor rotációs sebességének ($1/\tau_R$) és a belső szférás vízmolekula cseresebességének ($1/\tau_M$) függvényében (2. ábra), amely alapján megállapítható, hogy az r_{1p}^{is} értékek jelentős növekedése érhető el a rotációs sebesség ($1/\tau_R$) csökkentésével 0.5 – 1.5 T térerőnél. Különböző méretű Gd(III)-komplexek részletes relaxometriás vizsgálatai alapján megállapították, hogy $\tau_R > 30$ ns értékeknél már jelentős növekedés figyelhető meg az oldószer vízprotonok belső szférás relaxációs sebességében (r_{1p}^{is}) optimális vízcsere sebességgel rendelkező Gd(III)-komplexeknél ($1/\tau_M = 10^7 - 10^8 \text{ s}^{-1}$). [38–44]



2. ábra A belső szféra hozzájárulás (r_{1p}^{is}) szimulációja 0,47 T térerőn és 25°C-on a Gd – OH₂ vektor rotációs sebességének ($1/\tau_R$) és a belső szférás vízmolekula cseresebességének ($1/\tau_M$) függvényében. ($T_{1e} = 5 \times 10^{-8} \text{ s}$)

A klinikai vizsgálatokban alkalmazott Gd(III)-komplexekben a ligandum a fémionhoz 8 donoratómmal koordinálódik, míg a Gd(III)-ion 9. koordinációs helyét egy vízmolekula foglalja el. A belső szférás H₂O molekula cserefolyamatainak hozzájárulása a Gd(III)-komplexek teljes relaxivitásához kb. 50%.^[6,29] Azonban az említett Gd(III)-komplexek relaxivitása ($r_{1p} = 4-5 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$) lényegesen elmarad a belső szférás hozzájárulás elméletileg elérhető $r_{1p}^{\text{is}} = 120 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ értéktől, mivel a relaxációt befolyásoló kinetikai paraméterek nem

II. Irodalmi áttekintés

ideálisak ($1/\tau_M \approx 10^6 \text{ s}^{-1}$, $1/\tau_R \approx 10^{10} \text{ s}^{-1}$, $1/T_{1e} \approx 10^9 \text{ s}^{-1}$, 2. ábra). A Gd(III)-komplexek relaxivitásának növelése érdekében intenzív kutatások folynak a belső szférás hozzájárulást befolyásoló relaxációs paraméterek (főként q , τ_M és τ_R) optimalására.^[29] A Gd(III)-komplexek relaxivitása növelhető a belső szférás vízmolekulák számának növelésével hat- és hétfogú ligandumokat alkalmazva. Azonban a heptakoordinált Gd(III)-komplexek stabilitása és kinetikai inertsége lényegesen kisebb, mint nyolcfogú ligandummal képződő Gd(III)-komplexeké.^[45-48] Jelentős relaxitás növekedést eredményez a Gd(III)-komplexek rotációs korrelációs idejének a növelése, ami viszonylag egyszerűen megvalósítható a dimer,^[49,50] dendrimer^[41,51] és polimer és más makromolekulás (szilika nanorészecskék)^[52,53] szerkezetű komplexek előállításával. A Gd(III)-komplexek elektron relaxációs idejének növelése szintén növelné a relaxitást, de a központi fémion $T_{1,2e}$ értéke jelen ismereteink alapján nem befolyásolható.^[12,29]

Kisméretű Gd(III)-komplexek **külső szféra** hozzájárulását (r_{1p}^{os}) a Freed-féle egyenletekkel^[54,55] lehet megadni. Az elmélet a külső szférában lévő vízmolekula protonok relaxációját írja le figyelembe véve a paramágneses fémion elektron relaxációját és a vízmolekulák szabad diffúzióját a fémkomplex közelében. A külső szféra hozzájárulás az oldószer vízprotonok relaxációs sebesség növekedéséhez közelítőleg 40 % a klinikai gyakorlatban alkalmazott Gd(III)-komplexek esetében 0.5 – 1.5 T térerőnél.

A **második szféra** hozzájárulás (r_{1p}^{ss}) olyan vízmolekula protonok esetében jelentős, amelyek relatíve hosszú ideig tartózkodnak a paramágneses fémkomplex közvetlen környezetében a Gd(III)-ion koordinációjában résztvevő ligandum funkciós csoportjaival (pl. foszfonát csoport) erős hidrogénkötést kialakítva.^[56] A második szférás vízmolekula protonok lényegesen közelebb helyezkednek el a Gd(III)-ionhoz, mint a vízmolekula oxigének a kialakuló hidrogénkötések és ezáltal a második szférás vízmolekulák eltérő orientációja miatt. A második szférás vízmolekulák és a Gd(III)-ionhoz koordinált ligandum funkciós csoportjai között kialakuló kölcsönhatások erősségét befolyásolhatja a donoratom bázicitása és töltése. Ennek megfelelően a különböző donoratomok/csoportok (pl. karboxilát, foszfinát, foszfonát) eltérő erősségű hidrogénkötéseket alakíthatnak ki a második szférás vízmolekula protonokkal. A második szféra hozzájárulása az oldószer vízprotonok relaxációs sebességének növekedéséhez a 10. egyenlettel adható meg.^[56]

$$r_{1p}^{ss} = 1,8 \times 10^{-5} \sum_{j=1}^M \frac{q_j^{ss}}{T_{1j}^{ss} + \tau_{Mj}^{ss}} \quad (10)$$

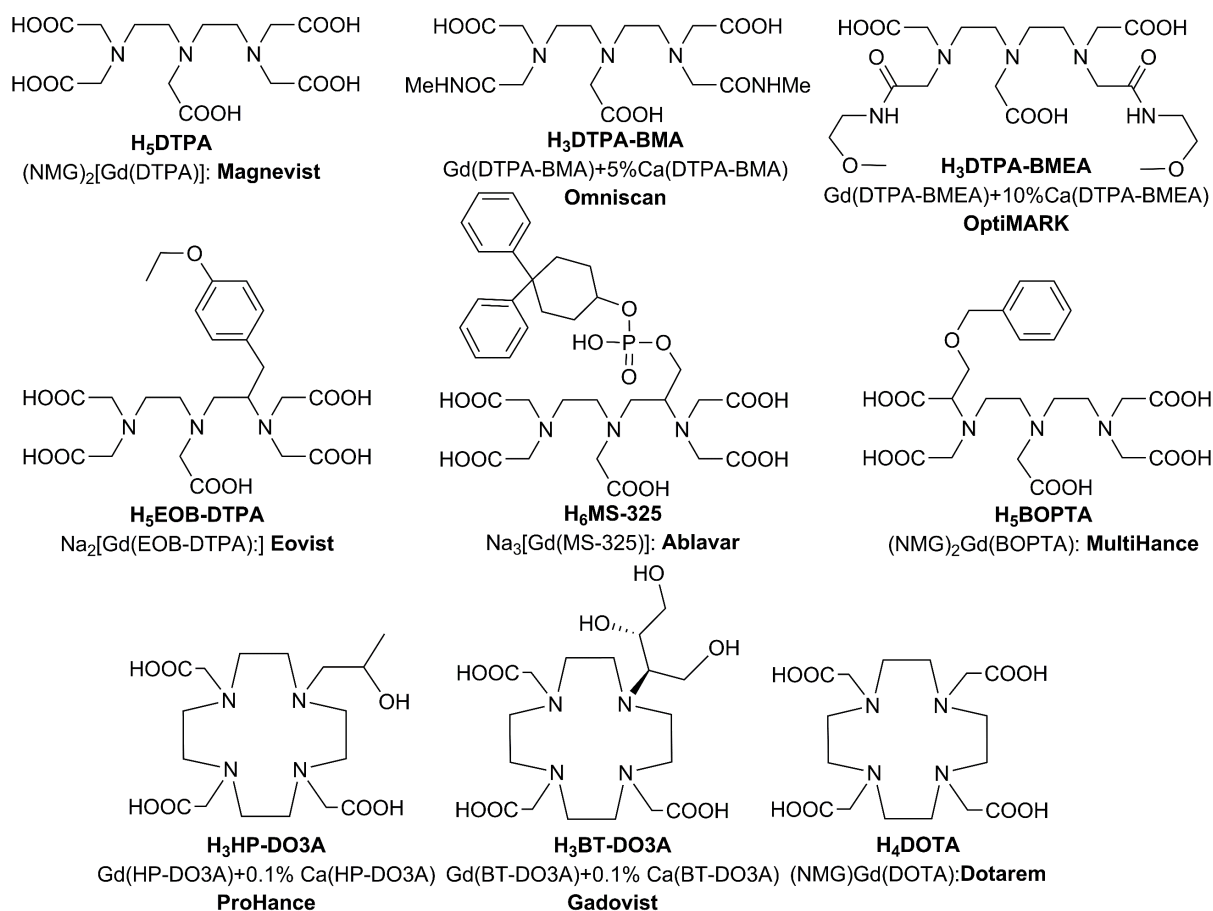
ahol q_j^{ss} , τ_{Mj}^{ss} és T_{1j}^{ss} a j funkciós csoporttal hidrogénkötést kialakított második szférás vízmolekulák száma, átlagos tartózkodási ideje és protonjaik longitudinális relaxációs ideje. A

második szférás vízmolekula protonok relaxációs ideje a belső szférás vízmolekula protonokéhoz hasonlóan fejezhető ki a 4. - 9. egyenletekkel. A második szféra hozzájárulását számos olyan Gd(III)-komplex esetében tanulmányozták, amelyek a koordinálódó ligandum oldalláncában található karboxilát csoportokat lépcsőzetesen foszfonát csoportokra cserélték.^[57-59] Az ^1H NMR relaxometriás adatok alapján megállapították, hogy a foszfonát csoportok számának növekedésével nő a második szférában található vízmolekulák száma, amelyek átlagos tartózkodási ideje $\tau_m^{ss} = 35 - 60$ ps és protonjaik távolsága a Gd(III)-iontól $r_{\text{GdH}^{ss}} = 3.5$ Å.^[60,61] Ezen eredmények alapján az MRI vizsgálatokban alkalmazott Gd(III)-komplexek becsült második szférás hozzájárulása közelítőleg 10 % az oldószer vízprotonok relaxációs sebesség növekedésében 0.5 – 1.5 T térerőnél.^[56]

A klinikai gyakorlatba bevezetett és jelenleg is MRI kontrasztanyagként alkalmazott ligandumok és Gd(III)-komplexek az 3. ábrán láthatóak. A MRI vizsgálatok során elsőként használt Gd^{3+} alapú kontrasztanyag a $\text{Gd}(\text{DTPA})^{2-}$ (Magnevist[®], Bayer-Schering Pharma),^[62] amit 1988 óta alkalmaznak. A nyíltláncú $\text{Gd}(\text{DTPA})^{2-}$ klinikai gyakorlatba történt bevezetését a jóval nagyobb kinetikai inertséggel rendelkező $\text{Gd}(\text{DOTA})^-$ (Dotarem[®], Guerbet) követett.^[63] Kezdetben a Gd^{3+} alapú készítményeket 0,1-0,3 mmol/testsúly kg dózisban alkalmazták, ami egy normál testsúlyú beteg esetében (70 kg) akár 14 - 42 cm³ 0,5 mol/dm³ töménységű oldat intravénás befecskendezését jelentheti. Mivel a $\text{Gd}(\text{DTPA})^{2-}$ és $\text{Gd}(\text{DOTA})^-$ komplexek töltéssel rendelkeznek, így az injektálás helyén jelentős ozmotikus terhelést okozhatnak, egyes betegeknél fájdalmat kiváltva. Kisebb ozmotikus terhelés érdekében az említett két Gd(III)-komplex töltés nélküli változatait is előállították a DOTA és DTPA ligandumok 1 és 2 acetát csoportját alkoholos hidroxil- és amidcsoportokkal helyettesítve.^[64-67] A klinikai gyakorlatba is bevezetett töltés nélküli kontrasztanyag a $\text{Gd}(\text{DTPA-BMA})$ (Omniscan[®], General Electric), $\text{Gd}(\text{DTPA-BMEA})$ (Optimark[®], Guerbet), $\text{Gd}(\text{HP-DO3A})$ (ProHance[®], Bracco Imaging) és a $\text{Gd}(\text{BT-DO3A})$ (Gadovist[®], Bayer-Schering Pharma). Ezek a komplexek kisebb termodinamikai stabilitással és kinetikai inertséggel rendelkeznek, mint az acetát analógok, de szervi megoszlásuk és farmakokinetikai sajátásaik nagyon hasonlóak a $\text{Gd}(\text{DTPA})^{2-}$ és $\text{Gd}(\text{DOTA})^-$ komplexekéhez, amelyek gyors és egyenletes extracelluláris eloszlásukat követően kb. 1.5 órás felezési idővel ürülnek a veséken keresztül.^[68-72] A DTPA és DOTA ligandumok megfelelő módosításával a Gd(III)-komplexek ozmotikus koncentrációját lehet csökkenteni, de akár szervspecifitást is meg lehet valósítani. Szervspecifikus Gd(III)-komplexekkel rendkívül alacsony dózis alkalmazása (2-10 μmol /testsúly kg) mellett is kielégítő kontrasztnövekedés érhető el a célszervben. Célzott májvizsgálatok megvalósítására fejlesztették ki a lipofil csoportokat tartalmazó $\text{Gd}(\text{EOB-DTPA})^{2-}$ (Eovist[®], Bayer-Schering Pharma)^[73] és a

II. Irodalmi áttekintés

Gd(BOPTA)²⁻ (Multihance[®], Bracco Imaging)^[74] komplexeket, amelyek humán szérumban albuminnal kialakított reverzibilis kölcsönhatásaiknak köszönhetően részben májon keresztül ürülnek.



3. ábra DTPA, DOTA és származékaik szerkezete. MRI vizsgálatok során használt Gd(III)-komplexek kereskedelmi neve és összetétele (NMG: N-metil-glükózamin)

II.1.2 T₂ kontrasztanyagok

A vízprotonok transzverzális relaxációs idejét (T_2) csökkentő MRI kontrasztanyagok fejlesztése a 1990-es évektől vált intenzívvé, amely főként a szuperparamágneses vas-oxid nanorészecskékre irányult számos készítmény klinikai gyakorlatba történő bevezetését eredményezve (Lumirem[®] Guerbet, Abdoscan[®] Nycomed, Endorem[®] AMAG Pharmaceuticals).^[75-77] Szuperparamágneses vas-oxid mikrorészecskék összetételét a következő általános képlettel lehet megadni: $\text{Fe}_2^{\text{III}}\text{O}_3\text{M}^{\text{II}}\text{O}$, ahol M^{II} : Fe^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Mg^{2+} lehet. A mikrorészecskék által kiváltott kontraszthatást az összetételük mellett szemcseméretük is befolyásolja. A vízprotonok relaxációs idejére gyakorolt hatásuk alapján a nagyobb szemcseméretű mikrorészecskék főként T_2 (negatív kontraszt), míg a kisebbek T_1 (pozitív kontraszt) relaxációs időket csökkentik. Gömbszimmetrikusnak feltételezett szolvatált

mikrorészecskék 4 fő típusát lehet megkülönböztetni elméleti átmérőjük alapján: SPIO (300 nm), SSPIO (50-150 nm), USPIO (10-40 nm) és MION (<10 nm). A SPIO részecskéket főként emésztőrendszeri vizsgálatokban alkalmazták nem lebomló mátrixszal bevonva, orálisan. A máj, lép, porc és csontvelő vizsgálatokban SSPIO és USPIO mikrorészecskéket használtak intravénásan. Az USPIO részecskéket angiográfiás vizsgálatokban is alkalmazták, míg a MION-monoklonáris antitest konjugátumokat szervspecifikus vizsgálatokra javasolták.^[76]

II.1.3 CEST kontrasztanyagok

A kontrasztanyagok harmadik csoportját képezik azok az anyagok, amelyek különféle labilis (főként –NH és –OH) protonokat tartalmaznak, és képesek a nagy tömegben jelen lévő vízprotonokkal cserélődni. Az NMR időskáláján lassú csere esetén a labilis- és vízprotonok ¹H-NMR jele elkülönül. Nagyfrekvenciás impulzust alkalmazva abban a tartományban, ahol a labilis protonok jele található, telítés történik, ami a vízprotonokkal történő kémiai cserén keresztül lecsökkenti az oldószer protonok ¹H NMR jelének intenzitását. Ezeket az anyagokat összefoglaló néven CEST (Chemical Exchange Saturation Transfer) anyagoknak nevezik.^[78]

A CEST anyagok előnyös tulajdonságai közé tartozik, hogy az általuk kialakított kontraszthatás mértéke csak a cserélhető protonok koncentrációjától, cseresebességétől, relaxációs idejétől (T_1 és T_2) és ¹H-NMR jelük kémiai eltolódásától függ. Alapvető követelmény a CEST anyagokkal szemben, hogy a labilis protonok relaxációs ideje (T_1 és T_2) és cseresebessége ($k_{CA}=1/\tau_{CA}$) elegendően nagy legyen a CEST effektus követéséhez, de értékének alatta kell maradnia a gyors csere kritériumának az NMR időskáláján ($\tau_{CA}\Delta\omega_{CA}\gg 1$, $\Delta\omega_{CA}$ a mobilis protonok és a vízprotonok jelének kémiai eltolódásbeli különbsége, τ_{CA} a mobilis proton átlagos tartózkodási ideje). A CEST kontrasztanyagok előnyös tulajdonságai között meg kell említeni a kontraszthatás egyszerű ki-be kapcsolását, ami két módon is megvalósítható: i) a rádiófrekvenciás besugárzó impulzus kikapcsolásával és ii) a besugárzó impulzus frekvenciájának módosításával. Ennek megfelelően a kontraszthatás jelen- és távollétében készített CEST felvételek könnyen összehasonlíthatók, ami lehetőséget nyújthat az egészséges és beteg szövetek megkülönböztetésére.^[78]

Kezdetben az élő szervezetben is található labilis protonokkal (főként –NH és –OH protonok) rendelkező metabolitokat (aminósavak, cukrok, nukleotidok, hetero aromás vegyületek) javasoltak CEST kontrasztanyagkénti felhasználásra.^[78] A vizsgált vegyületek közül a kiváltott CEST effektus alapján a barbitursav rendelkezett a legígéretesebb tulajdonságokkal ($\Delta\omega_{CA} \approx 5$ ppm). Mivel a barbitursav labilis protonjainak cseresebességét az oldószer vízprotonokkal jelentősen befolyásolja a pH és a hőmérséklet, így azok közvetlenül tanulmányozhatóak az élő

II. Irodalmi áttekintés

szervezetben *in vivo* CEST vizsgálatok során.^[78] Napjainkban számos klinikai gyakorlatban használt labilis protonnal rendelkező CT kontrasztanyag (pl. iopamidol, iopromid) CEST kontrasztanyagkénti felhasználását tanulmányozzák.^[79]

Az említett előnyös sajátságok mellett a CEST kontrasztanyagkénti felhasználásra javasolt kis molekulájú vegyületek számos hátrányos tulajdonsággal is rendelkeznek (pl. a kép kontrasztosságának növeléséhez szükséges túl nagy koncentráció $[CA] \sim 10-100$ mM, kis eltolódásbeli különbség $\Delta\omega_{CA} \leq 5$ ppm),^[78,80-84] amelyek kiküszöbölésére két stratégiát javasoltak: i) a mobilis protonok molekulánkénti számának növelése makromolekuláris rendszerek alkalmazásával (dendrimerek, peptidok, polinukleotidok),^[78] ii) paramágneses NMR shift reagens alkalmazása, amely a mobilis protonokat hordozó diamágneses rendszerrel kölcsönhatásba lépve megnöveli azok kémiai eltolódását (PARACEST).^[84] *Sherry* és munkatársai PARACEST felhasználásra az $\text{Eu}(\text{DOTA-Gly-Et})^{3+}$ komplexet javasolták,^[85] amelyben a paramágneses Eu(III)-ionhoz koordinálódó vízmolekula protonjainak $^1\text{H-NMR}$ jele $\Delta\omega_{CA} \approx 40$ ppm-re van a vízjeltől, így cseréjük az oldószer vízprotonokkal telítés átvitelen keresztül tanulmányozható. *Aime* és munkatársai azonos célú felhasználásra a DOTA-tetrakis(acetil-glicin) ligandum paramágneses Ln(III)-komplexeit (Eu(III), Yb(III)) javasolták.^[82] A paramágneses Ln(III)-ionok DOTA-Gly-Et és DOTA-Gly ligandumokkal képzett komplexeiben 4 amid- és 2 belső szférás vízproton található, amelyek eltérő mechanizmusú cserefolyamatban vehetnek részt az oldószer vízprotonokkal, lehetőséget nyújtva a különböző szervek és szövetek pH és hőmérséklet értékeinek mérésére CEST módszerrel. A mobilis protonok számának és ezáltal a CEST érzékenységének növelésére paramágneses Ln(III)-komplexeiket (Tm(DOTMA)) tartalmazó nanorészecskéket javasoltak (pl. micellák, liposzómák), amelyek belső kompartmentjében található vízmolekula protonok jele a paramágneses Ln(III)-komplextől függően 20 – 40 ppm-re található az oldószer vízprotonok jelétől és a nanorészecske falán keresztül kellően gyors cserefolyamatokban vesznek részt az oldószer vízmolekulákkal.^[86]

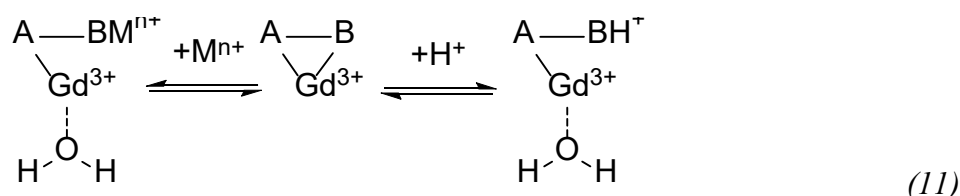
II.1.4 „Intelligens” MRI kontrasztanyagok

A gyakorlatban használt Gd^{3+} alapú MRI kontrasztanyagok nem specifikusak. A minimális alkalmazási dózis melletti maximális kontrasztnövelő hatás elérése érdekében intenzív kutatások folynak specifikus kontrasztanyagok fejlesztésére. Érrendszeri vizsgálatokban is alkalmazható Gd(III)-komplexeiket állítottak elő makromolekulákhoz való kovalens és nem-kovalens kapcsolásukkal, amelyek hosszabb időn keresztül a véráramban tartózkodhatnak és lassan ürülnek a veséken keresztül.^[29] Angiográfiás MRI vizsgálatok során

eredményesen alkalmazták az MS325 (Ablavar[®], 3. ábra)^[87] és Gd(DTPA)-dehidroepesav konjugátumot, amely „host-guest” kölcsönhatáson keresztül kapcsolódva human szérum albuminhoz viszonylag hosszú ideig tartózkodik a véráramban májon keresztüli kiürülésüket megelőzően.^[88] A viszonylag szűk körű felhasználás miatt az Ablavar[®] forgalmazását a 2000-es évek elején befejezték.

A specificitás növelése érdekében tumorspecifikus peptidek, monoklonális antitestek és fragmenseik Gd(III)-komplexekhez való kapcsolásával elérhető a tumoros sejtek felületén található receptorokhoz történő specifikus megkötődésük.^[89] Az említett módszert RDx és RTx készítmények esetében is előszeretettel alkalmazzák.

Az MRI kontrasztanyagok fejlesztésének következő lépcsőfokát a molekuláris képalkotásban alkalmazható kontrasztanyagok képezik, amelyekkel környezetük fizikai-kémiai paramétereit (pH, hőmérséklet, pO₂, enzimaktivitás, redoxpotenciál, anionok és kationok koncentrációja, stb.) lehet meghatározni *in vivo* MRI vizsgálatok során. Ezeket a vegyületeket összefoglaló néven intelligens kontrasztanyagoknak nevezik (smart contrast agents).^[90–93] Az elmúlt 15 évben számos intelligens T₁, T₂ és CEST MRI kontrasztanyagot állítottak elő. A Gd³⁺ alapú MRI kontrasztanyagok népszerűsége miatt a legtöbb intelligens kontrasztanyagot a jól ismert Gd(III)-komplexek (3. ábra) megfelelő módosításával fejlesztették.^[92] Az intelligens Gd³⁺ alapú MRI kontrasztanyagok relaxivitását környezetük fizikiai-kémiai sajátosságai befolyásolhatják általában a q , a τ_R és a τ_M relaxációs paraméterek változtatásán keresztül. A legtöbb pH, anion (CO₃²⁻, PO₄³⁻, laktát, malonát, acetát, oxalát, amino-savak) és kation (Ca²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺, Fe³⁺) koncentráció meghatározására alkalmas Gd(III)-komplex esetében a központi fémion által koordinált donortom protonálódása, a vizsgált fémionhoz való koordinációja és anionnal való szubsztitúciója befolyásolhatja a belső szférás vízmolekulák számát, ezáltal az oldószer vízprotonok relaxációs sebességére gyakorolt hatását (11. egyenlet).^[92]



Mivel a donortomok és a belső szférás vízmolekula koordinációja/dekoordinációja reverzibilis folyamat, így a pH-ban, a fémion és az anion koncentrációjában bekövetkező változás a Gd(III)-komplex segítségével bármelyik irányból tanulmányozható. Azonban számos „intelligens” MRI kontrasztanyagként alkalmazható Gd(III)-komplex szerkezetében a vizsgált paraméter hatására bekövetkező változás irreverzibilis. Az oldalláncba nitroimidazol csoportot tartalmazó Gd(III)-komplexek hypoxiás szövetekben kovalens kötést alakíthatnak ki intracelluláris

II. Irodalmi áttekintés

makromolekulákkal, ami τ_R növekedésén keresztül megnöveli a komplex relaxivitását.^[T9] Enzimspecifikus szubsztrátot oldalláncban tartalmazó Gd(III)-komplexek esetében a szubsztrát hasítását követő relaxitás csökkenésén keresztül (τ_R csökken) teszik lehetővé az enzimaktivitás mérést.^[94]

Kvantitatív vizsgálatokhoz elengedhetetlen a Gd(III)-komplex *in vivo* megoszlásának ismerete, ami korlátozza az intelligens MRI kontrasztanyagok alkalmazhatóságát. Számos módszert dolgoztak ki a Gd(III)-komplexek *in vivo* koncentrációjának meghatározására és az eredmények koncentrációfüggésének elkerülésére: i) *Aime* és munkatársai az oldószer vízprotonok Gd(III)-komplex jelenlétében mért longitudinális (R_1) és transzverzális (R_2) relaxációs sebesség hányadosának figyelembevételét javasolták (Ratiometric módszer), ami független a komplex koncentrációjától;^[95] ii) „koktél” módszer esetében a Gd(III)-komplex és egy hasonló farmakokinetikai sajátosságokkal rendelkező vegyület ismert arányú keverékét alkalmazzák, amelyben a kísérő vegyület segítséget nyújt a Gd(III)-komplex lokális koncentrációjának meghatározására;^[96] iii) több képalkotó módszerrel (pl. MRI – PET) is vizsgálható Gd(III)-komplexek esetében a molekulán található radioizotóp segítségével a komplex *in vivo* megoszlása és lokális koncentrációja pontosan meghatározható, ami alapján számítható a vizsgált fizikai-kémiai paraméter az MRI jel intenzitásából.^[97,98]

Az említett fizikai-kémiai paraméterek közül az *in vivo* pH-mérés veseelegtelenségek és tumoros szövetek vizsgálatára, valamint a terápiás kezelés nyomonkövetésére nyújthat lehetőséget.^[92,93] A tumorok hisztológiájától és méretétől függően a fokozott fiziológiai aktivitás következtében a sejtközötti állomány pH-ja a tumorok közelében sokkal kisebb (pH=5,7 – 5,8), mint az egészséges szövetek esetében (pH=7,4).^[99] A **pH-érzékeny** MRI kontrasztanyagként fejlesztett Gd(III)-komplexekben leggyakrabban hétfogú DO3A ligandum oldalláncában protonálható és koordinálódó donoratomot tartalmazó származékait alkalmazzák. Az optimális pH-érzékenység megteremtése érdekében a donoratom deprotonálódásának és koordinációjának a pH=5,7 – 7,2 tartományban kell lejátszódnia, amit a donoratom bázicitásán keresztül a szomszédos szubsztituensek megfelelő változtatásával (elektron-küldő és elektron-szívó sajátosságok) lehet beállítani a kívánt értékre ($\log K=6,4 – 6,8$).^[100] pH-érzékeny MRI kontrasztanyagkénti felhasználásra javasolták a Gd(DO3A)-*p*-nitrofenol komplexet, amelyben a fenol csoport protonálódásának és dekoordinációjának hatására a belső szférás vízmolekulák száma egyről kettőre nő a relaxitás közel 71 % növekedését eredményezve ($r_{1p}=4.1 – 7.0 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$) a pH=9 – 5 tartományban.^[101] Hasonló megfontolások alapján állították elő az amino-etil és szulfonamid oldalláncokat tartalmazó Gd(DO3A-AE)^[100] és Gd(DO3A-SA)^[102] komplexeket, amelyek oldalláncában található

amino- és aril-szulfonamid csoportokon lévő szubsztituensek segítségével a nitrogén donoratom bázicitása precízen hangolható a vizsgálni kívánt pH tartománynak megfelelően. A Gd(DO3A-SA) komplex *in vivo* koncentrációjának meghatározása érdekében előállították – CF₃ és –PO₃²⁻ csoportokat tartalmazó származékait, amelyek ¹⁹F- és ³¹P-NMR spektroszkópiás módszerrel közvetlenül tanulmányozhatóak.^[96] A Gd(DO3A-SA) és ⁶⁸Ga(AAZTA) komplexek konjugációja szintén lehetővé tette a bimodális kontrasztanyag lokális koncentrációjának meghatározását PET módszerrel, amit felhasználva az MRI felvételek alapján számították a vizsgált szövet pH térképét.^[103] *In vivo* pH mérésre alkalmasak lehetnek a Gd(HP-DO3A) komplexszel töltött pH-érzékeny micellák és liposzómák, amelyek pH változással bekövetkező szerkezetváltása a relaxivitás csökkenését eredményezi a Gd(III)-komplexek kiszabadulásának köszönhetően (τ_R csökkenés).^[104,105] A Gd(III)-komplexek protonálódásának hatására bekövetkező morfológiai változások szintén befolyásolhatják a τ_R értékét, megváltoztatva az oldószer vízprotonok relaxációs sebességére gyakorolt hatását.^[106]

Az élő szervezetek normális működéséhez elengedhetetlen a különféle elektronátmenettel járó intra- és extracelluláris biokémiai folyamatok szabályozása.^[107] A központi fémion oxidációs szám változását felhasználó **redoxipotenciál érzékeny** MRI kontrasztanyagok fejlesztése a Gd(III)-komplexek esetében nem lehetséges. Redoxfolyamatra érzékeny funkciós csoportokat tartalmazó ligandumok Gd(III)-komplexei oldalláncában elektronátmenet hatására bekövetkező szerkezeti változások befolyásolhatják a komplex relaxivitását (q , τ_R és τ_M), ami *in vivo* MRI vizsgálatokkal tanulmányozható.^[107,108] A Gd(4NO₂MeOSA) komplexben található nitrobenzíl-szulfonamid oldallánc –NO₂ csoportja redukálódhat hipoxiás körülmények között, ami a szulfonamid csoport protonálódási állapotjának növekedésén keresztül megnöveli a $q=2$ Gd(III)-komplex relatív mennyiségét és a rendszer relaxivitását (normál: $r_{1p}=5,2 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$; hipoxiás: $r_{1p}=6,7 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$).^[109] Hasonló megfontolások alapján állították elő a 2-nitroimidazol oldalláncot tartalmazó Gd(DOTA-monoamid) komplexet, amely a –NO₂ csoport redukcióját követően felhalmozódhat hipoxiás sejtekben a komplex rotációs korrelációs idejének (τ_R) és ezáltal relaxivitásának növekedését eredményezve.^[19] Szintén *in vivo* redoxpotenciál mérésre alkalmazható megoldás a kis molekulatömegű Gd(III)-komplexek redoxpotenciál irányított reverzibilis és irreverzibilis kölcsönhatások kialakítása makromolekulákkal, ami a τ_R érték növekedésén keresztül növeli a komplex relaxivitását.^[107,108] Oldalláncban tiol csoportokat tartalmazó Gd(DO3A) és Gd(DO3A-monoamid) komplexek humán szérum albumin Cys-34 aminosav egységével S – S kötést tudnak kialakítani, amelyek az adduktumok hosszabb τ_R értékének köszönhetően

II. Irodalmi áttekintés

nagyobb relaxivitással rendelkeznek.^[110–112] A Gd(LC6-SH) komplex esetében igazolták, hogy az oldalláncban található tiol csoport humán szérum albuminnal kialakított S – S kötések redukív környezetben felhasadhat a relaxitás 55% csökkenését eredményezve a szabad Gd(III)-komplex rövidebb rotációs korrelációs idejének (τ_R) köszönhetően.^[113]

Az élő szervezetben található észteráz, β -galaktozidáz, peroxidáz és proteáz enzimek fontos biomarkerei lehetnek számos betegségnek és kóros elváltozásnak. Az enzimek termelése inaktív formában történik és aktiválásuk a megfelelően szabályozott biokémiai folyamatokon keresztül felhasználásuk helyén játszódik le. **Enzimaktivitás** mérésén keresztül számos daganatos megbetegedés korai stádiumban detektálható.^[92,93] β -glükuronidáz enzim aktivitásának mérésére alkalmazható Gd(DO3A-AE-glükuronsav) komplexet állítottak elő Gd(DO3A-AE) és β -glükuronsav 4-hidroxi-3-nitrobenzil alkohol egységen keresztüli konjugációjával. Marhamájából nyert β -glükuronidáz enzim Gd(DO3A-AE-glükuronsav) komplexben lévő β -glükuronsav egység hasítását követően a szabaddá váló amino-etil csoport Gd(III)-ionhoz való koordinációja lecsökkenti a belső szférás vízmolekulák számát, ami 27 % csökkenést eredményez a komplex relaxitásában vérszérumban.^[114] Enzimaktivitás mérés a Gd(III)-komplexek rotációs korrelációs idejének (τ_R) módosítása révén bekövetkező relaxitás változáson keresztül is lehetséges. Számos enzimaktivitás érzékeny Gd(III)-komplexet állítottak elő, amelyek az oldalláncukban található szubsztrát molekulák enzimátikus hasítását követően kölcsönhatást alakíthatnak ki makromolekulákkal (pl. humán szérum albumin).^[94,115,116] Enzim specifikus kötéseket tartalmazó polimer szerkezetű Gd(III)-komplexek esetében az enzimátikus hasítást követő relaxitás csökkenés (τ_R lecsökken) szintén alkalmas lehet enzimaktivitás meghatározására, amelyet hialuronidáz aktivitásának Gd(DTPA)-hialuronsav konjugátummal történő vizsgálatai során eredményesen alkalmaztak.^[117] Proteáz (caspase-3) aktivitás ^1H MRI/ ^{19}F NMR módszerrel történő mérésére alkalmas Gd(DOTA)-DEVD-Tfb komplexet állítottak elő, amely oldalláncában található $-\text{CF}_3$ csoporton keresztül intramolekuláris kölcsönhatást alakíthat ki a Gd(III)-ionnal lecsökkentve a ^{19}F mag transzverzális (T_2) relaxációs idejét. Az Gd(III)-komplex oldalláncában az aszpartámsav egységet követő tetrapeptid enzimátikus hasítását követően a ^{19}F mag transzverzális relaxációja lényegesen lelassul a Gd(III)-ionnal kialakított intramolekuláris kölcsönhatás megszűnésének következtében.^[118,119] Megfelelő enzim szubsztrát Gd(III)-komplex oldalláncába történő beépítésével β -galaktozidáz és β -laktamáz enzimek aktivitása is meghatározható hasonló módszerekkel.^[120,121]

A szervezet hőtésképe információt szolgáltathat gyulladások helyeiről, valamint a hipo- és hipertermiás kezelésekkor a szövetekben kialakuló hőmérsékletéről. Az ismert Gd(III)-komplexek **termoszenzitív** MRI kontrasztanyagként való önálló alkalmazása nem lehetséges, mivel a relaxivitásukat befolyásoló paraméterek (q , τ_M , τ_R) csak kis mértékben változnak az élő szervezet számára tolerálható hőmérséklet tartományban (20 - 40°C). Termoszenzitív MRI kontrasztanyagkénti felhasználásra javasolták a Gd(HP-DO3A) komplexet tartalmazó hőmérsékletérzékeny liposzómákat, amelyek relaxivitása kicsi alacsony hőmérsékleten a vízmolekulák foszfolipid membránján keresztüli lassú diffúziója miatt (a Gd(III)-komplex paramágneses hatása nem tevődik át a membránon kívüli oldószer vízmolekulákra). A gél – folyadék kristály fázisátmenethez rendelhető hőmérsékleten ($T_m = 50$ és 41°C) a Gd(HP-DO3A) komplexet tartalmazó liposzómák relaxivitása megnő, ami a belső kompartmentben található vízmolekulák gyorsabb transzmembrán diffúziójának eredménye.^[122,123] A liposzóma termoszenzitivitása (gél – folyadék kristály fázisátmenethez tartozó hőmérséklet) finoman hangolható az alifás lánc telítettségével és hosszával.^[124] Gd(DTPA-BMA) töltött termoszenzitív liposzómákat ($T_m = 42^\circ\text{C}$) javasoltak hipertermiás kezelésekkor MRI-vel történő kontrollálására és a terápia során bekövetkező hőmérséklet változás nyomonkövetésére.

A Gd(III)-komplexekeket tartalmazó termoszenzitív liposzómának viszonylag komplikált előállítására miatt számos más módszert (CEST, Mágneses Rezonancia Spektroszkópia-MRS) javasoltak *in vivo* hőmérsékletmérésre. A paramágneses Ln(III) ionok által indukált, a komplexképző ligandum protonjainak NMR jeleltolódása (LIS) lényegesen függ a központi fémion kémiai minőségétől és a koordinálódó donoratommokkal kialakított kölcsönhatások jellegétől. LIS három komponens (a diamágneses, a Fermi kontakt (skaláris) és a pszeudokontakt (dipoláris)) kölcsönhatások együttes hozzájárulásából tevődik össze.^[125] A diamágneses eltolódás a Ln(III)-komplexekek esetében kicsi, amit döntően a fémion induktív hatása eredményez. A kontakt eltolódás kovalens kötések kialakulásához, míg a pszeudokontakt eltolódás a téren keresztül ható kölcsönhatásokhoz köthetőek. A Ln(III)-ionok által kialakított koordinatív kötések ionos jellege miatt a paramágneses Ln(III)-komplexekek esetében mért LIS főleg pszeudokontakt hozzájárulásból adódik, amely fordítottan arányos a hőmérséklettel. Aime és munkatársai Yb(DOTMA) komplexet javasolták MRS módszerrel történő *in vivo* hőmérsékletmérésre.^[126] Az Yb(DOTMA) komplex 12 metil protonnal rendelkezik, amelyek jele -14 ppm-nél található és közel lineárisan csökken ($-0.41 \text{ ppm}/^\circ\text{C}$) a hőmérséklet növelésével a $35 - 45^\circ\text{C}$ tartományban humán szérumban. Hasonló megfontolások alapján javasolták MRS módszerrel történő *in vivo* hőmérsékletmérésre a Tm(DOTA)

II. Irodalmi áttekintés

komplexet, amely metilén protonjainak kémiai eltolódás hőmérsékletfüggése (-1.4 – 1.1 ppm/°C) lényegesen nagyobb, mint a Yb(DOTMA) esetében.^[127,128] A kis vízcseresebességgel rendelkező Ln(DOTA-tetraamid) komplexek esetében lehetőség van a belső szférás vízmolekula ¹H NMR jelének CEST módszerrel történő detektálására. A Dy(III)- és Eu(DOTA-tetraamid) komplexek belső szférás vízmolekula protonjai kémiai eltolódása lineárisan változik (Dy(DOTAM): $\delta(\text{ppm})=6.9 \times T-944,7$; Eu(DOTAM-Gly): $\delta(\text{ppm})= -0,4 \times T+64,5$) a 20 - 50°C tartományban.^[129–131]

II.1.5 Nefrogén Szisztémás Fibrosis (NSF) és a Gd³⁺ retenció

A Gd³⁺ alapú MRI kontrasztanyagok közel 15 éves biztonságos alkalmazása ellenére 2000-ben egy új típusú megbetegedést diagnosztizáltak (NSF) súlyos vesebetegek esetében, akik dialízisre szorultak és MRI vizsgálataikat Gd³⁺ alapú kontrasztanyagok többszöri emelt dózissal (>0.3 mmol/kg testsúly) alkalmazásával végezték.^[132] Az említett megbetegedések a bőr, az ízületek és számos vegetatív szerv fibrotikus elváltozásait eredményezték, amelyet *Grobner* és munkatársai 2006-ban hoztak kapcsolatba a Gd³⁺ alapú kontrasztanyagok alkalmazásával.^[23] A Gd³⁺ tartalmú kontrasztanyagokkal vizsgált súlyos vesebetegek esetében a Gd(III)-komplex kiürülése a szervezetből lassú ($t_{1/2}=30 - 40$ óra). Ez idő alatt a Gd(III)-komplex egy része disszociálhat a szervezetben és fémioncsere reakciók során a szabaddá váló Gd³⁺ elindíthatja az NSF kialakulását, mint annak egyik rizikófaktora.^[22,23] Az NSF betegek (kb. 2000 eset világszerte összesen) többségét nyíltláncú ligandum (90%-ban DTPA-BMA) Gd(III)-komplexével vizsgálták (3. ábra), melyek disszociáció sebessége lényegesen nagyobb, mint amit a makrociklusos DOTA és származékai Gd(III)-komplexei esetében megfigyeltek.^[133–136] Az NSF kialakulásának az okai még nem ismertek és nem áll rendelkezésre olyan modell, ami alapján becsülni lehetne a Gd³⁺ által kiváltott fibrotikus elváltozás mértékét. A betegség okainak feltárásához meg kell ismerni, hogy a különböző Gd³⁺ tartalmú kontrasztanyagokból milyen mennyiségben és milyen sebességgel szabadul fel a Gd³⁺, majd az milyen formában kerül a testfolyadékokba. Az említett okok jelentősen növelték a különböző Gd³⁺ alapú MRI kontrasztanyagok fizikai-kémiai sajátosságai iránti érdeklődést fiziológiához közeli feltételek mellett.^[22,137]

Az NSF megjelenésével a világon számos egészségügyi hatóság (Food and Drug Administration – FDA, European Medicines Agency - EMA) arra kötelezte a gyártókat, hogy megfelelő figyelmeztetéssel lássák el a Gd³⁺ alapú készítményeket, amelyben az NSF kialakulásának veszélyére hívják fel a figyelmet. 2010-ben az FDA megtiltotta három nyíltláncú Gd³⁺ alapú MRI kontrasztanyag (Gd(DTPA), Gd(DTPA-BMA) és

Gd(DTPA-BMEA), 1. ábra) alkalmazását vesebetegek esetében. Az FDA és az EMA 2017-ben újabb állásfoglalást tett közzé, amelyben a fent említett három Gd^{3+} alapú MRI kontrasztanyag forgalmazását felfüggesztették, míg az ugyancsak nyíltláncú Gd(EOB-DTPA) és Gd(BOPTA) komplexeket csak májvizsgálatok esetében javasolják minimális alkalmazási dózis mellett ($\leq 0,1$ mmol/kg testsúly).^[138]

Az egészségügyi hatóságok regulációját követően jelentősen visszaesett az NSF megbetegedések száma. Azonban 2010-es évek elején egészséges veseműködésű betegek esetében a Gd^{3+} akkumulációját tapasztalták agyszövetekben.^[139] Kanda és munkatársai jelintenzitás növekedést figyeltek meg agyszövetekről (Dentate Nucleus és Globus Pallidus) Gd^{3+} alapú kontrasztanyag alkalmazása nélkül készített T_1 -re súlyozott MRI felvételeken olyan betegek esetében, akik korábban számos alkalommal kaptak nyíltláncú Gd^{3+} alapú MRI kontrasztanyagot (főként Omniscan-t).^[140] A Gd^{3+} hosszú távú retenciójának felderítése érdekében számos állatkísérletet végeztek ^{153}Gd -al jelzett, klinikai gyakorlatban alkalmazott nyíltláncú és makrociklusos MRI kontrasztanyaggal, amelyek esetében az injektált dózis 0,01-1 %-ának retencióját tapasztalták 14 nap elteltével.^[141] A vizsgálatok eredményei rámutattak a makrociklusos Gd(III)-komplexek lényegesen nagyobb *in vivo* stabilitására, ami sokkal kisebb Gd^{3+} retenciót eredményezett. Későbbi vizsgálatok egyértelmű korrelációt állapítottak meg az agyszövetekben megfigyelt jelintenzitás növekedés és az alkalmazott Gd^{3+} alapú MRI kontrasztanyag kumulatív dózisa között, ami szintén hozzájárult a nyíltláncú Gd(III)-komplexek általános célú MRI vizsgálatokban való alkalmazásának felfüggesztéséhez. A nyíltláncú Gd(DTPA) és származékaik kiszorulásával jelentősen nőtt a sokkal nagyobb kinetikai inertséggel rendelkező makrociklusos Gd(DOTA) és származékaik MRI vizsgálatokban történő felhasználása. A makrociklusos Gd(DOTA) és származékaik *in vivo* vizsgálatokban történő alkalmazása esetében a lényegesen nagyobb kinetikai inertségük ellenére szintén tapasztaltak Gd^{3+} akkumulációt akár évekkel a Gd(III)-komplexekkel végzett MRI vizsgálatok után.^[142,143] A makrociklusos Gd(III)-komplexek *in vivo* retenciójának felismerését követően számos humán és állatkísérlet segítségével igazolták, hogy a Gd^{3+} szervezetbeli akkumulációja intakt Gd(III)-komplex formájában történik szemben a nyíltláncú Gd(DTPA) és származékaival, amelyek esetében a Gd(III)-komplexek disszociációját követően a szabaddá vált Gd^{3+} felhalmozódása következhet be különböző szervekben és szövetekben (máj, lép, vese, csont és agy).^[141,144-146] A makrociklusos Gd(DOTA) és származékaik *in vivo* retenciójának vizsgálatait során a három Gd(III)-komplex eltérő viselkedését tapasztalták.^[147-150] Murata és munkatársai lényeges különbséget állapítottak meg a visszamaradó Gd(III)-komplexek mennyiségében Gd(BT-DO3A) és Gd(HP-DO3A) azonos dózisú alkalmazása

esetében. *Stanescu* és munkatársai elhunyt fiatalok retrospektív vizsgálatai során a Gd(DOTA) és a Gd(HP-DO3A) eltérő retencióját állapították meg egyszeri vagy többszöri alkalmazásuk esetében. Az említett vizsgálatok alapján a makrociklusos Gd(III)-komplexek élő szervezetbeli akkumulációját lényegesen befolyásolja a komplexképzőként alkalmazott DOTA származék ligandumok szerkezete, töltése és hidrofil-hidrofób tulajdonságai, amit az utóbbi években főleg állatkísérletekben tanulmányoztak.^[147–150]

II.1.6 Az MRI kontrasztanyag kutatás-fejlesztés új irányai

Az MRI hatékonysága és a kontrasztanyagok jelenlétében készített felvételek diagnosztikai jelentősége mellett az elmúlt évek során felmerült Gd³⁺ retenció alternatív T₁ MRI kontrasztanyagok fejlesztésére ösztönözte a kutatókat. Az említett kutatások több irányban indultak el, amelyek közül a legnagyobb előrelépést az esszenciális paramágneses átmenetifém ionok (pl. Mn^{2+/3+}, Co²⁺ és Fe^{2+/3+}) amino-polikarbonsav ligandumokkal képződő komplexei esetében érték el. Az említett átmenetifém-komplexekből esetlegesen felszabaduló kismennyiségű fémionok nem jelentenek potenciális veszélyt a betegek számára, mivel az élő szervezet megfelelő metabolikus úton szabályozni tudja az említett fémionok *in vivo* koncentrációját, ezért nagyobb mennyiségben történő felhasználásuk sem jelent egészségügyi problémát. Az elmúlt évek során számos **Mn(II/III) komplexet** állítottak elő és tanulmányozták fizikai-kémiai sajátosságait MRI kontrasztanyagként történő felhasználásuk céljából.^[151] Termodinamikai, disszociáció kinetikai és relaxációs sebességet növelő hatásaik alapján *in vivo* vizsgálatra javasolták a nyíltláncú *transz*-1,2-diaminociklohexán (*transz*-CDTA és PyC3A) és *orto*-feniléndiamin (PhDTA) alapvázal rendelkező amino-polikarbonsav ligandumok Mn(II)-komplexeit.^[152–154] Makrociklusos amino-polikarbonsavak közül a *cisz*-DO2A és amid származékaival,^[155] valamint a piklén alapvázal rendelkező PC2A és a 15 tagú 15-Py-an-N₃O₂ ligandumokkal kialakuló Mn(II)-komplexeiket^[156,157] már számos *in vitro* vizsgálat során eredményesen alkalmazták MRI kontrasztanyagként. Különböző oldalláncokat tartalmazó PC2A ligandum Mn(II)-komplexei „intelligens” MRI kontrasztanyagok fejlesztésére nyújthatnak lehetőséget, amelyekkel az adott szövet vagy szerv fizikai-kémiai paraméterei (pH, hőmérséklet, [Zn²⁺], stb.) tanulmányozhatóak.^[157] A Mn(II)-komplexek mellett a vízdoldható porfirinekkal képződő Mn(III)-komplexek MRI kontrasztanyagkénti felhasználását is vizsgálták.^[158,159] Az előnyös termodinamikai, disszociáció kinetikai és relaxációs sajátosságai ellenére a Mn(TPPS) komplex intenzív színe miatt nem került felhasználásra *in vivo* MRI vizsgálatok során.

Átmeneti fémionok közül a nagyspínszámú **Fe(III)-komplexeket** szintén javasolták MRI kontrasztanyagkénti felhasználásra.^[160,T26] Az *in vivo* vizsgálatokban is alkalmazható Fe(III)-komplexekben aminofenol, pirokatechin (TIRON), hidorxamát (Deferoxamin) és etilén-diamin (EDTA, *transz*-CDTA, PhDTA, EHPG, EHBG, HBED) alapvázzal rendelkező ligandumokat használták komplexképzőként.^[161–166,T26] A Fe(NOTA) komplex előnyös egyensúlyi sajátosságait felhasználva^[167] Morrow és munkatársai a közelmúltban számos új 2-hidroxiopropil-, 2-metilimidazol- és 1-metil-2-metilimidazol oldalláncot tartalmazó NOTA származék ligandumot állítottak elő, amelyek Fe(III)-komplexei lényegesen kisebb stabilitással, de sokkal nagyobb relaxivitással rendelkeznek, mint a Fe(NOTA) komplex.^[168–172] Caravan és munkatársai az általuk korábban Mn²⁺ alapú MRI kontrasztanyag komplexképzőjeként javasolt PyC3A ligandum Fe(II/III)-komplexeit alkalmazták *in vivo* redoxpotenciál MRI vizsgálatokkal történő meghatározására.^[173] A paramágneses fémion-komplexek mellett kvadrupólusos fémionokat és atomokat (²⁰⁹Bi, ¹⁴N) tartalmazó ágensek (QRE - quadupolar relaxation agents),^[174,175] valamint párosítatlan elektront tartalmazó 5- illetve 6-tagú gyűrűs nitroxid szabadgyökök MRI kontrasztanyagkénti alkalmazásának lehetőségeit is tanulmányozták.^[176,177]

Az említett területeken elért jelentős előrelépések ellenére a Mn²⁺ és Fe³⁺ alapú MRI kontrasztanyagok, valamint QRE ágensek által kiváltott relaxációs sebességnövelő hatás elmarad a klinikai gyakorlatban jelenleg is alkalmazott Gd(III)-komplexeiktől. Figyelembe véve a Gd(III)-komplexek jelenlétében nyert MRI felvételek diagnosztikai jelentőségét és élıszervezetbeli lehetséges akkumulációját, az elmúlt öt évben a *General Electric* a Gd(DOTA)⁻ (Clariscan[®]) és Gd(BT-DO3A) generikus készítményként való gyártásába fogott, míg a *Bayer-Schering Pharma*,^[178] *Guerbet*^[179] és a *Bracco Imaging*^[P3] új típusú Gd(III)-komplexek fejlesztésébe kezdett, amelyek lényegesen nagyobb relaxációs sebességnövelő hatással rendelkeznek, mint a klinikai gyakorlatban jelenleg is használt MRI kontrasztanyagok, így esetükben az alkalmazott dózis csökkentésével (≤0,05 mmol/kg testsúly) jelentősen mérsékelhető Gd³⁺ élı szervezetben belüli felhalmozódása. A Gd(III)-komplexek fejlesztése során nem csak a relaxációs sajátosságok optimálására, hanem biztonságos alkalmazásukat befolyásoló egyensúlyi, kinetikai és szerkezeti tulajdonságaik javítására is törekszenek.

II.2 RDx és RTx készítményekként alkalmazható Ga(III)- és Sc(III)-komplexek

Napjaink legmodernebb és egyben legnagyobb felbontású funkcionális képalkotó eljárása a Pozitron Emissziós Tomográfia (PET), illetve a kapcsolt modalitású technikái (PET/CT és PET/MRI). A PET *non-invazív* eljárás, melynek segítségével háromdimenziós képet nyernek a

II. Irodalmi áttekintés

test egy adott területéről. A PET a hagyományos képalkotó eljárásokkal ellentétben nem az anatómiai viszonyokat jeleníti meg, hanem a szervek és szövetek különböző funkcionális jellemzőjét, amelyhez elengedhetetlen az adott fiziológiás folyamatra specifikus pozitron (β^+) emittáló izotópokat tartalmazó radiofarmakonok alkalmazása.^[180] PET vizsgálatok során az izotóp által emittált β^+ annihilálódik és két egymással a térben ellentétes (egymással 180° -os szöveget bezáró) irányba haladó gamma ($E=511$ keV) foton keletkezik, amelyeket a 180° -ra elhelyezett detektorok egyidejűleg detektálnak. Mivel a jelhez mindkét foton szimultán érzékelése szükséges, ezért a módszer sokkal nagyobb érzékenységgel rendelkezik, mint a többi radionuklidos képalkotó eljárás (pl. Egy Foton Emissziós Komputer Tomográfia - SPECT).^[181] A módszer felbontó képességét a pozitron energiája határozza meg azzal, hogy a pozitron sugárzó izotóptól milyen távolságban következik be az annihiláció. (Minél nagyobb a β^+ részecske energiája, annál távolabb annihilálódik). A felbontás akkor lesz a legnagyobb, ha a kilépő β^+ energiája az 511 keV-os értékhez közeli.^[180] Az izotópok PET vizsgálat szempontjából megfelelő kiválasztásához figyelembe kell venni a bomlási módjukat, felezési idejüket, az emittált β^+ részecske energiáját és úthosszát a szövetben. Leggyakrabban alkalmazott β^+ -sugárzó radionuklidokat az 1. táblázatban tüntettem fel.

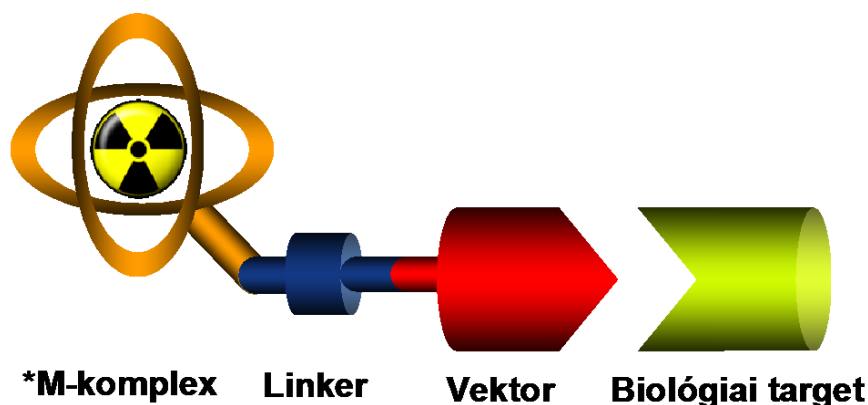
1. táblázat. A PET vizsgálatok során használt fontosabb izotópok^[181,182]

Nuklid	$t_{1/2}$ (perc)	β^+ (%)	Felhasználás
^{11}C	20,4	99,8	^{11}C -metionin, ^{11}C -acetát, ^{11}C -kolin, ^{11}C -annexin, ^{11}C -epinefrin, ^{11}C -metomidát
^{13}N	10	100	^{13}N -ammonia, ^{13}N -glutamát, ^{13}N -nitrozoglutation, ^{13}N -nitrózaminok
^{15}O	2,05	100	^{15}O -széndioxid, ^{15}O -butanol, ^{15}O - H_2
^{18}F	110	97	2-dezoxi-2-(^{18}F)fluoroglükóz, ^{18}F -NaF, ^{18}F -fluoroacetát, ^{18}F -fluorodihidroxifenilalanin
^{124}I	6019	100	^{124}I M-jodobenzilguanidin, ^{124}I -5-jodo-2'-deoxiuridin

A felsorolt β^+ sugárzó izotópokat ciklotronban állítják elő (^{11}C : $^{14}\text{N}(p,a)^{11}\text{C}$; ^{13}N : $^{16}\text{O}(p,a)^{13}\text{N}$; ^{15}O : $^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$; ^{18}F : $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$; ^{124}I : $^{124}\text{Te}(d,2n)^{124}\text{I}$) és a megfelelő molekulák jelzése után történik PET vizsgálatokban történő felhasználásuk. Az említett β^+ sugárzó izotópoknak az előállításuk rendkívül limitált és költséges, valamint a jelzési folyamat bonyolult szintetikus laboratóriumi felszereléseket és műveleteket igényel, ami jelentős aktivitásvesztést eredményezhet a jelzési folyamat végére. Az említett hátrányok elkerülése érdekében komoly érdeklődés mutatkozik olyan β^+ emittáló fémizotópok PET vizsgálatokban történő

felhasználására, amelyek izotóp generátorral viszonylag egyszerűen előállíthatóak (pl. ^{68}Ga : $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$; ^{44}Sc : $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$) és a jelzési folyamat egyszerű komplexképzési reakciókban megvalósítható, ami a költségek és a szükséges idő csökkentésén túlmenően a kiszolgáló személyzet sugárterhelését is enyhíti.^[183,184]

A fémizotópok célzott RDx és RTx készítményként történő felhasználása stabilis és inert amino-polikarboxilát és -polifoszfónát ligandumokkal képzett komplexeik formájában lehetséges. A kelátképzők általában bifunkciós ligandumok, amelyeket linkeren keresztül kapcsolják a biológiailag aktív vektorokhoz a kóros sejtek felületén található receptorokhoz történő specifikus megkötődés érdekében (4. ábra).



4. ábra Fémizotópot tartalmazó radifarmakonok sematikus felépítése

II.2.1 A $^{68}\text{Ga(III)}$ -komplexek szerepe a PET vizsgálatokban

A pozitron sugárzó izotópok közül az egyik legnépszerűbb a ^{68}Ga előnyös radiokémiai sajátosságainak ($t_{1/2}=67,7$ perc, $E_{\beta^+}=1899$ keV, β^+ : 88%) és viszonylag könnyű, $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátorból való hozzáférhetőségének köszönhetően.^[185] A ^{68}Ga izotóp a ^{68}Ge ($t_{1/2}=270,95$ nap) anyaelem elektronbefogása révén keletkezik, ezért viszonylag könnyen, $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátorban előállítható. A jelenleg forgalomban lévő $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátor állófázisa TiO_2 , SnO_2 vagy szerves gyanta, amelyek elúciója többnyire 0,05 – 0,1 M HCl oldattal történik. Ezek a $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátorok közelítőleg 10 éve érhetőek el a kereskedelmi forgalomban, amelyek az anyaelem 271 napos felezési idejének köszönhetően 1 – 1,5 évig használhatóak. Az új generációs $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátorok további módosításra szorulnak, mivel

- i) az eluátum még mindig nem elhanyagolható mennyiségben tartalmaz hosszú felezési idejű ^{68}Ge anyaelemet;
- ii) az elúcióhoz viszonylag nagy térfogatú sósav oldat szükséges;
- iii) ^{68}Ge bomlása során keletkező stabil ^{68}Zn izotóp „friss” generátor esetén elérheti a 10 ng-os mennyiséget is az eluátumban;
- iv) a generátor tartalmazhat ^{71}Ge izotópot ($t_{1/2}=11,43$ nap), amelyből stabil ^{71}Ga keletkezik elektron befogással, és mennyisége meghaladhatja a ^{68}Zn

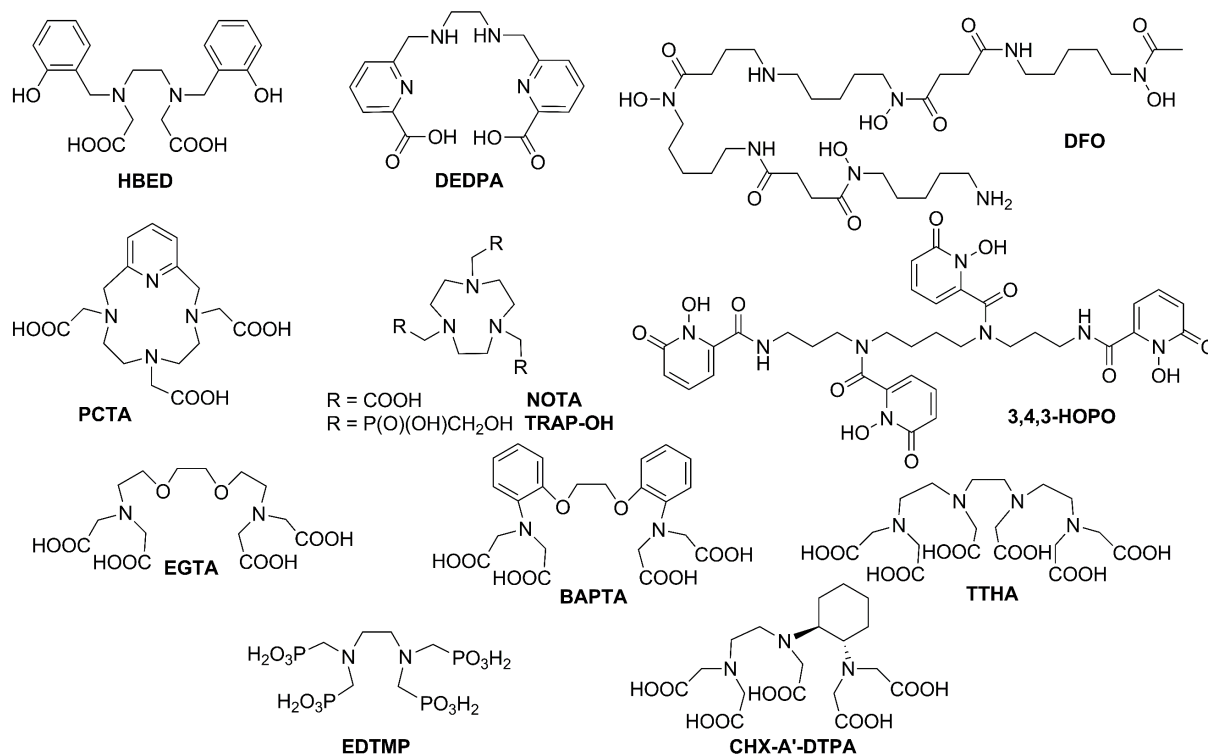
II. Irodalmi áttekintés

mennyiségét; v) az eluátum Ti(IV) és Fe(III) szennyezései jelentősek. A fent említett tényezők rendre befolyásolják az előállított ^{68}Ga izotóp tisztaságát, a jelölés hatékonyságát és csökkentik a termék specifikus aktivitását, valamint az eluátum igen nagy HCl koncentrációja miatt nem alkalmazható közvetlenül jelölésre.^[186,187] A $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátorok elúciója során nyert ^{68}Ga izotóp oldat további tisztításra szorul, melynek célja a savkoncentráció és a ^{68}Ge szennyezés, valamint a jelölést befolyásoló egyéb inaktív fémszennyezések csökkentése.

A ^{68}Ga alapú radiofarmakonok fejlesztésekor figyelembe kell venni a Ga^{3+} hidrolitikus sajátosságait ($\text{Ga}(\text{OH})_x$ $x=1$ $\log K_1=-2,41$; $x=2$ $\log K_2=-3,51$; $x=3$ $\log K_3=-4,71$; $x=4$ $\log K_4=-6,24$)^[188] és a Fe^{3+} ionhoz töltés, méret (0,65 és 0,62 Å) és koordinációs kémiai tulajdonságok terén mutatott nagymértékű hasonlóságát, ami miatt a szervezetben található Fe(III) transzport fehérjékkel (pl. transferrin) stabilis Ga(III)-komplexek képződhetnek ($\log K_{\text{GaTF}}=18,88$, $\log K_{\text{Ga}_2\text{TF}}=17,65$).^[189] Mivel a PET vizsgálatok során alkalmazott ^{68}Ga alapú készítmények koncentrációja nagyon kicsi ($\sim 10^{-12}$ M), így a testfolyadékokban lényegesen nagyobb koncentrációban jelenlévő potenciális kompetíciós partnerekkel (endogén fémionokkal és ligandumokkal) különféle fémion és ligandumcsere reakciókba léphetnek, ami a $^{68}\text{Ga}(\text{III})$ izotóp szabadabbá válása miatt lecsökkenti a célzott alkalmazás hatékonyságát. Az említett fizikai-kémiai sajátosságok mellett a ^{68}Ga izotóp viszonylag rövid felezési ideje miatt különös jelentőséggel bír a $^{68}\text{Ga}(\text{III})$ -komplexek képződésének sebessége híg oldatokban történő előállításuk során. Az említett feltételek miatt csak nagy termodinamikai stabilitással, kinetikai inertséggel és nagy képződési sebességgel rendelkező $^{68}\text{Ga}(\text{III})$ -komplexek javasolhatóak PET vizsgálatokban történő felhasználásra. Számos nyílt láncú és makrociklusos ligandummal képződő Ga(III)-komplex termodinamikai és bomláskinetikai sajátosságait tanulmányozták,^[18,19] amelyek alapján a nyíltláncú HBED^[190] és DEDPA,^[191] a makrociklusos triaza NOTA^[192] és TRAP,^[193] valamint a tetraaza DOTA^[194] és PCTA^[195] ligandumok Ga(III)-komplexei alkalmasak *in vivo* PET vizsgálatokban történő felhasználásra (5. ábra).

A $^{68}\text{Ga}(\text{III})$ -ion komplexképzőjeként vizsgált ligandumok között számos Fe(III)-ionra szelektív ligandumot tanulmányoztak. A trisz(3,4-hydroxipiridinon) (3,4,3-HOPO)^[196] és az aciklikus sziderofor (DFO) ligandumok^[197] a Fe(III) és Ga(III)-ionok közötti nagymértékű hasonlóságnak köszönhetően nagy stabilitású és viszonylag inert komplexeket képeznek a Ga(III)-ionnal. A célzott *in vivo* PET vizsgálatokban történő felhasználásuk szempontjából a Ga(III)-komplexek kinetikai inertsége nagyobb jelentőséggel bír, mint azok termodinamikai stabilitása. A nyíltláncú és makrociklusos Ga(III)-komplexek disszociációs kinetikai sajátosságaik összehasonlítása alapján a makrociklusos Ga(III)-komplexek lényegesen nagyobb kinetikai inertséggel rendelkeznek, de képződésük sebessége lényegesen elmarad a

nyíltláncú Ga(III)-komplexekétől. A $^{68}\text{Ga}(\text{NOTA})$ és $^{68}\text{Ga}(\text{DOTA})$ komplexek képződése rendkívül lassú folyamat, amelynek felgyorsítása speciális körülményeket igényel (pl. nagy ligandumfelesleg, magas hőmérséklet és a Ga^{3+} hidrolízisét gátló segédligandum jelenléte).^[194,198] A nagy ligandumfelesleg alkalmazása hátrányos a célzott PET vizsgálatokban történő felhasználáskor, mivel a jelenlévő szabad ligandum lecsökkenti a $^{68}\text{Ga}(\text{III})$ -komplex biológiai targeten megkötött mennyiségét (kisebb a $^{68}\text{Ga}(\text{III})$ -komplex specifikus aktivitása = $[\text{}^{68}\text{Ga}(\text{III})\text{-komplex}]/[\text{ligandum}]_{\text{tot}}$).^[18]



5. ábra A Ga^{3+} és Sc^{3+} -ionok komplexképző ligandumaik szerkezete

A ^{68}Ga izotóp rövid felezési idejének megfelelően főleg kis molekula tömegű és viszonylag gyors szervi megoszlással rendelkező biokonjugátumok (peptidek, antitest fragmensek, aptamerek és oligonukleotidok) jelzésére alkalmazható.^[183] Neuroendokrin tumorok PET vizsgálatokkal történő diagnosztizálására alkalmazható szomatosztatin receptort célzó $^{68}\text{Ga}(\text{DOTA-TATE})$ (NETSPOT) készítményt az FDA 2016-ban engedélyezte. További ^{68}Ga izotópot tartalmazó neuroendokrin tumor ($^{68}\text{Ga}(\text{DOTA-TOC})$, $^{68}\text{Ga}(\text{DOTA-NOC})$, $^{68}\text{Ga}(\text{Neo-BOMB1})$, $^{68}\text{Ga}(\text{NODAGA-JR11})$), prosztatarák ($^{68}\text{Ga}(\text{PSMA-617})$, $^{68}\text{Ga}(\text{PSMA-11})$) és immunrendszer (^{68}Ga -penntixafor) célzott PET vizsgálatára használható radiofarmakonok preklinikai és klinikai vizsgálatai megkezdődtek.^[199,200]

II.2.2 A $^{43/44/47}\text{Sc(III)}$ -komplexek szerepe a nukleáris medicinában

Napjaink egyik legtöbbet kutatott PET izotópja a ^{44}Sc , ami viszonylag jelentős arányú β^+ bomlásának és hosszú felezési idejének köszönhető ($t_{1/2}=4,04$ óra, $E_{\beta^+}=1474$ keV, β^+ : 94%; $E_{\gamma} = 1157$ keV, $\gamma=100\%$).^[201] A ^{44}Sc viszonylag hosszú felezési ideje lehetőséget nyújthat a PET vizsgálatok későbbi időpontban történő elvégzésére, ami jelentősen növelheti a felvétel minőségét a tumor/szövet arány javulásán keresztül a nem kötődött radiofarmakon kiürülésével a háttérsugárzásban bekövetkezett csökkenés miatt. A ^{44}Sc izotóppal jelzett nagyobb méretű és lassabb farmakokinetikájú biomolekulák (fehérjék, antitestek, antitest fragmensek) a ^{44}Sc 4,04 órás felezési idejének köszönhetően PET vizsgálatokban történő felhasználására nyújt lehetőséget.^[202] A ritkaföldfémek hasonló sajátosságaiknak köszönhetően a ^{44}Sc izotópot javasolták a már elterjedten alkalmazott β^- emittáló terápiás célú ^{47}Sc , ^{90}Y és ^{177}Lu izotópok diagnosztikai párjaként teragnosztikai készítményekben való felhasználásra. A ^{47}Sc viszonylag hosszú felezési idejű β^- bomlású izotóp, amelyet kisebb méretű tumorok és áttétek kezelésére alkalmaznak ($t_{1/2}=80,4$ óra, $E_{\beta^-}=162$ keV). A ^{47}Sc izotóp β^- bomlása alacsony energiájú γ fotonok kibocsátásával is együtt jár, amelyek SPECT felvételek készítésére alkalmasak ($t_{1/2}=80,4$ óra, $E_{\gamma}=159$ keV, I_{γ} : 68%)^[203,204] Sajnos a ^{47}Sc izotóp RDx készítményekben történő felhasználása nem terjedt el viszonylag bonyolult előállítás miatt. A Sc^{3+} radioaktív izotópjai között meg kell említeni a β^+ emittáló és nagy energiájú γ foton kibocsátástól mentes ^{43}Sc ($t_{1/2} = 3.89$ h, $E_{\beta^+} = 476$ keV, β^+ : 88%) és $^{44\text{m}}\text{Sc}$ ($t_{1/2} = 58.6$ h) izotópokat, amelyek közül az utóbbi *in vivo* $^{44\text{m}}\text{Sc}/^{44}\text{Sc}$ generátorként ^{44}Sc *in vivo* előállítására alkalmazható.^[205–210] A $^{43/44/47}\text{Sc}$ izotópok említett előnyös radiokémiai sajátosságai mellett a hosszabb felezési idő költséghatékony felhasználást is biztosíthat olyan PET centrumok számára, amelyek nem rendelkeznek az izotóp előállítására alkalmas felszerelésekkel, de megfelelő közelségben lévő régiós izotóp központokból kiszállítva számukra is elérhetővé tehetőek a $^{43/44/47}\text{Sc}$ -al jelzett készítmények.^[211]

Napjainkban a $^{44}\text{Sc}^{3+}$ izotóp előállítására egyre elterjedtebben alkalmazzák a $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ izotóp generátort, melynek első prototípusát 1968-ban készítették kisebb aktivitásokkal.^[212] Az első nagy aktivitású (185 MBq) már preklinikai vizsgálatokban is alkalmazható generátor kialakítására csak 2010-ben került sor.^[213] A ^{44}Ti anyaelemet $^{45}\text{Sc}(p,2n)^{44}\text{Ti}$ magreakcióval ciklotronban állítják elő, amelyet elválasztva az inaktív szkandiumtól többlépcsős tisztítási lépéseket követően kloro-komplexek formájában kötik meg anioncserélő gyantán (AG 1-X8, *Biorad*). A ^{44}Sc leányelem 0,07 M HCl/0,005 M oxálsav elegyével megfelelő szelektivitással eluálható. Mivel az eluensben megjelenő fémszennyezők jelentősen befolyásolják a jelzési

folyamat hatékonyságát, így elengedhetetlen az $^{44}\text{Sc}^{3+}$ tartalmú eluátum tisztítása és koncentrálása. Az eluátum tisztítására AG 50W-X8 (200-400 mesh, H^+) kationcserélő gyantát javasoltak, ami 98 %-ban megkötötte az eluátum ^{44}Sc tartalmát, amelyet számos mosási lépést követően 0,25 M, pH = 4, NH_4OAc segítségével eluáltak.^[214]

A Sc^{3+} ion kis méretének (ionrádiusz: 0.75–0.87 Å) és +3 töltésének köszönhetően klasszikus „hard” fémionnak tekinthető. A ritkaföldfém ionoktól eltérően hidrolitikus hajlama jelentős ($\log K_{[\text{Sc}(\text{OH})]^{2+}} = -4.3$, $\log K_{[\text{Sc}(\text{OH})_2]^{+}} = -9.7$, $\log K_{[\text{Sc}(\text{OH})_3]} = -16.1$, $\log K_{[\text{Sc}(\text{OH})_4]^{-}} = -26$, $\log K_{[\text{Sc}_2(\text{OH})_2]^{4+}} = -6.0$, $\log K_{[\text{Sc}_3(\text{OH})_5]^{4+}} = -16.34$).^[188] A Sc^{3+} ion karakterének megfelelően stabilis komplexeket képez oxigén (karboxilát, foszfonát, alkoholát, fenolát) és amino-nitrogén donoratomokat tartalmazó ligandumokkal, amelyekben a Sc(III)-ion koordinációs száma leggyakrabban 8. A Sc^{3+} alapú radiofarmakonok fejlesztésénél előszeretettel alkalmazzák a DOTA ligandumot komplexképzőként (3. ábra) a $\text{Sc}(\text{DOTA})^{-}$ nagy termodinamikai stabilitásának ($\log K_{\text{Sc}(\text{DOTA})} = 27,0 - 30,8$) és kinetikai inertségének köszönhetően.^[215,216] A röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálat eredményei alapján a Sc(III) ion körül a DOTA ligandum nitrogén és oxigén donoratomja négyzetes antiprizmás koordinációs geometriát alakítanak ki.^[215] A DOTA ligandum $^{44/47}\text{Sc}^{3+}$ izotóppal pH=4.0-án NH_4OAc pufferben 10 – 30 perc reakcióidőt alkalmazva viszonylag kis ligandumfelesleg mellett jó radiokémiai hatásfokkal (radiokémiai tisztaság - RCY > 90 %) jelezhető. Azonban a $\text{Sc}(\text{DOTA})^{-}$ lassú képződése miatt az említett jelzési hatásfok eléréséhez viszonylag magas hőmérséklet szükséges ($T \geq 90^\circ\text{C}$), ami a hőérzékeny biokonjugátumok (pl. antitestek, antitest fragmensek, stb.) denaturálódását eredményezheti. A fiziológiához közeli feltételek mellett végzett stabilitásvizsgálatok alapján megállapították, hogy 24 óra elteltével a $^{44}\text{Sc}(\text{DOTA}-\text{TOC})^{-}$ komplex disszociációja elhanyagolható, ami összhangban a korábbi kísérleti tapasztalatokkal szintén alátámasztja a $\text{Sc}(\text{DOTA})^{-}$ nagy kinetikai inertségét.^[217] A Sc^{3+} viszonylag kis méretét figyelembe véve feltételezhető, hogy lényegesen kisebb koordinációs üreggel rendelkező ligandumokkal stabilisabb és kinetikailag inertebb Sc(III)-komplexek képződhetnek, mint a DOTA esetében. Azonban NOTA ligandum (5. ábra) $^{44/47}\text{Sc}$ izotópokkal való jelzési kísérletei és a $^{44/47}\text{Sc}(\text{NODAGA})$ komplexek stabilitás vizsgálatai eredményei alapján megállapították, hogy a NOTA ligandum és származékai nem megfelelő kelátorok $^{44/47}\text{Sc}$ izotópok számára.^[216,218] Nyíltláncú ligandumok között részletesen tanulmányozták az EGTA és EDTMP ligandumokkal (5. ábra) képződő $^{47}\text{Sc}^{\text{III}}$ -komplexeket.^[219,220] Az *in vitro* vizsgálatok alapján a $^{47}\text{Sc}(\text{EGTA})$ komplex disszociációja elhanyagolható 0,9 % NaCl és 0,1 M foszfát puffer oldatokban 6 nap alatt. Ezzel szemben a EDTMP, BAPTA, HBED és TTHA ligandumokkal (5. ábra) képződő $^{47}\text{Sc}(\text{III})$ -komplexek jelentős mértékben disszociáltak azonos feltételek mellett. Az *in vivo*

III. Célkitűzések

állatkísérletek igazolták a $^{47}\text{Sc}(\text{EDTMP})$ komplex csontokban történő felhalmozódását és számottevő szabad $^{47}\text{Sc}^{3+}$ májban és a bélrendszerben történő akkumulációját. Ezzel szemben a szintén nyíltláncú DTPA és CHX-A'-DTPA ligandumok (3. és 5. ábra) valós alternatívái lehetnek a DOTA ligandumnak a $\text{Sc}(\text{DTPA})^{2-}$ és $\text{Sc}(\text{CHX-A}'\text{-DTPA})^{2-}$ komplexek hasonlóan nagy stabilitási állandójának ($\log K_{\text{Sc}(\text{DTPA})} = 26,3 - 27,4$) és kinetikai inertségének köszönhetően.^[215,221]

A $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ generátor elterjedésével a ^{44}Sc alapú PET diagnosztikumokat is egyre szélesebb körben alkalmazzák neuroendokrin tumorok, prosztatarák és melanóma preklinikai és klinikai vizsgálataiban. Jellemzően DOTA-biokonjugátum ligandumokat alkalmaznak a $^{44}\text{Sc}^{3+}$ komplexképzőjeként (DOTA-TATE, DOTA-NOC, DOTA-Puromycin, DOTA-cRGD, DOTA-BBN[2-14] NH_2 , DOTA-NAPamid, DOTA-PSMA-617, DOTA-Z_{HER2-2891}).^[222-229] A $^{44}\text{Sc}(\text{CHX-A}'\text{-DTPA})$ komplex monoklonális antitest (Cetuximab az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) blokkoló monoklonális antitest) konjugátumot eredményesen alkalmazták áttétes vastag- és végbéldaganatos sejtek *in vitro* vizsgálatában.^[211] A $^{44}\text{Sc}(\text{DOTA-PSMA-617})$ első humán alkalmazására áttétes prosztatarákos betegek esetében került sor.^[202] A $^{44}\text{Sc}(\text{DOTA-PSMA-617})$ és $^{68}\text{Ga}(\text{DOTA-PSMA-617})$ összehasonlító vizsgálatai alapján lényegesen kisebb veseakkumulációt tapasztaltak a ^{44}Sc -komplex esetében. Ezek mellett a ^{44}Sc és ^{177}Lu összemérhető felezési idejüknek köszönhetően $^{44}\text{Sc}/^{177}\text{Lu}$ teraganosztikai párként való felhasználást javasoltak.^[230] A $^{44}\text{Sc}/^{177}\text{Lu}$ pár mellett megkezdődtek a $^{44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$ izotóp pár teraganosztikai felhasználásának vizsgálatai állatmodellek esetében. A $^{44/47}\text{Sc}(\text{DOTA-folát})$ komplexet állatmodellekben eredményesen alkalmazták folsav receptor célzó radinuklid teraganosztikai vizsgálatokban és kezeléseketben.^[204]

III. Célkitűzések

Az értekezésben bemutatott eredményekhez vezető munka 2006 után kezdődött, amikor már ismert volt, hogy a Gd^{III} -komplexek, elsősorban a DTPA származékok *in vivo* alkalmazása Nefrogén Szisztémás Fibrosis (NSF) megbetegedéshez vezethetnek vesebetegek esetében. Ezt figyelembe véve szükségessé vált a már széleskörűen használt MRI kontrasztanyagok fizikai-kémiai sajátosságainak (stabilitási állandók, disszociációjuk kinetikája) részletesebb vizsgálata fiziológiás, vagy ahhoz közeli feltételek mellett. Munkám jelentős részét ebben a témában végeztem az elmúlt 15 évben. Ugyanakkor az esetlegesen kedvezőbb sajátosságokkal bíró jövőbeli kontrasztanyagok „felfedezése” szempontjából újabb aminopolikarboxilát ligandumok tervezése és előállításuk is szükségessé vált. Ehhez ismereteket kívántunk szerezni arról, hogy a ligandumok szerkezetében bekövetkező változások hogyan befolyásolják a ritkaföldfém(III)-

illetve Ga(III)-komplexek tulajdonságait. Célkitűzéseink lényege az alábbi 4 pontban összegezhető::

- 1) A Gd(III)-ion élő szervezetben történő felhalmozódásának és az NSF kialakulásának feltárása érdekében a klinikai gyakorlatban alkalmazott nyíltláncú és makrociklusos Gd(III)-komplexek egyensúlyi és kinetikai sajátosságainak tanulmányozása fiziológiához közeli feltételek mellett.
- 2) Új triaza- és tetraaza-polikarboxilát ligandumok tervezése és előállítása, amelyek Gd(III)-komplexei előnyösebb fizikai-kémiai sajátosságokkal rendelkeznek, mint a jelenleg klinikai gyakorlatban alkalmazott komplexek. A ligandumok tervezése során a képződő Gd(III)-komplexek relaxációs sajátosságainak (belső szférás vízmolekulák számának és cseresebességének növelése, a komplex rotációs mozgásának lassítása, pH-érzékenység megteremtése) optimalálása mellett az egyensúlyi, szerkezeti, képződési- és disszociációs-kinetikai tulajdonságok javítása.
- 3) Újtípusú, az eddigiektől eltérő elven működő, nagy relaxivitású Gd(III)-komplexek tervezése és előállítása, amelyek az oldószer, illetve szöveti vízprotonokra gyakorolt relaxációs sebességnövelő hatásukat a Gd(III)-ionhoz koordinált funkciós csoporton található proton/ok cserefolyamatain keresztül fejtik ki. A Gd(III)-komplexek relaxációs hatásának növelését a koordinált funkciós csoporton található labilis proton/ok relaxációs idejének csökkentésével, és a környező oldószer vízprotonokkal lejátszódó cserefolyamataik intra- és intermolekuláris sav-bázis katalízissel történő gyorsításával terveztük megvalósítani.
- 4) Olyan stabilis és inert Ga(III)- és Sc(III)-komplexek előállítása az AAZTA ligandum módosításával, melyek enyhe körülmények mellett is gyorsan képződnek és kinetikai inertségük lehetővé teszi radio-diagnosztikai vizsgálatokban és radio-terápiás kezeléseknél történő hatékony és biztonságos felhasználásukat. Az új ligandumok tervezése mellett a korábban javasolt $^{68}\text{Ga(III)}$, $^{44/47}\text{Sc(III)}$ -, $^{90}\text{Y(III)}$ - és $^{177}\text{Lu(III)}$ -komplexek hatékonyabb előállítását is célul tűztük ki a jelzési folyamatok optimalálásával.

IV. Alkalmazott vizsgálati módszerek

IV.1 Felhasznált vegyszerek, ligandumok és komplexek

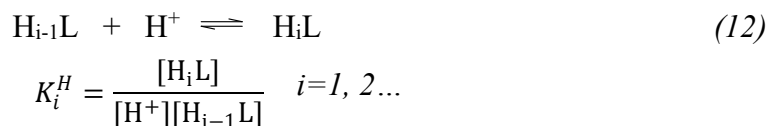
A kereskedelmi forgalomban kapható ligandumokat, puffer alapanyagokat és reagenseket, fém sókat (LnCl₃, CuCl₂, ZnCl₂, MgCl₃, CaCl₂, Ga₂O₃, KCl, NaCl, NaHCO₃, Na₂CO₃, NaNO₃, Na₂HPO₄, NaH₂PO₄, KNO₃), KOH, NaOH, HCl, HNO₃, 2-(*N*-morfolino)etánszulfonsav (MES), 2-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]etánszulfonsav (HEPES), klórecetsav, piperazin, 1-metil-piperazin, 1,4-dimetil-piperazin vegyszereket és oldószereket Sigma-Aldrich, Fluka, VWR vagy Reanal cégektől szereztük be. A human szérum albumin (HAS) és human szérum transzferrint (sTf) Sigma-Aldrich-től, még a liofilizált human serumot (Seronorm[®]) Sero cégtől vásároltuk. A vizsgálatok tárgyát képező új ligandumokat olaszországi és németországi együttműködő partnereink állították elő. A ligandumokat, melyek legalább 99%-os tisztaságúak voltak, további tisztítás nélkül használtuk a fizikai-kémiai vizsgálatokhoz. A klinikai gyakorlatban alkalmazott Gd(DTPA)²⁻ (Magnevist[®], Bayer-Schering), Gd(DTPA-BMA) (Omniscan[®], General Electric), Gd(DOTA)⁻ (Dotarem[®], Guerbet), Gd(HP-DO3A) (ProHance[®], Bracco Imaging) és a Gd(BT-DO3A) (Gadovist[®], Bayer-Schering Pharma) készítményeket és komplexképző ligandumokat a Bracco Imaging S.p.a bocsájtotta rendelkezésünkre.

A törzsoldatok elkészítéséhez kétszer desztillált vizet használtunk. A törzsoldatok koncentrációinak meghatározása komplexometriásan történt Na₂H₂EDTA és H₅DTPA mérőoldatokkal. A LnCl₃ és ZnCl₂ oldatok koncentrációjának meghatározásához xilenolnarancs indikátort, a CuCl₂ oldathoz murexid, a CaCl₂ oldathoz Patton & Reeder, MgCl₂ és MnCl₂ oldatokhoz eriokróm-fekete T indikátorokat használtunk. A Ga(NO₃)₃ törzsoldatot 99,9% tisztaságú Ga₂O₃-ból készítettük 1:1 hígítású (~6 M) HNO₃-ban való oldással. A savfelesleget vízfürdön végzett óvatos bepárlással távolítottuk el és a visszamaradó Ga(NO₃)₃-ot 0,1 M HNO₃-al oldottuk vissza. A Ga(NO₃)₃ törzsoldat koncentrációját komplexometriásan határoztuk meg. A titrált mintához feleslegben Na₂H₂EDTA mérőoldatot adtunk és a Na₂H₂EDTA felesleget standardizált ZnCl₂ oldattal határoztuk meg visszatitrálással xilenolnarancs indikátort alkalmazva. A titrálásokhoz használt Na₂H₂EDTA és H₅DTPA mérőoldatok koncentrációját nagy tisztaságú cinkből (99,99%, Merck) készült standard oldatra határoztuk meg hexametilén-tetraamin puffer jelenlétében, xilenolnarancs indikátor alkalmazásával. A ligandumból készített törzsoldatok (~0,0500M), koncentrációját pH-potenciometriás titrálással Ca²⁺-ion (40-szeres) feleslege mellett, valamint annak távollétében felvett titrálási görbékből számítottuk, amelynek során figyelembe vettük a protonálódási lépcsőknek megfelelő ekvivalens lúgmennyiséget. A HSA és az sTf törzsoldatok pontos

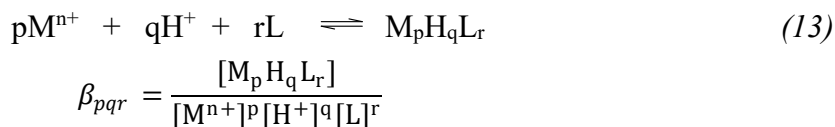
koncentrációját UV-látható spektrofotometriásan határoztuk meg figyelembe véve az adott hullámhosszra ismert moláris abszorbancia értékeiket: $\varepsilon_{280\text{nm}}(\text{HSA}) = 36850 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ [231], $\varepsilon_{280\text{nm}}(\text{sTf}) = 91200 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ [232]. sTf jelenlétében végzett vizsgálatoknál a minták fiziológias mennyiségű NaHCO_3 (25 mM) tartalmaztak.

IV.2. Oldategyensúlyi vizsgálatok

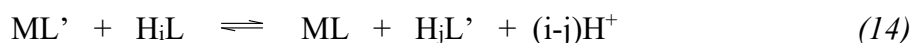
Az amino-polikarboxilát ligandumok egyensúlyi sajátságainak vizsgálatára legeredményesebben alkalmazható módszer a pH-potenciometriás titrálás, mivel a szabad ligandum különböző bázicitású és eltérő protonáltságú donorcsoportjai és a fémionok között kialakuló kölcsönhatások befolyásolják az oldat H^+ -koncentrációját. A fémkomplex stabilitási állandójának számításához elengedhetetlen a ligandum protonálódási állandóinak ismerete:



Az egy- és többmagvú, valamint a protonált- és bisz-komplexek képződését és stabilitási állandóit általánosan a következőképpen definiáljuk:



Nagy stabilitású komplexek kialakulása sok esetben $\text{pH} < 2$ értékeknél közel 100%-ban végbemegy, ahol a pH-mérés meglehetősen bizonytalan. Ilyen esetekben kompetíciós titrálást végzünk, melyben a komplex képződése vizsgálhatóbb pH-tartományba ($\text{pH} > 2$) játszódik le a segéd ligandumnak (L') köszönhetően.



A Ga(III)-komplexek esetében a OH^- ionnal lejátszódó kompetíciós reakciók nyújtanak lehetőséget a stabilitási állandók számításához, amihez figyelembe kell venni a Ga^{3+} hidrolízis állandóit.^[188] Közvetlen pH-metriás titrálással csak a viszonylag gyors egyensúlyi folyamatok tanulmányozhatók. Azonban számos makrociklusos fémkomplex képződése nagyon lassú és így közvetlen követésük meglehetősen nehéz. Ilyen esetekben a titrálási pontoknak megfelelő összetételű különmintákat készítünk és az egyensúly beálltát követően történik a minták pH értékeinek mérése. Sok esetben a fémionok és ligandumok spektrofotometriás és NMR spektroszkópiás sajátságai lehetővé teszik az egyensúlyi folyamatok vizsgálatait. Természetesen mind a két módszer eredményei alapján számított állandók lényegesen nagyobb hibával rendelkeznek, mint a pH-potenciometriás mérésekből származóak, de mind a spektrofotometriás, mind az NMR-spektroszkópiás adatokból következtethetünk a

IV. Alkalmazott vizsgálati módszerek

protonálódási egyensúlyban illetve a koordinációban résztvevő donoratomokra és a komplexek oldat fázisú szerkezetére.

A pH-potenciometriás titrálások során *Metrohm 6.0234.100* és *6.0234.110* kombinált elektródokat és *Metrohm 785 DMP Titrino* és *888 Titrandó* automata titrátort alkalmaztunk. A titrálásokat 6 cm³-es mintatérfogatban állandó kevertetés, 25±0,2 °C és 37±0,2 °C termosztálás és 0,1 M KCl vagy KNO₃, 0,15 M NaCl vagy NaNO₃ ionerősség mellett standardizált 0,2 M KOH vagy NaOH oldattal végeztük. A KOH és NaOH mérőoldat koncentrációját ismert koncentrációjú KH-ftalát (0,05 M) pufferoldat titrálásával határoztuk meg. A karbonátosodás elkerülése érdekében a méréseket N₂-atmoszféra alatt végezzük. A pH-mérő kétpontos kalibrációjára bórax puffer (N₂- atmoszféra alatt CO₂-tól elzárva tartott) 0,05 M oldatát (25°C: pH=9,177, 37°C: pH=9,081), valamint KH-ftalát puffer 0,05 M oldatát (25°C: pH=4,005, 37°C: pH=4,028) használtuk. A titrálások során a protonkoncentráció meghatározására *Irwing* és munkatársai által kidolgozott módszert alkalmaztuk. ^[233] Ennek alapján egy 0,01 M HCl vagy HNO₃ oldatot 0,1 M KCl vagy KNO₃, 0,15 M NaCl vagy NaNO₃ ionerősség mellett a pH-potenciometriás titrálásokhoz használt 0,20 M KOH vagy NaOH oldattal titrálva megállapítottuk a mért és számított pH-különbségét (*A*) a pH=1,80-2,50 tartományban. A pontos [H⁺] koncentráció meghatározásához ezzel a számított (*A*) értékkel korrigáltuk a mérés során leolvasott pH-értékeket. A számításokhoz szükségünk volt a sztöchiometriai víziószorzat (*pK_w*) adott körülményekre (0,1 M KCl vagy KNO₃, 0,15 M NaCl vagy NaNO₃, 25 vagy 37°C) vonatkozó értékére, amelyet a fent említett titrálási görbe pH=11,0-12,0 tartományból határoztunk meg. A ligandumok protonálódási állandóit, a komplexek stabilitási és protonálódási állandóit 1:1 és 2:1 fémion:ligandum arányú rendszerek közvetlen pH-potenciometriás titrálása során nyert adataiból számítottuk. A makrociklusos ligandumok Ln(III)-komplexeinek lassú képződése miatt a stabilitási állandókat különmintás pH-potenciometriás módszerrel határoztuk meg. A titrálási pontoknak megfelelő összetételű, V_{tot}=1 – 5 mL térfogatú különmintákat készítettünk a pH=2 – 6 tartományban 25 vagy 37°C-on számított mennyiségű 0,20 M KOH vagy NaOH oldat hozzáadásával és az egyensúly beálltát követően történt a minták pH értékeinek mérése. Az egyensúly beálltához szükséges időt spektrofotometriás (Ce(III)- és Eu(III)-komplexek) vagy ¹H NMR relaxometriás (Gd(III)-komplex) módszerrel határoztuk meg. A makrociklusos Ln(III)-komplexek stabilitási állandóinak számításakor figyelembe vettük a ligandum és a komplexek protonálódási állandóit, illetve a protonált köztitermékek stabilitási állandóját, amelyet közvetlen pH-potenciometriás titrálások eredményeiből számítottunk. A pH potenciometriás vizsgálatokat 0,002 M ligandum koncentrációjú mintákban végeztük.

A különböző összetételű etanol-víz elegyekben végzett pH-potenciometriás titrálásokhoz 10 ml törzsoldatokat készítettünk ($[H_4DOTA]=0,002$ M, 0,15 M NaCl, $[HCl]=0,01$ M), amelyek etanol tartalmát tömegméréssel számított mennyiségű 96%-os etanol (*Molar*) adagolásával állítottuk a kívánt értékre, figyelembe véve az etanol-víz elegyek sűrűségét (ρ , g/ml), V/V% és m/m% összetételét, valamint a keveredésük során fellépő térfogat kontrakciót. A különböző etanol – víz elegyekre vonatkozó A és pK_w értékeket 0,01 M HCl-oldatot 0,15 M NaCl ionerősség mellett 0,2 M NaOH oldattal titrálva kapott $V_{NaOH} - pH_{meas}$ adatpárokat felhasználva számítottuk a fent említett módon.

A vizsgált ligandumok Cu(II)-komplexei általában nagy stabilitási állandóval jellemezhetőek és képződésük $pH < 2$ esetében közel 100%-os. A Cu(II)-komplexelek stabilitási állandóit $[H^+]=0,01 - 1,0$ M tartományban végzett közvetlen spektrofotometriás vizsgálatok eredményéből számítottuk. A Cu(II) – L – H^+ rendszerek vizsgálata során $V_{tot}=1 - 5$ mL térfogatú különmintákat készítettünk számított mennyiségű 3 M HCl vagy HNO_3 oldatok hozzáadásával és az abszorpciós spektrumok felvételére ($\lambda=400 - 800$ nm) az egyensúly beálltát követően került sor. A $Cu(DTPA)^{3-}$, $Cu(BOPTA)^{3-}$ és $Cu(DTPA-BMA)^-$, $Cu(AAZTA)^{2-}$ komplexek stabilitási állandóit DOTA, EGTA és DTPA ligandumokkal $pH=2 - 7$ tartományban kialakuló kompetíciós reakcióik spektrofotometriás vizsgálatának eredményeiből számítottuk. Az egyensúlyi számítások során figyelembe vettük a ligandum és a Cu(II)-komplexelek protonálódási állandóit, amelyet közvetlen pH-potenciometriás titrálások eredményeiből számítottunk, valamint a szabad Cu^{2+} ion és a képződő $Cu(H_xL)$ ($x=-1,0,1,2,3$) részecskék adott hullámhosszra vonatkozó moláris abszorbancia értékeit, amelyeket függetlenül határoztunk meg. A spektrofotometriás vizsgálatokat *Cary 1E*, *Cary 100Bio* és *PerkinElmer Lambda 365* spektrofotométerrel, 25 és 37 °C-on, 1 cm-es kvarc kűvetta alkalmazásaival végeztük.

A Sc(III)- és Ga(III)-komplexelek stabilitási és protonálódási állandóinak meghatározása érdekében 1H , ^{45}Sc és ^{75}Ga NMR spektroszkópiás vizsgálatokat végeztünk BB inverz z gradiens fejjel (5 mm) és Bruker Variable Temperature (BVT) hőmérséklet szabályozó egységgel felszerelt Bruker Avance III (9,4 T) spektrométerrel 25°C-on. Az Ga(III) – L és Sc(III) - L rendszerek NMR spektroszkópiás vizsgálatai során 1 – 30 mM koncentrációjú ekvimoláris oldatokat készítettünk $pH=1,7 - 12,0$ tartományban ($V_{tot}=2$ mL, 0,1 M KCl vagy 0,15 M NaCl, 25°C), amelyek 1H , ^{45}Sc és ^{75}Ga NMR spektrumait D_2O -t tartalmazó kapilláris alkalmazása mellett vettük fel. A vizes oldatok pH értékeinek beállítása koncentrált HCl és KOH vagy NaOH oldatokkal történt. Mivel a ligandum és fémioncsere folyamatok a szabad és a Ga(III)-,

IV. Alkalmazott vizsgálati módszerek

illetve Sc(III)-komplexekben kötött ligandumok és fémionok között lassú folyamatok az akutális NMR időskálán ($[\text{Ga}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$: $\delta_{\text{Ga}}=0$ ppm, $\nu_{1/2}=53$ Hz, $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^-$: $\delta_{\text{Ga}}=223$ ppm, $\nu_{1/2}=85$ Hz, $[\text{Sc}(\text{H}_2\text{O})_8]^{3+}$: $\delta_{\text{Sc}}=0$ ppm, $\nu_{1/2}=30$ Hz), a szabad és a komplexált ligandumok ^1H NMR, valamint a szabad és komplexált Sc(III)- és Ga(III)-ionok ^{45}Sc és ^{71}Ga NMR jeleinek integrál értékei alapján számítottuk a Sc(III)- és Ga(III)-komplexek stabilitási állandóit a moláris integrál értékek felhasználásával. A Ga(III)-komplexek esetében $\text{pH}>6,0$ értékeknél a OH^- ionnal lejátszódó kompetíciós reakció során $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^-$ komplex képződik, amelynek stabilitását figyelembe vettük a számítások során ($[\text{Ga}(\text{OH})_4]^-$: $\log\beta=16,81$).^[188] A spektrumok kiértékelését a Bruker Winnmr és Topspin szoftvercsomaggal végeztük. A ligandum protonálódási állandóit és a vizsgált komplexek stabilitási állandóit a PSEQUAD számítógépes program segítségével számítottuk.^[234] A részecske eloszlási görbék számítása a ligandumok protonálódási állandóinak, a komplexek összetételének és stabilitási állandójának, valamint a komponensek teljes koncentrációjának ismeretében a MEDUSA programmal történt.^[235]

IV.3 A Ga(III)- és Ln(III)-komplexek képződésének kinetikai vizsgálatai

A makrociklusos ligandumok (DOTA, DO3A-EN, DO3A-PN, DO3A-SA, DO3A-AE) komplexeinek képződési sebességét a Ce^{3+} - és az Eu^{3+} - ionok esetében közvetlenül a képződő Ce(III)- és Eu(III)-komplexek abszorpciós sávján, a fényelnyeléssel nem rendelkező Ga^{3+} és Ln^{3+} -ionok esetében közvetve „indikátor módszerrel” spektrofotometriásan tanulmányoztuk *Cary 1E*, *Cary 100Bio*, *PerkinElmer Lambda 365* és *Applied Photophysics DX-17 MV* stopped flow készülékekkel. A Gd(III)-komplexek kialakulását szintén közvetlenül követtük ^1H NMR relaxometriásan *Bruker MQ20* NMR spektrométerrel, 20 MHz protonrezonancia frekvencián a szabad Gd^{3+} ion és a Gd(III)-komplex vízprotonok relaxációs sebességére gyakorolt eltérő hatásának köszönhetően. A Ga(III)- és Ln(III)-komplex képződési sebességének meghatározása során pseudo-elsőrendű feltételeket biztosítva (fémion vagy ligandum 10-40 szerez fölöslegét alkalmazva, $\text{pH}=2-7$ tartományban puffereelt oldatokban, 0,15 M NaCl, vagy 0,1 és 1,0 M KCl ionerősség mellett). A komplexképződési reakciók fémion és ligandum felesleg esetében következő sebességi egyenletekkel írhatók le:

$$\frac{d[\text{ML}]_t}{dt} = k_p [\text{L}]_t \quad (15)$$

$$\frac{d[\text{ML}]_t}{dt} = k_p [\text{M}]_t \quad (16)$$

ahol a k_p a pseudo-elsőrendű sebességi állandó. A t alsó index a komplex, a ligandum és a fémion teljes koncentrációját jelöli. A komplexképződés vizsgálatára használt módszerre jellemző paraméter (I_t) t időpillanatban történő mérésével határozzuk meg a k_p pseudo-

elsőrendű sebességi állandókat a jelintenzitás növekedésére (17. egyenlet) és jelintenzitás csökkenésére (18. egyenlet) érvényes összefüggésekkel.

$$I_t = (I_r - I_v)e^{(-k_p t)} + I_v \quad (17)$$

$$I_t = I_r e^{(-k_p t)} + I_v \quad (18)$$

Spektrofotometriás és ^1H NMR relaxometriás mérések során az I_r , I_v és I_t , paraméterek a rekatánsok, a végtermékek az adott időpillanatban mért abszorbancia és vízprotonok $1/T_1$ relaxációsebességet jelöli. A fényelnyeléssel nem rendelkező Ga(III)- és Ln(III)-komplexek képződésének vizsgálata során alkalmazott „indikátor módszer” esetében a pH-változással járó komplexképződési folyamatot sav-bázis indikátor színváltozásán keresztül követjük spektrofotometriásan úgy, hogy a gyengén pufferolt közegben maximum 0,1 pH egység változást engedünk meg, ami gyakorlatilag nem sérti a pszeudo-elsőrendű kinetikai feltételeket.^[236] A Ga(III)- és Ln(III)-komplexek képződését jellemző k_p pszeudo-elsőrendű sebességi állandókat a SCIENTIST® program segítségével, a legkisebb négyzetek elve alkalmazásával számítottuk.

IV.4 A Ga(III)-, Sc(III)- és Gd(III)-komplexek kinetikai inertségének vizsgálata

A Ga(III)-, Sc(III)- és Gd(III)-komplexek kinetikai inertségét egyrésztől sav feleslegben lejátszódó disszociációs reakcióik, másrésztől Cu^{2+} , Zn^{2+} és Eu^{3+} ionokkal végbemenő cserereakcióik kinetikai vizsgálataival konvencionális spektrofotometriás vagy stopped flow módszerekkel és ^1H NMR relaxometriásan tanulmányoztuk. A Ga(III)- és Gd(III)-komplexek disszociációjának vizsgálata során a sav ($[\text{H}^+] = 0,1 - 1,0 \text{ M}$) és a kicserélő fémion nagy feleslegével (10-40 szerez felesleg) biztosítottuk a pszeudo-elsőrendű kinetikai feltételeket. A folyamatot ebben az esetben leíró sebességi egyenlet:

$$-\frac{d[\text{ML}]_t}{dt} = k_d [\text{ML}]_t \quad (19)$$

ahol $[\text{ML}]_t$ és a k_d a Ga(III)-, Sc(III)- és Gd(III)-komplexek teljes koncentrációját és a pszeudo-elsőrendű sebességi állandót jelöli. A k_d pszeudo-elsőrendű sebességi állandó számítása a (17). vagy a (18). egyenletekkel történt. A Ga(III)- és Gd(III)-komplexek Cu^{2+} , Zn^{2+} és Eu^{3+} ionokkal lejátszódó cserereakcióit pH=2 – 7 tartományban pufferolt oldatokban, 0,15 M NaCl, vagy 0,1 és 1,0 M KCl ionerősség mellett 25 és 37°C-on tanulmányoztuk.

A fiziológias feltételekhez közeledve a Ga(III)-, Sc(III)- és Gd(III)-komplexek Cu^{2+} ionnal lejátszódó cserereakcióit kis endogen ligandumok jelenlétében (citrát, foszfát, karbonát, hiszidin), pH=6 – 9 tartományban pufferelt oldatokban, 0,15 M NaCl ionerősség mellett 25 és 37°C-on konvencionális spektrofotometriás vagy stopped flow módszerrel követtük. A cserereakciók sebességének meghatározása során a Ga(III)-, Sc(III)- és Gd(III)-komplexeknek

IV. Alkalmazott vizsgálati módszerek

a kicserélő Cu^{2+} ionhoz viszonyított nagy feleslegének ($[\text{ML}]/[\text{Cu}^{2+}] \geq 10$) alkalmazásával biztosítottuk a pszeudo-elsőrendű feltételeket. A kinetikai vizsgálatokat a kicserélő Cu^{2+} ion és a felszabaduló Ga^{3+} , Sc^{3+} és Gd^{3+} ionok hidrolízisének elkerülése érdekében a Cu^{2+} ion koncentrációjához viszonyított legalább 2-szeres citrát felesleg jelenlétében végeztük. A Ga(III)-, Sc(III)- és Gd(III)-komplexek fémioncsere reakcióinak vizsgálata során a folyamatokat leíró sebességi egyenlet a következő módon adható meg:

$$-\frac{d[\text{ML}]_t}{dt} = \frac{d[\text{CuL}]_t}{dt} = k_d[\text{ML}]_t \quad (20)$$

ahol k_d pszeudo-elsőrendű sebességi állandót, a $[\text{ML}]_t$ a Ga(III)-, Sc(III)- és Gd(III)-komplexek t időpillanatbeli koncentrációját jelöli. A k_d pszeudo-elsőrendű sebességi állandókat a különböző pH-értékeknél és citrát, foszfát, karbonát és hisztidin koncentrációknál kapott kinetikai görbék meredekségéből számítottuk a következő egyenlet felhasználásával:

$$k_d = \frac{\Delta \text{Abs}}{\Delta t} \times \frac{1}{\epsilon_{\text{CuL}} - \epsilon_{\text{Cu}(\text{Cit})\text{H}_{-1}}} \times \frac{1}{[\text{ML}]_t} \quad (21)$$

ahol ϵ_{CuL} és $\epsilon_{\text{Cu}(\text{Cit})\text{H}_{-1}}$ a képződő CuL és a reakció kezdetén jelenlévő $[\text{Cu}(\text{Cit})\text{H}_{-1}]^{2-}$ komplexek moláris abszorbanca értékei ($\epsilon_{\text{Cu}(\text{Cit})\text{H}_{-1}} = 921,2 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, $\lambda = 300 \text{ nm}$, $0,15 \text{ M NaCl}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$).

A Ga(III)-komplexek és humán transferrin között lejátszódó ligandumcsere reakciók sebességét a képződő Ga(Tf) és Ga₂(Tf) komplexek abszorpciós sávján 246 nm -en, $\text{pH} = 7,4$ -nél és 25°C -on spektrofotometriásan 25 mM NaHCO_3 jelenlétében $0,15 \text{ M NaCl}$ ionerősség mellett követtük. A cserereakciók sebességének meghatározása során a Ga(III)-komplexeknek a kicserélő sTf-hez viszonyított nagy feleslegének ($[\text{GaL}]/[\text{sTf}] \geq 10$) alkalmazásával biztosítottuk a pszeudo-elsőrendű kinetikai feltételeket ($[\text{sTf}] = 1 \times 10^{-5} \text{ M}$). A Ga(III)-komplexek ligandumcsere reakcióinak vizsgálata során a folyamatok sebessége a (22). egyenlettel adható meg:

$$-\frac{d[\text{GaL}]_t}{dt} = \frac{d[\text{Ga}(\text{sTf})]}{dt} = k_d[\text{GaL}]_t \quad (22)$$

ahol $[\text{Ga}(\text{sTf})]_t$ a képződő Ga(sTf) és Ga₂(sTf) komplexek együttes t időpillanatbeli koncentrációját jelöli. A k_d pszeudo-elsőrendű sebességi állandót a a kapott kinetikai görbék kezdeti meredekségéből ($\leq 40\%$ -os konverzióig) számítottuk a következő egyenlet felhasználásával:

$$k_d = \frac{\Delta \text{Abs}}{\Delta t} \times \frac{1}{\epsilon_{\text{Ga}(\text{sTf})}} \times \frac{1}{[\text{GaL}]_t} \quad (23)$$

ahol $\epsilon_{\text{Ga}(\text{sTf})}$ a képződő Ga(sTf) komplex moláris abszorbanca értékei ($\epsilon_{\text{Ga}(\text{sTf})} = 13800 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, $\lambda = 246 \text{ nm}$, $\text{pH} = 7,4$, $0,025 \text{ M NaHCO}_3$, $0,15 \text{ M NaCl}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$). A Ga(III)-, Sc(III)- és Gd(III)-

komplexek disszociációját jellemző k_a pszeudo-elsőrendű sebességi állandókat a SCIENTIST® program segítségével számítottuk.

IV.5 A Gd(III)-komplexek relaxometriás vizsgálatai

A Gd(III)-komplexek relaxációs sajátosságait változtatott hőmérsékletű és terű ^1H és ^{17}O NMR spektroszkópiás módszerekkel tanulmányoztuk, és meghatároztuk a belső szférás vízmolekula cseresebességét (k_{ex}^{298}) a Gd(III) – proton tengely rotációs korrelációs idejét (τ_{R}^{298}), ami egybeesik a kis molekulatömegű Gd(III)-komplexek rotációs korrelációs idejével), a labilis protonok cseresebességét és relaxációs idejét, valamint a különböző relaxációs- és cserefolyamatokat jellemző aktiválási paramétereket. A Gd(III)-komplexek oldószer vízprotonok relaxációs sebességére gyakorolt hatását *Bruker MQ20* NMR spektrométerrel, 20 MHz protonrezonancia frekvencián, 0,4 cm³ oldattérfogatban az oldószer vízprotonok longitudinális relaxációs idejének (T_1) mérésével tanulmányoztuk ([GdL]=0.001 M). Az oldószer vízprotonok longitudinális relaxációs idejét mágneszettség inverzió módszerrel (inversion recovery impulzus szekvenciával 180°- τ -90°) határoztuk meg 0,1 M KCl vagy 0,15 M NaCl ionerősség alkalmazása mellett. Egy-egy mérés során 12 különböző késleltetési időt (τ) alkalmaztunk, amit a készülék automatikusan állít be, és egy adott késleltetési időnél 5-8 érték átlagolásával számoltuk az adott T_1 értékeket. A Gd(III)-komplexek relaxivitása pH-függésének vizsgálatakor a komplex 0,001 M koncentrációjú oldatának pH értékeit 2,0 és 12,5 között változtattuk cc. HCl és cc. KOH, vagy cc. NaOH oldatok felhasználásával. A Gd(III)-komplexeknek az oldószer vízprotonok relaxációs sebességére gyakorolt hatásának hőmérsékletfüggését 8,0 – 49,0°C közötti tartományban vizsgáltuk. A Gd(III)-komplexek relaxitásának térerő függését ($1/T_1$ Nuclear Magnetic Resonance Dispersion – NMRD) 0,00024 – 0,25 T tartományban Fast-Field Cycling (FFC) Stelar Smar Tracer (Stelar s.r.l., Mede (PV), Italy), míg 0,35 – 1,76 T tartományban Bruker WP80 NMR electromágnessel felszerelt Stelar relaxométerrel vizsgáltuk. Az oldószer vízprotonok különböző térerőkhöz tartozó longitudinális relaxációs idejét 0,001 M GdL komplex jelenlétében szintén mágneszettség inverzió módszerrel (inversion recovery, 20 különböző τ , 2 mérés) határoztuk meg 25,0±0,1°C-on, amelyet előre termosztált légárammal tartottunk állandó értéken (Stelar VTC-91).

A Gd(III)-komplexek vízcsere folyamatait jellemző kinetikai paramétereket $^{17}\text{OH}_2$ - t tartalmazó (2.0% $^{17}\text{OH}_2$, Cambridge Isotope Laboratories Inc., Tewksbury, MA, USA) minta Gd(III)-komplex jelen és távollétében felvett változtatott hőmérsékletű ^{17}O NMR spektrumai alapján határoztuk meg ([GdL]= 0,006 -0,030 mM). ^{17}O NMR spektroszkópiás vizsgálatokat

IV. Alkalmazott vizsgálati módszerek

BB inverse z gradien fejjel (5 mm) és Bruker Variable Temperature (BVT) hőmérséklet szabályozó egységgel felszerelt Bruker Avance III (11,7 T) spektrométerrel végeztük. A $^{17}\text{OH}_2$ transzverzális relaxációs sebességét ($R_2=1/T_2$) ^{17}O NMR jel 5,0 – 77,0°C hőmérséklet tartományban meghatározott jelszélessége alapján számítottuk, figyelembe véve a Gd(III)-komplex távollétében azonos hőmérsékleten meghatározott ^{17}O NMR jelszélességeket ($R_2=\pi \times (v_{1/2}-v_{1/2}^{\text{OH}_2})$). A számítások során felhasználtuk a ^{17}O NMR jel 5,0 – 77,0°C hőmérséklet tartományban meghatározott kémiai eltolódás értékét ($\Delta\omega$). Figyelembe véve a Gd(III)-komplexek jelenlétében az $^{17}\text{OH}_2$ kémiai eltolódásának és transzverzális relaxációs sebességének hőmérséklet függését és az oldószer vízprotonok longitudinális relaxációs sebességének térerő és hőmérséklet függését, számítottuk a Gd(III)-komplexek $T_{1,2e}$ elektron relaxációs idejét (Δ^2 , τ_v^{298} E_v^\ddagger), vízcserefolyamatait (k_{ex}^{298} , τ_R^{298} , A/\hbar , ΔH_M^\ddagger) és külső szférás hozzájárulását jellemző kinetikai paramétereket a Swift-Connick, Solomon–Bloembergen–Morgan és Freed egyenletekkel. [30–36,55] A számítások során a belső szférás vízmolekulák számát (q), $r_{\text{GdH}}=3,0$ Å, a külső szférás vízproton Gd(III) távolságot ($a=4,0$ Å), diffúziós állandót ($D=2,24 \times 10^{-5}$ cm² s⁻¹, 25°C), rotációs és diffúziós folyamatok aktiválási energiáját ($E_R^\ddagger=1,0$ kJ/mol, $E_D^\ddagger=-2,1$ kJ/mol) lefixáltuk. [P7-P18, P20]

Az *in vivo* pH mérésre alkalmazható Gd(DO3A-AE) komplexek belső szférájában található vízmolekulák számát az Eu(III)- és Tb(III)-analógok H₂O és D₂O oldatokban meghatározott fluoreszcencia élettartam értékeit felhasználva lehet számítani. [P20]

IV.6 A Ga(III)-, Sc(III)- és Ln(III)-komplexek szerkezeti vizsgálata

A Ga(III)-, Sc(III)- és Ln(III)-komplexek oldatfázisú szerkezetét, dinamikai folyamatait és képződését változtatott hőmérsékletű 1D (^1H ^{13}C) és 2D (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HSQC és ^1H - ^{13}C HMBC) NMR spektroszkópiás módszerekkel vizsgáltuk. Az Ga(III)-, Sc(III)- és Ln(III)-komplexek D₂O-ban készített oldatainak NMR spektrumait BB inverz z gradiens fejjel (5 mm) és Bruker Variable Temperature (BVT) hőmérséklet szabályozó egységgel felszerelt Bruker Avance III (9,4 T), valamint standard 5 mm fejjel és JEOL hőmérséklet szabályozóval ellátott JEOL ECP-400 (9,4 T) spectrometerekkel vettük fel. A Ga(DATA^m), Ga(DATA^{5m}) és Ln(DO3A-SA) komplexek dinamikáját a különböző hőmérsékleten felvett ^{13}C NMR spektrumok teljes jelalak analízisével tanulmányoztuk. A [Ln(AAZTA)(H₂O)_{1,2}]⁻, Ga(L3) és Ga(L4) komplexek oldatfázisú szerkezetét nemzetközi együttműködés keretében Prof. Carlos Platas Iglesias (Universidade da Coruña) elméleti számításokkal is alátámasztotta. Az általunk előállított [Ln(AAZTA)(H₂O)_{1,2}]⁻, [Sc(AAZTA)(H₂O)]⁻, [Lu(OBETA)(CO₃)]³⁻, Na[Gd(BCAED)], Na₂[Gd(Bz-HP-

DO3A)(H₂O)]₂, [Gd(An-HP-DO3A)(H₂O)]₂, [Gd(HPh-HP-DO3A)(H₂O)]₂ és {(C(NH₂)₃)₂[LuL1(H₂O)]} komplexek szilárd fázisú szerkezetét Dr. Bényei Attila (Debreceni Egyetem), Prof. Norberto Masciocchi (Universit/ degli Studi dell'Insubria) és Dr. Nicola Demitri (Elettra-Sincrotrone Trieste) határozta meg egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatokkal.^[P10,P12,P16,P24,P26]

IV.7 Kapilláris Elektroforézis

A kapilláris elektroforézis technikát elterjedten használják fémkomplexek vizsgálatára és különféle kis molekulák biológiai mátrixokban való kimutatására.^[237] A klinikai gyakorlatban alkalmazott Gd(III)-komplexek vizelet és vérszérumban való vizsgálatára Micelláris Elektrokinetikus Kapilláris Kromatográfia (MEKC) módszert dolgoztunk ki Prof. Gáspár Attilával és Dr. András Melindával (Debreceni Egyetem), amely alkalmas a Gd(III)-komplexek *in vivo* disszociációja során képződő Ca(II)-, Zn(II)- és Cu(II)-komplexek meghatározására is.^[P3,P4] A Gd(DTPA-BMA) (Omniscan[®]) vérplazmában lejátszódó disszociációs reakcióit és az esetlegesen képződő Ca(II)-, Zn(II)- és Cu(DTPA-BMA) komplexeket MEKC vizsgálatokkal tanulmányoztuk Agilent 7100 (Waldbronn, Germany) brendezéssel, hidrodinamikus injektálással (50 mbar, 2 s), V=25 kV feszültséget és szilika kapillárist alkalmazva (72 cm×50 mm, Polymicro Technology, Phoenix, AZ, USA). A MEKC vizsgálatok során első lépésben a kapillárist 5-5 percig 0,1 M NaOH és puffer oldatokkal prekondicionáltuk (puffer: 25 mM borát, 70 mM SDS, pH=9,1), majd a biológiai minták elválasztást követően 0,5 M NaOH (3 perc) és puffer (4 perc) oldatokkal mostuk az esetlegesen visszamaradó szennyezők eltávolítására.

IV.8 Radiokémiai jelzések és *in vivo* vizsgálatok

A ⁶⁸Ga(III)- és ⁴⁴Sc(III)-komplexek PET vizsgálatokban történő eredményes felhasználásához elengedhetetlen a ligandumok gyors és hatékony jelzése ⁶⁸Ga és ⁴⁴Sc izotópokkal, ami a jelzési hatásfokkal (RCY %) jellemezhető. Az AAZTA, L3, L4 és CyAAZTA ligandumok ⁶⁸Ga és ⁴⁴Sc izotóppal történő jelzési hatékonyságának pH, hőmérséklet és kelátor koncentráció függését radio TLC és radio HPLC módszerrel Dr. Szikra Dezső (Debreceni Egyetem), Dr. Johannes Notni és Dr. Calogero D'Alessandria (Technische Universität München) vizsgálta együttműködés keretében.^[P29,P31] A [⁴⁴Sc(CNAAZTA-c(RGDfK))] komplex *in vivo* vizsgálatait és a PET/MRI felvételeket Dr. Trencsényi György (Debreceni Egyetem) és Dr. Nagy Gábor (Scanomed) végezte.^[P32]

V. Eredmények és következtetések

V.1 A klinikai vizsgálatokban alkalmazott Gd(III)-komplexek és disszociációjuk során felszabaduló Gd(III)-ion élő szervezetben történő felhalmozódása

V.1.1 A Gd^{3+} alapú MRI kontrasztanyagok egyensúlyi sajátosságai és kinetikai inertsége fiziológiához közeli feltételek mellett

Az utóbbi években az NSF megbetegedések^[238] után intenzív kutatások indultak a Gd^{3+} alapú MRI kontrasztanyagok alkalmazása és az NSF kialakulása közötti kapcsolat felderítésére. A Gd^{3+} ion élő szervezetben való felhalmozódását lényegesen befolyásolják a Gd(III)-komplexek egyensúlyi, kinetikai és farmakokinetikai sajátosságai. A korábbi egyensúlyi és kinetikai vizsgálatok körülményei távol állnak a fiziológias feltételektől (pl. 0,1 és 1,0 M KCl ionerősség és 25°C).^[133–136] Néhány esetben vizsgálták a Gd(III)-komplexek termodinamikai tulajdonságait Na^+ -ion jelenlétében (pl. 0,1 és 1,0 M NaCl), amelyek kölcsönhatásba léphetnek a Gd(III)-komplexekben található ligandumokkal $Na(I)$ -komplexek képződése mellett, ezáltal jelentősen csökkentve a ligandumok protonálódási állandóit (főként a $\log K_1^H$ és $\log K_2^H$ értékeket), ami a Gd(III)-komplexek kisebb stabilitási állandóit eredményezi.^[135,239] A Gd(III)-komplexek kinetikai inertségét sav katalizált disszociációjukat és Zn^{2+} , Eu^{3+} és Cu^{2+} ionokkal végbemenő cserereakcióikat tanulmányozva határozták meg a fiziológiástól lényegesen eltérő feltételek mellett (pl. 1,0 M KCl, pH=0 – 5).^[133–136] A Gd(III)-komplexek *in vivo* körülményekre vonatkozó egyensúlyi tulajdonságai megállapítása érdekében részletesen tanulmányoztuk a hét klinikai gyakorlatban használt MRI kontrasztanyag (Gd(DTPA-BMA) – Omniscan[®], Gd(DTPA)²⁻ - Magnevist[®], Gd(DOTA)⁻ - Dotarem[®], Gd(HP-DO3A) – ProHance[®] és Gd(BT-DO3A) – Gadovist[®] (3. ábra) termodinamikai sajátosságait fiziológiához közeli feltételek mellett (25 és 37°C, 0,15 M NaCl). Meghatároztuk a komplexképzők protonálódási állandóit, a Na^+ , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} és Gd^{3+} ionokkal képződő komplexeik stabilitási állandóját^[P1,P2,P4,K2-K4] és a Gd(III)-komplexek Cu^{2+} , Zn^{2+} és Eu^{3+} - ionokkal lejátszódó cserereakciói sebességét kis endogén ligandumok (citrát, foszfát, karbonát, laktát és hisztidin) jelen- és távollétében.^[P1,P2,P4,K2-K4] A fontosabb endogén fémionok (Ca^{2+} , Zn^{2+} és Cu^{2+}) és ligandumok (alanin, cisztein, glutamin, glicin, hisztidin, lizin, citrát, laktát, szukcinát, karbonát, foszfát, albumin és transferrin),^[240] valamint a Gd(III)-komplexek MRI vizsgálatok során kialakuló fiziológias koncentrációját és az általunk meghatározott, illetve az irodalomban fellelhető^[240,241] egyensúlyi állandókat felhasználva egy egyszerűsített plazma modellt készítettünk (20 komponens és >350 részecske, amelyek közül 8 rosszul oldódik (pl. $Gd(PO_4)$, $Gd_2(CO_3)_3$).^[P4,K4] Az egyszerűsített plazma modell esetében figyelembe vett komponenseket és koncentrációjukat a 2. táblázatban tüntettem fel.

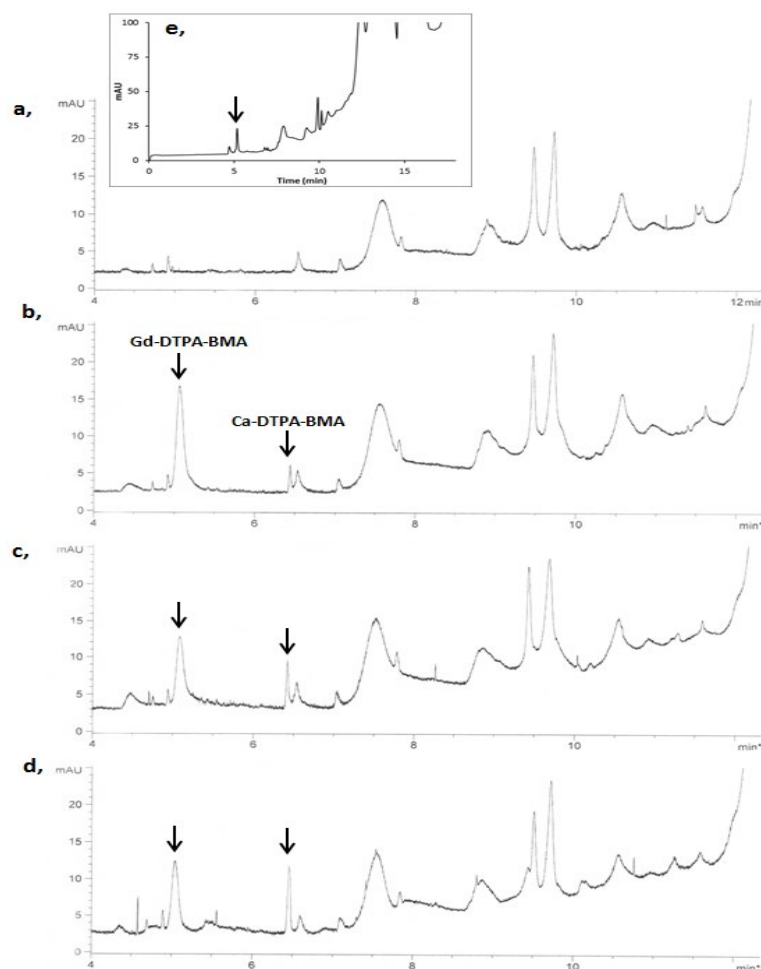
2. táblázat Az egyszerűsített plazma modell esetében figyelembe vett komponensek és koncentrációjuk

Komponensek	Koncentráció (mol/dm³)^a	Komponensek	Koncentráció (mol/dm³)^a
Ca²⁺	2,5×10 ⁻³	Albumin	6,8×10 ⁻⁴
Zn²⁺	1,0×10 ⁻⁵	Transferrin	3,1×10 ⁻⁵
Cu²⁺	1,0×10 ⁻⁶	Citrát	1,1×10 ⁻⁴
Gd³⁺	3,5×10 ⁻⁴	Laktát	1,82×10 ⁻³
Alanin	3,7×10 ⁻⁴	Malát	3,5×10 ⁻⁵
Cisztein	2,3×10 ⁻⁵	Szukcinát	4,2×10 ⁻⁵
Glutamát	4,8×10 ⁻⁵	Karbonát	2,5×10 ⁻²
Glicin	2,43×10 ⁻⁴	Foszfát	1,0×10 ⁻³
Hisztidin	8,5×10 ⁻⁵	Kelátképző	3,5×10 ⁻⁴
Lizin	1,78×10 ⁻⁴		

^a Ref. [240]

Az egyenúlyi részecske eloszlás során számításaink alapján fiziológiához közeli feltételek mellett bekövetkezhet a a Gd(III)-komplexek kismértékű disszociációja (2 – 17%) főként a Gd(PO₄) csapadék nagyon kis oldékonysága miatt, amikor az aminopolikarboxilát ligandum Zn(II)-, Cu(II)- és Ca(II)- komplexeket képezhet. Omniscan-t tartalmazó humán szérum MEKC elektroferogramja alapján (6. ábra) megállapítható, hogy a Gd(DTPA-BMA) komplex disszociációja lejátszódhat Gd(PO₄) és Ca(DTPA-BMA) képződésével, amelyet egyértelműen alátámaszt a Gd(DTPA-BMA) komplex jelének (5 perc) csökkenése és a Ca(DTPA-BMA) komplex jelének (6,5 perc) növekedése az idő elteltével.^[P3,P4]

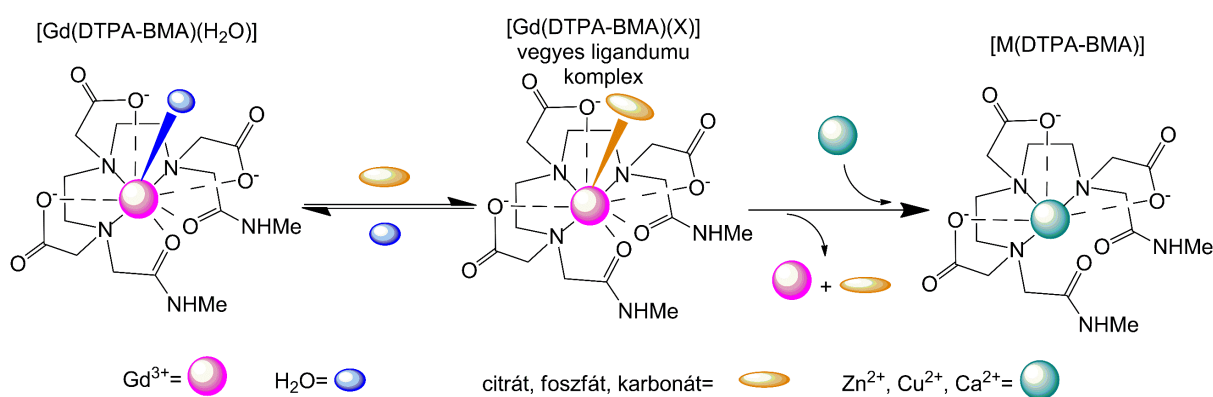
Fiziológiához közeli feltételek mellett a Gd(III)-komplexek szubsztitúciós reakciói (a Gd(III)-komplexek disszociációja) lejátszódhatnak asszociatív mechanizmussal a kicserélő fémion és ligandum támadásával, valamint disszociatív úton főként protonkatalizált folyamatok során.^[P2,P4] Ugyanakkor a Gd(III)-komplexek endogén fémionok (Zn²⁺ és Cu²⁺) közvetlen támadásával heteronukleáris köztitermékek képződésén keresztül lejátszódó disszociációs folyamatainak hozzájárulása elhanyagolható, mivel a Zn²⁺ és Cu²⁺ ionok komplexek formájában találhatóak a szérumban.^[P2,P4,K3,K4] A Gd(III)-komplexek közvetlen ligandumcsere reakciói számottevően nem járulnak hozzá a szubsztitúciós reakciók sebességéhez, mivel a szérumban található ligandumok viszonylag kis stabilitású komplexeket képeznek a Ln(III)-ionnal, így az aminopolikarboxilát ligandumokat nem szorítják ki a komplexeikből.^[P2,P4]



6. ábra Omniscan-t tartalmazó humán szérum MEKC elektroferogramja. Humán szérum Omniscan távollétében (a) és jelenlétében 0,1 és 30 órával (b és c) az Omniscan hozzáadását követően. Humán szérum MEKC elektroferogramja 30 órával az Omniscan hozzáadását követően 0,198 mM Ca(DTPA-BMA) jelenlétében (d). (Omniscan: [Gd(DTPA-BMA)]=2,0 mM, [Ca(DTPA-BMA)]=0,1 mM, pH=7,4, MEKC: L=64,5 cm, puffer: 25 mM borát, 70 mM SDS, pH=9,1, U=25 kV, 100 mbar, λ =200 nm) Ref.^[P4]

A Gd(DTPA)^{2-} származékok fémion csere reakciói a Gd(III) -komplexek disszociációjával savkatalizált úton (k_1 sebességi állandó) és a kicserélő fémion direkt támadásával játszódnak le endogén ligandumok távollétében (pH=3 – 5, 25 és 37°C, 0,15 M NaCl).^[P2,P4,K4] Ezzel szemben a makrociklusos Gd(DOTA)^- származékok fémioncsere reakciói csak a komplexek savkatalizált disszociációjával mennek végbe, több nagyságrenddel lassabban, mint a Gd(DTPA)^{2-} származékok reakciói (ezzel magyarázható a makrociklusos Gd(III) -komplexek sokkal nagyobb kinetikai inertsége).^[P2,K3,K4] Fiziológiához közeli feltételek mellett a Gd(DTPA)^{2-} származékok disszociációs reakciói döntően a kis endogén ligandumok (citrát, foszfát és karbonát) által katalizált úton, kis stabilitású vegyes ligandumú komplexek (Gd(DTPA)X , X=Cit³⁻, HCit²⁻, H₂PO₄⁻, HCO₃⁻, CO₃²⁻) képződésén keresztül mennek végbe (7. ábra), amelyek kialakulását a megfelelő Y(III)-komplexek ¹H és ¹³C NMR

spektroszkópiás vizsgálataival támasztottuk alá.^[P2] A Gd(DTPA-BMA) és Gd(DTPA)²⁻ komplexek disszociációjának felezési ideje aránylag rövid (Gd(DTPA-BMA): $t_{1/2}=9,3$ óra, Gd(DTPA)²⁻: $t_{1/2}=68,7$ óra, pH=7,4, 37°C, 0,15 M NaCl), amely összemérhető a kiürülésük felezési idejével ($t_{1/2}=30 - 40$ óra) végstádiumú és dialízisre szoruló vesebetegek esetében (normális veseműködés esetén a kiürülés felezési ideje $t_{1/2} \approx 1,5$ óra).^[P2,P4] Ezzel szemben a Gd(DOTA)⁻, Gd(HP-DO3A) és Gd(BT-DO3A) komplexek disszociációja több nagyságrenddel lassabb, mint a szervezetből történő kiürülésük, így esetükben nem kell számolni a Gd³⁺ - ion disszociációjával és ezzel kapcsolatos felhalmozódásával (Gd(DOTA)⁻, Gd(BT-DO3A) és Gd(HP-DO3A) disszociációjának felezési ideje $t_{1/2}= 3,1 \times 10^5$, $1,6 \times 10^4$ és $1,9 \times 10^3$ év pH=7,4-án és 25°C-on)^[135,P2]



7. ábra A Gd(DTPA-BMA) komplex disszociációs folyamatai fiziológiához közeli feltételek mellett. Ref.^[P4]

A Gd(DTPA)²⁻ származékokból élő szervezetben felszabaduló Gd³⁺-ionok mennyiségének becslésére egy „nyitott két kompartmentes” kinetikai modellt dolgoztunk ki (8. ábra), amivel szimultán figyelembe vehetők a Gd(III)-komplexek egyensúlyi, kinetikai és farmakokinetikai sajátosságait jellemző termodinamikai és kinetikai paraméterek (3. táblázat).^[P4,K4]

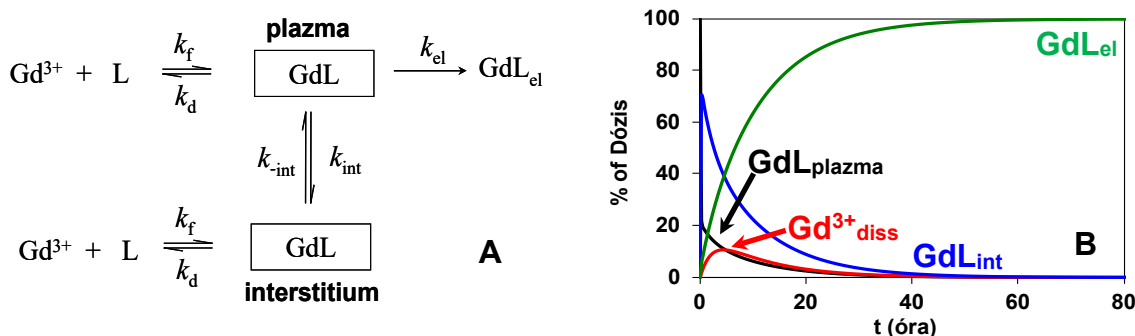
A számítások eredményei alapján 48 óra elteltével egészséges veseműködésű páciensek esetében mind a négy Gd(III)-komplexnél az injektált dózis >96%-a kiürült, ami jó egyezést mutat a klinikai tapasztalatokkal (~95%).^[68–71,242–244] Azonban az elégtelen veseműködésű páciensek szervezetéből a Gd(III)-komplexek lényegesen lassabban ürülnek ($t_{1/2}=30 - 40$ óra, ami az Omniscan (Gd(DTPA-BMA)) közel 12,5%-a disszociációját eredményezheti 5 nap elteltével, lehetőséget adva a szabaddá váló Gd³⁺-ionok felhalmozódására az élő szervezetben.

V. Eredmények és következtetések

3. táblázat A Gd(DTPA)²⁻ és Gd(DTPA-BMA) komplexek egyensúlyi, kinetikai és farmakokinetikai sajátosságait jellemző egyensúlyi (disszociáció fok: K_e) és sebességi állandók (savkatalizált disszociáció: k_1 , kiürülés: $k_d = \ln 2 / t_{1/2}$ β , eloszlás: $k_{int} = k_{-int} = \ln 2 / t_{1/2}$ α ,^[68-71,242-244] újraképződés: $k_f = K_e / k_d$ és disszociáció: k_d)

	Gd(DTPA) ²⁻ ^a	Gd(DTPA-BMA) ^b
k_1 (s ⁻¹)*	0,58 ^c / 3,0*	12,7 ^f / 32*
k_{int} (s ⁻¹)	$9,6 \times 10^{-4}$ ^d	$3,1 \times 10^{-3}$ ^g
k_{el} (s ⁻¹) (normál veseműködés)	$1,2 \times 10^{-4}$ ^d	$1,5 \times 10^{-4}$ ^g
k_{el} (s ⁻¹) (veseelégtelenség)	$6,5 \times 10^{-6}$ ^e	$5,6 \times 10^{-6}$ ^h
k_f (s ⁻¹)	$4,7 \times 10^{-5}$	$1,1 \times 10^{-4}$
k_d (s ⁻¹)	$2,7 \times 10^{-6}$	$2,1 \times 10^{-5}$
K_e	17,5	5,2

^a Ref.^[P2,K4], ^b Ref.^[P4,K4], ^c Ref.^[133], ^d Ref.^[68], ^e Ref.^[242], ^f Ref.^[134], ^g Ref.^[69], ^h Ref.^[243], * k_1 sebességi állandó 25 / 37°C-on



8. ábra Gd(III)-komplexek eloszlása, kiürülése, disszociációja és újraképződése (A), valamint az Omiscan eloszlása, kiürülése, disszociációja és újraképződése az idő függvényében normál veseműködésű páciensek esetében (B) (A: k_{el} , k_{int} , k_d és k_f a kontrasztanyag kiürülését, eloszlását, disszociációját és újraképződését jellemző sebességi állandók, $k_f = K_e \times k_d$ ahol K_e a disszociáció fokot jellemző egyensúlyi állandó; B: A Gd(DTPA-BMA) kiürült (GdL_{el}) és disszociált mennyisége (Gd^{3+}_{diss}), megoszlása a vérplazmában (GdL_{plazma}) és intersticiumban (GdL_{int}); dózis=0,1 mmol/kg testsúly, eloszlási térfogat: 0,25 L/kg testsúly, testsúly: 70 kg).^[P4,K4]

Az MRI vizsgálatok során alkalmazott hét Gd(III)-komplex fiziológiához közeli feltételek mellett végzett részletes egyensúlyi és kinetikai vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy a nyíltláncú Gd(III)-komplexek kisebb mértékű disszociációja lejátszódhat Gd(PO₄) csapadék és a megfelelő Zn(II)-, Cu(II)- és Ca(II)-komplexek képződésével.^[P2,P4,K3,K4] A Gd(DTPA-BMA) komplex kisebb kinetikai inertsége lehetővé teszi a vegyület számottevő *in vivo* disszociációját, míg a makrociklusos DOTA és származékai Gd(III)-komplexei esetében ezzel nem kell számolni a rendkívül lassú disszociációjuk miatt.^[P2,P4,K3,K4]

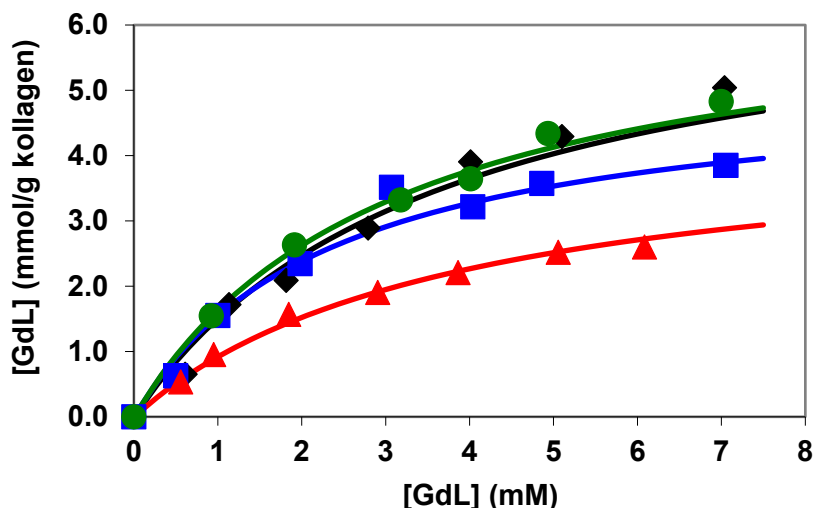
V.1.2 A makrociklusos Gd(III)-komplexek és kollagén közötti kölcsönhatás vizsgálata testfolyadékokhoz közeli körülmények mellett

A lényegesen nagyobb kinetikai inertségű makrociklusos Gd(DOTA)⁻ és származékai *in vivo* vizsgálatokban történő elterjedésével meglepő módon szintén megfigyelték a Gd(III)-komplexek akkumulációját akár évekkal az MRI vizsgálatokat követően.^[149,150] Számos humán és állatkísérlet eredményei alátámasztották, hogy szemben a nyíltláncú Gd(DTPA)²⁻ és származékaival, a Gd³⁺ szervezetbeli lerakódása intakt makrociklusos Gd(III)-komplex formájában történik különböző szervekben (máj, lép, vese, csont és agy).^[141,245-247] A vizsgálatok rámutattak, hogy a három makrociklusos Gd(III)-komplex (Dotarem, Gadovist, ProHance, 3. ábra) *in vivo* retenciója eltérő, amelyet befolyásolhat a komplexképzőként alkalmazott makrociklusos ligandum és a képződő Gd(III)-komplex szerkezete, töltése és hidrofil-hidrofób tulajdonságai, amit az utóbbi években főleg állatkísérletek eredményei is alátámasztottak.^[142-145] A „nyitott két kompartmentes” kinetikai modellt felhasználva végzett számításaink eredményei rámutattak, hogy a Gd(III)-komplexek intravénás bejuttatásukat és gyors eloszlásukat követően a viszonylag jelentős intersticiális folyadéktérfogatnak köszönhetően (eloszlási térfogat: 0,25 L/kg testsúly, 14 L intersticiális folyadék, 3,5 L plazma sejtes elemek figyelembe vétele nélkül) közel 80%-ban az intersticiális kompartmentben található a vesén keresztül történő kiürülésükig.^[P5] A heterogén fázisban jelenlévő nagyméretű molekulák (pl. fehérjék, poliszacharidok, glikoproteinek, lipidek, stb.) miatt az intersticiális kompartment nem tekinthető homogén oldatnak. Az intersticiális kompartmentben az említett nagyméretű molekulák viszonylag gyenge kölcsönhatást alakíthatnak ki a makrociklusos Gd(III)-komplexekkel *in vivo* retenciójukat előidézve.

Az intersticiális kompartmentben található nagyméretű molekulák közül legnagyobb mennyiségben a kollagén fordul elő. A szervezetben található fehérjék több mint 25%-a kollagén (70 kg súlyú emberben ~2,65 kg kollagén található), amelynek 80%-a Type I kollagén.^[248-250] A Gd(DOTA)⁻, Gd(BT-DO3A), Gd(HP-DO3A) és Gd(HB-DO3A) komplexek nem oldódó Type I kollagénnel (Bovin Achilles tendon) kialakított kölcsönhatásának ultraszűréssel és dialízissel végzett vizsgálataink (pH=7,4, 0,001 M Na₂HPO₄, 0,15 M NaCl, 37°C) rámutattak, hogy a különböző Gd(III)-komplexek eltérő módon adszorbeálódhatnak a kollagén felületén (9. ábra).^[P5] A Gd(III)-komplexek kollagén felületén történő adszorpciója Langmuir izotermával jellemezhető^[251]:

$$\frac{q}{Q} = \frac{b \times [\text{GdL}]}{1 + b \times [\text{GdL}]} \quad (24)$$

ahol q , Q , b és $[GdL]$ az adszorbeált Gd(III)-komplex mennyiségét, a kollagén maximális kötőkapacitását, az adszorpciós-deszorpciós folyamat egyensúlyi állandóját és a Gd(III)-komplex egyensúlyi koncentrációját jelöli. A Dotarem, Gadovist, ProHance és Gd(HP-DO3A) komplexek kollagén felületén történő adszorpcióját jellemző fizikai-kémiai paramétereket (Q és b) az 4. táblázatban tüntettem fel.



9. ábra A Dotarem (◆), Gadovist (●), ProHance (■) és Gd(HP-DO3A) (▲) adszorpciója kollagén felületén (pH=7,4, 37°C, 0,001 M Na₂HPO₄, 0,15 M NaCl)Ref.^[P5]

4. táblázat A Dotarem, Gadovist, ProHance, és Gd(HP-DO3A) komplexek kollagén felületén történő adszorpcióját jellemző fizikai-kémiai paraméterek (Q , b és $\log P$) Ref.^[P5]

	Dotarem	Gadovist	ProHance	Gd(HP-DO3A)
$\log b$	$2,54 \pm 0,05$	$2,52 \pm 0,04$	$2,55 \pm 0,05$	$2,41 \pm 0,06$
$Q \times 10^6$	$7,1 \pm 0,8$	$6,7 \pm 0,9$	$5,1 \pm 0,8$	$4,4 \pm 0,5$
$\log P^a$	$-2,87^b$	$-2,2^b / -2,0^c$	$-1,91^d / -1,98^b$	$-1,71^d$

^a $\log P = \log \frac{[GdL]_{butanol}}{[GdL]_{viz}}$ a lipofilitás butanol:víz elegyben, $P = \frac{[GdL]_{butanol}}{[GdL]_{viz}}$; ^b Ref. ^[252]; ^c Ref. ^[253]; ^d $[GdL]_{tot} = 0,01$ M, $[HEPES] = 0,025$ M, pH=7,4, 37°C)

A Dotarem, Gadovist, ProHance és Gd(HP-DO3A) komplexek kollagén felületén történő adszorpcióját jellemző egyensúlyi állandó ($\log b$) értéke közel megegyezik. Ezzel szemben a kollagén maximális Dotarem, Gadovist, ProHance és Gd(HP-DO3A) kötőkapacitását jellemző Q állandó értéke csökken a Gd(III)-komplexek növekvő lipofilitásával ($\log P$). A Type I kollagénnel kialakuló kölcsönhatást ennek megfelelően befolyásolhatja a Gd(III)-komplexek töltése. Míg a Gd(DOTA)⁻ egy negatív töltéssel rendelkezik, addig a Gd(HP-DO3A) és Gd(HP-DO3A) komplexek a jelenlévő alkoholos -OH csoport viszonylag nagy protonálódási állandójának köszönhetően neutrálisak fiziológiához közeli feltételek mellett (0,15 M NaCl, 37°C). Ezzel szemben a Gd(BT-DO3A) komplexben található alkoholos -OH csoport protonálódási állandója viszonylag kisebb, így a Gd(III)-

komplex 5,7%-a negatív töltéssel $[\text{Gd}(\text{BT-DO3A})\text{H-1}]^-$ részecskéként fordul elő fiziológias feltételek mellett (0,15 M NaCl, 37°C).^[P5] A $\text{Gd}(\text{BT-DO3A})$, a $\text{Gd}(\text{HP-DO3A})$ és a $\text{Gd}(\text{HB-DO3A})$ komplexek alkoholos -OH csoportjait jellemző protonálódási állandók a 5. táblázatban találhatóak.

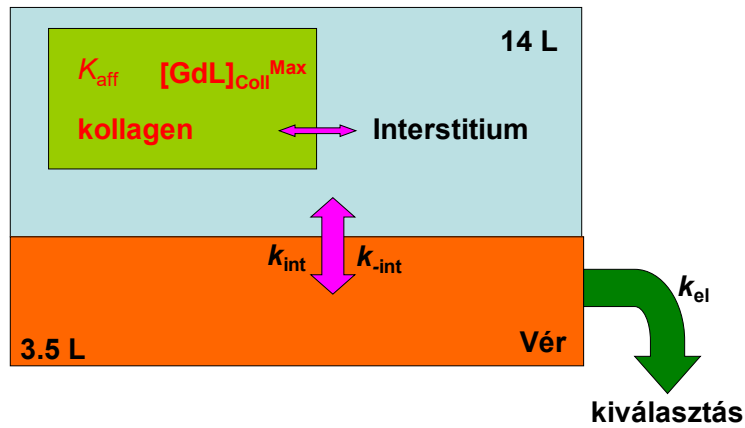
5. táblázat A $\text{Gd}(\text{BT-DO3A})$, $\text{Gd}(\text{HP-DO3A})$ és $\text{Gd}(\text{HB-DO3A})$ komplexek protonálódási állandói ($\log K_{\text{GdLH-1}}$, 0,15 M NaCl)

T (°C)	Gd(BT-DO3A)	Gd(HP-DO3A)	Gd(HB-DO3A) ^b
25	9,48 ^a , 8,99(4) ^b	11,36 ^a , 11,31(4) ^c	10,92(1)
37	8,73(3) ^b	11,39(4) ^b	10,88(1)

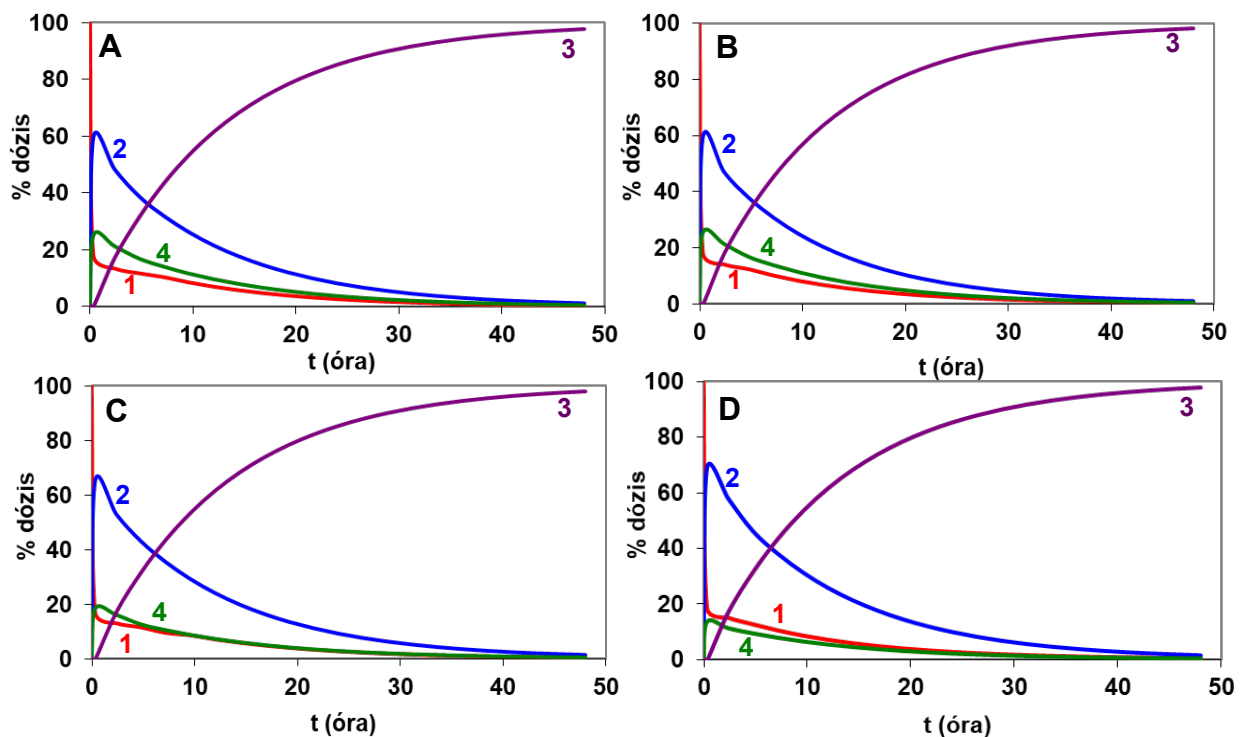
^a Ref. ^[135] (0.1 M NaCl, 25°C), ^b Ref.^[P5], ^c Ref. ^[P21] (0.15 M NaCl, 25°C)

Fiziológias feltételek mellett a Type I kollagén pozitív töltésű ($\text{pI}=9,3$)^[254,255] a lizinben és hidroxiprolinban gazdag domének miatt. Feltételezhetően a negatívan töltött $\text{Gd}(\text{DOTA})^-$ és $[\text{Gd}(\text{BT-DO3A})\text{H-1}]^-$ komplexek elektrosztatikus kölcsönhatást alakíthatnak ki a kollagénnel, ami a Dotarem és Gadovist lényegesen nagyobb mennyiségű maximális adszorpcióját (Q) eredményezheti a kollagén felületén. Ezzel szemben a neutrális $\text{Gd}(\text{HP-DO3A})$ és $\text{Gd}(\text{HB-DO3A})$ komplexek oldalláncukban található hidrofób metil- és etil-csoportoknak köszönhetően gyengébb kölcsönhatást alakíthatnak ki a hidratált kollagénnel.^[P5]

A kollagén makrociklusos $\text{Gd}(\text{III})$ -komplexek *in vivo* retenciójában betöltött szerepének vizsgálata érdekében egy „nyitott három kompartmentes” kinetikai modellt dolgoztunk ki (10. ábra), amivel szimultán figyelembe vehető a $\text{Gd}(\text{III})$ -komplexek gyors eloszlása a vérrendszerben, diffúziójuk az intersticiális térbe és vesén keresztül történő kiürülésük. A kollagén, mint „harmadik” kompartment az intersticiális térben adszorbeálhatja a makrociklusos $\text{Gd}(\text{III})$ -komplexeket, ami az 4. táblázatban feltüntetett fizikai-kémiai paraméterekkel jellemezhető. Figyelembe véve a $\text{Gd}(\text{III})$ -komplexek eloszlását ($k_{\text{int}}=k_{\text{int}}=\ln 2/t_{1/2}=9,6 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, $\text{Gd}(\text{DTPA})^{2-}$, 4. táblázat)^[68] és kiürülését jellemző sebességi állandókat ($k_{\text{el}}=\ln 2/t_{1/2}$, $\text{Gd}(\text{DOTA})^-$, $\text{Gd}(\text{HP-DO3A})$, $\text{Gd}(\text{HB-DO3A})$): $k_{\text{el}}=1,2 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, $\text{Gd}(\text{BT-DO3A})$: $k_{\text{el}}=1,1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$),^[72] valamint a $\text{Gd}(\text{DOTA})^-$, $\text{Gd}(\text{BT-DO3A})$, $\text{Gd}(\text{HP-DO3A})$ és $\text{Gd}(\text{HB-DO3A})$ kollagén felületén történő adszorpcióját jellemző fizikai-kémiai paramétereket (4. táblázat) kiszámítottuk a $\text{Gd}(\text{III})$ -komplexek mennyiségét az érrendszerben, az intersticiális térben és a kollagén kompartmentben (11. ábra).^[P5]

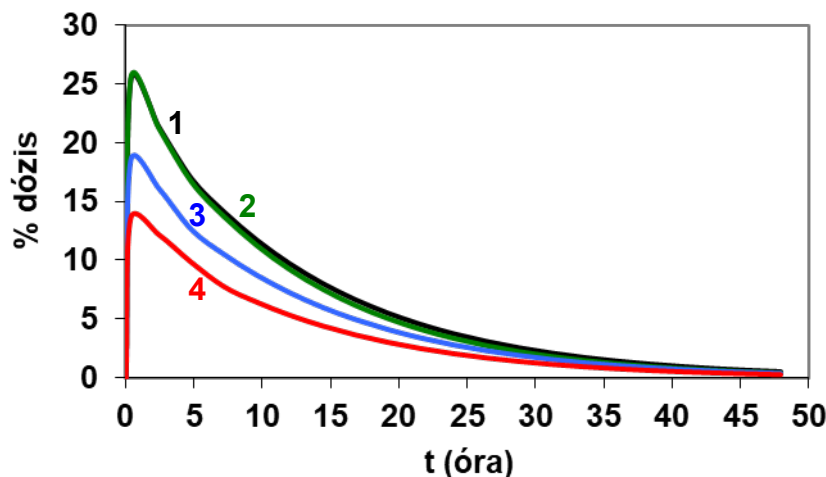


10. ábra A makrociklusos Gd(III)-komplexek eloszlása, adszorpciója/deszorpciója és kiürülése „nyitott három kompartmentes” modellben. Ref.^[P5]



11. ábra A Dotarem (A), Gadovist (B), ProHance (C) és Gd(HB-DO3A) (D) eloszlása, adszorpciója/deszorpciója és kiürülése. A Gd(III)-komplexek kiürült (3) és kollagénen megkötött (4) mennyisége, valamint megoszlása a vérplazmában (1) és az interstitiumban (2) (dózis=0,1 mmol/kg testsúly, eloszlási térfogat 0,25 L/kg, testsúly: 70 kg, kollagén: 2,65 kg). Ref.^[P5]

A számítások eredményei alapján 48 óra elteltével a makrociklusos Gd(III)-komplexek ~98%-a kiürül, ami jó egyezést mutat a normál veseműködésű betegek MRI vizsgálataiban nyert farmakokinetikai tapasztalatokkal. A makrociklusos Gd(III)-komplexek kollagénen adszorbeált mennyisége 48 óra elteltével az injektált dózis 0,6, 0,7, 0,4 és 0,3%-a a Dotarem, Gadovist, ProHance és Gd(HB-DO3A) esetében (12. ábra).



12. ábra A kollagén felületén adszorbeált Dotarem (1), Gadovist (2), ProHance (3) és Gd(HB-DO3A) (4) mennyisége az idő függvényében (dózis=0,1 mmol/kg testsúly, eloszlási térfogat 0,25 L/kg, testsúly: 70 kg, kollagén: 2,65 kg). Ref.^[P5]

Mivel a különböző makrociklusos Gd(III)-komplexek kollagén felületén történő adszorbciónak/deszorbciónak jellemző egyensúlyi állandó ($\log b$) értéke közel azonos (4. táblázat), így feltételezhető, hogy a Gd(DOTA), Gd(BT-DO3A), Gd(HP-DO3A) és Gd(HB-DO3A) eltérő retencióját a kollagén a Gd(III)-komplexekre vonatkozó eltérő maximális kötőkapacitása (Q) eredményezi. Ennek megfelelően azonos intersticiális [GdL] mellett nagyobb mennyiségű Gd(DOTA) és Gd(BT-DO3A) komplex adszorbeálódhat a kollagén felületén, mint Gd(HP-DO3A) és Gd(HB-DO3A), ami a Gd(DOTA) és Gd(BT-DO3A) komplexek nagyobb mértékű *in vivo* retencióját eredményezheti.^[P5]

V.2 Új triaza- és tetraaza-polikarboxilát ligandumok tervezése, előállítása és fémkomplexeik vizsgálata, a Gd(III)-komplexek relaxációs sajátosságainak finomhangolása

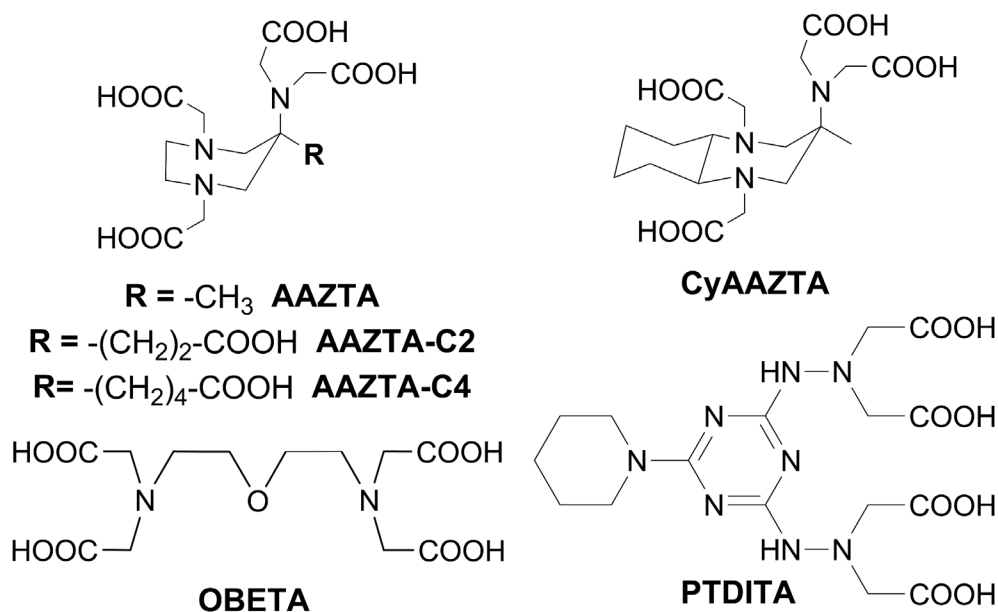
A Gd³⁺ alapú MRI kontrasztanyagok *in vivo* alkalmazásával kapcsolatban a közelmúltban számos olyan közlemény jelent meg, amelyek a Gd³⁺ élő szervezetben belüli felhalmozódására hívják fel a figyelmet olyan egészséges veseműködésű páciensek esetében is, akik többszöri kontrasztos MRI vizsgálaton estek át.^[140,256,257] Az élő szervezetben belüli Gd³⁺ felhalmozódás jelentősen mérsékelhető az alkalmazott dózis csökkentésével, ami megkívánja a Gd(III)-komplex nagyobb relaxációs hatását. A klinikai forgalomban lévő MRI kontrasztanyagok relaxivitása lényegesen kisebb ($r_{1\rho} = 4 - 5 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$), mint az elméletileg várható $120 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ érték (2. ábra).^[12] A jelenleg alkalmazott kontrasztanyagokban a DOTA⁴⁻ és DTPA⁵⁻ ligandumok, valamint származékaik 8 donoratommal koordinálnak Gd³⁺ ionhoz, míg a Gd³⁺ ion 9. koordinációs helyét egy vízmolekula foglalja el. A [Gd(DTPA)(H₂O)]²⁻ és a [Gd(DOTA)(H₂O)]⁻ komplexek relaxivitásának közelítőleg 50%-a a belső szférás vízmolekula

hozzájárulásából származik, amely a környező oldószer vízmolekulákkal történő cserereakciókon keresztül eredményezi az oldószer vízprotonok T_1 relaxációs idejének csökkenését. Ahogy a II.1.1 fejezetben részletesen bemutattuk, a paramágneses fémkomplexek belső szférás relaxivitását lényegesen befolyásolja a központi fémionhoz közvetlenül koordinálódó vízmolekulák száma (q), ezek átlagos tartózkodási ideje ($\tau_m=1/k_{ex}$), a fémion elektron spin relaxációs ideje (τ_s), a komplex forgó mozgását jellemző rotációs korrelációs idő (τ_R) és a belső szférás vízmolekula protonjai és a központi fémion közötti távolság (r_{GdH}).^[12] Az MRI kontrasztanyagok hatékonyságának növelése érdekében folyó intenzív kutatásokhoz kapcsolódva törekedtünk: 1) A Gd(III)-komplexek relaxivitását befolyásoló tényezők optimalizálása (q , k_{ex} és τ_R növelése) a minimális dózis melletti maximális relaxációs sebesség növekedés elérésére;^[12,29,93] 2) "Intelligens" Gd³⁺ alapú MRI kontrasztanyagok fejlesztése, amelyekkel megvalósítható a pH MRI vizsgálattal történő *in vivo* meghatározása, lehetőséget nyújtva egyes betegségeknek és elváltozásoknak a szervek és szövetek fizikai-kémiai paramétereiben okozott változásokon keresztüli diagnosztizálására.^[126,258–263]

V.2.1 Hét donoratomot tartalmazó nyítláncú és szemi-makrociklusos ligandumok fémkomplexei: $q=2$ Gd(III)-komplexek fizikai-kémiai sajátosságai

Az MRI vizsgálatok során a klinikai gyakorlatban alkalmazott kontrasztanyagokban a DOTA⁴⁻ és DTPA⁵⁻ ligandumok, valamint származékaik 8 donoratommal koordinálnak Gd(III)-ionhoz, míg a 9. koordinációs helyét egy vízmolekula foglalja el. Azonban számos olyan Gd(III)-komplex ismert, amelyek hat- vagy hétfogú ligandumokkal képződnek és a Gd(III)-ion 8. és 9. koordinációs helyét akár két vízmolekula is elfoglalhatja ($q=2$).^[46] Ezeknek a Gd(III)-komplexeknek MRI vizsgálatokban kontrasztanyagként történő felhasználása kifejezetten előnyös lenne, mivel a jelenleg is használt Gd(DTPA)⁻, Gd(DOTA)⁻ és származékoktól eltérően mindkét belső szférás vízmolekulájuk részt vehet cserefolyamatokban az oldószer vízmolekulákkal, ami a relaxitás és ezáltal a MRI felvétel kontrasztosságának növekedését eredményezheti. Azonban a hat- és hétfogú ligandumok Gd(III)-komplexei lényegesen kisebb stabilitással és kinetikai inertséggel rendelkeznek, mint a nyolcfogú analóg ligandumok Gd(III)-komplexei. Figyelembe véve az *in vivo* alkalmazás termodinamikai és kinetikai feltételeit a HOPO,^[47,264,265] a DO3A,^[266] és a PCTA^[45,267] ligandumokkal és származékaikkal képződő Gd(III)-komplexek lehetnek alkalmasak MRI vizsgálatokban történő felhasználásra. Munkánk során két nyítláncú hétfogú ligandum, az OBETA és PTDITA, valamint a szemimakrociklusos AAZTA ligandumok protonálódási, több két és három vegyértékű fémionnal (Mg²⁺, Ca²⁺, Mn²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺ és Ln³⁺) képződő komplexeik egyensúlyi,

a Gd(III)-komplexek relaxációs és a Ln(III)-komplexek szerkezeti sajátosságait tanulmányoztuk részletesen.^[P6-P12]



13. ábra AAZTA, AAZTA-C2, AAZTA-C4, CyAAZTA, OBETA és PTDITA ligandumok szerkezete

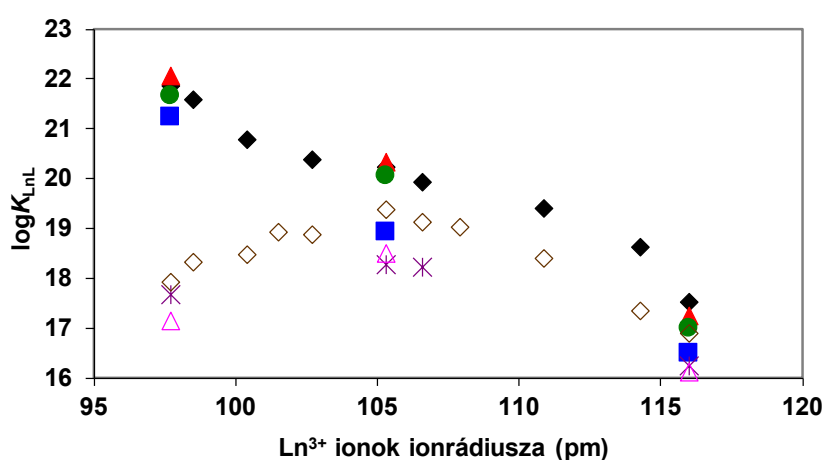
Az 1960-as években a DTPA centrális nitrogénjét oxigénre cserélve előállították az OBETA ligandumot, (13. ábra), de komplexeit részletesen nem tanulmányozták.^[268] A nyíltláncú, éteres oxigén donoratomot tartalmazó amino-polikarbonsav ligandumok modellvegyületeként vizsgáltuk az OBETA egyensúlyi, a Ln(OBETA)⁻ komplexek kinetikai, relaxációs és szerkezeti sajátosságait.^[P9,P10]

A hét donoratomot tartalmazó DTPA analóg ligandumok egy külön csoportját képezik a láncközi piridin csoportot tartalmazó amino-polikarbonsavak, amelyek Ln^{III}-komplexei előnyös relaxációs (Gd(III)-komplexek) és optikai tulajdonságaik (Eu(III)- és Tb(III)-komplexek) miatt mint bimodális MRI – OI kontrasztanyagok kerültek a kutatások előterébe.^[5,269] Előállítottuk az említett ligandumok közé tartozó PTDITA ligandumot (13. ábra) és meghatároztuk protonálódási állandóit, a Ca²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺ és Ln³⁺-ionokkal képződő komplexek stabilitási állandóit, valamint a [Gd(PTDITA)(H₂O)₂]⁻ komplex relaxációs sajátosságait kis endogén ligandumok (citrát, foszfát és karbonát) jelenlétében és távollétében.^[P11]

A Torinói Egyetem munkatársai 2004-ben állították elő a szemi-makrociklusos hét donoratomot tartalmazó AAZTA ligandumot (13. ábra) és megállapították, hogy a [Gd(AAZTA)(H₂O)₂]⁻ komplexben található két belső szférás vízmolekula nem helyettesíthető bi- és tridentát endogén ligandumokkal, mivel azok nem szomszédos pozíciókat foglalnak el a

V. Eredmények és következtetések

Gd(III)-ion környezetében.^[46] A $[\text{Gd}(\text{AAZTA})(\text{H}_2\text{O})_2]^-$ komplex előnyös relaxációs viselkedése szükségessé tette a Ln^{3+} - és fontosabb endogén fémionokkal (Ca^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+}) képződő AAZTA komplexek fizikai-kémiai tulajdonságainak részletes vizsgálatát. Meghatároztuk az AAZTA ligandum és a CyAAZTA, valamint a bifunciós AAZTA-C2 és AAZTA-C4 ligandumok (13. ábra) protonálódási állandóit, több két és három vegyértékű fémionnal (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} és Ln^{3+}) képződő komplexének stabilitási állandóját (0,15 M NaCl, 25°C), a Gd(III)-komplexek kinetikai inertségét és relaxációs tulajdonságait.^[P6,P7,P8,P12] A Ln(III)-komplexek stabilitási állandói a Ln^{3+} - ionok méretének függvényében a 14. ábrán láthatóak.



14. ábra A $\text{Ln}(\text{AAZTA})^-$, $\text{Ln}(\text{AAZTA-C2})^{2-}$, $\text{Ln}(\text{AAZTA-C4})^{2-}$, $\text{Ln}(\text{CyAAZTA})^-$, $\text{Ln}(\text{OBETA})^-$ és $\text{Ln}(\text{PTDITA})^-$ komplexek stabilitási állandói a Ln^{3+} ionok méretének függvényében ($\text{Ln}(\text{AAZTA})^-$: 0,1 M KCl (◆), 0,15 M NaCl (■); $\text{Ln}(\text{AAZTA-C2})^{2-}$: 0,15 M NaCl (●); $\text{Ln}(\text{AAZTA-C4})^{2-}$: 0,15 M NaCl (▲) és $\text{Ln}(\text{CyAAZTA})^-$ 0,1 M KCl (*), $\text{Ln}(\text{OBETA})^-$: 0,1 M KCl (◇), $\text{Ln}(\text{PTDITA})^-$: 0,1 M KCl (△), 25°C)^[P6-P11]

A $\text{Ln}(\text{AAZTA})^-$, $\text{Ln}(\text{AAZTA-C2})^{2-}$ és $\text{Ln}(\text{AAZTA-C4})^{2-}$ komplexek stabilitási állandói ($\log K_{\text{LnL}}$) közel monoton nőnek a Ln^{3+} ionok méretének csökkenésével, ami egyértelműen utal a 3 nitrogén és a 4 karboxilát által kialakított üreg flexibilitására a kisebb méretű Ln^{3+} ionok számára kedvezőbb koordinációs viszonyokat kialakítva. Meglepő módon a megfelelő $\text{Ln}(\text{AAZTA})^-$, $\text{Ln}(\text{AAZTA-C2})^{2-}$ és $\text{Ln}(\text{AAZTA-C4})^{2-}$ komplexek azonos körülmények között (0,15 M NaCl, 25°C) meghatározott stabilitási állandói a bifunciós alifás láncának hosszával nőnek, ami a nitrogén donoratomok alifás csoportja elektronküldő sajátsága miatti nagyobb bázicitásával értelmezhető.^[P6-P8]

Korábbi vizsgálatok eredményei rámutattak, hogy a nyíltláncú EDTA és DTPA ligandumokkal képződő Gd(III)-komplexek termodinamikai stabilitása és kinetikai inertsége

lényegesen növelhető a ligandum alapvázának 1,2-ciklohexil csoporttal történő merevítésével.^[221,270-272] A $\text{Ln}(\text{CyAAZTA})^-$ komplexek stabilitási állandói a Ln^{3+} - ionok méretének függvényében a 14. ábrán láthatóak.^[P7] A $\text{Ln}(\text{AAZTA})^-$ és $\text{Ln}(\text{CyAAZTA})^-$ komplexek $\log K_{\text{LnL}}$ értékeinek összehasonlítása alapján megállapítható, hogy a ciklohexil csoport beépítése csökkenti a képződő $\text{Ln}(\text{III})$ -komplexek stabilitását. Azonban a $\text{Ln}(\text{CyAAZTA})^-$ komplexek stabilitási állandói a $\text{Ln}(\text{AAZTA})^-$, $\text{Ln}(\text{AAZTA-C2})^{2-}$ és $\text{Ln}(\text{AAZTA-C4})^{2-}$ komplexektől eltérő módon maximumgörbe szerint változnak a lantanida sorozaton belül (a $\text{Gd}(\text{CyAAZTA})^-$ rendelkezik a legnagyobb $\log K_{\text{LnL}}$ értékkel), ami a CyAAZTA ligandum merev szerkezetével és ennek köszönhető méretszelektivitásával értelmezhető.^[P6,P7]

A $\text{Ln}(\text{CyAAZTA})^-$ komplexek stabilitási állandóihoz hasonlóan a $\text{Ln}(\text{OBETA})^-$ és $\text{Ln}(\text{PTDITA})^-$ komplexek $\log K_{\text{LnL}}$ értékei is maximumgörbe szerint változnak a lantanida sorozaton belül (az $\text{Eu}(\text{III})$ - és $\text{Gd}(\text{III})$ -komplexek $\log K_{\text{LnL}}$ értékei a legnagyobbak), és stabilitási állandóik lényegesen elmaradnak az analóg $\text{Ln}(\text{AAZTA})^-$ komplexekétől, ami az OBETA és a PTDITA ligandumok kisebb összbázicitásával magyarázható.^[P9-P11]

Alapvető kérdés a két belső szférás H_2O molekulát tartalmazó hétfogú ligandumokkal képződő $\text{Gd}(\text{III})$ -komplexek kinetikai inertsége, ami általában elmarad a nyolcfogú ligandumok $\text{Gd}(\text{III})$ -komplexeitől.^[273] A $\text{Gd}(\text{AAZTA})^-$, $\text{Gd}(\text{AAZTA-C2})^{2-}$, $\text{Gd}(\text{AAZTA-C4})^{2-}$, $\text{Gd}(\text{CyAAZTA})^-$ és $\text{Gd}(\text{OBETA})^-$ komplexek kinetikai inertségét Cu^{2+} -, Zn^{2+} - és Eu^{3+} -ionokkal lejátszódó cserereakcióik tanulmányozásával vizsgáltuk. A $\text{Gd}(\text{AAZTA})$ -származékok fémioncsere reakcióit jellemző kinetikai paramétereket a 6. táblázatban tüntettük fel. Mind a négy $\text{Gd}(\text{III})$ -komplex fémioncsere reakciói döntően a komplexek lassú savkatalizált disszociációjával játszódnak le (k_1 és k_2) protonált közttermékek képződésén keresztül. A kinetikai adatok alapján a $\text{Gd}(\text{AAZTA})^-$ és $\text{Gd}(\text{DTPA})^{2-}$ savkatalizált disszociációja összemérhető sebességgel játszódik le ($\text{Gd}(\text{AAZTA})^-$: $k_1=1,0 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$; $\text{Gd}(\text{DTPA})$: $k_1=0,58 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$).^[133,P6] Meglepő módon a $\text{Gd}(\text{AAZTA})^-$, $\text{Gd}(\text{AAZTA-C2})^{2-}$ és $\text{Gd}(\text{AAZTA-C4})^{2-}$ komplexek k_1 sebességi állandói csökkennek az alifás oldallánc hosszának növelésével, ami a bázikusabb nitrogén donoratomok és a $\text{Gd}(\text{III})$ -ion között kialakuló erősebb kölcsönhatással, ennek megfelelően $\text{Gd}(\text{AAZTA-C2})^{2-}$ és $\text{Gd}(\text{AAZTA-C4})^{2-}$ komplexek nagyobb stabilitásával értelmezhető.^[P6,P8] A vizsgált $\text{Gd}(\text{AAZTA})$ -származékok közül a $\text{Gd}(\text{CyAAZTA})^-$ komplex savkatalizált disszociációja a leglassabb, ami a CyAAZTA ligandum szerkezeti merevségével értelmezhető.^[P7] Ezzel szemben a $\text{Gd}(\text{OBETA})^-$ savkatalizált disszociációja (k_1) lényegesen gyorsabb, mint a $\text{Gd}(\text{AAZTA})^-$ és $\text{Gd}(\text{DTPA})^-$ komplexeké ($\text{Gd}(\text{OBETA})^-$: $k_1=7,8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, 7. táblázat), ami a $\text{Gd}(\text{OBETA})^-$ flexibilitásával értelmezhető.^[P9,P10] A $\text{Gd}(\text{AAZTA})^-$,

V. Eredmények és következtetések

Gd(AAZTA-C2)²⁻ és Gd(OBETA)⁻ komplexek esetében a fémioncsere reakciók lejtátszódhatnak a kicserélő fémion közvetlen támadásával (k_3) vegyes kétmagvú köztitermékek (Gd(L)M, Mⁿ⁺=Cu²⁺ és Eu³⁺) képződésén keresztül.^[P6,P8] Meglepő módon a Gd(AAZTA-C4)²⁻ és Gd(CyAAZTA)⁻ komplexek Cu²⁺ ionokkal lejátszódó cserereakciói függetlenek a Cu²⁺-ion koncentrációjától, ami a Gd(AAZTA-C4)²⁻ esetében a bázikus nitrogén donoratomok és a Gd(III)-ion között kialakuló erősebb kölcsönhatással, míg a Gd(CyAAZTA)⁻ esetében a CyAAZTA ligandum merev szerkezetével értelmezhető.^[P7]

A Gd(OBETA)⁻ fémcsere reakciói lejátszódhatnak az endogén ligandumok közvetlen támadásával vegyes ligandumú Gd(L)X (X=CO₃²⁻, HCO₃⁻, Cit³⁻, HCit²⁻, H₂Cit⁻, H₂PO₄⁻) köztitermékek disszociációjával a Gd(DTPA)-származékok reakcióihoz hasonlóan (7. ábra).^[P10] A Gd(OBETA)⁻ komplexszel ellentétben a Gd(CyAAZTA)⁻ esetében a részletes relaxometriás vizsgálatok alapján vegyes ligandumú Gd(CyAAZTA)X komplexek képződését nem tudtuk kimutatni.^[P7] Az Gd(OBETA)⁻ endogén ligandumok által katalizált disszociációját jellemző sebességi állandókat a 6. táblázatban tüntettük fel. A Gd(AAZTA)-származékok és a Gd(OBETA)⁻ kinetikai inertségének közvetlen összehasonlítása érdekében kiszámítottuk a Gd(III)-komplexek disszociációját jellemző sebességi állandókat (k_d) és felezési időket ($t_{1/2}=\ln 2/k_d$) a 25. egyenlettel figyelembe véve a fiziológias feltételek mellett jelenlévő Zn²⁺ és Cu²⁺ ionok cserefolyamatokban résztvevő mennyiségét ([Zn²⁺]=10 μM, [Cu²⁺]=1 μM).^[240]

$$k_d = k_1[H^+] + k_3^{Cu}[Cu^{2+}] + k_3^{Zn}[Zn^{2+}] \quad (25)$$

A 6. táblázatban feltüntetett k_d és $t_{1/2}$ értékek alapján a vizsgált Gd(III)-komplexek kinetikai inertsége a következő sorrendben nő: Gd(OBETA)⁻ < Gd(AAZTA)⁻ < Gd(AAZTA-C2)²⁻ < Gd(AAZTA-C4)²⁻ << Gd(CyAAZTA)⁻.^[P6-P10] Meglepő módon a Gd(CyAAZTA)⁻ disszociációját jellemző felezési idő közelítőleg négyszer nagyobb, mint a makrociklusos Gd(DO3A) komplex disszociációjának felezési ideje azonos körülmények mellett (pH=7,4, 25°C).^[P7] Ezen eredmények alapján megállapítható, hogy a szemi-makrociklusos AAZTA ligandum alapvázának 1,2-ciklohexil csoporttal történő merevítése a képződő Gd(III)-komplex kinetikai inertségét jelentősen megnöveli, ami már összemérhető és akár meg is haladja számos makrociklusos Gd(III)-komplex inertségét (Gd(DO3A), Gd(PCTA)).^[267,P19]

Ezzel szemben a vizsgált Gd(III)-komplexek közül a Gd(OBETA)⁻ esetében az endogén ligandumok lényegesen meggyorsíthatják a disszociációs folyamatokat.^[P10] Figyelembe véve a citrát, karbonát és foszfát fiziológias koncentrációját ([Cit]_{tot}=0,11 mM, [CO₃²⁻]_{tot}=25 mM, [PO₄³⁻]_{tot}=1 mM) és részecske eloszlását,^[240] kiszámítottuk a Gd(OBETA)⁻ endogén ligandumok jelenlétében lejátszódó disszociációját jellemző sebességi állandót és felezési időt

fiziológiához közeli feltételek mellett (k_d^{endo} , $t_{1/2}^{\text{endo}}=\ln 2/k_d^{\text{endo}}$, pH=7,4, 0,15 M NaCl, 25°C, 6. táblázat). A Gd(OBETA)⁻ disszociációjának felezési ideje közelítőleg 30-szor kisebb, mint citrát, foszfát és karbonát távollétében meghatározott felezési ideje ($t_{1/2}^{\text{endo}}=6,8$ óra, $t_{1/2}=205$ óra, 6. táblázat), ami egyértelműen alátámasztja, hogy a nyíltláncú hétfogú ligandumokkal képződő Gd(III)-komplexek disszociációs folyamatai főként az endogén ligandumok által katalizált úton játszódhatnak le fiziológiai körülmények között.^[P10]

6. táblázat A Gd(AAZTA)-származékok fémioncsere reakcióit jellemző kinetikai paraméterek (25°C)

	Gd(AAZTA-C2) ^{-a}	Gd(AAZT A-C4) ^{-a}	Gd(CyAAZ TA) ^{-b}	Gd(AAZT A) ^{-c}	Gd(OBE TA) ^{-d}	Gd(DO3A) ^e	Gd(DTPA) ^f
I	0,15 M NaCl		0,1 M KCl	1,0 M KCl	0,1 M KCl	0,1 M KCl	1,0 M KCl
k_1 (M ⁻¹ s ⁻¹)	0,47±0,05	0,37±0,03	(6±1)×10 ⁻³	1,05±0,07	8±1	(2,3±0,1)×10 ⁻²	0,58
k_2 (M ⁻² s ⁻¹)	–	123±20	53±4	–	(2,1±0,2)×10 ⁵	–	9,7×10 ⁴
k_3^{Cu} (M ⁻¹ s ⁻¹)	(1,0±0,1)×10 ⁻⁵	–	–	(1,9±0,8)×10 ⁻⁴	0,15±0,01	–	0,93
k_3^{Eu} (M ⁻¹ s ⁻¹)	–	–	–	(6±2)×10 ⁻⁴	(6,3±0,6)×10 ⁻²	–	4,9×10 ⁻⁴
K_{GdHL} (M ⁻¹)	128 (Gd(H ₂ L))	118 (GdH ₂ L))	6,2×10 ³	233	159	–	100
K_{GdLCu} (M ⁻¹)	166±40	–	–	9±2	–	–	13
K_{GdLEu} (M ⁻¹)	–	–	–	8±5	22±3	–	19
k_d (s ⁻¹) pH=7,4	2,3×10 ⁻⁸	1,4×10 ⁻⁸	2,4×10 ⁻¹⁰	4,0×10 ⁻⁸	9,4×10 ⁻⁷	9,2×10 ⁻¹⁰	1,5×10 ⁻⁶
$t_{1/2}$ (óra) pH=7,4	1,0×10⁴	1,3×10⁴	8,0×10⁵	4,3×10³	205	2,1×10⁵	128

^a Ref.^[P8], ^b Ref.^[P7], ^c Ref.^[P6], ^d Ref.^[P9,P10], Gd(OBETA): $k_{\text{cit}}=1,3\times 10^{-2}$ M⁻¹s⁻¹, $k_{\text{Hcit}}=1,1$ M⁻¹s⁻¹, $k_{\text{H2cit}}=18$ M⁻¹s⁻¹, $k_{\text{HCO}_3}=3,5\times 10^{-4}$ M⁻¹s⁻¹, $k_{\text{H}_2\text{PO}_4}=5,5\times 10^{-2}$ M⁻¹s⁻¹, $k_d^{\text{endo}}=2,8\times 10^{-5}$ s⁻¹, $t_{1/2}^{\text{endo}}=6,8$ óra, pH=7,4, 0,15 M NaCl, 25°C; ^eRef.^[P19], ^f Ref.^[133]

A bisz-hidratált Gd(III)-komplexek relaxációs sajátosságait változtatott hőmérsékletű és terű ¹H és ¹⁷O NMR spektroszkópiás módszerekkel tanulmányoztuk, és meghatároztuk a két belső szférás vízmolekula cseresebességét (k_{ex}^{298}), a Gd(III) – proton tengely rotációs korrelációs idejét (τ_R^{298} , ami egybeesik a kis molekulatömegű Gd(III)-komplexek rotációs korrelációs idejével) és a különböző relaxációs- és cserefolyamatokat jellemző aktiválási paramétereket. A két belső szférás vízmolekulát tartalmazó Gd(III)-komplexek relaxációs és cserefolyamatait jellemző fontosabb fizikai-kémiai paramétereket a 7. táblázatban tüntettük fel. Az általunk vizsgált bisz-hidratált Gd(III)-komplexek relaxivitása ($^{20}r_{lp}^{298}$) a következő sorrendben nő: Gd(AAZTA)⁻ < Gd(OBETA)⁻ < Gd(CyAAZTA)⁻ < Gd(AAZTA-C2)²⁻ < Gd(AAZTA-C4)²⁻ < Gd(PTDITA)⁻ 0,47 T térerőn, pH=7,4-án és 298K-en.^[P6-P11] Mivel

V. Eredmények és következtetések

mindegyik $q=2$ Gd(III)-komplex esetében a belső szférás vízmolekulák cseréje gyors folyamat ($k_{\text{ex}}^{298} \geq 3,3 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$), a belső szférás relaxációt döntően a Gd(III)-komplexek rotációs korrelációs ideje szabja meg. A változtatott terű ^1H NMR relaxometriás mérések (NMRD) alapján a Gd(III)-komplexek számított τ_{R}^{298} értékei a következő sorrendben nőnek: $\text{Gd(OBETA)}^- < \text{Gd(AAZTA)}^- < \text{Gd(AAZTA-C2)}^{2-} < \text{Gd(CyAAZTA)}^- < \text{Gd(PTDITA)}^- < \text{Gd(AAZTA-C4)}^-$.

7. táblázat A két belső szférás vízmolekulát tartalmazó Gd(III)-komplexek relaxációs folyamatait jellemző fontosabb fizikai-kémiai paraméterek

	Gd(AAZT A-C2)^{-a}	Gd(AAZT A-C4)^{-a}	Gd(AAZ TA)^{-b}	Gd(CyA AZTA)^{-c}	Gd(OBE TA)^{-d}	Gd(PTDI TA)^{-e}
$^{20}r_{lp}^{298}$ / $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$ ^f	8,8	9,4	7,1	8,3	7,2	10,2
q ^g	2	2	2	2	2	2
k_{ex}^{298} / $10^6 (\text{s}^{-1})$ ^h	143; 3,5	132; 3,5	11,1	9,1±0,5	13±1	3,3±0,2
τ_{R}^{298} / ps ⁱ	92±2	115±2	74	97±4	65±4	105±6
r_{GdH} / Å ^j	3,1	3,1	3,1	3,1	3,0	3,0

^a Ref.^[P8], ^b Ref.^[46], ^c Ref.^[P7], ^d Ref.^[P9,P10], ^e Ref.^[P11], ^f $^{20}r_{lp}^{298}$ a Gd^{III}-komplex relaxivitása (pH=7,4, 20 MHz és 298 K), ^g q a Gd^{III}-ionhoz közvetlenül koordinálódó vízmolekulák száma, ^h k_{ex}^{298} ezen vízmolekulák 298 K-en mért cseresebessége, ⁱ τ_{R}^{298} a Gd^{III}-komplex 298 K számított rotációs korrelációs ideje, ^j r_{GdH} a belső szférás vízprotonok és a Gd^{III}-ion közötti távolság

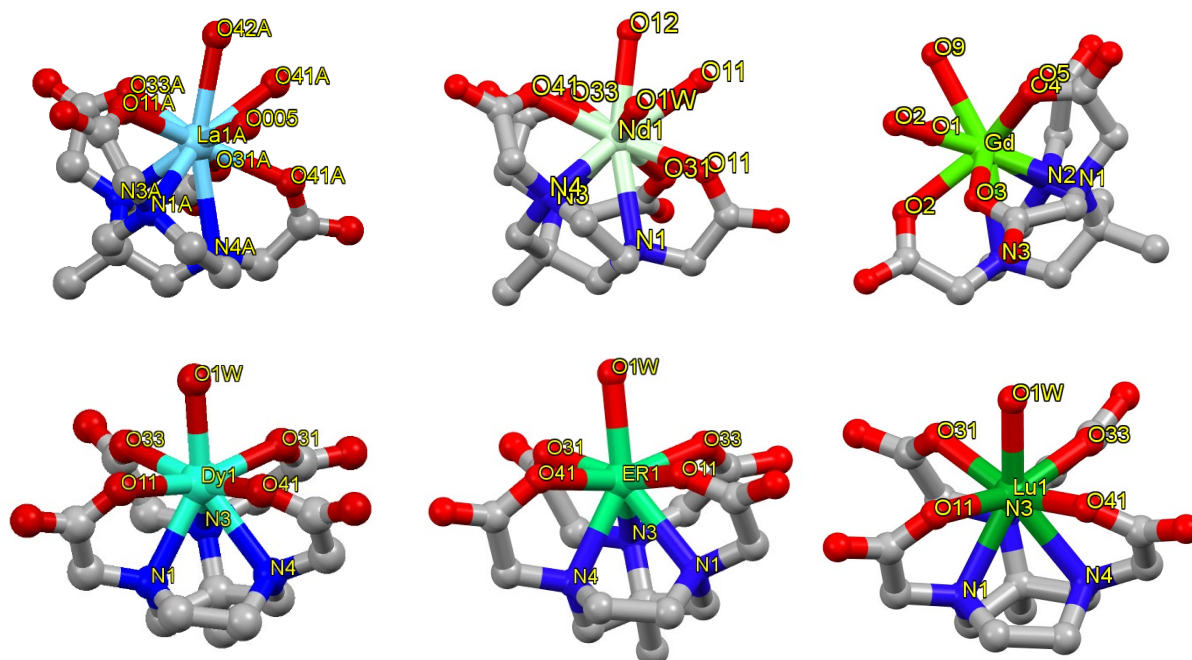
A Gd(AAZTA-C2)²⁻ esetében a kapott $^{20}r_{lp}^{298}$ érték lényegesen meghaladja a Gd(III)-komplex rotációs korrelációs ideje alapján várható relaxivitást, ami a Gd(AAZTA-C2)²⁻ komplex micella képzésével magyarázható (kritikus micellaképződési koncentráció: CMC=0,1 mM, 25°C).^[P8] A Gd(AAZTA-C4)²⁻ komplex szintén résztvehet micella kialakításában alacsonyabb koncentráció tartományban (CMC \leq 0,1 mM). Érdekes módon a Gd(AAZTA-C2)²⁻ és Gd(AAZTA-C4)²⁻ komplexek vízcseréje folyamatainak ^{17}O NMR spektroszkópiás vizsgálata során nyert eredményeket két eltérő vízcseresebességgel rendelkező részecskét feltételezve tudtuk csak leírni, amelyek aránya 35 : 65% a gyors és lassú vízcserével rendelkező részecskékre vonatkozóan mindkét Gd(III)-komplex esetében. Az Eu(AAZTA-C2)²⁻ és Eu(AAZTA-C4)²⁻ komplexek D₂O/DMSO-*d*₆ oldószer elegyű (60/30 V/V%) mintáinak alacsony hőmérsékletű (248 – 273K) ^1H NMR spektroszkópiás vizsgálatai is alátámasztották az eltérő szerkezetű és az aktuális NMR időskálán egymásba gyorsan átalakuló részecskék jelenlétét mindkét Eu(III)-komplex esetében.^[P8] A Ln(AAZTA-C2)²⁻ és Ln(AAZTA-C4)²⁻

komplexekhez hasonlóan a makrociklusos Ln(DOTA)⁻ származékok esetében NMR spektroszkópiás módszerekkel szintén kimutatták az eltérő szerkezettel és vízcserével rendelkező diasztereomerek jelenlétét.^[274-276]

A bisz-hidratált makrociklusos Gd(III)-komplexek (pl. Gd(DO3A), Gd(PCTA)) esetében a két belső szférás vízmolekula viszonylag egyszerűen helyettesíthető két- és háromfogú endogén ligandumokkal. Fiziológiás feltételek mellett a testfolyadékokban található karbonát ($[\text{CO}_3^{2-}]_{\text{tot}}=25 \text{ mM}$), foszfát ($[\text{PO}_4^{3-}]_{\text{tot}}=1,0 \text{ mM}$) és citrát ($[\text{Cit}^{3-}]_{\text{tot}}=0,11 \text{ mM}$) ionok képezhetnek vegyes ligandumú Gd(L)X összetételű komplexeket, amelyek lényegesen kevesebb belső szférás vízmolekulát tartalmazhatnak, így relaxitásuk sokkal kisebb mint a bisz-hidratált Gd(III)-komplexeké.^[277-279] Az általunk tanulmányozott bisz-hidratált Gd(III)-komplexek két- és háromfogú ligandumokkal kialakított kölcsönhatásait ¹H NMR relaxometriás módszerrel vizsgáltuk. A Gd(OBETA)⁻ és Gd(PTDITA)⁻ esetében a Gd(L)X összetételű vegyes ligandumú komplexek képződése a karbonát és citrát ionok viszonylag nagy feleslegének ($[\text{X}]/[\text{GdL}] \geq 20$) jelenlétében játszódik le a relaxitás értékek csökkenését eredményezve.^[P9-P11] Ezzel szemben a Gd(AAZTA)⁻ és származékaik az endogén oxoanionok 100-szoros feleslegének jelenlétében sem alakítanak ki vegyes ligandumú komplexeket karbonát, foszfát, laktát és citrát ligandumokkal, ami a $[\text{Gd}(\text{AAZTA})(\text{H}_2\text{O})_2]^-$ komplexben található két belső szférás vízmolekula nem szomszédos koordinációs helyével értelmezhető.^[46]

A Ln(AAZTA)⁻, Ln(AAZTA-C2)²⁻, Ln(AAZTA-C4)²⁻ és Ln(CyAAZTA)⁻ komplexek oldatfázisú szerkezetét ¹H és ¹³C NMR spektroszkópiás módszerekkel tanulmányoztuk.^[P6-P8] Az AAZTA, AAZTA-C2 és AAZTA-C4 ligandumokkal képződő Eu(III)- és Yb(III)-komplexek ¹H NMR spektrumában a 274 – 353 K tartományban rendre 9, 10 és 12 jel található, amelyek megfelelnek a ligandumokon található metil- és metilén csoportoknak jelezve az Ln(AAZTA)⁻, Ln(AAZTA-C2)²⁻ és Ln(AAZTA-C4)²⁻ komplexek C_{2v} szimmetriáját az Ln(AAZTA)-származékok flexibilis szerkezetének köszönhetően (a karok rotációja és a héttagú gyűrű inverziója gyors folyamat az NMR időskáláján). A Ln(AAZTA)⁻ és származékaikhoz hasonlóan az Y(OBETA)⁻ komplex változtatott hőmérsékletű ¹H NMR spektroszkópiás vizsgálatai alapján megállapítható, hogy a ligandum vázán található etilén csoportok „billegése” és az acetát karok rotációja gyors folyamat az NMR időskáláján a 274 - 323 K hőmérséklet tartományban. Ezzel szemben az Eu(CyAAZTA)⁻ és Yb(CyAAZTA)⁻ komplexek 298 K-en felvett ¹H NMR spektrumában található jelek száma megegyezik a CyAAZTA ligandumon található protonok számával, ami alátámasztja a CyAAZTA ligandum szerkezeti merevségét.^[P6-P8]

A paramágneses Ln(III)-ionokkal képződő Ln(AAZTA)⁻ komplexek részletes ¹H NMR spektroszkópiás vizsgálatai alátámasztották, hogy a [Ln(AAZTA)(H₂O)_q]⁻ $q=1$ és 2 komplexek oldatfázisú szerkezete, a Ln(III)-ion belső szférájában található vízmolekulák száma (q) és cseresebessége (k_{ex}) jelentősen függ a központi fémion méretétől.^[P12] Nagyobb méretű Ln(III)-ionokkal (La(III) – Ho(III)) négyzetes antiprizmás szerkezetű, két gyorsan cserélő belső szférás vízmolekulát tartalmazó ($q=2$) komplexek képződnek ([Gd(AAZTA)(H₂O)₂]⁻: $k_{ex}=1,1 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$), míg a kisebb méretű Ln(III)-ionok (Er(III) – Lu(III)) torzult dodekaédes szerkezettel jellemezhető, egy viszonylag lassan cserélő belső szférás vízmolekulát tartalmazó ($q=1$) komplexeket alakítanak ki az AAZTA ligandummal ([Yb(AAZTA)(H₂O)]⁻: $k_{ex}=6,5 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$). A lantanoida sorozaton belül a [Ln(AAZTA)(H₂O)_q]⁻ komplexek hidratációjában és szerkezetében bekövetkező változásokat DFT számításokkal is igazoltuk.^[P12] Meghatároztuk a mono- és bisz-hidratált [Ln(AAZTA)(H₂O)_q]⁻ komplexek relatív szabadenergia értékeit, amelyek alapján a lantanoida sorozat első felében a bisz-hidratált [Ln(AAZTA)(H₂O)₂]⁻ képződése preferált, míg a monohidratált [Ln(AAZTA)(H₂O)]⁻ komplexek a sorozat második felében válnak termodinamikailag stabilisabbá a Tm(III)-, az Yb(III)- és a [Lu(AAZTA)(H₂O)]⁻ komplexek esetében a monohidratált forma kizárólagos képződésével.^[P12]



15. ábra A [Ln(AAZTA)(H₂O)]⁻ komplexek egykristályszerkezete. Ref.^[P12]
([Gd(AAZTA)(H₂O)]⁻: Ref. ^[280])

A Ln(AAZTA)⁻ komplexek lantanoida sorozaton belül bekövetkező szerkezetváltozását a La(III)-, Nd(III)-, Dy(III)-, Er(III)- és Lu(AAZTA)⁻ komplexek egykristály röntgendiffrakciós vizsgálataival támasztottuk alá.^[P12] A Gd(AAZTA)⁻ komplex egykristály szerkezetét korábban

Bombieri és munkatársai részletesen tanulmányozták.^[280] A $[\text{Ln}(\text{AAZTA})(\text{H}_2\text{O})_4]^-$ komplexek egykristály szerkezetét a 15. ábrán tüntettük fel. A nagyobb méretű Ln(III)-ionok (La(III), Nd(III) és Gd(III)) AAZTA komplexei dimert képeznek és a dimer szerkezetű $[\text{Ln}(\text{AAZTA})(\text{H}_2\text{O})]_2^{2-}$ molekulában a Ln(III)-ionhoz torzult „kétsapkás” négyzetes antiprizmás elrendezésben három nitrogén, három karboxilát és egy belső szférás vízmolekula oxigén monodentátként koordinálódik, míg a negyedik karboxilát és a szomszédos $\text{Ln}(\text{AAZTA})^-$ komplex egyik karboxilát oxigén donoratomja hídhelyzetben bidentátként koordinálódik mindkét központi fémionhoz szokatlan, tízes koordinációjú Ln(III)-iont eredményezve. A dimer szerkezetű $[\text{Ln}(\text{AAZTA})(\text{H}_2\text{O})]_2^{2-}$ molekulában a Ln(III)-ion a három karboxilát és egy vízmolekula oxigén, valamint két nitrogén és karboxilát oxigén által határolt síkok között helyezkedik el, míg a két „sapka” pozíciót a harmadik nitrogén és az egyik hídhelyzetű oxigén donoratomok foglalják el. A két sík csavarodási szöge a La(III)-, Nd(III)- és Gd(AAZTA)⁻ komplexekben 32, 30 és 45°, ami egyértelműen jelzi az AAZTA ligandum szerkezetének torzulását a fémion méretének megfelelő optimális szerkezet kialakítása érdekében.

A nagyobb méretű Ln(III)-ionoktól eltérően a sorozat második felében található Ln(III)-ionokkal képződő $[\text{Ln}(\text{AAZTA})(\text{H}_2\text{O})]^-$ komplexek monomerként fordulnak elő a $[\text{Dy}(\text{AAZTA})(\text{H}_2\text{O})]^-$, $[\text{Er}(\text{AAZTA})(\text{H}_2\text{O})]^-$ és $[\text{Lu}(\text{AAZTA})(\text{H}_2\text{O})]^-$ egykristályaiban. A $[\text{Ln}(\text{AAZTA})(\text{H}_2\text{O})]^-$ komplexekben a Ln(III)-ionhoz az AAZTA ligandum hét donoratomja koordinálódik torzult dodekaedres geometriában és a Ln(III)-ion a három nitrogén és a négy karboxilát oxigén által határolt síkok között helyezkedik el, míg a „sapka” pozícióban egy vízmolekula található. Az $[\text{Dy}(\text{AAZTA})(\text{H}_2\text{O})]^-$, $[\text{Er}(\text{AAZTA})(\text{H}_2\text{O})]^-$ és $[\text{Lu}(\text{AAZTA})(\text{H}_2\text{O})]^-$ komplexekben az oxigén és a nitrogén donoratomok által határolt síkok torziós szöge 8,5, 7,9 és 8,1°, ami utal az AAZTA ligandum donoratomjai által kialakított koordinációs üreg flexibilitására a Ln(III)-ion méretéhez illeszkedő optimális koordinációs környezet kialakítva.^[P12]

A $\text{Ln}(\text{OBETA})^-$ komplex karbonát ionnal kialakított kölcsönhatásának vizsgálata céljából meghatároztuk $[\text{C}(\text{NH}_2)_3]_3[\text{Lu}(\text{OBETA})(\text{CO}_3)] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ összetételű egykristály röntgendiffrakciós szerkezetét. A $[\text{Lu}(\text{OBETA})(\text{CO}_3)]^{3-}$ komplexben a Lu(III)-ionhoz az OBETA ligandum 7 donoratommal koordinálódik, míg a két fennmaradó koordinációs helyet η^2 -karbonát ion közel szimmetrikusan bidentátként koordinálódó két oxigénje foglalja el. A Lu(III)-ion a három karboxilát és egy karbonát oxigén, valamint egy nitrogén, két karboxilát és egy karbonát oxigén atomok által határolt síkok között helyezkedik el, míg a „sapka” pozíciót

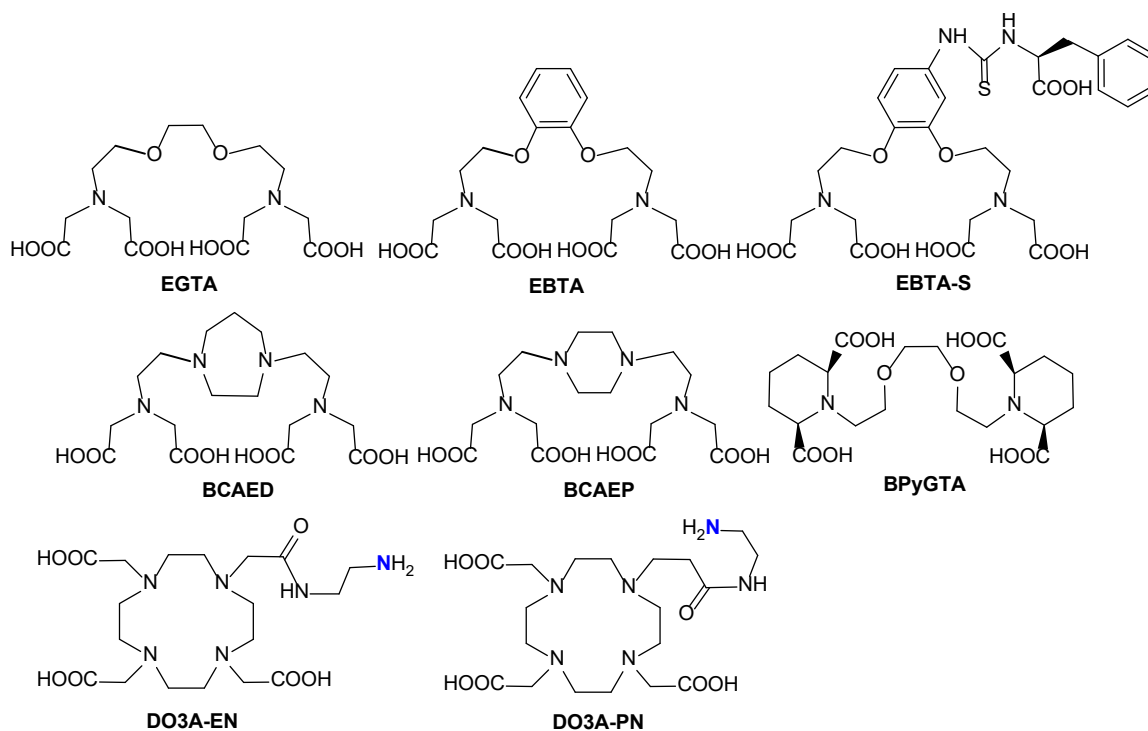
a második nitrogén donoratom foglalja el torzult négyzetes antiprizmás szerkezetet kialakítva. A két sík csavarodási szöge $0,8^\circ$ a $[\text{Lu}(\text{OBETA})(\text{CO}_3)]^{3-}$ komplexben.^[P10]

A bisz-hidratált Gd(III)-komplexek fizikai-kémiai sajátosságainak részletes vizsgálata során elért eredményeinknek köszönhetően fejlesztettünk ki egy új két belső szférás vízmolekulát tartalmazó Gd(PCTA) származék komplexet, amely hatékonysága és kinetikai inertsége szempontjából többszörösen felülmúlja a klinikai gyakorlatban etalonnak tekintett Gd(DOTA)⁻ komplexet.^[S4] Az új két belső szférás Gd(PCTA) származék sikeres klinikai vizsgálatait és engedélyezését követően a *Guerbet* és *Bracco Imaging* gyógyszervállalatok közösen 2023-ban hozzák klinikai forgalomba MRI vizsgálatokban alkalmazható kontrasztanyagként.

V.2.2 Nyíltláncú EGTA és a makrociklusos DOTA analóg ligandumok tervezése és előállítás: a Gd^{III}-komplexek vízcseré sebességének finomhangolása.

A 9-es koordinációs számú egy belső szférás vízmolekulát tartalmazó Gd(III)-aminopolikarboxilát komplexek vízcseréje leggyakrabban disszociatív mechanizmussal játszódik le,^[12] melynek során a belső szférában kötött víz kilépése a vízcseré sebességmeghatározó folyamata és 8-as koordinációjú köztitermék képződését eredményezi. A koordinálódó ligandum szerkezetének módosításával a Gd(III)-ion belső koordinációs szférája „túlzsúfolható”, ami a 8-as koordinációjú köztiterméket stabilizálva növelheti a koordinált vízmolekula cseresebességét. A nyíltláncú Gd(EGTA)⁻ és a makrociklusos, egy propionsav oldalláncot tartalmazó Gd(DO3A-N-prop)⁻ komplexekben a Gd(III)-ionhoz közvetlenül koordinálódó vízmolekula körül lényegesen nagyobb a térbeli zsúfoltság, aminek köszönhetően várhatóan lecsökken a 8-as koordinációjú köztitermék és a 9-es koordinációjú alapállapot közötti szabadenergia különbség, ami a vízcseré sebesség és a relaxivitás növekedését eredményezheti.^[281,282] Sajnos a Gd(EGTA)⁻ és Gd(DO3A-N-prop)⁻ komplex termodinamikai stabilitása és kinetikai inertsége jelentősen elmarad a klinikai gyakorlatban alkalmazott Gd(DTPA)²⁻ és Gd(DOTA)⁻ komplexekétől. A Gd(EGTA)⁻ és Gd(DO3A-N-prop)⁻ stabilitási állandójának és kinetikai inertségének növelése, de a komplex előnyös relaxációs sajátságainak megtartása érdekében előállítottunk 5 szerkezetileg merevített EGTA származékot (EBTA, EBTA-S, BPyGTA, BCAEP, BCAED, 16 ábra)^[P13-P16] és propionamid, valamint acetamid oldalláncot tartalmazó DO3A-PN és DO3A-EN ligandumokat,^[P17,P18] amelyek protonálódási sajátosságait, a Mg(II)-, Ca(II)-, Cu(II)-, Zn(II)- és Ln(III)-komplexeik stabilitási állandóit pH-potenciometriás és spektrofotometriás módszerekkel (8. és 9. táblázat), a Gd(III)-komplexek

relaxációs és kinetikai, valamint számos Ln(III)-komplex szerkezeti tulajdonságait NMR spektroszkópiás és egykristály röntgendiffrakciós technikákkal részletesen vizsgáltuk.



16. ábra A EBTA, EBTA-S, BPyGTA, BCAED, BCAEP, DO3A-EN és DO3A-PN ligandumok szerkezete

Az EBTA és EGTA ligandumokkal képződő Mg(II)-, Ca(II)-, Zn(II)- és Cu(II)-komplexek stabilitási állandói hasonlóak. Ezzel szemben az EBTA, EBTA-S és BPyGTA ligandum Ca(II)- és Ln(III)-komplexeinek $\log K_{ML}$ értékei lényegesen kisebbek, mint az EGTA komplexeké, és a megfelelő $\text{Ln}(\text{EBTA})^-$, $\text{Ln}(\text{EBTA-S})^-$, $\text{Ln}(\text{BPyGTA})^-$ és $\text{Ln}(\text{EGTA})^-$ komplexekre vonatkozó $\Delta \log K_{ML}$ értékek nőnek a Ln(III)-ionok méretének csökkenésével, amit a Ln^{3+} ionok kontrakciója mellett a ligandum alapvázának aromás és dikarboxi-piperidin csoporttal történő merevítése okoz.^[P10,P13-P15] Meglepő módon a $\text{Ln}(\text{BCAEP})^-$ és $\text{Ln}(\text{BCAED})^-$ komplexek $\log K_{LnL}$ értékei a La^{3+} -tól a Lu^{3+} -ig nagymértékben, 5,66 és 8,22 $\log K$ egységgel nőnek, ami az eddig ismert ligandumok $\log K$ értékeihez képest a legnagyobb mértékű növekedés.^[P16]

Az EGTA származékok stabilis kétmagvú Cu_2L komplexeket képezhetnek, amelyek közül a Cu_2BPyGTA , Cu_2BACED és Cu_2BACEP stabilitási állandója közel kétszerese a Cu_2EGTA komplexének (Cu_2EGTA : $\log K_{\text{Cu}_2\text{L}}=5,90(3)$;^[P10,P15] Cu_2EBTA : $\log K_{\text{Cu}_2\text{L}}=3,78(5)$;^[P14] Cu_2BPyGTA : $\log K_{\text{Cu}_2\text{L}}=10,83(4)$;^[P15] Cu_2BACED : $\log K_{\text{Cu}_2\text{L}}=8,16(7)$ Cu_2BACEP : $\log K_{\text{Cu}_2\text{L}}=11,76(4)$;^[P16] 0,1 M KCl, 25°C). A kétmagvú Cu_2L komplexek képződése a Cu(II)-ionok két terminális imino-diacetát (EGTA, EBTA) vagy dikarboxi-piperidin (BPyGTA) csoporthoz való koordinációjával történik. A két terminális csoport méretének növelésével a

V. Eredmények és következtetések

kétmagvú Cu₂L komplex képződése preferálttá válik a Cu(II)-komplex stabilitási állandójának jelentős növekedését eredményezve. A kétmagvú Cu₂EBTA komplex képződését és feltételezett szerkezetét egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatokkal támasztottuk alá.^[P14]

8. táblázat A EBTA, EBTA-S, BCAED, BCAEP, BPyGTA és EGTA ligandumok protonálódási állandói ($\log K_i^H$) és a Mg(II)-, Ca(II)-, Zn(II)-, Cu(II)-, Mn(II)- és a Ln(III)-komplexek stabilitási ($\log K_{ML}$) és protonálódási állandói ($\log K_{MHL}$) (0,1 M KCl, 25°C)

	EBTA ^a	EBTA-S ^a	BCAED ^b	BCAEP ^b	BPyGTA ^c	EGTA ^d
logK₁^H	8,96(2)	8,75(1)	10,68(1)	9,83(1)	9,34(1)	9,43(1)
logK₂^H	8,41(1)	8,26(1)	9,28(1)	9,11(1)	8,61(1)	8,82(1)
logK₃^H	2,99(2)	3,34(2)	5,07(1)	4,75(2)	2,84(2)	2,77(2)
logK₄^H	2,05(1)	2,23(2)	2,96(2)	2,69(2)	1,91(2)	2,06(3)
logK₅^H	1,72(2)	2,05(2)	2,31(2)	1,86(3)	–	1,88(4)
ΣlogK₁₋₄^H	22,41	22,58	27,99	26,38	22,7	23,08
MgL	5,12(1)	–	4,69(3)	3,76(4)	**	5,26(1)
MgHL	7,35(2)	–	9,45(5)	9,14(6)	**	7,86(2)
CaL	9,99(1)	–	9,05(1)	4,78(1)	8,43(1)	10,65(1)
CaHL	4,64(3)	–	5,18(9)	7,98(6)	4,86(9)	4,24(2)
ZnL	13,27(1)	–	16,16(3)	11,65(3)	9,37(3)	12,65(2)
ZnHL	4,07(1)	–	4,94(3)	8,32(2)	7,95(2)	5,03(1)
CuL *	18,75(4)	–	20,77(5)	14,87(4)	14,74(3)	17,22(2)
CuHL	3,58(4)	–	6,09(4)	8,23(6)	8,20(4)	4,38(1)
LaL	–	14,07(3)	12,77(1)	10,37(4)	13,16(1)	15,60(1)
LaHL	–	3,20(4)	4,67(4)	5,52(8)	4,08(2)	2,39(1)
CeL	14,62(1)	–	–	–	–	15,87(2)
CeHL	3,09(2)	–	–	–	–	2,35(1)
NdL	15,26(1)	–	14,85(2)	11,44(4)	–	16,77(1)
NdHL	3,05(2)	–	4,51(7)	5,27(8)	–	2,31(1)
EuL	–	–	17,23(2)	12,26(5)	–	17,70(1)
EuHL	–	–	3,91(6)	5,08(8)	–	1,95(2)
GdL	15,76(2)	15,25(4)	17,15(2)	12,42(3)	15,45(1)	17,66(1)
GdHL	2,33(5)	3,03(4)	3,92(6)	4,85(6)	3,07(4)	1,89(1)
HoL	–	–	19,00(4)	14,14(3)	–	18,10(1)
HoHL	–	–	3,86(4)	4,20(7)	–	1,79(1)
ErL	16,21(1)	–	–	–	–	17,98(1)
ErHL	2,34(2)	–	–	–	–	1,56(3)
LuL	16,23(1)	15,43(4)	20,99(2)	16,03(3)	17,35(1)	18,67(1)
LuHL	2,31(4)	3,12(5)	3,11(2)	3,07(8)	2,61(5)	1,47(4)

^a Ref.^[P13,P14], ^b Ref.^[P16], ^c Ref.^[P15], ^d Ref.^[P10], * spektrofotometria, ** nincs komplexképzés

9. táblázat A DO3A-EN, DO3A-PN, DO3A-N-etilamid, DO3A-N-propilamid, DO3A és DOTA ligandumok protonálódási állandói ($\log K_i^H$) és Ln(III)-komplexek stabilitási ($\log K_{ML}$) és protonálódási állandói ($\log K_{MHL}$) (25°C)

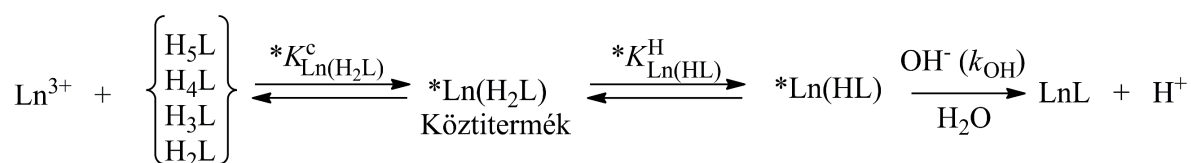
	DO3A- EN ^a	DO3A- PN ^a	DO3A-N- etilamid ^b	DO3A-N- propilamid ^c	DO3A ^d	DOTA ^d
I	0,1 M KCl		0,1 M NaCl	1,0 M KCl	0,1 M KCl	
$\log K_1^H$	11,77(2)	11,00(3)	9,6	10,17(1)	11,99(2)	11,41(1)
$\log K_2^H$	9,98(1)	9,52(2)	9,2	9,02(1)	9,51(2)	9,83(1)
$\log K_3^H$	9,33(1)	8,98(4)	4,4	4,41(1)	4,30(2)	4,38(1)
$\log K_4^H$	4,01(1)	4,59(5)	1,7	2,94(1)	3,63(2)	4,63(1)
$\log K_5^H$	1,99(1)	3,12(5)	–	1,99(1)	1,84(2)	1,92(1)
$\log K_6^H$	1,53(3)	1,88(5)	–	–	–	1,58(1)
$\Sigma \log K_{1-4}^H$	27,75	28,23	24,9	26,54	29,43	30,25(1)
	$\Sigma \log K_{1-5}^H - \log K_3^H$	$\Sigma \log K_{1-5}^H - \log K_3^H$				
LaL	20,49(8)	–	–	–	18,63(8)	21,7^f
LaHL	9,10(4)	–	–	–	–	–
CeL	21,24(5)	–	–	19,26(4)	19,7^e	23,39^f
CeHL	8,84(7)	–	–	2,65(5)	–	–
GdL	22,25(4)	20,22(3)	20,1	21,29(1)	21,56(8)	24,7^f, 25,3^g
GdHL	9,24(2)	8,40(6)	–	2,57(1)	–	–
LuL	21,95(7)	–	–	21,83(3)	21,44(8)	25,4^f
LuHL	8,90(4)	–	–	2,33(4)	–	–

^a Ref. [P17,P18], ^b Ref. [283], ^c Ref. [T9], ^d Ref. [P19] ^e Ref. [67], 0,1 M (Me)₄NCl, 25°C; ^f Ref. [284], 0,1 M NaCl, 25°C; ^g Ref. [285], 0,1 M (Me)₄NCl, 25°C.

A Ln(DOTA)[–] komplexek és származékaik stabilitási állandói a La(III)-tól a Gd(III)-ig nőnek majd állandók egy kismértékű növekedéssel a lantanoida sorozat végén (9. táblázat).^[135,284] A DOTA ligandum egyik acetát csoportjának acetamid (DO3A-EN) és propionamid (DO3A-PN) csoportokkal való helyettesítése 2 – 4 logK egységgel csökkenti a képződő Ln(III)-komplexek stabilitási állandóját, ami nagyon hasonló a Ln(DO3A-N-etilamid), Ln(DO3A-N-propilamid) és Ln(DO3A) komplexek logK_{LnL} értékeihez (9. táblázat). A Ln(DO3A-EN) és Ln(DO3A-PN) komplexek kisebb stabilitása a Ln(III)-ionok és a töltés nélküli acetamid és propionamid csoportok között kialakuló gyengébb kölcsönhatással értelmezhető. Az DO3A-EN és DO3A-PN oldalláncában található és biológiailag aktív molekulákhoz való konjugációt lehetővé tevő aminocsoportok nem vesznek részt a Ln(III)-ionok koordinációjában, amit egyértelműen bizonyít a szabad ligandum (logK₃^H, 10. táblázat) és a Ln(III)-komplexek (logK_{LnHL}, 10. táblázat) esetében kapott közel azonos protonálódási állandójuk.^[P17,P18]

Az DO3A-EN és DO3A-PN oldalláncban található aminocsoportok Ln(III)-komplexek képződésében játszott szerepének vizsgálata céljából tanulmányoztuk a Ce(III)-, és Eu(III)-

komplexek képződési sebességét Ln(III)-ionok feleslegének jelenlétében közvetlenül spektrofotometriásan a pH=3,5 – 6,0 tartományban.^[P18] A Ln(III)-komplexek képződését jellemző peszudo-elsőrendű sebességi állandók (k_p) telítési görbe szerint nőnek a $[Ln^{3+}]$ függvényében, amely alapján megállapítottuk, hogy Ln(DO3A-EN) és Ln(DO3A-PN) komplexek képződése a Ln(DOTA)⁻ komplexekhez hasonlóan^[136,286,287] protonált *Ln(H₂L) köztitermék képződésén keresztül játszódik le, amelyet a *Ln(H₂L) köztitermék sebességmeghatározó deprotonálódása és végtermékké történő átrendeződése követ. A Ln(DOTA)⁻ komplexek képződése általában lassú folyamat a szokatlanul stabilis *Ln(H₂DOTA)⁺ köztitermék képződése következtében, amelyet spektrofotetriás,^[136] ¹H NMR spektroszkópiás^[288] és lumineszcenciás^[289,290] módszerekkel is kimutattak. A köztitermék lumineszcencia élettartam vizsgálatai alapján az *Eu(H₂DOTA)⁺ köztitermékben az Eu(III)-ionhoz közvetlenül koordinálódó vízmolekulák száma 4-5, amelynek alapján megállapították, hogy az Eu(III)-ion a négy nitrogén és négy oxigén által határolt koordinációs üregeken kívül helyezkedik el csak a négy karboxiált csoport koordinálódik, míg két szembe lévő gyűrű nitrogén donoratomok protonáltak.^[289,290] A *Ln(H₂DOTA)⁺ köztitermék stabilitását pH-potenciometriás,^[136] spektrofotometriás^[136,286] lumineszcenciás^[289,290] és kinetikai^[136,286,287] vizsgálatok eredményeiből számították. A kinetikai vizsgálatok alapján megállapították, hogy a Ln(DOTA)⁻ komplexek képződésének első gyors lépése a *Ln(H₂DOTA)⁺ köztitermék kialakulása, amely protonálódási egyensúlyban vehet részt a monoprotónált *Ln(HDOTA) köztitermékkel. A protonált *Ln(HDOTA) köztitermék sebességmeghatározó deprotonálódása lejátszódhat víz, mint Brønsted bázis és OH⁻ ion által katalizált úton, amelyet a végtermékké történő átrendeződése követ (17 ábra).^[67,136,286,287,289,290]



17. ábra A Ln(DOTA)⁻ komplexek és származékaik képződési mechanizmusa

A Ln(DO3A-EN) és Ln(DO3A-PN) képződése a Ln(DOTA)⁻ komplexekhez hasonlóan játszódik le. A diprotónált *Ln(H₂L) köztitermékek stabilitási állandóját és a monoprotónált *Ln(HL) köztitermék OH⁻ katalizált deprotonálódását jellemző k_{OH} sebességi állandókat a 10. táblázatban tüntettük fel.

10. táblázat A protonált $*\text{Ln}(\text{H}_2\text{L})$ közttermékek stabilitási állandói ($\log K^*_{\text{Ln}(\text{H}_2\text{L})}$) és a monoprotónált $*\text{Ln}(\text{HL})$ közttermék OH^- katalizált deprotonálódását jellemző k_{OH} sebességi állandók (25°C, 0,1 M KCl)

$\log K^*_{\text{Ln}(\text{H}_2\text{L})}$	Ce^{3+}	Eu^{3+}
DO3A-EN ^a	3,24 (2)	3,15 (2)
DO3A-PN ^a	2,80 (2)	1,98 (4)
DOTA ^b	4,4	4,3
BT-DO3A ^c	2,4	2,5
DO3A-N-prop ^d	4,51	4,50 (Gd^{3+})
DO3A ^e	–	3,48
trans-DO2A ^c	1,98	–
$k_{\text{OH}} (\text{s}^{-1})$	Ce^{3+}	Eu^{3+}
DO3A-EN ^a	$(9,7 \pm 0,1) \times 10^5$	$(1,2 \pm 0,1) \times 10^7$
DO3A-PA ^a	$(2,7 \pm 0,1) \times 10^6$	$(2,8 \pm 0,1) \times 10^7$
DOTA ^b	$3,5 \times 10^6$	$1,1 \times 10^7$
BT-DO3A ^c	$2,1 \times 10^6$	$4,8 \times 10^6$
DO3A-N-prop ^d	$1,7 \times 10^7$	$2,9 \times 10^7$
DO3A ^e	–	$2,1 \times 10^7$ (Gd^{3+})
trans-DO2A ^c	$2,8 \times 10^5$	–

^aRef. [P18], ^b Ref. [136,286], 25°C, 1,0 M NaCl,); ^c Ref. [287], 25°C, 1,0 M KCl); ^d Ref. [291], 25°C, 0,1 M KCl; ^e Ref. [67], 25°C, 1,0 M NaCl.

A diprotónált $*\text{Ln}(\text{H}_2\text{DO3A-EN})^{2+}$ közttermékek stabilitása valamelyest nagyobb, mint az analóg $\text{Ln}(\text{H}_2\text{DO3A-PN})^{2+}$ közttermékeké, ami az acetamid-O erősebb koordinációjával magyarázható. A diprotónált $*\text{Ln}(\text{H}_2\text{DO3A-EN})^{2+}$ és $*\text{Ln}(\text{H}_2\text{DO3A-PN})^{2+}$ közttermékek stabilitási állandója nagyon hasonló a $*\text{Ln}(\text{H}_2\text{DO3A})^{2+}$ közttermékek stabilitásához, de lényegesen kisebb, mint a $*\text{Ln}(\text{H}_2\text{DOTA})^+$ és $*\text{Ln}(\text{H}_2\text{DO3A-N-prop})^+$ közttermékeké a DOTA és DO3A-N-prop ligandumok töltéssel rendelkező négy acetát csoportjának a Ln(III)-onhoz való koordinációját alátámaszva a $*\text{Ln}(\text{H}_2\text{L})$ közttermékekben. A monoprotónált $*\text{Ln}(\text{HL})$ közttermékek deprotonálódását és LnL végtermékeké történő átrendeződését jellemző k_{OH} sebességi állandók (10. táblázat) összehasonlítása alapján megállapítható, hogy a DOTA ligandum acetát csoportjának acetamid vagy propionamid csoportokkal való helyettesítése nem befolyásolja lényegesen a Ln(III)-komplexek képződési sebességét.^[P18]

A $\text{Gd}(\text{BPyGTA})^-$ és $\text{Gd}(\text{EGTA})^-$ komplexek kinetikai inertségét Cu^{2+} és Eu^{3+} ionnal lejátszódó cserereakcióik sebességének tanulmányozásával vizsgáltuk a pH=3,2 – 5,2 tartományban. Mivel a $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$ komplexek és származékaik disszociációja döntően savkatalizált úton játszódik le az endogén fémionok (pl. Cu^{2+} , Zn^{2+}) közvetlen szerepe nélkül^[67,135,136,P2,P19] a $\text{Gd}(\text{DO3A-EN})$ és $\text{Gd}(\text{DO3A-PN})$ savkatalizált disszociációjának sebességét ¹H-NMR relaxometriás módszerrel (20 MHz, 298K) tanulmányoztuk $[\text{HCl}]=0,05 - 1,0 \text{ M}$

tartományban.^[P17,P18] A Gd(BPyGTA) és Gd(EGTA) komplexek fémioncsere reakciói lejátszódhatnak savkatalizált úton (k_1 és k_2) protonált köztitermék képződésével (K_{GdHL}) és a kicserélő fémionok közvetlen támadásával (k_3^{Cu} , k_3^{Eu}) vegyes kétmagú köztitermékek kialakulásával (K_{GdLCu} , K_{GdLEu}). A Gd(DO3A-EN) és Gd(DO3A-PN) komplexek disszociációja savkatalizált úton játszódik le (k_1 és k_2) protonált köztitermékek (K_{GdHL}) képződésével. A Gd(BPyGTA), Gd(EGTA), Gd(DO3A-EN) és Gd(DO3A-PN) komplexek disszociációs reakcióit jellemző fontosabb kinetikai paramétereket a 11. táblázatban tüntettük fel. A Gd(BPyGTA)⁻ és Gd(EGTA)⁻ kinetikai inertségének közvetlen összehasonlítása érdekében kiszámítottuk a Gd(III)-komplexek disszociációját jellemző sebességi állandókat (k_d) és felezési időket ($t_{1/2}=\ln 2/k_d$) a 25. egyenlettel figyelembe véve a fiziológiás feltételek mellett jelenlévő Cu^{2+} ionok cserefolyamatokban résztvevő mennyiségét ($[Cu^{2+}]=1 \mu M$).^[240] A Gd(BPyGTA)⁻ savkatalizált (k_1 és k_2) és Cu^{2+} ionok közvetlen támadásával (k_3^{Cu}) lejátszódó disszociációja lényegesen gyorsabb, mint a Gd(EGTA)⁻ komplexé, amit a BPyGTA ligandum nagyobb méretű dikarboxi-piperidin csoportjai és a Gd(III)-ion közötti gyengébb kölcsönhatás és a vegyes kétmagú komplexek preferált képződése eredményez, és a $[Gd(BPyGTA)Cu]^+$ köztitermék nagyobb $\log K_{GdLCu}$ értéke is alátámaszt (11. táblázat).^[P15] Ezzel szemben a Gd(DO3A-EN) és Gd(DO3A-PN) disszociációja^[P18] a Gd(DOTA)⁻ ^[P2] és Gd(DO3A) ^[P19] komplexekhez hasonlóan csak savkatalizált úton játszódik le. A Gd(DO3A-EN) savkatalizált disszociációja (k_1) kisebb stabilitása ellenére a Gd(DOTA)⁻ komplexéhez hasonló sebességgel játszódik le (11. táblázat). A Gd(DO3A-PN) komplex k_1 értéke közel három nagyságrenddel nagyobb, mint a Gd(DO3A-EN) megfelelő sebességi állandója, ugyanakkor a Gd(DO3A-PN) savkatalizált disszociációja egy nagyságrenddel lassabb folyamat, mint a Gd(DO3A) komplexé, ami a propilamid csoport koordinációjával értelmezhető. A Gd(DO3A-PN) és Ce(DO3A-N-prop)⁻ komplexek k_1 értékeik alapján hasonló kinetikai inertséggel rendelkeznek, ami feltételezhetően az összemérhető Gd(III)-propionamid és Ce(III)-propionsav kölcsönhatásokkal magyarázható. A Gd(DO3A-EN) és Gd(DO3A-PN) fiziológiás feltételekre számított disszociációjának felezési ideje alapján ($t_{1/2}$, 11 táblázat) mindkét Gd(III)-komplex kellően nagy kinetikai inertséggel rendelkezik biokonjugátumaik *in vivo* vizsgálatokban történő felhasználásához.^[P18]

11. táblázat A Gd(BPyGTA)⁻, Gd(EGTA)⁻, Gd(DO3A-EN), Gd(DO3A-PN), Ce(DO3A-N-prop)⁻, Gd(DO3A) és Gd(DOTA)⁻ komplexek disszociációját jellemző egyensúlyi ($K^{H_{GdL}}$) és sebességi állandók (k_i), valamint a Gd(III)-komplexek disszociációjának sebessége (k_d) és felezési ideje ($t_{1/2}=\ln 2/k_d$) pH=7,4 és 25°C.

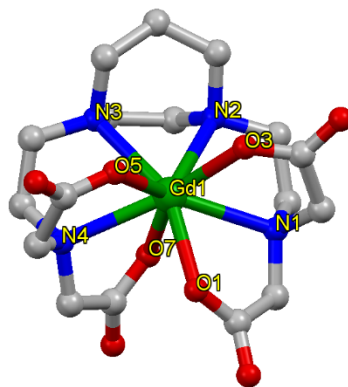
	Gd(BPyGTA) ^{-a}	Gd(EGTA) ^{-a}	Gd(DO3A-EN) ^b	Gd(DO3A-PN) ^b	Ce(DO3A-N-prop) ^{-c}	Gd(DO3A) ^d	Gd(DOTA) ^{-e}
I	0,1 M KCl		1,0 M KCl		–	0,1 M KCl	0,15 M NaCl
k_1 (M ⁻¹ s ⁻¹)	874±70	60±10	(2,6±0,2) ×10 ⁻⁶	(2,1±0,2) ×10 ⁻³	7×10 ⁻³	(2,3±0,1) ×10 ⁻²	(1,8±0,1) ×10 ⁻⁶
k_2 (M ⁻² s ⁻¹)	(2,9±0,2) ×10 ⁶	(2,2±0,2) ×10 ⁶	(3,1±0,4) ×10 ⁻⁵	(3,5±0,3) ×10 ⁻²	0,51	–	–
k_3^{Cu} (M ⁻¹ s ⁻¹)	20±1	4,7±0,1	–	–	–	–	–
k_3^{Eu} (M ⁻¹ s ⁻¹)	0,7±0,1	2,4±0,2	–	–	–	–	–
K_{GdHL} (M ⁻¹)	1175 (pH-pot)	78 (pH-pot)	1,7×10 ⁹ (pH-pot)	2,5×10 ⁸ (pH-pot)	260	–	14 ^e
K_{GdLCu} (M ⁻¹)	79±18	–	–	–	–	–	–
K_{GdLEu} (M ⁻¹)	96±10	44±5	–	–	–	–	–
k_d (s ⁻¹) pH=7.4	5,5×10 ⁻⁵	7,1×10 ⁻⁶	1,0×10 ⁻¹³	8,4×10 ⁻¹¹	2,8×10 ⁻¹⁰	9,2×10 ⁻¹⁰	7,3×10 ⁻¹⁴
$t_{1/2}$ (óra) pH=7.4	3,5	27,1	1,9×10 ⁹	2,3×10 ⁶	6,9×10 ⁵	2,1×10 ⁵	2,7×10 ⁹

^a Ref. [P15], ^b Ref. [P18], ^c Ref. [291], ^d Ref. [P19], ^e Ref. [P2]

A Ln(BPyGTA)⁻ komplexek oldatfázisú szerkezetét multinukleáris (¹H és ¹³C) 1D és 2D NMR spektroszkópiás módszerekkel tanulmányoztuk a 273 – 343 K tartományban (Ln(III)=La(III), Y(III) és Lu(III)).^[P15] Analógiák alapján feltételezhető, hogy a Ln(BPyGTA)⁻ komplexek szerkezete nagyon hasonló a megfelelő Ln(EGTA)⁻ komplexekéhez.^[281,292] Egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatok alapján a nagyobb méretű Nd(III)-ion által képzett Nd(EGTA)⁻ komplex szerkezete „kétsapkás” négyzetes antiprizmás szerkezettel jellemezhető, amelyben a négyzetes síkokat a két-két éter-O és terminális karboxilát-O, valamint a belső szférás vízmolekula-O donoratomok foglalnak el, míg a „sapka” pozíciókban két terminális amino-N donoratom található.^[281] A Nd(EGTA)⁻ komplexek egykristályában a Nd(III)-ion szokatlan 10-es koordinációját a szomszédos Nd(EGTA)⁻ karboxilát csoportjának bidentált ligandumként mindkét Nd(III)-ionhoz való hídhelyzetű koordinációja eredményezi (a hídhelyzetű karboxilát-O a négyzetes síkban található).^[292] A részletes, változtatott hőmérsékletű multinukleáris NMR spektroszkópiás vizsgálatok rámutattak, hogy a nagyobb méretű Ln(III)-ionokkal (Ln(III)=La(III) – Nd(III)) képződő Ln(EGTA)⁻ komplexek

flexibilisek és a viszonylag gyors belső átrendeződési folyamatoknak köszönhetően (az éteres etilén csoport konformáció váltása a négyzetes síkok egymáshoz viszonyított csavarodásán keresztül a karboxilát-O donoratombok gyors cseréjét eredményezi) 5 jel található a ^1H és ^{13}C NMR spektrumokban.^[281] Ezzel szemben a kisebb méretű Er(III)-ionnal képződő Er(EGTA)⁻ komplex egykristály röntgendiffrakciós eredményei alapján az Er(III)-ion koordinációs geometriája „háromsapkás” trigonális prizma, amelyben a „sapka” pozíciókat a két amino-N és a belső szférás vízmolekula-O donoratombok töltik be.^[292] A lantanida sorozat második felében található Ln(III)-ionokkal képződő Ln(EGTA)⁻ komplexek szobahőmérsékletű ^1H és ^{13}C NMR spektrumaiban 10 és 7 ^1H és ^{13}C NMR jel található, amelyek az EGTA ligandum 20 hidrogén és 14 szén atomjához rendelhetőek a flexibilis éteres etilén csoportok konformáció váltása során az eltérő trigonális síkban koordinálódó, de azonos nitrogénhez kapcsolódó karboxilát-O donoratombok közötti gyors cserefolyamatoknak köszönhetően.^[281] A La(BPyGTA)⁻ komplex ^1H és ^{13}C NMR spektrumában nyolc (egy szingulet és hét multiplet) és hét jel található és a jelek száma, valamint multiplicitása független a hőmérséklettől a 278 – 298 K tartományban.^[P15] A La(EGTA)⁻ komplexhez hasonlóan a La(BPyGTA)⁻ komplex négy karboxilát csoportjához egy karbonil ^{13}C NMR jel tartozik, ami alapján feltételezhető, hogy a négyzetes antiprizmás szerkezetű La(BPyGTA)⁻ komplex éteres etilén csoportjának gyors konformáció váltása felelős a karboxilát-O⁻ gyors cserefolyamatiaiért, ami a karbonil ^{13}C NMR jelek kiátlagolódását eredményezi.^[P15] Ezzel szemben a Lu(BPyGTA)⁻ komplex szobahőmérsékletű ^1H és ^{13}C NMR spektrumában 11 (multiplett) és 10 jel található, ami a La(BPyGTA)⁻ komplextől eltérő és lényegesen merevebb szerkezetére utal.^[P15] A Lu(EGTA)⁻ komplexhez hasonlóan a Lu(BPyGTA)⁻ ^{13}C NMR spektrumában két karbonil jel található, ami a két heterociklusos karboxilát csoporthoz rendelhető. Feltételezhetően a Lu(BPyGTA)⁻ és Lu(EGTA)⁻ komplexek szerkezete hasonló („háromsapkás” trigonális prizma) és a Lu(BPyGTA)⁻ komplex 278 K-en felvett ^1H és ^{13}C NMR spektrumaiban a jelek szélesedése valószínűleg a Lu(III)-komplex belső átrendeződésének alacsonyabb hőmérsékleten bekövetkező további lassulásával és a BPyGTA ligandum szén atomjai mágneses ekvivalenciájának megszűnésével értelmezhető.^[P15] Az Y(BPyGTA)⁻ komplex szobahőmérsékletű ^1H és ^{13}C NMR spektruma nagyon hasonló a Lu(BPyGTA)⁻ komplexéhez. A változtatott hőmérsékletű ^1H és ^{13}C NMR spektrumok alapján a hőmérséklet növelése a karbonil és gyűrű ^{13}C NMR jeleinek koaleszcenciáját eredményezi, ami az Y(BPyGTA)⁻ Lu(BPyGTA)⁻ komplexhez viszonyított lényegesen flexibilisebb szerkezetére utal az Y(III)-ion nagyobb méretének köszönhetően.^[P15] Az Y(BPyGTA)⁻ komplex karbonil, és gyűrű ^{13}C NMR jeleinek koaleszcencia hőmérsékletéből (T=323 K) számított, a belső

átrendeződést/izomerizációt jellemző aktiválási szabadenergia ($\Delta G^\ddagger=71,6$ kJ/mol)^[P15] lényegesen nagyobb az Y(EGTA)⁻ azonos folyamatait jellemző ΔG^\ddagger értékénél ($\Delta G^\ddagger = 58,0$ kJ/mol),^[293] ami szintén alátámasztja az Y(BPyGTA)⁻ nagyobb szerkezeti merevségét. A Gd(BCAED)⁻ szilárd fázisú szerkezetét egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatokkal tanulmányoztuk (18. ábra).

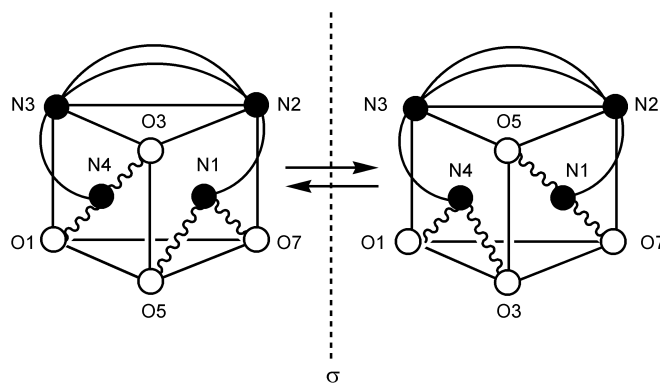


18. ábra A Na[Gd(BCAED)]·2H₂O molekulában található Gd(BCAED)⁻ komplex egykristályszerkezete. Ref.^[P16]

A Gd(BCAED)⁻ komplexben a Gd(III)-ionhoz közel ideális „kétsapkás” trigonális prizma elrendezésben négy nitrogén és négy karboxilát oxigén koordinálódik. A trigonális síkokat az N2, N3 és O7, valamint az O3, O5 és O1 donor atomok alkotják, míg az immino-diacetát csoportok két nitrogén atomja „sapka” helyzetben koordinálódik a Gd(III)-ionhoz.^[P16] A Gd(BCAED)⁻ egykristály szerkezete nagyon hasonló az Er(EGTA)⁻ „háromsapkás” trigonális prizma szerkezetéhez (a harmadik „sapka” pozíciót a belső szférás vívmolekula oxigén atomja foglalja el).^[292]

A Ln(BCAED)⁻ komplexek oldatfázisú szerkezetét változtatott hőmérsékletű multinukleáris NMR spektroszkópiás módszerekkel tanulmányoztuk (Ln(III)=La(III), Y(III) és Lu(III)).^[P16] A Lu(BCAED)⁻ és Y(BCAED)⁻ komplexek ¹³C NMR spektrumában 17 - 17 jel található, amely megfelel a BCAED ligandum 17 szénatomjának, jelezve mindkét komplex aszimmetrikus oldatfázisú szerkezetét. Feltételezhetően a Lu(BCAED)⁻ és Y(BCAED)⁻ komplexek szerkezete nagyon hasonló a Gd(BCAED)⁻ és az Er(EGTA)⁻ egykristály, valamint a Lu(BPyGTA)⁻ és Y(BPyGTA)⁻ oldatfázisú szerkezetéhez („három sapkás” trigonális prizma). A Lu(BCAED)⁻ ¹³C NMR spektruma gyakorlatilag független a hőmérséklettől a 273 – 323 K tartományban, ami szintén alátámasztja a Lu(III)-komplex merev szerkezetét. Ezzel szemben az Y(BCAED)⁻ ¹³C NMR jelei szélesednek a hőmérséklet növekedésével T>323 K esetében, ami az Y(III)-ion nagyobb méretével és ezáltal kevésbé optimális koordinációs környezetével értelmezhető.^[P16]

A lantanida sorozaton belül a Ln(III)-ion méretének növekedésével csökken a Ln(BCAED)⁻ komplex szerkezeti merevsége, amit egyértelműen alátámaszt a La(BCAED)⁻ szobahőmérsékleten felvett ¹³C NMR spektrumában található 9 jel. Feltehetően a La(BCAED)⁻ oldatfázisú szerkezete hasonló a Gd(BCAED)⁻ egykristály, valamint a Lu(BCAED)⁻ és Y(BCAED)⁻ komplexek oldatfázisú szerkezetéhez. A La(BCAED)⁻ 273, 298 és 323 K felvett ¹³C NMR spektrumában a jelek kiszélesednek és kiátlagolódnak a hőmérséklet növekedésével, ami a trigonális síkok két szomszédos csúcsán található, de eltérő terminális amino-N csoporthoz kapcsolódó karboxilát-O donoratomok viszonylag gyors cseréjével értelmezhető (19. ábra) [P16]



19. ábra A Ln(BCAED)⁻ komplexek feltételezett izomerizációs folyamatai oldatfázisban.
Ref. [P16]

A Gd(BPyGTA)⁻, Gd(BCAED)⁻, Gd(BCAEP)⁻, Gd(DOTA-EN) és Gd(DOTA-PN) komplexek relaxációs sajátosságait változtatott hőmérsékletű és terű ¹H és ¹⁷O NMR spektroszkópiás módszerekkel tanulmányoztuk és meghatároztuk a belső szférás vízmolekula cseresebességét (k_{ex}^{298}), a Gd(III) – proton tengely rotációs korrelációs idejét (τ_R^{298}) és a különböző relaxációs- és cserefolyamatokat jellemző aktiválási paramétereket. A vizsgált Gd(III)-komplexek relaxációs és cserefolyamatait jellemző fontosabb fizikai-kémiai paramétereket a 12. táblázatban tüntettük fel. [P15-P18] A Gd(BCAED)⁻ és Gd(BCAEP)⁻ komplexek relaxivitása 2,1 és 2,0 mM⁻¹s⁻¹ pH=7,4-en, 20 MHz és 25°C-on, ami elég kicsi és nagyon hasonló a belső szférás vízmolekulát nem tartalmazó Gd(TTHA)⁵⁻ komplex relaxitásához (H₆TTHA=trietiléntetramin hexaacetsav). [294] Így megállapítottuk, hogy a Gd(BCAED)⁻ és Gd(BCAEP)⁻ komplexekben a négy karboxilát-O és négy amino-N donor atom jelentősen „túlzsúfolja“ Gd(III)-ion koordinációs helyeit a nyolcas koordinációjú állapot stabilizálva és a vízmolekula közvetlen koordinációját meggátolva. Ennek megfelelően a Gd(BCAED)⁻ és Gd(BCAEP)⁻ komplexekben a Gd(III)-ion oktakoordinált és az oldószer

víz-molekulákra gyakorolt relaxációs sebességnövelő hatását külső (r_{1p}^{0s}) és második szférás (r_{1p}^{2nd}) folyamatokon keresztül fejti ki.^[P16]

12. táblázat A Gd(BPyGTA)⁻, Gd(EBTA)⁻, Gd(EGTA)⁻, Gd(DOTA-EN), Gd(DOTA-PN), Gd(DO3A-N-prop)⁻ és Gd(DOTA)⁻ komplexek relaxációs és cserefolyamatait jellemző fontosabb fizikai-kémiai paraméterek

	Gd(BPyGTA) ^{-a}	Gd(EBTA) ^{-b}	Gd(EGTA) ^{-c}	Gd(DO3A-PN) ^d	Gd(DO3A-EN) ^d	Gd(DO3A-N-prop) ^e	Gd(DOTA) ^f
$^{20}r_{1p}^{298}$ / mM ⁻¹ s ⁻¹ g	5,2	5,1	4,7	4,9	4,6	–	4,7
q^h	1	1	1	1	1	1	1
k_{ex}^{298} / 10 ⁶ s ⁻¹ i	58,8	83,3	33,3	81,2±1,1	1,1±0,2	61	4,6
$\Delta H_M^\#$ / kJ·mol ⁻¹ j	29,1	14,0	42,7	29,7±1,8	34±2	39,2	54,5
τ_R^{298} / ps ^k	80	68	58	79±3	79±2	153	82
r_{GdH} / Å ^l	3,0	3,0	3,1	3,0	3,0	3,1	3,1

^a Ref. [P15], ^b Ref. [295], ^c Ref. [281], ^d Ref. [P17,P18], ^e Ref. [282], ^f Ref. [12], ^g $^{20}r_{1p}^{298}$ a Gd^{III}-komplex relaxivitása (pH=7,4, 20 MHz és 298 K), ^h q a Gd^{III}-ionhoz közvetlenül koordinálódó víz-molekulák száma, ⁱ k_{ex}^{298} ezen víz-molekulák 298 K-en mért cseresebessége, ^j $\Delta H_M^\#$ a Gd(III)-komplex vízcsere folyamatait jellemző aktiválási entalpia, ^k τ_R^{298} a Gd(III)-komplex 298 K számított rotációs korrelációs ideje, ^l r_{GdH} a belső szférás vízprotonok és a Gd(III)-ion közötti távolság

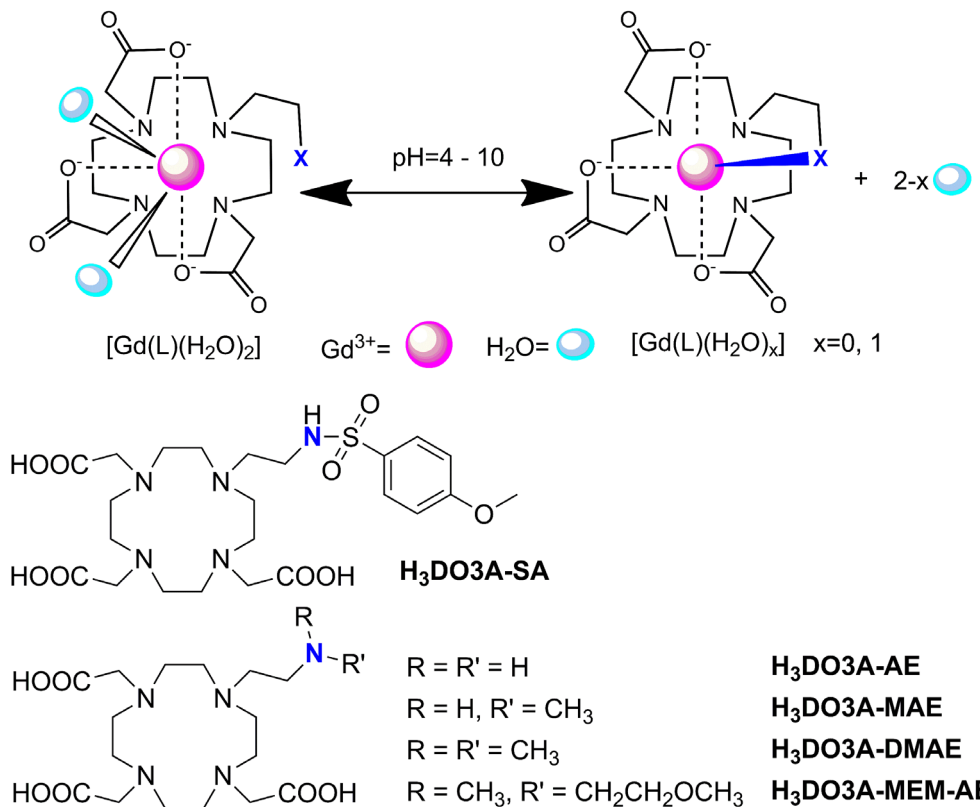
A Gd(BPyGTA)⁻, Gd(EBTA)⁻ és Gd(EGTA)⁻ relaxációs és vízcsere sebességét jellemző kinetikai paraméterek összehasonlítása alapján a Gd(BPyGTA)⁻ és Gd(EBTA)⁻ komplexekben található belső szférás víz-molekula cseresebessége (k_{ex}^{298}) nagyon hasonló és lényegesen nagyobb, mint a Gd(EGTA)⁻ komplex k_{ex}^{298} értéke, ami a BPyGTA és EBTA ligandumok vázán található benzil- és dikarboxi-piperidin csoportok nagyobb térkitöltésével és a 8-as koordinációjú köztitermék stabilizálásával megmagyarázható. A Gd(BPyGTA)⁻ és Gd(EBTA)⁻ komplexekben a 8-as koordinációjú állapot ($q=0$) stabilizálását egyértelműen jelzi a vízcsere folyamat aktiválási entalpiájának ($\Delta H_M^\#$, 12. táblázat) jelentős csökkenése a Gd(EGTA)⁻ komplex $\Delta H_M^\#$ értékéhez viszonyítva. Mivel a Gd(BPyGTA)⁻, a Gd(EBTA)⁻ és a Gd(EGTA)⁻ komplexben található belső szférás víz-molekulák cseréje gyors folyamat ($k_{ex}^{298} \geq 30 \times 10^6$ s⁻¹), a Gd(III)-komplexek belső szférás relaxitását döntően a Gd(III)-komplexek rotációs korrelációs ideje (τ_R^{298}) szabja meg. Ennek megfelelően a Gd(BPyGTA)⁻ és a Gd(EBTA)⁻ komplexek a Gd(EGTA)⁻-hoz viszonyított valamivel nagyobb relaxitását (r_{1p} , 12. táblázat) a Gd(BPyGTA)⁻ és a Gd(EBTA)⁻ nagyobb molekulatömegéből eredő lassabb rotációs mozgása eredményezi.^[281,295,P15]

A Gd(DO3A-PN) és Gd(DO3A-EN) komplexek ^{17}O NMR vizsgálatainak eredményeiből számított kinetikai paraméterek alapján a Gd(DOTA) $^-$ acetát oldalláncának propionát (Gd(DO3A-N-prop) $^-$) és propion-amid csoportokkal (Gd(DO3A-PN)) való cseréje lényegesen megnöveli a belső szférás vízmolekula cseresebességét (k_{ex}^{298} , 12 táblázat), míg egy karboxilát szubsztitúciója amid csoporttal (Gd(DO3A-EN)) közelítőleg négyszeresére növeli a közvetlenül koordinálódó vízmolekula élettartamát a Gd(III)-ion belső szférájában.^[P17,P18] A Gd(DO3A-PN) nagyobb vízcseresebességét a Gd(DO3A-N-prop) $^-$ komplexhez hasonlóan a Gd(III)-ion koordinációs szférájának „túlszűfolyása” eredményezi, ami egyúttal stabilizálja a 8-as koordinációjú közti-terméket. A Gd(DO3A-PN) és Gd(DO3A-N-prop) $^-$ komplexek esetében a vízcseré folyamatokhoz tartozó a 9-es koordinációjú alapállapot ($q=1$) és a 8-as koordinációjú közti-termék ($q=0$) közötti aktiválási entalpia (ΔH_M^\ddagger , 12. táblázat) értékek lényegesen kisebbek, mint a Gd(DOTA) $^-$ komplexnél. Azonban a Gd(DO3A-PN), Gd(DO3A-EN) és Gd(DOTA) $^-$ relaxivitása ($^{20}r_{1p}^{298}$, 12. táblázat) nagyon hasonló, ami a Gd(III)-komplexek eleve gyors vízcseréjének és kis molekula tömegüknek köszönhető közel azonos gyors rotációs mozgásukkal (τ_R^{298} , 12. táblázat) magyarázható.^[P17,P18] A Gd(DO3A-PN) komplex rotációs korrelációs idejének növelése érdekében előállítottuk a DO3A-PN-epesav konjugátumot és tanulmányoztuk a Gd(III)-komplex relaxációs sajátosságait és kölcsönhatását humán szérum albumin (HSA) molekulával. A Gd(DO3A-PN-epesav) komplex relaxivitása $6,6 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ pH=7,4, 20 MHz és 310 K-en, ami kb. $1,5 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ értékkel nagyobb, mint az analóg Gd(DOTA-epesav) $^-$ komplex relaxivitása azonos körülmények között.^[296] A Gd(DO3A-PN-epesav) relaxitásának Gd(DO3A-PN) komplexhez viszonyított növekedését a lényegesen nagyobb méretű Gd(DO3A-PN-epesav) komplex lassabb rotációs mozgása eredményezi ($\tau_R^{298}=0,2 \text{ ns}$). A Gd(DO3A-PN-epesav) komplex HSA molekulával kialakított „gazdavendég” kölcsönhatást ^1H NMR relaxometriás módszerrel tanulmányoztuk. A Gd(DO3A-PN-epesav) komplex 1:1 összetételű adduktumot képez a HSA molekulával, amely $K_A=7,8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ affinitási együtthatóval és $r_{1p}^b=38,7 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ relaxivitással jellemezhető (pH=7,4, 20 MHz, 298K). A Gd(DO3A-PN-epesav) – HSA adduktum relatíve nagy relaxitását a HSA méretéből (HSA: 66.437 Da) fakadó lassú rotációs mozgásával lehet magyarázni ($\tau_R^{298}=40 \text{ ns}$).^[P18]

V.2.3 In vivo pH mérésre alkalmazható „intelligens” MRI kontrasztanyagok tervezése, előállítása és fizikai-kémiai sajátosságai

Az utóbbi években jelentős igény mutatkozik olyan MRI kontrasztanyagok fejlesztése iránt, amelyek alkalmasak lehetnek szövetek és akár sejtek szintjén lejátszódó folyamatok követésére, valamint az adott szövetet vagy esetleg sejtet jellemző fizikai-kémiai paramétereikről is

információt nyújthatnak. Az ún. „intelligens” kontrasztanyagoknak (smart contrast agents) az oldószer protonok T_1 relaxációs idejét befolyásoló hatása jelentősen függ a környezetüktől (pl. hőmérsékletétől,^[126] pH-tól,^[297] az oxigén parciális nyomásától,^[259] Ca^{2+} és Zn^{2+} ionok koncentrációjától^[263]). Az említett fizikai-kémiai jellemzők közül az egyik legfontosabb a szövetek pH-értéke, mivel a legtöbb megbetegedés (köztük a rák is) jelentősen befolyásolhatja az adott szövet pH-ját.^[298] A pH-érzékeny MRI kontrasztanyagok fejlesztése során a szulfonamid és etil-amin oldalláncokat tartalmazó DO3A származék ligandum (DO3A-SA, DO3A-AE 20. ábra) Gd(III)-komplexe ígéretesnek tűnt, mivel a szulfonamid és etilamin oldalláncok deprotonálódása és Gd(III)-ionhoz való koordinációja jelentős relaxitás csökkenést eredményez a két belső szférás vízmolekula ($q=2$) szulfonamid vagy amin csoportokkal való szubsztitúciója során a fiziológias pH tartományban (20. ábra).^[100,102]



20. ábra A H₃DO3A-SA és H₃DO3A-AE ligandumok szerkezete és a Gd(III)-komplexe az oldalláncok koordinációja/dekoordinációja okozta hidratáció változása

A Gd(DO3A-SA) és Gd(DO3A-AE) komplexek relaxitásának ígéretes pH-érzékenysége tette szükségessé a Ln^{3+} - és fontosabb endogén fémionokkal (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+}) képződő DO3A-SA és DO3A-AE komplexek fizikai-kémiai tulajdonságainak részletes vizsgálatát.^[P19,P20] Meghatároztuk az DO3A-SA, DO3A-AE és DO3A-DMAE ligandumok protonálódási állandóit, több két és három vegyértékű fémionnal (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+}

és Ln^{3+}) képződő komplexének stabilitási állandóját (0,1 M KCl, 25°C), a Ln(III)-komplexek képződési sebességét, a Gd(III)-komplexek kinetikai inertségét és relaxációs tulajdonságait, valamint Ln(III)-komplexek oldat fázisú szerkezeti sajátosságait.^[P19,P20]

A DO3A-SA, DO3A-AE, DO3A-DMAE, DO3A és DOTA ligandumokkal képződő Mg(II)-, Mn(II)-, Zn(II)- és Cu(II)-komplexek stabilitási állandói nagyon hasonlóak (13. táblázat). Ezzel szemben a Ca(II)- és Ln(III)-komplexek $\log K_{\text{ML}}$ értékeit lényegesen befolyásolja a DO3A származékok oldalláncában található donoratombok kémiai minősége. A $\text{Ca}(\text{DO3A-SA})^-$ és $\text{Ca}(\text{DO3A-AE})^-$ komplexek stabilitási állandói nagyon hasonlóak és lényegesen nagyobbak, mint a $\text{Ca}(\text{DO3A})^-$ és $\text{Ca}(\text{DO3A-DMAE})^-$ komplexek $\log K_{\text{ML}}$ értékei. Mind a négy Ca(II)-komplex stabilitási állandója 2 – 4 $\log K$ értékkel kisebb, mint a $\text{Ca}(\text{DOTA})^{2-}$ komplexé. A megfelelő Ln(III)-komplexek stabilitási állandói a következő sorrendben nőnek: $\text{Ln}(\text{DO3A}) \sim \text{Ln}(\text{DO3A-DMAE}) < \text{Ln}(\text{DO3A-SA}) < \text{Ln}(\text{DOTA})^-$.^[P19,P20]

Figyelembe véve a szabad ligandumok oldalláncában található szulfonamid ($\log K_2^{\text{H}}=11,02$), etil-amin ($\log K_3^{\text{H}}=8,80$) és etil-dimetil-amin ($\log K_3^{\text{H}}=8,72$) csoportok protonálódási állandóit, a Ln(III)-ionokkal kialakított kölcsönhatásaik következtében a szulfonamid csoport protonálódási állandója lényegesen jobban csökken ($\log K_{\text{LnHL}}=6,02 - 7,23$), mint az etil-amin ($\log K_{\text{LnHL}}=5,91 - 5,91$) és etil-dimetil-amin ($\log K_{\text{LnHL}}=7,73 - 8,21$) csoportokat tartalmazó Ln(DO3A-AE) és Ln(DO3A-DMAE) komplexek esetében. Ezeknek megfelelően a szulfonamid csoport deprotonálódása és koordinációja a Ln(III)-ionhoz jelentősebben hozzájárul a Ln(DO3A-SA) komplexek stabilitási állandójához, mint a Ln(DO3A-AE) és Ln(DO3A-DMAE) komplexek esetében. Meglepő módon a Mg(II)-, Ca(II)-, Mn(II)-, Zn(II)- és Cu(II)-komplexekben és a szabad ligandumokban a szulfonamid, etil-amin és etil-dimetil-amin oldalláncok protonálódását jellemző $\log K_{\text{MHL}}$ értékek nagyon hasonlóak, ami egyértelműen jelzi, hogy ezek a csoportok nem vagy csak nagyon gyengén vesznek részt az alkáliföldfém- és átmenetifém-ionok koordinációjában. A Ln(III)-komplexek stabilitási állandói a Ln(DOTA) komplexekhez hasonlóan a La(III)-tól a Gd(III)-ig nőnek, míg a sorozat második felében állandóak. Ezzel szemben a Ln(DO3A-SA) és Ln(DO3A-AE) komplexek szulfonamid és etil-amin oldalláncának protonálódását/deprotonálódását jellemző $\log K_{\text{LnHL}}$ értékeik a La(III)-tól a Gd(III)-ig csökkennek, majd a Lu(III)-ig nőnek,^[P19,P20] ami a Ln(III)-ionok koordinációs számának a lantanoida sorozaton belül bekövetkező csökkenésével értelmezhető.^[299] A Ln(DO3A-DMAE) komplexek $\log K_{\text{LnHL}}$ értékei a La(III)-tól a Lu(III)-ig csökkennek.^[P20]

13. táblázat. A DO3A-SA, DO3A-AE és DO3A-DMAE és DOTA ligandumok protonálódási állandói ($\log K_i^H$) és a Mg(II)-, Ca(II)-, Zn(II)-, Cu(II)-, Mn(II)- és a Ln(III)-komplexek stabilitási ($\log K_{ML}$) és protonálódási állandói ($\log K_{MHL}$) (25°C)

	DO3A-SA ^a	DO3A-AE ^b	DO3A-DMAE ^b	DO3A ^a	DOTA ^a
I	0.1 M KCl				
$\log K_1^H$	12,34(2)	12,49(2)	11,92(1)	11,99(2)	11,41(1)
$\log K_2^H$	11,02(2)	10,38(2)	9,84(2)	9,51(2)	9,83(1)
$\log K_3^H$	9,22(2)	8,80(2)	8,72(2)	4,30(2)	4,38(1)
$\log K_4^H$	4,43(2)	4,03(2)	4,25(2)	3,63(2)	4,63(1)
$\log K_5^H$	2,60(2)	1,70(3)	1,93(2)	1,84(2)	1,92(1)
$\log K_6^H$	1,52 (2)	–	–	–	1,58(1)
MgL	11,87(4)	–	–	11,64(3)	11,49(3)
MgHL	10,93(3)	–	–	–	–
CaL	13,68(3)	14,00(5)	12,68(1)	12,57(1)	16,11(1)
CaHL	10,64(2)	7,44(5)	8,72(1)	4,60(9)	3,66(6)
ZnL	21,79(2)	21,45(6)	20,09(5)	21,57(1)	20,21(1)
ZnHL	10,29(2)	7,48(3)	8,75(3)	3,47(1)	4,12(1)
CuL *	26,27(6)	25,36(4)	24,80(7)	25,75(7)	24,83(1), 22,00 ^c
CuHL	10,14(1)	7,35(3)	8,69(3)	3,65(2)	4,12(1), 4,10 ^c
MnL	20,10(5)	–	–	19,43(1)	19,44(3)
MnHL	10,30(1)	–	–	3,37(3)	3,96(4)
LaL	21,58(7)	20,23(3)	18,50(9)	18,63(3)	21,7 ^d
LaHL	7,23(5)	6,64(3)	8,21(3)	–	–
CeL	22,00(3)	–	–	–	23,4 ^d
CeHL	6,93(3)	–	–	–	–
NdL	22,56(9)	–	–	–	23,0 ^d
NdHL	6,65(5)	–	–	–	–
GdL	23,45(9)	22,40(6)	20,56(1)	21,56(8)	24,7 ^d
GdHL	6,16(2)	5,91(7)	7,98(4)	–	–
DyL	23,55(9)	–	–	–	24,8 ^d
DyHL	6,02(5)	–	–	–	–
ErL	23,58(9)	–	–	–	24,5 (Tm ³⁺) ^d
ErHL	6,23(5)	–	–	–	–
LuL	23,65(7)	22,09(4)	20,63(8)	21,44(8)	25,4 ^d
LuHL	6,97(2)	6,53(7)	7,73(3)	–	–

^a Ref. [P19], ^b Ref. [P20], ^c Ref. [P1], 0,15 M NaCl, 25°C, ^d Ref. [284], *spektrofotometria, 0,1 M NaCl, 25°C.

A Ln(III)-komplexek képződését jellemző peszudo-első rendű sebességi állandók (k_p) telítési görbe szerint nőnek a $[Ln^{3+}]$ függvényében,^[P19,P20] amely alapján megállapítottuk, hogy Ln(DO3A-SA), Ln(DO3A-AE) és Ln(DO3A-DMAE) komplexek képződése a Ln(DOTA)-

V. Eredmények és következtetések

komplexekhez hasonlóan (17. ábra, V.2.2 fejezet) protonált $*\text{Ln}(\text{H}_2\text{L})$ köztitermék képződésén keresztül játszódik le, amelyet a $*\text{Ln}(\text{H}_2\text{L})$ köztitermék sebességmeghatározó deprotonálódása és végtermékké történő átrendeződése követ.^[136,286,287] A protonált $*\text{Ln}(\text{H}_2\text{L})$ köztitermékek stabilitási állandóját és OH^- katalizált deprotonálódását jellemző k_{OH} sebességi állandókat a 14. táblázatban tüntettük fel.

14. táblázat A protonált $*\text{Ln}(\text{H}_2\text{L})$ köztitermékek stabilitási állandói ($\log K_{*\text{Ln}(\text{H}_2\text{L})}$) és a monoprotonált $*\text{Ln}(\text{HL})$ köztitermék OH^- katalizált deprotonálódását jellemző k_{OH} sebességi állandók (25°C, 0,1 M KCl)

$\log K_{*\text{Ln}(\text{H}_2\text{L})}$	Ce^{3+}	Eu^{3+}	Yb^{3+}
DO3A-SA^a	3,24 (2)	3,15 (2)	3,21 (1)
DO3A-AE^b	2,2 (1)	1,8 (1)	–
DO3A-DMAE^b	2,2 (1)	2,5 (1)	–
DOTA^c	4,4	4,3	4,2
BT-DO3A^d	2,4	2,5	2,43
DO3A^e	–	3,48	–
trans-DO2A^d	1,98	–	1,60
$k_{\text{OH}} (\text{s}^{-1})$	Ce^{3+}	Eu^{3+}	Yb^{3+}
DO3A-SA^a	$(3,6 \pm 0,1) \times 10^6$	$(2,7 \pm 0,1) \times 10^7$	$(6,2 \pm 0,2) \times 10^7$
DO3A-AE^b	$(1,4 \pm 0,1) \times 10^5$	$(1,7 \pm 0,2) \times 10^6$	–
DO3A-DMAE^b	$(6,5 \pm 0,1) \times 10^5$	$(1,8 \pm 0,1) \times 10^6$	–
DOTA^c	$3,5 \times 10^6$	$1,1 \times 10^7$	$4,1 \times 10^7$
BT-DO3A^d	$2,1 \times 10^6$	$4,8 \times 10^6$	$1,6 \times 10^7$
DO3A^e	–	$2,1 \times 10^7 (\text{Gd}^{3+})$	–
trans-DO2A^d	$2,8 \times 10^5$	–	$2,5 \times 10^5$

^a Ref. [P19], ^b Ref. [P20], ^c Ref. [136,286], 25°C, 1,0 M NaCl; ^d Ref. [287], 25°C, 1,0 M KCl; ^e Ref. [67], 25°C, 1,0 M NaCl

A protonált $*\text{Ln}(\text{H}_2\text{L})$ köztitermékek stabilitási állandói ($\log K_{*\text{Ln}(\text{H}_2\text{L})}$) alapján megállapítható, hogy a neutrális szulfonamid oldalláncot tartalmazó DO3A-SA ligandumokkal képződő köztitermékek stabilitása nagyon hasonló a $*\text{Gd}(\text{H}_2\text{DO3A})^{2+}$ köztitermék stabilitásához. Ezzel szemben a pH=4 – 6 tartományban protonált etil-amin és etil-dimetil-amin oldalláncot tartalmazó DO3A-AE és DO3A-DMAE ligandumokkal képződő $*\text{Ln}(\text{H}_2\text{L})$ köztitermékek stabilitása hasonló a $*\text{Ln}(\text{H}_2\text{BT-DO3A})^{2+}$ köztitermékekéhez és lényegesen kisebb, mint a megfelelő $*\text{Ln}(\text{H}_2\text{DO3A-SA})^{2+}$ és $*\text{Gd}(\text{H}_2\text{DO3A})^{2+}$ köztitermékeké, ami feltételezhetően a protonált etil-amin és etil-dimetil-amin csoportok és a Ln^{3+} ionok között kialakuló elektrosztatikus taszítással értelmezhető.^[P19,P20] A $\text{Ln}(\text{DO3A-SA})$ és $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$ komplexek képződését jellemző k_{OH} sebességi állandók nagyon hasonlóak, de lényegesen nagyobbak, mint a megfelelő $\text{Ln}(\text{DO3A-AE})$ és $\text{Ln}(\text{DO3A-DMAE})$ komplexek k_{OH} sebességi állandói, ami

szintén értelmezhető a $*Ln(H_2DO_3A-AE)^{2+}$ és $*Ln(H_2DO_3A-DMAE)^{2+}$ közttermékek kisebb stabilitásával és nagyobb protonálódási állandóival.^[P19,P20]

A Gd(DO3A-SA), Gd(DO3A-AE) és Gd(DO3A-DMAE) komplexek fémioncsere reakciója pH=3,2 – 5,2 tartományban kizárólag a komplexek lassú savkatalizált disszociációjával játszódik le ($k_1[H^+]$ és $k_2[H^+]^2$) protonált közttermékek képződésén keresztül. A kicserélő Cu^{2+} -ionok koncentrációja nem befolyásolja a Gd(III)-komplexek disszociációjának sebességét. A Gd(DO3A)-származékok fémioncsere reakcióit jellemző kinetikai paramétereket a 15. táblázatban tüntettük fel.^[P19,P20]

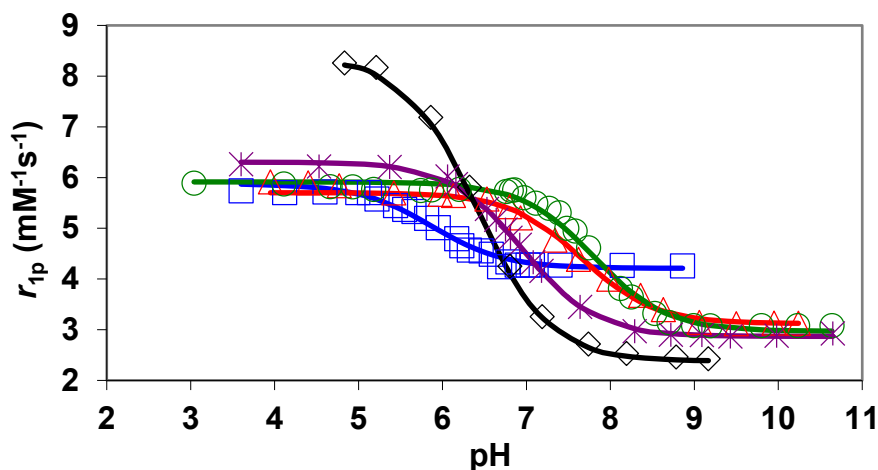
15. táblázat A Gd(DO3A-SA), Gd(DO3A-AE), Gd(DO3A-DMAE), Gd(DO3A) és Gd(DOTA) komplexek disszociációját jellemző egyensúlyi (K_{GdL}^H) és sebességi állandók (k_i), valamint a Gd(III)-komplexek disszociációjának sebessége (k_d) és felezési ideje ($t_{1/2}=\ln 2/k_d$) pH=7,4 és 25°C

	Gd(DO3A-SA) ^a	Gd(DO3A-AE) ^b	Gd(DO3A-DMAE) ^b	Gd(DO3A) ^a		Gd(DOTA) ^d	
I		0,1 M KCl		0,1 M KCl	1,0 M KCl ^c	0,15 M NaCl	
k_1 (M ⁻¹ s ⁻¹)	0,86±0,01	0,18±0,03	(4,3±0,3) ×10 ⁻²	(2,3±0,1) ×10 ⁻²	2,5×10 ⁻²	(1,8±0,1)×10 ⁻⁶	
k_2 (M ⁻¹ s ⁻¹)	–	(8,0±0,8) ×10 ²	–	–	–	–	
K_{GdL}^H	1,4×10 ⁶ (pH-pot)	8,1×10 ⁵ (pH-pot)	9,5×10 ⁷ (pH-pot)	–	115	14 ^e	
k_d (s ⁻¹) pH=7.4	3,4×10 ⁻⁸	6,9×10 ⁻⁹	1,7×10 ⁻⁹	9,2×10 ⁻¹⁰	1,0×10 ⁻⁹	7,3×10 ⁻¹⁴	
$t_{1/2}$ (óra) pH=7.4	5,6×10 ³	2,7×10 ⁴	1,1×10 ⁵	2,1×10 ⁵	1.9×10 ⁵	2,64×10 ⁹	

^a Ref. [P19], ^b Ref. [P20], ^c Ref.[300] ^d Ref. [P2], ^e Ref. [136]

A Gd(DOTA)⁻, Gd(DO3A) és származékaik savkatalizált disszociációjának első lépésében protonált $*Gd(HL)$ közttermék képződik feltételezhetően az oldallánc egyik karboxilát csoportjának protonálódásával. A protonált oldallánc és a gyűrű nitrogének között kialakuló protoncsere folyamatok gyűrű nitrogéneken protonált közttermék képződését eredményezhetik, ami a H⁺- és Gd(III)-ionok közötti elektrosztatikus taszítás hatására a Gd(III)-ion kiszabadulását eredményezheti a donatoratomok által határolt koordinációs üregből. A protonált oldallánc és a gyűrű nitrogének közötti protoncsere sokkal valószínűbb flexibilisebb makrociklusos Gd(III)-komplexek esetében (pl. Gd(DO3A))^[67,135,136,252,P19] A Gd(III)-komplexek savkatalizált disszociációját jellemző k_1 sebességi állandók a következő sorrendben

nőnek: $\text{Gd}(\text{DOTA}) < \text{Gd}(\text{DO3A}) < \text{Gd}(\text{DO3A-DMAE}) < \text{Gd}(\text{DO3A-AE}) < \text{Gd}(\text{DO3A-SA})$.
 [P19,P20] A $\text{Gd}(\text{DO3A-SA})$ és $\text{Gd}(\text{DO3A-AE})$ komplexek lényegesen gyorsabb savkatalizált disszociációja feltételezhetően az oldallánc és a gyűrű nitrogének közötti sokkal valószínűbb protontranszferrel értelmezhető, amelyben a protonált szulfonamid és etil-amin csoportok is részt vehetnek. A $\text{Gd}(\text{DO3A-DMAE})$ lassabb savkatalizált disszociációját az etil-dimetil-amin csoport nagyobb bázicitásával és ennek megfelelően a gyűrű nitrogénekkel kialakuló lassabb protoncsere folyamatokkal lehet értelmezni. A $\text{Gd}(\text{DO3A-SA})$, $\text{Gd}(\text{DO3A-AE})$ és $\text{Gd}(\text{DO3A-DMAE})$ komplexek disszociációját jellemző felezési idők sokkal rövidebbek, mint a $\text{Gd}(\text{DOTA})$ és $\text{Gd}(\text{DO3A})$ komplexek $t_{1/2}$ értékei (15. táblázat). Ugyanakkor a vizsgált $\text{Gd}(\text{DO3A})$ -származékok felezési ideje lényegesen meghaladja a klinikai gyakorlatban MRI kontrasztanyagként alkalmazott $\text{Gd}(\text{DTPA-BMA})$ és $\text{Gd}(\text{DTPA})^{2-}$ komplexek disszociációját jellemző felezési időket ($\text{Gd}(\text{DTPA-BMA})$: $t_{1/2}=50$ h, $\text{Gd}(\text{DTPA})$: $t_{1/2}=305$ h). [P2,P4]



21. ábra A $\text{Gd}(\text{DO3A-SA})$ (\diamond), $\text{Gd}(\text{DO3A-AE})$ (\square), $\text{Gd}(\text{DO3A-MAE})$ (\triangle), $\text{Gd}(\text{DO3A-DMAE})$ (\circ) és $\text{Gd}(\text{DO3A-MEM-AE})$ ($*$) komplexek relaxivitása (r_{1p}) a pH függvényében ($[\text{GdL}]=1,0$ mM, 0,5 T, 298K, 0,15 M NaCl). Ref. [P19,P20]

A $\text{Gd}(\text{DO3A})$ -származékok relaxitásának pH függése a 21. ábrán látható, míg a $\text{Gd}(\text{III})$ -komplexek relaxációs és cserefolyamatait jellemző fontosabb fizikai-kémiai paramétereket a 16. táblázatban tüntettük fel. A $\text{Gd}(\text{III})$ -komplexek relaxitásának pH függése alapján az r_{1p} értékek csökkennek a fiziológiailag fontos pH tartományban (pH=5 – 8, 21. ábra). A Δr_{1p} értékek a következő sorrendben nőnek: $\text{Gd}(\text{DO3A-AE}) < \text{Gd}(\text{DO3A-MAE}) \sim \text{Gd}(\text{DO3A-DMAE}) < \text{Gd}(\text{DO3A-MEM-AE}) < \text{Gd}(\text{DO3A-SA})$. [P19,P20] A $\text{Gd}(\text{III})$ -komplexek relaxitásának a pH növekedés hatására bekövetkező csökkenését a belső szférás vízmolekulák számának csökkenése eredményezi (csökken a belső szférás hozzájárulás) az oldalláncban található szulfonamid és etil-amin csoportok $\text{Gd}(\text{III})$ -ionhoz való koordinációja miatt. A

Gd(III)-komplexek relaxivitásában bekövetkező változást befolyásolhatja az oldalláncban található donoratomok bázicitása és a koordinálódó funkciók csoportok térkitöltése. A Δr_{lp} értékek alapján a viszonylag kisebb méretű etil-amin csoport koordinációja csak egy belső szférás vízmolekula helyettesítését eredményezi a Gd(DO3A-AE) esetében. Ezzel szemben a nagyobb térkitöltésű szulfonamid, etil-metil-amin, etil-dimetil-amin és *N*-metoxi-etil-metil-amin csoportok koordinációja mindkét vízmolekulát helyettesíti a Gd(III)-ion belső szférájában a Gd(DO3A-SA), Gd(DO3A-MAE), Gd(DO3A-DMAE) és Gd(DO3A-MEM-AE) komplexek esetében.^[P19,P20]

16. táblázat A Gd(DO3A-SA) és Gd(DO3A-AE), Gd(DO3A-MAE), Gd(DO3A-DMAE) és Gd(DO3A-MEMAE) komplexek relaxációs folyamatait jellemző fontosabb fizikai-kémiai paraméterek

	Gd(DO3A-SA) ^{a,b}		Gd(DO3A-AE) ^c		Gd(DO3A-MAE) ^c		Gd(DO3A-DMAE) ^c		Gd(DO3A-MEM-AE) ^c		Gd(DO3A) ^d
$^{20}r_{lp}^{298}$ / mM ⁻¹ s ⁻¹	8,2 → 2,4		5,7 → 4,3		5,9 → 3,1		5,9 → 3,0		6,3 → 2,9		6,0
pH	4.0	10	4.5	7.5	5,0	9,5	5,0	9,5	5,0	9,5	7,4
q^e	1,7	0,3	1,4	1,0	1,3	0,4	1,3	0,4	1,3	0,4	1,7
k_{ex}^{298} / 10 ⁶ (s ⁻¹) ^f	–		8,3±	1.8±	0,65±	4,9±	0,72±	8,1±	0,68±	13,4	6,2
τ_R^{298} / ps ^g	–		84±2	64±2	115±2	66±2	107±2	69±4	120±2	72±4	66

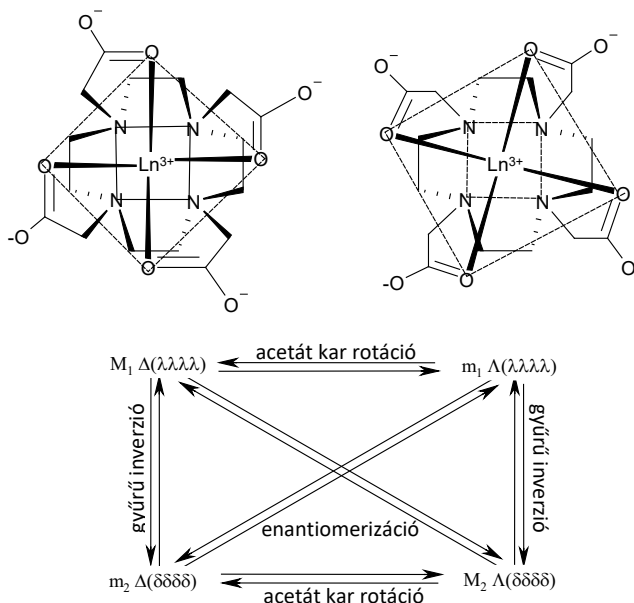
^a Ref. [102], ^b Ref. [P19], ^c Ref. [P20], ^d Ref. [45], ^e Eu(III)-komplexek lumineszcencia élettartam mérések alapján számított belső szférás vízmolekuláinak száma, ^f k_{ex}^{298} ezen vízmolekulák 298 K-en mért cseresebessége, ^g τ_R^{298} a Gd^{III}-komplex 298 K számított rotációs korrelációs ideje

A belső szférás vízmolekulák számában bekövetkező változást az analóg Eu(III)-komplexek savas és bázikus pH-n végzett lumineszcencia élettartam vizsgálataival is alátámasztottuk (16. táblázat). A Gd(III)-komplexek rotációs korrelációs ideje (τ_R) bázikus körülmények között kis mértékben nő az oldallánc méretének növekedésével és jó egyezést mutat a Gd(DO3A) komplex τ_R értékével. Ezzel szemben savas tartományban a Gd(DO3A-AE)-származékok rotációs korrelációs ideje nagyobb, mint bázikus körülmények között, ami a protonált amino csoport hidratációjával, illetve a Gd(III)-komplexek kevésbé kompakt szerkezetével és ennek megfelelően nagyobb térfogatával értelmezhető. A Gd(DO3A-AE)-komplexek ¹⁷O NMR spektroszkópiás vizsgálatainak eredményei alapján megállapítható, hogy bázikus pH tartományban ($q=1$ részecskék dominánsak) a belső szférás vízmolekula cserefolyamatait jellemző sebességi állandók (k_{ex}^{298}) nőnek az etil-amin oldalláncon található szubsztituensek méretével és az amino csoport bázicitásával. A bázikusabb és nagyobb méretű

szubsztituenseket tartalmazó amino csoport koordinációja elektrosztatikus és sztérikus hatásokon keresztül labilizálják a Gd(III) – OH₂ kölcsönhatást a Gd(III)-komplexek nagyobb k_{ex}^{298} értékeit eredményezve. Hasonló jelenséget figyeltek meg a Gd(DO3A)-tribenzil-amid és Gd(DO3A-Me)-tribenzil-amid komplexek esetében, ahol a tercier amino gyűrű nitrogén tartalmazó Gd(DO3A-Me)-tribenzil-amid komplex vízcsere sebessége több, mint 2,5-szerese a nem szubsztituált gyűrű nitrogénnel rendelkező Gd(DO3A)-tribenzil-amid komplexének.^[277] Savas pH-n (pH≤5) a Gd(DO3A-MAE), Gd(DO3A-DMAE) és Gd(DO3A-MEMAE) komplexek vízcsere sebessége a klasszikus $q=2$ Gd(III)-komplexekhez (pl. Gd(DO3A)) mérten kicsi, ami feltételezhetően a belső szférás vízmolekulák és az oldalláncok protonált tercier amino csoportja között kialakuló hidrogén kötésekkel értelmezhető.^[P20] A Gd(DO3A-MAE), Gd(DO3A-DMAE) és Gd(DO3A-MEMAE) komplexek pH≤5 értékeknél mért lassú vízcsere folyamatait a relaxitás értékek hőmérséklet függésének vizsgálatai is alátámasztották.^[P20] Meglepő módon a Gd(DO3A-AE) komplex pH=4,5 mért vízcsere sebessége összemérhető a Gd(DO3A) komplex k_{ex}^{298} értékével, ami valószínűleg nagyobb vízcsere sebességgel rendelkező isomer domináns előfordulásával értelmezhető. Az Eu(DO3A-AE)-származékok lumineszcencia élettartam vizsgálatai alapján a belső szférás vízmolekulák átlagos száma közelítőleg 1,3 pH≤5 értékeknél (16. táblázat), amit a kilences ($q=2$) és nyolcas ($q=1$) koordinációval jellemezhető izomerek együttes előfordulásával lehet értelmezni. Ezzel szemben nagyobb pH értékeknél (pH≥7,5) az Eu(DO3A-MAE), Eu(DO3A-DMAE) és Eu(DO3A-MEMAE) komplexek átlagos belső szférás vízmolekula száma $q=0,4$, amit szintén a kilences ($q=1$) és nyolcas ($q=0$) koordinációval jellemezhető izomerek együttes jelenléte okozhat. A vizsgált Eu(III)-komplexekkel ellentétben a Eu(DO3A-AE) komplex pH=7,5-án meghatározott belső szférás vízmolekuláinak száma $q=1$.^[P20]

A különböző hidratáltságú izomerek oldatfázisú szerkezeti sajátosságait az Eu(DO3A-AE)-származékok változtatott hőmérsékletű ¹H és ¹³C NMR spektroszkópiás vizsgálataival tanulmányoztuk.^[P20] A Ln(DO3A) származékok szerkezete valószínűleg nagyon hasonló a Ln(DOTA)⁻ komplexekéhez, amelyet részletesen tanulmányoztak oldatfázisban multinukleáris NMR spektroszkópiás módszerekkel és szilárd fázisban röntgendiffrakciós vizsgálatokkal.^[301–305] A Ln(DOTA)⁻ komplexekben a Ln(III)-ion a négy gyűrű nitrogén és négy karboxilát oxigén által határolt síkok között helyezkedik el valamelyest közelebb a karboxilát oxigénekhez, amikor a makrociklus etilén csoportjai (óra járásának megfelelő: λλλλ; óra járásával ellentétes: δδδδ) és az oldalláncok helicitásának (óra járásának megfelelő: Λ és óra járásával ellentétes: Δ) megfelelően különböző diasztereomereket képezhetnek. Az összes lehetséges konformert

figyelembe véve a $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$ komplexek négy diasztereomerje (két enantiomer pár) képződhet oldatfázisban ($(\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda))$ és $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$; $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ és $\Lambda(\delta\delta\delta\delta)$, 22. ábra).



22. ábra Az M (SAP) és az m (TSAP) szerkezetű $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$ komplexek sematikus ábrája és a $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$ komplexek izomerizációs folyamatai oldat fázisban (q =belső szférás vízmolekulák száma)

Ennek megfelelően a $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$ komplexek ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumaiban két jelcsoport található az eltérő szerkezetű diasztereomerek jelenlétének köszönhetően. Az említett négy diasztereomer közül oldat és szilárd fázisban dominánsan csak két diasztereomer (M és m , 22. ábra) fordul elő, amelyekben a gyűrű etilén csoportjainak konformációja megegyezik, de a karboxilát karok orientációja eltérő.^[304] A két diasztereomer a négy gyűrű nitrogén és a négy karboxilát oxigén által határolt síkok egymáshoz viszonyított helyzetében tér el egymástól. A M_1 ($\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$) izomer négyzetes antiprizmás (SAP) szerkezettel jellemezhető és a két sík csavarodási szöge kb. 40° , míg a másik izomer (m_1 , $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$) csavart négyzetes antiprizmás szerkezetű (TSAP) és a síkok kb. -20° -kal vannak elcsavarodva egymáshoz viszonyítva. Oldat fázisban a $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$ különböző konformációs izomerei átalakulhatnak egymásba egyrészt a makrociklus inverziójával ($(\lambda\lambda\lambda\lambda) \rightleftharpoons (\delta\delta\delta\delta)$), másrészt az acetát karok rotációjával ($\Lambda \rightleftharpoons \Delta$).^[304]

A részletes multinukleáris NMR spektroszkópiás vizsgálatok rámutattak, hogy a különböző izomerek relatív populációját jelentősen befolyásolhatja a központi fémionok mérete.^[304] Az $\text{Eu}(\text{DOTA})^-$ egyik acetát csoportjának etil-amin csoporttal való helyettesítése az $\text{Eu}(\text{III})$ -komplexek szimmetriájának csökkenését ($C_4 \rightarrow C_1$) és flexibilitásuk növekedését eredményezi az etil-amin csoport acetát oldallánchoz viszonyított kisebb merevségének köszönhetően. Az

Eu(DO3A-AE) és Eu(DO3A-MAE) komplexek ^1H NMR spektrumában pH=10 és 270, 280 és 290 K esetén egy jelcsoport található, ami egyetlen isomer dominanciájával értelmezhető.^[P20] Az axiális gyűrű protonok jelei az Eu(DO3A-AE) és Eu(DO3A-MAE) komplexek esetében rendre 24,7, 13,3, 13,3 és 12,1 ppm-nél, valamint 33,9, 32,8, 31,0 és 23,1 ppm-nél találhatóak, amelyek megfelelnek az Eu(DOTA)⁻ komplex m (TSAP) és M (SAP) izomerekben található axiális protonok kémiai eltolódásának.^[301] Így megállapítható, hogy az etil-amin és etil-metil amin oldalláncot tartalmazó Eu(DO3A-AE) és Eu(DO3A-MAE) komplexek négyzetes antiprizmás és csavart négyzetes antiprizmás szerkezetű domináns izomere képződik az amino csoport deprotonálódásával és Eu(III)-ionhoz való koordinációjával.^[P20] Ezzel szemben az Eu(DO3A-DMAE) komplex ^1H NMR spektrumában mindkét izomerhez rendelhető axiális gyűrű protonok jele megtalálható (SAP: 38,5, 36,4, 31,7 és 28,0 ppm, TSAP: 19,9, 19,1, 18,1 and 16,8 ppm). A különböző izomerekhez tartozó axiális gyűrű protonok integráljai alapján az Eu(DO3A-DMAE) komplex SAP és TSAP izomerjeinek relatív aránya 68:32.^[P20]

A Ln(DO3A-SA) komplexek oldatfázisú szerkezetét és dinamikai folyamatait pH=10 esetén multinukleáris 1D és 2D NMR spektroszkópiás módszerekkel 270 – 353 K hőmérséklet tartományban tanulmányoztuk (Ln(III)=La(III), Eu(III), Y(III) és Lu(III)). Az említett körülmények között mindegyik Ln(DO3A-SA) komplexben a szulfonamid csoport deprotonált és koordinált a központi Ln(III)-ionhoz. A 270K-en felvett ^1H NMR spektrumok alapján a La(DO3A-SA) komplex közel 100%-ban m₁ (TSAP) isomer formájában található oldatfázisban. Ezzel szemben az Eu(III)-, Y(III)- és Lu(DO3A-SA)-komplexek esetében mindkét M és m diasztereomerek képződnek, amelyek aránya (M:m) 86:14; 93:7 és 93:7.^[P19] A La(III)-, Eu(III)- és Lu(DOTA) komplexek esetében az M és m diasztereomerek aránya 0:100; 50:50 és 82:18.^[304] Figyelembe véve a különböző diasztereomerek relatív populációját, a M és m izomerek közötti szabadenergia különbség (ΔE) 3,98, 5,54 és 6,02 kJ·mol⁻¹ az Eu(III)-, Y(III)- és Lu(DO3A-SA) komplexekre vonatkozóan. Ezek alapján megállapítható, hogy a nagyobb méretű Ln(III)-ionok esetében a m₁ szerkezetű izomerek képződése preferált folyamat, míg a kisebb méretű Ln(III)-ionok főleg M geometriájú izomereket alakítanak ki az oldalláncok csavarodási szögének és orientációjának változtatásával a fémion méretének megfelelő optimális koordinációs üreget kialakítva. A Ln(DO3A-SA) komplexekben az acetát karok rotációját változtatott hőmérsékletű ^{13}C NMR spektroszkópiás módszerrel vizsgáltuk. A 4 és 10 gyűrű nitrogének karboxilát csoportjaihoz tartozó karbonil ^{13}C NMR jeleinek teljes jel-alak analízisével meghatároztuk a Ln(DO3A-SA) komplexek acetát csoportjainak rotációját jellemző sebességi állandókat és aktiválási paramétereket (17. táblázat).

17. táblázat A Ln(DO3A-SA) komplexek acetát csoportjainak rotációját jellemző sebességi állandók és aktiválási paraméterek. (Ln=La, Eu Y and Lu)

	La(DO3A-SA) ^a	Y (DO3A-SA) ^a	Lu(DO3A-SA) ^a
ΔH^\ddagger /kJ·mol ⁻¹	62±1	59±3	60±2
ΔS^\ddagger /J·mol ⁻¹ K ⁻¹	12±2	17±2	27±3
ΔG^\ddagger_{298} /kJ·mol ⁻¹	59±1	53±1	52±1
ΔG^\ddagger_{321} /kJ·mol ⁻¹	58±1	53±1	51±1
k_{ex}^{298} /s ⁻¹	253±3	(2,1±0,2)×10 ³	(4,4±0,4)×10 ³

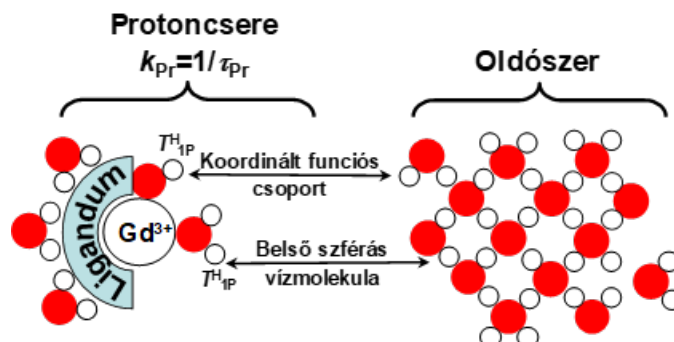
^aRef.^[P19]; Eu(DO3A-SA): $\Delta G^\ddagger_{333}=56$ kJ·mol⁻¹ (a 4 és 10 gyűrű nitrogének acetát csoportjaihoz tartozó karbonil ¹³C NMR jelek koaleszcenciájából számított aktiválási szabadenergia); Eu(DOTA): $\Delta G^\ddagger_{321}=63.6$ kJ·mol⁻¹ Ref. ^[306]

A különböző Ln(DO3A-SA) komplexek acetát csoportjainak rotációját jellemző aktiválási paraméterek alapján megállapítható, hogy a karok rotációját nagyon hasonló entalpia, de lényegesen eltérő entrópia értékek jellemzik.^[P19] A Ln(DO3A-SA) komplexek acetát karjainak rotációjához rendelhető ΔS^\ddagger értékek nőnek a Ln(III)-ion méretének csökkenésével. A 17. táblázatban felüntetett aktiválási paraméterek alapján a Ln(III)-ion méretének csökkenésével (és a M izomer populációjának növekedésével) a Ln(DO3A-SA) komplexek acetát karjainak rotációját jellemző sebességi állandók (k_{ex}^{298}) nőnek, míg a szabad energia értékek (ΔG^\ddagger_{298}) csökkennek, ami egyértelműen a folyamatot jellemző ΔS^\ddagger értékek növekedéséhez rendelhető. A Ln(DOTA)⁻ és Ln(DO3A-SA) komplexek acetát karjainak rotációját jellemző aktiválási szabadenergia értékek (ΔG^\ddagger_{321} , 17. táblázat) összehasonlítása alapján megállapítható, hogy a DOTA egyik acetát csoportjának szulfonamid csoporttal való helyettesítése lényegesen lecsökkenti a Ln(III)-ion körül kialakuló koordinációs üreg merevségét a szulfonamid oldallánc etilén csoportjának flexibilitása miatt.^[P19]

V.3 Újtípusú, protoncserén alapuló nagy relaxivitású Gd(III)-komplexek tervezése, előállítása és vizsgálata

Nagy relaxivitású Gd(III)-komplexek előállítása és fejlesztése során jellemzően a belső és külső szférás vízcsere folyamatokat befolyásoló tényezők optimalizálására törekedtek. Ugyanakkor, az utóbbi években végzett vizsgálataink szerint az oldószer vízprotonok relaxációs sebességének növeléséhez nem feltétlenül szükségesek a Gd(III)-komplexek külső és belső koordinációs szférájában található vízmolekulák és az oldószer közötti molekuláris cserefolyamatok. A Gd(III)-komplexeknek az oldószer vízprotonokra gyakorolt paramágneses hatását egyszerű protoncsere folyamatok is közvetíthetik egyrészt a belső szférás vízmolekula protonok, másrészt a Gd(III)-ion kelátképzőjeként alkalmazott ligandumok koordinálódó funkciós csoportjain található labilis proton/ok és oldószer vízmolekulák közötti protoncsere folyamatokon keresztül (r_1^{pr} , 26. egyenlet).^[P21,P27] A Gd(III)-komplexek belső szférás

víz molekula protonok és a koordinálódó funkció csoportokon található labilis proton/ok oldószer vízmolekulákkal lehetséges protoncsere folyamatait a 23. ábrán tüntettük fel.



23. ábra A Gd(III)-komplexek protoncsere folyamatokon keresztül történő relaxációs sebesség növelő hatása

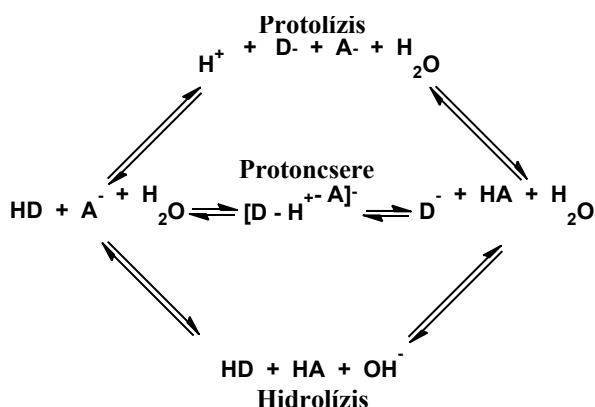
Figyelembe véve a protoncsere folyamatok hozzájárulását (r_1^{pr}), a Gd(III)-komplexek oldószer vízprotonok relaxációs sebességére gyakorolt hatása (r_{1p}) a 26. egyenlettel adható meg:

$$r_{1p} = r_{1p}^{is} + r_{1p}^{os} + r_{1p}^{ss} + r_{1p}^{pr} \quad (26)$$

A Swift-Connick egyenletet figyelembe véve^[30] a protoncsere folyamatoknak a Gd(III)-komplexek relaxivitásához való hozzájárulása (r_1^{pr}) a 27. egyenlettel fejezhető ki.

$$r_1^{pr} = 9 \times 10^{-6} \frac{N}{T_{1p}^H + \tau_p} \quad (27)$$

ahol a N , T_{1p}^H és τ_p a koordinált ligandum(ok) cserefolyamatokban résztvevő protonjai száma, ezek longitudinális relaxációs ideje és átlagos élettartama a komplex belső szférájában. A protoncsere folyamatok általában konjugált sav-bázis párok között játszódnak le vizes oldatokban (24. ábra).



24. ábra A protoncsere folyamatok vizes oldatokban (A: akceptor; D: donor)

A protoncsere folyamatok általános mechanizmusának megfelelően ($[D - H^+ - A]$) adduktum képződik a proton donor (HD) és proton akceptor (A) között hidrogén kötésen/kötéseken

keresztül. A hidrogén kötéses adduktum képződésére „steady-state” körülményeket feltételezve a protoncsere folyamat sebessége (k) az alábbi egyenlettel adható meg.^[307]

$$k = k_0 \left(1 + 10^{\text{p}K_{\text{Donor}} - \text{p}K_{\text{Acceptor}}} \right)^{-1} \quad (28)$$

ahol $k=k_+$ ha HD a proton donor, $k=k_-$ ha D⁻ a proton akceptor, míg a k_0 a diffúzió kontrollált ideális protoncsere folyamatok sebességi állandója. $\text{p}K_{\text{Donor}}$ és $\text{p}K_{\text{Acceptor}}$ a proton donor és akceptor protonálódási állandója. A 28. egyenletnek megfelelően a konjugált sav-bázis párok közötti protoncsere folyamatok sebességét lényegesen befolyásolja a proton donor és akceptor bázicitásának különbsége: $\Delta\text{p}K = \text{p}K_{\text{Donor}} - \text{p}K_{\text{Acceptor}}$. $\Delta\text{p}K=0$ esetében a protoncsere folyamat sebessége (k) fele a diffúzió kontrollált cserereakció sebességének ($k_0/2$), mivel a hidrogén kötéses adduktum ($[D - H^+ - A]$) átalakulása azonos valószínűséggel játszódik le mindkét irányban ($k_+=k_-$). Abban az esetben, ha az akceptor proton affinitása lényegesen nagyobb ($\Delta\text{p}K \leq -1$), vagy a proton donor bázicitása jelentősen meghaladja az akceptorét ($\Delta\text{p}K \leq 1$) a proton transzfer határértékének megfelelő sebességgel játszódik le az előre és a visszafele irányú folyamatokban ($k_+=k_0$; $k_-=k_0$). Mivel a protoncsere folyamatok állandó pH értéken játszódnak le ($d[\text{H}^+]/dt \sim 0$; $d[\text{OH}^-]/dt \sim 0$), a folyamat irányának megfelelően a donor és az akceptor víz részvételével lejátszódó gyors protonálódása/deprotonálódása követ a vízmolekula amfoter sajátságainak köszönhetően. Ezek a folyamatok a proton donor és akceptor vízmolekulákkal hidrogén kötéseken keresztül kialakított adduktumok képződésével játszódnak le. A proton transzfer lejátszódhat víz-, sav- és bázis-katalizált folyamatokon keresztül a cserében résztvevő proton/ok paramágneses relaxációjával párhuzamosan (27. egyenlet).^[P27] Figyelembe véve a lehetséges reakcióutakat, a protoncsere folyamatok sebessége a víz és a különböző konjugált sav-bázis párok által sav és bázis katalizált reakciók sebességének összegeként adódik:

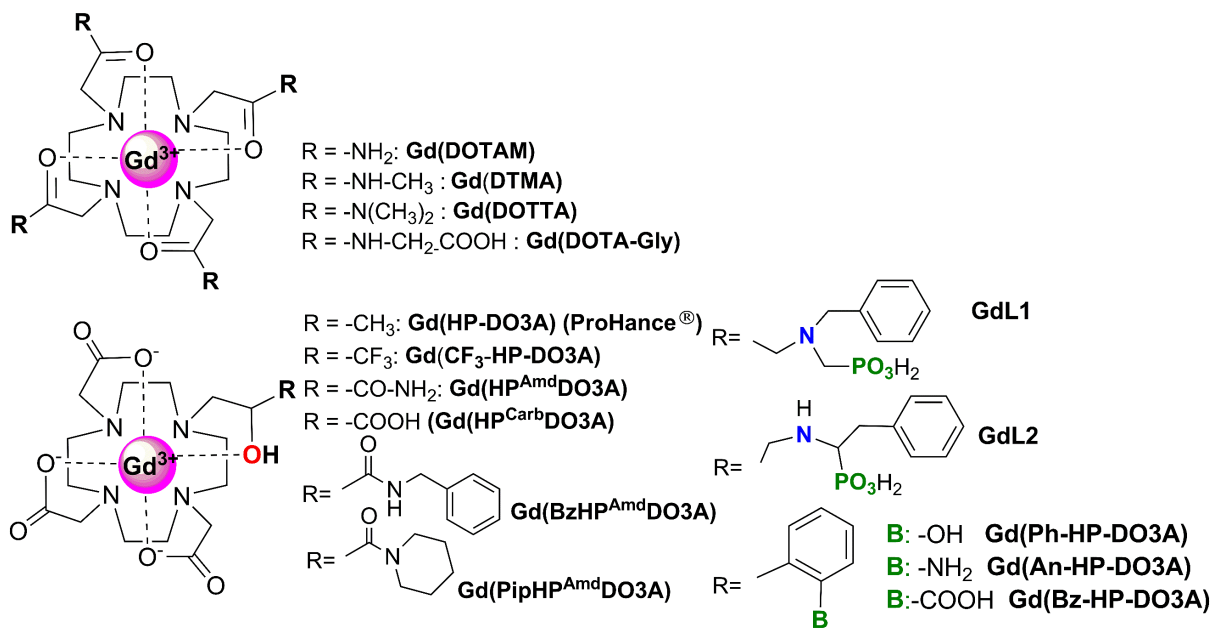
$$\tau_p = \frac{1}{k_p} = (k_{\text{H}_2\text{O}}[\text{H}_2\text{O}] + \sum_{j=1}^M k_{\text{H}j} [\text{Sav}] + \sum_{j=1}^M k_{\text{OH}j} [\text{Bázis}])^{-1} \quad (29)$$

ahol $k_{\text{H}_2\text{O}}$, $k_{\text{H}j}$ és $k_{\text{OH}j}$ a víz és az adott sav (j), illetve bázis (j) által katalizált reakciókat jellemző sebességi állandók. Figyelembe véve a k_0 diffúzió kontrollált folyamatot jellemző sebességi állandót, a proton donor és akceptor, valamint a víz protonálódási és deprotonálódási állandóit, a $k_{\text{H}_2\text{O}}$, $k_{\text{H}j}$ és $k_{\text{OH}j}$ sebességi állandók a 28. egyenlet segítségével számíthatók. Erős savak és bázisok esetében (pl. HCl, HNO₃, NaOH, KOH, stb.), a $k_{\text{H}j}[\text{Sav}]$ és $k_{\text{OH}j}[\text{Bázis}]$ tagok a 29. egyenletben megadhatóak $k_{\text{H}}[\text{H}^+]$ és $k_{\text{OH}}[\text{OH}^-]$ formákban, ahol $[\text{H}^+]$ és $[\text{OH}^-]$ számítható a pH és az adott körülményekre jellemző víziószorzat ($\text{p}K_w$) felhasználásával.^[P27] A 29. egyenlet értelmében a különböző reakcióutak protoncseréhez történő hozzájárulását lényegesen

befolyásolja a különböző konjugált sav-bázis párok koncentrációja. Mivel a konjugált párok savi és bázikus formájának relatív koncentrációja függ a pH-tól, a savi és bázikus forma protoncsere sebességéhez való hozzájárulása meghatározható a Gd(III)-komplexek relaxivitásának pH, [Sav] és [Bázis] függése alapján a 27. és 29. egyenleteket felhasználva. Azonban a proton/ok víz, mint Brønsted sav és bázis által katalizált cserefolyamatai általában nagyon lassú folyamatok és hozzájárulásuk a protoncsere sebességéhez elhanyagolható (k_{H_2O} sebességi állandó a Gd(III)-komplexek relaxivitásának mérése alapján általában nem meghatározható).^[P27]

V.3.1 Belső szférás vízmolekula protonok cserefolyamatai

A Gd(III)-komplexekben található labilis protonok oldószer vízmolekulákkal kialakuló cserefolyamatai hozzájárulhatnak a relaxációs sebesség növeléséhez, amikor távolságuk a Gd(III)-iontól kisebb, mint 4 \AA .^[308] Különböző Gd(III)-komplexek egykristály szerkezetvizsgálatai alapján a belső szférás vízprotonok Gd(III)-iontól mért távolsága $r_{GdH} = 3,1 \text{ \AA}$.^[12] Mivel a belső szférás vízmolekula cseresebessége a protoncsere folyamatok alsó határa, így a belső szférás vízprotonok cserefolyamatai olyan Gd(III)-komplexek esetében tanulmányozhatóak, amelyekben a vízcsere nagyon lassú. A Gd(III)-ion DOTA-tetraamid ligandumokkal (25. ábra) képződő komplexei (pl. [Gd(DOTAM)(H₂O)]) belső szférájában található vízmolekulák nagyon lassú cserefolyamatokban vesznek részt az oldószer vízmolekulákkal ($\tau_M = 3 - 23 \text{ \mu s}$).^[308-310, T34]



25. ábra. A Gd(DOTA)-tetraamid és Gd(HP-DO3A) komplexek és származékaik szerkezete

18. táblázat. Gd(DOTA)-tetraamid komplexek egyensúlyi, kinetikai és relaxációs paramétereit (20 MHz, 298 K)

	pK (H ₂ O ^{is}) ^c	τ_M^{is} (μ s)	T_{1P}^H (μ s)	k_H (s ⁻¹)	k_{OH} (s ⁻¹)
Gd(DOTAM) ^a	7,90	19	5,5	$3,6 \times 10^6$	$1,5 \times 10^{12}$
Gd(DTMA) ^b	7,90	17	5,5	$3,4 \times 10^6$	$1,3 \times 10^{11}$
Gd(DOTTA) ^b	–	7,8	5,5	$1,8 \times 10^6$	$6,2 \times 10^9$

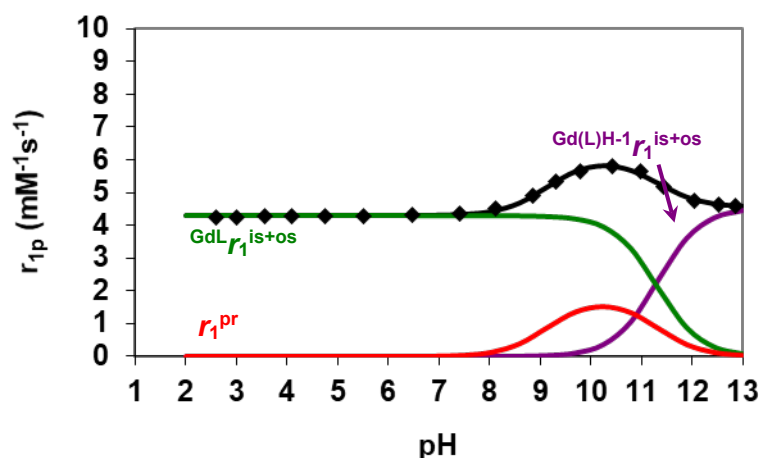
^a Ref. [309], ^b Ref. [310]; ^c 0,1 M Me₄NNO₃, 25°C.

A Gd(DOTA)-tetraamid komplexek relaxivitása kicsi ($r_{1p}=2,0 - 3,0 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$, pH=7.4, 298 K), amely döntően külső szférás folyamatok hozzájárulásából adódik a lassú vízcseré miatt. Azonban az r_{1p} értékek mindegyik Gd(DOTA)-tetraamid komplex esetében pH<2 és pH>8 esetén jelentősen nőnek, ami a belső szférás vízmolekula protonok H⁺ és OH⁻ ionok által katalizált cserefolyamataihoz rendelhető.^[308-310] Hasonló viselkedést figyeltek meg a [Gd(DOTAGly)(H₂O)]⁻ komplex esetében pH<4 és pH>9 tartományokban.^[T34] A Gd(DOTA)-tetraamid komplexek belső szférás vízmolekuláinak protonálódását/deprotonálódást jellemző egyensúlyi állandók (pK, 18. táblázat) lényegesen kisebbek, mint az oldószer vízmolekuláké, ami a Gd(III)-ion és a koordinált vízmolekula között kialakuló erős kölcsönhatással értelmezhető ([Gd(DOTAM)(H₂O)]⁻: $\log K_{GdLH-1}=7,90$, 0.1 M Me₄NNO₃, 25°C; [Gd(DOTAGly)(H₂O)]⁻: $\log K_{GdLH-1}=9,61$, 1,0 M KCl, 25°C; H₂O: $\log K_{OH}=15,59$, 0,15 M NaCl, 25°C).^[309,311,T34,P21] A Gd(DOTA)-tetraamid komplexekben a Gd(III)-ion és a belső szférás vízmolekula között kialakuló erős kölcsönhatásnak köszönhetően jelentősen megnő a vízmolekula polarizáltsága és a protonok savassága, ami lehetővé teszi H⁺ és OH⁻ ionok által katalizált cserefolyamatokban való részvételüket a Gd(III)-komplex relaxitásának növekedését eredményezve enyhén savas és lúgos tartományban. A [Gd(DOTA)(H₂O)]⁻ komplex relaxivitása pH független a belső szférás vízmolekula viszonylag gyors cserefolyamatainak köszönhetően ($\tau_M=244 \text{ ns}$, 298 K).^[312] Ugyanakkor a [Gd(DOTA)(H₂O)]⁻ komplexben az alacsonyabb hőmérséklet (273 K) a vízcseréfolyamatok lassulását eredményezi. Ennek köszönhetően a belső szférás vízmolekula H⁺ és OH⁻ katalizált protoncsere folyamatainak a [Gd(DOTA)(H₂O)]⁻ komplex relaxitáshoz való hozzájárulását ki tudták mutatni savas és lúgos tartományban alacsony (273 K) hőmérsékleten.^[308]

V.3.2 A koordinált alkoholos -OH csoportokon található protonok cserefolyamatai

A Gd(III)-komplexekben koordinált ligandumok -OH csoportjainak (23. és 25. ábra) protonjai is részt vehetnek cserefolyamatokban az oldószer vízmolekulák protonjaival.^[P21,P27] A klinikai

gyakorlatban alkalmazott makrociklusos Gd(III)-komplexek közül a Gd(HP-DO3A) (ProHance) szintén tartalmaz labilis protonokat hordozó koordinált -OH csoportot (25 ábra). A Gd(HP-DO3A) komplex relaxivitása a pH függvényében a 26. ábrán látható.



26. ábra A Gd(HP-DO3A) relaxivitása a pH függvényében. A Gd(HP-DO3A) protoncsere (r_{1pr}), belső és külső szférás (r_{1is+os}) folyamataik hozzájárulása a relaxivításhoz ($[GdL]=1,0$ mM, 20 MHz, 0,15 M NaCl, 298 K) Ref. ^[P21]

A Gd(HPDO3A) relaxitásának pH függése alapján megállapítottuk, hogy az r_{1p} értékek függetlenek a pH-tól a pH=2,5 – 7,5 tartományban, míg pH>7,5 esetében a relaxitás értékek nőnek a pH növekedésével ($r_{1p}^{max} \rightarrow$ pH=10,5), ami az -OH protonok OH⁻ katalizált cseréjével értelmezhető. Az r_{1p} – pH adatpárok alapján a Gd(HP-DO3A) protoncsere folyamatainak relaxivításhoz való hozzájárulása a pH=7,5 – 13,0 tartományban figyelhető meg, ami hozzáadódik a Gd(III)-komplex belső és külső szférás relaxációs sebességet növelő hatásaihoz.^[P21] A Gd(HP-DO3A) és származékai protoncsere folyamatait jellemző egyensúlyi és kinetikai paraméterek a 19. táblázatban láthatóak.

A Gd(HP-DO3A) alkoxid csoportjának protonálódási állandója $pK=11,31$ (0.15 M NaCl, 25°C) relatíve nagy, de lényegesen kisebb, mint a metilát anion protonálódási állandója ($pK=16,60$)^[313], ami egyértelműen jelzi a Gd(III)-ion és az alkoholos -OH csoport közötti erős kölcsönhatást. Azonban a Gd(HP-DO3A) alkoholos -OH csoportjának nagy pK értéke alátámasztja az -O⁻ csoport bázikusságát (az -OH csoport kisebb savasságát), aminek köszönhetően a protoncsere folyamatok lényegi hozzájárulása a relaxivítás értékekhez csak bázikus tartományban alakulnak ki. A Gd(HP-DO3A) alkoxid csoportjának pK értéke alapján az -OH csoport H⁺ katalizált protoncseréje szintén hozzájárulhat relaxivításához savas tartományban (pH<2), ahol a Gd(III)-komplex disszociációja is lejátszódhat. A Gd(HP-DO3A) relaxációs paraméterei alapján megállapítható, hogy az -OH proton longitudinális relaxációs ideje ($T_{1p}^H=4,5$ μs) közel fele a belső szférás vízprotonok T_{1M} relaxációs idejének ($T_{1M}^H=9,0$

μs). Az -OH protonok lényegesen rövidebb T_1 relaxációs ideje a Gd(HP-DO3A) komplex szerkezeti sajátosságaival magyarázható.^[P21]

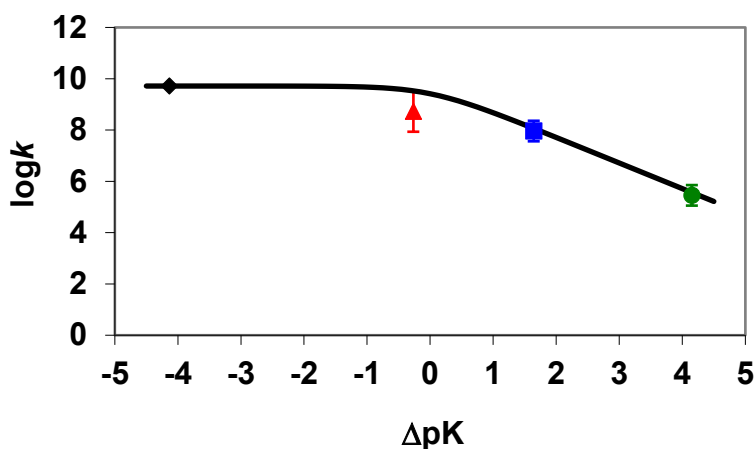
19. táblázat A Gd(HP-DO3A) és származékai stabilitási és protonálódási állandója ($\log K_{\text{GdL}}$, pK), disszociációjának felezési ideje ($t_{1/2}$, $\text{pH}=7,4$, 298K) és a protoncsere folyamatokat jellemző kinetikai és relaxációs paraméterek (20 MHz , $0,15\text{ M NaCl}$, 298 K)

	pK (-OH) ^h	T_{1P}^H (μs)	k_H (s^{-1})	k_{OH} ($\text{M}^{-1}\text{ s}^{-1}$)	k_B (s^{-1})	$\log K_{\text{GdL}}$	$t_{1/2}$ (óra)
Gd(HP-DO3A) ^a	11,31(4)	4,3 \pm 0,1	–	(5,3 \pm 0,4) $\times 10^9$	–	23,8 ^f	1,7 $\times 10^7$ ^g
Gd(CF ₃ -HPDO3A) ^a	6,90(4)	5 \pm 1	–	–	–	–	–
Gd(HP ^{Amd} DO3A) ^b	6,73(4)	5,6 \pm 0,2	(2,1 \pm 0,2) $\times 10^{11}$	–	–	18,41(2)	3,0 $\times 10^7$
Gd(BzHP ^{Amd} DO3A) ^b	7,08(5)	5,7 \pm 0,4	(0,8 \pm 0,2) $\times 10^{11}$	–	–	–	–
Gd(PipHP ^{Amd} DO3A) ^b	6,82(2)	5 \pm 1	(1,0 \pm 0,3) $\times 10^{11}$	–	–	–	–
Gd(HP ^{Carb} DO3A) ^c	9,58(3)	8,5 \pm 0,1	(1,5 \pm 0,2) $\times 10^{11}$	(1,7 \pm 0,4) $\times 10^9$	–	19,26(3)	2,1 $\times 10^7$
Gd(Ph-HPDO3A) ^d	12,09(2)	3,1 \pm 0,1	–	(8 \pm 1) $\times 10^7$	(5,6 \pm 0,5) $\times 10^5$	–	–
Gd(An-HPDO3A) ^d	9,93(1)	3,2 \pm 0,3	–	(3,8 \pm 0,2) $\times 10^9$	–	–	–
Gd(Bz-HPDO3A) ^d	10,35(1)	3,6 \pm 0,1	–	(3,7 \pm 0,3) $\times 10^9$	–	–	–
GdL1 ^e	12,31(1)	3,0 \pm 0,1	–	(8 \pm 1) $\times 10^8$	(3,4 \pm 0,4) $\times 10^5$ (^O k_B) (1,0 \pm 0,2) $\times 10^6$ (^{N+O} k_B)	20,25(4)	4,8 $\times 10^6$
GdL2 ^e	11,56(2)	3,1 \pm 0,3	–	(2,5 \pm 0,5) $\times 10^8$	(7,3 \pm 0,7) $\times 10^5$ (^O k_B)	19,66(8)	2,6 $\times 10^7$

^a Ref,^[P21]; ^bRef,^[P23]; ^cRef,^[P25]; ^dRef,^[P22], Gd(Ph-HP-DO3A): $pK_{\text{Phenol}}=8,49(2)$, Gd(An-HP-DO3A): $pK_{\text{Aniline}}=3,57(1)$, Gd(Bz-HP-DO3A): $pK_{\text{Benzoate}}=3,37(1)$ (0,15 M NaCl, 25°C); ^eRef,^[P24], GdL1: $pK_{\text{PO}_3}=4,00$, $pK_{\text{N}}=7,36$, GdL2: $pK_{\text{PO}_3}=4,49$, $pK_{\text{NH}}=7,98$ (0,15 M NaCl, 25°C); ^f Ref, ^[314], (0,1 M Me₄NCl, 25°C); ^g Ref,^[P2]; ^h pH-potenciometria: 25°C, 0,15 M NaCl

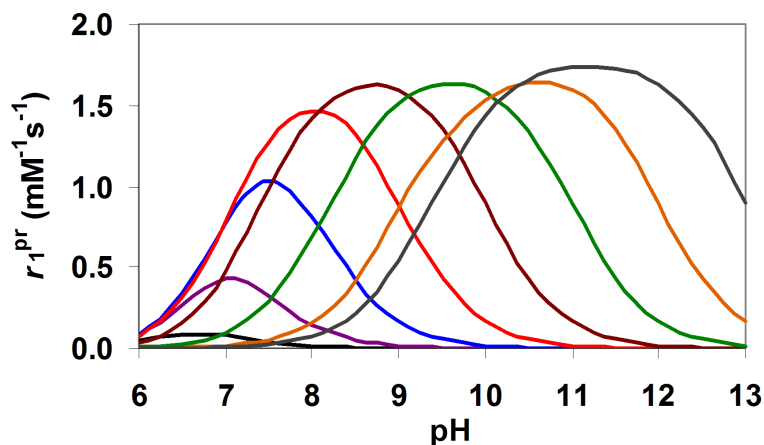
A Ln(DOTA)⁻ komplexekhez hasonlóan a Ln(HP-DO3A) komplexek acetát karjainak helicitásától (Δ és Λ) és a makrociklusos gyűrű etilén csoportjainak térállásától ($\lambda\lambda\lambda\lambda$ / $\delta\delta\delta\delta$) függően két egymásba viszonylag gyorsan átalakuló diasztereomerje fordul elő oldatfázisban, amelyek „egysapkás” négyzetes antiprizmás (SAP: $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)/\Lambda(\delta\delta\delta\delta)$) és az „egysapkás” csavart négyzetes antiprizmás (TSAP: $\Delta(\delta\delta\delta\delta)/\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$) szerkezettel jellemezhetőek (22. ábra). Az SAP és TSAP izomerek aránya 3:2^[275] A Gd(HP-DO3A) komplex domináns SAP izomerében a Gd^{III} – OH₂ és Gd^{III} – OH kötéstávolság rendre 2,51 Å és 2,32 Å^[285]. Mivel a

protonok relaxációja paramágneses fémionokkal kialakított dipol-dipol kölcsönhatáson keresztül játszódik le és a protonok T_1 relaxációs idejét lényegesen befolyásolja a $r_{\text{Gd-H}}$ távolság ($T_{1\text{P}}^{\text{H}} \sim r_{\text{Gd-H}}^6$), így az -OH proton lényegesen rövidebb $T_{1\text{P}}^{\text{H}}$ relaxációs idejét a kisebb Gd^{III} – OH kötéstávolság eredményezi. Feltételezhetően a $\text{Gd}(\text{HP-DO3A})$ SAP és TSAP izomerjeinek protoncsere folyamatai analog módon játszódnak le, amelyek relaxometriás módszerrel egymástól megkülönböztethetetlenek. A $\text{Gd}(\text{HP-DO3A})$ komplex protoncsere folyamatain keresztül lejátszódó relaxációs sebesség növelő hatásában kulcsszerepet játszik az -OH proton diffúzió kontrolált OH^- ion által katalizált cserereakciója az oldószer vízprotonokkal ($k_{\text{OH}}=5,2 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, 19 táblázat).^[P21] Figyelembe véve a $\text{Gd}(\text{HP-DO3A})$ protoncsere folyamatait jellemző k_{OH} sebességi állandót és $T_{1\text{P}}^{\text{H}}$ relaxációs időt megállapítható, hogy a protoncsere relaxivitáshoz való hozzájárulása cserekontrollált ($T_{1\text{P}}^{\text{H}} \ll 1/(k_{\text{OH}}[\text{OH}^-])$) a $\text{pH} < 10,5$ esetében, míg a lényegesen gyorsabb protoncserének köszönhetően relaxáció kontrollált ($T_{1\text{P}}^{\text{H}} \gg 1/(k_{\text{OH}}[\text{OH}^-])$) a $\text{pH} > 10,5$ értékeknél. Ezek mellett szintén kijelenthető, hogy az -OH protonok víz, mint Brønsted bázis által katalizált cserereakciói nem járulnak hozzá a $\text{Gd}(\text{HP-DO3A})$ relaxitásához. Azonban a CO_3^{2-} , HEPES^- and PO_4^{3-} anionok, mint általános bázisok katalizálhatják a $\text{Gd}(\text{HP-DO3A})$ protoncsere folyamatait.^[P21] A $\text{Gd}(\text{HP-DO3A})$ CO_3^{2-} , HEPES^- and PO_4^{3-} anionok által katalizált protoncsere folyamatait jellemző sebességi állandókat ($\log k$) CO_3^{2-} , HEPES^- and PO_4^{3-} anionok jelenlétében végzett ^1H NMR relaxometriás vizsgálatok eredményeiből számítottuk, amelyek a 27. ábrán láthatóak a protoncserében résztvevő donor és akceptor protonálódási állandói különbségének függvényében (ΔpK). A 27. ábrán látható görbét a 28. egyenlettel számítottuk ideális protoncsere és $k_0 = k_{\text{OH}}$ feltételezésével.



27. ábra A $\text{Gd}(\text{HP-DO3A})$ komplex -OH csoportjának HEPES^- , CO_3^{2-} , PO_4^{3-} és OH^- ionok által katalizált protoncsere folyamatait jellemző sebességi állandók ($\log k$) a ΔpK függvényében (HEPES : $\text{pK}=7,30(2)$, CO_3^{2-} : $\text{pK}=9,80(1)$, PO_4^{3-} : $\text{pK}=11,72(1)$, 25°C , $0,15 \text{ M NaCl}$). Ref.^[P21]

A 27. ábra alapján megállapítható, hogy a Gd(HP-DO3A) komplex -OH csoportjának protoncsere folyamatai az általános protontranszfer feltételezett mechanizmusának megfelelően játszódhatnak le, ami magában foglalja a protonált bázis és az oldószer vízmolekulák közötti gyors protoncserét, ezáltal meggyorsítva az oldószer vízprotonok relaxációját.^[P21] A Gd(HP-DO3A) komplex -OH csoportjának protoncsere folyamatai alapján megállapítható, hogy a különböző bázisok, mint a protoncsere katalizátorai lényegesen befolyásolhatják a protontransfer relaxivitáshoz való hozzájárulását. Azonban a protoncsere, mint relaxáció sebességet növelő hatás csak abban az esetben alkalmazható diagnosztikai célokra, ha az r_{1p}^{pr} hozzájárulás semleges vagy enyhén savas tartományban éri el a maximumát. A testfolyadékokban számos konjugált sav-bázis pár található (szerves savak, aminosavak, fehérjék), amelyek pK értéke 7-hez közeli,^[307,315] de koncentrációjuk elmarad a protoncsere hozzájárulás eléréséhez szükséges határértékektől.



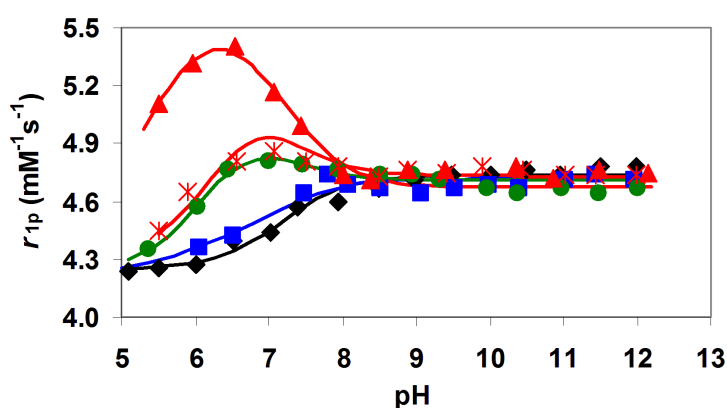
28. ábra Modellszámítás: CO_3^{2-} és OH^- katalizált protoncsere relaxivitáshoz való hozzájárulása (r_{1p}^{pr}) a pH függvényében ($\text{pK}_{\text{donor}}=6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0, 11,0, 12,0$ és $13,0$; $[\text{CO}_3^{2-}]_i=25$ mM, $T_{1p}^H=4,5$ μs). Ref.^[P21]

Ezzel szemben a karbonát ion koncentrációja kiugróan magas a testfolyadékokban jelenlévő bázisok közül ($[\text{CO}_3^{2-}]_i=25$ mM).^[240] A karbonát ionok viszonylag nagy koncentrációja ellenére a Gd(HP-DO3A) CO_3^{2-} ion által katalizált protoncsere folyamatai fiziológiai feltételek mellett nem járulnak hozzá számottevően az oldószer vízprotonok relaxációs sebesség növekedéséhez a CO_3^{2-} ion $-\text{O}^-$ csoporttól lényegesen elmaradó bázicitása miatt. A CO_3^{2-} ion által katalizált protoncsere folyamatok relaxivitáshoz való maximális hozzájárulásának elérése érdekében lényegesen csökkenteni kell a Gd(III)-komplexben koordinált -OH csoport bázicitását (pK-ját). A CO_3^{2-} ion által katalizált protoncsere relaxivitáshoz történő maximális hozzájárulásához modellszámításokat végeztünk az ideális alkoxid $-\text{O}^-$ csoport pK értékének megállapítására az 27., 28. és 29. egyenletek segítségével

V. Eredmények és következtetések

($[\text{CO}_3^{2-}]_{\text{tot}}=25 \text{ mM}$, $\text{p}K_{\text{CO}_3}=9,8$, $0,15 \text{ M NaCl}$, 25°C).^[P21] A különböző $\text{p}K$ értékkel jellemezhető proton donorok esetében kapott $r_{1\text{p}}^{\text{pr}}$ értékek a pH függvényében az 28. ábrán láthatóak. A modellszámítások eredményei alapján megállapítható, hogy a CO_3^{2-} katalizált protoncsere hozzájárulás maximuma a bázikus tartomány felé tolódik a proton donor bázicitásának ($\text{p}K_{\text{donor}}$) növekedésével. A CO_3^{2-} katalizált protoncsere maximális hozzájárulása ($r_{1\text{p}}^{\text{pr}}$) fiziológias feltételek mellett ($\text{pH}=7,4$) abban az esetben érhető el, ha a proton donor és a CO_3^{2-} ion bázicitása összemérhető ($\text{p}K_{\text{donor}}\approx 9$).^[P21]

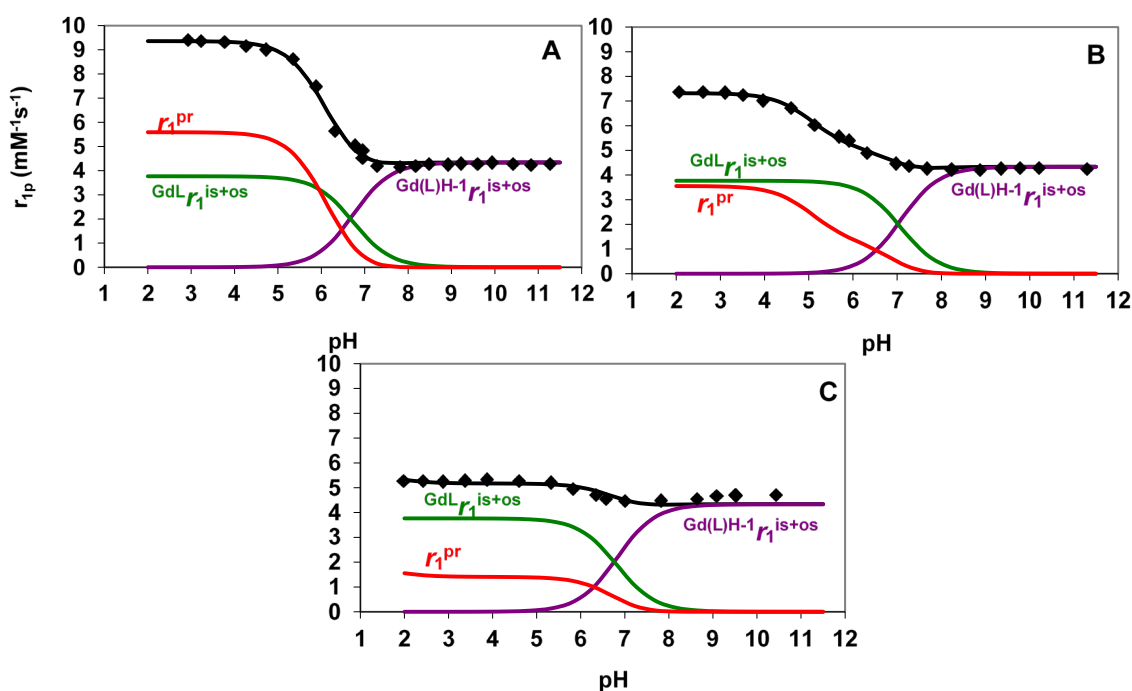
A $\text{Gd}(\text{HP-DO3A})$ komplex $-\text{OH}$ csoportja protoncsere folyamatainak különböző konjugált sav-bázis jelenlétében végzett ^1H NMR relaxometriás vizsgálata alapján egyértelmű, hogy a $-\text{O}^-$ csoport bázicitásának csökkentése elengedhetetlen a diagnosztikai felhasználás szempontjából fontos maximális protoncsere hozzájárulás elérése érdekében. Ezért az alkoxid $-\text{O}^-$ csoport bázicitásának csökkentése érdekében a $\text{Gd}(\text{HP-DO3A})$ komplex hidroxipropil oldalláncában található elektron donor $-\text{CH}_3$ csoportot az elektron szívó $-\text{CF}_3$, $-\text{COOH}$, $-\text{CO-NH}_2$, $-\text{CO-NH-Bz}$ és $-\text{CO-N}(\text{Pip})$ csoportokra cseréltük (25 ábra).^[P21,P23,P25] A pH -potenciometriás vizsgálatok alapján megállapítottuk, hogy az oldalláncban található elektron szívó $-\text{CF}_3$, $-\text{COOH}$, primer, szekunder és tercier amid csoportok lényegesen lecsökkentették a $\text{Gd}(\text{III})$ -komplexben található alkoxid $-\text{O}^-$ csoport bázicitását a $\text{Gd}(\text{HP-DO3A})$ komplexhez viszonyítva ($\Delta\text{p}K=-2 - -5$, 19 táblázat). A $\text{Gd}(\text{CF}_3\text{-HP-DO3A})$ komplex relaxivitásának pH függése alapján megállapítható, hogy az $r_{1\text{p}}$ értékek nőnek a $\text{pH}=5 - 8$ tartományban, majd állandóak bázikusabb körülmények között ($r_{1\text{p}}=4,75 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 29. ábra), ami a lényegesen gyorsabb vízcserevel rendelkező $\text{Gd}(\text{CF}_3\text{-HPDO3A})\text{H}_1$ részecskéhez rendelhető.^[P21]



29. ábra. A $\text{Gd}(\text{CF}_3\text{-HP-DO3A})$ komplex relaxivitása pH függvényében $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}$, $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}/\text{PO}_4^{3-}$ és HEPES^- jelen- és távollétében (◆). ($[\text{CO}_3^{2-}]_i=45 \text{ mM}$ (■), $[\text{PO}_4^{3-}]_i=45 \text{ mM}$ (▲) és $1,0 \text{ mM}$ (*), $[\text{HEPES}]_i=45 \text{ mM}$ (●), 400 MHz , $0,15 \text{ M NaCl}$, 25°C).
Ref.^[P21]

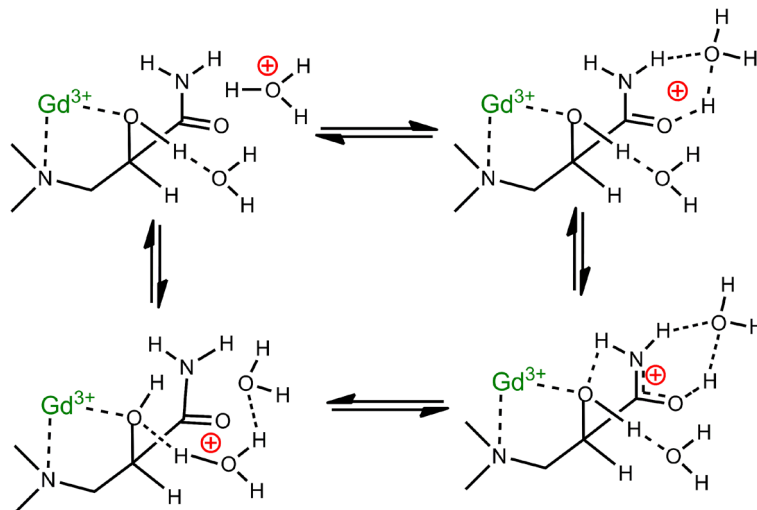
Mivel a OH^- ion koncentrációja kicsi a $\text{pH}=5-8$ tartományban, így a $\text{Gd}(\text{CF}_3\text{-HP-DO}_3\text{A})$ komplex $-\text{OH}$ csoportjának OH^- katalizált protoncsere folyamatai nem járulnak hozzá a relaxitás értékekhez. Azonban a HPO_4^{2-} , HEPES^- és HCO_3^- bázisok által katalizált protoncsere folyamatok lényegesen hozzájárulnak a $\text{Gd}(\text{CF}_3\text{-HP-DO}_3\text{A})$ komplex relaxitásához a $\text{pH}=5-8$ tartományban. Meglepő módon a $\text{Gd}(\text{CF}_3\text{-HP-DO}_3\text{A})$ protoncsere folyamatait jellemző k sebességi állandó értéke a következő sorrendben változik: $\text{HCO}_3^{2-} < \text{HEPES}^- < \text{HPO}_4^{2-}$. A lényegesen kisebb bázicitással jellemezhető HPO_4^{2-} ion által katalizált protoncsere nagyobb hozzájárulását a hidrogén kötések kialakulásával képződő $\text{Gd}(\text{CF}_3\text{-HP-DO}_3\text{A}) - \text{HPO}_4^{2-}$ adduktum („double hydrogen-bonded” köztitermék) nagyobb stabilitásával és a proton donor és akceptor között kialakuló hatékonyabb protoncserével lehet értelmezni.^[P21]

Az oldalláncban primer-, szekunder- és tercier-amid csoportokat tartalmazó $\text{Gd}(\text{HP-DO}_3\text{A})$ származékok (25. ábra) relaxitásának pH függése alapján (30. ábra) jelentős protoncsere hozzájárulás figyelhető meg savas tartományban ($\text{pH} < 7$, 30. ábra). Az oldószer vízprotonok savas körülmények között mért relaxációs sebesség növekedését a $\text{Gd}(\text{HP}^{\text{Amd}}\text{-DO}_3\text{A})$, $\text{Gd}(\text{BzHP}^{\text{Amd}}\text{-DO}_3\text{A})$ and $\text{Gd}(\text{PipHP}^{\text{Amd}}\text{-DO}_3\text{A})$ komplexek esetében jelentősen befolyásolja az oldalláncban található labilis amid protonok száma: $-\text{CO-NH}_2 > -\text{CO-NH-Bz} > -\text{CO-N}(\text{Pip})$ (30. ábra).^[P23]



30. ábra. $\text{Gd}(\text{HP}^{\text{Amd}}\text{DO}_3\text{A})$ (A), $\text{Gd}(\text{BzHP}^{\text{Amd}}\text{DO}_3\text{A})$ (B) and $\text{Gd}(\text{PipHP}^{\text{Amd}}\text{DO}_3\text{A})$ (C) komplexek relaxitása a pH függvényében. ($[\text{GdL}]=1,0$ mM, 20 MHz, 0,15 M NaCl, 25°C). Ref.^[P23]

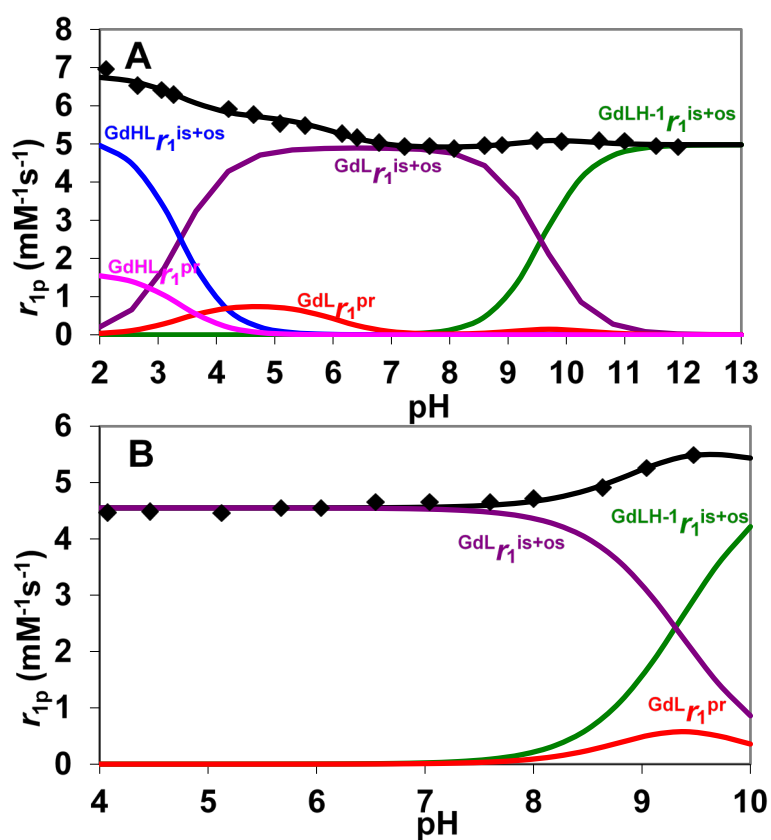
A $\text{Gd}(\text{HP}^{\text{Amd}}\text{-DO3A})$, $\text{Gd}(\text{BzHP}^{\text{Amd}}\text{-DO3A})$ és $\text{Gd}(\text{PipHP}^{\text{Amd}}\text{-DO3A})$ komplexek savas tartományban mért relaxációs sebesség növelő hatása az oldószer víz részvételével az alkoholos -OH és amid protonok között kialakuló H^+ katalizált kétoldalú szimultán protoncsere mechanizmussal értelmezhető („double-site proton-exchange mechanism”, 31. ábra).^[P23]



31. ábra. Az alkoholos -OH és amid -CONH_n- protonok H^+ katalizált cserereakciójának mechanizmusa a $\text{Gd}(\text{HP}^{\text{Amd}}\text{-DO3A})$, $\text{Gd}(\text{BzHP}^{\text{Amd}}\text{-DO3A})$ and $\text{Gd}(\text{PipHP}^{\text{Amd}}\text{-DO3A})$ komplexek esetében. Ref.^[P23]

A $\text{Gd}(\text{HP}^{\text{Amd}}\text{-DO3A})$, $\text{Gd}(\text{BzHP}^{\text{Amd}}\text{-DO3A})$ és $\text{Gd}(\text{PipHP}^{\text{Amd}}\text{-DO3A})$ komplexek relaxometriás vizsgálata alapján megállapítható, hogy az alkoholos -OH csoport H^+ katalizált protoncsere folyamatok relaxivitáshoz való hozzájárulása csak abban az esetben számottevő, ha protikus funkciós csoport található az alkoholos -OH csoport közvetlen közelében. A protikus és aprotikus funkciós csoportok hatását a $\text{Gd}(\text{III})$ -komplexek protoncsere hozzájárulására az oldalláncban -COOH és COOMe csoportokat tartalmazó $\text{Gd}(\text{HP}^{\text{carb}}\text{-DO3A})$ és $\text{Gd}(\text{HP}^{\text{carbM}}\text{-DO3A})$ esetében tanulmányoztuk (25. ábra).^[P25] A -COOH csoportot tartalmazó $\text{Gd}(\text{HP}^{\text{carb}}\text{-DO3A})$ komplex relaxivitása $r_{1p} = 6,6 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ értékről csökken az $5,1 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ értékig a pH növekedésével a pH=3,0 – 7,5 tartományban. A pH további növelésének hatására az r_{1p} értékek maximum görbe szerint változnak úgy, hogy a maximális relaxivitást pH=9,5 esetében érik el (32. ábra). Ezzel szemben a $\text{Gd}(\text{HP}^{\text{carbM}}\text{-DO3A})$ komplex relaxivitása független a pH-tól a pH=4,0 – 7,5 tartományban, míg az r_{1p} értékek kismértékű növekedése figyelhető meg pH>8.0 értékeknél (32. ábra). A $\text{Gd}(\text{HP}^{\text{carb}}\text{-DO3A})$ komplex relaxitásának szokatlan pH függésének értelmezéséhez figyelembe kell vennünk a -COOH és -OH csoportok deprotonálódását a pH=3-5 és 8-11 tartományokban, valamint az alkoholos -OH és a szomszédos protonált/deprotonált karboxilát csoport között kialakuló H^+ katalizált protoncsere folyamatokat az oldószer vízmolekulák jelenlétében. Ezzel szemben a $\text{Gd}(\text{HP}^{\text{carbM}}\text{-DO3A})$ komplex esetében az

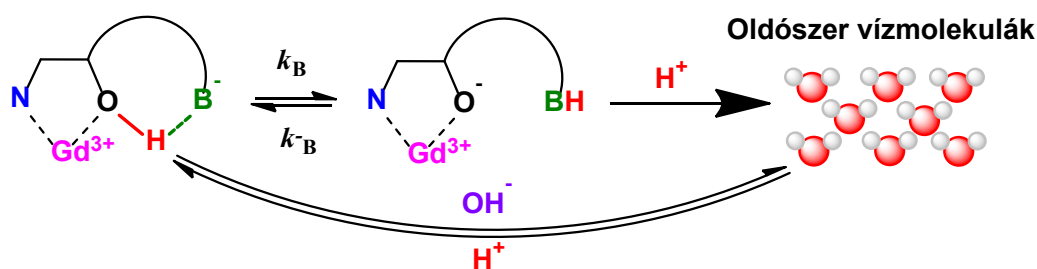
aprotikus -COOMe csoport jelenléte nem teszi lehetővé az -OH csoport H^+ katalizált protoncsere folyamatainak lejátszódását. Mindkét $Gd(HP^{carb}\text{-DO3A})$ és $Gd(HP^{carbM}\text{-DO3A})$ komplex esetében a $pH > 8,0$ esetében tapasztalt relaxitás növekedés a $Gd(HP\text{-DO3A})$ komplexhez hasonlóan az -OH csoport OH^- ion által katalizált protoncsere folyamataihoz rendelhető. A $Gd(HP^{carb}\text{-DO3A})$ és a $Gd(HP^{carbM}\text{-DO3A})$ komplexek relaxitásának eltérő pH függése alapján megállapítható, hogy a H^+ katalizált protoncsere hozzájárulás kialakulásához elengedhetetlenek az intramolekuláris protoncsere folyamatok az alkoholos -OH és a szomszédos protikus funkciós csoportok között, ami valószínűleg kétoldalú szimultán protoncsere mechanizmussal játszódik le hidrogén kötések kialakulásával a koordinált alkoholos -OH és a szomszédos karboxilát csoportok között (31. ábra).^[P25]



32. ábra. A $Gd(HP^{carb}\text{-DO3A})$ (A) és $Gd(HP^{carbM}\text{-DO3A})$ -ester (B) relaxitás értékei a pH függvényében. ($[GdL]=1.0\text{ mM}$, 20 MHz, 0,15 M NaCl, 25°C). Ref.^[P25]

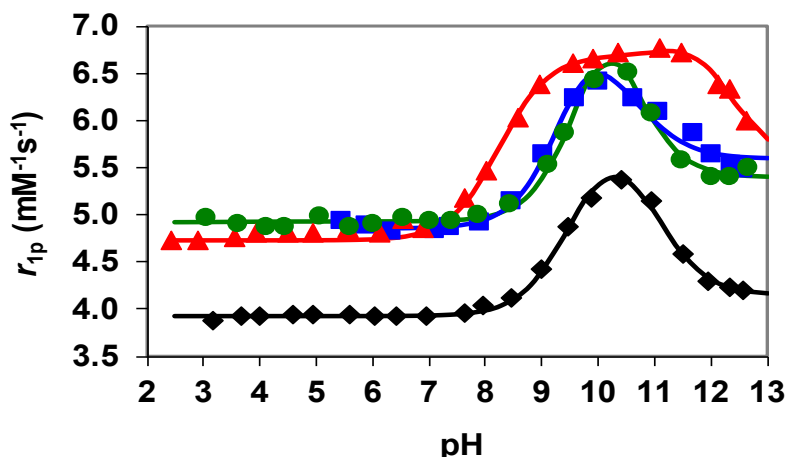
Az oldalláncban -CH₃, -CF₃, -COOH, -CO-NH₂, -CO-NH-Bz, -CO-N(Pip), -COOH és -COOMe csoportokat tartalmazó $Gd(HP\text{-DO3A})$ származékok ¹H NMR relaxometriás vizsgálatai alapján megállapítottuk, hogy a protoncsere folyamatok relaxitáshoz történő hozzájárulását lényegesen befolyásolja a katalizátorként viselkedő savak és bázisok koncentrációja (29. egyenlet).^[P21,P23,P25] Gyakorlati felhasználás szempontjából a $Gd(III)$ -

komplexek a protoncserén alapuló MRI kontrasztanyagként való alkalmazásának egyik követelménye az oldószer vízprotonok relaxációs sebességnövelő hatásának függetlensége a testfolyadékokban jelenlévő lehetséges katalizátorok koncentrációjától. Ennek megfelelően a Gd(HP-DO3A) komplexben lévő -OH csoport protoncseréje folyamatai katalizálhatóak olyan megfelelő bázicitású funkciós csoportokkal, amelyek az alkoholos -OH csoport közvetlen közelében találhatóak (33. ábra).^[P22]



33. ábra. Az intramolekuláris protoncseréje folyamatok feltételezett mechanizmusa. Ref.^[P22]

Az általunk feltételezett reakciómechanizmus értelmében az intramolekuláris protoncseréje az alkoholos -OH csoport és a szomszédos bázis között kialakuló hidrogén kötésen keresztül játszódik le, amelyet a protonált bázis gyors deprotonálódása követ az oldószer vízmolekulák részvételével. A k_B és k_{-B} sebességi állandók rendre az előre és visszafelé irányuló auto-katalizált protoncseréje folyamatokat jellemző sebességi állandók, amelyeket a protoncseréje folyamatokban résztvevő donor és akceptor bázicitásának figyelembevételével számíthatunk a 28. egyenlettel „steady-state” körülményeket feltételezve a hidrogén kötéses adduktum képződésére ($k_B=k$ és $k_{-B}=k$ az előre és a visszafelé lejátszódó protoncseréje folyamatok sebességi állandói). Ideális protoncseréjét feltételezve a 28. egyenlet értelmében a reakció sebességét a donor és akceptor bázicitásának különbsége határozza meg ($\Delta pK = pK_{\text{donor}} - pK_{\text{akceptor}}$). Figyelembe véve az alkoxid -O⁻ és a szomszédos funkciós csoportok protonálódási állandóit (20. táblázat) a Gd(Ph-HP-DO3A), Gd(An-HP-DO3A) és Gd(Bz-HP-DO3A) komplexek ΔpK értékei rendre 3,60, 6,36 és 6,98.^[P22] A ΔpK értékek alapján a 28. egyenletnek megfelelően a leggyorsabb protoncseréje folyamat az alkoholos -OH és a szomszédos funkciós csoport között a Gd(Ph-HP-DO3A) komplex esetében valószínűsíthető. A Gd(Ph-HP-DO3A) komplex relaxivitásának pH függése alapján (34. ábra) az r_{1p} értékek a pH=7,0 – 9,5 tartományban nőnek, majd közel állandóak kismértékű növekedéssel pH=11,0-ig. Ezzel szemben a Gd(Bz-HP-DO3A) és Gd(An-HP-DO3A) komplexek esetében az r_{1p} értékek növekedése csak pH>7,5 esetében következik be és a maximális relaxációs sebességnövelő hatást is csak lényegesen nagyobb pH-n (pH=10,2 és 10,0) érték el (34. ábra).

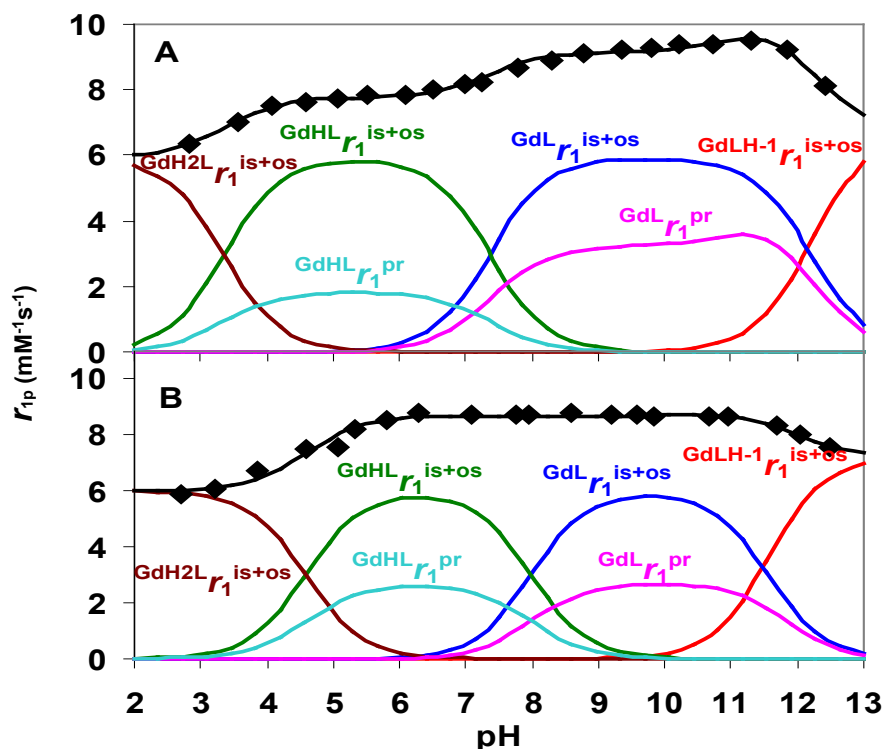


34. ábra A Gd(HP-DO3A) (◆), Gd(Bz-HP-DO3A) (●), Gd(An-HP-DO3A) (■) és Gd(Ph-HP-DO3A) (▲) komplexek relaxivitása a pH függvényében. (400 MHz, 0,15 M NaCl, 25°C). Ref.^[P22]

A Gd(Bz-HP-DO3A) és Gd(An-HP-DO3A) komplexek alkoholos -OH csoportjai a Gd(HP-DO3A) komplexhez hasonlóan OH⁻ ion által katalizált protoncsere folyamatokban vehetnek részt, ami eredményezheti az r_{1p} értékek növekedését a pH>7,5 értékeknél (k_{OH} , 19. táblázat). Ezzel szemben a Gd(Ph-HP-DO3A) komplex relaxitásának növekedését az alkoholos -OH és a deprotonált fenolát -O⁻ csoportok között kialakuló auto-katalizált protoncsere folyamatokkal lehet magyarázni (k_B , 19. táblázat). Az Gd(Ph-HP-DO3A) komplex r_{1p} értékeinek pH>9,5 esetében tapasztalt kismértékű növekedését az alkoholos -OH csoport OH⁻ ion által katalizált protoncsere folyamatainak hozzájárulása eredményezi (k_{OH} , 19. táblázat).^[P22]

Az Gd(Ph-HP-DO3A) komplex ¹H NMR relaxometriás vizsgálatai alapján feltételezhető, hogy az alkoholos -OH csoport protoncsere folyamatait akár egynél több megfelelő bázicitású funkciós csoportok is katalizálhatják szimultán. A különböző bázicitású funkciós csoportok által szimultán katalizált protoncsere vizsgálata érdekében tanulmányoztuk az oldalláncban az alkoholos -OH csoport mellett foszfonát-, szekunder- és tercier-amino csoportokat tartalmazó Gd(HP-DO3A) származékok oldószer vízprotonok relaxációs sebességére gyakorolt hatását (GdL1 és GdL2, 25. ábra).^[P24] A GdL1 és GdL2 komplexek relaxitásának pH függése (35. ábra) alapján megállapítható, hogy mindkét Gd(III)-komplex esetében az r_{1p} értékek pH=2,5 – 6,0 és pH=6 - 10 tartományokban nőnek a foszfát és az amino csoport deprotonálódásával, ami az alkoholos -OH csoport foszfonát -O⁻ (0k_B , 19. táblázat) és az amino N ($^{N+O}k_B$, 19. táblázat) által katalizált protoncsere folyamatok relaxitáshoz való hozzájárulásával értelmezhető. A GdL2 komplexben az alkoholos -OH csoport szekunder amino-NH által katalizált protoncsere folyamatai a pH=6 – 10 tartományban az oldószer vízprotonok relaxációs sebességét csak kis

mértékben növelik az -OH és -NH protonok között kialakuló elektrosztatikus taszítás következtében.



35. ábra. A GdL1 (A) és GdL2 (B) komplexek relaxivitása a pH függvényében. (20 MHz, 0,15 M NaCl, 25°C). Ref.^[P24]

A Gd(Ph-HP-DO3A), GdL1 és GdL2 komplexek auto-katalizált protoncsere folyamatainak részletes tanulmányozása során nyert eredményeink rámutattak, hogy az alkoholos -OH proton OH^- ion által katalizált cserefolyamatai az oldószer vízmolekulákkal egy-két nagyságrenddel lassabban játszódnak le (k_{OH} , 19. táblázat), mint a Gd(HP-DO3A) azonos folyamata. A Gd(Ph-HP-DO3A), GdL1 és GdL2 komplexek egyensúlyi sajátosságai alapján megállapítható, hogy mindhárom Gd(III)-komplex alkoxi- O^- csoportjának protonálódási állandója (pK_{OH}) lényegesen nagyobb, mint a Gd(HP-DO3A) komplexé az oldalláncban található bázikus fenolát, foszfónát, szekunder- és tercier amino csoportoknak az alkoholos -OH protonnal kialakított erős hidrogén kötéseinek köszönhetően. Ezek egyúttal a OH^- ion által katalizált intermolekuláris protoncsere folyamatok lassulását eredményezik.^[P22,P24]

V.3.3 A hidroxipropil oldalláncban található funkciós csoportok hatása a Gd(HP-DO3A) származékok egyensúlyi és kinetikai sajátosságaira

A különféle fémkomplexek *in-vivo* diagnosztikai vizsgálatokban és terápiás kezelésekben történő alkalmazásának alapvető feltétele a nagy termodinamikai stabilitásuk és kinetikai inertségük.^[29,93,316] A Gd(HP-DO3A) analóg komplexek egyensúlyi és disszociáció

kinetikai sajátosságait részletesen tanulmányoztuk fiziológiához közeli feltételek mellett.^[P2] A koordinálódó alkoholos -OH csoportot tartalmazó oldallánc módosítása jelentősen befolyásolhatja a képződő Gd(HP-DO3A) származék komplexek termodinamikai és disszociációs kinetikai viselkedését. A vizsgált Gd(III)-komplexek és a Gd(BT-DO3A) (3. ábra) stabilitási állandói nagyon hasonlóak ($\log K_{GdL}$, 19. táblázat) és 1 – 5 nagyságrenddel kisebbek, mint a Gd(DOTA) és Gd(HP-DO3A) komplexek $\log K_{GdL}$ értékei. (Gd(DOTA): $\log K_{GdL}=24,7$, Gd(BT-DO3A): $\log K_{GdL}=18,7$, 0,1 M NaCl, 25°C;).^[135,284] A makrociklusos ligandumok gyűrű nitrogénjeinek protonálódási állandói 0,15 M NaCl jelenlétében több nagyságrenddel kisebbek, mint 0,1 M KCl vagy 0,1 M Me₄NCl oldatokban, ami a teljesen deprotonált ligandum és a viszonylag kisméretű Na⁺-ion között kialakuló kölcsönhatással értelmezhető. A DOTA és BT-DO3A ligandumok Na(I)-komplexeinek stabilitási állandói rendre $\log K_{NaL}=4,38$ és 2,32.^[135,239] A Gd(HP-DO3A) származékok 0,15 M NaCl ionerősség jelenlétében kapott stabilitási állandói lényegesen kisebbek, mint a Gd(HP-DO3A) 0,1 M Me₄NCl oldatban mért stabilitási állandója (Gd(HP-DO3A): $\log K_{GdL}=23,8$, 19. táblázat),^[314] ami a HP-DO3A ligandum gyűrű N donortomok 0,1 M Me₄NCl oldatban meghatározott nagyobb protonálódási állandója eredményez. A Gd(HP-DO3A) származékokban és a Gd(BT-DO3A) komplexben a Gd(III)-koordinációjában négy gyűrű N, három karboxilát O- és egy neutrális alkoholos -OH csoport vesz részt, míg a Gd(DOTA)⁻ komplex esetében a négy gyűrű N donortom mellett négy karboxilát O⁻ donortom koordinálódik a Gd(III)-ionhoz, ami erősebb elektrosztatikus kölcsönhatást és ezáltal nagyobb stabilitási állandót eredményez. Mindazonáltal a Gd(HP-DO3A) származékok stabilitási állandóinak összehasonlítása alapján megállapítható (19. táblázat), hogy a hidroxipropil funkciós perifériás és nem koordinálódó funkciós csoportjainak változtatása nem befolyásolja a Gd(III)-komplex termodinamikai sajátosságait.^[P23,P25,P27]

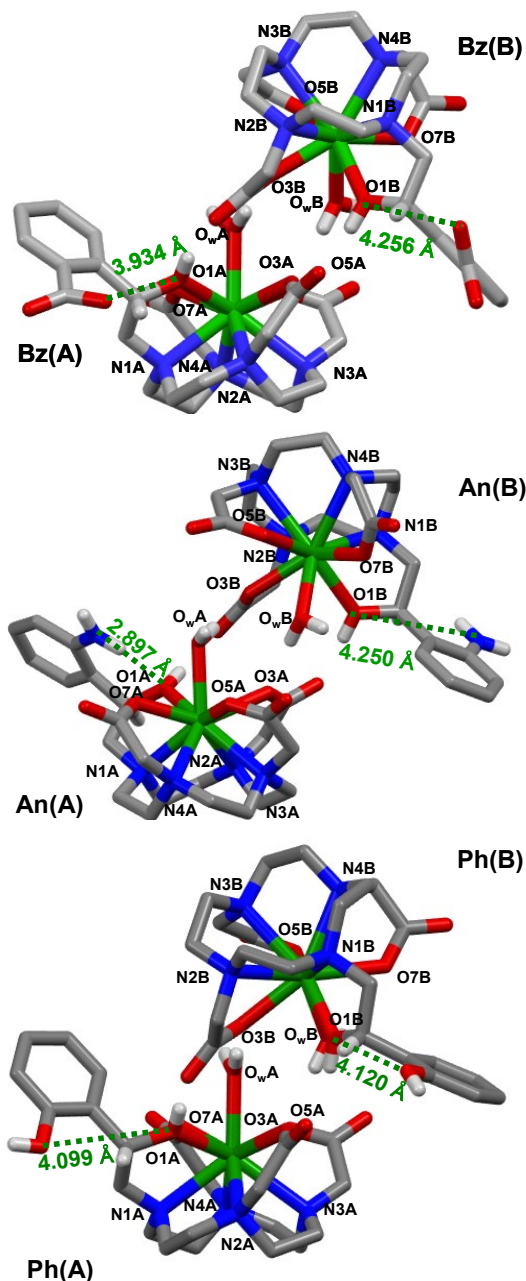
A Ln(DOTA)⁻ komplexek és származékaik disszociációs reakciói általában H⁺ katalizált úton nagyon lassan játszódnak le a különféle endogén fémionok (pl. Ca²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺ és Fe³⁺) részvétele nélkül.^[135,136,300,P2] A H⁺ katalizált disszociáció protonált köztitermék képződésével történik (a protonálódásban valószínűleg egy karboxilát csoport vesz részt). A Ln(DOTA) komplexek és származékaik savkatalizált disszociációjának sebességmeghatározó lépése a proton áthelyeződése a karboxilát csoportról az egyik gyűrű N donortomra, ami a Ln(III)-ionnal kialakuló elektrosztatikus taszítás következtében kiszorítja a fémiont az N és O donortomok alkotta koordinációs kalitkából a Ln(III)-komplex disszociációját eredményezve. A különféle Gd(HP-DO3A) származékok kinetikai inertségének összehasonlítása érdekében kiszámítottuk a Gd(III)-komplexek disszociációja felezési idejét ($t_{1/2}$, 19. táblázat) a

savkatalizált disszociációt jellemző sebességi állandó (k_1) felhasználásával fiziológiához közeli feltételek mellett.^[P2,P23-P25,P27] A $t_{1/2}$ értékek összehasonlítása alapján a Gd(HP-DO3A), Gd(HP^{Amd}DO3A) és Gd(HP^{Carb}DO3A) komplexek kinetikai inertsége nagyon hasonló, így megállapítható, hogy a -CONH₂ és -COOH csoportok a hidroxi-propil oldalláncon nem befolyásolják az eredő Gd(III)-komplex kinetikai inertségét.^[P23,P25] Azonban a GdL1 komplex disszociációját jellemző $t_{1/2}$ érték közel ötöde a GdL2 és Gd(HP-DO3A) komplexekének, ami jelzi, hogy az oldalláncon található tercier-amino csoport lényegesen lecsökkenti a Gd(HP-DO3A) komplex kinetikai inertségét. Figyelembe véve a savkatalizált disszociáció feltételezett mechanizmusát az alkoholos -OH és tercier amino-N donoratom közötti erősebb kölcsönhatás a GdL1 komplexben lényegesen gyengítheti az alkoholos -OH csoport koordinációját, ami hozzájárulhat a Gd(III)-komplex gyorsabb savkatalizált disszociációjához.^[P24]

V.3.4 A [Gd(Ph-HP-DO3A)(H₂O)], [Gd(An-HP-DO3A)(H₂O)], [Gd(Bz-HP-DO3A)(H₂O)]⁻ és [LuL1(H₂O)]²⁻ komplexek szerkezeti sajátosságai

Az Gd(Ph-HP-DO3A), GdL1 és GdL2 komplexekben az alkoholos -OH protonok intramolekuláris auto-katalizált cserefolyamatai feltételezhetően az oldalláncon található szomszédos funkciós csoportokkal kialakuló hidrogén kötésekön keresztül játszódnak le. Az alkoholos -OH és a szomszédos funkciós csoportok között kialakuló hidrogén kötések tanulmányozása érdekében vizsgáltuk a [Gd(HPh-HP-DO3A)(H₂O)], [Gd(An-HP-DO3A)(H₂O)], [Gd(Bz-HP-DO3A)(H₂O)]⁻ és [LuL1(H₂O)]²⁻ komplexek szerkezeti sajátosságait egykristály röntgendiffrakciós módszerrel.^[P24,P26] A Gd(HPh-HP-DO3A)(H₂O)], [Gd(An-HP-DO3A)(H₂O)], [Gd(Bz-HP-DO3A)(H₂O)]⁻ és [LuL1(H₂O)]²⁻ komplexek szilárd fázisú szerkezete a 36. és 37. ábrákon látható. A Gd(HPh-HP-DO3A)(H₂O)], [Gd(An-HP-DO3A)(H₂O)] és [Gd(Bz-HP-DO3A)(H₂O)]⁻ komplexek kötőszögei és kötéstávolságai a 20. táblázatban találhatóak. A [Gd(HPh-HP-DO3A)(H₂O)], [Gd(An-HP-DO3A)(H₂O)] és [Gd(Bz-HP-DO3A)(H₂O)]⁻ komplexek szerkezete nagyon hasonló a Gd(HP-DO3A) komplexéhez.^[285] Mindhárom esetben az elemi cella két-két Gd(III)-komplexet tartalmaz, amelyekben a királis oldallánc azonos konfigurációjú, de szerkezetük eltérő: „egysapkás” négyzetes antiprizmás (SAP: $\Delta(\lambda\lambda\lambda)/\Lambda(\delta\delta\delta)$) és „egysapkás” csavart négyzetes antiprizmás (TSAP: $\Delta(\delta\delta\delta)/\Lambda(\lambda\lambda\lambda)$) a karok helicitásától és a makrociklusos gyűrű orientációjától függően (22. ábra). Mivel a Gd(HPh-HP-DO3A)(H₂O)], [Gd(An-HP-DO3A)(H₂O)] és [Gd(Bz-HP-DO3A)(H₂O)]⁻ komplexek előállítására racém ligandumokból történt, a kristályrácsban azonos mennyiségű R és S oldalláncú Gd(III)-komplex található.^[P26] A Gd(HP-DO3A) komplexben és származékaiban a Gd(III)- ion a gyűrű N és az oldallánc O donoratomok által határolt síkok

között helyezkedik el, míg a kilencedik koordinációs helyet „sapka” pozícióban egy vízmolekula foglalja el. A gyűrű N és az oldallánc O donoratomok által határolt síkok torziós szöge a Gd(HPh-HP-DO3A), Gd(An-HP-DO3A) és Gd(Bz-HP-DO3A) komplexekben 41, 39 és 40° a TSAP és 25, 25 és 23° a SAP izomerek esetében.



36. ábra. A $\text{Na}_2[\text{Gd}(\text{Bz-HP-DO}_3\text{A})(\text{H}_2\text{O})]_2 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Gd}(\text{An-HP-DO}_3\text{A})(\text{H}_2\text{O})]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ és $[\text{Gd}(\text{HPh-HP-DO}_3\text{A})(\text{H}_2\text{O})]_2 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ egykristályokban található $[\text{Gd}(\text{Bz-HP}(\text{S})\text{-DO}_3\text{A})(\text{H}_2\text{O})]$ (Bz(A) és Bz(B)), $[\text{Gd}(\text{An-HP}(\text{R})\text{-DO}_3\text{A})(\text{H}_2\text{O})]$ (An(A) és An(B)) és $[\text{Gd}(\text{HPh-HP}(\text{S})\text{-DO}_3\text{A})(\text{H}_2\text{O})]$ (Ph(A) és Ph(B)) komplexek szilárd fázisú röntgendiffrakciós szerkezete
Szinkód: Gd (zöld), O (piros), N (kék) és C (szürke). Ref. [P26]

Az alkoholos -OH oxigén (O1) csoport távolsága a protonált fenol és a deprotonált benzoát oxigén atomoktól a Gd(HPh-HP-DO3A) és Gd(Bz-HP-DO3A) komplexekben 4,12 és 4,26 Å

az SAP, illetve 4,10 és 3,93 Å a TSAP izomerek esetében. Ezzel szemben a Gd(An-HP-DO3A) komplex TSAP izomerében az alkoholos -OH (O1) és a deprotonált anilin -NH₂ csoportok távolsága közel 1,3 Å-el rövidebb (2,90 Å), mint a SAP izomerben (4,20 Å). A Gd(An-HP-DO3A) komplex TSAP izomerében mért rövid kötéstávolság az alkoholos -OH és deprotonált anilin -NH₂ csoportok között kialakuló hidrogén kötéssel értelmezhető. Az SAP izomerben az alkoholos -OH és deprotonált anilin -NH₂ csoportok közötti nagyobb kötéstávolság feltételezhetően a gyűrű N és oldallánc O donor atomok által határolt síkok közötti nagyobb torziós szög és az anilin viszonylag nagy térkitöltésének következtében alakul ki.^[P26]

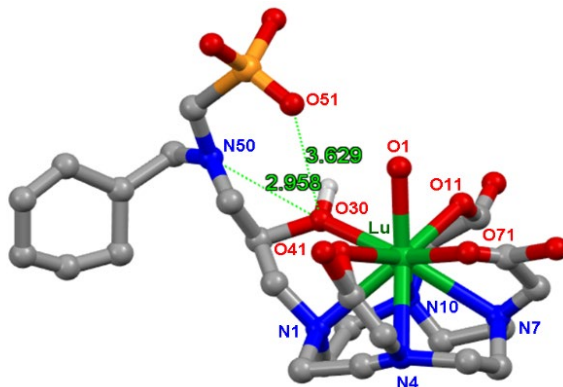
20. táblázat. A Gd(III)-ion koordinációs környezete a Gd(HPh-HP-DO3A)(H₂O)], [Gd(An-HP-DO3A)(H₂O)] és [Gd(Bz-HP-DO3A)(H₂O)]⁻ komplexekben (kötéstávolság: Å)

	[Gd(Bz-HP(S)-DO3A)(H ₂ O)] ^a		[Gd(An-HP(R)-DO3A)(H ₂ O)] ^a		[Gd(Ph-HP(S)-DO3A)(H ₂ O)] ^a		[Gd(HP(R)-DO3A)(H ₂ O)] ^b	
	Bz(A)	Bz(B)	An(A)	An(B)	Ph(A)	Ph(B)	1	2
Gd – N1	2,633	2,687	2,626	2,653	2,611	2,692	2,653	2,720
Gd – N2	2,679	2,717	2,658	2,646	2,631	2,721	2,638	2,696
Gd – N3	2,663	2,690	2,658	2,724	2,657	2,677	2,648	2,622
Gd – N4	2,622	2,647	2,638	2,670	2,627	2,658	2,651	2,624
Gd – O1	2,428	2,400	2,472	2,432	2,384	2,421	2,397	2,445
Gd – O3	2,405	2,399	2,389	2,398	2,409	2,414	2,384	2,394
Gd – O5	2,368	2,365	2,324	2,368	2,386	2,386	2,315	2,334
Gd – O7	2,346	2,375	2,339	2,342	2,353	2,359	2,344	2,310
Gd – O _w	2,422	2,458	2,432	2,432	2,426	2,460	2,507	2,497
O1 – X	3,934	4,256	2,897	4,250	4,099	4,120	–	–
	5,475	5,389						
izomerek	Δ(λλλλ)	Δ(δδδδ)	Λ(δδδδ)	Λ(λλλλ)	Δ(λλλλ)	Δ(δδδδ)	Λ(δδδδ)	Λ(λλλλ)
torziós szög								
O ₄ – N ₄ (°)	39,91	23,29	-38,58	-25,37	41,13	24,63	-37,47	-26,83

^a Ref. ^[P26], X= OOC, NH₂, OH; ^b Ref. ^[285]

A [LuL1(H₂O)]²⁻ komplex szilárd fázisú egykristály röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálata alapján a kristályrács centroszimmetrikus és triklinik P-1 (No.2) tércsoportba tartozik.^[P24] A Lu(III)-ion a négy gyűrű N (N1, N4, N7 és N10), három karboxilát- és alkoholos-O (O11, O30, O41 és O71) donoratomból által határolt koordinációs üregben helyezkedik el, míg a kilencedik koordinációs helyet „sapka” pozícióban egy vízmolekula foglalja el (Lu–O1: 2,367 Å) „egysapkás” négyzetes antiprizmás (SAP) koordinációs szerkezetet kialakítva. A Lu(III)-ion távolsága a O11 - O30 - O41 - O71 és N1 - N4 - N7 - N10 donoratombok által határolt síkoktól 0,673 és 1,515 Å. Az oxigén és nitrogén donoratombok által alkotott síkok torziós szöge 38°. A Lu(III)-ion átlagos kötéstávolsága a nitrogén és oxigén donoratomtól a 2,65 – 2,94 Å és 2,18–2,37 Å tartományba esik. Az alkoholos -OH oxigén (O30) csoport távolsága a protonált

foszfónát oxigén (O51) és a deprotonált tercier-amino nitrogén (N50) donoratomoktól a $[\text{LuL1}(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ komplexben 3,63 és 2,96 Å, amelyek egyértelműen jelzik az intramolekuláris hidrogén kötés rendszer kialakulását a cserefolyamatokban résztvevő alkoholos -OH csoport protonjának részvételével.^[P24]



37. ábra. A $\{(\text{C}(\text{NH}_2)_3)_2[\text{LuL1}(\text{H}_2\text{O})]\} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ egykristályban található $[\text{LuL1}(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ komplex szilárd fázisú röntgendiffrakciós szerkezete. Szinkód: Lu (zöld), O (piros), N (kék) és C (szürke). Kötéstávolságok (Å): Lu–N1 2,65(6), Lu–N4 2,89(6), Lu–N7 2,68(13), Lu–N10 2,94(8), Lu–O1 2,29(4), Lu–O11 2,31(4), Lu–O30 2,37(4), Lu–O41 2,49(5), Lu–O71 2,18(4), O30–O51 3,63(4) és O30–N50 2,96(4). Ref. ^[P24]

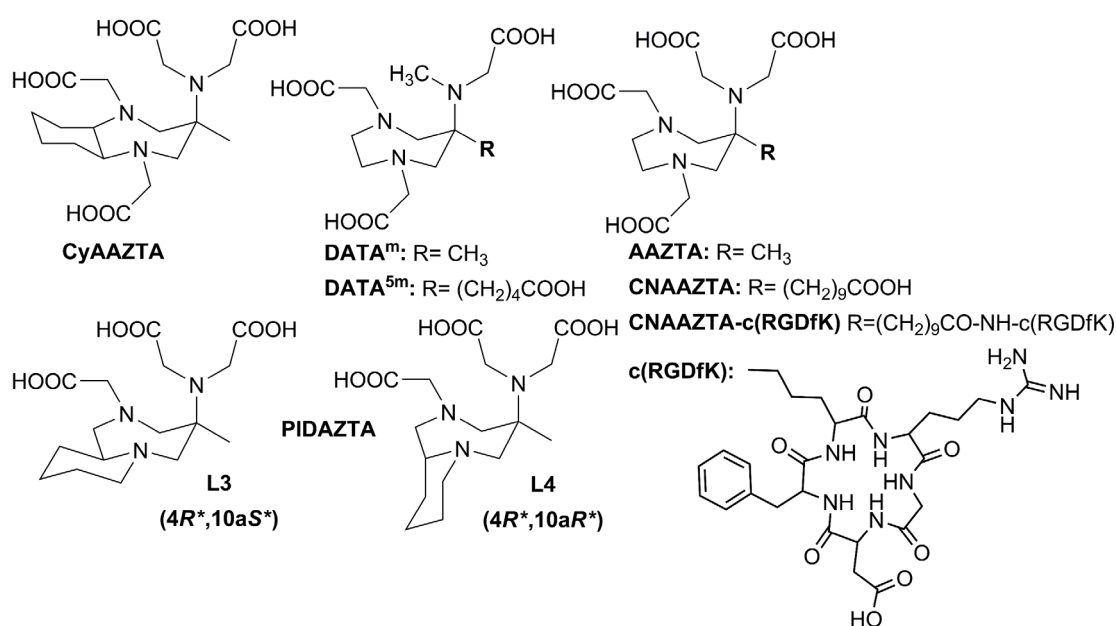
V.4. A nukleáris medicinában alkalmazható Ga(III)- és Sc(III)-komplexek előállítása és vizsgálata

A ^{68}Ga (β^+ , $t_{1/2} = 67,71$ perc) és ^{44}Sc (β^+ , $t_{1/2} = 3,97$ óra) izotópok PET vizsgálatokban történő felhasználása egyre népszerűbb a $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ és a $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ generátorokból történő hozzáférhetőségüknek köszönhetően. A $^{68}\text{Ga}^{3+}$ és $^{44}\text{Sc}^{3+}$ izotópok *in vivo* alkalmazása csak nagy termodinamikai stabilitású és kinetikailag inert komplexek formájában lehetséges, ami biztosíthatja a szelektivitást és a kis sugárterhelést egyaránt. A $^{68}\text{Ga}^{3+}$ és $^{44}\text{Sc}^{3+}$ izotópok komplexálására a makrociklusos NOTA ($^{68}\text{Ga}^{3+}$) és DOTA ($^{68}\text{Ga}^{3+}$ és $^{44}\text{Sc}^{3+}$) ligandumokat és származékaikat alkalmazzák, mivel ezek a ligandumok és bifunkciós származékaik is viszonylag egyszerűen előállíthatók.^[17,18] A $^{68}\text{Ga}^{3+}$ és $^{44}\text{Sc}^{3+}$ izotóp NOTA és DOTA ligandumokkal történő komplexálására jelenleg alkalmazott módszerek jelentős aktivitásvesztést eredményeznek, amelyet főleg a lassú komplexképződési reakciók okoznak.^[18,317,318,P35] A makrociklusos $^{68}\text{Ga}(\text{III})$ - és $^{44}\text{Sc}(\text{III})$ -komplexek előállítását a reakció felgyorsítása érdekében általában magas hőmérsékleten végzik ($>90^\circ\text{C}$), ami az oligopeptidet, fehérjét vagy monoklonális antitestet tartalmazó bifunkciós NOTA és DOTA származékok esetében a biológiailag aktív egységek denaturálódása miatt nem előnyös. A $^{68}\text{Ga}^{3+}$ és $^{44}\text{Sc}^{3+}$ izotóppal végzett jelzési folyamatok felgyorsítására a kutatások két irányban indultak el: 1) új

kelátorok fejlesztése, melyek $^{68}\text{Ga}(\text{III})$ és $^{44}\text{Sc}(\text{III})$ -komplexei lényegesen gyorsabban képződnek, 2) a jelzési folyamatok hatékonyságának növelése a fémizotópok komplexálásakor alkalmazott kísérleti körülmények optimalizálásával (pl. oldószer elegy, pH, hőmérséklet, ligandum felesleg, reakció idő, stb).

V.4.1 $^{68}\text{Ga}^{3+}$ és $^{44}\text{Sc}^{3+}$ izotópok komplexálására alkalmazható szemi-makrociklusos ligandumok tervezése, előállítása és fizikai kémiai sajátosságuk jellemzése

Az AAZTA ligandum részletes komplexképző és a $\text{Ln}(\text{AAZTA})^-$ komplexek egyensúlyi és kinetikai vizsgálatai során kapott viszonylag nagy stabilitási állandók, gyors képződési és lassú disszociációs tulajdonságok alapján (V.2.1 fejezet) feltételeztük, hogy az AAZTA és származékai (38. ábra) jó komplexképzői lehetnek a Ga^{3+} és Sc^{3+} ionoknak a három amino-N és négy karboxilát-O donoratomok által kialakított flexibilis koordinációs kalitkának köszönhetően. Meghatároztuk az AAZTA, CyAAZTA, DATA^m és PIDAZTA (L3 és L4) ligandumok (38. ábra) protonálódási állandóit, Ga^{3+} és endogén fémionnal (Ca^{2+} , Zn^{2+} és Cu^{2+}) képződő komplexének stabilitási állandóját (0,1 M KCl és 0,15 M NaCl, 25°C), a $\text{Sc}(\text{AAZTA})^-$ komplex stabilitási állandóját, a $\text{Ga}(\text{III})$ -komplexek és $\text{Sc}(\text{AAZTA})^-$ kinetikai inertségét, a $\text{Ga}(\text{III})$ - és $\text{Sc}(\text{AAZTA})^-$ komplexek szilárd és oldat fázisú szerkezeti sajátosságait és a $^{68}\text{Ga}^{3+}$ és $^{44}\text{Sc}^{3+}$ izotópokkal való jelzési folyamataik hatékonyságát pH-potenciometriás, spektrofotometriás, egykristály röntgendiffrakciós, multinukleáris NMR spektroszkópiás és radiokémiai módszerekkel.^[P28-P32] A $\alpha_v\beta_3$ integrin receptort célzó $^{44}\text{Sc}(\text{CNAAZTA-c}(\text{RGDfK}))$ komplex PET vizsgálatokban történő eredményes felhasználását egészséges és 4T1 tumort hordozó egérmodellek (BALB/c) esetében tanulmányoztuk.^[P32]



38. ábra Az AAZTA-származékok szerkezete

Megállapítottuk, hogy a hat és hétfogú DATA^m, DATA^{5m}, AAZTA, CyAAZTA, és L4 ligandumokkal képződő GaL komplexek logK_{ML} értékei közel megegyeznek (21. táblázat). A Ga(III)-ion koordinációs száma AAZTA és származékaival képzett komplexeiben általában 6, így a hétfogú AAZTA, CyAAZTA, és L4 ligandumok egyik karboxilát csoportja nem vesz részt a Ga(III) koordinációjában monoporotonált Ga(HL) részecskék képződését eredményezve. A Ga(DATA^{5m}) első protonálódási állandója a bifunkciós ligandum oldalláncában található karboxilát csoport protonálódásához rendelhető. Meglepő módon a Ga(L3) komplex stabilitási állandója 3 logK egységgel kisebb, mint a hasonló szerkezetű L4 ligandummal képződő Ga(L4) komplexé, ami az L4 ligandum nagyobb összbázicitiásával (L3: $\Sigma \log K_i^H = 23,50$; L4: $\Sigma \log K_i^H = 24,85$) és a Ga(III)-ion számára kialakított koordinációs üreg kedvezőbb szerkezetével értelmezhető. A triaza- és tetraaza- makrociklusos ligandumokkal képződő Ga(NOTA) és Ga(DOTA)⁻ komplexek stabilitása 8 és 5 nagyságrenddel nagyobb, mint a Ga(AAZTA)⁻ stabilitási állandója. Az AAZTA és származékai által kialakított Ga(III)-komplexek Ga(L)H₋₁ összetételű részecskét képezhetnek az egyik koordinálódó karboxilát csoport OH⁻ ionnal való helyettesítésével. A Ga(L)H₋₁ részecske képződése az AAZTA, L3 és L4 ligandumok esetében viszonylag alacsony pH-n játszódik le (pH>3), míg a Ga(CyAAZTA)H₋₁, Ga(DATA^m)H₋₁ és Ga(DATA^{5m})H₋₁ részecskék fiziológiához közeli pH tartományban alakulnak ki.^[P28-P31]

21. táblázat A Ga(III)- és Sc(III)-komplexek stabilitási és protonálódási állandói (25°C)

	I	logK _{ML}	logK _{MHL}	logK _{MH2L}	logK _{MLH-1}	logβ _{MLH-1}
Ga(AAZTA) ^a	0,15 M NaCl	21,15(1)	3,14(1)	1,14(1)	4,60(1)	16,57(1)
Ga(CyAAZTA) ^b	0,1 M KCl	21,39(3)	4,09(3)	2,32(3)	7,31(3)	14,08(3)
Ga(DATA ^m) ^c		21,54(2)	2,42(2)	–	6,25(2)	15,29(2)
Ga(DATA ^{5m}) ^c		21,41(2)	4,43(3)	2,05(5)	6,31(4)	15,07(4)
Ga(L3) ^d	0,15 M NaCl	18,77(3)	2,41(3)	–	4,04(4)	14,74(4)
Ga(L4) ^d		21,70(4)	2,51(3)	–	3,75(3)	17,94(3)
Ga(NOTA) ^e	0,1 M	29,63	0,9	–	9,83	19,80
Ga(DOTA) ^{-f}	Me ₄ NCl	26,05	3,64	2,43	–	–
Sc(AAZTA) ^{-g}	0,1 M KCl	27,69(4)	0,86(3)	–	–	–
Sc(DTPA) ^{2-h}	0,1 M	27,43	1,36	–	12,44	14,99
Sc(DOTA) ^{-h}	Me ₄ NCl	30,79	1,0	–	–	–

^a Ref.^[P28], ^b Ref.^[P29], ^c Ref.^[P30], ^d Ref.^[P31], ^e Ref.^[319], ^f Ref.^[194], ^g Ref.^[P32], ^h Ref.^[215]

A Sc(AAZTA)⁻ stabilitási állandója nagyobb, mint a Sc(DTPA)²⁻ komplexé. Ezzel szemben a DOTA lényegesen nagyobb stabilitású komplexet képez Sc(III)-ionnal, mint az AAZTA

V. Eredmények és következtetések

ligandum (21. táblázat). Azonban a Sc(AAZTA)⁻ látszólagos stabilitása fiziológiás pH értéken ($pSc = -\log[Sc^{3+}]_{free}$, $[Sc^{3+}]_{tot} = 10^{-8}$ M, $[L]_{tot} = 10^{-7}$ M) közel egy nagyságrenddel nagyobb, mint a Sc(DOTA)⁻ komplexé (Sc(AAZTA)⁻: $pSc = 24,72$; Sc(DOTA)⁻: $pSc = 23,92$), ami a DOTA gyűrű N donoratombjai nagyobb bázicitásával értelmezhető (9. és 13. táblázat).^[P32]

A Ga(AAZTA)⁻ és származékai, valamint a Sc(AAZTA)⁻ kinetikai inertségét Cu²⁺-ionnal citrát segédligandum jelentlétében lejátszódó cserereakcióin keresztül tanulmányoztuk pH=5 - 10 tartományban. Citrát meggátolta a kicserélő Cu²⁺ és a felszabaduló Ga³⁺ és Sc³⁺ ionok hidrolízisét a vizsgált pH tartományban A fémioncsere reakciókat jellemző kinetikai paramétereket a 22. táblázatban tüntettük fel.

22. táblázat A Ga(III)- és Sc(III)-komplexek disszociációs folyamatait jellemző kinetikai paraméterek (25°C)

	I	k_0 / s^{-1} i	$k_{OH} / M^{-1}s^{-1}$ j	$k_1 / M^{-1}s^{-1}$ k	k_d / s^{-1} pH=7,4	$t_{1/2} / \text{óra}$ pH=7,4
Ga(AAZTA) ^a	0,1 M	(3,0±0,4) ×10 ⁻⁶	10±1	–	9,2×10 ⁻⁶	21
Ga(CyAAZTA) ^b	KCl	(1,7±0,1) ×10 ⁻⁵	68±5	–	2,3×10 ⁻⁵	8,5
Ga(DATA ^m) ^c		(8,0±0,2) ×10 ⁻⁶	31±1	–	1,7×10 ⁻⁵	11,2
Ga(DATA ^{5m}) ^c	0,15 M	(4,2±0,1) ×10 ⁻⁶	1,2±0,1	–	4,3×10 ⁻⁶	44
Ga(L3) ^d	NaCl	(1,4±0,1) ×10 ⁻⁴	–	–	7,2×10 ⁻⁴	0,27
Ga(L4) ^d		(4,3±0,2) ×10 ⁻⁷	0,6±0,1	–	6,5×10 ⁻⁷	295
Ga(NOTA) ^e	–	–	–	–	–	Néhány hét (pH=13)
Ga(DOTA) ^f	1,0 M KCl	–	0,18	6,0×10 ⁻⁷	–	6,2 (pH=10)
Sc(AAZTA) ⁻ g	0,1 M KCl	–	–	0,1±0,01	4,0×10 ⁻⁹	4,9×10 ⁴
Sc(DOTA) ⁻ h	0,1 M Me ₄ NCl	–	–	6×10 ⁻⁶	2,4×10 ⁻¹³	8,0×10 ⁸

^a Ref.^[P28], ^b Ref.^[P29], ^c Ref.^[P30], ^d Ref.^[P31], ^e Ref.^[319], ^f Ref.^[194], ^g Ref.^[P32], ^h Ref.^[215]; i,j k_0 és k_{OH} a Ga(L)H₁ komplex spontán és OH⁻ katalizált disszociációs reakcióját jellemző sebességi állandók, ^k k_1 a GaL és ScL komplexek proton asszisztált disszociációját jellemző sebességi állandó

A Ga(III)-komplex fémioncsere reakciói döntően a Ga(L)H₁ részecske lassú spontán (k_0) és OH⁻ katalizált disszociációjával (k_{OH}) játszódnak le, amelyet a szabaddá vált ligandum és a kicserélő Cu²⁺-ionok közötti gyors reakció követ. A kinetikai adatok alapján a Ga(AAZTA)H₁ spontán és OH⁻ katalizált disszociációja lényegesen lassabb, mint az analóg Ga(CyAAZTA)H₁ és Ga(DATA^m)H₁ részecskék azonos úton lejátszódó disszociációja.^[P28-30]

Meglepő módon a Ga(DATA^{5m})H₋₁ részecske k_0 és k_{OH} sebességi állandója lényegesen kisebb, mint a Ga(DATA^m)H₋₁ komplexé, ami a DATA^{5m} ligandum N donoratompjainak nagyobb bázicitásával és a Ga(III)-ionnal kialakított erősebb kölcsönhatásával értelmezhető.^[P30] A Ga(L4)H₋₁ részecske kinetikai inertsége közel 3 nagyságrenddel nagyobb, mint a hasonló szerkezetű L3 ligandummal képződő Ga(L3)H₋₁ komplexé a Ga(III)-ion számára kialakított koordinációs üreg kedvezőtlenebb szerkezete miatt.^[P31] A kinetikai paraméterek összehasonlítása alapján a Ga(L4)H₋₁ inertsége összemérhető az „etalonnak” tekinthető Ga(DOTA)⁻ komplexével.^[194,P31]

In vivo körülmények között a Ga(III)-komplexek ligandumcsere reakcióba léphetnek a Fe(III)-ion transzportfehérjével a Fe(III) és a Ga(III) közötti nagymértékű hasonlóság miatt.^[189,232] A szervezetben található transzportproteinek közül a transferrin nagy stabilitású komplexet képez Ga(III)-ionnal karbonát, mint szinergisztikus ligandum jelenlétében fiziológias körülmények között.^[189] Mivel a humán transferrin közelítőleg 30%-ban telített, így a Ga(III)-komplexek kinetikai inertségét humán transferrinnel lejátszódó ligandumcsere reakciók vizsgálataival is tanulmányoztuk fiziológias feltételek mellett (pH=7,4, 25°C, 0,025 M NaHCO₃, 0,15 M NaCl). Részletes kinetikai vizsgálatok alapján a ligandumcsere reakciók sebességmeghatározó lépése a Ga(III)-komplex disszociációja, amelyet a szabad Ga(III)-ion és a transferrin közötti gyors reakció követ.^[P28-P31] A Ga(III)-komplexek és transferrin közötti cserereakciók felezési ideje megegyezik a Cu²⁺-ionnal citrát jelenlétében hasonló körülmények között lejátszódó fémcseré reakciók $t_{1/2}$ értékeivel a fém- és ligandumcsere reakciók azonos mechanizmusának köszönhetően.^[P28-31]

A Sc(AAZTA)⁻ fémioncsere reakciói a Gd(AAZTA)⁻ és származékaikhoz hasonlóan (V.2.1 fejezet) a komplex lassú savkatalizált disszociációjával játszódnak le (k_1) protonált közti-termékek képződésén keresztül.^[P32] A kinetikai adatok alapján a Sc(AAZTA)⁻ savkatalizált disszociációja egy nagyságrenddel lassabb, mint a Gd(AAZTA)⁻ esetében (Sc(AAZTA)⁻: $k_1=0,1 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, Gd(AAZTA)⁻: $k_1=1,0 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$), ami a kisebb méretű Sc(III)-ion és az AAZTA donoratompjai által létrehozott koordinációs üreg hasonló méretének köszönhető (Sc³⁺: 0.87 Å, Gd³⁺ 1.05 Å). Meglepő módon a Gd(DOTA)⁻ k_1 sebességi állandója közel harmada a Sc(DOTA)⁻ savkatalizált disszociációját jellemző sebességi állandónak (Sc(DOTA)⁻: $k_1=6 \times 10^{-6} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$; Gd(DOTA)⁻: $k_1=1,8 \times 10^{-6} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$),^[215,P2] ami a 12 tagú tetraza makrociklus és a Gd(III) ion méretbeli hasonlóságával értelmezhető.

A Ga(AAZTA)⁻ és származékaik oldatfázisú szerkezetét ¹H, ¹³C és ⁷¹Ga NMR spektroszkópiás módszerekkel tanulmányoztuk. A Ga(AAZTA)H₋₁ részecske ¹H és ¹³C NMR spektrumában a 274 – 298 K tartományban rendre 5 (4 multipllett és egy szingulett) és 8 jel található, amelyek

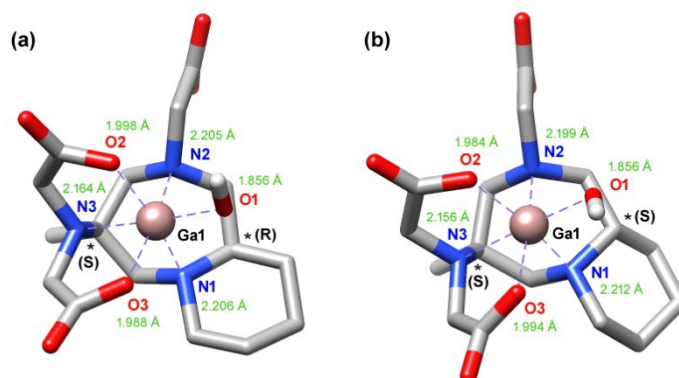
megfelelnek a ligandumokon található metil-, metilén és karbonil csoportoknak jelezve a Ga(AAZTA)H₋₁ C_{2v} szimmetriáját és flexibilis szerkezetét (a karok rotációja és a héttagú gyűrű inverziója gyors folyamat az NMR időskáláján).^[P28] A Ga(AAZTA)H₋₁ komplexhez hasonlóan a fiziológias pH-n domináns Ga(DATA^m)H₋₁ és Ga(DATA^{5m})H₋₁ részecskék szintén flexibilis szerkezettel jellemezhetőek.^[P30] Ezzel szemben az Ga(CyAAZTA)H₋₁, Ga(L3)H₋₁ és Ga(L4)H₋₁ komplexek 298 K-en felvett ¹H NMR spektrumában számos széles multipllett található, ami alátámasztja a CyAAZTA, L3 és L4 ligandumok szerkezeti merevségét.^[P29,P31] A Cu(H₂AAZTA)·H₂O egykristályának röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálatai alapján a Cu(II)-ionhoz két nitrogén, egy exociklusos karboxilát és a belső szférás vízmolekula oxigén atomok koordinálnak ekvatoriális pozíciókban, míg az axiális helyeket a másik gyűrű nitrogén és exociklusos karboxilát oxigén donoratomok töltik be torzult oktaédes szerkezetet kialakítva (két gyűrű karboxilát csoport protonálva van).^[P28] A Ga(AAZTA)H₋₁, Ga(L3)H₋₁ és Ga(L4)H₋₁ esetében hasonló oktaédes szerkezetet feltételezve a Ga(III)-ion ekvatoriális koordinációs helyeit két nitrogén, egy – egy exociklusos karboxilát és OH⁻ oxigén donoratomok töltik be, míg az axiális pozíciókban a másik gyűrű nitrogén és exociklusos karboxilát oxigén donoratomok koordinálnak (két gyűrű karboxilát csoport nem vesz részt a Ga(III)-ion koordinációjában).^[P28] A Ga(DATA^m) komplexben a Ga(III)-ionhoz két nitrogén, egy exo- és endo-ciklusos karboxilát oxigén atomok koordinálnak ekvatoriálisan, míg az axiális koordinációs helyeket a másik gyűrű nitrogén és az endociklusos karboxilát oxigén donoratomok foglalják el enyhén torzult oktaédes szerkezetet kialakítva.^[320] A Ga(DATA^m) és Ga(DATA^{5m})⁻ komplexek pH=4 – 9 tartományban felvett ¹H NMR spektrumai alapján feltételezhető, hogy a Ga(DATA^m)H₋₁ és Ga(DATA^{5m})H₋₁ részecskék képződése az ekvatoriális vagy axiális helyén koordinált endo- vagy exo-ciklusos karboxilát oxigén donoratom OH⁻ ionnal való helyettesítésével játszódik le.^[P30] Meglepő módon a Ga(DATA^m) és Ga(DATA^{5m})⁻ komplexek esetében a Ga(AAZTA)⁻ komplextől eltérően a GaL és Ga(L)H₋₁ részecskék közötti cserefolyamat lassú az NMR időskáláján.^[P30] A GaL és Ga(L)H₋₁ részecskék közötti cserefolyamatot jellemző aktiválási paramétereket a 273 – 298 K tartományban felvett ¹H NMR spektrumok teljes jelalak analízisével számítottuk (23. táblázat). A Ga(DATA^m) és Ga(DATA^{5m})⁻ komplexek által képzett GaL és Ga(L)H₋₁ részecskék közötti cserefolyamatot nagyon hasonló aktiválási paraméterek jellemzik (ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger , ΔG^\ddagger_{298} , k^{298}). Mindkét Ga(III)-komplex esetében a Ga(L)H₋₁ részecske képződése megkívánja vagy az exo-, vagy az endo-ciklusos karboxilát csoport dekoordinációját, ami a nitrogének és a Ga(III)-ion közötti kölcsönhatás gyengülését eredményezi. Mivel a Ga(AAZTA)⁻ esetében a GaL és Ga(L)H₋₁ részecskék közötti cserefolyamat még alacsony hőmérsékletei is gyors,^[P28] feltételezhető, hogy

a Ga(L)H₋₁ részecskék képződése a Ga(DATA^m) és Ga(DATA^{5m})⁻ komplexek esetében szerkezeti átrendeződéssel játszódik le.^[P30]

23. táblázat A Ga(DATA^m) és Ga(DATA^{5m})⁻ komplexek által képzett GaL és Ga(L)H₋₁ részecskék közötti cserefolyamatot jellemző aktiválási paraméterek. Ref.^[P30]

	Ga(DATA ^m)	Ga(DATA ^{5m})
ΔH^\ddagger /kJ·mol ⁻¹	39±1	32,7±0,8
ΔS^\ddagger /J·mol ⁻¹ K ⁻¹	-67±4	-89±3
ΔG^\ddagger_{298} /kJ·mol ⁻¹	59,0±0,1	59,3±0,1
k^{298} /s ⁻¹	280	250

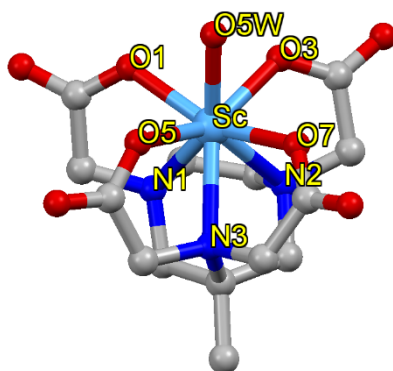
A Ga(L3) és Ga(L4) komplexek eltérő termodinamikai és kinetikai sajátosságainak értelmezése érdekében DFT számításokkal meghatároztuk a Ga(L3) és Ga(L4) komplexek által képzett GaL és Ga(L)H₋₁ részecskék szerkezeti tulajdonságait és relatív szabadenergia értékeit,^[P31] amelyek alapján a Ga(L3)H₋₁ és Ga(L4)H₋₁ nagyon hasonló szerkezettel és kötéstávolság értékekkel jellemezhetőek (39. ábra), de a Ga(L4)H₋₁ részecske $\Delta G^\ddagger_{298} = -11,3\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ relatív szabadenergia értékkel jellemezhető a Ga(L3)H₋₁ részecskéhez viszonyítva, ami alátámasztja a Ga(L4)H₋₁ komplex nagyobb stabilitását és kinetikai inertségét.^[P31]



39. ábra A [Ga(L3)(OH)]⁻ (a) és [Ga(L4)(OH)]⁻ (b) komplexek elméleti számításokkal meghatározott szerkezete (TPSSH/TZVP). Ref.^[P31]

A Sc(AAZTA)⁻ oldatfázisú szerkezetét ¹H, ¹³C és ⁴⁵Sc NMR spektroszkópiás módszerekkel tanulmányoztuk. A Sc(AAZTA)⁻ ¹H és ¹³C NMR spektrumai nagyon hasonlóak a Lu(AAZTA)⁻ komplexéhez (V.2.1 fejezet). A 274 – 298 K tartományban felvett ¹H és ¹³C NMR spektrumokban 5 (4 multiplett és egy szingulett) és 8 jel található, amelyek megfelelnek a ligandumokon található metil-, metilén és karbonil csoportoknak jelezve a Sc(III)-komplex C_{2v} szimmetriáját és flexibilis szerkezetét (a karok rotációja és a héttagú gyűrű inverziója gyors folyamat az NMR időskáláján).^[P32] A $\{[(\text{NH}_4)_{0.64}\text{K}_{0.36}][\text{Sc}(\text{AAZTA})(\text{H}_2\text{O})]\} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatainak eredményei alapján megállapítható, hogy a

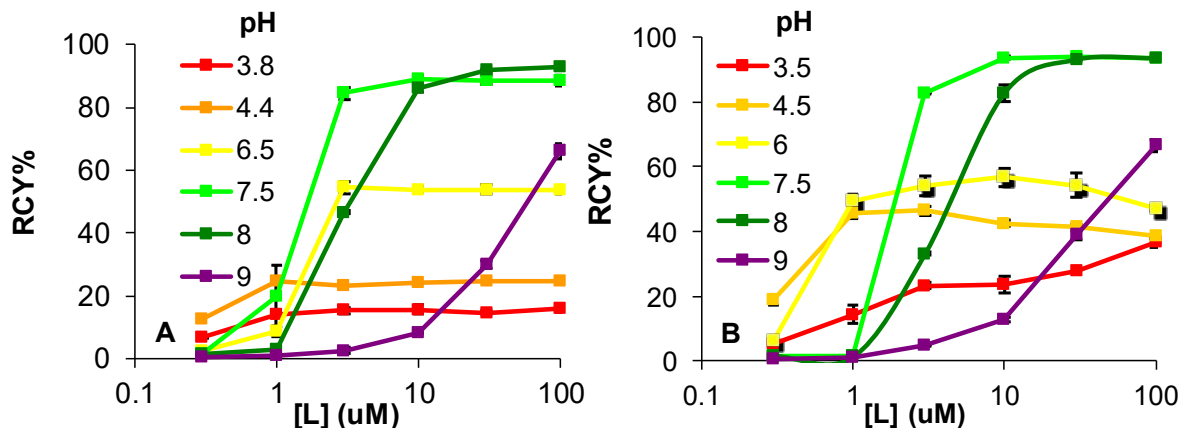
[Dy(AAZTA)(H₂O)]⁻, [Er(AAZTA)(H₂O)]⁻ és a [Lu(AAZTA)(H₂O)]⁻ komplexekhez hasonlóan a Sc(III)-ionhoz az AAZTA ligandum hét donoratomja koordinálódik torzult dodekaéderes geometriában (15. és 40. ábra). A kisebb méretű Ln(III)-ionokhoz hasonlóan a Sc(III)-ion a három nitrogén és a négy karboxilát oxigén által határolt síkok között helyezkedik el, míg a „sapka” pozícióban egy vízmolekula található a [Sc(AAZTA)(H₂O)]⁻ komplexben. [P³²] Figyelembe véve a torzult dodekaéderes szerkezettel jellemezhető [Ln(AAZTA)(H₂O)]⁻ és [Sc(AAZTA)(H₂O)]⁻ komplexekben az oxigén és a nitrogén donoratomok által határolt síkok torziós szögeit megállapítható, hogy azok minimumgörbe szerint változnak a fémion méretének csökkenésével (Dy(III): 1,03 Å és 8,5°, Er(III): 1,00 Å és 7,9°, Lu(III): 0,98 Å és 8,1° és Sc(III): 0,87 Å és 8,3°), ami alapján a legkevésbé torzult dodekaéderes szerkezet az [Er(AAZTA)(H₂O)]⁻ komplex esetében alakul ki. [P¹²,P³²]



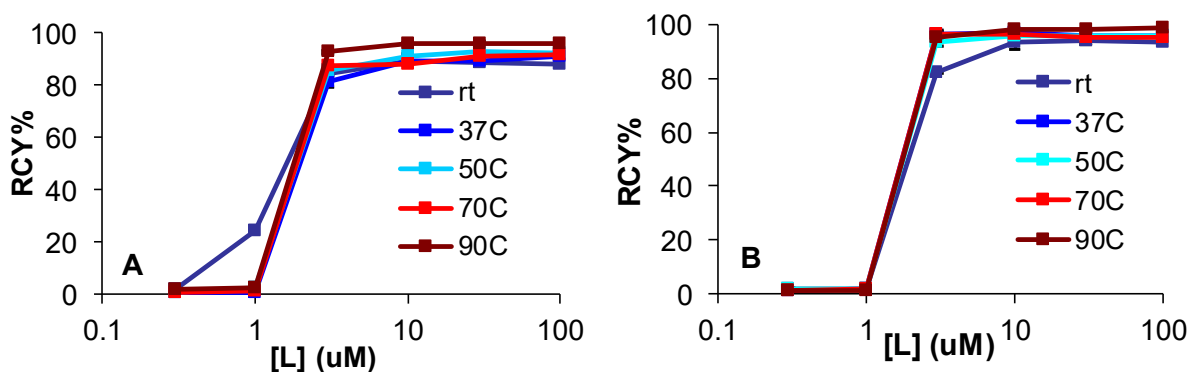
40. ábra A [Sc(AAZTA)(H₂O)]⁻ komplexek egykristályszerkezete

A ⁶⁸Ga(III)-komplexek PET vizsgálatokban történő eredményes felhasználásukhoz elengedhetetlen a ligandumok gyors és hatékony jelzése ⁶⁸Ga izotóppal, ami a jelzési hatásfokkal (RCY %) jellemezhető. Az L3, L4 és CyAAZTA ligandumok ⁶⁸Ga izotóppal történő jelzési hatékonyságának pH, hőmérséklet és kelátor koncentráció függését radio TLC módszerrel határoztuk meg. [P²⁹,P³¹] Az AAZTA és DATA^m ligandumok ⁶⁸Ga izotóppal való jelzési kísérleteinek eredményei alapján mindkét ligandum közel kvantitatíven jelezhető (RCY ≥ 96 %) ⁶⁸Ga izotóppal a pH=4,0 – 6,8 tartományban, 22°C-on, 0,2 M acetát, vagy 1,0 M HEPES puffer jelenlétében, 1 – 3 perc reakcióidőt és 10 μM kelátor koncentrációt alkalmazva. [320,321] Az L3 és L4 ligandumok ⁶⁸Ga izotóppal történő jelzésének hatásfoka (RCY %) alapján az optimális pH tartomány mindkét ligandum esetén 7 – 8 (41. ábra). 89,2 és 93,5 % RCY érhető el az L3 és L4 ligandumok jelzése során szobahőmérsékleten, fiziológiás pH-n, 5 perces reakcióidőt [L] ≤ 10 μM kelátor koncentrációt alkalmazva. Meglepő módon az L3 és L4 ligandumok jelzési hatásfoka független a hőmérséklettől (42 ábra), ami jelentősen eltér a

makrociklusos NOTA és DOTA ligandumok viselkedésétől.^[P31] A NOTA és DOTA ligandumok ^{68}Ga izotóppal pH=3 – 4 tartományban végzett jelzésének hatásfoka nő a hőmérséklet növelésével és közelítőleg 30-szorta kisebb kelátor koncentráció szükséges azonos RCY érték eléréséhez 95°C-on, mint szobahőmérsékleten.^[318,322–324]



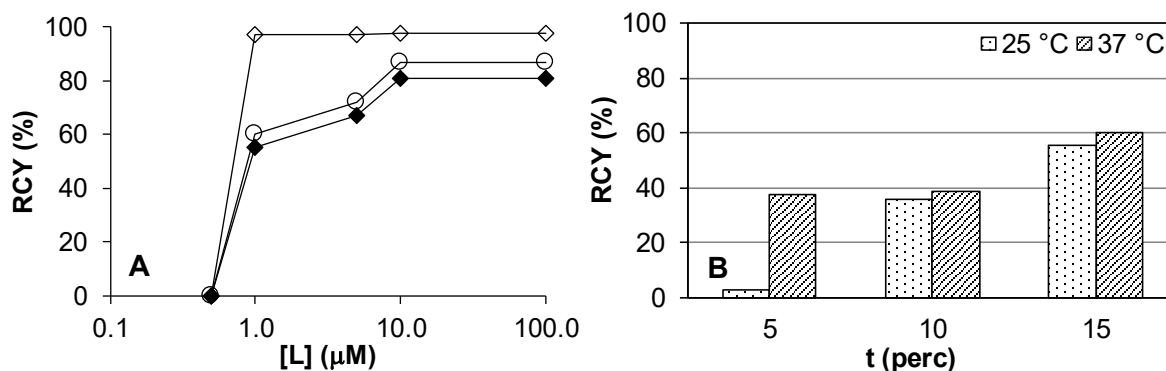
41. ábra Az L3 (A) és L4 (B) ligandumok ^{68}Ga -mal történő jelzésük hatásfoka (RCY %) a pH és a kelátor koncentráció függvényében ($t = 5$ perc, $[\text{HEPES}] = 1$ M, 25°C). Ref.^[P31]



42. ábra Az L3 (A) és L4 (B) ligandumok ^{68}Ga történő jelzésük hatásfoka (RCY %) a hőmérséklet függvényében ($[\text{L}] = 10 \mu\text{M}$, $t = 5$ perc, $[\text{HEPES}] = 1$ M, $\text{pH} = 7,5$). Ref.^[P31]

A CyAAZTA ligandum ^{68}Ga történő jelzésének hatásfokát (RCY) különböző hőmérsékleten (25 , 37 és 90°C) és kelátor koncentráció mellett ($[\text{L}] = 0,5 - 100 \mu\text{M}$), 5 , 10 és 15 perc reakcióidőt alkalmazva tanulmányoztuk (43. ábra). A CyAAZTA ligandum jelzése során $\text{RCY} = 80,7\%$ hatásfok érhető el szobahőmérsékleten, $\text{pH} = 3,8$, $[\text{acetát}] = 0,25$ M puffer jelenlétében 15 perc reakció idő és $10 \mu\text{M}$ kelátor koncentráció mellett (43A ábra).^[P29] A jelzési hatásfok 37°C -on kismértékben növekszik ($\text{RCY} = 85,8\%$) $10 \mu\text{M}$ CyAAZTA ligandum jelenlétében. 90°C -on $1 \mu\text{M}$ CyAAZTA koncentrációt és 5 perc reakcióidőt alkalmazva $\text{RCY} = 96,7\%$ jelzés hatásfok érhető el. CyAAZTA ligandum ^{68}Ga izotóppal való jelzése hasonló hatásfokkal játszódik le

szobahőmérsékleten a kelátor koncentráció növelésével, ami egyben specifikus aktivitás romlását eredményezheti. A CyAAZTA ligandum jelzési hatásfoka közel 1,5-szeresére növelhető 15 perc reakcióidőt alkalmazva, mind szobahőmérsékleten, mind 37°C (43B árba), ami alapján megállapítható, hogy a CyAAZTA ligandum jó hatásfokkal jelölhető ^{68}Ga izotóppal szoba- és fiziológias hőmérsékleten.^[P29]

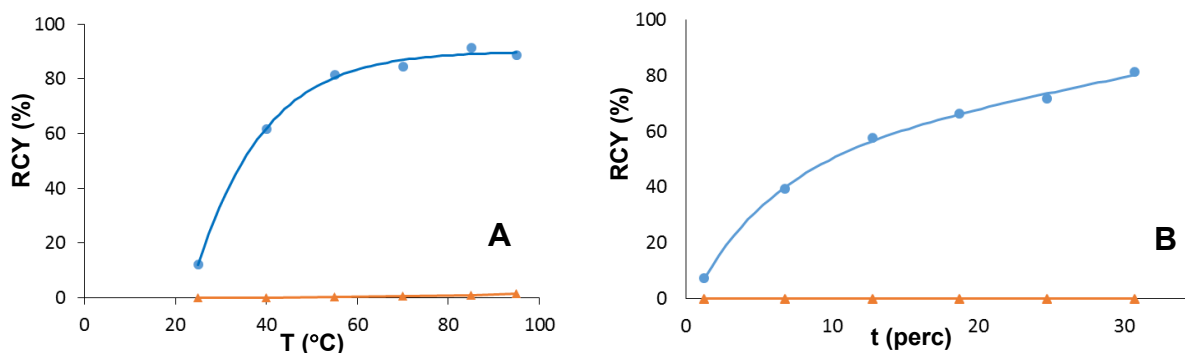


43. ábra Az CyAAZTA ligandum ^{68}Ga történő jelzésének hatásfoka (RCY %) a kelátor koncentráció (A), a hőmérséklet és a reakcióidő (B) függvényében (A: t = 15 perc, 25°C (◆), 37°C (○) és 90°C (◇); B: [L]=1,0 μM, pH=3,8, [acetát]=0,25 M). Ref.^[P29]

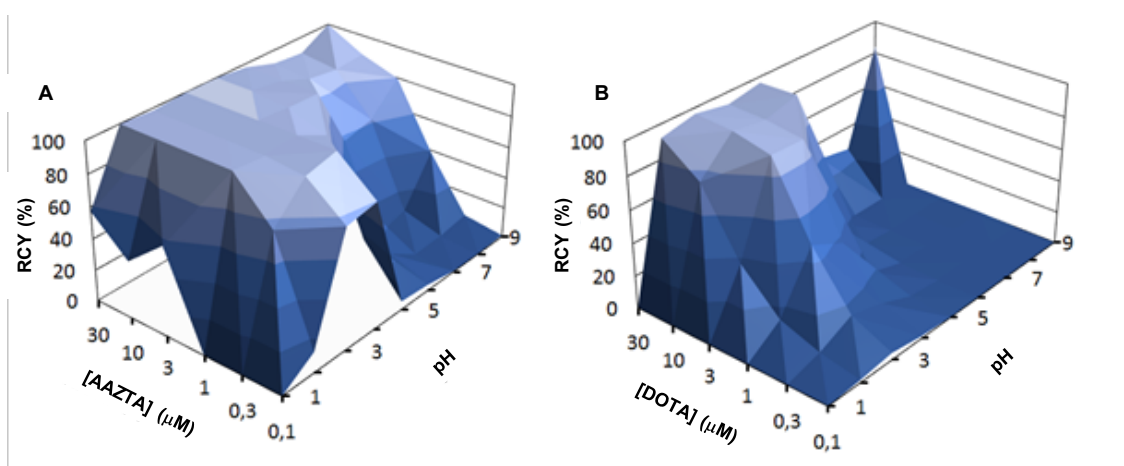
Az L3, L4, CyAAZTA, DATA^m és AAZTA ligandumok jelzési vizsgálatai alapján megállapítható,^[344,P29,P31] hogy mindegyik ligandum hatékonyan jelehető ^{68}Ga izotóppal enyhe kísérleti körülmények mellett (T=25 - 37°C, pH=3,8 – 8,0) viszonylag rövid reakcióidőt (t= 5 - 15 perc) és alacsony kelátor koncentrációt ([L]≤10 μM) alkalmazva (41 – 43 ábrák), ami kifejezetten előnyös lehet hőmérséklet érzékeny biológiai molekulák jelzésére (pl. antitestek és antitest fragmensek).^[325–328] Azonban a részletes kinetikai vizsgálatok rámutattak, hogy a vizsgált AAZTA származékok közül az Ga(AAZTA)H₋₁ és Ga(L4)H₋₁ komplexek rendelkeznek elegendően nagy kinetikai inertséggel PET vizsgálatokban történő eredményes felhasználásukhoz, amelyet a jelzett [$^{68}\text{Ga}(\text{AAZTA})\text{H}_{-1}]^{2-}$ és [$^{68}\text{Ga}(\text{L4})\text{H}_{-1}]^{-}$ komplexek fiziológiához közeli feltételek mellett végzett stabilitás vizsgálataik is alátámasztottak (human plazma vagy 50 mM EDTA, pH=7,4, 37°C).^[P31]

Az AAZTA és DOTA, mint standard kelátor ^{44}Sc izotóppal történő jelzési hatékonyságát (RCY %), annak pH, hőmérséklet és kelátor koncentráció függését radio HPLC módszerrel hasonlítottuk össze (44. és 45. ábra).^[P32] A DOTA ligandum és származékai ^{44}Sc izotóppal pH=4,0 végzett korábbi jelzési vizsgálatai rámutattak, hogy a [$^{44}\text{Sc}(\text{DOTA})]^{-}$ közel kvantitatív képződése (RCY>90%) magas hőmérsékleten (T≥70°C) és nagy ligandum felesleg jelenlétében

érhető el ($[DOTA] \geq 10 \mu M$), ami alapján a DOTA és származékaik pH és hőmérséklet érzékeny biomolekula konjugátumok ^{44}Sc izotóppal való jelezhetősége rendkívül limitált.^[317]



44. ábra A hőmérséklet (A) és a reakcióidő (B) hatása az AAZTA (●) és DOTA (▲) ligandumok ^{44}Sc izotóppal történő jelzési hatékonyságára (A: $t=5$ perc, B: $T=25^\circ C$; $[AAZTA]=[DOTA]=0,1 \mu M$, $[ammónium-acetát]=0,25 M$, $pH=4,0$). Ref.^[P32]

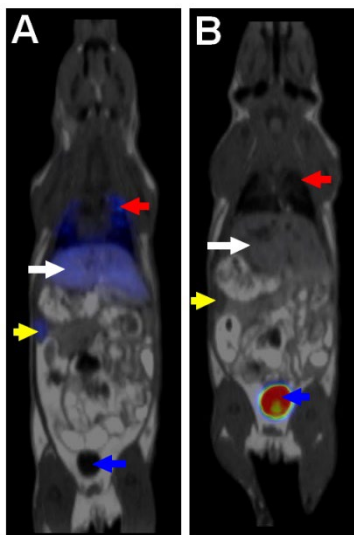


45. ábra Az AAZTA (A) és DOTA (B) ligandumok ^{44}Sc izotóppal történő jelzésének hatásfoka (RCY %) a kelátor koncentráció és a pH függvényében ($[ammónium-acetát]=0,25 M$, $t=5$ perc, $T=95^\circ C$). Ref.^[P32]

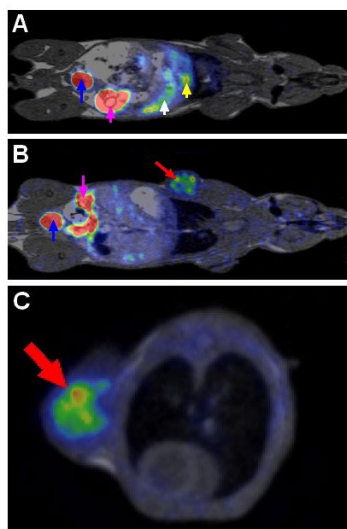
Az AAZTA és DOTA ligandumok ^{44}Sc izotóppal való jelzési hatásfoka pH, hőmérséklet és kelátor koncentráció függésének összehasonlítása alapján (44. és 45. ábra) az AAZTA ligandum viszonylag jó hatásfokkal képez komplexet kis kelátor felesleg mellett szobahőmérsékleten ($RCY > 80\%$, $[AAZTA]=0,1 \mu M$, $t=30$ perc, $T=25^\circ C$), míg a jelzett $[^{44}Sc(DOTA)]^-$ komplex képződése elhanyagolható azonos feltételek mellett (44. ábra).^[P32] A $[^{44}Sc(AAZTA)]^-$ szinte azonnal ($t \leq 5$ perc) közel kvantitatíven képződik ($RCY > 95\%$) alacsony kelátor felesleg jelenlétében ($[AAZTA] \geq 1 \mu M$) széles pH tartományban ($pH=2-7$) $95^\circ C$ -on (45A. ábra). Ezzel szemben DOTA ligandum 90% hatásfokkal viszonylag szűk pH tartományban ($pH=2-5$), magas hőmérsékleten ($T=95^\circ C$) és jelentős kelátor felesleg jelenlétében ($[DOTA]=10-30 \mu M$) jelezhető ^{44}Sc izotóppal (45B. ábra).^[P32]

Az AAZTA és DOTA ligandum ^{44}Sc izotóppal való jelzésének lényegesen eltérő hatásfokát a $\text{Sc}(\text{AAZTA})^-$ és $\text{Sc}(\text{DOTA})^-$ komplexek eltérő képződési mechanizmusa eredményezheti. A $\text{Sc}(\text{DOTA})^-$ képződése a $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$ komplexekhez hasonlóan (V.4.2 fejezet) kétszer protonált stabilis $^*\text{[Sc}(\text{H}_2\text{DOTA})]^+$ köztitermék képződésén keresztül játszódik le, amelynek lassú deprotonálódása és végtermékké történő átrendeződése a reakció sebességmeghatározó lépése.^[317] Ezzel szemben hasonló protonált köztitermék képződését a Sc^{3+} -AAZTA rendszerben nem tudtunk kimutatni, ami alapján a $\text{Sc}(\text{AAZTA})^-$ képződése feltételezhetően eltérő mechanizmussal lényegesen gyorsabban játszódik le, mint a $\text{Sc}(\text{DOTA})^-$ esetében.^[P32]

Az *in vivo* sajátosságok vizsgálata érdekében tanulmányoztuk a szabad $^{44}\text{Sc}^{3+}$ izotóp, $^{44}\text{Sc}(\text{AAZTA})^-$ és az $\alpha_v\beta_3$ integrin receptort célzó $^{44}\text{Sc}(\text{CNAAZTA-c}(\text{RGDFK}))^-$ komplexek (38. ábra) eloszlását egészséges és 4T1 tumort hordozó egérmodellekben (BALB/c) (46. és 47. ábra).^[P32] Az egészséges egérmodellekről szabad $^{44}\text{Sc}^{3+}$ izotóp és $^{44}\text{Sc}(\text{AAZTA})^-$ injektálása után 90 perccel felvett MRI/PET képek alapján a $^{44}\text{Sc}^{3+}$ mérsékelt akkumulációja figyelhető meg a májban, tüdőben és a lépben (46A ábra), míg a $^{44}\text{Sc}(\text{AAZTA})^-$ jelentősebb mennyisége a húgyhólyagban halmozódik mellkasi és hasi régiókban történő akkumulációja nélkül a $^{44}\text{Sc}(\text{AAZTA})^-$ vesén keresztüli gyors kiválasztásának köszönhetően (46B ábra). A ^{44}Sc izotóp viszonylag hosszú felezési ideje ($t_{1/2}=3,97$ óra) lehetővé teszi PET vizsgálatok későbbi időpontban való elvégzését, ami lényegesen jobb minőségű PET felvételek elkészítését eredményezheti a nem targetált $^{44}\text{Sc}(\text{III})$ -komplexek kiürülésének köszönhetően.^[P32]



46. ábra Egészséges BALB/c egérmodellekről szabad $^{44}\text{Sc}^{3+}$ izotóp (A) és $^{44}\text{Sc}(\text{AAZTA})^-$ (B) injektálása után 90 perccel felvett MRI/PET képek. (fehér nyíl: máj, sárga nyíl: lép, kék nyíl: húgyhólyag, piros nyíl: tüdők). Ref. ^[P32]



47. ábra Egészséges (A) és 4T1 tumort hordozó BALB/c (B, C) egérmodellekről [$^{44}\text{Sc}(\text{CNAAZTA-c}(\text{RGDfK}))$] radiofarmakon injektálása után 90 perccel felvett MRI/PET felvétel (fehér nyíl: máj, sárga nyíl: epehólyag, kék nyíl: húgyhólyag, rózsaszín nyíl: belek, piros nyíl: 4T1 tumor). Ref. [P32]

Az egészséges és 4T1 tumort hordozó BALB/c egérmodellekről az $\alpha_v\beta_3$ integrin receptort célzó [$^{44}\text{Sc}(\text{CNAAZTA-c}(\text{RGDfK}))$] radiofarmakon injektálása után 90 perccel felvett MRI/PET felvétel alapján (46. ábra) a $^{44}\text{Sc}(\text{III})$ -komplex az egészséges egérmodell májában, a húgyúti- és a bélrendszerében halmozódik (47A ábra), míg a tumort hordozó egérmodell esetében [$^{44}\text{Sc}(\text{CNAAZTA-c}(\text{RGDfK}))$] jelentős dúsulása figyelhető meg a transzplantált 4T1 tumorban (47B ábra). A 4T1 tumort hordozó BALB/c egérmodellekről készített MRI/PET felvételek jel/zaj aránya alapján [$^{44}\text{Sc}(\text{CNAAZTA-c}(\text{RGDfK}))$] dúsulása 4T1 tumorban közel 25-ször nagyobb az $\alpha_v\beta_3$ integrin receptor túltermelődése miatt, mint az izomszövetekben (háttér). [P32]

A részletes egyensúlyi, kinetikai, szerkezeti, radiokémiai és *in vivo* vizsgálatok alátámasztották az AAZTA ligandum és származékai alkalmazhatóságát ^{44}Sc alapú radiofarmakonok fejlesztésében. A [$^{44}\text{Sc}(\text{AAZTA})$] enyhe körülmények melletti gyors képződése lehetővé teszi ^{44}Sc hordozó biokonjugátumok ($^{44}\text{Sc}(\text{AAZTA-C4-TATE})$ és $^{44}\text{Sc}(\text{AAZTA-C4-PSMA})$) hatékony előállítását, amelyek az *in vivo* felhasználásukhoz elengedhetetlen nagy stabilitással és kinetikai inertséggel rendelkeznek. [P32,P33,S4]

V.4.2 A $\text{Ga}(\text{DOTA})^-$ és $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$ komplexek képződése etanol/víz elegyekben

A fémion alapú RDx (^{68}Ga , ^{44}Sc , stb.) és RTx (^{90}Y , ^{177}Lu , $^{212/213}\text{Bi}$, stb.) készítményekben főként makrociklusos DOTA ligandumot és származékait alkalmazzák komplexképzőként. [17,18,P35] A komplexképzési folyamatok gyorsítására számos módszer dolgozott ki, döntően az alkalmazott kísérleti körülmények optimalizálásával (pl. pH, hőmérséklet, puffer, ligandum felesleg, reakció idő, oldószer elegy). Ezek közül a legjelentősebb gyorsulást

V. Eredmények és következtetések

a víz/szerves oldószer (víz/etanol, víz/izopropanol és víz/acetonitril) elegyekben végzett jelzési folyamatok esetében tapasztalták.^[329] A jelenség értelmezésére tanulmányoztuk a DOTA ligandum protonálódási sajátságait, a Ga(DOTA)^- és Ln(DOTA)^- komplexek képződését közvetlenül ^1H - és ^{71}Ga -NMR spektroszkópiás, valamint közvetve indikátor módszer alkalmazásával vízben és víz/etanol elegyekben.^[P34] A DOTA ligandum protonálódási állandói vízben és víz/etanol elegyekben 0,15 M NaCl jelenlétében 24. táblázatban láthatóak.

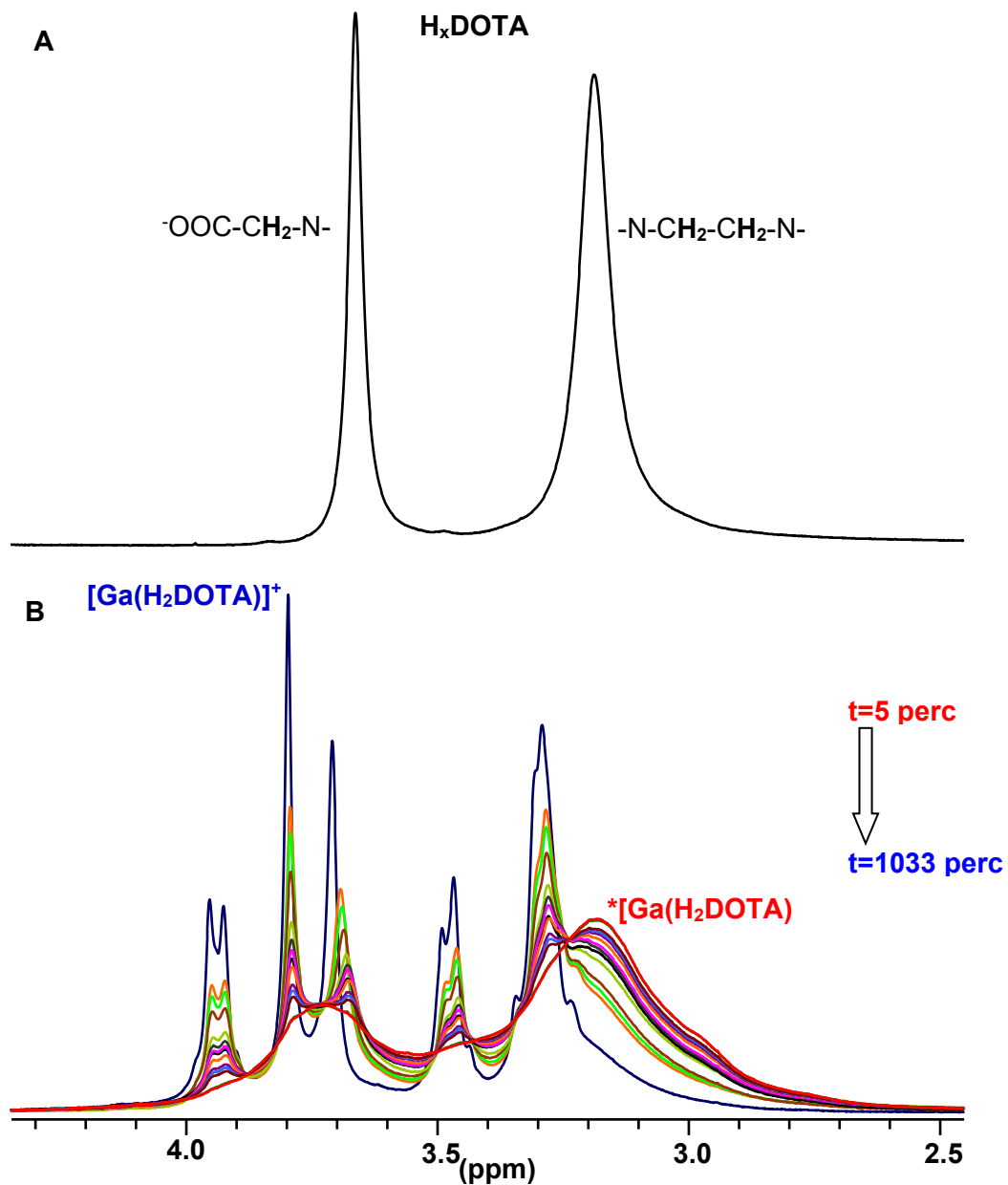
24. táblázat A DOTA^{4-} ligandum protonálódási állandói különböző etanol/víz elegyekben (0,15 M NaCl, 25°C). Ref.^[P34]

EtOH (V/V%)	0	10,6	20,6	31,4	41,3	52,4	65,1	73,4
$\log K_1^{\text{H}}$	9,23 (1)	9,03 (2)	8,85 (1)	8,66 (1)	8,42 (1)	8,08 (2)	7,90 (2)	7,67 (1)
$\log K_2^{\text{H}}$	9,21 (2)	9,07 (1)	8,88 (1)	8,73 (1)	8,53 (2)	8,47 (2)	8,09 (2)	8,13 (2)
$\log K_3^{\text{H}}$	4,51 (1)	4,54 (2)	4,53 (2)	4,52 (2)	4,36 (1)	4,16 (2)		
$\log K_4^{\text{H}}$	4,26 (3)	4,43 (2)	4,54 (2)	4,77 (1)	4,95 (2)	5,36 (2)		
$\log K_5^{\text{H}}$	2,36 (2)	2,46 (1)	2,25 (2)	2,24 (3)	1,98 (1)			
$\log K_6^{\text{H}}$	1,49 (1)	1,41 (3)	1,34 (3)	1,48 (3)	1,53 (3)			

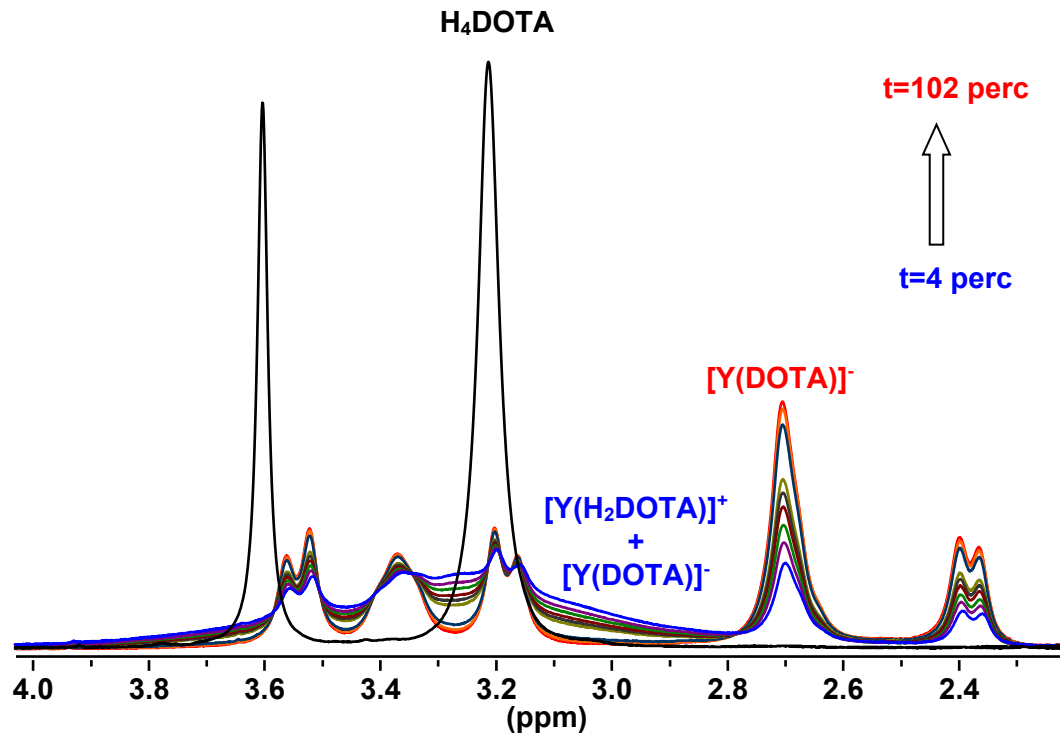
A DOTA^{4-} ligandum protonálódási szekvenciáját ^1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópiás módszerekkel részletesen tanulmányozták.^[330] A teljesen deprotonált DOTA^{4-} -ből kiindulva az első és a második protonálódási folyamat két szemben lévő gyűrű amin-nitrogéneken játszódik le, míg a $\text{H}_2\text{DOTA}^{2-}$ ligandumra belépő harmadik és a negyedik proton a nem protonált gyűrű nitrogénekhez kapcsolódó acetátcsoportokat protonálja. A H_4DOTA további protonálódása valószínűleg acetátcsoporton következik be. A DOTA^{4-} különböző összetételű etanol-víz elegyekben meghatározott protonálódási állandóinak alapján megállapítható, hogy a $\log K_1^{\text{H}}$ és $\log K_2^{\text{H}}$ értékek csökkennek, a $\log K_4^{\text{H}}$ érték nő, míg a $\log K_3^{\text{H}}$ és $\log K_5^{\text{H}}$ értékek kismértékben csökkennek az etanol koncentrációjának a növekedésével. A DOTA ligandum különböző etanol-víz elegyben meghatározott protonálódási állandóinak értelmezéséhez négy alapvető tényezőt kell figyelembe vennünk: i) a protonált donoratomok közötti elektrosztatikus taszítás; ii) protonált és nem protonált donoratomok közötti hidrogén-kötések kialakulása; iii) az etanol lényegesen kisebb öndisszociációs állandóját; iv) viszonylag stabilis Na(DOTA)^{3-} komplex képződése ($\log K_{\text{NaL}}=4.38$).^[239] A DOTA $\log K_1^{\text{H}}$ és $\log K_2^{\text{H}}$ értékei csökkennek az etanol koncentrációjának növekedésével, ami az etanol kisebb öndisszociációs állandójával értelmezhető. Az EDTA ligandum amino nitrogénjeinek protonálódási állandói metanol koncentráció növekedésével a DOTA-hoz hasonló módon csökkennek 80 – 90 V/V%-os összetételig, majd újra nőnek. Az EDTA acetát csoportjait jellemző protonálódási állandók az

amino nitrogének $\log K^H$ értékeitől eltérő módon monoton nőnek a metanol koncentrációjának a növekedésével.^[331] A DOTA acetát csoportjainak protonálódási állandóinak ($\log K_4^H$) az etanol mennyiségének növekedésével bekövetkező növekedése a gyűrű nitrogének kisebb bázicitásával értelmezhető, aminek köszönhetően gyengébb hidrogén-kötés alakul ki a deprotonált acetát csoport és a protonált gyűrű nitrogének között az acetát csoport független protonálódását eredményezve.^[P34]

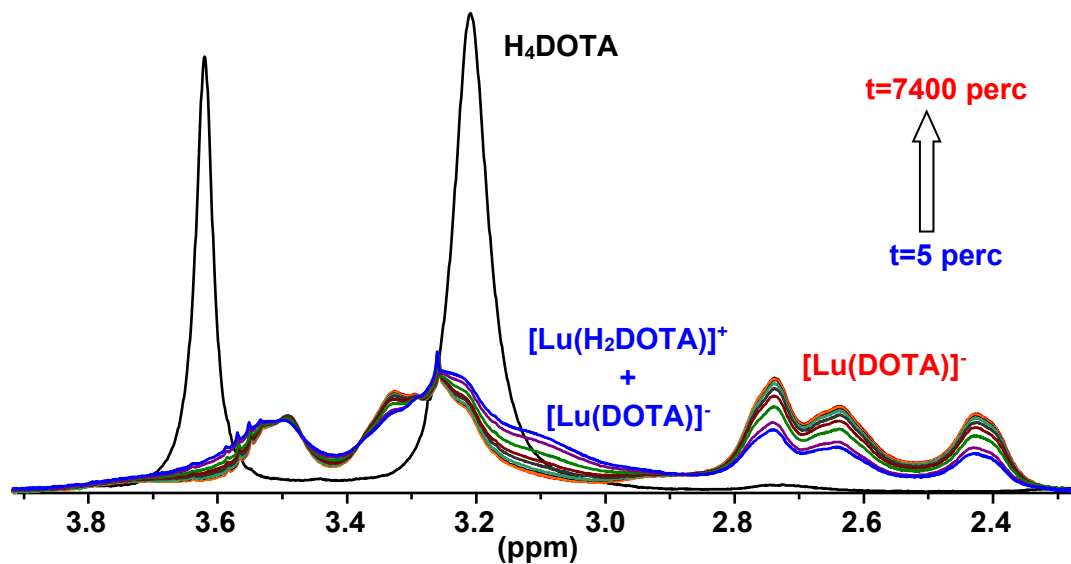
Közismert, hogy a három vegyértékű fémionok relatíve lassan képeznek komplexet a DOTA ligandummal, ami rövid élettartamú radioizotópok esetében (pl. ^{68}Ga : $t_{1/2}=67,71$ perc) jelentős aktivitás veszteséget eredményezhet a jelzési folyamat végére. A $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$ komplexek jól ismert képződési mechanizmusa szerint a $\text{pH}=3-6$ tartományban tapasztalt lassú képződésük fő oka a stabilis kétszer protonált $*[\text{Ln}(\text{H}_2\text{DOTA})]^+$ köztitermék (V.2.2 fejezet) lassú deprotonálódása és végtermékké történő átrendeződése.^[136,286,287,289,290] A kétszerprotonált $*[\text{Ce}(\text{H}_2\text{DOTA})]^+$ köztitermék összetételét korábban pH -potenciometriás^[136] és más módszerekkel igazolták vizes oldatokban.^[286,289,290] A reakció sebességmeghatározó lépése feltételezhetően a diprotonált $*[\text{Ln}(\text{H}_2\text{DOTA})]^+$ köztitermékkel protonálódási egyensúlyban lévő kinetikailag aktív monoprotonált $*[\text{Ln}(\text{HDOTA})]$ köztitermék víz, mint Brønsted bázis és OH^- ion által katalizált deprotonálódása és $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$ végtermékké történő átrendeződése.^[286] Az EtOH szerepének feltárása érdekében részletesen tanulmányoztuk a $\text{M}(\text{DOTA})^-$ komplexek képződési reakcióit vízben és 10, 40 és 70 V/V% EtOH/H₂O elegyekben ($\text{M}(\text{III})= \text{Ga}(\text{III}), \text{Ce}(\text{III}), \text{Eu}(\text{III}), \text{Y}(\text{III})$ és $\text{Lu}(\text{III})$). A $\text{Ce}(\text{DOTA})^-$ és $\text{Eu}(\text{DOTA})^-$ képződését közvetlenül a végső $\text{M}(\text{DOTA})^-$ komplexek abszorpciós sávján ($\text{Ce}(\text{DOTA})^-$: $\lambda=320$ nm; $\text{Eu}(\text{DOTA})^-$: $\lambda=250$ nm), míg az $\text{Y}(\text{DOTA})^-$, $\text{Lu}(\text{DOTA})^-$ és $\text{Ga}(\text{DOTA})^-$ esetében a komplex kialakulásával párhuzamosan a ligandumról felszabaduló protonok okozta pH csökkenést követve megfelelő pH indikátor alkalmazásával spektrofotometriásan tanulmányoztuk.^[236] Mivel az $\text{Y}(\text{DOTA})^-$, $\text{Lu}(\text{DOTA})^-$ és $\text{Ga}(\text{DOTA})^-$ komplexek képződését korábban nem vizsgálták, a komplexek kialakulását ^1H NMR spektroszkópiás módszerrel követtük.^[P34] A Ga^{3+} - DOTA, Y^{3+} - DOTA és Lu^{3+} - DOTA rendszerek különböző időközönként felvett ^1H NMR spektrumai 48 – 50 ábrákon láthatóak. A Ga^{3+} - DOTA, Y^{3+} - DOTA és Lu^{3+} - DOTA rendszerek ^1H NMR spektrumaiban látható izobesztikus pontok egyértelműen jelzik a kétszer protonált $*[\text{M}(\text{H}_2\text{DOTA})]^+$ köztitermékek gyors képződését és sebességmeghatározó átalakulását $\text{M}(\text{DOTA})^-$ végtermékekké.^[P34,P35] A kétszerprotonált $*[\text{Ce}(\text{H}_2\text{DOTA})]^+$ köztitermék és a végső $\text{Ce}(\text{DOTA})^-$ komplex képződését spektrofotometriásan követtük 10 és 70 V/V% EtOH/H₂O elegyekben. A Ce^{3+} - DOTA rendszerek különböző időközönként felvett spektrumai 10 és 70 V/V% EtOH/H₂O elegyekben az 51. és 52. ábrákon láthatóak.



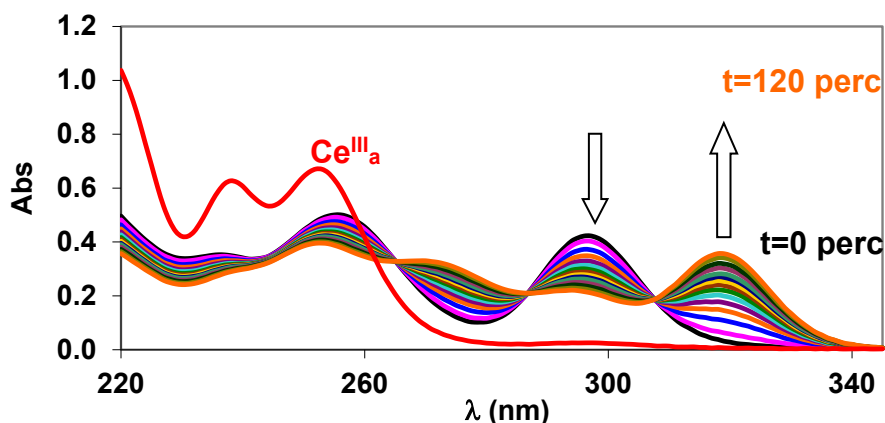
48. ábra A H_xDOTA (A) és a Ga^{3+} - DOTA rendszer (B) 400 MHz 1H -NMR spektrumai (A: $[H_xDOTA]=0,015$ M; B: $[Ga^{3+}]=0,03$ M, $[H_xDOTA]=0,015$ M, $x=5, 6$; $pH=2,0$; $0,15$ M NaCl, 298 K). Ref.^[P34]



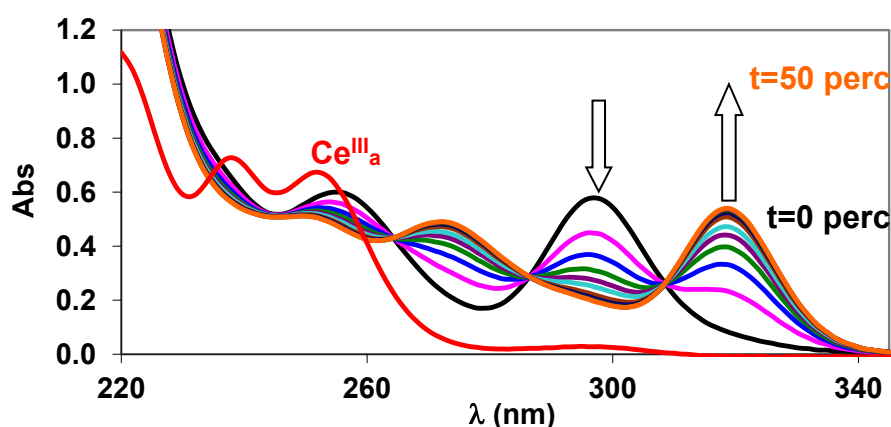
49. ábra A H_xDOTA és a Y³⁺ - DOTA rendszer 400 MHz ¹H-NMR spektrumai ([Y³⁺]= 0.03 M, [H_xDOTA]=0,015 M, x=3, 4; [NaAc]=0.1 M, pH=4.50, 0,15 M NaCl, 298 K). Ref.^[P34]



50. ábra A H_xDOTA és a Lu³⁺ - DOTA rendszer 400 MHz ¹H-NMR spektrumai ([Lu³⁺]= 0.03 M, [H_xDOTA]=0,015 M, x=4, 5; [NaAc]=0.1 M, pH=3.60, 0,15 M NaCl, 298 K). Ref.^[P34]



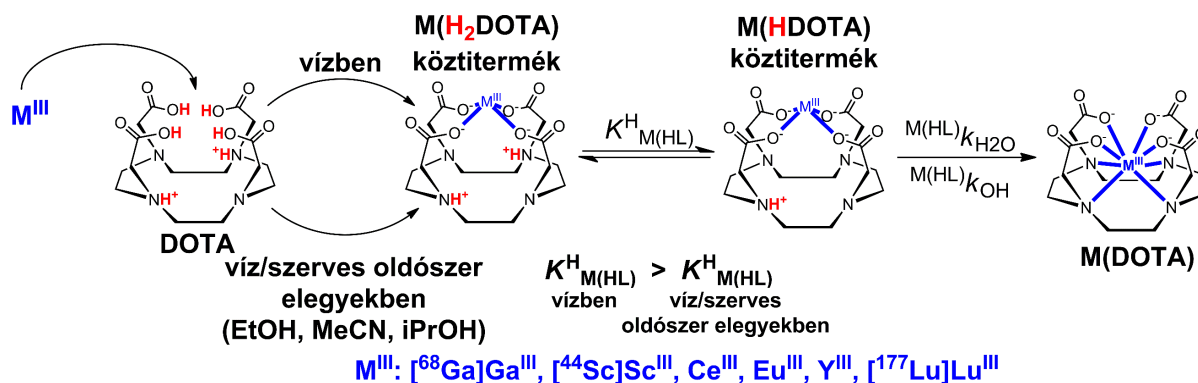
51. ábra A Ce^{3+} - DOTA rendszer abszorpciós spektruma 10 V/V% EtOH/H₂O elegyben ([Ce^{3+}] = [DOTA] = 1.0 mM, [N-metilpiperazin] = 0,01 M, pH=4,46, $l = 0,874$ cm, 0,15 M NaCl, 25 °C). Ref.^[P34]



52. ábra A Ce^{3+} - DOTA rendszer abszorpciós spektruma 70 V/V% EtOH/H₂O elegyben ([Ce^{3+}] = [DOTA] = 0,1 mM, [N-metilpiperazin] = 0,01 M pH 4,51, $l = 10$ cm, 0,15 M NaCl, 25 °C). Ref.^[P34]

A Ce^{3+} - DOTA rendszer spektrumaiban 245, 265, 280, 290 és 310 nm-nél izobesztikus pontok figyelhetők meg és az abszorbancia értékek a reakció előrehaladtával 320 nm-en nőnek, míg 296 nm-en csökkennek a 10 és 70 V/V% EtOH/H₂O elegyekben. Mivel Ce^{3+} - DOTA rendszer abszorpciós spektrumaiban tiszta vízben, ^[136,286] 10 és 70 V/V% EtOH/H₂O elegyekben gyakorlatilag megegyeznek, megállapítható, hogy a $\text{Ce}(\text{DOTA})^-$ komplex képződési mechanizmusa és a kétszerprotonált $^*\text{[Ce}(\text{H}_2\text{DOTA})]^+$ köztitermék szerkezete megegyezik vízben és EtOH/H₂O elegyekben. A víz és EtOH/H₂O elegyekben lejátszódó reakciók feltételezett mechanizmusának megfelelően az előegyensúlyban képződő kétszerprotonált $^*\text{[M}(\text{H}_2\text{DOTA})]^+$ köztitermék protonálódási egyensúlyban van a kinetikailag aktív monoprotonált $^*\text{[M}(\text{HDOTA})]^+$ köztitermékkel ($K^{\text{H}}_{\text{MHL}}$). Figyelembe véve a EtOH molekula kisebb polaritását és öndisszociációs állandóját (EtO^- ion koncentrációja extrém kicsi pH<7,0 értékeknél) a monoprotonált $^*\text{[M}(\text{HDOTA})]^+$ köztitermék víz, mint Brønsted bázis ($^{\text{M}(\text{HL})}k_{\text{H}_2\text{O}}$) és OH^- ion által katalizált deprotonálódása ($^{\text{M}(\text{HL})}k_{\text{OH}}$) és $\text{M}(\text{DOTA})^-$ végtermékké történő

átrendeződése a reakció sebességmeghatározó lépése (53. ábra). A $\text{Ga}(\text{DOTA})^-$ és $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$ komplexek vízben és etanol/víz elegyekben lejátszódó képződését jellemző sebességi és egyensúlyi állandókat a 25. táblázatban tüntettük fel.



53. ábra A $\text{Ga}(\text{III})^-$, $\text{Sc}(\text{III})^-$ és $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$ komplexek képződése vízben és víz/szerves oldószer elegyekben. Ref.^[P34,P35]

A $\text{M}(\text{DOTA})^-$ komplexek képződését jellemző $^{\text{M}(\text{HL})}k_{\text{H}_2\text{O}}$ sebességi állandók nőnek a $\text{Ce}(\text{III})^-$ -től a $\text{Lu}(\text{III})^-$ -ig, míg a $^{\text{M}(\text{HL})}k_{\text{OH}}$ sebességi állandók gyakorlatilag függetlenek a $\text{Ln}(\text{III})^-$ -ion kémiai minőségétől. A $\text{Ga}(\text{DOTA})^-$ komplex H_2O katalizált képződésére vonatkozó $^{\text{M}(\text{HL})}k_{\text{H}_2\text{O}}$ sebességi állandó kisebb, mint az $\text{Eu}(\text{DOTA})^-$, $\text{Y}(\text{DOTA})^-$ és $\text{Lu}(\text{DOTA})^-$ komplexeké, ami a $\text{Ga}(\text{III})^-$ és $\text{Ln}(\text{III})^-$ ionok eltérő koordinációs kémiai viselkedésével és méretével értelmezhető ($\text{Ga}(\text{III})^-$: $\text{CN}=6$, $0,62 \text{ \AA}$; $\text{Ln}(\text{III})^-$: $\text{CN}=8-9$, $0,97-1,16 \text{ \AA}$). A monoprotonált $^*\text{[M}(\text{HDOTA})]$ köztitermék képződését jellemző $K^{\text{H}}_{\text{M}(\text{HL})}$ protonálódási állandó értéke csökken a három pozitív töltésű fémionok méretével és az EtOH koncentráció növekedésével. A $^*\text{[M}(\text{HDOTA})]$ köztitermék kisebb $K^{\text{H}}_{\text{M}(\text{HL})}$ protonálódási állandóját a protonált gyűrű nitrogén és a kis méretű fémion között kialakuló erősebb elektrosztatikus kölcsönhatással lehet értelmezni. A $K^{\text{H}}_{\text{M}(\text{HL})}$ protonálódási állandók EtOH koncentráció növekedésével bekövetkező csökkenését a gyűrű nitrogén donoratombok csökkenő bázicitásával lehet értelmezni a $^*\text{[M}(\text{HDOTA})]$ köztitermékben. A szabad DOTA ligandum gyűrű nitrogénjeinek bázicitása (K_1^{H} és K_2^{H} , 24. táblázat) a $^*\text{[M}(\text{HDOTA})]$ köztitermékek $K^{\text{H}}_{\text{M}(\text{HL})}$ értékéhez hasonlóan csökken az EtOH koncentráció növekedésével. A kinetikai vizsgálatok alapján a $\text{Ga}(\text{DOTA})^-$ és $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$ komplexek EtOH/ H_2O elegyekben tapasztalt gyorsabb képződése a $K^{\text{H}}_{\text{M}(\text{HL})}$ protonálódási állandó csökkenésével értelmezhető, aminek köszönhetően adott körülmények mellett megnő a kinetikailag aktív $^*\text{[M}(\text{HDOTA})]$ köztitermék mennyisége.^[P34,P35]

V. Eredmények és következtetések

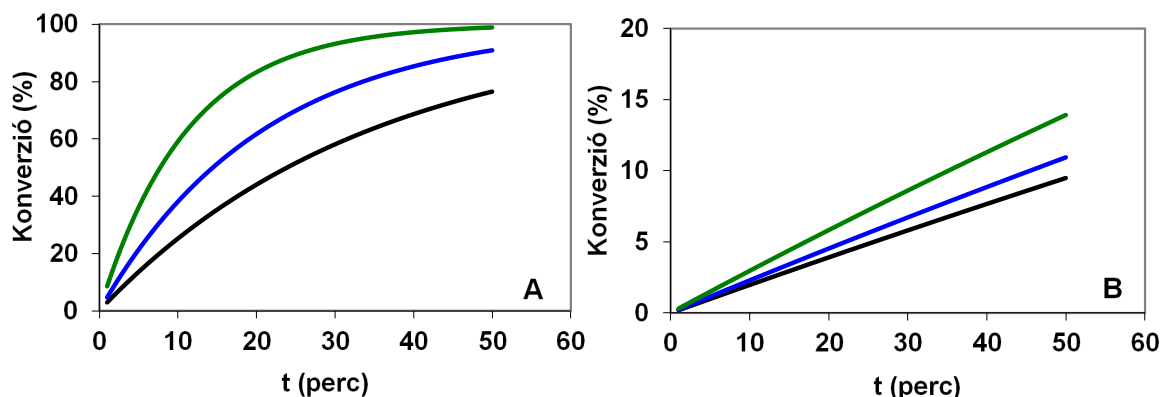
25. táblázat A Ga(DOTA)⁻ és Ln(DOTA)⁻ komplexek vízben, 10, 40 és 70 V/V% EtOH/H₂O elegyekben lejátszódó képződését jellemző sebességi (*k*) és egyensúlyi állandók (*K*) (0,15 M NaCl, 25°C).Ref.^[P34]

	H ₂ O	10 V/V% EtOH	40 V/V% EtOH	70 V/V% EtOH
[H ₂ O] (mol/l)	55,6	50,1	33,9	16,9
<i>K</i> _w	1,4×10 ⁻¹⁴	1,1×10 ⁻¹⁴	5,4×10 ⁻¹⁵	2,3×10 ⁻¹⁵
[Ce(DOTA)]	^{M(HL)} <i>k</i> _{H₂O} /M ⁻¹ s ⁻¹	0,34 ^a	0,42±0,03	0,43±0,04
	^{M(HL)} <i>k</i> _{OH} /M ⁻¹ s ⁻¹	(1,9×10 ⁷) ^a	(1,1±0,5) ×10 ⁷	(1,5±0,3) ×10 ⁷
	log <i>K</i> _{M(HL)} ^H	8,64 ^a	8,9 (1)	8,5 (2)
[Eu(DOTA)]	^{M(HL)} <i>k</i> _{H₂O} /M ⁻¹ s ⁻¹	–	1,46±0,09	1,49±0,05
	^{M(HL)} <i>k</i> _{OH} /M ⁻¹ s ⁻¹	–	–	–
	log <i>K</i> _{M(HL)} ^H	–	8,7 (1)	8,4 (2)
[Y(DOTA)]	^{M(HL)} <i>k</i> _{H₂O} /M ⁻¹ s ⁻¹	1,49±0,08	1,47±0,07	1,37±0,09
	^{M(HL)} <i>k</i> _{OH} /M ⁻¹ s ⁻¹	(4,8±0,8) ×10 ⁹	(4,2±0,7) ×10 ⁹	(4,4±0,09) ×10 ⁹
	log <i>K</i> _{M(HL)} ^H	8,60 (3)	8,47 (2)	8,13 (5)
[Lu(DOTA)]	^{M(HL)} <i>k</i> _{H₂O} /M ⁻¹ s ⁻¹	4,70±0,08 (Yb ³⁺ :4,4) ^a	4,64±0,09	4,68±0,05
	^{M(HL)} <i>k</i> _{OH} /M ⁻¹ s ⁻¹	(1,1±0,3) ×10 ⁹	(1,0±0,4) ×10 ⁹	(1,5±0,6) ×10 ⁹
	log <i>K</i> _{M(HL)} ^H	8,40 (2) (Yb ³⁺ :8,4) ^a	8,36 (2)	8,15 (1)
[Ga(DOTA)]	^{M(HL)} <i>k</i> _{H₂O} /M ⁻¹ s ⁻¹	0,82±0,07	1,00±0,09	0,90±0,05
	^{M(HL)} <i>k</i> _{OH} /M ⁻¹ s ⁻¹	(1,3±0,1) ×10 ¹¹	(9±1)×10 ¹⁰	(1,0±0,4) ×10 ¹¹
	log <i>K</i> _{M(HL)} ^H	7,16 (4)	7,09 (3)	6,75 (3)

^a Ref. [286]

Az etanol M(DOTA)⁻ komplexek gyorsabb képződésében játszott szerepének alátámasztása érdekében számítottuk a Ga(DOTA)⁻ és Lu(DOTA)⁻ komplexek képződését jellemző *k_p* sebességi állandókat tiszta vízben, 10 és 40 V/V% EtOH/H₂O elegyekben (Ga(DOTA): *k_p*= 4,83 × 10⁻⁴, 8,00 × 10⁻⁴ és 1,49 × 10⁻³ s⁻¹; Lu(DOTA): 3,32 × 10⁻⁵, 3,86 × 10⁻⁵ és 5,00 × 10⁻⁵ s⁻¹ vízben, 10 és 40 V/V% EtOH/H₂O elegyekben) radiokémiai jelzési körülményekhez közeli feltételek mellett ([DOTA]=3,4 μM, pH=4,0 és 25°C).^[P34] A Ga(DOTA)⁻ és Lu(DOTA)⁻

komplexek vízben, 10 és 40 V/V% EtOH/H₂O elegyekben lejátszódó képződését jellemző kinetikai görbék az 54. ábrán láthatóak.



54. ábra A Ga(DOTA)⁻ (A) és Lu(DOTA)⁻ (B) komplexek képződése vízben, 10 és 40 V/V% EtOH/H₂O elegyekben ([DOTA]= 3,4 μM, pH=4,0, 25 °C, 0,15 M NaCl). Ref.^[P34]

A Ga(DOTA)⁻ és Lu(DOTA)⁻ komplexek vízben, 10 és 40 V/V% EtOH/H₂O elegyekben lejátszódó képződését jellemző k_p sebességi állandók és kinetikai görbék (54. ábra) alapján megállapítható, hogy Ga(DOTA)⁻ és Lu(DOTA)⁻ komplexek képződési sebessége 3,4 μM DOTA jelenlétében, pH=4,0 és szobahőmérsékleten háromszorosára és másfélszeresére nő az EtOH koncentráció 0-ról 40 V/V%-ra történő növelésével, ami jó egyezést mutat a DOTA ligandum ⁶⁸Ga és ¹⁷⁷Lu izotópokkal hasonló körülmények közötti vizsgált jelzési reakcióinak EtOH koncentráció növekedésével tapasztalt hatásfok emelkedésével.^[P34]

VI. Összefoglalás

Az orvosi diagnosztikában és terápiában alkalmazható gallium(III)- scandium(III)- és ritkaföldfém(III)-triaz- és tetraaza-polikarboxilát komplexek oldategyensúlyi, képződési és disszociáció kinetikai, szerkezeti, relaxációs és radiokémiai sajátosságait vizsgáltuk *in vivo* felhasználás elősegítése céljából. Dolgozatomban a Gd(III) *in vivo* felhalmozódásához és az NSF kialakulásához vezető okok feltárása érdekében a klinikai gyakorlatban MRI kontrasztanyagként alkalmazott nyíltláncú és makrociklusos Gd(III)-komplexek egyensúlyi és kinetikai sajátosságait tanulmányoztam fiziológiáshoz közeli feltételek mellett. Számos új hét- és nyolcfogú diaza-, triaza- és tetraaza-polikarboxilát ligandumot terveztünk, amelyek Gd(III)-komplexei nagyobb stabilitással, kinetikai inertséggel, könnyű kapcsolhatósággal (bifunkciós származékok előállítás) és lényegesen jobb relaxációs paraméterekkel rendelkeznek (két belső szféra vízmolekula, gyors vízcsere, lassú rotációs mozgás, pH-érzékenység), mint a jelenleg alkalmazott Gd(III)-alapú MRI kontrasztanyagok. Tanulmányoztuk több HP-DO3A származék ligandum Gd(III)-komplexének fizikai-kémia sajátosságait, amelyek az eddigiektől eltérő

módon az oldószer, illetve a szöveti vízprotonokra gyakorolt relaxációs sebességnövelő hatását a Gd(III)-ionhoz koordinált funkciós csoporton található labilis proton/ok intra- és intermolekuláris sav-bázis katalízissel történő cserefolyamatain keresztül fejtik ki. Vizsgáltuk a szemi-makrociklusos AAZTA ligandum hat- és hétfogú származékaival képződő Ga(III)- és Sc(III)-komplexek egyensúlyi, disszociáció kinetika, és szerkezeti tulajdonságait, valamint a $^{68}\text{Ga(III)}$ - és $^{44}\text{Sc(III)}$ -izotóppal jelzett komplexek radiokémiai és *in vivo* sajátosságait. A DOTA ligandum $^{68}\text{Ga(III)}$ -, $^{44/47}\text{Sc(III)}$ -, $^{90}\text{Y(III)}$ - és $^{177}\text{Lu(III)}$ -izotópokkal szerves oldószer-víz elegyekben történő hatékonyabb jelzésének okait a Ga(DOTA)^- és Ln(DOTA)^- (Ln(III): Ce(III), Eu(III), Y(III) és Lu(III)) komplexek víz és etanol/víz elegyekben lejátszódó képződésének kinetikai vizsgálataival állapítottuk meg. Ezen eredmények alapján az alábbi fontosabb következtetésekre jutottunk:

1. Meghatároztuk a klinikai gyakorlatban alkalmazott Gd(III)-komplexek egyensúlyi és disszociáció kinetikai sajátosságait, valamint a Gd(III)-ion kelátképzőjeként alkalmazott ligandumok fontosabb endogén fémionokkal (Ca^{2+} , Zn^{2+} és Cu^{2+}) képzett komplexeinek egyensúlyi állandóit fiziológiához közeli feltételek mellett (25 és 37°C, 0,15 M NaCl).

Megállapításaink:

- 1.1 A nyers egyensúlyi modellszámításaink szerint *in vivo* körülmények között a nyíltláncú Gd(III)-komplexek kisebb mértékű disszociációja $\text{Gd(PO}_4\text{)}$ csapadék és a megfelelő Zn(II)-, Cu(II)- és Ca(II)-komplexek képződésével. CE-MEKC vizsgálataink szerint a Gd(DTPA-BMA) komplexek disszociációja a plazmában aránylag nagy mennyiségben Ca(DTPA-BMA) képződésével (17%) megy végbe a $\text{Gd(PO}_4\text{)}$ nagyon kis oldékonysága és a Ca^{2+} , Zn^{2+} -és Cu^{2+} ionoknak képződő komplexei nagy stabilitása miatt.
- 1.2 A nyíltláncú Gd(DTPA)^{2-} és származékai disszociációs reakciói fiziológias feltételek mellett döntően a kis endogén ligandumok (citrát, foszfát és karbonát) által katalizált úton, kis stabilitású vegyes ligandumú komplexek (Gd(DTPA)X , X=Cit^{3-} , HCit^{2-} , H_2PO_4^- , HCO_3^- , CO_3^{2-}) képződésén keresztül mennek végbe.
- 1.3 A makrociklusos Gd(III)-komplexek (Gd(DOTA)^- , $\text{Gd(BT-DO}_3\text{A)}$ és $\text{Gd(HP-DO}_3\text{A)}$) fémioncsere reakciói endogén ligandumok jelenlétében is csak savkatalizált disszociációval játszódhatnak le, az endogén fémionok közreműködése nélkül.
- 1.4 A nyíltláncú Gd(DTPA)^{2-} és származékainak kisebb kinetikai inertsége lehetővé teszi a Gd(III)-komplexek kismértékű *in vivo* disszociációját, míg a makrociklusos Gd(DOTA)^- és származékai disszociációjával nem kell számolni. Nyitott két kompartmentes kinetikai modellben végzett számításaink szerint egészséges veseműködésű páciensek esetében a nyíltláncú Gd(III)-komplex >95%-a kiürül 48 óra

elteltével, ami jól egyezik a klinikai tapasztalatokkal. Ugyanakkor a vesebeteg páciensek szervezetéből történő lassabb kiürülés következtében az Omniscan (Gd(DTPA-BMA)) mintegy 12,5%-a disszociál 5 nap alatt, lehetővé téve a szabaddá váló Gd^{3+} felhalmozódását az élő szervezetben.

2. A makrociklusos Gd(III)-komplexek (Dotarem, Gadovist, ProHance) intakt formában tapasztalt *in vivo* retencióját feltételezésünk szerint az intersticiális térben nagy mennyiségben található kollagén eredményezheti. A $Gd(DOTA)^-$ (Dotarem), a $Gd(BT-DO3A)$ (Gadovist), a $Gd(HP-DO3A)$ (ProHance) és a $Gd(HB-DO3A)$ komplexek kollagénnel történő kölcsönhatását ultraszűrővel és dialízissel tanulmányoztuk. Megállapításaink:

2.1 Mind a négy makrociklusos Gd(III)-komplex adszorbeálódik Type I kollagén (Bovine Achilles tendon) felületén és a kölcsönhatás Langmuir izotermával írható le. A komplexek kollagén felületén történő adszorpcióját jellemző egyensúlyi állandók ($\log b$) értéke a négy komplexre közel megegyezik. Ezzel szemben a kollagén maximális kötőkapacitását jellemző Q állandó értéke csökken a Gd(III)-komplexek növekvő lipofilitásával ($\log P$) a következő sorrendben: $Gd(DOTA)^- > Gd(BT-DO3A) > Gd(HP-DO3A) > Gd(HB-DO3A)$.

2.2 A kollagénnel a makrociklusos Gd(III)-komplexek *in vivo* retenciójában betöltött szerepének alátámasztása érdekében „nyitott három kompartmentes” kinetikai modell-számításokkal igazoltuk, hogy 48 óra alatt a $Gd(DOTA)^-$, $Gd(BT-DO3A)$, $Gd(HP-DO3A)$ és a $Gd(HB-DO3A)$ komplexek injektált dózisének 0,6, 0,7, 0,4 és 0,3 %-a adszorbeálódhat a kollagénen.

3. Megvizsgáltuk a hét donor atomot tartalmazó nyíltláncú (OBETA és PTDITA) és szemi-makrociklusos (AAZTA, CyAAZTA, AAZTA-C2 és AAZTA-C4) ligandumok Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} és Ln^{3+} ionokkal képződő komplexei egyensúlyi, a Gd(III)-komplexek kinetikai és relaxációs, valamint a Ln(III)-komplexek oldat és szilárd fázisú szerkezeti sajátosságait. Megállapításaink:

3.1 A $Ln(AAZTA)^-$ és az alifás oldalláncot tartalmazó $Ln(AAZTA-C2)^{2-}$ és $Ln(AAZTA-C4)^{2-}$ komplexek stabilitási állandója közel monoton nő a Ln(III)-ionok méretének csökkenésével, míg a merev szerkezetű $Ln(CyAAZTA)^-$ és $Ln(PTDITA)^-$ és a $Ln(OBETA)^-$ komplexek $\log K_{LnL}$ értékei maximum görbe szerint változnak. A hétfogú AAZTA ligandum Ln(III)-komplexeinek stabilitása hasonló a 8 donor atommal rendelkező DTPA ligandummal képzett komplexekéhez, míg a ciklohexil csoport jelenléte csökkenti a komplexek stabilitását.

- 3.2 A $\text{Gd}(\text{AAZTA})^-$, $\text{Gd}(\text{AAZTA-C2})^{2-}$, $\text{Gd}(\text{AAZTA-C4})^{2-}$ és $\text{Gd}(\text{CyAAZTA})^-$ komplexek fémioncsere reakciói a makrociklusos $\text{Gd}(\text{III})$ -komplexekéhez hasonlóan savkatalizált úton játszódnak le a kicserélő fémion szerepe nélkül. Meglepő módon a $\text{Gd}(\text{CyAAZTA})^-$ komplex kinetikai inertsége meghaladja a makrociklusos $\text{Gd}(\text{DO3A})$ inertségét.
- 3.3 A $\text{Gd}(\text{OBETA})^-$ komplex fémioncsere reakciói lejátszódhatnak a komplex savkatalizált disszociációjával és a kicserélő fémion támadásával is, protonált és vegyes kétmagvú köztitermékek képződésével. A $\text{Gd}(\text{OBETA})^-$ disszociációs reakcióit a kis endogén ligandumok is katalizálják kis stabilitású vegyes ligandumú komplexek képződésével.
- 3.4 A $\text{Gd}(\text{AAZTA})^-$, $\text{Gd}(\text{AAZTA-C2})^{2-}$, $\text{Gd}(\text{AAZTA-C4})^{2-}$, $\text{Gd}(\text{CyAAZTA})^-$, $\text{Gd}(\text{OBETA})^-$ és $\text{Gd}(\text{PTDITA})^-$ komplexekben két belső szférás vízmolekula található ($q=2$), amelyek gyors cserefolyamatokban vesznek részt az oldószer vízmolekulákkal, ugyanakkor nem vagy csak nagy endogén ligandum felesleg jelenlétében helyettesíthetők citrát, foszfát és karbonát ionokkal.
- 3.5 Az AAZTA ligandummal a nagyobb méretű $\text{Ln}(\text{III})$ -ionok ($\text{La}(\text{III}) - \text{Ho}(\text{III})$) négyzetes antiprizmás szerkezetű, két gyorsan cserélő belső szférás vízmolekulát tartalmazó ($q=2$) komplexet képeznek, míg a kisebb méretű ionok ($\text{Er}(\text{III}) - \text{Lu}(\text{III})$) torzult dodekaédes szerkezetű, egy viszonylag lassan cserélő belső szférás vízmolekulát tartalmazó ($q=1$) komplexet alakítanak ki.
- 3.6 Szilárd fázisban a $[\text{Lu}(\text{OBETA})(\text{CO}_3)]^{3-}$ komplexben a ligandum 7 donoratómmal koordinálódik a $\text{Lu}(\text{III})$ -ionhoz, a két további koordinációs helyet a η^2 -karbonát ion közel szimmetrikusan koordinálódó két oxigénje foglalja el. A $\text{Lu}(\text{III})$ -ion a három karboxilát és egy karbonát oxigén, valamint egy nitrogén, két karboxilát és egy karbonát oxigén atomok által határolt síkok között helyezkedik el, míg a „sapka” pozíciót a második nitrogén donoratóm foglalja el torzult négyzetes antiprizmás szerkezetet kialakítva.
4. A nyíltancú EGTA (EBTA, BPyGTA, BCAEP, BCAED) és makrociklusos DOTA analóg (DO3A-PN, DO3A-EN) ligandumok Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} és Ln^{3+} ionokkal képződő komplexei egyensúlyi, a $\text{Gd}(\text{III})$ -komplexek relaxációs és kinetikai, valamint több $\text{Ln}(\text{III})$ -komplex szerkezeti tulajdonságait tanulmányoztuk. Megállapításaink:
- 4.1 Az EGTA alapvázának merevítése lecsökkenti a képződő $\text{Ln}(\text{EBTA})^-$ és $\text{Ln}(\text{BPyGTA})$ komplexek stabilitását. Meglepő módon a $\text{Ln}(\text{BCAEP})^-$ és $\text{Ln}(\text{BCAED})^-$ komplexek $\log K_{\text{LnL}}$ értékei a La^{3+} -tól a Lu^{3+} -ig nagymértékben (5,66 és 8,22 $\log K$ egységgel) nőnek, (ami az eddig ismert komplexek $\log K$ értékeihez viszonyítva a legnagyobb mértékű

növekedés a Ln sorban. Ez elvben lehetőséget nyújthat a Ln^{3+} -ionok hatékony ioncserés elválasztására BCAEP vagy BCAED ligandumokat tartalmazó eluensek alkalmazásával.

- 4.2 A DOTA egy karboxilát csoportjának propionamid vagy acetamid csoporttal való helyettesítése csökkenti a képződő Ln(III)-komplexek stabilitási állandóját.
- 4.3 A $\text{Ln}(\text{DO3A-EN})$ és $\text{Ln}(\text{DO3A-PN})$ képződése a $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$ komplexekhez hasonlóan játszódik le $^*\text{Ln}(\text{H}_2\text{L})$ köztitermék képződésével, amely protonálódási egyensúlyban van a monoprotonált $^*\text{Ln}(\text{HL})$ köztitermékkel. aminek sebességhatározó deprotonálódása és LnL végtermékké történő átrendeződése lejátszódhat a víz, mint Brønsted bázis és OH^- ion által katalizált úton. Az acetamid vagy propionamid csoport bevitele nem befolyásolja lényegesen a kétszerprotonált $^*\text{Ln}(\text{H}_2\text{L})$ köztitermék stabilitási állandóját és a monoprotonált $^*\text{Ln}(\text{HL})$ köztitermék OH^- katalizált deprotonálódását és a LnL végtermékké történő átrendeződést jellemző k_{OH} sebességi állandó értékét. A $\text{Gd}(\text{DO3A-EN})$ és $\text{Gd}(\text{DO3A-PN})$ disszociációja a $\text{Gd}(\text{DOTA})^-$ komplexekhez hasonlóan csak savkatalizált úton játszódik le, de valamivel gyorsabban, mint a $\text{Gd}(\text{DOTA})^-$ hasonló reakciója.
- 4.4 A $\text{Gd}(\text{BPyGTA})^-$ és $\text{Gd}(\text{EGTA})^-$ fémioncsere reakcióiban a ligandum oldalláncának piperidin csoportokkal való merevítése felgyorsítja a komplex savkatalizált disszociációját és a kicserélő fémiontámadásával lefolyó cserereakcióit, ami a képződő vegyes kétmagvú $^*\text{Gd}(\text{L})\text{M}$ köztitermék viszonylag nagy stabilitásával értelmezhető.
- 4.5 A $\text{Gd}(\text{BPyGTA})^-$ és $\text{Gd}(\text{EBTA})^-$ komplexekben a belső szférás vízmolekula cseresebessége (k_{ex}^{298}) nagyon hasonló, de lényegesen nagyobb, mint a $\text{Gd}(\text{EGTA})^-$ komplex esetében, ami a BPyGTA és EBTA ligandumok vázán található benzil- és dikarboxi-piperidin csoportok nagyobb térkitöltésével és a 8-as koordinációjú köztitermék stabilizálásával magyarázható. A $\text{Gd}(\text{BCAEP})^-$ és $\text{Gd}(\text{BCAED})^-$ komplexek belső szférájában nincs vízmolekula és így az oldószer vízprotonok relaxációs sebességére gyakorolt hatásuk a külső szférás hozzájárulásukból adódik.
- 4.6 A $\text{Gd}(\text{DOTA})^-$ egy acetát oldalláncának propionát vagy propion-amid csoporttal történő cseréje lényegesen megnöveli a belső szférás vízmolekula cseresebességét, míg egy karboxilát szubsztitúciója acetamid csoporttal közelítőleg négyszeresére növeli a közvetlenül koordinálódó vízmolekula élettartamát a Gd(III)-ion belső szférájában.
- 4.7 A $\text{Ln}(\text{BPyGTA})^-$ és $\text{Ln}(\text{BCAED})^-$ komplexek a $\text{Ln}(\text{EGTA})^-$ komplexekhez hasonló szerkezetet („három sapkás” trigonális prizma) alakítanak ki oldatfázisban, de a szerkezeti merevségük a Ln(III)-ionok méretének csökkenésével eltérő módon változik.

Szilárd fázisban a Gd(BCAED)⁻ komplexben a Gd(III)-ionhoz közel ideális „kétsapkás” trigonális prizma elrendezésben négy nitrogén és négy karboxilát oxigén koordinálódik.

5. A pH-érzékeny MRI kontrasztanyagok fejlesztésére alkalmas szulfonamid és etil-amin oldallánccokat tartalmazó DO3A származék ligandumok (DO3A-SA, DO3A-AE) Ln³⁺- és fontosabb endogén fémionokkal (Mg²⁺, Ca²⁺, Mn²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺) képződő komplexeik stabilitási állandóját, a Ln(III)-komplexek képződési sebességét, a Gd(III)-komplexek kinetikai inertségét és relaxációs tulajdonságait, valamint a Ln(III)-komplexek oldatfázisú szerkezetét vizsgálva megállapítottuk:

5.1 A DOTA ligandum egy acetát csoportjának szulfonamid (SA) vagy etil-amin (AE) oldallánccal való helyettesítésével nyert ligandumok Ln(III)-komplexeinek stabilitási állandója kisebb, mint a Ln(DOTA)⁻ komplexeké. A Ln(DO3A-SA) és Ln(DO3A-AE) komplexek szulfonamid és etil-amin oldallánccának protonálódását/deprotonálódását jellemző logK_{LnHL} értékek a lantanida sorozaton belül minimumgörbe szerint változnak, ami a Ln(III)-ionok koordinációs számának a sorozaton belüli csökkenésével értelmezhető.

5.2 A DOTA ligandum acetát csoportjának szulfonamid vagy etilamin csoporttal való helyettesítése lecsökkenti a Ln(III)-komplexek képződési sebességét a kétszerprotonált *Ln(H₂L) köztitermékek kisebb stabilitási állandója miatt.

5.3 A Gd(DO3A-SA), Gd(DO3A-AE) és Gd(DO3A-DMAE) savkatalizált disszociációja lényegesen gyorsabban játszódik le, mint a Gd(DOTA)⁻ esetében, ami a protonált szulfonamid és etilamin oldallánccok és a gyűrű nitrogének közötti sokkal valószínűbb, “belső” protoncsere miatt lehetséges. A Gd(III)-komplexek kinetikai inertsége a Gd(DOTA)⁻>Gd(DO3A)>Gd(DO3A-DMAE)>Gd(DO3A-AE)>Gd(DO3A-SA) sorrendben csökken.

5.4 A Gd(III)-komplexek relaxivitása csökken az oldallánc szulfonamid és etilamin csoportjainak deprotonálódását és koordinációját követően a fiziológias pH tartományban (pH= 5 – 9), mivel csökken a Gd(III)-ionhoz koordinálódó belső szférás vízmolekulák száma. A Δr_{1p} értékek a következő sorrendben nőnek: Gd(DO3A-AE) < Gd(DO3A-MAE) ~ Gd(DO3A-DMAE) < Gd(DO3A-MEM-AE) < Gd(DO3A-SA). A Δr_{1p} értékek alapján a viszonylag kisebb méretű etil-amin csoport koordinációja csak egy belső szférás vízmolekula helyettesítését eredményezi, míg a nagyobb térkitöltésű szulfonamid, etil-metil-amin, etil-dimetil-amin és N-methoxi-etil-metil-amin csoportok koordinációja mindkét vízmolekulát kiszorítja a Gd(III)-ion belső szférájából.

- 5.5 Az Eu(DO3A-AE) és Eu(DO3A-MAE) komplexek négyzetes antiprizmás (SAP) illetve csavart négyzetes antiprizmás (TSAP) szerkezetű izomerje domináns oldatfázisban, míg az Eu(DO3A-DMAE), valamint az Eu(III)-, Y(III)- és Lu(DO3A-SA)-komplexek mindkét (SAP és TSPA) izomerje megtalálható oldatfázisban, amelyek aránya 68:32, 86:14; 93:7 és 93:7.
- 5.6 A különböző Ln(DO3A-SA) komplexek acetát csoportjainak rotációját nagyon hasonló aktiválási entalpia, de lényegesen eltérő entrópia értékek jellemzik (a ΔS^\ddagger értékek nőnek a Ln(III)-ion méretének csökkenésével). Az aktiválási szabadenergia (ΔG^\ddagger) értékek összehasonlítása mutatja, hogy a szulfonamid csoport jelenléte lényegesen lecsökkenti a Ln(DO3A-SA) komplexekben a Ln(III)-ion körül kialakuló koordinációs üreg merevségét a szulfonamid oldallánc etilén csoportjának flexibilitása miatt.
6. A protoncserén alapuló nagy relaxivitású Gd(III)-komplexek felismerése és fejlesztése során számos, a koordinálódó oldalláncban alkoholos -OH csoportot tartalmazó HP-DO3A származék ligandum Ln³⁺- és fontosabb endogén fémionokkal képződő komplexeik stabilitási állandóját, a Gd(III)-komplexek kinetikai inertségét és relaxációs tulajdonságait, valamint a Ln(III)-komplexek oldat és egykristályának szerkezeti sajátosságait határoztuk meg. Megállapítottuk:
- 6.1 A Gd(HP-DO3A) komplex oldalláncában található alkoholos -OH proton általános báziskatalizált, diffúzió kontrollált sebességű cserefolyamatokban vehet részt az oldószer vízprotonokkal, amelynek relaxitáshoz való maximális hozzájárulása összemérhető a belső szférás vízmolekula cserefolyamataiból származó, az oldószer vízprotonok relaxációs sebességet növelő hatásával. A nagy hozzájárulás az -OH proton rövid longitudinális relaxációs idejének köszönhető.
- 6.2 Fiziológiás feltételek mellett az oldószer vízmolekulák és a Gd(HP-DO3A) alkoholos -OH csoportja közötti protoncsere folyamatokat a jelenlévő bázisok közül a karbonát ion katalizálhatja leghatékonyabban viszonylag nagy *in vivo* koncentrációja miatt. A relaxitáshoz való maximális hozzájárulás akkor érhető el, ha a proton donor -OH csoport bázicitása összemérhető a proton akceptor CO₃²⁻ ion bázicitásával ($pK_{CO_3}=9,8$). A Gd(HP-DO3A) komplex alkoholos -OH csoportjának bázicitása ($pK=11,31$) jelentősen lecsökkenthető az elektronküldő -CH₃ oldallánc elektron szívó -CF₃, -COOH, -CO-NH₂, -CO-NH-Bz és -CO-N(Pip) csoportokkal való helyettesítésével. A Gd(CF₃-HPDO3A) esetében az -OH csoport protoncsere folyamatait a HPO₄²⁻ ion is eredményesen katalizálja a fiziológiás pH tartományban (pH=5 – 8).

- 6.3 Az oldalláncban primer-, szekunder- és tercier-amid csoportokat tartalmazó Gd(HP^{Amd}-DO3A), Gd(BzHP^{Amd}-DO3A) és Gd(PipHP^{Amd}-DO3A) komplexek a relaxációs sebesség növelő hatást az oldószer víz részvételével az alkoholos -OH és amid protonok közötti H⁺ katalizált kétoldalú szimultán protoncserén keresztül hozzák létre („double-site proton-exchange mechanism”) és a relaxivitiáshoz való hozzájárulásuk az oldalláncban található amid-NH protonok számától függ.
- 6.4 Az oldalláncban -COOH és COOMe csoportokat tartalmazó Gd(HP^{carb}-DO3A) és Gd(HP^{carbM}-DO3A) komplexek ¹H NMR relaxometriás vizsgálata szerint a Gd(HP^{carb}-DO3A) alkoholos -OH csoportja és az oldószer vízmolekulák közötti protoncsere sav- és báziskatalizált, míg a Gd(HP^{carbM}-DO3A) esetében csak báziskatalizált.
- 6.5 Az oldalláncban fenolát (-OH), anilin (-NH₂) és benzoát-COO⁻ csoportokat tartalmazó Gd(HP-DO3A) származékok alkoholos -OH csoportja az oldószer vízprotonokkal való intermolekuláris báziskatalizált cserefolyamatok mellett, a szomszédos fenolát-O⁻, anilin-NH₂ és benzoát-COO⁻ csoportok részvételével intramolekuláris autokatalizált protoncsere folyamatokban is részt vehet. Az intramolekuláris protoncsere relaxivitiáshoz való számottevő hozzájárulása a donor és akceptor csoportok összemérhető bázicitása esetén érhető el ($\Delta pK = pK_{\text{donor}} - pK_{\text{akceptor}}$), ami a vizsgált komplexek alkoxid -O⁻ és a szomszédos fenolát-O⁻, anilin-NH₂ és benzoát-COO⁻ csoportjainak protonálódási állandói alapján a Gd(Ph-HP-DO3A) esetében teljesül (Gd(Ph-HP-DO3A): $\Delta pK=3,60$, míg a Gd(An-HP-DO3A): $\Delta pK=6,36$ és Gd(Bz-HP-DO3A): $\Delta pK=6,98$, 0,15 M NaCl, 25°C).
- 6.6 Az GdL1 és GdL2 komplexek alkoholos -OH protonjai és az oldószer vízmolekulák között kialakuló cserefolyamatokat az oldalláncban megfelelő távolságra található foszfonát, primer és szekunder amino csoportok szimultán is katalizálhatják intramolekuláris hidrogén kötések kialakításán keresztül.
- 6.7 A Gd(HP^{carb}-DO3A), Gd(HP^{Amd}-DO3A), GdL1, GdL2 és a Gd(BT-DO3A) azonos körülmények között meghatározott stabilitási állandói nagyon hasonlóak és 5 nagyságrenddel kisebbek, mint a Gd(DOTA)⁻ log K_{GdL} értéke. A Gd(HP-DO3A) származékokban a perifériás hidroxipropil funkciós csoportjának és nem koordinálódó funkciós csoportjainak változtatása nem befolyásolja a Gd(III)-komplex termodinamikai sajátosságait.
- 6.8 A Gd(III)-komplexek disszociációjának fiziológiához közeli feltételek melletti felezési idői ($t_{1/2}$, pH=7,4, 0,15 M NaCl, 25°C) azt mutatják, hogy a Gd(HP-DO3A), Gd(HP^{Amd}-

DO3A) és Gd(HP^{Carb}-DO3A) komplexek disszociáció sebessége nagyon hasonló, azaz a -CONH₂ és -COOH csoportok a hidroxipropil oldalláncon nem befolyásolják a Gd(III)-komplexek kinetikai inertségét.

6.9 A [Gd(HPh-HP-DO3A)(H₂O)], [Gd(An-HP-DO3A)(H₂O)] és [Gd(Bz-HP-DO3A)(H₂O)]⁻ komplexek egykristályában az elemi cella két-két Gd(III)-komplexet tartalmaz, amelyekben a királis oldallánc azonos konfigurációjú, de szerkezetük eltérő: „egysapkás” négyzetes antiprizmás (SAP: Δ(λλλλ)/Λ(δδδδ)) és „egysapkás” csavart négyzetes antiprizmás (TSAP: Δ(δδδδ)/Λ(λλλλ)) a karok helicitásától és a makrociklusos gyűrű orientációjától függően a Gd(HP-DO3A) komplexéhez hasonlóan. A [LuL1(H₂O)]²⁻ komplexben a Lu(III)-ion négy gyűrű N, három karboxilát- és az alkoholos-O donoratom által határolt koordinációs üregben helyezkedik el, míg a kilencedik koordinációs helyet „sapka” pozícióban egy vízmolekula foglalja el „egysapkás” négyzetes antiprizmás (SAP) koordinációs szerkezetet kialakítva szilárd fázisban. A kötéstávolságok jelzik az intramolekuláris hidrogén kötések kialakulását az alkoholos -OH csoport protonja és az autokatalizált protoncserében résztvevő szomszédos donoratomok között a [Gd(HPh-HP-DO3A)(H₂O)], [Gd(An-HP-DO3A)(H₂O)], [Gd(Bz-HP-DO3A)(H₂O)]⁻ és a [LuL1(H₂O)]²⁻ komplexekben.

7. Tanulmányoztuk a ⁶⁸Ga³⁺ és ⁴⁴Sc³⁺ izotópok komplexálására alkalmas szemi-makrociklusos hat- és hétfogú AAZTA származék ligandumok Ga³⁺-, Sc³⁺ és fontosabb endogén fémionokkal (Ca²⁺, Mn²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺) képződő komplexeik stabilitási állandóit, a Ga(III)-és Sc(III)-komplexek kinetikai inertségét, valamint oldatbeli és egykristályaik szilárd fázisú szerkezetét, ⁶⁸Ga és ⁴⁴Sc izotóppal való jelzésük hatékonyságát, a ⁶⁸Ga(III)- és ⁴⁴Sc(III)-komplexek in vivo tulajdonságait. Megállapítottuk:

7.1 A hat és hétfogú DATA^m, DATA^{5m}, AAZTA, CyAAZTA, és L4 ligandumokkal képződő Ga(III)-komplexek stabilitási állandói közel megegyeznek, míg a Ga(L3) komplex stabilitási állandója 3 logK egységgel kisebb, mint a Ga(L4) komplexé az L3 ligandum kisebb összbázicitása és a Ga(III)-ion számára kialakított koordinációs üreg kedvezőtlenebb szerkezete miatt.

7.2 A Ga(AAZTA)⁻, Ga(L3) és Ga(L4) komplexek esetében viszonylag alacsony pH-n (pH>3), egy szokatlanul stabilis Ga(L)H₁ összetételű részecske képződését tapasztaltuk, míg a Ga(CyAAZTA)⁻, Ga(DATA^m) és Ga(DATA^{5m}) esetében a képződés nagyobb, fiziológiához közeli pH-n játszódik le.

7.3 A Sc(AAZTA)⁻ stabilitási állandója nagyobb, mint a Sc(DTPA)²⁻ komplexé, de a logK_{ML} értéke jelentősen elmarad a lényegesen nagyobb stabilitási állandójú Sc(DOTA)⁻

komplexétől. Ugyanakkor a $\text{Sc}(\text{AAZTA})^-$ látszólagos stabilitását jellemző $p\text{Sc}$ értéke fiziológiához közeli feltételek mellett ($p\text{Sc} = -\log[\text{Sc}^{3+}]_{\text{free}}$, $[\text{Sc}^{3+}]_{\text{tot}} = 10^{-8}$ M, $[\text{L}]_{\text{tot}} = 10^{-7}$ M, pH 7.4) közel 1 nagyságrenddel nagyobb, mint a $\text{Sc}(\text{DOTA})^-$ komplexé ($\text{Sc}(\text{AAZTA})^-$: $p\text{Sc} = 24,72$; $\text{Sc}(\text{DOTA})^-$: $p\text{Sc} = 23,92$), ami a DOTA ligandumban található gyűrű N donoratomok nagyobb bázicitásának a következménye.

- 7.4 A Ga(III)-komplexek és transzferrin közötti cserereakciók sebességmeghatározó lépése fiziológiás pH-n (pH=7,4) a $\text{Ga}(\text{L})\text{H}_{-1}$ részecske spontán és OH^- katalizált disszociációja, amit a szabaddá váló Ga^{3+} és a kicserélő transzferrin, „pillanatszerű” reakciója követ. A disszociáció sebességét jellemző felezési idők ($t_{1/2}$) alapján a Ga(III)-komplexek kinetikai inertsége a következő sorrendben csökken: $\text{Ga}(\text{L}2) \gg \text{Ga}(\text{DATA}^{5m}) > \text{Ga}(\text{AAZTA}) > \text{Ga}(\text{DATA}^m) > \text{Ga}(\text{CyAAZTA}) > \text{Ga}(\text{L}1)$.
- 7.5 A $\text{Sc}(\text{AAZTA})^-$ disszociációja savkatalizált úton játszódik le protonált $\text{Sc}(\text{HAAZTA})$ közttermék képződésével. A $\text{Sc}(\text{AAZTA})^-$ kinetikai inertsége ugyan elmarad a $\text{Sc}(\text{DOTA})^-$ komplexétől ($\text{Sc}(\text{AAZTA})^-$: $t_{1/2} = 5,6$ év, $\text{Sc}(\text{DOTA})^-$: $t_{1/2} = 9,1 \times 10^4$ év, pH=7,4, 25°C), de a disszociációjának sebessége számottevően kisebb, mint a ^{44}Sc izotóp bomlási sebessége ($t_{1/2} = 3,97$ óra).
- 7.6 Fiziológiás pH-n a domináns $\text{Ga}(\text{AAZTA})\text{H}_{-1}$, $\text{Ga}(\text{L}3)\text{H}_{-1}$ és $\text{Ga}(\text{L}4)\text{H}_{-1}$ komplexben a Ga(III)-ion ekvatoriális koordinációs helyeit két nitrogén, egy – egy exociklusos karboxilát és OH^- oxigén donoratomok foglalják el, míg az axiális pozíciókban a másik gyűrű nitrogén és az exociklusos karboxilát oxigén donoratomok koordinálnak torzult oktaéderes szerkezetet kialakítva. Ezzel szemben a DATA^m és DATA^{5m} ligandumokkal képződő $\text{Ga}(\text{L})\text{H}_{-1}$ komplexben a OH^- ion axiális helyen koordinálódik a Ga(III)-ionhoz oldat és szilárd fázisban is.
- 7.7 A $\text{Sc}(\text{AAZTA})(\text{H}_2\text{O})^-$ komplexben a kisebb méretű Ln(III)-ionokkal képződő $\text{Ln}(\text{AAZTA})(\text{H}_2\text{O})^-$ komplexekhez hasonlóan a Sc(III)-ionhoz az AAZTA ligandum hét donoratomja koordinálódik torzult dodekaéderes térszerkezetben, és a Sc(III)-ion a három nitrogén és a négy karboxilát oxigén által határolt síkok között helyezkedik el, míg a „sapka” pozícióban egy vízmolekula található szilárd fázisban.
- 7.8 Az L3, L4 és CyAAZTA ligandumok ^{68}Ga izotóppal történő jelzési hatékonysága, az AAZTA és DATA^m ligandumokhoz hasonlóan, közel kvantitatív (RCY ≥ 90 %) viszonylag rövid reakcióidőt ($t = 5 - 15$ perc) és alacsony kelátor koncentrációt ($[\text{L}] \leq 10$ μM) alkalmazva ($T = 25 - 37^\circ\text{C}$) a pH=3,8 – 8,0 tartományban 0,2 M acetát, vagy 1,0 M HEPES puffer jelenlétében.

- 7.9 Az AAZTA ligandum szélesebb pH tartományban (pH= 2 – 7), alacsonyabb hőmérsékleten ($T < 95^\circ\text{C}$) és kisebb kelátor felesleg jelenlétében ($[\text{AAZTA}] \geq 1 \mu\text{M}$) rövidebb idő alatt ($t \leq 30$ perc), jobb hatásfokkal ($\text{RCY} \geq 95\%$) képez $^{44}\text{Sc}(\text{III})$ -komplexet, mint a DOTA. Ez kifejezetten előnyös lehet a pH és hőmérséklet érzékeny biomolekulák ^{44}Sc izotóppal jelzett származékainak előállításakor.
- 7.10 Az egészséges és 4T1 tumort hordozó BALB/c egérmodellekről az $\alpha_v\beta_3$ integrin receptort célzó [$^{44}\text{Sc}(\text{CNAAZTA-c}(\text{RGDfK}))$] radiofarmakon injektálása után 90 perccel felvett MRI/PET felvétel szerint a [$^{44}\text{Sc}(\text{CNAAZTA-c}(\text{RGDfK}))$] dúsulása a 4T1 tumorban közel 25-ször nagyobb az $\alpha_v\beta_3$ integrin receptor túltermelődése miatt, mint az izomszövetekben (háttér).
8. A radioaktív fémizotópok (RDx: ^{68}Ga , ^{44}Sc ; RTx: ^{90}Y , ^{177}Lu) makrociklusos DOTA-val és származékaival víz/etanol, víz/izopropanol és víz/acetonitril elegyben lejátszódó, a vizes közeghez képest gyorsabb komplexképződési folyamatainak értelmezése céljából részletesen tanulmányoztuk a DOTA ligandum protonálódási sajátságait vízben és víz/etanol elegyekben (Ln(III)=Ce(III), Eu(III), Y(III) és Lu(III)). Megállapítottuk:
- 8.1 A DOTA^{4-} ligandum két gyűrű nitrogénjének protonálódását jellemző $\log K_1^{\text{H}}$ és $\log K_2^{\text{H}}$ értékek jelentősen, míg az acetát csoportok protonálódásához rendelhető $\log K_3^{\text{H}}$ és $\log K_5^{\text{H}}$ értékek csak kismértékben csökkennek 0 – 73,5 V/V% etanol/víz elegyekben. A DOTA $\log K_1^{\text{H}}$ és $\log K_2^{\text{H}}$ értékeinek az etanol koncentrációjának növekedésével bekövetkező csökkenése az etanol kisebb öndisszociációs állandójával értelmezhető.
- 8.2 A $\text{Ga}(\text{DOTA})^-$ és $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$ komplexek képződése vízben és etanol/víz elegyekben azonos mechanizmus szerint játszódik le. Első lépésben a gyors előegyensúlyban képződő kétszer protonált $^*[\text{M}(\text{H}_2\text{DOTA})]^+$ köztitermék protonálódási egyensúlyban van a kinetikailag aktív monoprotónált $^*[\text{M}(\text{HDOTA})]^+$ köztitermékkel ($K^{\text{H}}_{\text{MHL}}$), ami víz, mint Brønsted bázis ($^{\text{M(HL)}}k_{\text{H}_2\text{O}}$) és OH^- ion által katalizált úton ($^{\text{M(HL)}}k_{\text{OH}}$) deprotonálódhat és átrendeződhet $\text{M}(\text{DOTA})^-$ végtermékké a reakció sebességmeghatározó lépésében. A $\text{Ga}(\text{DOTA})^-$ és $\text{Ln}(\text{DOTA})^-$ komplexek etanol/víz elegyekben tapasztalt gyorsabb képződése a $K^{\text{H}}_{\text{M(HL)}}$ protonálódási állandó csökkenésével értelmezhető, aminek köszönhetően adott körülmények mellett megnő a kinetikailag aktív $^*[\text{M}(\text{HDOTA})]$ köztitermék koncentrációja.

VII. Az eredmények lehetséges alkalmazásai

Bemutatott eredményeink a ritkaföldfém(III)- és Ga(III)-ionok nyíltláncú és makrociklusos aminopolikarboxilát komplexeinek az egyensúlyi, kinetikai és szerkezeti sajátosságai vizsgálataival kapcsolatosak, így főként alap kutatás jellegűek. Az új ligandumok előállítása során egyes funkciós csoportok kapcsolásával, illetve eltávolításával, a ligandum szerkezetének módosításával, merevítésével azt igyekszünk megállapítani, hogy ezek a változtatások hogyan érintik a komplexek tulajdonságait, vagyis hogyan lehet stabilisabb, inertebb, nagyobb relaxivitást mutató Gd(III)-komplexeiket előállítani. Az így kapott eredmények publikálása már azok hasznosítását is jelenti, de a szerzett ismeretek alapján külföldi partnereinkkel újabb szerkezetek tervezésén jelenleg is dolgozunk, szem előtt tartva a szabadalmaztathatóságot, és az esetleges teragnosztikai alkalmazás lehetőségét is.

Az AAZTA, CyAAZTA és PDAZ3A és analóg ligandumok alkalmazására a nukleáris medicinában van lehetőség, mivel az ilyen típusú ligandumok a Ga^{3+} mellett a Sc^{3+} , Lu^{3+} és Cu^{2+} ionoknak is jó komplexképzői. Az AAZTA biológiailag aktív fehérjékhez történt kapcsolásával nyert ligandum $^{68}Ga^{3+}$ és $^{44}Sc^{3+}$ izotópokkal jelzett komplexeinek preklinikai vizsgálatai a Scanomed - Bracco Imaging S.p.a. közötti kutatási szerződés keretében már folyamatban vannak. Ezzel párhuzamosan a Debreceni Egyetem - Bracco Imaging S.p.a. együttműködésén keresztül olyan AAZTA származék előállításán dolgozunk, amelyek $^{68}Ga(III)$ -, $^{44}Sc(III)$ -, $^{177}Lu(III)$ - és $^{213}Bi(III)$ -komplexei nagymértékben inertek és így alkalmasak lesznek teragnosztikumok előállítására.^[S4]

A Gd(DO3A)-arilszulfonamid komplex ígéretes pH-érzékeny kontrasztanyag modellvegyület. Az arilcsoport para-helyzetű szubsztituensének módosításával a Gd(III)-komplexben a szulfonamid NH proton disszociációjának pH tartománya (N-atom koordinációja) módosítható és így a disszociáció kedvező fiziológiás tartományban következhet be, ami jelentős relaxitás változást eredményez.

Legnagyobb lehetőség kutatásaink eredményeinek alkalmazására a protoncserén alapuló nagy relaxitású Gd(III)-komplexeik MRI vizsgálatokban történő felhasználásában rejlik. Mivel a labilis protonokat tartalmazó Gd(III)- és esetleg Fe(III)-komplexeikben a belső szférás vízmolekula jelenléte szükségtelen, így helyét a ligandum egy koordinálódó donoratomja foglalhatja el („dehidratált” Gd(III)- és Fe(III)-komplexeik) nagyobb stabilitású és kinetikai inertséggel jellemezhető komplexet eredményezve. Az elmúlt öt év során a *Bracco Imaging S.p.a.* gyógyszervállalatnál számos protoncserén alapuló nagy relaxitású Gd(HP-DO3A) származék komplexet állítottunk elő, amelyek közül egy új Gd^{3+} alapú MRI kontrasztanyag preklinikai vizsgálataira a közeljövőben kerül sor.

Kutatómunkánk további jelentős eredménye a hét Gd^{3+} -alapú kereskedelmi MRI kontrasztanyag egyensúlyi és kinetikai sajátosságainak megállapítása fiziológiához közeli feltételek mellett. A hét Gd^{3+} vegülettel a testfolyadékokban elvben kompetícióba lépő Zn^{2+} , Cu^{2+} és Ca^{2+} ionok komplexei stabilitási állandóinak meghatározásával és egy egyszerű plazmamoddellel egyensúlyi eloszlásokat számolva, becsülni tudtuk a kontrasztanyagokból disszociáló Gd^{3+} és a keletkező ZnL, CuL, CaL komplexek mennyiségét, amik a részletesen vizsgált Omniscan[®] (Gd(DTPA-BMA) esetében nagyon jól egyeztek a kísérleti eredményekkel. Megállapítottuk, hogy a makrociklusos kontrasztanyagok csak proton katalizált úton disszociálnak, ami pH=7,4 esetén végtelenül lassú. A nyítláncú kontrasztanyagok disszociációja a jelenlévő fémionoktól függetlenül néhány endogén ligandum által (főként bikarbonát) katalizált úton megy végbe. Kidolgoztunk egy „nyitott két kompartmentes” modellt, amellyel a Gd(III)-komplex szervezetben történő disszociációjának és kiürülésének mértéke az egyensúlyi, kinetikai és farmakokinetikai adatok alapján megállapítható, megbecsülhető. Ezek az eredmények az NSF okának megismerése szempontjából - mint annak első, a Gd(III)-komplex disszociációjával kezdődő lépése – érdekesek és fontosak. Az egyszerűsített plazmamoddell segítségével a Gd(III)-komplexek *in vivo* disszociációjában fontos szerepet játszó endogén fémionok beazonosíthatóak. A modellszámítások alapján a nyítláncú Gd(III)-komplexek disszociációjának mértékét a hisztidin jelenléte csökkentheti (feltehetően a kicserélő Cu^{2+} és Zn^{2+} ionok komplexbe vitelével). Állatkísérletekben a szájon át adott hisztidin csökkentette a Gd(DTPA-BMA)-ból a csontokban lerakódó $Gd(PO_4)$ mennyiségét, vagyis a komplex disszociációjának mértékét. Ezek az eredmények a Bracco Imaging S.p.a.-val közösen szabadalmaztatva lettek.^[S1]

A bisz-hidratált Gd(III)-komplexek fizikai-kémiai sajátosságainak részletes vizsgálata során elért eredményeinknek köszönhetően fejlesztettünk ki egy új két belső szférás Gd(PCTA) származék komplexet, amely hatékonysága (relaxivitási) és kinetikai inertsége felülmúlja a klinikai gyakorlatban „etalonnak” tekintett Gd(DOTA)⁻ komplexet.^[S3] Az új két belső szférás vízmolekulát tartalmazó Gd(PCTA) származék sikeres klinikai vizsgálatait és FDA általi engedélyezését követően a *Guerbet* és *Bracco Imaging S.p.a.* gyógyszervállalatok közösen, de eltérő márkánév alatt (Elucirem[®] - *Guerbet* és VUEWAY[®] - *Bracco Imaging*) 2023-ban hozzák klinikai forgalomba MRI vizsgálatokban alkalmazható kontrasztanyagként.

VIII. Irodalomjegyzék

VIII.1 A tézisek alapjait képző közlemények jegyzéke (* a levelező szerző(ke)t jelöli)

KLINIKAI GYAKORLATBAN ALKALMAZOTT Gd(III)-KOMPLEXEK VIZSGÁLATA

P1. Zs. Baranyai,* Z. Pálinkás, F. Uggeri, E. Brücher

Equilibrium Studies on the Gd³⁺, Cu²⁺ and Zn²⁺ Complexes of BOPTA, DTPA and DTPA-BMA Ligands: Kinetics of Metal-Exchange Reactions of [Gd(BOPTA)]²⁻

Eur. J. Inorg. Chem., **2010**, 1948–1956.

IF: 2.910, független idézők: 23, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1002/ejic.200901261>

P2. Zs. Baranyai, Z. Pálinkás, F. Uggeri, A. Maiocchi, S. Aime, E. Brücher,*

Dissociation Kinetics of the Open-chain and Macrocyclic Gadolinium(III)-Aminopolycarboxylate Complexes Related to Magnetic Resonance Imaging. The Catalytic Effect of the Endogenous Ligands

Chemistry – A European Journal, **2012**, *18*, 16426–16435.

IF: 5.831, független idézők: 58, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201202930>

P3. M. Andrási, A. Gáspár,* O. Kovács, Zs. Baranyai, Á. Klekner, E. Brücher;

Determination of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents by micellar electrokinetic capillary chromatography

Electrophoresis, **2011**, *32*, 2223 – 2228.

IF: 3.303, független idézők: 10, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1002/elps.201100185>

P4. Zs. Baranyai,* E. Brücher, F. Uggeri, A. Maiocchi, I. Tóth, M. Andrási, A. Gáspár, L. Zékány, S. Aime;

The Role of Equilibrium and Kinetic Properties in the Dissociation of Gd[DTPA-bis(methylamide)] (Omniscan) at near to Physiological Conditions.

Chemistry – A European Journal, **2015**, *21*, 4789 – 4799.

IF: 5.771, független idézők: 29, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201202930>

P5. N. Guidolin, F. Travagin, G. B. Giovenzana, A. Vágner, S. Lotti, F. Chianale, E. Brücher, F. Maisano, M. A. Kirchin, F. Tedoldi, A. Giorgini, S. Colombo Serra, Zs. Baranyai*

Interaction of macrocyclic gadolinium-based MRcontrast agents with Type I collagen. Equilibrium and kinetic studies

Dalton Trans., **2020**, 14863-14870.

IF: 4.390, független idézők: 3, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1039/D0DT03314F>

HÉTFOGÚ LIGANDUMOK VIZSGÁLATA

P6. Zs. Baranyai, F. Uggeri, G. B. Giovenzana, A. Bényei, E. Brücher, S. Aime*;

Equilibrium and Kinetic Properties of Lanthanide³⁺- and Some Divalent Metal Complexes Formed with the Heptadentate Ligand AAZTA

Chemistry – A European Journal, **2009**, *15*, 1696-1705.

IF: 5.382, független idézők: 54, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.200801803>

P7. A. Vágner, E. Gianolio, S. Aime, A. Maiocchi, I. Tóth, Zs. Baranyai,* L. Tei*

High kinetic inertness of a bis-hydrated Gd-complex with a constrained AAZTA-like ligand

Chem. Comm., **2016**, *52*, 11235-11238.

IF: 6.319, független idézők: 11, D1, DOI: <https://doi.org/10.1039/C6CC04753J>

P8. F. V. C. Kock, A. Forgács, N. Guidolin, R. Stefania, A. Vágner, E. Gianolio, S. Aime, Zs. Baranyai*

[Gd(AAZTA)]⁻ Derivatives with n-Alkyl Acid Side Chains Show Improved Properties for Their Application as MRI Contrast Agents

Chemistry – A European Journal, **2021**, *27*, 1849-1859.

IF: 5.020, független idézők: 3, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.202004479>

P9. Zs. Baranyai, M. Botta,* M. Fekete, G. B. Giovenzana,* R. Negri, L. Tei, C. Platas-Iglesias

- Lower Ligand Denticity Leading to Improved Thermodynamic and Kinetic Stability of the Gd³⁺ Complex: The Strange Case of OBETA**
Chemistry – A European Journal, **2012**, *18*, 7680 – 7685.
 IF: 5.831, független idézők: 14, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201200265>
- P10. R. Negri, Zs. Baranyai, L. Tei, G. B. Giovenzana,* C. Platas-Iglesias, A. C. Bényei, J. Bodnár, A. Vágner, M. Botta*
Lower denticity leading to higher stability: Structural and solution studies of Ln(III)-OBETA complexes
Inorganic Chemistry, **2014**, *53*, 12499 – 12511.
 IF: 4.762, független idézők: 12, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/ic5020225>
- P11. Zs. Baranyai,*L. Tei, G. B. Giovenzana, F. K. Kálmán, M. Botta*
Equilibrium and NMR relaxometric studies on the s-triazine-based heptadentate ligand PTDITA showing high selectivity for Gd³⁺ ions.
Inorganic Chemistry, **2012**, *51*, 2597 – 2607.
 IF: 4.593, független idézők: 13, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/ic202559h>
- P12. Zs. Baranyai, D. Delli Castelli, C. Platas-Iglesias,* D. Esteban-Gomez, A. Bényei, L. Tei, M. Botta*
Combined NMR, DFT and X-ray studies highlight structural and hydration changes of [Ln(AAZTA)]⁻ complexes across the series
Inorganic Chemistry Frontiers, **2020**, *7*, 795-803.
 IF: 6.569, független idézők: 3, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1039/C9QI01442J>
- NYÍLTÁNCÚ EGTA ÉS A MAKROCIKLUSOS DOTA ANALÓG LIGANDUMOK*
- P13. L. Tei, Zs. Baranyai, M. Botta, L. Piscopo, S. Aime, G. B. Giovenzana;*
Synthesis and solution thermodynamic study of rigidified and functionalised EGTA derivatives
Org. Biomol. Chem., **2008**, *6*, 2361-2368.
 IF: 3.550, független idézők: 14, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1039/B804195D>
- P14. Zs. Baranyai, G. Bombieri,* F. Meneghetti, L. Tei, M. Botta;*
A solution thermodynamic study of the Cu(II) and Zn(II) complexes of EBTA: X-ray crystal structure of the dimeric complex [Cu₂(EBTA)(H₂O)₃]₂
Inorg. Chim. Acta, **2009**, *362*, 2259-2264
 IF: 2.322, független idézők: 3, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2008.10.005>
- P15. L. Tei, Zs. Baranyai, C. Cassino, M. Fekete, F. K. Kálmán, M. Botta*
Solution properties of the Ln^{III} complexes of a novel octadentate chelator with rigidified iminodiacetate arms
Dalton Trans., **2012**, 12797-12806.
 IF: 3.806, független idézők: 3, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1039/C2DT31684F>
- P16. L. Tei, Zs. Baranyai, E. Brücher, C. Cassino, F. Demicheli, N. Masciocchi, G. B. Giovenzana, M. Botta;*
Dramatic Increase of Selectivity for Heavy Lanthanide(III) Cations by Tuning the Flexibility of Polydentate Chelators,
Inorganic Chemistry, **2010**, *49*, 616–625.
 IF: 4.326 független idézők: 24, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/ic901848p>
- P17. L. Tei, G. Gugliotta, Zs. Baranyai, M. Botta;*
A new bifunctional Gd^{III} complex of enhanced efficacy for MR-molecular imaging applications
Dalton Trans., **2009**, 9712 – 9714.
 IF: 4.081, független idézők: 26, Q2, DOI: <https://doi.org/10.1039/B917566K>
- P18. L. Tei, Zs. Baranyai, L. Gaino, A. Forgács, A. Vágner, M. Botta,*

- Thermodynamic stability, kinetic inertness and relaxometric properties of monoamide derivatives of lanthanide(III) DOTA complexes.**
Dalton Trans., **2015**, *44*, 5467-5478.
 IF: 4.177, független idézők: 26, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1039/C4DT03939D>
- IN VIVO PH MÉRÉSRE ALKALMAZHATÓ „INTELLIGENS” MRI KONTRASZTANYAGOK*
 P19. A. Takács, R. Napolitano, M. Purgel, A. C. Bényei, L. Zékány L, E. Brücher, I. Tóth, Zs. Baranyai,* S. Aime;
Solution Structures, Stabilities, Kinetics, and Dynamics of DO3A and DO3A-Sulphonamide Complexes.
Inorganic Chemistry, **2014**, *53*, 2858 – 2872.
 IF: 4.762, független idézők: 32, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/ic4025958>
- P20. Zs. Baranyai, G. A. Rolla, R. Negri, A. Forgács, G. B. Giovenzana,* L. Tei,*
Comprehensive evaluation of the physicochemical properties of LnIII complexes of aminoethyl-DO3A as pH-responsive T1-MRI contrast agents
Chemistry – A European Journal, **2014**, *20*, 2933-2944.
 IF: 5.731, független idézők: 17, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201304063>
- ÚJTÍPUSÚ, PROTONCSERÉN ALAPULÓ NAGY RELAXIVITÁSÚ Gd(III)-KOMPLEXEK*
 P21. S. Aime, S. Baroni, D. Delli Castelli, E. Brucher, I. Fabian, S. C. Serra, A. Fringuello Mingo, R. Napolitano, L. Lattuada, F. Tedoldi, Zs. Baranyai*
Exploiting the Proton Exchange as an Additional Route to Enhance the Relaxivity of Paramagnetic MRI Contrast Agents.
Inorganic Chemistry, **2018**, *57*, 5567-5574.
 IF: 4.850, független idézők: 14, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b00521>
- P22. I. M. Carnovale, M. L. Lolli, S. C. Serra, A. Fringuello Mingo, R. Napolitano, V. Boi, N. Guidolin, L. Lattuada, F. Tedoldi, S. Aime, Zs. Baranyai,*
Exploring the intramolecular catalysis of the proton exchange process to modulate the relaxivity of Gd(III)-complexes of HP-DO3A-like ligands.
Chem. Comm., **2018**, *54*, 10056 – 10059.
 IF: 6.164, független idézők: 7, D1, DOI: <https://doi.org/10.1039/C8CC05284K>
- P23. L. Leone, M. Boccalon, G. Ferrauto, I. Fábíán, Zs. Baranyai,* L. Tei*
Acid-catalyzed proton exchange as a novel approach for relaxivity enhancement in Gd-HPDO3A-like complexes
Chemical Science, **2020**, *11*, 7829-7835.
 IF: 9.825, független idézők: 3, D1, DOI: <https://doi.org/10.1039/D0SC02174A>
- P24. L. Lattuada,* D. Horváth, S. Colombo Serra, A. Fringuello Mingo, P. Minazzi, A. Bényei, A. Forgács, F. Fedeli, E. Gianolio, S. Aime, G. B. Giovenzana, Zs. Baranyai*
Enhanced relaxivity of GdIII-complexes with HP-DO3A-like ligands upon the activation of the intramolecular catalysis of the prototropic exchange
Inorganic Chemistry Frontiers, **2021**, *8*, 1500-1510.
 IF: 7.779, független idézők: 4, D1, DOI: <https://doi.org/10.1039/D0QI01333A>
- P25. M. Boccalon, L. Leone, G. Marino, N. Demitri, Zs. Baranyai,* Lorenzo Tei*
Underlining the Importance of Peripheral Protic Functional Groups to Enhance the Proton Exchange of Gd-Based MRI Contrast Agents
Inorganic Chemistry, **2021**, *60*, 13626-13636.
 IF: 5.436, független idézők: 3, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.1c01927>
- P26. S. Baroni, I. M. Carnovale, C. Carrera, M. Boccalon, N. Guidolin, N. Demitri, L. Lattuada, F. Tedoldi, Zs. Baranyai,* S. Aime*

H-Bonding and intramolecular catalysis of proton exchange affect the CEST properties of EuIII complexes with HP-DO3A-like ligands

Chem. Comm., **2021**, 57, 3287 – 3290.

IF: 6.065, független idézők: 0, D1, DOI: <https://doi.org/10.1039/D1CC00366F>

P27. S. Aime, Zs. Baranyai*

How the catalysis of the prototropic exchange affects the properties of lanthanide(III) complexes in their applications as MRI contrast agents

Inorganica Chimica Acta, **2022**, 532, 120730.

IF: 3.118, független idézők: 1, Q2, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2021.120730>

NUKLEÁRIS MEDICINA

P28. Zs. Baranyai, F. Uggeri, A. Maiocchi, G. B. Giovenzana, C. Cavallotti, A. Takács, I. Tóth, I. Bányai, A. C. Bényei, E. Brücher, S. Aime*

Equilibrium, Kinetic and Structural Studies of AAZTA Complexes with Ga³⁺, In³⁺ and Cu²⁺, Relevant to *in vivo* Diagnostic Application

Eur. J. Inorg. Chem., **2013**, 147 – 162.

IF: 2.965, független idézők: 28, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1002/ejic.201201108>

P29. A. Vágner, C. D'Alessandria, G. Gambino, M. Schwaiger, S. Aime, A. Maiocchi, I. Tóth, Zs. Baranyai,* L. Tei,*

A rigidified AAZTA-like ligand as efficient chelator for ⁶⁸Ga radiopharmaceuticals

ChemistrySelect, **2016**, 1, 163–171.

IF: -, független idézők: 6, DOI: <https://doi.org/10.1002/slct.201500051>

P30. E. Farkas, J. Nagel, B. Waldron, D. Parker, I. Tóth, E. Brücher, F. Rösch, Zs. Baranyai*

Equilibrium, kinetic and structural properties of gallium(III)- and some divalent metal complexes formed with the new DATA^m and DATA^{5m} ligands.

Chemistry – A European Journal, **2017**, 23, 10358-10371.

IF: 5.160, független idézők: 16, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201701508>

P31. E. Farkas, A. Vágner, R. Negri, L. Lattuada, I. Tóth, V. Colombo, D. Esteban-Gjmez, C. Platas-Iglesias, J. Notni,* Zs. Baranyai,* G. B. Giovenzana*

PIDAZTA: Structurally Constrained Chelators for the Efficient Formation of Stable Gallium-68 Complexes at Physiological pH

Chemistry – A European Journal, **2019**, 25, 10698-10709.

IF: 4.857, független idézők: 6, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201901512>

P32. G. Nagy, D. Szikra, G. Trencsényi, A. Fekete, I. Garai, A. M. Giani, R. Negri, N. Masciocchi, A. Maiocchi, F. Uggeri, I. Tóth, S. Aime, G. B. Giovenzana,* Zs. Baranyai*

AAZTA: An Ideal Chelating Agent for the Development of ⁴⁴Sc PET Imaging Agents.

Angew. Chem. Int. Ed. **2017**, 56, 2118-2122.

IF: 12.102, független idézők: 36, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201611207>

P33. S. Ghiani,* I. Hawala, D. Szikra, Gy Trencsényi, Zs. Baranyai, G. Nagy, A. Vágner, R. Stefania, S. Pandey, A. Maiocchi,

Synthesis, radiolabeling, and pre-clinical evaluation of [⁴⁴Sc]Sc-AAZTA conjugate PSMA inhibitor, a new tracer for high-efficiency imaging of prostate cancer

Eur. J. Nuc. Med. Mol. Imag. **2021**, 48, 2351–2362.

IF: 10.057, független idézők: 6, D1, DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05130-0>

P34. M. Perez-Malo, G. Szabó, E. Eppard, A. Vagner, E. Brücher, I. Tóth, A. Maiocchi, H. Suh Eul, Z. Kovács, Zs. Baranyai,* F. Roesch*

Improved Efficacy of Synthesizing *M-III-Labeled DOTA Complexes in Binary Mixtures of Water and Organic Solvents. A Combined Radio and Physicochemical Study

Inorganic Chemistry, **2018**, 57, 6107-6117.

IF: 4.850, független idézők: 14, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b00669>

P35. Zs. Baranyai, Gy. Tircsó, F. Röscher*

The Use of the Macrocyclic Chelator DOTA in Radiochemical Separations

Eur. J. Inorg. Chem., **2020**, 36 – 56.

IF: 2.524, független idézők: 22, Q2, DOI: <https://doi.org/10.1002/ejic.201900706>

VIII.2 Könyvfejezetek

K1. S. Aime,* Zs. Baranyai, E. Gianolio, E. Terreno; **Paramagnetic contrast agents**. in *Molecular and Cellular MR Imaging*, Eds. M. M. J. Modo and J. W. M. Bulte, CRC Press, Taylor & Francis, **2007**, p.37-59.

független idézők: 4, DOI: [10.1201/9781420004090-3](https://doi.org/10.1201/9781420004090-3)

K2. E. Brücher,* Zs. Baranyai, Gy. Tircsó:

The Future of Biomedical Imaging: Synthesis and Chemical Properties of the DTPA and DOTA Derivative Ligands and Their Complexes in *Biomedical Imaging: The Chemistry of Labels, Probes and Contrast Agents*, Ed. Martin Braddock, Royal Society of Chemistry, **2012**, p. 208-260.

független idézők: 5, DOI: <https://doi.org/10.1039/9781849732918-00208>

K3. E. Brücher,* Gy. Tircsó, Zs. Baranyai, Z. Kovács, A. D. Sherry

Stability and toxicity of contrast agents in *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging, 2nd Edition* Eds. Merbach A, Helm L, Tóth E, Chichester: John Wiley&Sons, Ltd., **2013**, p. 157-208.

független idézők: 49, DOI: <https://doi.org/10.1002/9781118503652.ch4>

K4. Q. N. Do, J. S. Ratnakar, Z. Kovács, Gy. Tircsó,* F. K. Kálmán, Zs. Baranyai, E. Brücher and I. Tóth, **General Synthetic and Physical Methods**, in *Contrast Agents for MRI: Experimental Methods* Eds Valerie C. Pierre and Matthew J. Allen RSC publishing, UK, **2018**, pp. 1-120

független idézők: 8, DOI: <https://doi.org/10.1039/9781788010146-00001>

K5. L. Helm* , J. R. Morrow, B. J. Christopher, F. Carniato, M. Mauro* , M. Braun, Zs. Baranyai, P. R. Paradela, R. M. Figueroa, D. E. Gómez, C. P. Iglesias* , S. J. Timothy, **Gadolinium-based Contrast Agents** in *Contrast Agents for MRI: Experimental Methods* Eds Valerie C. Pierre and Matthew J. Allen RSC publishing, UK, **2018**, pp. 121 – 242

független idézők: 19, DOI: [DOI https://doi.org/10.1039/9781788010146-00121](https://doi.org/10.1039/9781788010146-00121)

K6. S. Pandey, G. B. Giovenzana, D. Szikra, Zs. Baranyai*

Positron Emission Tomography (PET) Driven Theranostics in *Metal Ions in Bio-Imaging Techniques*, Eds. A. Sigel, E. Freisinger, R. K. O. Sigle, Berlin, Németország, De Gruyter publishing, **2021**, pp. 315 – 346.

független idézők: 0, DOI: <https://doi.org/10.1515/9783110685701-017>

VIII.3 Szabadalmak

S1. Zs. Baranyai, E. Brücher, F. Uggeri, A. Maiocchi, S. Bussi

New use of l-histidine and derivatives thereof

Lajstromszám: WO2013017475

Benyújtás éve: 2011, Független idéző: 1

S2. Zs. Baranyai, Z. Garda, F. K. Kálmán, L. Krusper, Gy. Tircsó, I. Tóth, S. Ghiani, A. Maiocchi

Ethylenediaminetetraacetic acid bis(amide) derivatives and their respective complexes with Mn(II) ion for use as MRI contrast agent.

Lajstromszám: WO2016135234

Benyújtás éve: 2015, Független idéző: 0

- S3. R. Napolitano, L. Lattuada, Zs. Baranyai, N. Guidolin, G. Marazzi
Gadolinium bearing pcta-based contrast agents
 Lajstromszám: WO2020030618
 Benyújtás éve: 2018, Független idéző: 1
- S4. Zs. Baranyai, S. Ghiani, A. Maiocchi, I. Hawala
Chelating aazta conjugates and complexes thereof
 Lajstromszám: WO2020099398
 Benyújtás éve: 2018, Független idéző: 1
- S5. Zs. Baranyai, M. Boccalon, F. Buonsanti, F. Crivellin, A. Maiocchi, R. Mazzon, F. Tedoldi, F. Uggeri
Pharmaceutical compositions of gadolinium-based contrast agents
 Lajstromszám: WO2021078726
 Benyújtás éve: 2019, Független idéző: 0

VIII.4 Az értekezés anyagából nemzetközi konferenciákon bemutatott előadások (fordított kronológiai sorrendben)

10. Zs. Baranyai,
Acid, base and autocatalyzed proton exchange as an additional route to enhance the relaxivity of paramagnetic MRI contrast agents; Contrast Media Research Symposium, 2022.08.21 – 25, Annapolis, Egyesült Államok
9. Zs. Baranyai,
The proton exchange as an additional route to enhance the relaxivity of paramagnetic MRI contrast agents; STANDING AT THE CROSSROADS: 40 YEARS OF MR CONTRAST AGENTS, 2019.05.9 – 10, Mons, Belgium
8. Zs. Baranyai, G. Nagy, D. Szikra, Gy. Trencsényi, A. Fekete, I. Garai, A. M. Giani, R. Negri, N. Masciocchi, A. Maiocchi, F. Uggeri, I. Tóth, S. Aime, G. B. Giovenzana
AAZTA: An Ideal Chelating Agent for the Development of ⁴⁴Sc PET Imaging Agents; ISMEC2018, International Symposium on Metal Complexes, 2018.06.3-7., Firenze, Olaszország
7. Zs. Baranyai, A. Maiocchi, S. Aime, A. Vágner, L. Tei, I. Tóth
Unexpectedly high kinetic inertness of a bis-hydrated Gd-complex formed with the cyclohexyl ring fused AAZTA-like ligand Contrast Media Research Symposium, 2017.10.22 – 25, Durango, Egyesült Államok
6. Zs. Baranyai, I. Tóth, G. Szabó, A. Vágner, E. Brücher
Kinetics and Mechanisms of the Ga(DOTA)-formation in Ethanol-Water Mixture The 3rd Theranostics World Congress Ga-68 & PRRT, 2015.03.12 – 14, Baltimore, Egyesült Államok
5. Zs. Baranyai, E. Brücher, A. Maiocchi, F. Uggeri, I. Tóth, S. Aime
Kinetic properties of Gd-based MRI contrast agents (GdBCAs) near to physiological conditions European Colloquium on Inorganic Reaction Mechanisms 2014.06.17-20, Debrecen
4. A. Takács, R. Napolitano, M. Purgel, A. Bényei, L. Zékány, E. Brücher, I. Tóth, Zs. Baranyai, S. Aime
Equilibrium, kinetic and structural properties of lanthanide(III)- complexes formed with a sulphonamide derivative of DO3A; COST TD1004 Action “Theranostics Imaging and Therapy: An Action to Develop Novel Nanosized Systems for Imaging-Guided Drug Delivery” Meeting, 2013.09.1-3, Athens, Görögország
3. Zs. Baranyai, F. Uggeri, A. Maiocchi, G. B. Giovenzana, C. Cavallotti, A. Takács, I. Bányai, A. Bényei, E. Brücher, S. Aime and Imre Tóth

- Equilibrium, Kinetic and Structural Studies of gallium(III)-complexes formed with AAZTA ligand;** The 2nd World Congress on Ga-68, 2013,02.28 – 03.02, Chandigarh, India
2. **Zs. Baranyai**, A. Takács, B. Podolyák, M. Purgel, R. Napolitano, S. Aime, E. Brücher, I. Tóth
Equilibrium, kinetic, relaxation and structural properties of H₃DO3A-sulfonamide ligand and its Ca²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺ and Ln³⁺-complexes; International Symposium on Metal Complexes (ISMEC2012), 2012.06.18-22, Lisbon, Portugália
1. **Zs. Baranyai**, G. B. Giovenzana, F. Uggeri, S. Aime, A. Bényei, E. Brücher.
Thermodynamic and kinetic stabilities of the lanthanide(III)- and some transitional metal complexes formed with the ligand AAZTA; 2nd meeting of Working Group 2 “MRI Contrast Agents” of COST D38, 2008, 02.29 – 03.01, Orleans, Franciaország

VIII.5 Az értekezés témaköréhez kapcsolódó, a Ph.D. fokozatszerzés (2007) óta megjelent további közlemények

- T1. **Zs. Baranyai**, E. Gianolio, K. Ramalingam, R. Swenson, R. Ranganathan, E. Brücher, S. Aime,*
The effects of intramolecular H-bond formation on the stability constant and water exchange rate of the Gd(III)-diethylenetriamine-N³-(3-amino-1,1-propylenephosphonic)-N, N,N³,N³-tetraacetate complex
Contr. Med. Mol. Imag., **2007**, 2, 94-102.
 IF: 1.478, független idézők: 14, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1002/cmmi.131>
- T2. F. K. Kálmán, **Zs. Baranyai**, I. Tóth, I. Bányai, R. Király, E. Brücher, S. Aime, X. Sun, A. D. Sherry, Z. Kovács;
Synthesis, Potentiometric, Kinetic, and NMR Studies of 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,7-bis(acetic acid)-4,10-bis(methylenephosphonic acid) (DO2A2P) and its Complexes with Ca(II), Cu(II), Zn(II) and Lanthanide(III) Ions
Inorg. Chem., **2008**, 47, 3851-3862.
 IF: 4.147, független idézők: 54, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/ic7024704>
- T3. G. B. Giovenzana, **Zs. Baranyai**, S. Aime, C. Cavallotti, D. Imperio, G. Palmisano;
NorDATA: An original ligand based on the norbornane skeleton. Synthesis and thermodynamic characterization of metal complexes
Polyhedron, **2008**, 27, 3683-3687.
 IF: 1.801, független idézők: 2, Q2, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.poly.2008.09.006>
- T4. F. A. Rojas-Quijano, E. T. Benyó, Gy. Tirscó, F. K. Kálmán, **Zs. Baranyai**, S. Aime, A. D. Sherry, Z. Kovács;
Lanthanide(III) Complexes of Tris(amide) PCTA Derivatives as Potential Bimodal Magnetic Resonance and Optical Imaging Agents
Chemistry - A European Journal, **2009**, 15, 13188-13200.
 IF: 5.382, független idézők: 28, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.200901095>
- T5. M. Purgel, **Zs. Baranyai**, A. de Blas, T. Rodríguez-Blas, I. Bányai, C. Platas-Iglesias, I. Tóth;
An NMR and DFT Investigation on the Conformational Properties of Lanthanide(III)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetate Analogues Containing Methylenephosphonate Pendant Arms
Inorganic Chemistry, **2010**, 49, 4370-4382.
 IF: 4.326, független idézők: 24, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/ic100177n>
- T6. Z. Pálkás, **Zs. Baranyai**, E. Brücher, B. Rózsa;

- Kinetics of the Exchange Reactions between Gd(DTPA)₂⁻, Gd(BOPTA)₂⁻, and Gd(DTPA-BMA) Complexes, Used As MRI Contrast Agents, and the Triethylenetetraamine-Hexaacetate Ligand**
Inorganic Chemistry, **2011**, *50*, 3471–3478.
 IF: 4.601, független idézők: 9, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/ic102390p>
- T7. A. Forgács, G. B. Giovenzana, M. Botta, E. Brücher, I. Tóth, Zs. Baranyai
Influence of *gem*-Dimethyl Substitution on the Stability, Kinetics and Relaxometric Properties of PDTA Complexes
Eur. J. Inorg. Chem., **2012**, 2074 - 2086
 IF: 3.120, független idézők: 7, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1002/ejic.201101294>
- T8. F. A. Rojas-Quijano, Gy. Tircsó, E. T. Benyó, Zs. Baranyai, H. T. Hoang, F. K. Kálmán, P. K. Gulaka, V. Kodibagkar, S. Aime, Z. Kovács, A. D. Sherry:
Synthesis and Characterization of a Hypoxia Sensitive Probe for MRI
Chemistry - A European Journal, **2012**, *18*, 9669 - 9676
 IF: 5.831, független idézők: 35, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201200266>
- T9.R. Napolitano, G. Pariani, F. Fedeli, Zs. Baranyai, M. Aswendt, S. Aime, E. Gianolio,
Synthesis and Relaxometric Characterization of a MRI Gd-based probe responsive to GAD enzymatic activity
J. Med. Chem., **2013**, *56*, 2466 - 2477
 IF: 5.480, független idézők: 23, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/jm301831f>
- T10. M. P. Placidi, M. Botta, K. F. Kálmán, G. E. Hagberg, Zs. Baranyai, A. Krenzer, A. K. Rogerson, I. Tóth, N. K. Logothetis, G. Angelovski,
Aryl-Phosphonate Lanthanide Complexes and Their Fluorinated Derivatives: Investigation of Their Unusual Relaxometric Behavior and Potential Application as Dual Frequency H-1/(FMRI)-F-19 Probes
Chemistry - A European Journal, **2013**, *19*, 11644-11660.
 IF: 5.696, független idézők: 13, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/jm301831f>
- T11. Gy. Tircsó, Z. Garda, F. K. Kálmán, Zs. Baranyai, I. Pócsi, G. Balla, I. Tóth
Lanthanide(III) complexes of some natural siderophores: a thermodynamic, kinetic and relaxometric study
J. Inorg. Biochem. **2013**, *127*, 53-61.
 IF: 3.274, független idézők: 8, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.06.006>
- T12. R. Artali, Zs. Baranyai, M. Botta, G. B. Giovenzana, A. Maspero, R. Negri, G. Palmisano, M. Sisti, S. Tollar
Solution thermodynamics, computational and relaxometric studies of ditopic DO3A-based Mn(II) complexes.
New. J. Chem. **2015**, *39*, 539 – 547.
 IF: 3.277, független idézők: 8, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1039/C4NJ01571A>
- T13. Zs. Baranyai, D. Reich, A. Vágner, M. Weineisen, I. Tóth, H. J. Wester, Notni J*
A shortcut to high-affinity Ga-68 and Cu-64 radiopharmaceuticals: one-pot click chemistry trimerisation on the TRAP platform
Dalton Trans., **2015**, *44*, 11137-11146.
 IF: 4.177, független idézők: 25, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1039/C5DT00576K>
- T14. Z. Garda, A. Forgács, Q. N. Do, F. K. Kálmán, S. Timári, Zs. Baranyai, L. Tei, I. Tóth, Z. Kovács, Gy. Tircsó
Physico-chemical properties of Mn(II) complexes formed with cis- and trans-DO2A: Thermodynamic, electrochemical and kinetic studies
J. Inorg. Biochem. **2016**, *163*, 206 - 213
 IF: 3.348, független idézők: 11, Q2, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.07.018>
- T15. M. Pfeifer-Leeg, G. Szabó, Zs. Baranyai,* T. Niksch, W. Weigand,* M. Freesmeyer*

- Synthesis and Characterization of Ga(III), Y(III), and Lu(III) Complexes with Etifenin and Analogues**
ZEITSCHRIFT FÜR ANORGANISCHE UND ALLGEMEINE CHEMIE, **2016**, *642*, 486-491.
 IF: 1.144, független idézők: 2, Q3, DOI: <https://doi.org/10.1002/zaac.201600016>
- T16. A. M. Giani, A. Vagner, R. Negri, Zs. Baranyai, G. B. Giovenzana
cis-IPDTA: An original polyaminopolycarboxylic chelating agent from isophoronediamine. Synthesis and thermodynamic characterization of metal complexes.
Polyhedron, **2016**, *109*, 115-119.
 IF: 1.926, független idézők: 3, Q2, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.poly.2016.02.010>
- T17. A. Forgács, L. Tei, Zs. Baranyai, I. Tóth, L. Zékány, M. Botta
A Bisamide Derivative of [Mn(1,4-DO2A)] - Solution Thermodynamic, Kinetic, and NMR Relaxometric Studies.
Eur. J. Inorg. Chem., **2016**, 1165-1174.
 IF: 2.444, független idézők: 15, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1002/ejic.201501415>
- T18. Tircsó Gyula, Brücher Ernő, Baranyai Zsolt, Kálmán Ferenc Krisztián, Tóth Imre
Nyíltláncú és makrociklusos aminokarboxilát ligandumok szintézise és fémkomplexeik vizsgálata: koordinációs kémia az orvosi képzés szolgálatában
Magyar Kémiai Folyóirat - Kémiai Közlemények, **2017**, *123*, 82-93.
 IF: –, független idézők: 0, DOI: <https://doi.org/doi:10.24100/MKF.2017.02.82>.
- T19. A. Forgács, L. Tei, Zs. Baranyai, D. Esteban-Gomez, C. Platas-Iglesias, M. Botta
Optimising the Relaxivities of Mn²⁺ Complexes by Targeting Human Serum Albumin (HSA).
Dalton Trans., **2017**, *46*, 8494-8504.
 IF: 4.099, független idézők: 12, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1039/C7DT01508A>
- T20. Z. Garda Z, E. Molnár, F. K. Kálmán,* R. Botár, V. Nagy, Zs. Baranyai, E. Brücher, Z. Kovács, I. Tóth, Gy. Tircsó*
Effect of the nature of donor atoms on the thermodynamic, kinetic and relaxation properties of Mn(II) complexes formed with some trisubstituted 12 membered macrocyclic ligands
Frontiers in Chemistry **2018**, *6*, Paper 232. 14 p.
 IF: 3.782, független idézők: 18, Q1, DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00232>
- T21. L. Tei,* Zs. Baranyai
 Editorial: The Chemistry of Imaging Probes
Frontiers in Chemistry, **2018**, *6*, Paper 253, 2 p.
 IF: 3.782, független idézők: 0, Q1, DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00253>
- T22. A. Vágner, A. Forgács, E. Brücher, I. Tóth, A. Maiocchi, A. Wurzer, H. J. Wester, J. Notni, Zs. Baranyai*
Equilibrium Thermodynamics, Formation, and Dissociation Kinetics of Trivalent Iron and Gallium Complexes of Triazacyclononane-Triphosphinate (TRAP) Chelators: Unraveling the Foundations of Highly Selective Ga-68 Labeling
Frontiers in Chemistry, **2018**, *6*, Paper 170, 12 p.
 IF: 3.782, független idézők: 2, Q1, DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00170>
- T23. G. Ferrauto, D. Delli Castelli, L. Leone, M. Botta, S. Aime, Zs. Baranyai, L. Tei*
Modifying LnHPDO3A Chelates for Improved T-1 and CEST MRI Applications
Chemistry - A European Journal, **2019**, *25*, 4184-4193.
 IF: 4.857, független idézők: 3, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201806023>
- T24. J. Martinelli, E. Callegari, Zs. Baranyai, A. Fraccarollo, M. Cossi, L. Tei*

- Semi-Rigid (Aminomethyl) Piperidine-Based Pentadentate Ligands for Mn(II) Complexation**
Molecules, **2021**, *26*, 5993.
 IF: 4.927, független idézők: 0, Q1, DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26195993>
- T25. D. Horváth, F. Travagin, N. Guidolin, F. Buonsanti, Gy. Tircsó, I. Tóth, F. Bruchertseifer, A. Morgenstern, J. Notni, G. B. Giovenzana,* Zs. Baranyai*
Towards ²¹³Bi alpha-therapeutics and beyond: unravelling the foundations of efficient Bi III complexation by DOTP
Inorganic Chemistry Frontiers, **2021**, *8*, 3893-3904.
 IF: 7.779, független idézők: 4, D1, DOI: <https://doi.org/10.1039/D1QI00559F>
- T26. Zs. Baranyai, F. Carniato, A. Nucera, D. Horváth, L. Tei, C. Platas-Iglesias,* M. Botta*
Defining the conditions for the development of the emerging class of Fe^{III}-based MRI contrast agents
Chemical Science, **2021**, *12*, 11138-11145.
 IF: 9.969, független idézők: 11, D1, DOI: <https://doi.org/10.1039/D1SC02200H>
- T27. E. Di, Gregorio M. Boccalon, C. Furlan, E. Gianolio, A. Bényei, S. Aime, Zs. Baranyai*, G. Ferrauto*
Studies of the hydrophobic interaction between a pyrene-containing dye and a tetra-aza macrocyclic gadolinium complex
Inorganic Chemistry Frontiers, **2022**, *9*, 3494-3504.
 IF: 7.779, független idézők: 0, D1, DOI: <https://doi.org/10.1039/D2QI00596D>
- T28. J. Martinelli, M. Boccalon, D. Horváth, D. Esteban-Gómez, C. Platas-Iglesias, Zs. Baranyai, L. Tei*
The critical role of ligand topology: strikingly different properties of Gd(III) complexes with regioisomeric AAZTA derivatives
Inorganic Chemistry Frontiers, **2022**, *9*, 2271-2283.
 IF: 7.779, független idézők: 0, D1, DOI: <https://doi.org/10.1039/D2QI00451H>
- T29. D. Horváth, A. Vágner, D. Szikra, Gy. Trencsényi, N. Demitri, N. Guidolin, A. Maiocchi, S. Ghiani, F. Travagin, G. B. Giovenzana,* Zs. Baranyai*
Boosting Bismuth(III) Complexation for Targeted α -Therapy (TAT) Applications with the Mesocyclic Chelating Agent AAZTA**
Angew. Chem. Int. Ed. **2022**, *61*, Paper: e202207120.
 IF: 16.823, független idézők: 0, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.202207120>
- T30. J. Martinelli, M. L. Zapelli, M. Boccalon, A. Vágner, G. Nagy, A. Fekete, D. Szikra, Gy. Trencsényi, Zs. Baranyai*, L. Tei*
AAZTA-like ligands bearing phenolate arms as efficient chelators for ⁶⁸Ga labelling in vitro and in vivo
Chemistry - A European Journal, **2023**, Paper: e202203798
 IF: 5.020, független idézők: 0, D1, DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.202203798>
- T31. A. Nucera, F. Carniato, Zs. Baranyai*, C. Platas-Iglesias,* M. Botta*
Characterization of the Fe(III)-Tiron system in solution through an integrated approach combining NMR relaxometric, thermodynamic, kinetic and computational data
Inorganic Chemistry, **2023**,
 IF: 5.436, független idézők: 0, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.2c04393>

VIII.5 A tézisekhez nem kapcsolódó, a VIII.4 fejezetben fel nem sorolt 5 közlemény adatai

- T32. I. Lázár,* A. Egri, R. Király, Zs. Baranyai, T. Iványi, E. Brücher

- Synthesis, Conformation and Equilibrium Study of New Piperazine and Azamacrocyclic Ligands with N-(Tetrahydro-2-oxofuran-3-yl) and N-[(Carboxy)(2-hydroxyethyl)methyl] Pendant Arms**
Eur. J. Org. Chem., **2002**, 351-361.
 IF:2.195, független idézők: 4, Q1, DOI: [https://doi.org/10.1002/1099-0690\(2002\)2002:2<351::AID-EJOC351>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1099-0690(2002)2002:2<351::AID-EJOC351>3.0.CO;2-6)
- T33. E. Csajbók, Zs. Baranyai, I. Bányai,* E. Brücher,* R. Király, A. Muller-Farnow, J. Platzek, B. Raduchel, M. Schafer
Equilibrium, ¹H and ¹³C NMR Spectroscopy, and X-ray Diffraction Studies on the Complexes Bi(DOTA)⁻ and Bi(DO3A-Bu)
Inorg. Chem., **2003**, 42, 2342-2349.
 IF:3.389, független idézők: 44, D1, DOI: <https://doi.org/10.1021/ic0261272>
- T34. Zs. Baranyai, E. Brücher,* T. Iványi, R. Király, I. Lázár, L. Zékány
Complexation Properties of N,N',N'',N'''-[1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetrayltetrakis(1-oxoethane-2,1-diyl)]tetrakis[glycine] (H₄DOTAGL). Equilibrium, Kinetic, and Relaxation Behavior of the Lanthanide(III) Complexes
Helv. Chim. Acta, **2005**, 88, 604-617.
 IF:1.650, független idézők: 24, Q2, DOI: <https://doi.org/10.1002/hlca.200590042>
- T35. Zs. Baranyai, I. Bányai, E. Brücher,* R. Király, E. Terreno
Kinetics of the Formation of [Ln(DOTAM)]³⁺ Complexes
Eur. J. Inorg. Chem., **2007**, 3639-3645.
 IF:2.597, független idézők: 21, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1002/ejic.200700178>
- T36. M. Szabó, Zs. Baranyai, L. Somsák, I. Fábíán*
Decomposition of N-Chloroglycine in Alkaline Aqueous Solution: Kinetics and Mechanism
Chem. Res. Toxicol., **2015**, 28, 1282-1291.
 IF:3.025, független idézők: 5, Q1, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.5b00084>

VIII.6 Hivatkozott irodalmak

- [1] S. V. Eliseeva, J.-C. G. Bünzli, *New J. Chem.* **2011**, 35, 1165–1176.
 [2] J.-C. G. Bünzli, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 2017, 5058–5063.
 [3] “Critical raw materials,” can be found under https://ec.europa.eu/growth/sectors/raw-materials/areas-specific-interest/critical-raw-materials_en
 [4] K. L. Nash, in *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, Elsevier, **1994**, pp. 197–238.
 [5] J.-C. G. Bünzli, G. R. Choppin, *Lanthanide Probes in Life, Chemical and Earth Sciences*, Elsevier, Amsterdam, **1989**.
 [6] D. Parker, J. A. G. Williams, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 3613–3628.
 [7] F. S. Richardson, *Chem. Rev.* **1982**, 82, 541–552.
 [8] B. Martin, F. S. Richardson, *Quar. Rev. Biophys.* **1979**, 12, 181–209.
 [9] J. Reuben, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spect.* **1973**, 9, 3–70.
 [10] J. A. Peters, J. Huskens, D. J. Raber, *Prog. NMR Spectrosc.* **1996**, 28, 283–350.
 [11] E. Brücher, in *Contrast Agents I: Magnetic Resonance Imaging* (Ed.: W. Krause), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2002**, pp. 103–122.
 [12] É. Tóth, L. Helm, A. Merbach, in *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*, John Wiley & Sons, Ltd, **2013**, pp. 25–81.
 [13] I. A. Hemmilä, *Applications of Fluorescence in Immunoassays*, J. Wiley & Sons, New York, **1991**.
 [14] D. Parker, *Chem. Soc. Rev.* **1990**, 19, 271–291.

- [15] N. V. Jarvis, J. M. Wagener, G. E. Jackson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 1411–1415.
- [16] W. A. Volkert, T. J. Hoffman, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2269–2292.
- [17] T. J. Wadas, E. H. Wong, G. R. Weisman, C. J. Anderson, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2858–2902.
- [18] T. I. Kostelnik, C. Orvig, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 902–956.
- [19] E. W. Price, C. Orvig, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 260–290.
- [20] F. Roesch, *Curr. Radiopharm.* **2012**, *5*, 187–201.
- [21] G. Puliani, A. Chiefari, M. Mormando, M. Bianchini, R. Lauretta, M. Appetecchia, *Front. Endocrinol.* **2022**, *13*, DOI 10.3389/fendo.2022.861434.
- [22] M. Port, J. M. Idee, C. Medina, C. Robic, M. Sabatou, C. Corot, *Biometals* **2008**, *21*, 469–490.
- [23] P. Marckmann, L. Skov, K. Rossen, A. Dupont, M. B. Damholt, J. G. Heaf, H. S. Thomsen, *J. Am. Soc. Nephrol.* **2006**, *17*, 2359–2362.
- [24] S. K. Morcos, *Brit. J. Radiol.* **2007**, *80*, 73–76.
- [25] V. Jacques, J. F. Desreux, in *Contrast Agents I: Magnetic Resonance Imaging* (Ed.: W. Krause), Springer, Berlin, Heidelberg, **2002**, pp. 123–164.
- [26] P. C. Lauterbur, *Nature* **1973**, *242*, 190–191.
- [27] M. H. Mendonça-Dias, E. Gaggelli, P. C. Lauterbur, *Sem. Nuc. Med.* **1983**, *13*, 364–376.
- [28] R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 901–927.
- [29] P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurry, R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2293–2352.
- [30] T. J. Swift, R. E. Connick, *J. Chem. Phys.* **1962**, *37*, 307–320.
- [31] N. Bloembergen, E. M. Purcell, R. V. Pound, *Phys. Rev.* **1948**, *73*, 679–712.
- [32] I. Solomon, *Phys. Rev.* **1955**, *99*, 559–565.
- [33] I. Solomon, N. Bloembergen, *J. Chem. Phys.* **1956**, *25*, 261–266.
- [34] N. Bloembergen, *J. Chem. Phys.* **1957**, *27*, 572–573.
- [35] N. Bloembergen, L. O. Morgan, *J. Chem. Phys.* **1961**, *34*, 842–850.
- [36] R. E. Connick, D. Fiat, *J. Chem. Phys.* **1966**, *44*, 4103–4107.
- [37] O. V. Yazyev, L. Helm, V. G. Malkin, O. L. Malkina, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 10997–11005.
- [38] S. Aime, M. Botta, L. Barbero, F. Uggeri, F. Fedeli, *Magn. Reson. Chem.* **1991**, *29*, S85–S88.
- [39] S. Aime, L. Barbero, M. Botta, *Magn. Reson. Imag.* **1991**, *9*, 843–847.
- [40] S. Aime, M. Botta, M. Fasano, S. G. Crich, E. Terreno, *J. Biol. Inorg. Chem.* **1996**, *1*, 312–319.
- [41] É. Tóth, D. Pubanz, S. Vauthey, L. Helm, A. E. Merbach, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1607–1615.
- [42] R. B. Lauffer, T. J. Brady, R. D. Brown III, C. Baglin, S. H. Koenig, *Magn. Reson. Med.* **1986**, *3*, 541–548.
- [43] S. Aime, M. Botta, S. Geninatti Crich, G. Giovenzana, G. Palmisano, M. Sisti, *Bioconjug. Chem.* **1999**, *10*, 192–199.
- [44] R. C. Brasch, *Magn. Reson. Med.* **1991**, *22*, 282–287.
- [45] S. Aime, M. Botta, S. G. Crich, G. Giovenzana, R. Pagliarin, M. Sisti, E. Terreno, *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, S200–S208.
- [46] S. Aime, L. Calabi, C. Cavallotti, E. Gianolio, G. B. Giovenzana, P. Losi, A. Maiocchi, G. Palmisano, M. Sisti, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 7588–7590.
- [47] S. Hajela, M. Botta, S. Giraud, J. Xu, K. N. Raymond, S. Aime, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11228–11229.

- [48] M. K. Thompson, M. Botta, G. Nicolle, L. Helm, S. Aime, A. E. Merbach, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14274–14275.
- [49] R. Shukla, M. Fernandez, R. K. Piliyal, R. Ranganathan, P. C. Ratsep, X. Zhang, M. F. Tweedle, *Magn. Reson. Med.* **1996**, *35*, 928–931.
- [50] É. Tóth, S. Vauthey, D. Pubanz, A. E. Merbach, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 3375–3379.
- [51] E. Wiener, M. W. Brechbiel, H. Brothers, R. L. Magin, O. A. Gansow, D. A. Tomalia, P. C. Lauterbur, *Magn. Reson. Med.* **1994**, *31*, 1–8.
- [52] F. Cavagna, C. Luchinat, A. Scozzafava, Z. Xia, *Magn. Reson. Med.* **1994**, *31*, 58–60.
- [53] F. Carniato, L. Tei, M. Cossi, L. Marchese, M. Botta, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10727–10734.
- [54] L. Hwang, J. H. Freed, *J. Chem. Phys.* **1975**, *63*, 4017–4025.
- [55] J. H. Freed, *J. Chem. Phys.* **1978**, *68*, 4034–4037.
- [56] M. Botta, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, *2000*, 399–407.
- [57] P. Lebdušková, P. Hermann, L. Helm, É. Tóth, J. Kotek, K. Binnemans, J. Rudovský, I. Lukeš, A. E. Merbach, *Dalton Trans.* **2007**, 493–501.
- [58] J. Kotek, P. Lebdušková, P. Hermann, L. V. Elst, R. N. Muller, C. F. G. C. Geraldés, T. Maschmeyer, I. Lukeš, J. A. Peters, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5899–5915.
- [59] P. Lebdušková, A. Sour, L. Helm, É. Tóth, J. Kotek, I. Lukeš, A. E. Merbach, *Dalton Trans.* **2006**, 3399–3406.
- [60] S. Aime, M. Botta, E. Terreno, P. L. Anelli, F. Uggeri, *Magn. Reson. Med.* **1993**, *30*, 583–91.
- [61] A. Borel, L. Helm, A. E. Merbach, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 600–610.
- [62] H. J. Weinmann, R. C. Brasch, W. R. Press, G. E. Wesbey, *AJR Am J. Roentgenol* **1984**, *142*, 619–624.
- [63] J. F. Desreux, P. P. Barthélemy, *Int. J. Rad. App. Instr.. Part B. Nucl. Med. Biol.* **1988**, *15*, 9–15.
- [64] F. Shikata, H. Tokumitsu, H. Ichikawa, Y. Fukumori, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2002**, *53*, 57–63.
- [65] E. N. Rizkalla, G. R. Choppin, W. Cacheris, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 582–586.
- [66] W. P. Cacheris, S. C. Quay, S. M. Rocklage, *Magn Reson Imaging* **1990**, *8*, 467–481.
- [67] K. Kumar, C. A. Chang, M. F. Tweedle, *Inorg Chem* **1993**, *32*, 587–593.
- [68] H. J. Weinmann, M. Laniado, W. Mutzel, *Physiol Chem Phys Med NMR* **1984**, *16*, 167–172.
- [69] M. Van Wagoner, D. Worah, *Invest. Radiol.* **1993**, *28*, S44–S48.
- [70] B. Hamm, T. Staks, A. Muhler, M. Bollow, M. Taupitz, T. Frenzel, K. J. Wolf, H. J. Weinmann, L. Lange, *Radiology* **1995**, *195*, 785–792.
- [71] A. Spinazzi, V. Lorusso, G. Pirovano, M. Kirchin, *Acad. Radiol.* **1999**, *6*, 282–291.
- [72] M. F. Bellin, A. J. Van Der Molen, *Eur. J. Radiol.* **2008**, *66*, 160–167.
- [73] H. Schmitt-Willich, M. Brehm, Ch. L. J. Ewers, G. Michl, A. Müller-Fahrnow, O. Petrov, J. Platzek, B. Radüchel, D. Sülzle, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 1134–1144.
- [74] F. Uggeri, S. Aime, P. L. Anelli, M. Botta, M. Brocchetta, C. de Haen, G. Ermondi, M. Grandi, P. Paoli, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 633–643.
- [75] S. Grubnic, A. R. Padhani, P. B. Revell, J. E. Husband, *Am. J. Roentgenol.* **1999**, *173*, 173–178.
- [76] Y.-X. J. Wang, S. M. Hussain, G. P. Krestin, *Eur. Radiol.* **2001**, *11*, 2319–2331.
- [77] P. Reimer, B. Tombach, *Eur. Radiol.* **1998**, *8*, 1198–1204.
- [78] K. M. Ward, A. H. Aletras, R. S. Balaban, *J. Magn. Reson.* **2000**, *143*, 79–87.
- [79] D. L. Longo, W. Dastrù, G. Digilio, J. Keupp, S. Langereis, S. Lanzardo, S. Prestigio, O. Steinbach, E. Terreno, F. Uggeri, S. Aime, *Magn. Reson. Med.* **2011**, *65*, 202–211.

- [80] A. S. Merbach, L. Helm, É. Tóth, *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*, Wiley, **2013**, pp. 387-425
- [81] S. Aime, D. Delli Castelli, E. Terreno, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 4334–4336.
- [82] S. Aime, A. Barge, D. Delli Castelli, F. Fedeli, A. Mortillaro, F. U. Nielsen, E. Terreno, *Magn Reson Med* **2002**, *47*, 639–648.
- [83] K. M. Ward, R. S. Balaban, *Magn. Reson. Med.* **2000**, *44*, 799–802.
- [84] E. Terreno, D. D. Castelli, G. Cravotto, L. Milone, S. Aime, *Invest. Radiol.* **2004**, *39*, 235–243.
- [85] S. Zhang, P. Winter, K. Wu, A. D. Sherry, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1517–1518.
- [86] D. D. Castelli, E. Terreno, D. Longo, S. Aime, *NMR Biomed* **2013**, *26*, 839–849.
- [87] P. Caravan, C. Comuzzi, W. Crooks, T. J. McMurphy, G. R. Choppin, S. R. Woulfe, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 2170–2176.
- [88] E. Gianolio, C. Cabella, S. Colombo Serra, G. Valbusa, F. Arena, A. Maiocchi, L. Miragoli, F. Tedoldi, F. Uggeri, M. Visigalli, P. Bardini, S. Aime, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2014**, *19*, 715–726.
- [89] C. Curtet, F. Maton, T. Havet, M. Slinkin, A. Mishra, J.-F. Chatal, R. N. Muller, *Invest. Radiol* **1998**, *33*, 752–761.
- [90] L. M. De Leon-Rodriguez, A. J. Lubag, C. R. Malloy, G. V. Martinez, R. J. Gillies, A. D. Sherry, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 948–957.
- [91] C. S. Bonnet, É. Tóth, *Am. J. Neuroradiol.* **2010**, *31*, 401–409.
- [92] C. S. Bonnet, L. Tei, M. Botta, É. Tóth, in *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*, John Wiley & Sons, Ltd, **2013**, pp. 343–385.
- [93] J. Wahsner, E. M. Gale, A. Rodríguez-Rodríguez, P. Caravan, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 957–1057.
- [94] A. L. Nivorozhkin, A. F. Kolodziej, P. Caravan, M. T. Greenfield, R. B. Lauffer, T. J. McMurphy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2903–2906.
- [95] S. Aime, F. Fedeli, A. Sanino, E. Terreno, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11326–11327.
- [96] E. Gianolio, R. Napolitano, F. Fedeli, F. Arena, S. Aime, *Chem. Comm.* **2009**, 6044–6046.
- [97] E. Gianolio, L. Maciocco, D. Imperio, G. B. Giovenzana, F. Simonelli, K. Abbas, G. Bisi, S. Aime, *Chemi. Comm.* **2011**, *47*, 1539–1541.
- [98] K. P. Malikidogo, I. D. Silva, J.-F. Morfin, S. Lacerda, L. Barantin, T. Sauvage, J. Sobilo, S. Lerondel, É. Tóth, C. S. Bonnet, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 7597–7600.
- [99] C. W. Song, H. Park, B. D. Ross, in *Antiangiogenic Agents in Cancer Therapy* (Ed.: B.A. Teicher), Humana Press, Totowa, NJ, **1999**, pp. 51–64.
- [100] G. B. Giovenzana, R. Negri, G. A. Rolla, L. Tei, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012*, 2035–2039.
- [101] M. Woods, G. E. Kiefer, S. Bott, A. Castillo-Muzquiz, C. Eshelbrenner, L. Michaudet, K. McMillan, S. D. Mudigunda, D. Ogrin, G. Tircsó, S. Zhang, P. Zhao, A. D. Sherry, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9248–56.
- [102] M. P. Lowe, D. Parker, O. Reany, S. Aime, M. Botta, G. Castellano, E. Gianolio, R. Pagliarin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7601–7609.
- [103] N. Vologdin, G. A. Rolla, M. Botta, L. Tei, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1683–1690.
- [104] E. Gianolio, S. Porto, R. Napolitano, S. Baroni, G. B. Giovenzana, S. Aime, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 7210–7217.
- [105] K. S. Kim, W. Park, J. Hu, Y. H. Bae, K. Na, *Biomaterials* **2014**, *35*, 337–343.
- [106] S. Okada, S. Mizukami, K. Kikuchi, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 769–774.
- [107] S. M. Pinto, V. Tomé, M. J. F. Calvete, M. M. C. A. Castro, É. Tóth, C. F. G. C. Geraldes, *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *390*, 1–31.

- [108] S. Guo, X. Xiao, X. Wang, Q. Luo, H. Zhu, H. Zhang, H. Li, Q. Gong, K. Luo, *Biomater. Sci.* **2019**, *7*, 1919–1932.
- [109] S. Iwaki, K. Hanaoka, W. Piao, T. Komatsu, T. Ueno, T. Terai, T. Nagano, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2798–2802.
- [110] C. Carrera, G. Digilio, S. Baroni, D. Burgio, S. Consol, F. Fedeli, D. Longo, A. Mortillaro, S. Aime, *Dalton Trans.* **2007**, 4980–4987.
- [111] N. Raghunand, G. P. Guntle, V. Gokhale, G. S. Nichol, E. A. Mash, B. Jagadish, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6747–6757.
- [112] T. H. Landowski, G. P. Guntle, D. Zhao, B. Jagadish, E. A. Mash, R. T. Dorr, N. Raghunand, *Transl. Oncol.* **2016**, *9*, 228–235.
- [113] G. P. Guntle, B. Jagadish, E. A. Mash, G. Powis, R. T. Dorr, N. Raghunand, *Transl. Oncol.* **2012**, *5*, 190–199.
- [114] J. A. Duimstra, F. J. Femia, T. J. Meade, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12847–12855.
- [115] Y.-T. Chang, C.-M. Cheng, Y.-Z. Su, W.-T. Lee, J.-S. Hsu, G.-C. Liu, T.-L. Cheng, Y.-M. Wang, *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 1716–1727.
- [116] Y.-J. Chen, S.-C. Wu, C.-Y. Chen, S.-C. Tzou, T.-L. Cheng, Y.-F. Huang, S.-S. Yuan, Y.-M. Wang, *Biomaterials* **2014**, *35*, 304–315.
- [117] L. Shiftan, T. Israely, M. Cohen, V. Frydman, H. Dafni, R. Stern, M. Neeman, *Cancer Research* **2005**, *65*, 10316–10323.
- [118] S. Mizukami, R. Takikawa, F. Sugihara, Y. Hori, H. Tochio, M. Wälchli, M. Shirakawa, K. Kikuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 794–795.
- [119] S. Mizukami, R. Takikawa, F. Sugihara, M. Shirakawa, K. Kikuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3641–3643.
- [120] S. Mizukami, H. Matsushita, R. Takikawa, F. Sugihara, M. Shirakawa, K. Kikuchi, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1151–1155.
- [121] H. Matsushita, S. Mizukami, Y. Mori, F. Sugihara, M. Shirakawa, Y. Yoshioka, K. Kikuchi, *ChemBioChem* **2012**, *13*, 1579–1583.
- [122] N. McDannold, S. L. Fossheim, H. Rasmussen, H. Martin, N. Vykhodtseva, K. Hynynen, *Radiology* **2004**, *230*, 743–752.
- [123] S. L. Fossheim, A. K. Fahlvik, J. Klaveness, R. N. Muller, *Magn. Reson. Imag.* **1999**, *17*, 83–89.
- [124] L. H. Lindner, H. M. Reinl, M. Schlemmer, R. Stahl, M. Peller, *Int. J. Hypertherm.* **2005**, *21*, 575–588.
- [125] J. H. Forsberg, R. M. Delaney, Q. Zhao, G. Harakas, R. Chandran, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 3705–3715.
- [126] S. Aime, M. Botta, M. Fasano, E. Terreno, P. Kinchesh, L. Calabi, L. Paleari, *Magn Reson Med* **1996**, *35*, 648–51.
- [127] C. S. Zuo, A. Mahmood, A. D. Sherry, *J. Magn. Reson.* **2001**, *151*, 101–106.
- [128] S. K. Hekmatyar, H. Poptani, A. Babsky, D. B. Leeper, N. Bansal, *Int. J. Hypertherm.* **2002**, *18*, 165–179.
- [129] S. Viswanathan, Z. Kovacs, K. N. Green, S. J. Ratnakar, A. D. Sherry, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2960–3018.
- [130] S. Zhang, C. R. Malloy, A. D. Sherry, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17572–17573.
- [131] A. X. Li, F. Wojciechowski, M. Suchy, C. K. Jones, R. H. E. Hudson, R. S. Menon, R. Bartha, *Magn. Reson. Med.* **2008**, *59*, 374–381.
- [132] S. E. Cowper, H. S. Robin, S. M. Steinberg, L. D. Su, S. Gupta, P. E. LeBoit, *Lancet* **2000**, *356*, 1000–1001.
- [133] L. Sarka, L. Burai, E. Brücher, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 719–724.
- [134] L. Sarka, L. Burai, R. Király, L. Zékány, E. Brücher, *J. Inorg. Biochem* **2002**, *91*, 320–326.

- [135] É. Tóth, R. Király, J. Platzek, B. Radüchel, E. Brücher, *Inorg Chim. Acta* **1996**, *249*, 191–199.
- [136] É. Tóth, E. Brücher, I. Lázár, I. Tóth, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4070–4076.
- [137] S. Aime, P. Caravan, *J. Magn. Reson. Imaging*. **2009**, *30*, 1259–1267.
- [138] C. for D. E. and Research, *FDA* **2019**.
- [139] D. Xia, R. L. Davis, J. A. Crawford, J. L. Abraham, *Acta Radiol.* **2010**, *51*, 1126–1136.
- [140] T. Kanda, K. Ishii, H. Kawaguchi, K. Kitajima, D. Takenaka, *Radiology* **2014**, *270*, 834–841.
- [141] M. F. Tweedle, P. Wedeking, K. Kumar, *Invest. Radiol.* **1995**, *30*, 372–380.
- [142] R. J. McDonald, J. S. McDonald, D. Dai, D. Schroeder, M. E. Jentoft, D. L. Murray, R. Kadirvel, L. J. Eckel, D. F. Kallmes, *Radiology* **2017**, *285*, 536–545.
- [143] S. Bussi, A. Coppo, C. Botteron, V. Fraimbault, A. Fanizzi, E. De Laurentiis, S. Colombo Serra, M. A. Kirchin, F. Tedoldi, F. Maisano, *J. Magn. Reson. Imag.* **2018**, *47*, 746–752.
- [144] G. Jost, T. Frenzel, J. Boyken, J. Lohrke, V. Nischwitz, H. Pietsch, *Radiology* **2019**, *290*, 340–348.
- [145] S. Bussi, F. Maisano, F. Tedoldi, M. A. Kirchin, *Pediatr. Radiol.* **2019**, *49*, 1110–1111.
- [146] V. M. Runge, *Invest. Radiol.* **2016**, *51*, 273–279.
- [147] EMA, “Gadolinium-containing contrast agents,” can be found under <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/gadolinium-containing-contrast-agents-0>, **2018**.
- [148] H. Schmitt-Willich, *Br J Radiol* **2007**, *80*, 581–582; author reply 584–585.
- [149] N. Murata, K. Murata, L. F. Gonzalez-Cuyar, K. R. Maravilla, *Magn. Reson. Imag.* **2016**, *34*, 1359–1365.
- [150] A. L. Stanescu, D. W. Shaw, N. Murata, K. Murata, J. C. Rutledge, E. Maloney, K. R. Maravilla, *Pediatr. Radiol.* **2020**, *50*, 388–396.
- [151] B. Drahos, I. Lukes, E. Tóth, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 1975–1986.
- [152] K. Pota, Z. Garda, F. K. Kálmán, J. L. Barriada, D. Esteban-Gómez, C. Platas-Iglesias, I. Tóth, E. Brücher, G. Tircsó, *New J. Chem.* **2018**, *42*, 8001–8011.
- [153] F. K. Kalman, G. Tircso, *Inorg Chem* **2012**, *51*, 10065–10067.
- [154] E. M. Gale, I. P. Atanasova, F. Blasi, I. Ay, P. Caravan, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15548–15557.
- [155] M. Botta, F. Carniato, D. Esteban-Gómez, C. Platas-Iglesias, L. Tei, *Future Med. Chem.* **2019**, *11*, 1461–1483.
- [156] B. Drahos, J. Kotek, P. Hermann, I. Lukes, É. Tóth, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 3224–38.
- [157] R. Botár, E. Molnár, G. Trencsényi, J. Kiss, F. K. Kálmán, G. Tircsó, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 1662–1666.
- [158] J. E. Bradshaw, K. A. Gillogly, L. J. Wilson, K. Kumar, X. Wan, M. F. Tweedle, G. Hernandez, R. G. Bryant, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *275–276*, 106–116.
- [159] R. C. Lyon, P. J. Faustino, J. S. Cohen, A. Katz, F. Mornex, D. Colcher, C. Baglin, S. H. Koenig, P. Hambright, *Magn. Reson. Med.* **1987**, *4*, 24–33.
- [160] N. Kuźnik, M. Wyskocka, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, *2016*, 445–458.
- [161] J. Vandegaer, S. Chaberek, A. E. Frost, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1959**, *11*, 210–221.
- [162] A. Brausam, J. Maigut, R. Meier, P. Á. Szilágyi, H.-J. Buschmann, W. Massa, Z. Homonnay, R. van Eldik, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 7864–7884.
- [163] M. J. Sever, J. J. Wilker, *Dalton Trans.* **2004**, 1061–1072.
- [164] R. J. Abergel, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 3622–3631.
- [165] K. M. C. Jurchen, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 2438–2447.
- [166] L. Palagi, E. Di Gregorio, D. Costanzo, R. Stefania, C. Cavallotti, M. Capozza, S. Aime, E. Gianolio, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 14178–14188.

- [167] K. Wieghardt, U. Bossek, P. Chaudhuri, W. Herrmann, B. C. Menke, J. Weiss, *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 4308–4314.
- [168] E. M. Snyder, D. Asik, S. M. Abozeid, A. Burgio, G. Bateman, S. G. Turowski, J. A. Sperryak, J. R. Morrow, *Angew. Chem. Int.l Ed.* **2020**, *59*, 2414–2419.
- [169] P. B. Tsitovich, F. Gendron, A. Y. Nazarenko, B. N. Livesay, A. P. Lopez, M. P. Shores, J. Autschbach, J. R. Morrow, *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 8364–8374.
- [170] E. A. Kras, S. M. Abozeid, W. Eduardo, J. A. Sperryak, J. R. Morrow, *J. Inorg. Biochem.* **2021**, *225*, 111594.
- [171] D. Asik, S. M. Abozeid, S. G. Turowski, J. A. Sperryak, J. R. Morrow, *Inorg. Chem.* **2021**, *60*, 8651–8664.
- [172] E. A. Kras, E. M. Snyder, G. E. Sokolow, J. R. Morrow, *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 1435–1444.
- [173] H. Wang, V. C. Jordan, I. A. Ramsay, M. Sojoodi, B. C. Fuchs, K. K. Tanabe, P. Caravan, E. M. Gale, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5916–5925.
- [174] C. Gösweiner, P. Lantto, R. Fischer, C. Sampl, E. Umut, P.-O. Westlund, D. Kruk, M. Bödenler, S. Spirk, A. Petrovič, H. Scharfetter, *Phys. Rev. X* **2018**, *8*, 021076.
- [175] D. Kruk, E. Umut, E. Masiewicz, C. Sampl, R. Fischer, S. Spirk, C. Gösweiner, H. Scharfetter, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 12710–12718.
- [176] A. Rajca, Y. Wang, M. Boska, J. T. Paletta, A. Olankitwanit, M. A. Swanson, D. G. Mitchell, S. S. Eaton, G. R. Eaton, S. Rajca, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15724–15727.
- [177] H. V.-T. Nguyen, Q. Chen, J. T. Paletta, P. Harvey, Y. Jiang, H. Zhang, M. D. Boska, M. F. Ottaviani, A. Jasanoff, A. Rajca, J. A. Johnson, *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 800–811.
- [178] M. Berger, J. Lohrke, C.-S. Hilger, G. Jost, T. Frenzel, D. Sülzle, J. Platzek, O. Panknin, H. Pietsch, *New Gadolinium Chelate Compounds for Use in Magnetic Resonance Imaging*, **2016**, WO2016193190A1.
- [179] C. Robic, M. Port, O. Rousseaux, S. Louguet, N. Fretellier, S. Catoen, C. Factor, S. Le Greneur, C. Medina, P. Bourrinet, I. Raynal, J.-M. Idée, C. Corot, *Invest. Radiol.* **2019**, *54*, 475–484.
- [180] F. Orsini, A. Lorenzoni, E. Puta, G. Mariani, in *Nuclear Oncology: From Pathophysiology to Clinical Applications* (Eds.: H.W. Strauss, G. Mariani, D. Volterrani, S.M. Larson), Springer International Publishing, Cham, **2017**, pp. 85–98.
- [181] F. Orsini, E. Puta, A. Lorenzoni, P. A. Erba, G. Mariani, in *Nuclear Oncology: From Pathophysiology to Clinical Applications* (Eds.: H.W. Strauss, G. Mariani, D. Volterrani, S.M. Larson), Springer International Publishing, Cham, **2017**, pp. 67–84.
- [182] F. Orsini, E. Puta, A. Lorenzoni, P. A. Erba, G. Mariani, in *Nuclear Oncology: From Pathophysiology to Clinical Applications*, (Eds.: H.W. Strauss, G. Mariani, D. Volterrani, S.M. Larson), Springer International Publishing, Cham, **2017**, pp. 129–171.
- [183] M. Fani, J. P. André, H. R. Maecke, *Cont. Med.Mol Imag.* **2008**, *3*, 53–63.
- [184] K. Tanaka, K. Fukase, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 815–828.
- [185] I. Velikyan, *Theranostics* **2014**, *4*, 47–80.
- [186] G. I. Gleason, *Int J. Appl. Rad. Isot.* **1960**, *8*, 90–94.
- [187] W. A. P. Breeman, A. M. Verbruggen, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **2007**, *34*, 978–981.
- [188] C. F. Baes, R. E. Mesmer, *The Hydrolysis of Cations*, John Wiley & Son, New York, London, Sydney, Toronto, **1976**.
- [189] W. R. Harris, V. L. Pecoraro, *Biochemistry* **1983**, *22*, 292–9.
- [190] R. Ma, R. J. Motekaitis, A. E. Martell, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *224*, 151–155.
- [191] E. Boros, C. L. Ferreira, J. F. Cawthray, E. W. Price, B. O. Patrick, D. W. Wester, M. J. Adam, C. Orvig, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15726–15733.

- [192] A. S. Craig, D. Parker, H. Adams, N. A. Bailey, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1793–1794.
- [193] J. Notni, P. Hermann, J. Havlickova, J. Kotek, V. Kubicek, J. Plutnar, N. Loktionova, P. J. Riss, F. Rosch, I. Lukes, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7174–85.
- [194] V. Kubicek, J. Havlickova, J. Kotek, G. Tircso, P. Hermann, E. Tóth, I. Lukes, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 10960–10969.
- [195] C. L. Ferreira, E. Lamsa, M. Woods, Y. Duan, P. Fernando, C. Bensimon, M. Kordos, K. Guenther, P. Jurek, G. E. Kiefer, *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 531–536.
- [196] D. J. Berry, Y. Ma, J. R. Ballinger, R. Tavaré, A. Koers, K. Sunassee, T. Zhou, S. Nawaz, G. E. D. Mullen, R. C. Hider, P. J. Blower, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7068–7070.
- [197] C. Zhai, D. Summer, C. Rangger, H. Haas, R. Haubner, C. Decristoforo, *J. Labell. Comp. Radiopharm.* **2015**, *58*, 209–214.
- [198] J. F. Morfin, E. Tóth, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 10371–10378.
- [199] H. Jadvar, X. Chen, W. Cai, U. Mahmood, *Radiology* **2018**, *286*, 388–400.
- [200] G. P. Nicolas, N. Schreiter, F. Kaul, J. Uiters, H. Bouterfa, J. Kaufmann, T. E. Erlanger, R. Cathomas, E. Christ, M. Fani, D. Wild, *J Nucl. Med.* **2018**, *59*, 915–921.
- [201] E. García-Toraño, V. Peyrés, M. Roteta, A. I. Sánchez-Cabezudo, E. Romero, A. Martínez Ortega, *Appl. Radiat. Isot.* **2016**, *109*, 314–318.
- [202] E. Eppard, A. de la Fuente, M. Benesova, A. Khawar, R. A. Bundschuh, F. C. Gartner, B. Kreppel, K. Kopka, M. Essler, F. Rosch, *Theranostics* **2017**, *7*, 4359–4369.
- [203] K. A. Domnanich, C. Müller, M. Benešová, R. Dressler, S. Haller, U. Köster, B. Ponsard, R. Schibli, A. Türlér, N. P. van der Meulen, *EJNMMI Radiopharm. Chem.* **2017**, *2*, 5.
- [204] C. Müller, M. Bunka, S. Haller, U. Köster, V. Groehn, P. Bernhardt, N. van der Meulen, A. Türlér, R. Schibli, *J. Nucl. Med.* **2014**, *55*, 1658–1664.
- [205] T. S. Carzaniga, M. Auger, S. Braccini, M. Bunka, A. Ereditato, K. P. Nesteruk, P. Scampoli, A. Türlér, N. van der Meulen, *Appl. Radiat. Isotop.* **2017**, *129*, 96–102.
- [206] K. A. Domnanich, R. Eichler, C. Müller, S. Jordi, V. Yakusheva, S. Braccini, M. Behe, R. Schibli, A. Türlér, N. P. van der Meulen, *EJNMMI Radiopharm. Chem.* **2017**, *2*, 14.
- [207] K. Szkliniarz, M. Sitarz, R. Walczak, J. Jastrzębski, A. Bilewicz, J. Choiński, A. Jakubowski, A. Majkowska, A. Stolarz, A. Trzcińska, W. Zipper, *Appl. Radiat. Isot.* **2016**, *118*, 182–189.
- [208] R. Walczak, S. Krajewski, K. Szkliniarz, M. Sitarz, K. Abbas, J. Choiński, A. Jakubowski, J. Jastrzębski, A. Majkowska, F. Simonelli, A. Stolarz, A. Trzcińska, W. Zipper, A. Bilewicz, *EJNMMI Physics* **2015**, *2*, 33.
- [209] C. Alliot, R. Kerdjoudj, N. Michel, F. Haddad, S. Huclier-Markai, *Nucl. Med. Biol.* **2015**, *42*, 524–529.
- [210] S. Huclier-Markai, R. Kerdjoudj, C. Alliot, A. C. Bonraisin, N. Michel, F. Haddad, J. Barbet, *Nucl. Med. Biol.* **2014**, *41 Suppl*, e36–43.
- [211] R. Chakravarty, S. Goel, H. F. Valdovinos, R. Hernandez, H. Hong, R. J. Nickles, W. Cai, *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25*, 2197–2204.
- [212] M. Y. Mirza, A. Aziz, *Radiochim. Acta* **1969**, *11*, 43–64.
- [213] D. V. Filosofov, N. S. Loktionova, F. Rösch, *Radiochim. Acta* **2010**, *98*, 149–156.
- [214] M. Pruszynski, N. S. Loktionova, D. V. Filosofov, F. Rosch, *Appl Radiat. Isot.* **2010**, *68*, 1636–1641.
- [215] M. Pniok, V. Kubicek, J. Havlickova, J. Kotek, A. Sabatie-Gogova, J. Plutnar, S. Huclier-Markai, P. Hermann, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7944–7955.
- [216] A. Majkowska-Pilip, A. Bilewicz, *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105*, 313–320.

- [217] M. Pruszynski, A. Majkowska-Pilip, N. S. Loktionova, E. Eppard, F. Roesch, *Appl. Radiat. Isot.* **2012**, *70*, 974-979.
- [218] K. A. Domnanich, C. Müller, R. Farkas, R. M. Schmid, B. Ponsard, R. Schibli, A. Türler, N. P. van der Meulen, *EJNMMI Radiopharm. Chem.* **2016**, *1*, 8.
- [219] M. Połosak, A. Piotrowska, S. Krajewski, A. Bilewicz, *J Radioanal. Nucl Chem* **2013**, *295*, 1867–1872.
- [220] L. Deilami-nezhad, L. Moghaddam-Banaem, M. Sadeghi, *Appl. Radiat. Isot.* **2017**, *129*, 108–116.
- [221] T. J. McMurry, C. G. Pippin, C. Wu, K. A. Deal, M. W. Brechbiel, S. Mirzadeh, O. A. Gansow, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3546–3549.
- [222] E. Koumarianou, D. Pawlak, A. Korsak, R. Mikolajczak, *Nucl. Med. Rev.* **2011**, *14*, 85–89.
- [223] N. P. van der Meulen, M. Bunka, K. A. Domnanich, C. Müller, S. Haller, C. Vermeulen, A. Türler, R. Schibli, *Nucl. Med. Biol.* **2015**, *42*, 745–751.
- [224] S. Eigner, D. R. B. Vera, M. Fellner, N. S. Loktionova, M. Piel, O. Lebeda, F. Rösch, T. L. Roß, K. E. Henke, *Mol. Imaging. Biol.* **2013**, *15*, 79–86.
- [225] R. Hernandez, H. F. Valdovinos, Y. Yang, R. Chakravarty, H. Hong, T. E. Barnhart, W. Cai, *Mol. Pharmaceutics* **2014**, *11*, 2954–2961.
- [226] E. Koumarianou, N. S. Loktionova, M. Fellner, F. Roesch, O. Thews, D. Pawlak, S. C. Archimandritis, R. Mikolajczak, *Appl. Radiat. Isot.* **2012**, *70*, 2669–2676.
- [227] G. Nagy, N. Dénes, A. Kis, J. P. Szabó, E. Berényi, I. Garai, P. Bai, I. Hajdu, D. Szikra, G. Trencsényi, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2017**, *106*, 336–344.
- [228] C. A. Umbricht, M. Benešová, R. M. Schmid, A. Türler, R. Schibli, N. P. van der Meulen, C. Müller, *EJNMMI Research* **2017**, *7*, 9.
- [229] H. Honarvar, C. Müller, S. Cohrs, S. Haller, K. Westerlund, A. E. Karlström, N. P. van der Meulen, R. Schibli, V. Tolmachev, *Nucl. Med. Biol.* **2017**, *45*, 15–21.
- [230] C. Müller, M. Bunka, J. Reber, C. Fischer, K. Zhernosekov, A. Türler, R. Schibli, *J. Nucl. Med.* **2013**, *54*, 2168–2174.
- [231] G. H. Beaven, S.-H. Chen, A. D'albis, W. B. Gratzer, *E. J. Biochem.* **1974**, *41*, 539–546.
- [232] Y. Li, B. Liu, Z. Ge, B. Yang, *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **2008**, *91*, 137–142.
- [233] H. M. Irving, M. G. Miles, L. D. Pettit, *Anal. Chim. Acta* **1967**, *38*, 475–488.
- [234] L. Zékány, I. Nagypál, in *Computational Methods for the Determination of Formation Constants* (Ed.: D. Leggett), Springer US, **1985**, pp. 291–353.
- [235] I. Puigdomenech, **2010**.
- [236] J. C. Cassatt, R. G. Wilkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6045–6050.
- [237] A. R. Timerbaev, O. A. Shpigun, *Electrophoresis* **2000**, *21*, 4179–4191.
- [238] T. Grobner, *Nephrol Dial Transpl* **2006**, *21*, 1104–1108.
- [239] R. Delgado, J. J. da Silva, *Talanta* **1982**, *29*, 815–822.
- [240] P. M. May, P. W. Linder, D. R. Williams, *J Chem Soc Dalton* **1977**, 588–595.
- [241] A. E. Martell, R. M. Smith, *Critical Stability Constants*, Plenum Press, New York, **1974**.
- [242] G. Schuhmann-Giampieri, G. Krestin, *Invest. Radiol.* **1991**, *26*, 975–979.
- [243] P. Joffe, H. S. Thomsen, M. Meusel, *Acad. Radiol.* **1998**, *5*, 491–502.
- [244] S. K. Swan, L. J. Lambrecht, R. Townsend, B. E. Davies, S. McCloud, J. R. Parker, K. Bense, N. D. LaFrance, *Invest. Radiol.* **1999**, *34*, 443–448.
- [245] E. Gianolio, P. Bardini, F. Arena, R. Stefania, E. Di Gregorio, R. Iani, S. Aime, *Radiology* **2017**, *285*, 839–849.
- [246] M. Birka, K. S. Wentker, E. Lusmoller, B. Arheilger, C. A. Wehe, M. Sperling, R. Stadler, U. Karst, *Anal. Chem.* **2015**, *87*, 3321–3328.

- [247] T. Frenzel, C. Apte, G. Jost, L. Schockel, J. Lohrke, H. Pietsch, *Invest. Radiol.* **2017**, 52, 396–404.
- [248] K. Henriksen, M. A. Karsdal, in (Ed.: M.A. Karsdal), Academic Press, **2019**.
- [249] G. B. Smejkal, C. Fitzgerald, *Int. J. Proteomics & Bioinformatics* **2017**, 001–002.
- [250] R. E. Neuman, M. A. Logan, *J. Biol. Chem.* **1950**, 186, 549–556.
- [251] P. W. Atkins, *Physical Chemistry*, Oxford University Press, Walton Street, Oxford OX2 6DP, Oxford, **1990**.
- [252] P. Wedeking, K. Kumar, M. F. Tweedle, *Magn. Reson. Imaging* **1992**, 10, 641–648.
- [253] H. Vogler, J. Platzek, G. Schuhmann-Giampieri, T. Frenzel, H. J. Weinmann, B. Raduchel, W. R. Press, *Eur. J. Radiol.* **1995**, 21, 1–10.
- [254] F. Jiang, H. Horber, J. Howard, D. J. Muller, *J. Struct. Biol.* **2004**, 148, 268–278.
- [255] R. S. Bhatnagar, C. A. Gough, J. J. Qian, M. B. Shati'uck, *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)* **1999**, 111, 301–317.
- [256] R. J. McDonald, J. S. McDonald, D. F. Kallmes, *Radiology* **2015**.
- [257] E. Kanal, M. F. Tweedle, *Radiology* **2015**, 275, 630–634.
- [258] J. Hall, R. Häner, S. Aime, M. Botta, S. Faulkner, D. Parker, A. S. de Sousa, *New J. Chem.* **1998**, 22, 627–631.
- [259] S. Aime, M. Botta, E. Gianolio, E. Terreno, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 747–750.
- [260] S. Aime, P. Ascenzi, E. Comoglio, M. Fasano, S. Paoletti, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9365–9366.
- [261] L. Burai, E. Tóth, S. Seibig, R. Scopelliti, A. E. Merbach, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3761–3770.
- [262] M. Rudin, *Nat Biotechnol* **2000**, 18, 383–383.
- [263] W. Li, S. E. Fraser, T. J. Meade, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1413–1414.
- [264] J. Xu, S. J. Franklin, D. W. Whisenhunt, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7245–7246.
- [265] D. M. J. Doble, M. Botta, J. Wang, S. Aime, A. Barge, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10758–10759.
- [266] C. A. Chang, L. C. Francesconi, M. F. Malley, K. Kumar, J. Z. Gougoutas, M. F. Tweedle, D. W. Lee, L. J. Wilson, *Inorg Chem* **1993**, 32, 3501–3508.
- [267] G. Tircsó, Z. Kovács, A. D. Sherry, *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 9269–9280.
- [268] J. L. Mackey, M. A. Hiller, J. E. Powell, *J. Phys. Chem.* **1962**, 66, 311–314.
- [269] L. Pellegatti, J. Zhang, B. Drahos, S. Villette, F. Suzenet, G. Guillaumet, S. Petoud, É. Tóth, *Chem. Commun.* **2008**, 6591–6593.
- [270] G. A. Nyssen, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.* **1970**, 9, 1814–1820.
- [271] M. W. Brechbiel, O. A. Gansow, C. G. Pippin, R. D. Rogers, R. P. Planalp, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 6343–6348.
- [272] J. B. Stimmel, M. E. Stockstill, F. C. Kull, *Bioconjugate Chem.* **1995**, 6, 219–225.
- [273] L. Moriggi, C. Cannizzo, C. Prestinari, F. Berriere, L. Helm, *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 8357–8366.
- [274] L. R. Tear, C. Carrera, E. Gianolio, S. Aime, *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 6056–6063.
- [275] D. Delli Castelli, M. C. Caligara, M. Botta, E. Terreno, S. Aime, *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 7130–7138.
- [276] S. Aime, M. Botta, Z. Garda, B. E. Kucera, G. Tircsó, V. G. Young, M. Woods, *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 7955–7965.
- [277] M. Botta, S. Aime, A. Barge, G. Bobba, R. S. Dickins, D. Parker, E. Terreno, *Chemistry* **2003**, 9, 2102–9.
- [278] E. Terreno, M. Botta, P. Boniforte, C. Bracco, L. Milone, B. Mondino, F. Uggeri, S. Aime, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5531–5537.

- [279] R. S. Dickins, S. Aime, A. S. Batsanov, A. Beeby, M. Botta, J. I. Bruce, J. A. Howard, C. S. Love, D. Parker, R. D. Peacock, H. Puschmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12697–12705.
- [280] S. Aime, G. Bombieri, C. Cavallotti, G. B. Giovenzana, D. Imperio, N. Marchini, *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *361*, 1534–1541.
- [281] S. Aime, A. Barge, A. Borel, M. Botta, S. Chemerisov, A. E. Merbach, U. Müller, D. Pubanz, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 5104–5112.
- [282] Z. Jászberényi, A. Sour, É. Tóth, M. Benmelouka, A. E. Merbach, *Dalton Trans.* **2005**, 2713–2719.
- [283] A. D. Sherry, R. D. Brown, C. F. G. Geraldès, S. H. Koenig, K. T. Kuan, M. Spiller, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 620–622.
- [284] W. P. Cacheris, S. K. Nickle, A. D. Sherry, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 958–960.
- [285] K. Kumar, C. A. Chang, L. C. Francesconi, D. D. Dischino, M. F. Malley, J. Z. Gougoutas, M. F. Tweedle, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 3567–3575.
- [286] L. Burai, I. Fábrián, R. Király, E. Szilágyi, E. Brücher, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 243–248.
- [287] E. Szilágyi, E. Tóth, Z. Kovacs, J. Platzek, B. Raduchel, E. Brucher, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *298*, 226–234.
- [288] X. Wang, T. Jin, V. Comblin, A. Lopez-Mut, E. Merciny, J. F. Desreux, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 1095–1099.
- [289] S. L. Wu, W. D. Horrocks, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 3724–3732.
- [290] J. Moreau, E. Guillon, J. C. Pierrard, J. Rimbault, M. Port, M. Aplincourt, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5218–5232.
- [291] E. Balogh, R. Tripier, P. Fouskova, F. Reviriego, H. Handel, E. Tóth, *Dalton Trans.* **2007**, 3572–3581.
- [292] C. K. Schauer, O. P. Anderson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 185–191.
- [293] R. C. Holz, S. L. Klakamp, C. A. Chang, W. D. Horrocks, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 2651–2658.
- [294] C. F. Geraldès, A. M. Urbano, M. C. Alpoim, A. D. Sherry, K. T. Kuan, R. Rajagopalan, F. Maton, R. N. Muller, *Magn. Reson. Imag.* **1995**, *13*, 401–420.
- [295] M. Botta, S. Avedano, G. B. Giovenzana, A. Lombardi, D. Longo, C. Cassino, L. Tei, S. Aime, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011*, 802–810.
- [296] P. Verwilt, S. V. Eliseeva, S. Carron, L. V. Elst, C. Burtea, G. Dehaen, S. Laurent, K. Binnemans, R. N. Muller, T. N. Parac-Vogt, W. M. De Borggraeve, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 3577–3585.
- [297] S. Zhang, K. Wu, A. D. Sherry, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3192–3194.
- [298] R. J. Gillies, N. Raghunand, M. L. Garcia-Martin, R. A. Gatenby, *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* **2004**, *23*, 57–64.
- [299] A. Habenschuss, F. H. Spedding, *J. Chem. Phys.* **1980**, *73*, 442–450.
- [300] K. Kumar, T. Jin, X. Wang, J. F. Desreux, M. F. Tweedle, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 3823–3829.
- [301] S. Aime, M. Botta, G. Ermondi, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 4291–4299.
- [302] V. Jacques, J. F. Desreux, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4048–4053.
- [303] S. Hoefl, K. Roth, *Chemische Berichte* **1993**, *126*, 869–873.
- [304] S. Aime, M. Botta, M. Fasano, M. P. Marques, C. F. Geraldès, D. Pubanz, A. E. Merbach, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 2059–2068.
- [305] S. Aime, M. Botta, D. Parker, J. A. G. Williams, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 17–23.
- [306] J. F. Desreux, *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 1319–1324.
- [307] M. Eigen, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1964**, *3*, 1–19.

- [308] S. Aime, M. Botta, M. Fasano, E. Terreno, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 941–949.
- [309] S. Aime, A. Barge, M. Botta, D. Parker, A. S. De Sousa, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4767–4768.
- [310] S. Aime, A. Barge, J. I. Bruce, M. Botta, J. A. K. Howard, J. M. Moloney, D. Parker, A. S. de Sousa, M. Woods, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5762–5771.
- [311] A. Pasha, G. Tircso, E. T. Benyo, E. Brucher, A. D. Sherry, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *2007*, 4340–4349.
- [312] K. Micskei, L. Helm, E. Brucher, A. E. Merbach, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 3844–3850.
- [313] R. Gut, E. Schmid, J. Serrallach, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 593–609.
- [314] K. Kumar, M. F. Tweedle, M. F. Malley, J. Z. Gougoutas, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 6472–6480.
- [315] K. Roth, B. Hubesch, D. J. Meyerhoff, S. Naruse, J. R. Gober, T. J. Lawry, M. D. Boska, G. B. Matson, M. W. Weiner, *J. Mag. Reson.* **1989**, *81*, 299–311.
- [316] T. J. Clough, L. Jiang, K.-L. Wong, N. J. Long, *Nature Comm.* **2019**, *10*, 1420–1433.
- [317] R. Kerdjoudj, M. Pniok, C. Alliot, V. Kubiček, J. Havlíčková, F. Rösch, P. Hermann, S. Huclier-Markai, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 1398–1409.
- [318] M. I. Tsionou, C. E. Knapp, C. A. Foley, C. R. Munteanu, A. Cakebread, C. Imberti, T. R. Eykyn, J. D. Young, B. M. Paterson, P. J. Blower, M. T. Ma, *RSC Adv* **2017**, *7*, 49586–49599.
- [319] J. Simecek, M. Schulz, J. Notni, J. Plutnar, V. Kubicek, J. Havlickova, P. Hermann, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 577–590.
- [320] B. P. Waldron, D. Parker, C. Burchardt, D. S. Yufit, M. Zimny, F. Roesch, *Chem Commun (Camb)* **2013**, *49*, 579–581.
- [321] L. Manzoni, L. Belvisi, D. Arosio, M. P. Bartolomeo, A. Bianchi, C. Brioschi, F. Buonsanti, C. Cabella, C. Casagrande, M. Civera, M. De Matteo, L. Fugazza, L. Lattuada, F. Maisano, L. Miragoli, C. Neira, M. Pilkington-Miksa, C. Scolastico, *ChemMedChem* **2012**, *7*, 1084–1093.
- [322] G. Máté, J. Šimeček, M. Pniok, I. Kertész, J. Notni, H.-J. Wester, L. Galuska, P. Hermann, *Molecules* **2015**, *20*, 13112–13126.
- [323] J. Notni, J. Simecek, P. Hermann, H. J. Wester, *Chemistry* **2011**, *17*, 14718–14722.
- [324] G. Máté, D. Szikra, J. Šimeček, S. Szilágyi, G. Trencsényi, H.-J. Wester, I. Kertész, L. Galuska, *J. Flow Chem.* **2016**, *6*, 86–93.
- [325] M. Eder, S. Knackmuss, F. Le Gall, U. Reusch, V. Rybin, M. Little, U. Haberkorn, W. Mier, M. Eisenhut, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **2010**, *37*, 1397–1407.
- [326] R. C. Roovers, T. Laeremans, L. Huang, S. De Taeye, A. J. Verkleij, H. Revets, H. J. de Haard, P. M. P. van Bergen en Henegouwen, *Cancer Immunol. Immunother.* **2007**, *56*, 303–317.
- [327] J. Löfblom, J. Feldwisch, V. Tolmachev, J. Carlsson, S. Ståhl, F. y. Frejd, *FEBS Letters* **2010**, *584*, 2670–2680.
- [328] G. Kramer-Marek, D. O. Kiesewetter, L. Martiniova, E. Jagoda, S. B. Lee, J. Capala, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **2008**, *35*, 1008–1018.
- [329] E. Eppard, M. Pérez-Malo, F. Rösch, *EJNMMI Radiopharm. Chem.* **2016**, *1*, 6–19.
- [330] J. F. Desreux, E. Merciny, M. F. Loncin, *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 987–991.
- [331] A. Riesen, M. Zehnder, T. A. Kaden, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 2067–2073.

Köszönetnyilvánítás

Doktori értekezésem nagyjából a PhD végzésemet követően elért kutatási eredményeim témák szerinti bontásban bemutatott összefoglalója. Munkám jelentős részét a Debreceni Egyetem Természettudományi és Technológiai Karának Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén végeztem, de hosszabb-rövidebb tanulmányutak keretében a Torinói Egyetem „Molecular Biotechnology Center” intézetében és a Bracco Imaging S.p.a gyógyszervállalat Trieszti és Collettero Giacosa laboratóriumában is dolgozhattam. Doktori értekezésemben bemutatott eredmények elérésében és a dolgozatom elkészítésében nyújtott segítségért köszönettel tartozom minden kedves kollégámnak, PhD, MSc és BSc hallgatónak.

Külön köszönettel tartozom Prof. Brücher Ernőnek, aki 2008-as hazatértemet követően folyamatosan segíti, igazgatja és ösztönzi munkámat. Köszönöm Prof. Tóth Imre „fogadott keresztapám” mindenre kiterjedő alaposságát és munkámban nyújtott odaadó segítségét. Köszönettel tartozom Dr. Király Róbert, Dr. Tircsó Gyula, Dr. Kálmán Ferenc, Prof. Bányai István, Dr. Bényei Attila, Prof. Gáspár Attila, Dr. András Melinda, Dr. Purgel Mihály, Dr. Pálincás Zoltán, Dr. Baranyai Edina, Dr. Tóth Csilla Noémi, Dr. Fodor Tamás, Dr. Garda Zoltán, Dr. Trencsényi György, Dr. Nagy Gábor és Dr. Szikra Dezső kollégáimnak, valamint Takács Anett PhD hallgatónak, Szabó Gergő, Bodnár Judit, Fellegi Flóra MSc hallgatóknak, Podolyák Balázs, Terhes Beáta, Nagy Ádám Kristóf, Gajdics Nikolett, Kovács Otilia, Mezei Roland és Józsa Veronika BSc hallgatóknak, hogy munkájukkal lehetővé tették az értekezésben bemutatott eredmények elérését.

Különösen hálás vagyok Dr. Vágner Adrienn, Dr. Forgács Attila, Dr. Farkas Edit és Horváth Dávid volt PhD hallgatóimnak, akik a mindennapos elviselhetetlenségem ellenére erejüket és idejüket nem kímélve segítettek munkámat. Köszönettel tartozom Prof. Fábrián István egyetemi tanárnak, hogy támogatásával és türelmével lehetőséget biztosított kutatásaink megvalósításához.

Ezúton is kifejezem köszönetemet olaszországi együttműködő partnereinknek, Prof. Silvio Aime-nak, Prof. Enzo Terreno-nak és Dr. Eliana Gianoli-nak a Torinói Egyetem „Molecular Biotechnology Center” intézetéből, Prof. Mauro Botta-nak és Prof. Lorenzo Tei-nek az Alessandriai Egyetemről, Prof. Giovanni Battista Giovenzana-nak, Dr. Roberto Negrinek és Dr. Arianna Maria Giani-nak a Novarai Egyetemről, Dr. Fabio Tedoldi-nak, Dr. Roberta Fretta-nak, Dr. Federica Buonstanti-nak, Dr. Fulvio Uggeri-nak, Dr. Alessandro Maiocchi-nak, Dr. Mariangela Boccalon-nak és Nicol Guidolin-nak a Bracco Imaging S.p.a gyógyszervállalattól és Dr. Kovács Zoltánnak a UT Southwestern Medical Center-ből, hogy munkájukkal segítettek kutatási eredményeink elérését.

Szeretekükért és támogatásukért nagyon hálás vagyok családomnak, és külön köszönöm feleségemnek önzetlen és kitartó segítségét.

A tézisekben foglalt eredmények az alábbi anyagi források segítségével jöttek létre, amelyekért ezúton is szeretnék köszönetet mondani: OTKA T 038364 (társkutató), OTKA K 69098 (társkutató), OTKA K 84291 (társkutató), OTKA K 109029 (társkutató), TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0043 (társkutató), GINOP-2.3.2-15-2016-00008 (társkutató) TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 (témavezető, pályázati azonosító: A2-MZPD-12-0038), Kétoldalú Magyar-Olasz kormányközi TÉT együttműködési pályázat (témavezető, HU11MO2-TET_10-1-2011-0202), Friuli Venezia Giulia tartomány (Olaszország) operatív regionális pályázat (társkutató, “MAZA – NUOVI METODI PER AZAMACROCICLI”, 2019 február 20, regionalis azonosító: 1450/LAVFORU, pályázati azonosító: D93D19000050007 - POR FESR Friuli Venezia Giulia 2014/2020, Asse 1 Attività 1.3b), Friuli Venezia Giulia tartomány (Olaszország) operatív regionális pályázat (témavezető, “CATHENA – Cancer THERapy by Nanomedicine”, 2019. június 24, regionalis azonosító: 7303/LAVFORU, pályázati azonosító: D91B19000180007 - POR FESR Friuli Venezia Giulia 2014/2020, Asse 1 Attività 1.3b) és Horizon Europe Marie Skłodowska-Curie Actions Doctoral Networks pályázat (HORIZON-MSCA-DN-2021, pályázati azonosító: 101072758).