

СИНТЕЗ ХЕЛАТИРУЮЩЕГО АГЕНТА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Е.В. Подрезова¹, В.В. Подрезов¹, А.М. Мацевский²

Научные руководители: профессор, д. х. н. М.С. Юсубов¹; доцент, к. ф. н. М.С. Ларькина²

¹Национальный исследовательский Томский политехнический университет

²Сибирский государственный медицинский университет

E-mail: katerina.podrezova06@mail.ru

В последнее время значительное развитие в диагностике и терапии раковых заболеваний получили радиофармпрепараты (РФП). Эти вещества предназначены для наблюдения и оценки физиологических функций отдельных внутренних органов.

В настоящее время широкий интерес представляют радиофармпрепараты на основе ^{99m}Tc, ¹⁸⁸Re с различными лигандами. Применение технеция обусловлено как его уникальными свойствами, так и благоприятными ядерно-физическими характеристиками его основного изотопа ^{99m}Tc (относительно короткий период полураспада – 6,02 ч и низкая энергия гамма-излучения) [1]. Характер распределения РФП в организме определяется различными факторами. Одними из основных факторов являются выбор биологически активного соединения (молекулы-носителя), которая определяет мишень для РФП и его распределение в организме, а также выбор функционального хелатирующего агента, который прочно связан с радиоизотопом. Проанализировав существующие подходы к синтезу функционального хелатирующего агента, установлено, что прочными, стабильными и устойчивыми являются комплексы, связанные с атомом азота, серы и кислорода [2]. Известно, что в настоящее время с использованием хелатного центра, содержащий атомы азота (бис(пиридин-2-илметил)амин)), получают меченный человеческий инсулин (рис. 1) [3].

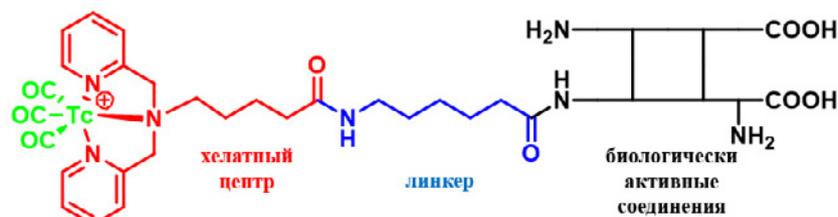


Рис. 1. Меченный человеческий инсулин

Данная работа является продолжением работ по разработке и оптимизации синтеза хелатирующего агента из циклических алифатических кетонов. Так, ранее нами был разработан способ получения 6-ди(пиридин-2-илметил)гексановой кислоты как прекурсора для создания центров хелатирования металлов [4, 5].

Однако, для образования амидной связи с биологически активными соединениями необходима активация карбоксильной группы, поскольку она имеет низкую ацилирующую способность. Для этого мы оптимизировали известный способ активации с использованием N-гидроксисукцинимид в присутствии дициклогексилкарбодиимида для 6-ди(пиридин-2-илметил)гексановой кислоты.

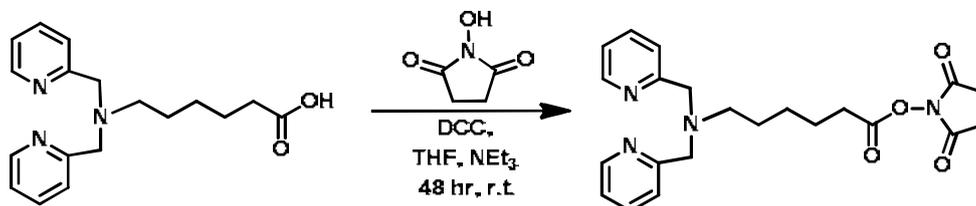


Рис. 2. Схема активации карбоксильной группы

Эмпирическим путем были подобраны условия реакции (время, температурный режим, растворитель). Важным в данной работе явился подбор растворителя для проведения синтеза, использование таких растворителей как вода, ацетонитрил, метилхлорид, диметилформамид показало очень низкие выходы целевого продукта. Оптимальным оказался растворитель безводный тетрагидрофуран, в среде которого существенно повышался выход продукта. Таким образом, реакция протекает при комнатной температуре в среде безводного тетрагидрофурана в присутствии триэтиламина, (т.к. исходная кислота в форме гидрохлорида, необходимо проводить ее депротонизацию), а также в присутствии N-гидроксисукцинимид и

дициклогексилкарбодимида, как водоотнимающего агента. Повышение температуры реакции приводит к снижению выхода целевого продукта. Оптимальным временем синтеза является 48 часов, в течение которых достигается максимальный выход целевого продукта 90 %. Полученный описанным способом хелатирующий агент может быть успешно применен для разработки технеций-99м содержащих РФП.

Список литературы

1. Technetium-99m radiopharmaceuticals : manufacture of kits. – Vienna : International Atomic Energy Agency, 2008. – 189 p.
2. Ardestani M.S., Arabzadeh A.J., Heidari Z. et al. Novel and facile methods for the synthesis of DTPA-mono-amide: a new completely revised strategy in radiopharmaceutical chemistry // J. Radioanal Nucl. Chem. – 2010. – Vol. 283. – P. 447–455.
3. Sundararajan C. Synthesis and characterization of rhenium and technetium-99m labeled insulin // Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 53. – P. 2612–2621.
4. Пат. 2404812 РФ, МПК8:С07С55/00 Способ получения ω-иодоалифатических карбоновых кислот и их эфиров / М.С. Юсубов., В.В. Жданкин, М.С. Ларькина, Л.А. Дрыгунова; Заявлено 21.08.2012; Опубл. 27.09.2013. Бюл. № 27
5. Kulibaba E.V., Larkina M.S. New syntheses of bis(2-pyridylmethyl)amino acid // IX international conference of young scientists on chemistry «Mendeleev 2015». – Saint Petersburg, 2015. – P. 250.