

РАЗРАБОТКА СПОСОБА СИНТЕЗА ПРЕКУРСОРА – ПРОИЗВОДНОГО ОКТРЕОТИДА ДЛЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Е.В. Подрезова, В.В. Боденко

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

¹Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина 30, katerina.podrezova06@mail.ru

²Сибирский государственный медицинский университет
634050, Россия, г. Томск, Московский тракт 2 стр. 18

На сегодняшний день ядерная медицина активно развивается, осуществляется синтез новых радиофармацевтических препаратов (РФП). РФП высоко востребованы, что обусловлено высокой эффективностью применения как для диагностических исследований, способствующих выявлению патологий на ранних стадиях развития, так и для направленного лечения заболеваний различных этиологий, в том числе и доброкачественных и злокачественных новообразований.

При создании РФП один из подходов введения радионуклида в биомолекулы связан с применением бифункциональных хелатирующих агентов, которые способны как связывать радионуклид (например ^{99m}Tc), так и присоединяться к биомолекулам. Так ранее для получения прекурсора – производного октреотида разработана методика прямой модификации октреотида хелатирующим агентом путем образования амидной связи. Но в связи с тем, что в структуре октреотида помимо целевой амино-группы D-фенилаланина можно выделить также более доступную группу для образования амидной связи – амино-группу L-лизина, происходит образование побочного продукта [1].

Для устранения этого недостатка было необходимо предложить способ синтеза прекурсора – производного октреотида с применением защитной группы на основе ди-трет-бутилдикарбоната ((BOC)₂O) для нецелевой аминогруп-

пы L-лизина (рисунок 1) [2]. Данный метод способствует повышению выхода и чистоты целевого продукта.

В качестве объекта исследования использовали фармацевтическую субстанцию «Октреотид» (АО «Фарм-синтез»), а также субстраты, реагенты и органические растворители, являющиеся товарными продуктами фирм Aldrich, Fluka, Arcos organics и др., соответствующей чистоты. Контроль за ходом реакции осуществляли аналитической ВЭЖХ (система ВЭЖХ Ultimate 3000, колонка C18(2) Luna 5 мкм, 100 Å, 250×4,6 мм, система А – 0,1 % трифторуксусная кислота и система Б – 0,1 % трифторуксусная кислота/ацетонитрил). Очистку продукта проводили полупрепаративной ВЭЖХ (система ВЭЖХ Ultimate 3000, колонка C18(2) Luna 10 мкм, 100 Å, 250×10 мм, система А – 0,1 % трифторуксусная кислота и система Б – 0,1 % трифторуксусная кислота/ацетонитрил). Синтез проводили по разработанной методике на базе центра внедрения технологий СибГМУ (ЦНИЛ).

Предложена методика селективной защиты амино-группы остатка L-лизина, а также условия анализа и очистки продукта с использованием аналитической и полупрепаративной ВЭЖХ. Октреотид растворяли в этаноле и боратном буферном растворе (pH=8,5), добавляли (BOC)₂O в 1 мл тетрагидрофурана, перемешивали и инкубировали при комнатной температуре 60 минут. Соотношение реагентов октреотид:(BOC)₂O

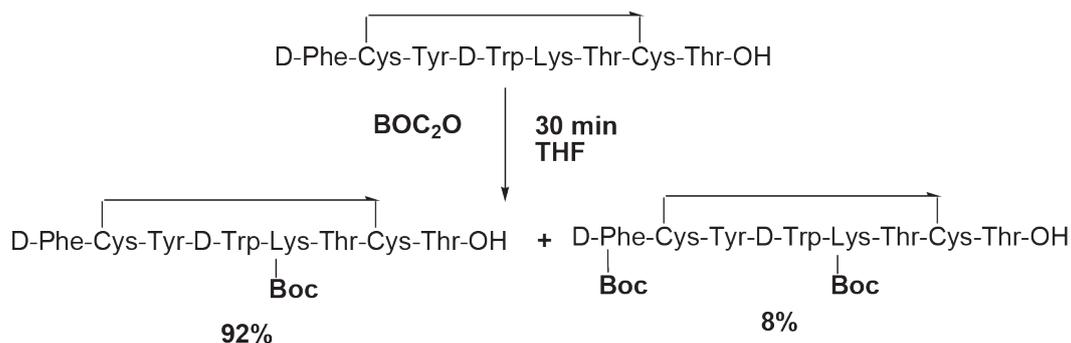


Рис. 1. Схема синтеза Boc-(L-Lys)-Октреотида

составляло 1 : 1,1. В указанных условиях достигался максимальный выход целевого продукта Вос-(L-Lys)-Октреотида и уменьшалось образование побочных продуктов. Выход продукта Вос-(L-Lys)-Октреотида ($t_R = 18,518$ мин) по данным ВЭЖХ-анализа составил свыше 90% и чистота после очистки свыше 98%.

Список литературы

1. Стасюк Е.С., Нестеров Е.А., Скуридин В.С., Ларькина М.С., Брагина О.Д., Юсубов М.С., Варламова Н.В., Садкин В.Л., Ильина Е.А., Рогов А.С., Подрезова Е.В., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Белоусов М.В., Кривошеиков С.В. Способ получения комплекса технеция-99м с октреотидом для диагностики нейроэндокринных опухолей. Патент РФ № 2 655 392, 28.05.2018.
2. Morpurgo M., Monfardini C., Hofland L.J., Sergi M., Orsolini P., Dumont J.M., and Veronese F.M. // *Bioconjugate Chem.*, 2002.– 13.– 1238–1243.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ И КООРДИНАЦИОННЫЕ ПОЛИМЕРЫ Ag(I) С (2-ТИАЗОЛИЛ)СУЛЬФИДАМИ: СИНТЕЗ И ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА

М.И. Роговой

Научный руководитель – д.х.н., в.н.с. А.В. Артемьев

Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН

630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева 3, mcrogovoy@yandex.ru

В последнее время значительное внимание уделяется дизайну люминесцентных комплексов и координационных полимеров (КП) серебра(I), что обусловлено их структурным разнообразием, а также возможным применением в катализе, медицине и материаловедении. Широкие координационные возможности Ag(I) и практически безграничный ряд O-, S- и N-донорных лигандов позволяет синтезировать самые разнообразные молекулярные ансамбли – начиная от дискретных комплексов и заканчивая трёхмерными металл-органическими координационными полимерами. Среди многих доступных органических лигандов особый интерес вызывают (2-тиазолил)тиолы, что связано с их интересными структурными мотивами, а также люминесцентными свойствами [1].

С целью синтеза новых люминесцентных материалов, в данной работе нами систематически изучены возможные реакции в системах “2-(метилтио)тиазол/AgNO₃” и “2-(метилтио)бензотиазол/AgNO₃”. Эксперименты показали, что, в зависимости от соотношения реагентов и природы используемого растворителя, в указанных системах образуются двухъядерные комплексы 1 и 4, либо слоистые КП 2 и 3 (схема).

Таким образом, используя реакцию защиты amino-группы остатка L-лизина, была предложена селективная методика получения прекурсора – Вос-(L-Lys)-Октреотида, который будет в дальнейшем использоваться для синтеза ряда РФП.

Соединения 1–4 были охарактеризованы методами РСА и ИК-спектроскопии, их термические и эмиссионные характеристики изучены методами термогравиметрии и флуоресцентной спектроскопии. [2]

Для двухъядерного комплекса 4 обнаружена необычная двухполосная люминесценция (“dual-emission”), обусловленная наличием фосфоресценции и флуоресценции. Интересно, что положение и интенсивность обеих полос сильно

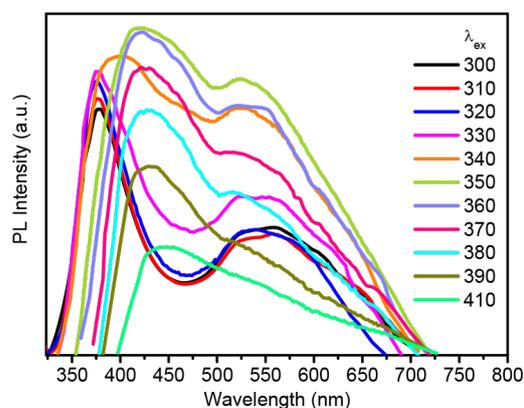


Рис. 1. Спектры фотолуминесценции соединения 4 при возбуждении светом различной длины волны