

Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет»  
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный  
Сибирский научно-клинический центр» Федерального медико-биологического  
агентства России



На правах рукописи

**Озерская Анастасия Витальевна**

**«Технологические основы радиофторирования протетических групп для  
производства фтор-18 радиофармацевтических лекарственных  
препаратов»**

2.6.10 – Технология органических веществ

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
доктор химических наук  
Юсубов Мехман Сулейман оглы

Томск – 2023

## Оглавление

Общая характеристика работы .....	4
ГЛАВА 1. Литературный обзор. Технология получения фтор-18-содержащих радиофармацевтических лекарственных препаратов для позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии .....	9
1.1 Метод ПЭТ/КТ .....	9
1.2 Радионуклиды для ПЭТ .....	10
1.3 Радиоизотоп фтора-18 .....	13
1.4 Технологии радиофторирования, применяемые для получения РФЛП, содержащих радиоизотоп фтора-18.....	13
1.4.1 Технология электрофильного радиофторирования .....	14
1.4.2 Технология нуклеофильного радиофторирования .....	20
1.4.3 Альтернативные технологии радиофторирования .....	27
1.4.4 Автоматизация радиохимического синтеза .....	31
ГЛАВА 2. Исследовательская часть. Разработка технологии получения химических предшественников для производства фтор-18 радиофармацевтических лекарственных препаратов .....	35
2.1 Разработка технологии получения простетических групп на основе эфиров $\omega$ -иодалифатических карбоновых кислот .....	35
2.1.1 Модификация оборудования для проведения радиофторирования эфиров $\omega$ -иодалифатических карбоновых кислот .....	37
2.1.2 Подбор оптимального растворителя для радиофторирования эфиров $\omega$ -иодалифатических карбоновых кислот .....	40
2.1.3 Подбор оптимальной температуры и времени радиофторирования .....	42
2.1.4 Подбор технологии очистки .....	44
2.1.5 Контроль качества. Определение радиохимической чистоты эфиров $\omega$ - $^{18}\text{F}$ -фторалифатических карбоновых кислот .....	47
2.1.6 Радиофторирование гомологичных эфиров $\omega$ -иодалифатических карбоновых кислот	50
2.1.7 Синтез 6- $^{18}\text{F}$ -фторгексановой кислоты для получения простетической группы .....	58
2.1.8 Технология получения бифункциональной простетической группы на основе сукцинимидных эфиров .....	61
Выводы к главе 2.1.....	63

2.2 Разработка технологии получения простетических групп на основе арилбензриодоксолов, как соединений поливалентного иода .....	65
2.2.1 Технология получения [ <sup>18</sup> F]-фторнитробензойной кислоты из соединения поливалентного иода .....	66
2.2.2 Модификация оборудования для проведения радиофторирования соединений поливалентного иода .....	68
2.2.3 Подбор оптимального растворителя для радиофторирования соединений поливалентного иода .....	69
2.2.4 Подбор оптимальной температуры и времени радиофторирования .....	71
2.2.5 Подбор способа очистки. Контроль качества .....	73
ГЛАВА 3. Экспериментальная часть .....	78
3.1 Оборудование .....	78
3.2 Контроль качества .....	78
3.3 Реактивы и материалы .....	78
3.4 Алгоритм синтеза на модуле Synthra RN+ в программном обеспечении SynthraView	81
3.5 Методики синтеза эфиров ω-[ <sup>18</sup> F]-фторалифатических карбоновых кислот .....	82
4.6 Методика получения 2-фторбензойных кислот из иодоксолов .....	86
ГЛАВА 4. Принципиальные технологические схемы .....	89
4.1. Спецификация оборудования .....	89
4.2 Характеристика сырья, реактивов .....	93
4.3 Описание технологических схем получения [ <sup>18</sup> F]-содержащих химических предшественников .....	95
4.4 Изложение технологического процесса .....	99
4.2.2.1 Стадии вспомогательного технологического процесса .....	99
4.2.2.2 Стадии основного технологического процесса (ТП1-ТП8) .....	102
4.5 Экономический анализ разработанной технологии получения простетических групп .	106
Перечень статей по диссертационной работе .....	111
Список сокращений и условных обозначений .....	114
Список литературных источников .....	116

## Общая характеристика работы

### Актуальность работы

Своевременная диагностика злокачественных новообразований остается одной из наиболее актуальных задач современной медицины, поскольку позволяет своевременно использовать все доступные подходы к лечению онкологических заболеваний. Одним из наиболее чувствительных методов диагностики является позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), использующая радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП). Для выявления процесса злокачественных новообразований, определения стадии и распространенности опухолевого процесса в ПЭТ центрах России применяют ограниченное количество РФЛП: [ $^{18}\text{F}$ ]-фтордезоксиглюкозу (ФДГ, FDG), [ $^{11}\text{C}$ ]-метионин, [ $^{11}\text{C}$ ]-холин и [ $^{18}\text{F}$ ]-простат-специфический мембранный антиген ([ $^{18}\text{F}$ ]-PSMA, [ $^{18}\text{F}$ ]-ПСМА) [1,2]. При этом фтор-18 является наиболее распространенным ПЭТ-радионуклидом так как имеет наибольший период полураспада среди ультракороткоживущих радионуклидов (УКЖР), что позволяет проводить многостадийные радиохимические синтезы РФЛП на его основе и осуществлять транспортировку полученных препаратов.

Несмотря на высокую чувствительность метода, сами используемые РФЛП не проявляют высокую специфичность, поскольку могут накапливаться не только в злокачественных опухолях, но и во всех очагах с высокой метаболической активностью (например, имеющих воспалительный характер). Поэтому в настоящее время активно ведутся работы по созданию РФЛП нового поколения, с более высокой специфичностью [3,4]. В качестве химических предшественников радиоактивной метки могут быть выбраны адресные молекулы, к примеру, пептидные агенты. В то же время для связывания адресных молекул с радиоизотопом используются или линкеры, или простетические группы. Для связывания пептидов с изотопом фтора-18

необходимы простетические группы. Применяемые в настоящее время способы получения таких групп являются сложными и трудоемкими [5,6].

Поэтому возможность применения соединений поливалентного иода и алициклических кетонов для новых способов синтеза простетических групп, применяемых при введении  $^{18}\text{F}$  в структуру белков и пептидов, представляет высокий интерес. Таким образом, актуальными являются разработка технологии введения радионуклида фтор-18 в простетические группы для получения таргентных РФЛП.

### **Цель работы**

Целью диссертационного исследования является разработка новых технологий радиосинтеза простетических групп для производства фтор-18-РФЛП для ПЭТ.

Работа включает в себя решение следующих взаимосвязанных **задач**:

1. На основе  $\omega$ -иодпроизводных алифатических карбоновых кислот разработать технологию автоматического радиосинтеза эфиров  $\omega$ - $^{18}\text{F}$ -фторалифатических карбоновых кислот и сукцинимидного эфира (NHS) 6- $^{18}\text{F}$ -фторгексановой кислоты – простетических групп для РФЛП.

2. На основе арилиодоксолов разработать технологию автоматического радиосинтеза 2- $^{18}\text{F}$ -фтор-5-нитробензойную кислоты – простетической группы для радиофторирования адресных молекул пептидной и белковой природы.

3. Разработать технологические схемы автоматического радиосинтеза  $^{18}\text{F}$ -простетических групп для получения новых высокоселективных РФЛП.

### **Научная новизна**

1. Разработаны новые общие технологические подходы к радиосинтезу сложных эфиров  $\omega$ - $^{18}\text{F}$ -фторалифатических карбоновых кислот как простетических групп, используемых для получения таргентных РФЛП.

2. Впервые разработана технология радиосинтеза простетической группы 2- $^{18}\text{F}$ -фтор-5-нитро-бензойной кислоты с использованием соединений поливалентного иода - арилбензоиодоксолов.

3. Впервые исследованы особенности технологии радиосинтеза сукцинимидного эфира (NHS) 6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексановой кислоты для реакции ацилирования адресных белков, используемых в качестве векторов доставки РФЛП к опухолевым клеткам.

4. Разработаны технологические схемы автоматического радиосинтеза  $\omega$ -[ $^{18}\text{F}$ ]-фторалифатических карбоновых кислот и 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-фтор-5-нитро-бензойной кислоты.

### **Практическая значимость**

1. Создан алгоритм автоматического радиосинтеза химических предшественников для производства фтор-18-содержащих радиофармацевтических лекарственных препаратов для ПЭТ на модуле Synthra RN+ в программном обеспечении SynthraView («Synthra», Германия).

2. Разработана простая технология радиосинтеза сложных эфиров  $\omega$ -[ $^{18}\text{F}$ ]-фторалифатических карбоновых кислот с использованием исходных субстратов эфиров  $\omega$ -иод-замещенных алифатических карбоновых кислот.

3. Предложен простой и эффективный способ автоматического радиосинтеза [ $^{18}\text{F}$ ]-фторбензойной кислоты как простетической группы с использованием соединений поливалентного иода для радиофторирования.

По результатам работы сформулированы **положения, выносимые на защиту:**

1. Технология радиосинтеза сложных эфиров [ $^{18}\text{F}$ ]-фторалифатических карбоновых кислот и сукцинимидного эфира (NHS) 6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексановой кислоты для производства фтор-18-содержащих целевых РФЛП.

2. Технология автоматического синтеза 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-фтор-5-нитро-бензойную кислоты как простетической группы для радиофторирования при получении РФЛП.

### **Достоверность полученных данных**

Анализ содержания продуктов фторирования проводился методом тонкослойной хроматографии на силикагеле (радио-ТСХ).

## **Апробация результатов работы**

Результаты работы были представлены в виде устных и стендовых докладов на следующих конференциях:

1. Международная конференция “1st International Conference on Aptamers in Russia 2019” 27-30 августа, 2019, Красноярск.
2. III Международная научно-практическая конференция "Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов" РАДИОФАРМА-2019, 18-21 июня 2019, г. Москва.
3. Международная конференция 23 Интернациональный симпозиум по радиофармацевтическим наукам (23rd International Symposium on Radiopharmaceutical sciences), 26-31 мая, 2019 г, Китай, Пекин.
4. Международная летняя школа галогенорганической радиохимии «SAFACHEM 2020», 26-28 августа 2020 г. Virtual Meeting, Лондон, Великобритания.
5. 24-ый международный симпозиум по радиофармацевтическим наукам /International Symposium on Radiopharmaceutical sciences, «ISRS-2021» Society of Radiopharmaceutical Sciences ISRS-2021 Virtual Meeting, May 17-19, 2021, Paris, France.
6. Конгресс молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины», 19-20 ноября 2020 г, г. Томск.
7. Международная конференция «Цифровые управляемые лекарства на стыке наук» 18-19 марта 2021 года, г. Красноярск.
8. Международная научно-практическая конференция «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы», 15-16 сентября, 2021 г., Томск.
9. Практическая конференция «РАДИОФАРМА-2021» «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов», 29 сентября-4 октября 2021 г., г. Переславль-Залесский.

### **Публикации.**

По материалам диссертационной работы опубликовано 12 работ, в т.ч. 3 статьи в международных рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных системах цитирования рекомендованных ВАК РФ для публикации диссертационных исследований, 9 тезисов и материалов докладов на международных и российских конференциях.

**Структура и объем работы.** Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, списка литературы из 128 наименований. Работа изложена на 129 страницах, содержит 67 рисунков, 17 таблиц.

### **Благодарности**

Автор выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю д.х.н. Юсубову М.С. (ИШХБМТ ТПУ); а также д.фарм.н. Ларькиной М.С. (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) и к.х.н. Подрезовой Е.В. (ИШХБМТ ТПУ) за помощь в планировании экспериментов и советы в написании диссертационной работы.

Автор выражает огромную благодарность за помощь в организации экспериментов химику-эксперту Белугину К.В. (ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России); провизору-аналитику Липайкину С.Ю. (ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России); химику-эксперту Бадмаеву О.Н. (ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России); начальнику ЦРХК Токареву Н.А. (ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России), а также за предоставленную возможность проведения научного исследования на базе центра ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России директору центра ядерной медицины Чанчикову Н.Г. (ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России) и генеральному директору ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России Баранкину Б.В.



# ГЛАВА 1. Литературный обзор. Технология получения фтор-18-содержащих радиофармацевтических лекарственных препаратов для позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии

## 1.1 Метод ПЭТ/КТ

Современная социально-демографическая политика Российской Федерации предполагает, что продолжительность человеческой жизни будет увеличиваться так же, как и будет уменьшаться смертность от основных заболеваний. К таким заболеваниям относятся и онкологические нозологии. Самым верным способом снижения смертности будет предварительная диагностика, которая обеспечит своевременное и эффективное лечение. Диагностический комплекс ракового спектра очень широк, но важность раннего диагностирования невозможно переоценить. Ранняя дифференцировка заболевания позволяет обратиться за помощью на первых стадиях заболевания, более того, лечение на ранних сроках является менее инвазивным и менее продолжительным [1,3].

Одним из современных и результативных методов диагностики является позитронно-эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). Метод ПЭТ/КТ берет свое начало в 20 веке, когда первое такое исследование на здоровых добровольцах провел Луис Соколофф в 1976 году, используя РФЛП [ $^{18}\text{F}$ ]-фтордезоксиглюкозу ( $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ ) [4]. ПЭТ/КТ диагностика основана на регистрации пары гамма-квантов, возникающих при аннигиляции позитронов с электронами. Возникновение позитронов обусловлено распадом радиоактивного атома в РФЛП (в эксперименте Соколоффа таким атомом являлся  $^{18}\text{F}$ ). Аннигиляция позитрона с электроном среды порождает два гамма-кванта, которые разлетаются в противоположные стороны по одной прямой линии. Регистрация энергии гамма-квантов происходит с помощью детекторов, которые расположены по окружности. Таким образом, появляется возможность построить в пространстве множество прямых, в центре которых происходила аннигиляция. Места

аннигиляции находятся в ядрах атомов радионуклидов  $\pm$  длина пробега позитронов в ткани. Из этого следует, что места накопления РФЛП в организме можно визуализировать с помощью ПЭТ-сканера и программного обеспечения – рисунок 1.1.

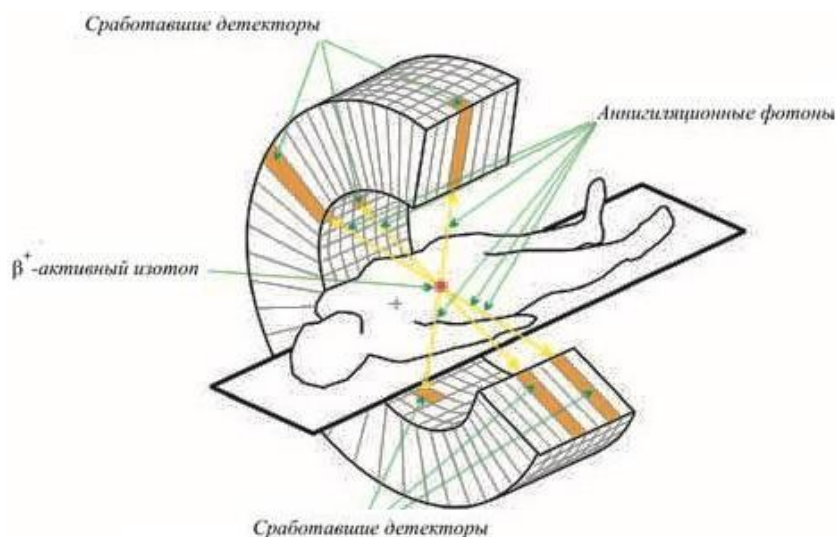


Рисунок 1.1 – ПЭТ-сканер

Метод ПЭТ предполагает четкие результаты визуализации. Запрос на лучшее разрешение дает толчок развития в области конструирования сканеров, детекторов и разработки компьютерных программ. С другой стороны, помимо технологического оснащения важен лекарственный препарат, выбранный для проведения ПЭТ-исследования. Позитронная-эмиссионная томография является отличным инструментом ввиду возможности использования весьма низких концентраций (от  $10^{-11}$  до  $10^{-12}$  М) радиофармацевтических лекарственных препаратов, а также благодаря ёмкой функциональной информации, получаемой по окончании исследования [5,6].

## 1.2 Радионуклиды для ПЭТ

Ультракраткоживущие радионуклиды (УКЖР) были выбраны для синтеза РФЛП, используемых в ПЭТ, так как обладают коротким временем

жизни, и, тем самым, обеспечивают меньшую нагрузку не только на организм пациента, но и на персонал, занимающийся синтезом и контролем качества РФЛП. Более того, подобные радионуклиды являются атомами, в норме присутствующими в органических соединениях организма человека. Таким образом, введение радионуклида в «родную» для организма молекулу позволяет предугадать и отследить путь метаболизма лекарственного вещества.

Радионуклиды – это атомы, обладающие избыточной ядерной энергией. Эта избыточная энергия может рассеиваться в виде гамма-излучения или испускания новой частицы из ядра (электрон, позитрон, альфа-частица и др.). Во время этих процессов радионуклид подвергается радиоактивному распаду [7].

В ПЭТ наиболее распространенными радионуклидами являются: углерод-11 ( $^{11}\text{C}$ ), азот-13 ( $^{13}\text{N}$ ), фтор-18 ( $^{18}\text{F}$ ), медь-64 ( $^{64}\text{Cu}$ ), галлий-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ), рубидий-82 ( $^{82}\text{Rb}$ ), цирконий-89 ( $^{89}\text{Zr}$ ) и иод-124 ( $^{124}\text{I}$ ). Характеристики этих радионуклидов представлены в таблице 1.1 [8].

Таблица 1.1 Характеристики радионуклидов, используемых в ПЭТ

Радионуклид	Период полураспада	Тип распада	Максимальная энергия позитронов, КэВ	Получение
Углерод-11 ( $^{11}\text{C}$ )	20,36 минут	99,8% бета-плюс 0,2% е-захват	960	Циклотрон
Азот-13 ( $^{13}\text{N}$ )	9,97 минут	100% бета-плюс	1190	Циклотрон
Фтор-18 ( $^{18}\text{F}$ )	109,77 мин	97% бета-плюс 3% е-захват	634	Циклотрон
Медь-64 ( $^{64}\text{Cu}$ )	12,70 часов	19% бета-плюс 40% бета-минус 41% е-захват	656	Циклотрон
Галлий-68 ( $^{68}\text{Ga}$ )	67,83 минуты	89% бета-плюс 11% е-захват	1899	Генератор/ Циклотрон

Продолжение таблицы 1.1

Рубидий-82 ( <sup>82</sup> Rb)	76 секунд	95% бета-плюс 5% е-захват	3150	Генератор
Цирконий-89 ( <sup>89</sup> Zr)	3,27 дня	23% бета-плюс 77% е-захват	902	Циклотрон
Иод-124 ( <sup>124</sup> I)	4,18 дня	23% бета-плюс 77 е-захват	2138	Циклотрон

Для наработки радионуклидов используют либо циклотрон, либо генератор. В медицинской практике чаще всего применяются фтор-18 и углерод-11, которые можно получить только при помощи циклотрона.

Клиническое использование указанных радионуклидов, ввиду коротких периодов полураспада позитронных излучателей, зависит от наличия производственной установки поблизости (циклотрона). Использование радионуклидов с более длительным периодом полураспада (<sup>18</sup>F, <sup>64</sup>Cu, <sup>89</sup>Zr, <sup>124</sup>I) дает возможность транспортировки готовых радиофармацевтических лекарственных препаратов. Производственный режим с соответствующими затратами также является параметром, определяющим выбор РФЛП.

Для того чтобы радионуклид был хорошим визуализирующим агентом для ПЭТ, он должен соответствовать ряду требований, одним из которых является относительно низкая энергия позитронов (при меньшей энергии позитрон преодолевает меньшее расстояние до аннигиляции), чтобы уменьшить неопределенность места повреждения [8,9]. Следующее требование: распад радионуклидов должен происходить, в основном, по  $\beta^+$ -типу, чтобы уменьшить облучение пациента и быть подходящим для регистрации детекторами. Кроме того, он также должен иметь период полураспада, достаточный для получения изображения более длинных метаболических путей, но не настолько длинный, чтобы вызывать проблемы с дозиметрией пациентов и затруднять обращение с радиоактивными отходами [10].

Другим позитронным излучателем, представляющим особый клинический интерес, является галлий-68, поскольку его можно наработать с

помощью радионуклидного генератора германий-68/галлий-68 ( $^{68}\text{Ge}$ - $^{68}\text{Ga}$ ), и, следовательно, он не требует наличия циклотрона для производства. Тем не менее,  $^{68}\text{Ga}$  имеет гораздо более высокую энергию позитронов, чем другие радионуклиды, что увеличивает неопределенность, связанную с местоположением обнаруживаемого очага [11].

Учитывая указанное выше,  $^{18}\text{F}$  обладает наиболее удачными характеристиками как по периоду полураспада (109,77 мин), типу распада (бета-плюс распад), так и по максимальной энергии позитронов (634 кэВ) [12].

### **1.3 Радиоизотоп фтора-18**

Самый часто используемый и наиболее долгоживущий ПЭТ-радионуклид, фтор-18, имеет самую низкую энергию позитронов, и, соответственно, наименьший пробег позитронов в клетке. При этом новая линейка ПЭТ сканнеров, в совокупности, обеспечивает высокую разрешающую способность ПЭТ изображения и снижает лучевую нагрузку на пациента [13].

Фтор-18 с периодом полураспада 109,77 мин дает возможность проводить более сложные и многостадийные синтезы РФЛП. А также меченные фтором-18 РФЛП можно транспортировать на сравнительно большие расстояния, что позволяет проводить ПЭТ диагностику непосредственно в центрах и не выстраивать дорогостоящий циклотронно-радиохимический комплекс (ЦРХК) [8]. На примере других стран, таких как Турция, можно выстроить сеть клиник с установленными ПЭТ сканерами, потребность которых будет покрываться несколькими циклотронами, что, конечно же, повысит интерес к разработке РФЛП, меченных  $^{18}\text{F}$  [14-16].

### **1.4 Технологии радиофторирования, применяемые для получения РФЛП, содержащих радиоизотоп фтора-18**

Известно, что введение фтора в органические молекулы на сегодняшний день, как правило, ограничивается реакциями нуклеофильного замещения. Существуют, однако, и другие способы включения фтора-18 в органическую

молекулу, среди которых электрофильное фторирование, способы с использованием хелатных комплексов алюминия, а также реакции с применением кремнийсодержащих и борсодержащих фторирующих реагентов [19,20].

#### 1.4.1 Технология электрофильного радиофторирования

Электрофильное фторирование, как первый способ радиофторирования, уже отходит в историю, при котором в качестве основного фторирующего агента используется молекула  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ . Получение РФЛП по реакциям электрофильного фторирования раньше использовалось довольно широко, но в настоящее время данный метод в основном заменен на нуклеофильный. Ароматические кольца и/или электрононасыщенные двойные связи легко фторируются с использованием электрофильных фторирующих агентов [8,21].

Причина, по которой избегается электрофильное фторирование, обусловлена высокой реакционной способностью и токсичностью газообразного фтора. Фтор-18 получают на циклотроне путём бомбардировки пучком нейтронов газа-неона, содержащего 1% газообразного  $\text{F}_2$ , в никелевой камере-мишени по ядерной реакции  $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$  [22,23], которая характеризуется низкими химическими и радиохимическими выходами, а также плохой селективностью. Другим методом получения  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$  является бомбардировка кислорода-18 в алюминиевой камере-мишени по реакции  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  с использованием газообразного фтора-носителя. Однако в этом случае специфичность и выходы оказываются низкими из-за добавления газообразного фтора-носителя [23-25].

Также существует внемишенный способ, являющийся альтернативным вариантом получения молекулы радиоактивного фтора, который может быть использован в качестве источника  $^{18}\text{F}$  как в электрофильных, так и в нуклеофильных процессах [8]. Активный фтор таким способом получается уже не в газовой мишени, а в жидкой, которая представляет собой обогащенную

кислородом-18 воду. Ядерная реакция происходит по той же схеме, что указано выше:  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ . Сначала вода в мишени подвергается бомбардировке  $p^+$ , а затем проводится азеотропная сушка с ацетонитрилом с целью получения анионов  $^{18}\text{F}^-$ , после чего в систему подается  $\text{CH}_3\text{I}$  для получения  $^{18}\text{F}\text{CH}_3\text{F}$  по реакции (схема 1.1):

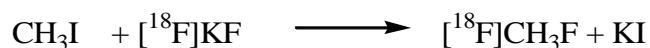


Схема 1.1 – Схема получения  $^{18}\text{F}\text{CH}_3\text{F}$

Реакция получения  $^{18}\text{F}$ -фторметана проходит быстро (менее 6 мин) и с высоким радиохимическим выходом (РХВ) – 75% [26,27].

Очищенный радиоактивный фторметан смешивается с  $\text{F}_2$  в неоне, и через полученную газовую смесь затем пропускают электрический ток для начала изотопного обмена  $^{19}\text{F}/^{18}\text{F}$ . В результате электрического разряда формируются молекулы фтора, содержащие изотоп  $^{18}\text{F}$ , и множество фрагментов С- $\text{F}$ , меченных фтором-18. Выход  $^{18}\text{F}\text{F}_2$  в этом процессе варьируется от 23 до 45 % [28].

Впервые в 1978 году Идо с соавторами по реакции электрофильного фторирования при использовании  $^{18}\text{F}\text{F}_2$  был получен РФЛП. Смесь содержала различные фторсодержащие углеводы, среди которых 2- $^{18}\text{F}$ -фтор-2-дезоксид- $\text{D}$ -глюкоза ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) и 2- $^{18}\text{F}$ -фтор-2-дезоксид- $\text{D}$ -манноза ( $^{18}\text{F}$ -FDM) (схема 1.2) [8, 29].

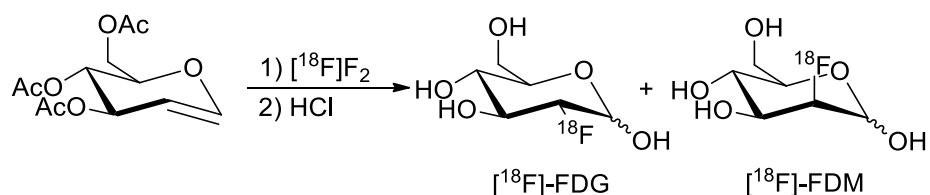


Схема 1.2 – Схема синтеза  $^{18}\text{F}$ -FDG и  $^{18}\text{F}$ -FDM

До сих пор наиболее широко используемым и универсальным РФЛП для визуализации злокачественных новообразований является  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Использование [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG основано на эффекте Варбурга, работающим на способности быстро размножающихся клеток вырабатывать энергию главным образом за счет быстрого гликолиза с последующим образованием молочной кислоты, а не за счет медленного гликолиза и окисления пирувата в митохондриях с использованием кислорода, как в большинстве нормальных клеток. Таким образом, накопление препарата выше в пролиферирующих клетках [8,30].

Для увеличения селективности действия фторирующих агентов в реакциях  $S_{\text{E}}\text{Ar}$  используют металлоорганические субстраты [31]. Например, [ $^{18}\text{F}$ ] $\text{F}_2$  использовался для электрофильного ароматического фторирования с целью получения 6- [ $^{18}\text{F}$ ]фтор-L-дигидроксифенилаланина ([ $^{18}\text{F}$ ]-DOPA) (схема 1.3). [ $^{18}\text{F}$ ] $\text{F}_2$  пропускался через раствор станнированного прекурсора в дейтерированном дихлорметане при комнатной температуре. Удаление растворителя от целевого продукта осуществлялось потоком неона с дальнейшим кислотным гидролизом раствором бромоводорода для снятия защиты. Радиохимическая чистота конечного продукта составила более 98 % ( $n = 27$ ) [31].

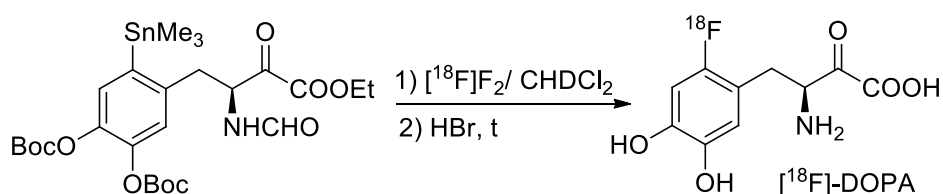


Схема 1.3 – Схема синтеза [ $^{18}\text{F}$ ]-DOPA

Метаболит [ $^{18}\text{F}$ ]-DOPA, 3-О-метил-6- [ $^{18}\text{F}$ ]фтор-L-DOPA ([ $^{18}\text{F}$ ]-OMFD), применяется в ПЭТ-диагностике при исследовании опухолей мозга [32]. В работах [33,34] [ $^{18}\text{F}$ ]-OMFD получен обработкой этилового эфира N-формил-3-О-метил-4-О-Вос-6-триметилстаннил-L-DOPA газовой смесью [ $^{18}\text{F}$ ] $\text{F}_2/\text{CCl}_3\text{F}$  с последующим кислотным гидролизом концентрированной соляной кислотой (схема 1.4). Радиохимический выход составил 20 – 25 %, а радиохимическая чистота – более 98 %.



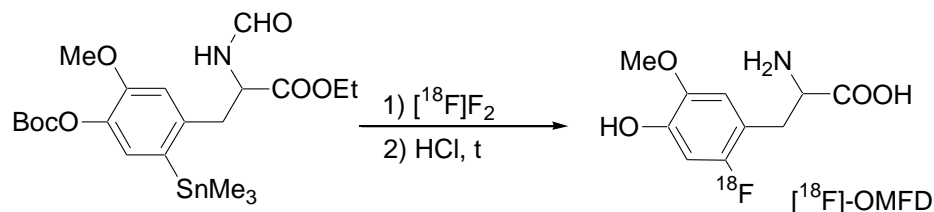


Схема 1.4 – Схема синтеза  $[^{18}\text{F}]\text{-OMFD}$

Электрофильное дестаннирование с применением  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$  используется также для синтеза 2 $\beta$ -карбометокси-3 $\beta$ -(4- $[^{18}\text{F}]\text{фтор}$ )тропана,  $[^{18}\text{F}]\text{-CFT}$  (схема 1.5), вещества, обладающего высоким сродством к транспортерам моноаминов [35].  $[^{18}\text{F}]\text{-CFT}$  используется при диагностике болезни Паркинсона [35] и шизофрении [36]. Авторы [35] отмечают, что среднестатистический радиохимический выход ( $n = 24\%$ ) составляет  $3,2 \pm 1,0 \%$  (порядка 290 – 400 нмоль вещества), что является достаточным для ПЭТ-диагностики нескольких пациентов.

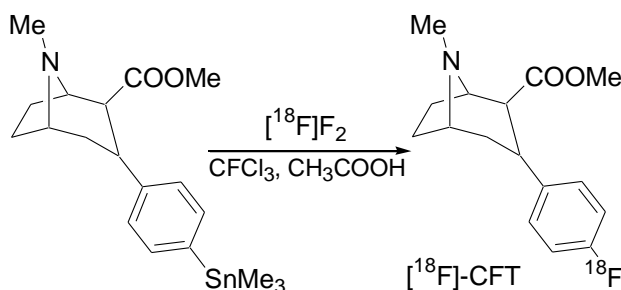


Схема 1.5 – Схема синтеза  $[^{18}\text{F}]\text{-CFT}$

В качестве эффективного реагента для радиофторирования [37] предложен ацетилгипофторит,  $[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$ , получающийся по схеме 1.6:

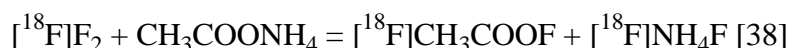


Схема 1.6 – Получение  $[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$

С применением  $\text{CH}_3\text{COOF}$  также был синтезирован  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$  [40]. Авторы предложили метод, в котором  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$  сначала пропускать через картридж, заполненный трехводным ацетатом натрия. Далее ацетилгипофторит пропускали через раствор 3,4,6-три-О-ацетил-D-глюкозида в  $\text{CFCl}_3$  при комнатной температуре. После очистки радиохимический выход  $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$  составил порядка 95 %, а на долю  $[^{18}\text{F}]\text{-FDM}$  пришлось не более 5 %.

Чтобы исключить использование газообразного фтора, можно использовать фтор, связанный с электроотрицательным атомом, таким как азот [8]. К подобным радиофторирующим агентам, которые можно объединить в одну группу, относятся молекулы со связью  $[^{18}\text{F}]\text{N-F}$ : трифлат  $[^{18}\text{F}]\text{-N-}$ фторпиридиния [41],  $[^{18}\text{F}]\text{-N-}$ фторбензолсульфонимид ( $[^{18}\text{F}]\text{-NFSi}$ ) [42], производные  $[^{18}\text{F}]\text{-N-}$ фтор-1,4-диазабисцикло[2.2.2]октана [43],  $[^{18}\text{F}]\text{-N-}$ фтор-N-алкилсульфонамиды [44], дитетрафторборат 1-фтор-4-хлорметил-1,4-диазониабисцикло[2.2.2]октана (F-TEDA или Selectfluor) [45] и др [8].

Примером удобного и относительно нетоксичного электрофильного фторирующего реагента является синтез Selectfluor, который получается с использованием анионного обмена, при котором диазабисцикло[2.2.2]октан хлорметируется с последующим фторированием с помощью  $\text{F}_2$  или  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$  для получения бис-тетрафторборатных соединений и  $^{18}\text{F}$  (схема 1.7). Соли бис-тетрафторбората были использованы для получения нескольких фторароматических соединений, и они оказались более селективными, чем  $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$  [27].

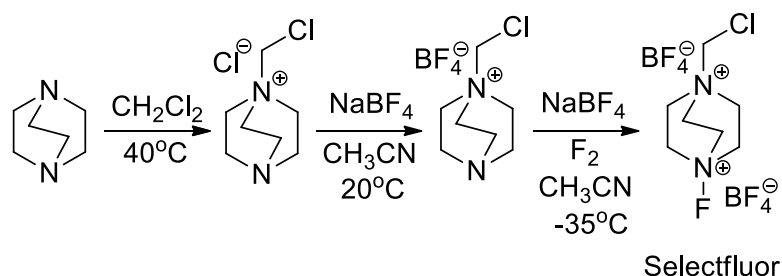


Схема 1.7 – Схема синтеза фторирующего реагента – Selectfluor

$[^{18}\text{F}]$ -Selectfluor можно использовать в случаях, когда также требуется фторирование фрагментов сахара, несущих двойную связь [27].

Помимо применения в химии ПЭТ, Selectfluor также используется для нерадиоактивного электрофильного фторирования (схема 1.8)

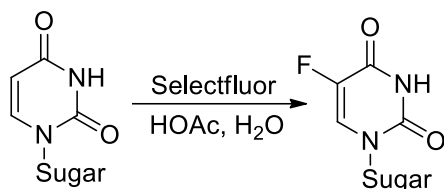


Схема 1.8 – Схема синтеза фторирующего реагента –  $[^{18}\text{F}]$ -Selectfluor

Используя  $[^{18}\text{F}]$ -NFSi оказывается возможным радиофторирование не только металлоорганических соединений, но и слабо активированных ароматических систем [46,47]. Применяя  $[^{18}\text{F}]$ -NFSi, Тиаре с соавторами [47] удалось успешно ввести фтор-18 в аллильное положение одного из колец витамина D<sub>3</sub> (схема 1.9) [8].

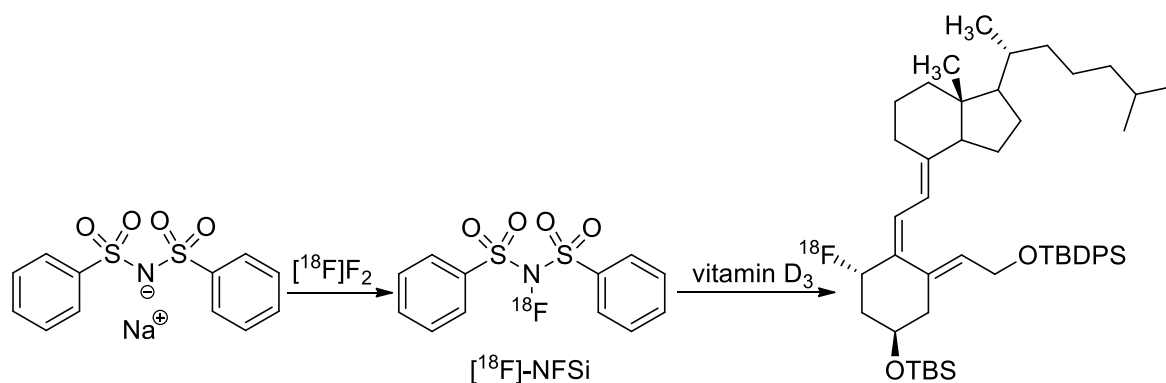


Схема 1.9 – Получение  $[^{18}\text{F}]$ -NFSi и его применение

Чтобы увеличить как выход, так и селективность электрофильного фторирования, используются промежуточные электрофильные реагенты, такие как  $[^{18}\text{F}]\text{XeF}_2$  и  $[^{18}\text{F}]\text{AcOF}$ , хотя даже с ними величина радиохимического выхода составляет не более 50% [8, 48].

### 1.4.2 Технология нуклеофильного радиофторирования

Технология нуклеофильного фторирования является наиболее распространенным видом [ $^{18}\text{F}$ ]-фторирования в условиях «горячих камер», используемым сегодня. Нуклеофильный [ $^{18}\text{F}$ ]-фторид образуется в результате ядерной реакции с обогащенной водой [ $^{18}\text{O}$ ] $\text{H}_2\text{O}$  путем бомбардировки протонами. Полученный [ $^{18}\text{F}$ ]-фторид-анион является очень слабым нуклеофилом, поэтому разработана стратегия повышения его активности в реакциях нуклеофильного замещения. Сначала его обезвоживают через ионообменный картридж, а затем активируют криптандами, к примеру, для этой цели используется криптофикс 2.2.2 в водном растворе карбоната калия [49,50].

Алифатическое нуклеофильное фторирование обычно происходит по механизму  $\text{S}_{\text{N}}2$ . Для предшественников следует использовать хорошие уходящие группы и апротонные растворители из-за низкой реакционной способности фторида [50,51].

Как правило, в процессе синтеза применяется азеотропная перегонка с ацетонитрилом для полного удаления из системы воды [52]. Отсутствие воды также необходимо для исключения конкурирующих процессов, в которых в качестве нуклеофила выступает гидроксид-ион [8,53].

Классическим примером использования нуклеофильного фторирования для получения РФЛП является синтез [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG. Прекурсором для [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG служит 1,3,4,6-тетраацетил-2-О-трифторметансульфонил- $\beta$ -D-маннопираноза. Нуклеофильная атака [ $^{18}\text{F}$ ]-фторидом происходит в положение 2, что приводит к обращению конфигурации молекулы. После снятия ацетильных групп получается [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG с радиохимической чистотой близкой к 100 %, подтверждая факт того, что реакция происходит практически исключительно по механизму  $\text{S}_{\text{N}}2$  (схема 1.10) [54].

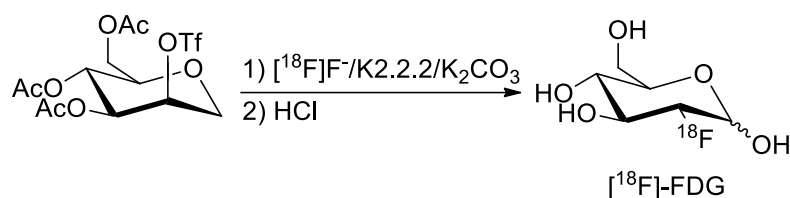


Схема 1.10 – Схема синтеза  $[^{18}\text{F}]$ -FDG методом нуклеофильного фторирования

Еще одним примером использования уходящих и защитных групп является синтез 3'-дезоксиз-3'- $[^{18}\text{F}]$ фтортимидина ( $[^{18}\text{F}]$ -FLT) (схема 1.11) – препарата для количественной оценки клеточной пролиферации [55]. В качестве уходящей группы используется нозильная (*n*-нитробензосульфат), а в качестве защитных – третбутоксикарбонильная и 4,4'-диметокситритильная. Было рассмотрено влияние соотношения прекурсор-основание на выход целевого продукта. Авторами было установлено, что при соотношении 1,2 – 1,5 радиохимический выход  $[^{18}\text{F}]$ -FLT достигает 40 % [56-58].

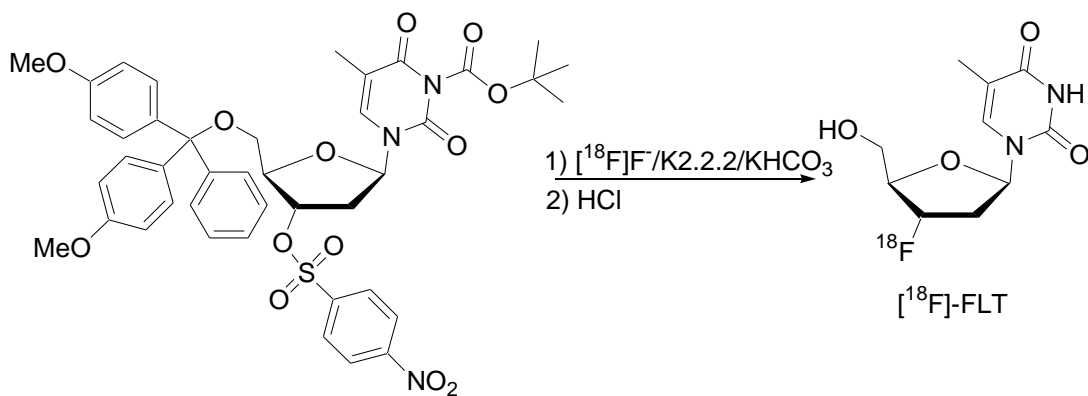


Схема – 1.11 Схема синтеза  $[^{18}\text{F}]$ -FLT

Нуклеофильное ароматическое замещение используется в радиохимии ПЭТ для синтеза аренов, меченных радионуклидами. Для преодоления трудностей при проведении реакций  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ , требуются жесткие условия, такие как высокая температура реакции, использование активированных субстратов с уходящими группами в *орто*- или *пара*-положениях относительно требуемых положений фторирования. Нуклеофильное радиофторирование бензольных

систем с донорными заместителями практически не протекает из-за активации кольца, поэтому донорную способность групп типа  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NR}_2$  и др. понижают введением защитных электроноакцепторных групп. Примером этой стратегии является синтез  $[^{18}\text{F}]$ -флутеметамола (схема 1.12). Синтезируемый РФЛП применяется для диагностики болезни Альцгеймера.

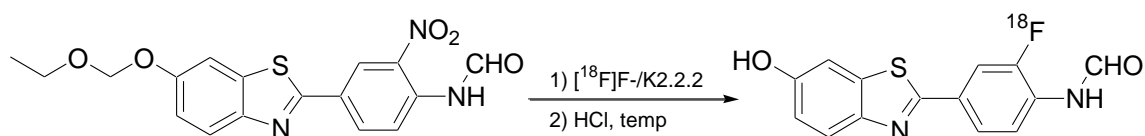


Схема 1.12 – Схема синтеза  $[^{18}\text{F}]$ -флутеметамола

Таким образом радиоактивное мечение *орто*-нитроанилина стало возможным благодаря защите аминогруппы формамидным фрагментом [59].

Часто  $[^{18}\text{F}]$ -фторид вводят в ароматическую часть благодаря использованию солей арилиодония, чтобы создать чрезвычайно эффективную уходящую группу [60-62].

Для улучшения результатов этих видов фторирования было разработано катализируемое нуклеофильное фторирование. В одном из них используются пре-катализаторы, такие как  $\sigma$ -арильные комплексы никеля, для синтеза  $[^{18}\text{F}]$ -фторурацила (схема 1.13). Это первый случай, когда метод катализируемого нуклеофильного фторирования использовался для синтеза РФЛП для клинического применения [63-65].

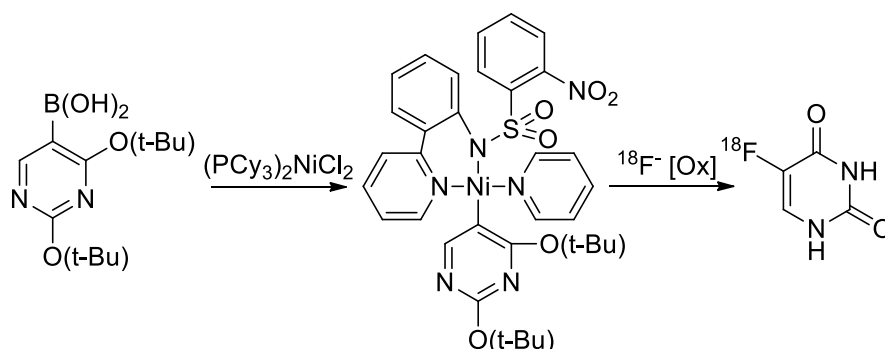


Схема 1.13 – Схема синтеза  $[^{18}\text{F}]$ -фторурацила

Алифатическое нуклеофильное радиофторирование часто проводят в среде полярных апротонных растворителей ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , диметилформамид, ДМСО и др.), однако известны исследования, в которых в качестве растворителя использовалась смесь апротонного растворителя с третичным спиртом, в частности, *трет*-бутиловым спиртом [65-71]. Успешное применение смеси ацетонитрил-*трет*-бутанол отмечено в работе [65] для синтеза  $^{18}\text{F}$ -N-(3-фторпропил)-2 $\beta$ -карбоксиметокси-3 $\beta$ -(4-иодфенил)-нортропана ( $^{18}\text{F}$ -FP-CIT) (схема 1.14) для оценки степени тяжести болезни Паркинсона. Так, радиохимический выход продукта составил порядка 36 %, что более чем на 30 % превышает выход в классических условиях (использование только ацетонитрила) [66].

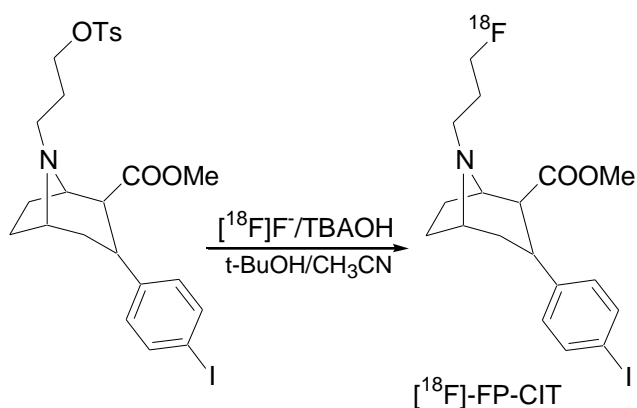


Схема 1.14 – Схема синтеза  $^{18}\text{F}$ -FP-CIT

Нуклеофильное замещение возможно проводить и в гетероциклических ароматических соединениях. Так, в статье [72] представлен синтез экзо-2-(6- $^{18}\text{F}$ фтор-3-пиридил)-7-азабицикло-[2.2.1]-гептана ( $^{18}\text{F}$ -NFEP), лиганда селективного никотинового рецептора ACh, по реакции нуклеофильного ароматического замещения (схема 1.15). Защита аминогрупп увеличивает радиохимический выход целевого РФЛП с 10 % до более чем 55 %.

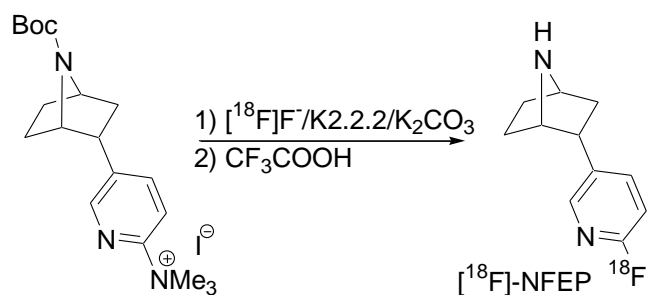


Схема 1.15 – Схема синтеза  $[^{18}\text{F}]\text{-NFER}$

В качестве субстратов для синтеза РФЛП по реакциям нуклеофильного фторирования в последнее время широко используются соли арилиодония [73], триарилсульфония [74], а также спироциклические иодониевые илиды [75], эфиры арилборных кислот [76] и арилстаннаны [77].

Использование соединений поливалентного иода (СПИ) в качестве химических предшественников в реакциях нуклеофильного  $^{18}\text{F}$ -замещения являются актуальной и перспективной альтернативой в разработке методов радиофторирования некоторых  $[^{18}\text{F}]$ -фторароматических соединений за короткое время реакции и с хорошими радиохимическими выходами в синтезе РФЛП. В то же время нельзя не отметить очевидных преимуществ СПИ: они малотоксичны, сравнительно дешевы и доступны [78].

Общая схема процесса радиофторирования с использованием иодониевых солей представлена на схеме 1.16. Немаловажным преимуществом является время реакции (не более 30 минут), так как для синтеза с ультракороткоживущим изотопом этот аспект имеет большую значимость [78, 79].

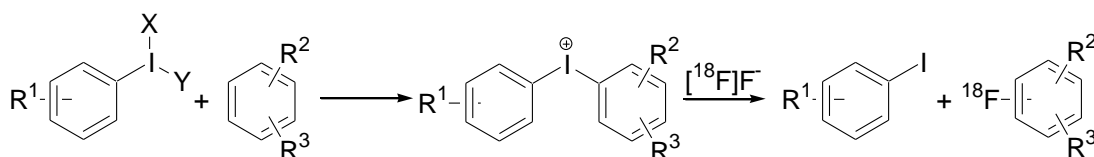


Схема 1.16 – Общая схема процесса радиофторирования с использованием солей



Важную роль [ $^{18}\text{F}$ ]-фторалкифатические соединения играют в качестве систем для опосредованного введения  $^{18}\text{F}$  в адресные молекулы, например, белки и пептиды [80]. Синтез и широкое применение первых бифункциональных простетических групп (БФПГ) в середине 80-х годов в радиохимии на основе фтора-18 сделало доступнее трейсеры для ПЭТ и привело к созданию множества новых средств визуализации на основе простых и эффективных БФПГ и адресных молекул [81]. Обычно радиосинтез состоит из двух этапов: на первом этапе создается меченная фтором-18 БФПГ и содержащая функциональную группу, способную связываться с целевой молекулой, например, через  $\text{NH}_2$ -,  $\text{SH}$ - и др. [82]. На втором этапе БФПГ взаимодействует с целевыми молекулами в значительно более мягких условиях с образованием  $^{18}\text{F}$ -радиотрейсера (схема 1.17).

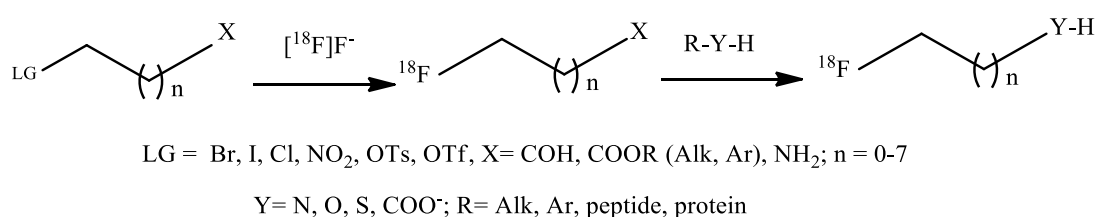


Схема 1.17 – Простетические группы для  $^{18}\text{F}$ -алкилирования,  $^{18}\text{F}$ -ацилирования и  $^{18}\text{F}$ -амидирования.

Как представлено на рисунке 1.16, нуклеофильное фторирование чаще всего применяется для соединений со следующими уходящими группами (LG):  $\text{TfO}$ -,  $\text{TsO}$ -,  $\text{O}_2\text{N}$ -,  $\text{Hal}$ - и другие.

Хотя сегодня БФПГ используются весьма широко, однако они, тем не менее, имеют ряд недостатков: многостадийность и длительность синтеза, низкие значения выхода, влияние на биораспределение целевых молекул [82]. Тем не менее, использование БФПГ в радиохимии на основе фтора-18 имеет весомое значение в современном синтезе меченных фтором-18 целевых молекул.

В работе [83] представлен простой метод получения РФЛП для ПЭТ диагностики,  $[^{18}\text{F}]\text{-DAA1106}$  (вещества для визуализации диазеинового рецептора в мозгу человека), с использованием диарилиодониевых солей (схема 1.18) [82]. Радиохимический выход составил 65 %, причем соотношение целевой продукт : побочный продукт составило 71 : 29.

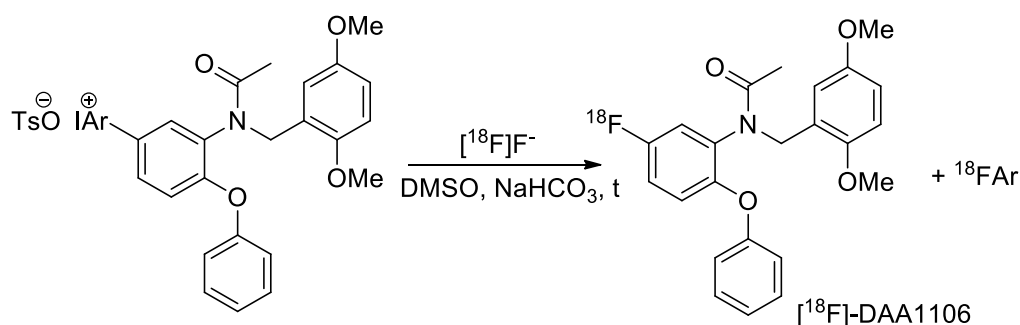


Схема 1.18 – Схема синтеза  $[^{18}\text{F}]\text{-DAA1106}$

Для синтеза препарата  $[^{18}\text{F}]\text{-фумазенил}$  ( $[^{18}\text{F}]\text{-FMZ}$ ), позволяющего получать информацию о ранних стадиях рецидивирующего или первично-прогрессирующего рассеянного склероза [84], авторами [85] в качестве прекурсора использован тозилат арил(тиенил)иодония (схема 1.19).

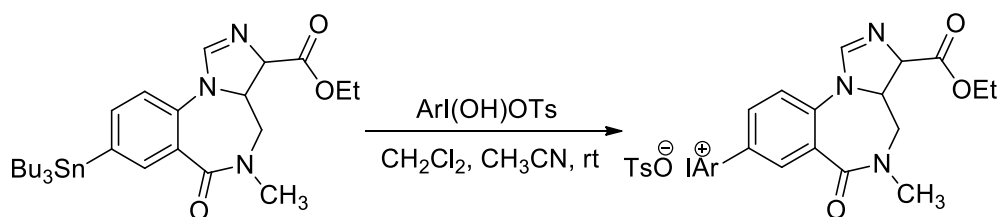


Схема 1.19 – Схема синтеза  $[^{18}\text{F}]\text{-FMZ}$

Радиохимический выход  $[^{18}\text{F}]\text{-FMZ}$  составил  $392,0 \pm 9,1$  % (при  $150^\circ\text{C}$  в среде DMF с использованием в качестве основания  $\text{K}2.2.2/\text{K}_2\text{CO}_3$ ) и  $74,1 \pm 5,8$ % (в аналогичных условиях) для  $\text{Ar} = \text{фенил-}$  и  $\text{Ar} = n\text{-метилфенил-}$  соответственно.

### 1.4.3 Альтернативные технологии радиофторирования

Помимо представленных выше методов фторирования, существуют также и другие методы введения  $^{18}\text{F}$  в органические молекулы. Обычно в таких способах синтезируются хелатные комплексы, содержащие связанные с металлом-комплексобразователем  $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-фторид-ионы}$  [86,87].

Наиболее изученным комплексобразователем для  $\text{F}^-$  является алюминий, так как он образует прочный комплекс с фторид-анионом ( $E_{\text{связи}} = 675$  кДж/моль) [87]. Одним из первых хелатирующих агентов, использованных для связывания  $[\text{Al}[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}]^{2+}$ , была диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТРА). ДТРА – ациклический комплексобразователь, используемый для связывания ряда радиометаллов, в том числе  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$  и  $^{177}\text{Lu}$ .  $[\text{Al}[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}]^{2+}$  образует комплекс с ДТРА с высоким радиохимическим выходом (более 90%), но из-за гидролитической неустойчивости, его радиофармацевтическое применение ограничено [89]. Также исследованы другие ациклические и циклические комплексобразователи, способные связываться с  $[\text{Al}[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}]^{2+}$ , включая десферриоксамин (DFOA), 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту (DOTA), этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) и 1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусную кислоту (NOTA) [88,89]. Схема комплексообразования  $[\text{Al}[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}]^{2+}$  с NOTA-содержащим лигандом приведена на схеме 1.20 [90].

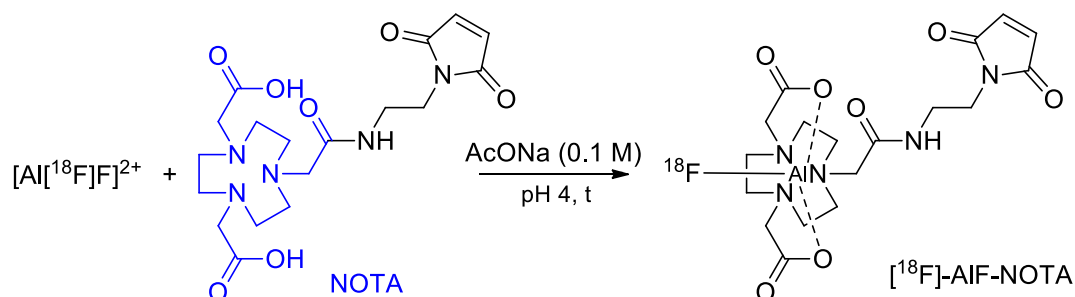


Схема 1.20 – Схема комплексообразования  $[\text{Al}[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}]^{2+}$  с NOTA-содержащим лигандом

Основное преимущество применения РФЛП на основе хелатных соединений алюминия – это их гидрофильность, что позволяет проводить

синтезы в водной среде (в частности, для наиболее изученных хелатных реагентов NOTA и DOTA). К минусам стоит отнести возможные побочные процессы, зависящие от pH реакционной среды: в кислой среде возможно образование побочного  $[^{18}\text{F}]\text{HF}$ , а в щелочной – связывание  $\text{Al}^{3+}$  с гидроксид-ионами [8,90].

Для ПЭТ-визуализации опухолей, экспрессирующих интегрин  $\alpha\nu\beta 3$ , используется препарат, содержащий NOTA-производное аргининглициласпарагиловой кислоты (RGD),  $[^{18}\text{F}]\text{AlF-NOTA-PRGD2}$  ( $^{18}\text{F}$ -alfatide). Авторами [91] получен препарат  $[^{18}\text{F}]\text{-alfatide}$  с радиохимическим выходом более 40 % и с радиохимической чистотой, превышающей 95 %.

В работе [92] описан способ получения  $[^{18}\text{F}]\text{AlF-DFH17}$  (DFH17 – лиганд, содержащий NOTA-фрагмент) для оценки легочной микроциркуляции. Радиохимический выход при низких исходных активностях (~37 МБк) составил 92 %, а при высоких (1,1 – 2,4 ГБк) – до 38 % (n = 6).

Эффективное связывание  $[^{18}\text{F}]\text{-фторид-ионов}$  различными металлами нашло применение не только в синтезе РФЛП на основе хелатных комплексов, но также и в электрофильных синтезах, в которых используются комплексные интермедиаы. Так, в работе [93] в качестве радиофторирующего агента выступает комплекс, содержащий палладий, координированный с  $[^{18}\text{F}]\text{-фторид-ионом}$  (схема 1.21).

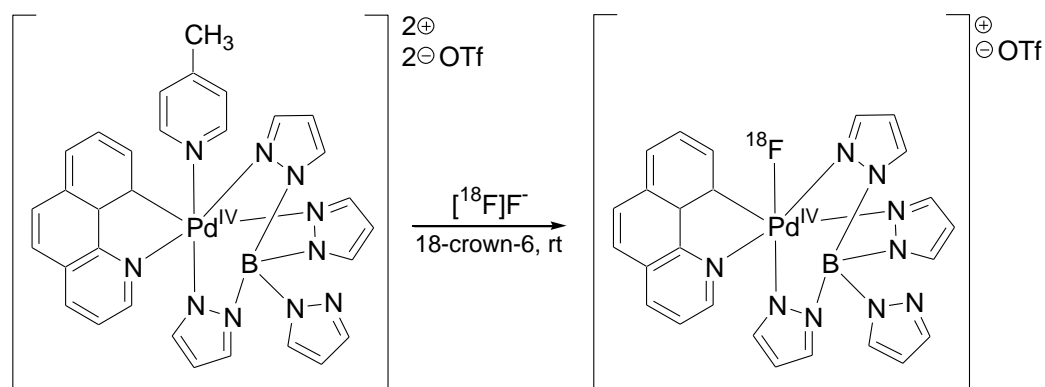


Схема 1.21 – Фтор-18-палладиевый комплекс

Другим альтернативным вариантом получения фторсодержащих РФЛП является использование борсодержащих соединений [93]. Связь бор-фтор

является одной из самых сильных из известных: с энергией связи 732 кДж/моль [87]. Известно, что арилбороновые кислоты могут быть фторированы с помощью  $\text{KHF}_2$  в кислой среде с получением арилтрифторборатных солей с высоким выходом. Эта особенность позволяет проводить реакции  $^{18}\text{F}$ -фторирования борорганических кислот и их сложных эфиров в водной среде [94].

Благодаря высокой энергии связи бор-фтор при получении  $[^{18}\text{F}]$ -фторсодержащих РФЛП эффективным оказывается обычный изотопный обмен. В целом, синтез радиотрейсеров на основе метилентрифторборатов  $[^{18}\text{F}]$ алкиламмония ( $[^{18}\text{F}]\text{AMBF}_3$ ), среди которых  $[^{18}\text{F}]\text{AMBF}_3\text{-MJ9}$  [95],  $[^{18}\text{F}]\text{AMBF}_3\text{-TATE}$  [96] и другие, происходит по схеме (схема 1.22):

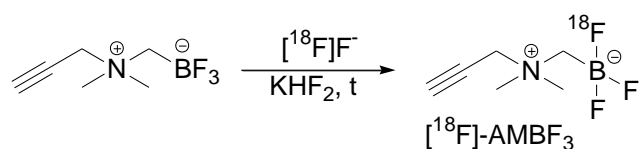


Схема 1.22 – Общая схема получения препаратов на основе  $[^{18}\text{F}]\text{-AMBF}_3$

Несмотря на высокую энергию диссоциации связи В-Ф,  $[^{18}\text{F}]$ -органотрифторборатные соли обладают низкой гидролитической устойчивостью в щелочных средах, если они не стабилизированы подходящими заместителями. Известно, что при  $\text{pH}=7$  и при достаточном разбавлении соли  $[^{18}\text{F}]$ -арилтрифторборатов подвергаются необратимому сольволизу. В ходе этого процесса соли  $[^{18}\text{F}]$ -арилтрифторборатов гидролизуются до арилбороновой кислоты и  $[^{18}\text{F}]$ -фторид-аниона (однако боратные соли, стабилизированные *трет*-бутильными заместителями, гидролитически стабильны). Высвобождение свободного  $[^{18}\text{F}]$ -фторида особенно вредно для ПЭТ-визуализации, поскольку  $[^{18}\text{F}]$ -фторид накапливается в костях и мешает количественной оценке изображений. [97]

К методам радиофторирования можно также добавить метод фторирования кремнийсодержащих прекурсоров. Ввиду высокой энергии связи

Si-F (567 кДж/моль против 514 кДж/моль для связи C-F) и результатов, полученных Витмором с соавторами [98], уверенно стала формироваться концепция использования фторидного замещения в кремнии для введения в биомолекулы фтора-18. Общая схема процесса введения фтора-18 представлена на схеме 1.23. В качестве линкеров в таких молекулах выступают арильные или алкильные фрагменты полипептидов или других биологически активных веществ [99].

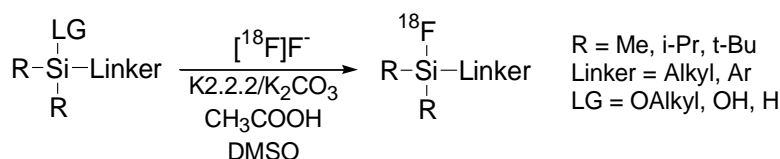


Схема 1.23 – Общая схема радиофторирования для получения кремнийсодержащих строительных блоков

Когда фторирование на более поздней стадии невозможно, удобно применить подход в синтезе, включающий использование уже фторированных строительных блоков или, в случае химии ПЭТ, ранее фторированной части молекулы. Например, реакция гликозилирования используется для получения некоторых фторированных нуклеозидов, которая состоит из реакции между уже фторированными нуклеиновыми основаниями и фрагментами сахара [99]. Данный подход используется для получения 2'-β-фторнуклеозидов. Полностью защищенный сахар сначала бромруют с образованием 1-α-гликозила бромида, β-нуклеозид обычно является наиболее предпочтительным продуктом этой реакции, как сообщают авторы, при синтезе противоопухолевого средства Клофарабина (схема 1.24) [100].

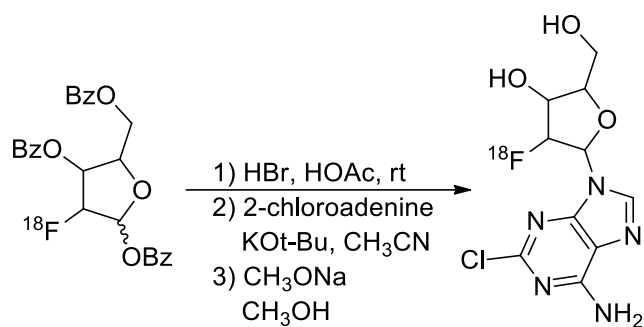


Схема 1.24 – Схема синтеза Клофарабина

Одним из первых репортерных генов, предложенных для неинвазивной радионуклидной визуализации, был ген тимидинкиназы вируса простого герпеса 1-го типа Шинази с соавторами синтезировали [ $^{18}\text{F}$ ]-FIAU, а также предложили способ введения фтора в молекулу (схема 1.25) [101, 93].

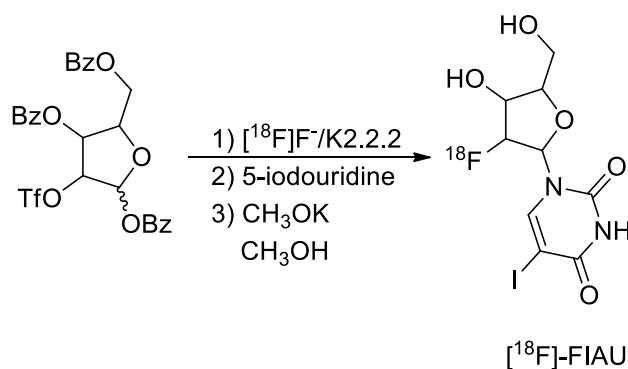


Схема 1.25 – Схема синтеза [ $^{18}\text{F}$ ]-FIAU

Таким образом, методы фторирования изучаются по всему миру, их большое количество, они разные по своей продолжительности, по механизму органического синтеза, а также по своему радиохимическому выходу. Однако большинство современных ПЭТ центров оборудованы под метод нуклеофильного фторирования для изготовления  $^{18}\text{F}$ -фторсодержащих РФЛП.

#### 1.4.4 Автоматизация радиохимического синтеза

Как уже было рассмотрено выше основная масса исследований в России приходится на ФДГ, поэтому большое внимание так же уделяется разработке новых радиохимических технологий синтеза различных классов химических

предшественников для создания новых РФЛП. В данных условиях возникает еще одна важная задача – автоматизация спланированного радиосинтеза [104-106].

В современных ПЭТ центрах автоматизированные системы синтеза можно разделить на две категории [105]. Кассетные модули синтеза (Synthera IBA, рисунок 1.2 а) – в данных машинах радиосинтез проводят на одноразовых сменных кассетах. Плюсами кассетного синтеза являются простота воспроизведения процесса, высокая величина радиохимических выходов и возможность проведения повторного синтеза благодаря низкой остаточной активности в модуле синтеза, так как отработанная активная кассета попадает в радиационно-защитный бокс, предназначенный для радиоактивных отходов. По этой причине кассетный синтез широко используется в рутинных исследованиях в ПЭТ центрах, ориентированных на большой поток пациентов. Минусами кассетных синтезов является высокая стоимость кассет и ограниченный производителем ряд синтезируемых РФЛП [107-109].

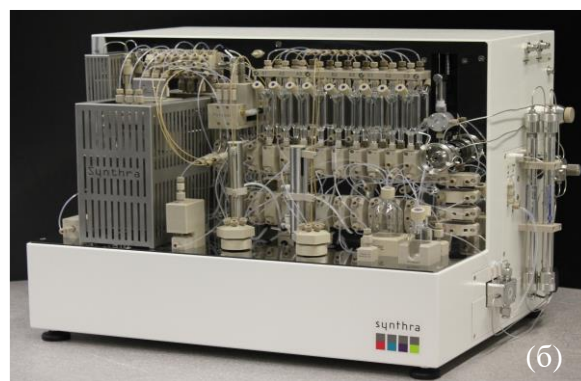
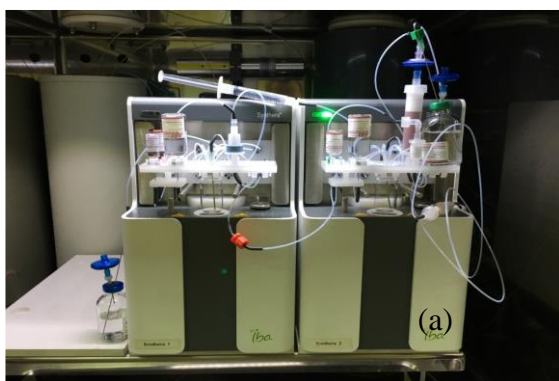


Рисунок 1.2 – Модули синтеза РФЛП (IBA (а) и Synthra (б))

Стационарные (не кассетные) модули синтеза (Synthra, рисунок 1.2 б) – это машины, в которых конфигурация вентиля и соединений трубопроводов моделируется под необходимую методику синтеза. Данный вид модулей синтеза больше подходит для изготовления более специфических РФЛП и дает возможность автоматизации многостадийных процессов, тем самым позволяет уменьшить себестоимость и расширить спектр синтезируемых РФЛП [109-112].



Автоматизация технологических операций позволяет осуществлять процессы быстро, с дистанционным управлением и сводит до минимума контакт персонала с источниками ионизирующего излучения (ИИИ). В модуле синтеза Synthra все функциональные единицы (нагреватели, реакторы, экстракторы, микроколоники, фильтры и др.) связаны между собой единой герметичной коммуникационной системой, а транспортировка реагентов осуществляется путем их «передавливания» инертными газами, а именно ультрачистым гелием. Оператор имеет возможность автоматически проводить подготовительные операции, отслеживать параметры системы и прекращать процесс при необходимости. Имеется возможность корректировки параметров (давления, температуры и т.д.) с целью оптимизации процесса. Такая организация процесса гарантирует высокую воспроизводимость результатов синтеза при минимальном участии в них персонала. Неоспоримым достоинством модуля Synthra RN Plus является его конструкция, то есть возможность осуществлять модификацию комплектации модуля под необходимые параметры синтеза РФЛП. Сочетание компьютерного управления и прецизионной механики делает роботизированные машины практически идеальным инструментом для разработки методов синтеза новых РФЛП. [113-115]

Процесс создания радиофармацевтических лекарственных препаратов включает в себя комплексную задачу, а именно модификацию оборудования, создание алгоритмов в программном обеспечении модуля синтеза, подбор оптимальных параметров синтеза РФЛП, а также поиск химических предшественников. И как показывает литературный обзор, несмотря на широкий арсенал проведенных исследований по всему миру, разработка методов синтеза и поиск новых структур для создания новых таргетных РФЛП остаётся актуальной задачей.

Данная работа осуществлялась на базе Циклотронно-радиохимического комплекса центра ПЭТ ФСНКЦ ФМБА России, который оснащен полной

линейкой современного оборудования, предназначенного для изготовления и проведения контроля качества РФЛП.

## **ГЛАВА 2. Исследовательская часть. Разработка технологии получения химических предшественников для производства фтор-18 радиофармацевтических лекарственных препаратов**

### **2.1 Разработка технологии получения простетических групп на основе эфиров ω-иодалифатических карбоновых кислот**

ω-<sup>18</sup>F-фторсодержащие сложные эфиры и аналогичные карбоновые кислоты являются чрезвычайно важными ПЭТ-трейсерами, которые могут быть использованы для непрямого введения фтора-18 в целевые биомолекулы, такие как пептиды и белки [116]. Поиск эффективных протоколов радиофторирования с целью получения [<sup>18</sup>F]-фторалифатических карбоновых кислот с использованием легкодоступных прекурсоров является важной задачей. В этой связи предлагается радиофторирование эфиров иодалифатических карбоновых кислот и демонстрируется возможность активации [<sup>18</sup>F]-фторалифатических карбоновых кислот в виде сукцинимидных эфиров (эфиры NHS), пригодных для последующего радиофторирования белковых молекул, для создания тропных РФЛП .

Совместно с Ларькиной М.С. (Сибирский государственный медицинский университет) с соавторами разработана технология фторирования ω-иодалифатических карбоновых кислот и их эфиров нерадиоактивным фтором=19 [116]. В качестве источника [<sup>19</sup>F]F<sup>-</sup> использовались фторид тетрабутиламмония и фторид калия. Установлено, что реакция фторирования метил-6-иодгексаноата в среде безводного ацетонитрила протекает полностью за 20 минут, причем на долю основного продукта реакции, в соответствии с результатами хромато-масс-спектрометрии, приходится не менее 95% (схема 2.1).

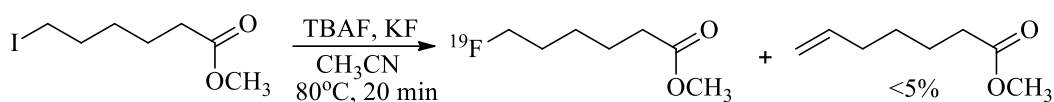


Схема 2.1 – Схема синтеза метил-6-фторгексаноата

Успешно проведенные модельные синтезы на основе фтора-19 послужили основанием для переноса технологии на радиосинтезы с использованием фтора-18. Однако ввиду особенностей  $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ , таких как необходимость наличия специфической материально-технической базы для наработки фтора-18, а также наличие концентрационных пределов при получении  $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ , вызванных радиоактивным распадом, полный перенос методики фторирования является лимитирующей стадией в разработке технологии радиофторирования.

На этом основании в главе 2 исследуются подходы к оптимизации методики синтеза  $\omega$ - $[^{18}\text{F}]$ -фторалифатических карбоновых кислот и их эфиров из иодсодержащих прекурсоров.

Все условия радиофторирования в главе 2, основываясь на проведенных предварительных модельных синтезах с нерадиоактивным фтором, подобраны с использованием метил 6-иодгексаноата (**1a**) в качестве модельной молекулы с получением в результате синтеза метил 6- $[^{18}\text{F}]$ -фторгексаноата (**2a**) (схема 2.2). На основании установленных параметров синтеза проведено радиофторирование ряда эфиров  $\omega$ -иодалифатических карбоновых кислот.

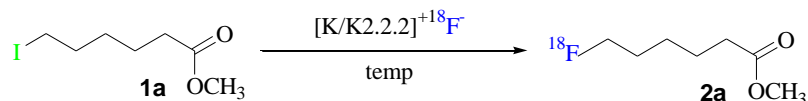


Схема 2.2 – Схема синтеза метил 6- $[^{18}\text{F}]$ -фторгексаноата

### 2.1.1 Модификация оборудования для проведения радиофторирования эфиров $\omega$ -иодалифатических карбоновых кислот

В модуле синтеза все функциональные единицы (нагреватели, реакторы, экстракторы, микроколонки, фильтры и др.) связаны между собой единой герметичной коммуникационной системой, а транспортировка реагентов осуществляется путем их «передавливания» ультрачистым гелием. Для проведения радиофторирования нами была проведена модификация модуля синтеза Synthra RN Plus, выстроена последовательная замкнутая цепь из необходимых виал, реакционных сосудов и трубок. Модуль синтеза Synthra RN Plus представлен на рисунке 2.1.

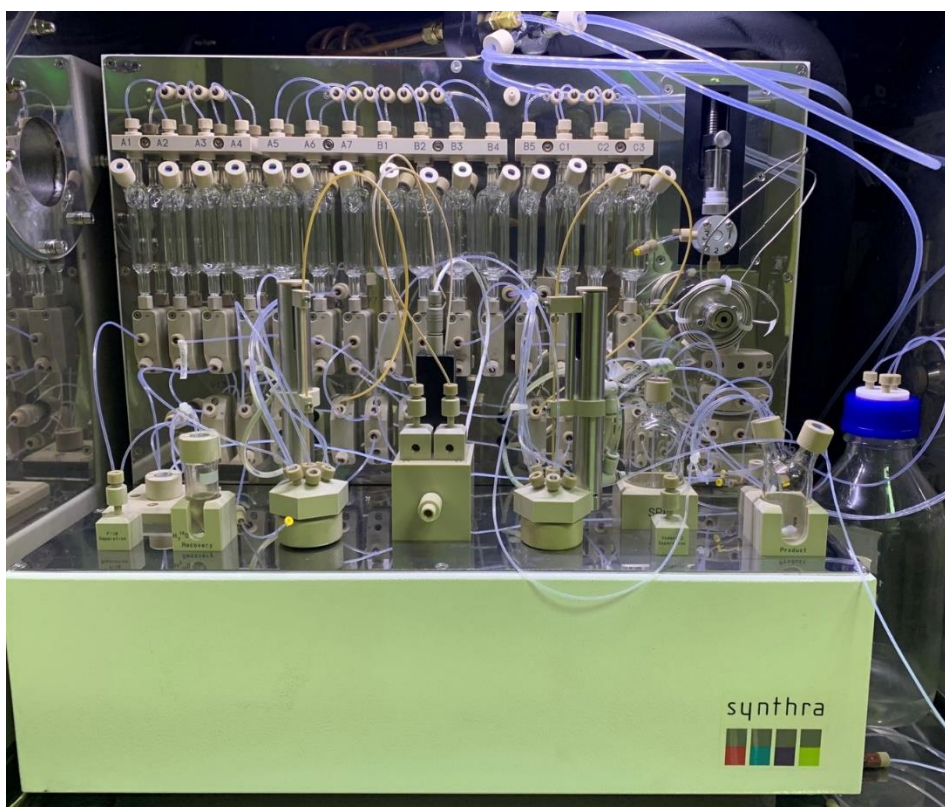


Рисунок 2.1 - Модуль синтеза Synthra RN Plus

Для программной реализации, разработанной ранее схемы синтеза, был написан алгоритмический скрипт синтеза с использованием программного обеспечения SynthraView. Схема автоматизированного программного управления модуля синтеза до модификации представлена на рисунке 2.2.

После разработки нашей схемы синтеза, программирование в SynthraView заключается в формировании командных строк, последовательно следующих одна за другой и состоящих из указаний элементов управления, их функций и параметров.

В качестве элементов управления используются указатели на физическое оборудование, установленное в модуле синтеза. Это, например, перепускные клапаны (V1-V45), насосы, нагреватели, термодатчики, измерители давления, ВЭЖХ-модули, мешалки, источники питания, счетчики радиоактивности и т.д.

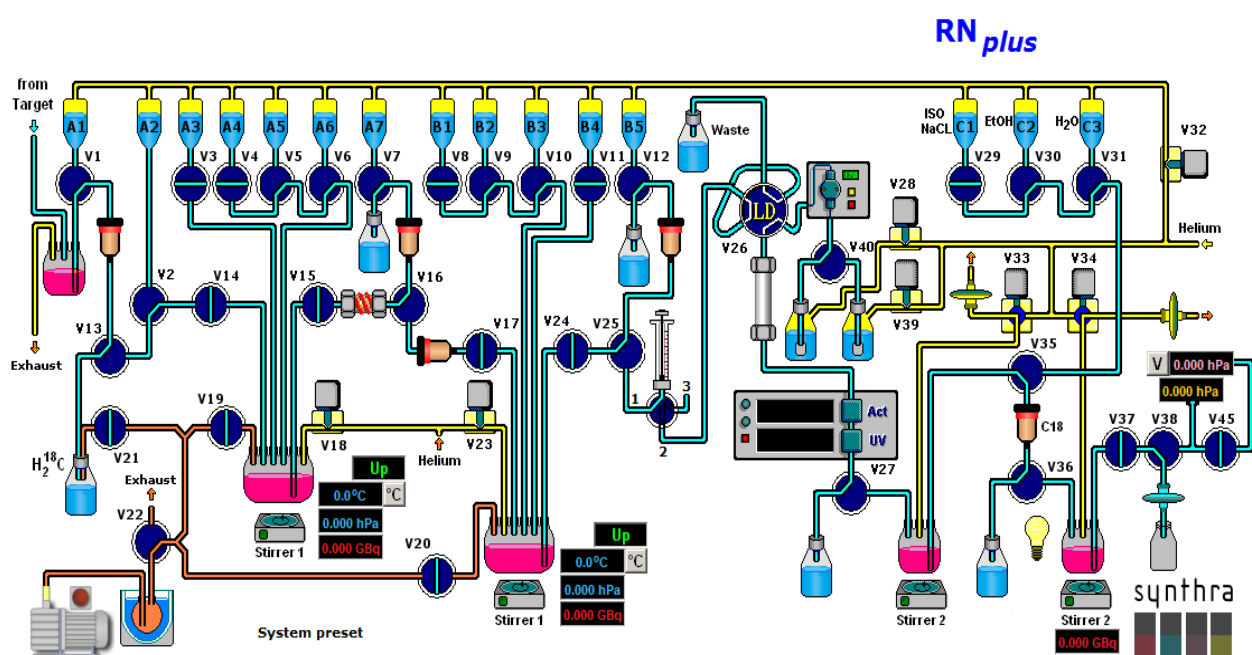
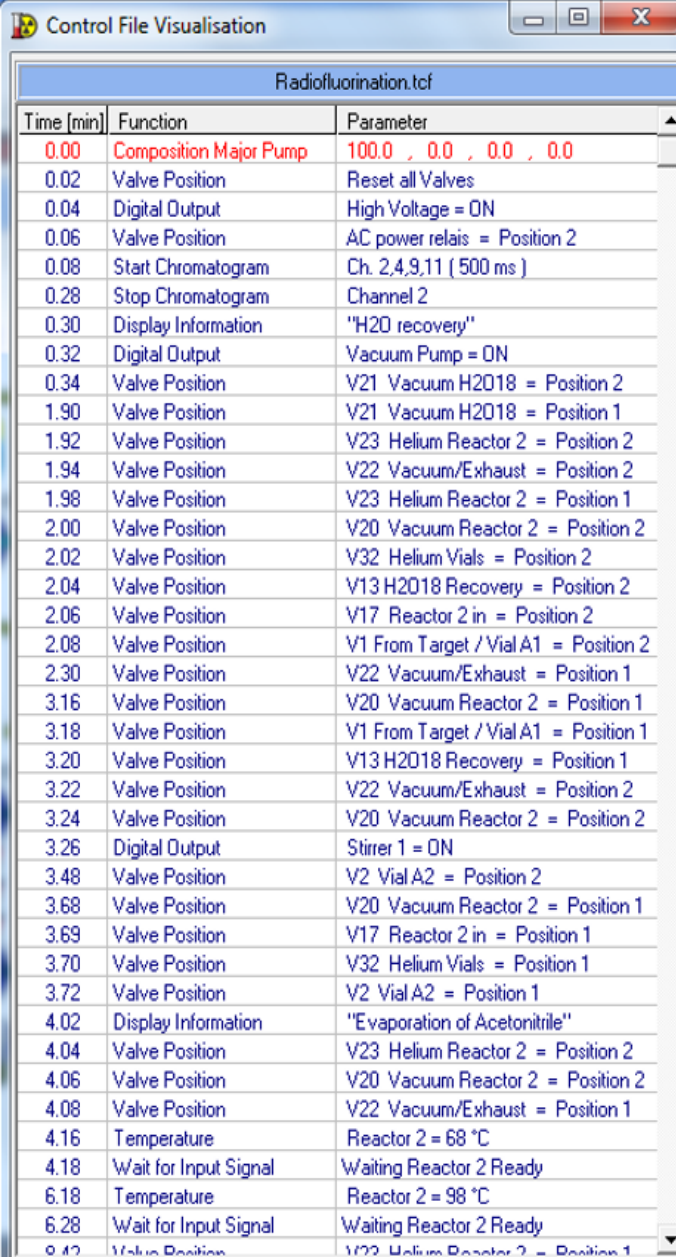


Рисунок 2.2 – Схема модуля синтеза, где A1-A7, B1-B5, C1-C3 – виалы; V1-V45 – клапаны; Reaction vessel (Stirrer 1, 2) – магнитные мешалки.

Нами задана определенная очередность переключения клапанов (V1-V45) и шагов в исполняемой программе синтеза, в которой также стало возможным варьировать температурные режимы, а также длительность каждого из этапов синтеза. Так, в адаптированной схеме синтеза виала A1 заполняется раствором криптофика 222, виала B1 – непосредственно эфиром  $\omega$ -иодалифатической кислоты, виала B2 заполняется безводным ацетонитрилом, а виалы B3 и B4 – стерильной водой для инъекций.

После формирования списка командных строк с необходимыми элементами управления, их функциями и параметрами, программной средой создается файл (скрипт) с расширением \*.tcf в рабочей папке программы. Созданный скрипт использован нами для проведения синтезов РФЛП, а также может быть скорректирован и перезаписан при необходимости.

Список шагов, которые мы предлагаем, выполняется в полученном скрипте (рисунок 2.3).



Radiofluorination.tcf		
Time [min]	Function	Parameter
0.00	Composition Major Pump	100.0 , 0.0 , 0.0 , 0.0
0.02	Valve Position	Reset all Valves
0.04	Digital Output	High Voltage = ON
0.06	Valve Position	AC power relais = Position 2
0.08	Start Chromatogram	Ch. 2,4,9,11 ( 500 ms )
0.28	Stop Chromatogram	Channel 2
0.30	Display Information	"H2O recovery"
0.32	Digital Output	Vacuum Pump = ON
0.34	Valve Position	V21 Vacuum H2O18 = Position 2
1.90	Valve Position	V21 Vacuum H2O18 = Position 1
1.92	Valve Position	V23 Helium Reactor 2 = Position 2
1.94	Valve Position	V22 Vacuum/Exhaust = Position 2
1.98	Valve Position	V23 Helium Reactor 2 = Position 1
2.00	Valve Position	V20 Vacuum Reactor 2 = Position 2
2.02	Valve Position	V32 Helium Vials = Position 2
2.04	Valve Position	V13 H2O18 Recovery = Position 2
2.06	Valve Position	V17 Reactor 2 in = Position 2
2.08	Valve Position	V1 From Target / Vial A1 = Position 2
2.30	Valve Position	V22 Vacuum/Exhaust = Position 1
3.16	Valve Position	V20 Vacuum Reactor 2 = Position 1
3.18	Valve Position	V1 From Target / Vial A1 = Position 1
3.20	Valve Position	V13 H2O18 Recovery = Position 1
3.22	Valve Position	V22 Vacuum/Exhaust = Position 2
3.24	Valve Position	V20 Vacuum Reactor 2 = Position 2
3.26	Digital Output	Stirrer 1 = ON
3.48	Valve Position	V2 Vial A2 = Position 2
3.68	Valve Position	V20 Vacuum Reactor 2 = Position 1
3.69	Valve Position	V17 Reactor 2 in = Position 1
3.70	Valve Position	V32 Helium Vials = Position 1
3.72	Valve Position	V2 Vial A2 = Position 1
4.02	Display Information	"Evaporation of Acetonitrile"
4.04	Valve Position	V23 Helium Reactor 2 = Position 2
4.06	Valve Position	V20 Vacuum Reactor 2 = Position 2
4.08	Valve Position	V22 Vacuum/Exhaust = Position 1
4.16	Temperature	Reactor 2 = 68 °C
4.18	Wait for Input Signal	Waiting Reactor 2 Ready
6.18	Temperature	Reactor 2 = 98 °C
6.28	Wait for Input Signal	Waiting Reactor 2 Ready
9.12	Valve Position	V22 Helium Reactor 2 = Position 1

Рисунок 2.3 – Адаптированная рабочая среда SynthraView

Как только наработанный на циклотроне «Cyclone 18/9 ST» ИВА радионуклид фтор-18 поступает в радиохимическую лабораторию в автоматизированный модуль синтеза Synthra RN Plus, находящийся в защитном боксе BBS1-SY, начинает работать программное обеспечение модуля синтеза (рисунок 2.4), согласно загруженному скрипту для синтеза. Подаются команды на все элементы управления для установки их в требуемое инициальное состояние.

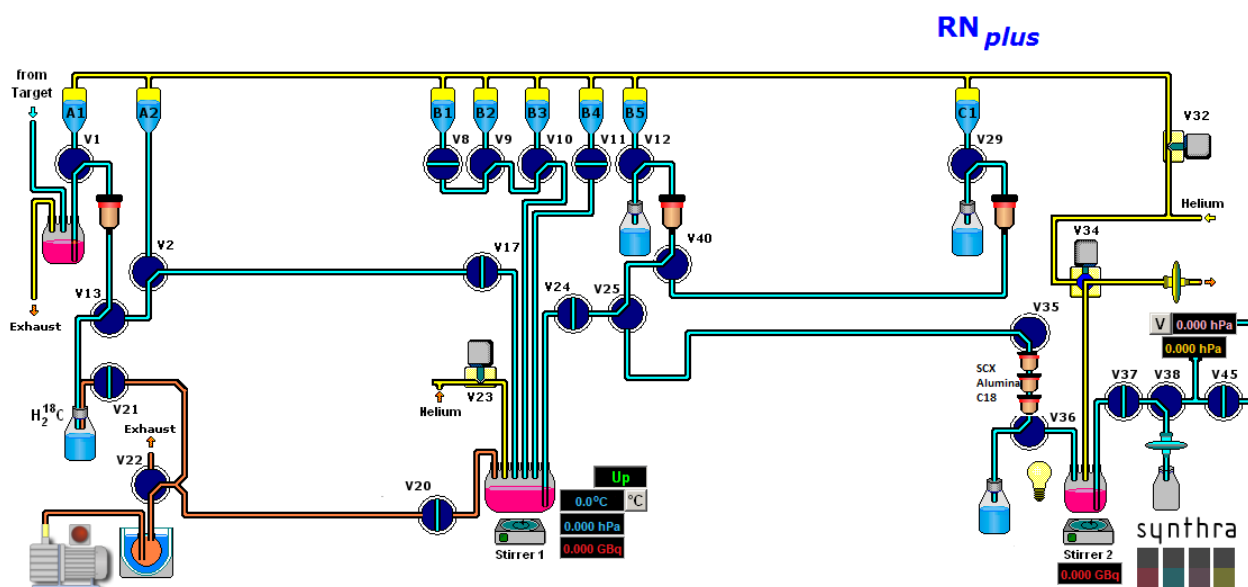


Рисунок 2.4 – Схема модуля синтеза после модификации, где A1-A2, B1-B5, C1 – виалы; V1-V45 – клапаны; Reaction vessel (Stirrer 1, 2) – реакционные сосуды с магнитными мешалками.

Процесс проходит при визуальном контроле по монитору компьютера, без непосредственного контакта технолога с радиоактивными материалами.

### 2.1.2 Подбор оптимального растворителя для радиофторирования эфиров $\omega$ -иодалифатических карбоновых кислот

На эффективность радиосинтеза  $\omega$ -[ $^{18}\text{F}$ ]-фторсодержащих сложных эфиров из эфиров  $\omega$ -иодалифатических карбоновых кислот (схема 2.3) весомое влияние оказывает растворитель.



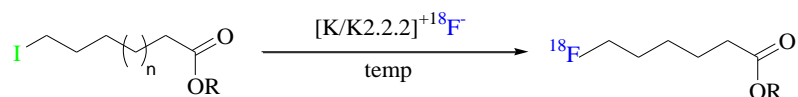


Схема 2.3 – Общая схема синтеза  $\omega$ - $[^{18}\text{F}]$ -фторсодержащих сложных эфиров

Нами был проведен подбор оптимальных растворителей для получения эфиров  $\omega$ -иодалифатических карбоновых кислот, прекурсоров для синтеза эфиров  $\omega$ - $[^{18}\text{F}]$ -фторалифатических карбоновых кислот. Тем не менее, требования, применяемые к растворителям в непосредственно реакциях нуклеофильного замещения весьма классические. Фокусируясь на том, что целевым процессом получения эфиров  $\omega$ - $[^{18}\text{F}]$ -фторалифатических карбоновых кислот является реакция бимолекулярного нуклеофильного замещения, где в качестве нуклеофила выступает активная частица  $^{18}\text{F}^-$  (высокая нуклеофильность достигается за счет связи с межфазным катализатором – криптофикса 222), разумно предположить, что растворитель не должен быть протонным, но в то же время иметь высокую полярность.

В качестве подходящих растворителей выбраны диметилсульфоксид (ДМСО), ацетонитрил.

Первоначально оценивалась растворимость прекурсора, метил-6-иодгексаноата (**1a**), в указанных растворителях. Так, без нагревания и в течение незначительного времени 1 мг прекурсора растворяется в 1 мл растворителя.

Затем, используя все предложенные выше растворители, проводили полный синтез метил 6- $[^{18}\text{F}]$ -фторгексаноата (**2a**) (при  $t = 80\text{ }^\circ\text{C}$  и времени синтеза 15 минут). Результаты радиофторирования приведены в таблице 2.1. В качестве величины, характеризующей успешность синтеза, использовался радиохимический выход (РХВ). Все статистические данные получены в трех параллельных экспериментах.

Таблица 2.1 – Результаты радиофторирования метил-6-иодгексаноата (**1a**) в разных растворителях

Растворитель	РХВ, %
Диметилсульфоксид	52,2±0,5
Ацетонитрил	65,0±1,4

Из полученных данных видно, что лучшим растворителем для проведения радиофторирования является ацетонитрил.

### 2.1.3 Подбор оптимальной температуры и времени радиофторирования

Температура и длительность синтеза – одни из важнейших параметров, влияющие не только на выход целевого продукта, но и на его устойчивость. Для установления оптимальных условий синтеза метил-6-[<sup>18</sup>F]-фторгексаноата (**2a**) проводили при температурах 40-90°C и длительности стадии радиофторирования от 2 до 30 минут. Результаты влияния температуры и времени процесса радиофторирования на РХВ метил-6-[<sup>18</sup>F]-фторгексаноата (**2a**) приведены на рисунках 2.5 и 2.6 соответственно. Все статистические данные получены в трех параллельных экспериментах.

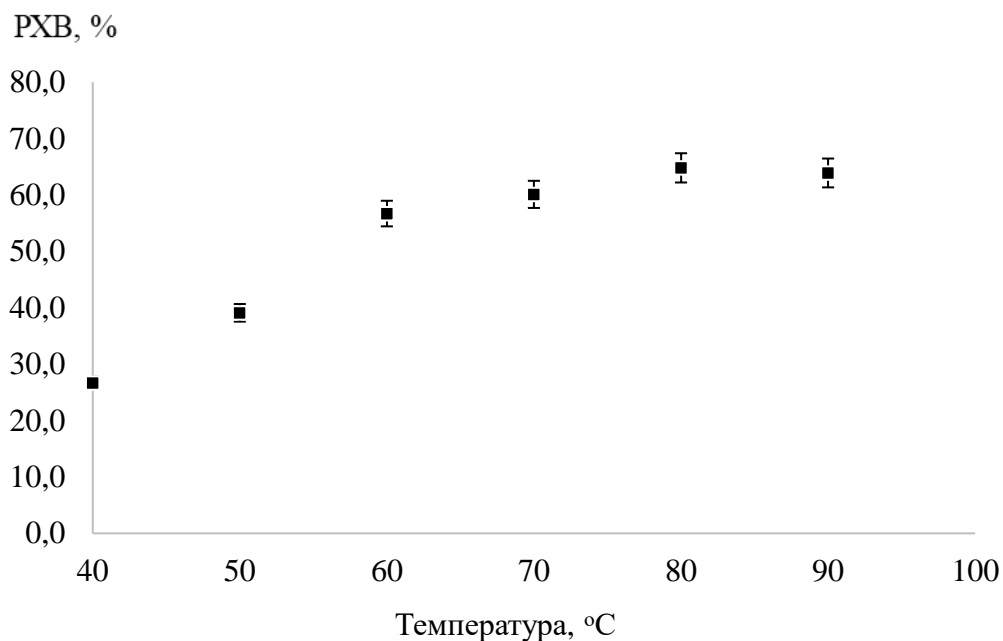


Рисунок 2.5 – Влияние температуры процесса на РХВ метил-6-[<sup>18</sup>F]-фторгексаноата (2a) при длительности радиофторирования 15 минут

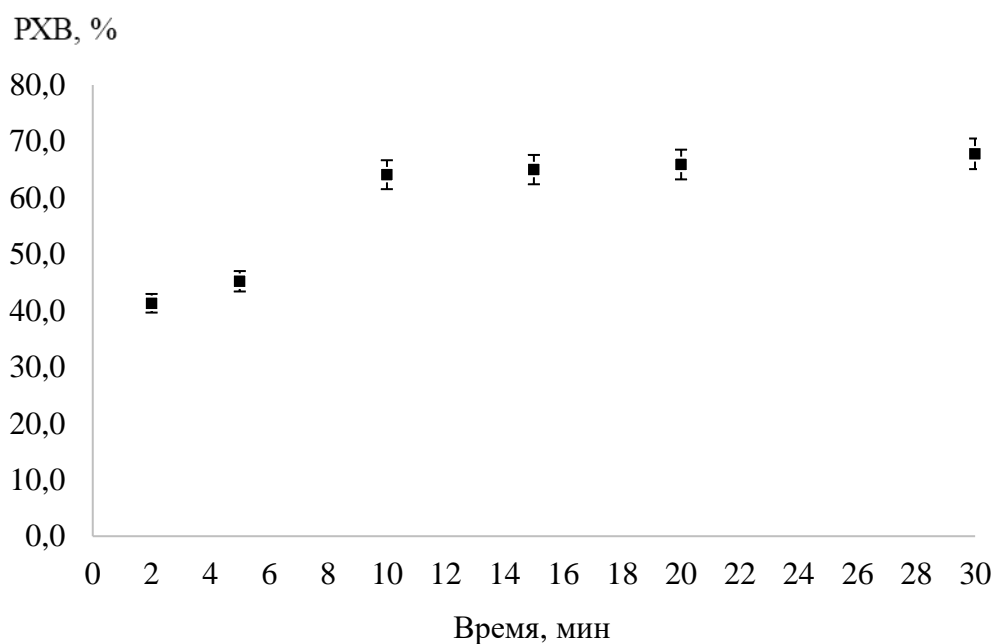


Рисунок 2.6 – Влияние времени радиофторирования на РХВ метил-6-[<sup>18</sup>F]-фторгексаноата (2a) при температуре синтеза 80 °C

В соответствии с результатами оптимальными параметрами выбраны температура и время радиофторирования, которые составили 80°C и 10 минут соответственно. Выбор указанных параметров обусловлен высоким значением РХВ, а также экспрессностью процесса, благодаря чему становится возможным полноценное исследование продуктов реакции, которое в основном лимитируется периодом полураспада фтора-18.

#### 2.1.4 Подбор технологии очистки

Для очистки полученного метил 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексаноата (**2a**), учитывая липофильные свойства продуктов, нами был подобран картридж Sep-Pak C18, превосходящий по эффективности картриджи Sep-Pak Alumina-N и SCX.

Целевой продукт сохраняется в картридже после пропускания реакционной смеси и промывки водой, а затем удаляется элюированием 2 мл ацетонитрила. Радиотонкослойная хроматограмма смеси продуктов без очистки представлена рисунках 2.7 и 2.8.

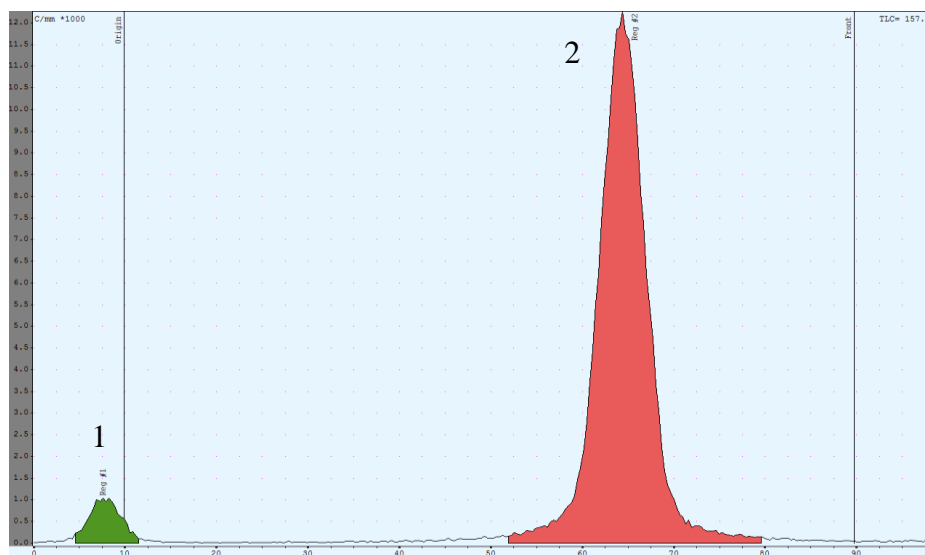


Рисунок 2.7 – Радиотонкослойная хроматограмма метил-6-[<sup>18</sup>F]-фторгексаноата (**2a**) (CH<sub>3</sub>CN – H<sub>2</sub>O (95:5)) без очистки (1 пик – [K/K2.2.2]<sup>+18</sup>F<sup>-</sup>, 2 пик – метил 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексаноат (**2a**))

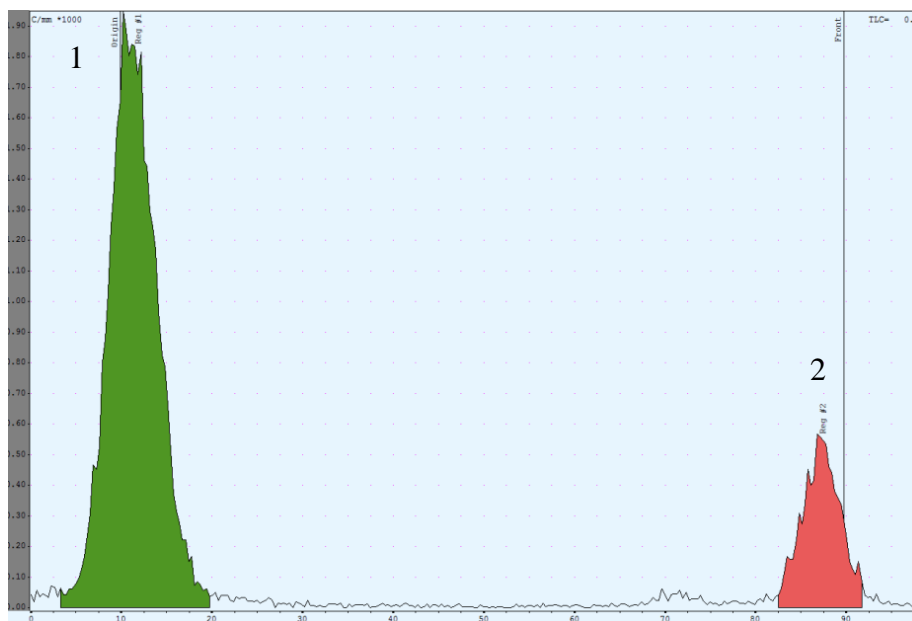


Рисунок 2.8 – Радиотонкослойная хроматограмма метил-6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексаноата (**2a**) (гексан – этилацетат (1:1)) без очистки (1 пик – 6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексановая кислота и  $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^-$ , 2 пик – метил 6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексаноат (**2a**))

Для достижения радиохимической чистоты выше 95% требуется удаление непрореагировавших водорастворимых соединений фтора-18 (6-[ $^{18}\text{F}$ ]фторгексановой кислоты и  $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^-$ ). Так, нами установлено, что промывка не менее чем 40 мл воды достаточна для достижения требуемой чистоты целевого продукта (на основании сравнения хроматограмм в двух системах растворителей доля 6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексановой кислоты (**2h**) не превышает 2%) (рисунки 2.9 и 2.10).

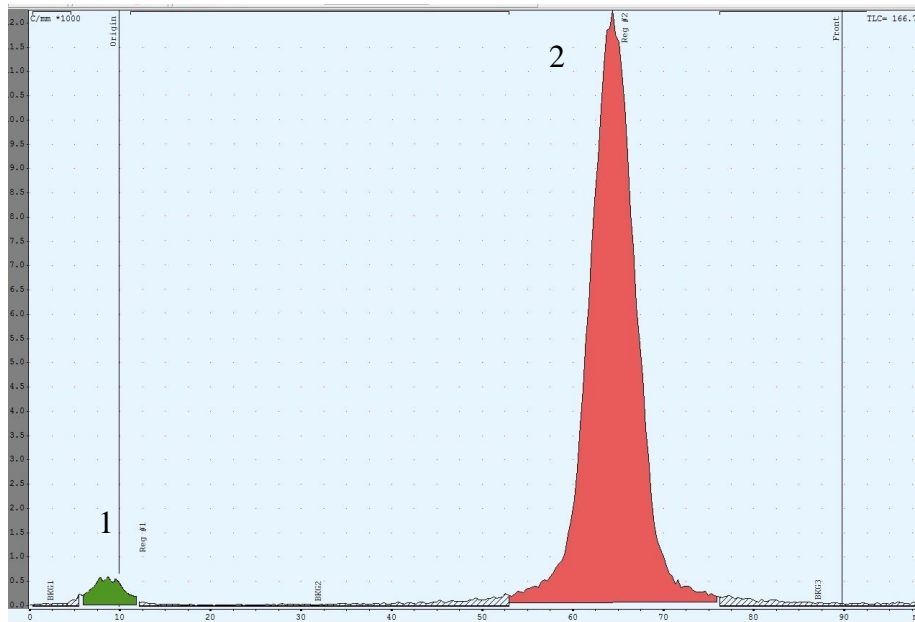


Рисунок 2.9 – Радиотонкослойная хроматограмма метил 6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексаноата (**2a**) ( $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$  (95:5)) после очистки (1 пик –  $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{18}\text{F}^-$ , 2 пик – метил 6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексаноат (**2a**))

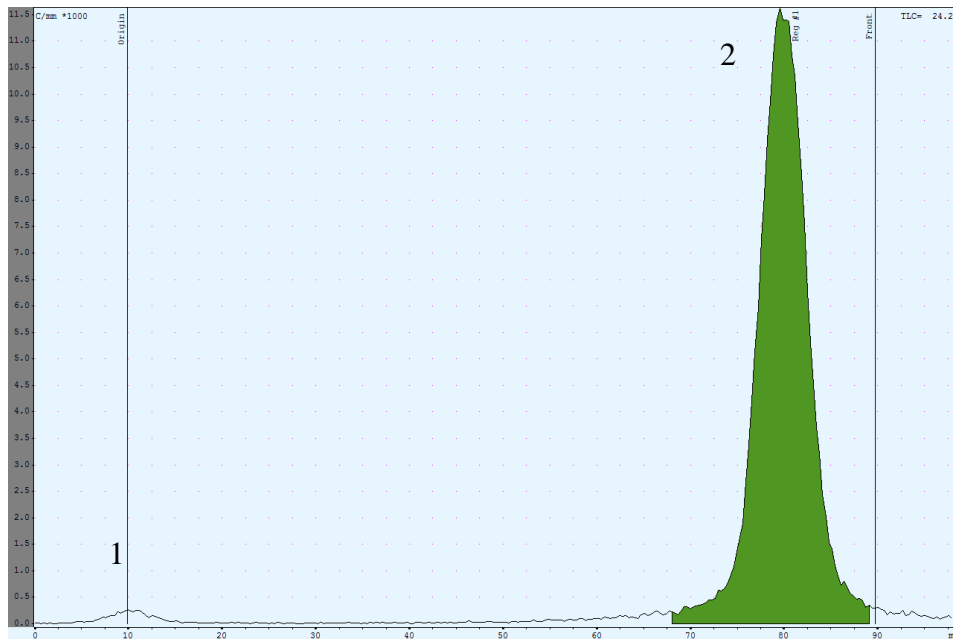


Рисунок 2.10 – Радиотонкослойная хроматограмма метил 6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексаноата (**2a**) (гексан – этилацетат (1:1)) после очистки (1 пик – 6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексановая кислота (**2h**) и  $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{18}\text{F}^-$ , 2 пик – метил 6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексаноат (**2a**))

Следует отметить, что продукт не обесцвечивает раствор  $\text{Br}_2$  в  $\text{CCl}_4$ , что свидетельствует об отсутствии значимых количеств побочных продуктов элиминирования в условиях реакции радиофторирования.

### **2.1.5 Контроль качества. Определение радиохимической чистоты эфиров $\omega$ - $^{18}\text{F}$ -фторалифатических карбоновых кислот**

Для того чтобы удостовериться в безопасности полученных радиофармацевтических лекарственных препаратов необходимо осуществлять контроль качества как промежуточных веществ, так и целевых продуктов радиосинтеза. Для этой цели создаются или адаптируются уже существующие методики и протоколы анализа РФЛП.

На сегодняшний день для исследования широкого спектра органических молекул применяют экспрессные и прецизионные методы анализа, среди которых различные виды хроматографий: ТСХ, ГХ, ВЭЖХ и др., а также спектроскопия ЯМР, спектроскопия в УФ- и ИК-областях [117-119].

Для анализа же органических молекул, меченных радионуклидами, применение классических методов исследования затруднено. Решением такой проблемы является использование указанных выше методов вкупе со специальными приставками-радиодетекторами. Однако существующие на сегодняшний день приставки для ВЭЖХ и ГХ позволяют проводить анализ только наиболее используемых в практике РФЛП, к примеру,  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{18}\text{F}$ -холин,  $^{11}\text{C}$ -метионин и др. Это обусловлено специфичностью колонки к определяемым веществам и особенностям анализа, что исключает возможность исследования экспериментальных молекул. Более того, в соответствии с Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ 99/2009) [120] запрещается транспортирование источников ионизирующего излучения без специальной лицензии, в которую не входят экспериментальные радиотрейсеры, что исключает возможность использования типичных для органических молекул методов анализа. Таким образом, методы контроля качества экспериментальных молекул, меченных

радионуклидами, весьма ограничены. Чаще всего для данной цели применяются гамма-спектроскопия (для определения энергии  $\gamma$ -квантов, что подтверждает лишь факт наличия в исследуемом образце радионуклида, эмитирующего фотон нужной энергии) и радиотонкослойная хроматография (радио-ТСХ) (позволяющая разделить продукты реакции от непрореагировавших веществ, а также установить их содержащиеся в исследуемом образце).

Основной показатель качества любого вещества, полученного в результате радиосинтеза, – это его радиохимическая чистота. Радиохимическая чистота есть отношение активности радионуклида, присутствующего в препарате в стабильной химической форме основного вещества, к общей активности радионуклида в этом препарате, выраженное в процентах. То есть это содержание нужного меченого соединения, которое определяет требуемую фармакокинетику препарата, достоверность получаемой информации и диагностическую эффективность, а также безопасность (то есть отсутствие нежелательной аккумуляции радионуклида в интактных органах, что связано с необоснованными лучевыми нагрузками). Для определения РХЧ чаще всего используют радио-ТСХ [121].

Радио-ТСХ оказывается идеально подходящим методом для анализа полученных нами эфиров  $\omega$ - $[^{18}\text{F}]$ -фторалифатических карбоновых кислот.

Методику тонкослойного хроматографирования подобрали следующую: для ТСХ применяли два элюента – ацетонитрил-вода (95:5) и гексан-этилацетат (1:1). На пластинку для ТСХ с тонким слоем силикагеля размером 20x100 мм, отступив от одного из краев на 10 мм (линия старта), капилляром нанесли небольшую каплю препарата (1 – 5 мкл). После высушивания пятна на воздухе пластинки поместили в камеру для ТСХ, где аналит взаимодействовал с восходящим потоком элюента. Когда фронт растворителя приблизился к другому концу пластинки, ее вынули и высушили на воздухе.

При использовании для радиохроматографирования системы ацетонитрил-вода (95:5) на линии старта остаются водорастворимые



соединения, в частности,  $[K/K2.2.2]^{+18F^-}$ . Вместе с фронтом подвижной фазы продвигается  $[^{18}F]$ -фторированный сложный эфир и другие потенциально возможные фторированные органические продукты.

Радиотонкослойная хроматограмма метил 6- $[^{18}F]$ -фторгексаноата (**2a**) в среде ацетонитрил-вода (95:5) представлена на рисунке 2.11.

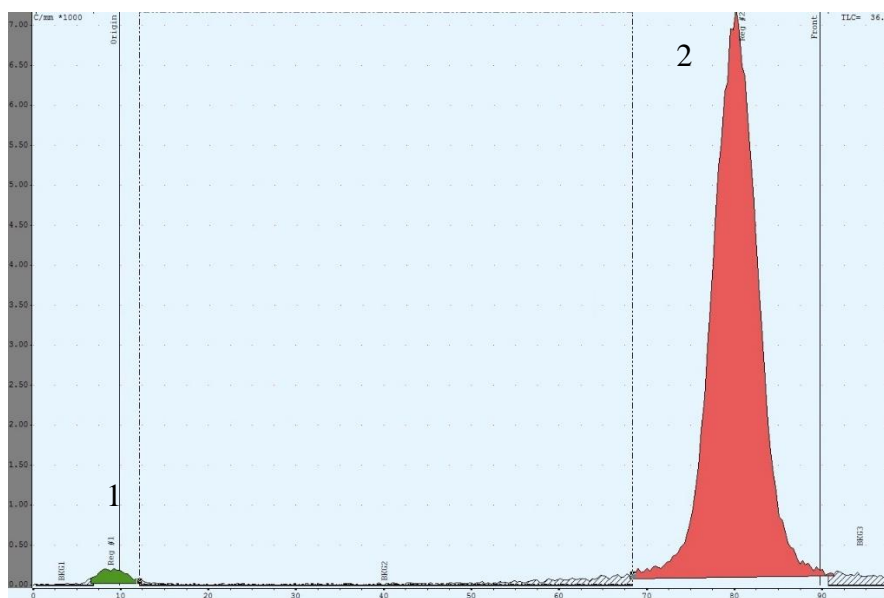


Рисунок 2.11 – Радиотонкослойная хроматограмма метил 6- $[^{18}F]$ -фторгексаноата (**2a**) ( $CH_3CN - H_2O$  (95:5))

(1 пик –  $[K/K2.2.2]^{+18F^-}$ , 2 пик – метил 6- $[^{18}F]$ -фторгексаноат (**2a**))

РХЧ = 98,4 %

При использовании же системы гексан-этилацетат (1:1) на линии старта остаются органические побочные продукты, в частности,  $[^{18}F]$ -фторсодержащие карбоновые кислоты, и  $[K/K2.2.2]^{+18F^-}$ , а на линии финиша – целевой  $[^{18}F]$ -фторсодержащий сложный эфир.

Радиотонкослойная хроматограмма метил 6- $[^{18}F]$ -фторгексаноата (**2a**) в среде гексан-этилацетат (1:1) представлена на рисунке 2.12.

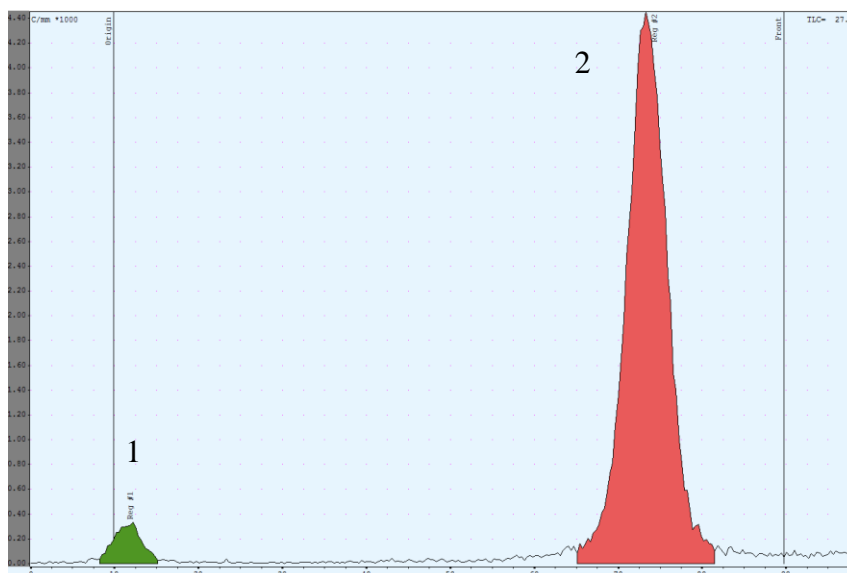


Рисунок 2.12 – Радиотонкослойная хроматограмма метил-6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексаноата (**2a**) (гексан – этилацетат (1:1))  
 (1 пик – 6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексановая кислота (**2h**), 2 пик – метил 6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексаноат (**2a**))  
 РХЧ = 98,2 %

Как правило, радиохимическая чистота анализируемого вещества не должна быть менее 95,0 %, однако для подобных систем мы закладываем величину не менее 90,0 % ввиду отработки методики.

### 2.1.6 Радиофторирование гомологичных эфиров $\omega$ -иодалифатических карбоновых кислот

На основании подобранных оптимальных условий синтеза проведено радиофторирование ряда гомологичных эфиров  $\omega$ -иодалифатических карбоновых кислот (схема 2.4). Для каждого из них определены РХВ и РХЧ. Результаты представлены в таблице 2.2.

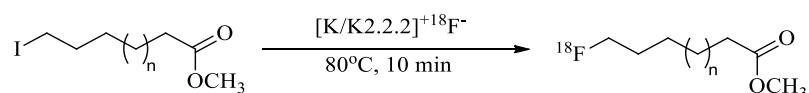
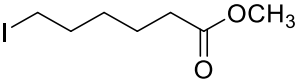
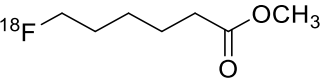
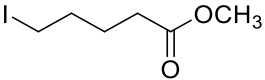
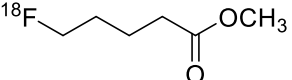
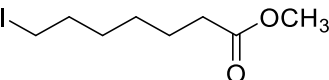
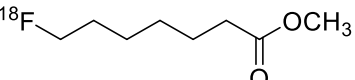
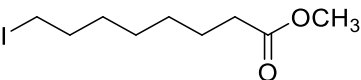
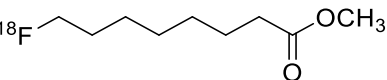
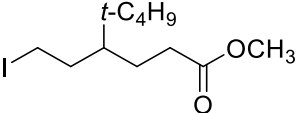
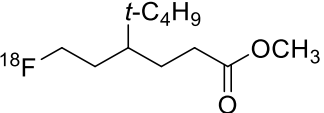
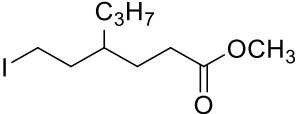
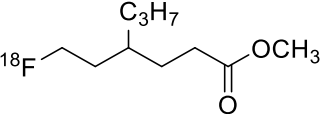
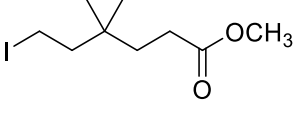
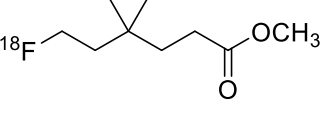


Схема 2.4 – Схема синтеза  $\omega$ -[ $^{18}\text{F}$ ]-фторсодержащих сложных эфиров

Таблица 2.2 – Радиохимический выход и радиохимическая чистота ряда гомологичных эфиров ω-иодалифатических карбоновых кислот

Исходное вещество	Продукт	РХВ, %	РХЧ, %
 <b>1a</b>	 <b>2a</b>	65,2±0,9	98,4±0,9
 <b>1b</b>	 <b>2b</b>	54,1±1,1	98,5±0,3
 <b>1c</b>	 <b>2c</b>	19,7±2,3	98,7±0,4
 <b>1d</b>	 <b>2d</b>	18,2±1,5	98,3±1,2
 <b>1e</b>	 <b>2e</b>	20,5±1,2	97,8±0,4
 <b>1f</b>	 <b>2f</b>	21,5±0,8	98,5±0,5
 <b>1g</b>	 <b>2g</b>	38,0±0,5	98,3±0,7

Отмечено, что для ω-[<sup>18</sup>F]-фторалифатических сложных эфиров наблюдается снижение радиохимического выхода при увеличении и разветвлении углеродной цепи. При этом именно **2a** имел наибольший выход. Вероятно, снижение РХВ обусловлено сменой механизма нуклеофильного замещения у алифатического атома углерода. Так, в случае **1a** нуклеофильное замещение проходит по S<sub>N</sub>2-механизму, а в случае разветвленных эфиров – по мономолекулярному механизму посредством образования карбокатиона, так

как заместитель в положении 4 создает стерическое препятствие для атаки фторид-анионом.

Ниже репрезентативно показаны результаты радиохроматографирования двух групп эфиров: нормального и разветвленного строения. Радиотонкослойное хроматографирование проводилось в обеих средах, на основании чего были установлены величины R<sub>F</sub>Ч (таблицы 2.3-2.8). Для наглядности хроматограммы представлены только в элюенте CH<sub>3</sub>CN – H<sub>2</sub>O (95:5).

На рисунке 2.13 и в таблице 2.3 представлены результаты радиофторирования метил 5-иодопентаноата (**1b**):

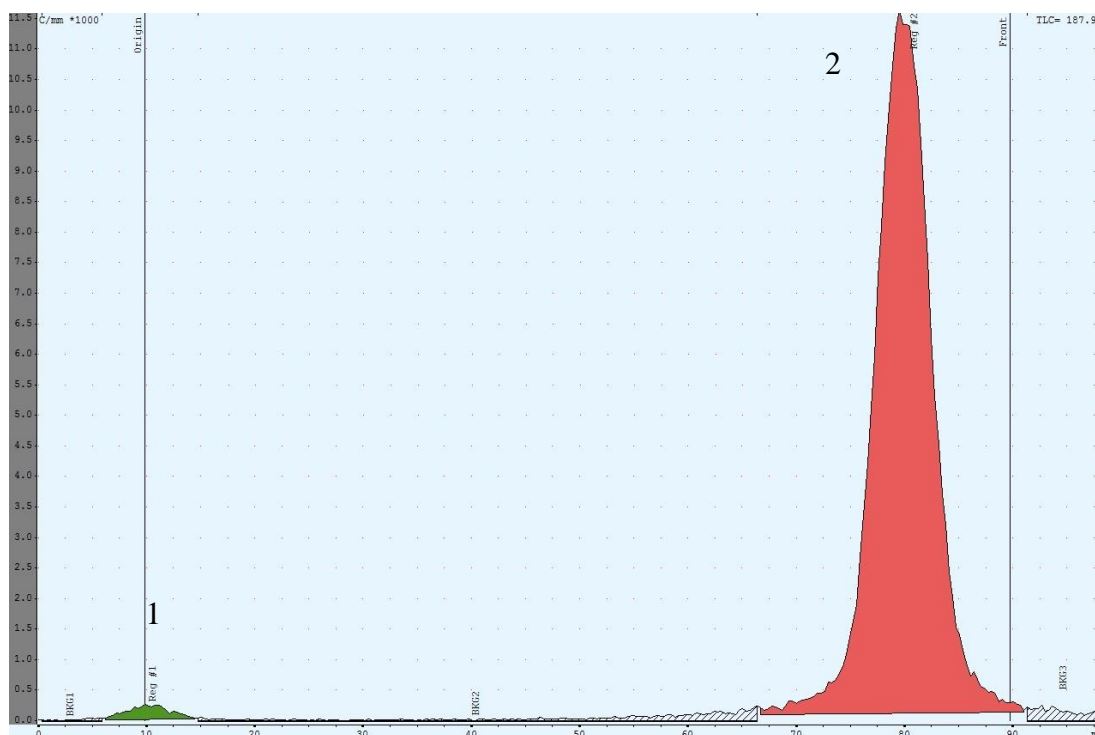


Рисунок 2.13 – Радиотонкослойная хроматограмма метил-5-[<sup>18</sup>F]-фторпентаноата (**2b**)

(CH<sub>3</sub>CN – H<sub>2</sub>O (95:5))

(1 пик – [K/K2.2.2]<sup>+18</sup>F<sup>-</sup>, 2 пик – метил 5-[<sup>18</sup>F]-фторпентаноат (**2b**))

Таблица 2.3 – Результаты радиохроматографирования метил 5- $[^{18}\text{F}]$ фторпентаноата (**2b**)

Вещество	Доля, %	Число распадов
$[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^-$	1,50	1107,15
Метил 5- $[^{18}\text{F}]$ фторпентаноат	98,50	71133,55
Общее число распадов		72240,70

На рисунке 2.14 и в таблице 2.4 представлены результаты радиофторирования метил 7-иодогептаноата (**1c**):

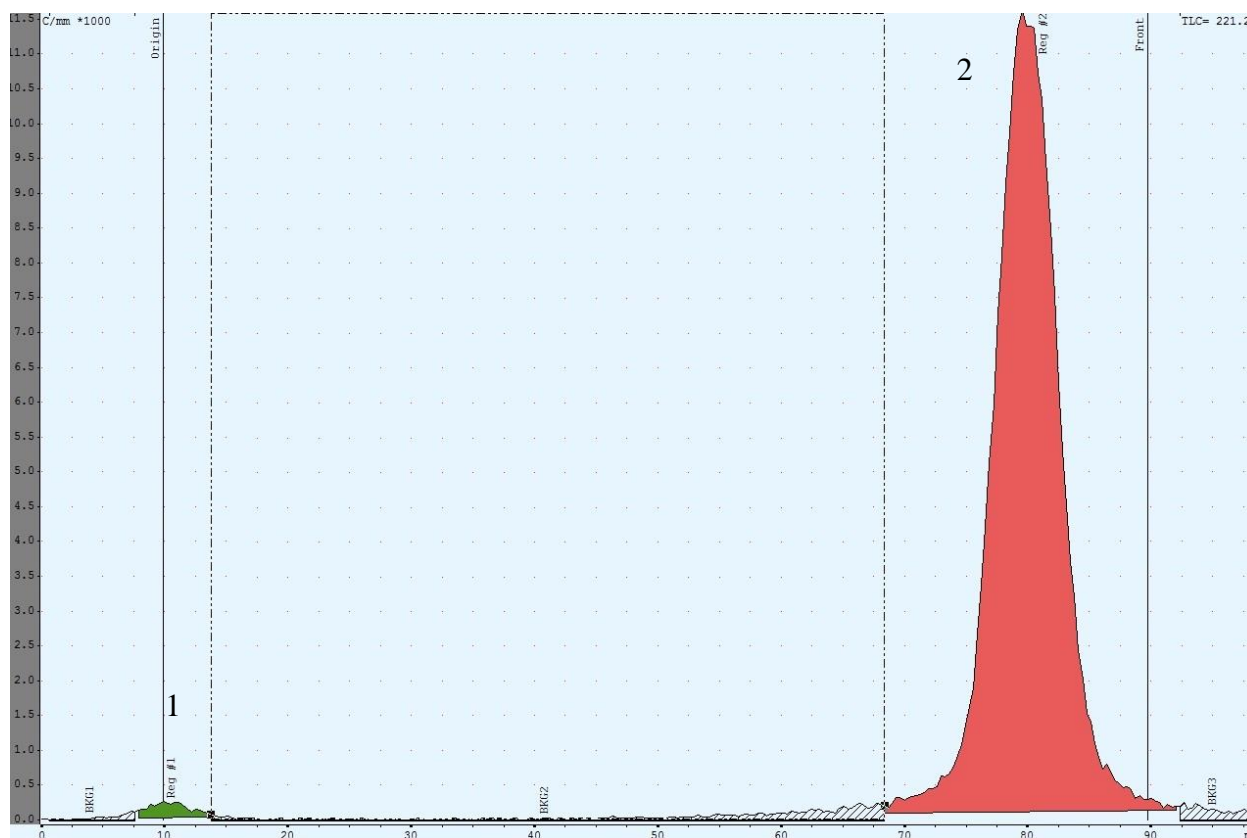


Рисунок 2.14 – Радиотонкослойная хроматограмма метил 7-

$[^{18}\text{F}]$ фторгептаноата (**2c**)

( $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$  (95:5))

(1 пик –  $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^-$ , 2 пик – метил 7- $[^{18}\text{F}]$ -фторгептаноат (**2c**))

Таблица 2.4 – Результаты радиохроматографирования метил-7-[<sup>18</sup>F]-фторгептаноата (**2c**)

Вещество	Доля, %	Число распадов
[K/K2.2.2] <sup>+18</sup> F <sup>-</sup>	1,22	873,46
Метил 7-[ <sup>18</sup> F]фторгептаноат	98,78	70999,33
Общее число распадов		71872,79

На рисунке 2.15 и в таблице 2.5 представлены результаты радиофторирования метил 8-иодооктаноата (**1d**):

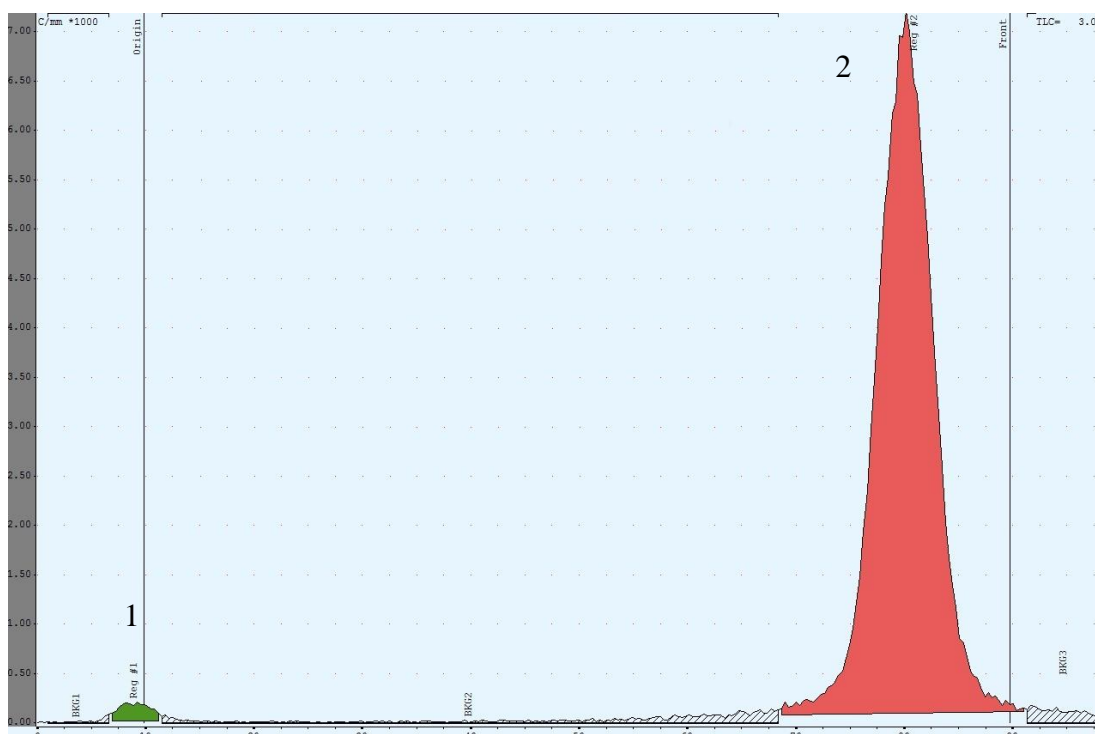


Рисунок 2.15 – Радиотонкослойная хроматограмма метил 8-[<sup>18</sup>F]-фтороктаноата (**2d**)  
(CH<sub>3</sub>CN – H<sub>2</sub>O (95:5))

(1 пик – [K/K2.2.2]<sup>+18</sup>F<sup>-</sup>, 2 пик – метил 8-[<sup>18</sup>F]-фтороктаноат(**2d**))

Таблица 2.5 – Результаты радиохроматографирования метил 8- $^{18}\text{F}$ -фтороктаноата (**2d**)

Вещество	Доля, %	Число распадов
$[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^{-}$	1,69	789,52
Метил 8- $^{18}\text{F}$ фтороктаноат	98,31	45927,64
Общее число распадов		46717,16

На рисунке 2.16 и в таблице 2.6 представлены результаты радиофторирования метил 6-иодо-4-*трет*-бутилгексаноата (**1e**):

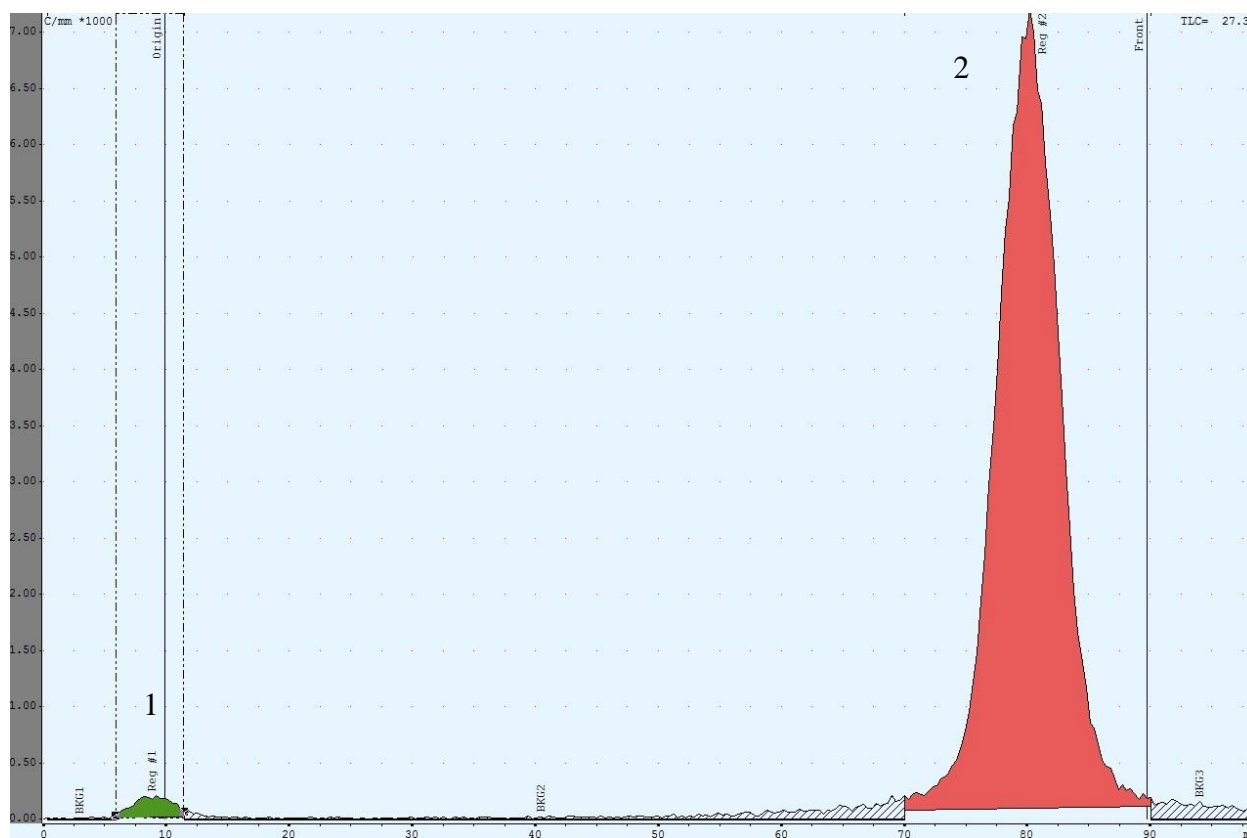


Рисунок 2.16 – Радиотонкослойная хроматограмма метил 6- $^{18}\text{F}$ -фтор-4-*трет*-бутилгексаноата (**2e**)

( $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$  (95:5))

(1 пик –  $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^{-}$ , 2 пик – метил 6-иодо-4-*трет*-бутилгексаноат (**2e**))

Таблица 2.6 – Результаты радиохроматографирования метил 6-[<sup>18</sup>F]-фтор-4-*трет*-бутилгексаноата (**2e**)

Вещество	Доля, %	Число распадов
[K/K2.2.2] <sup>+</sup> <sup>18</sup> F <sup>-</sup>	2,18	698,12
Метил 6-[ <sup>18</sup> F]фтор-4- <i>трет</i> -бутилгексаноат	97,82	31325,73
Общее число распадов		32023,85

На рисунке 2.17 и в таблице 2.7 представлены результаты радиофторирования метил 6-иодо-4-пропилгексаноата (**1f**):

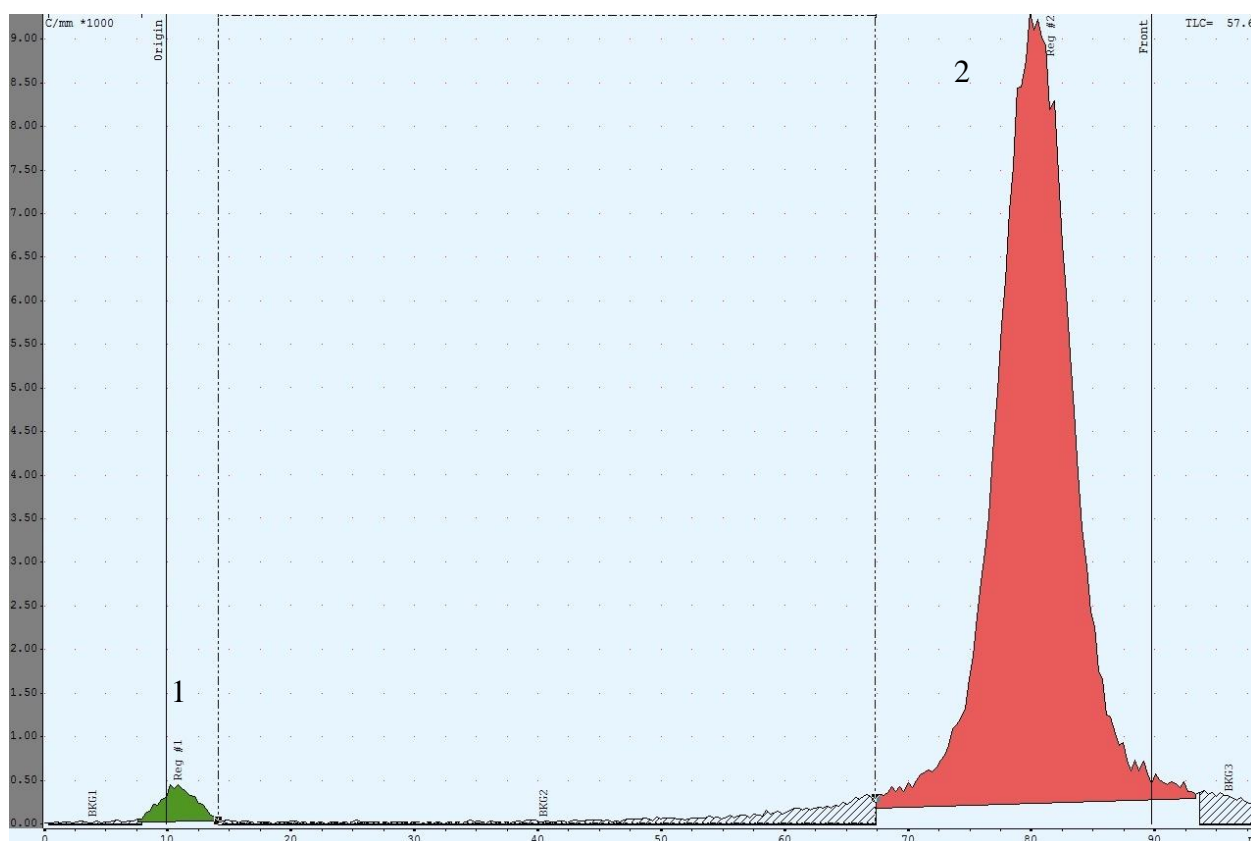


Рисунок 2.17 – Радиотонкослойная хроматограмма метил 6-[<sup>18</sup>F]-фтор-4-пропилгексаноата (**2f**)  
(CH<sub>3</sub>CN – H<sub>2</sub>O (95:5))

(1 пик – [K/K2.2.2]<sup>+</sup><sup>18</sup>F<sup>-</sup>, 2 пик – метил 6-[<sup>18</sup>F]-фтор-4-пропилгексаноат(**2f**))



Таблица 2.7 – Результаты радиохроматографирования метил 6-[<sup>18</sup>F]-фтор-4-пропилгексаноата (**2f**)

Вещество	Доля, %	Число распадов
[K/K2.2.2] <sup>+</sup> <sup>18</sup> F <sup>-</sup>	2,11	1408,45
Метил 6-[ <sup>18</sup> F]фтор-4-пропилгексаноат	97,89	65253,18
Общее число распадов		66661,63

На рисунке 2.18 и в таблице 2.8 представлены результаты радиофторирования метил 6-иодо-4,4-диметилгексаноата (**1g**):

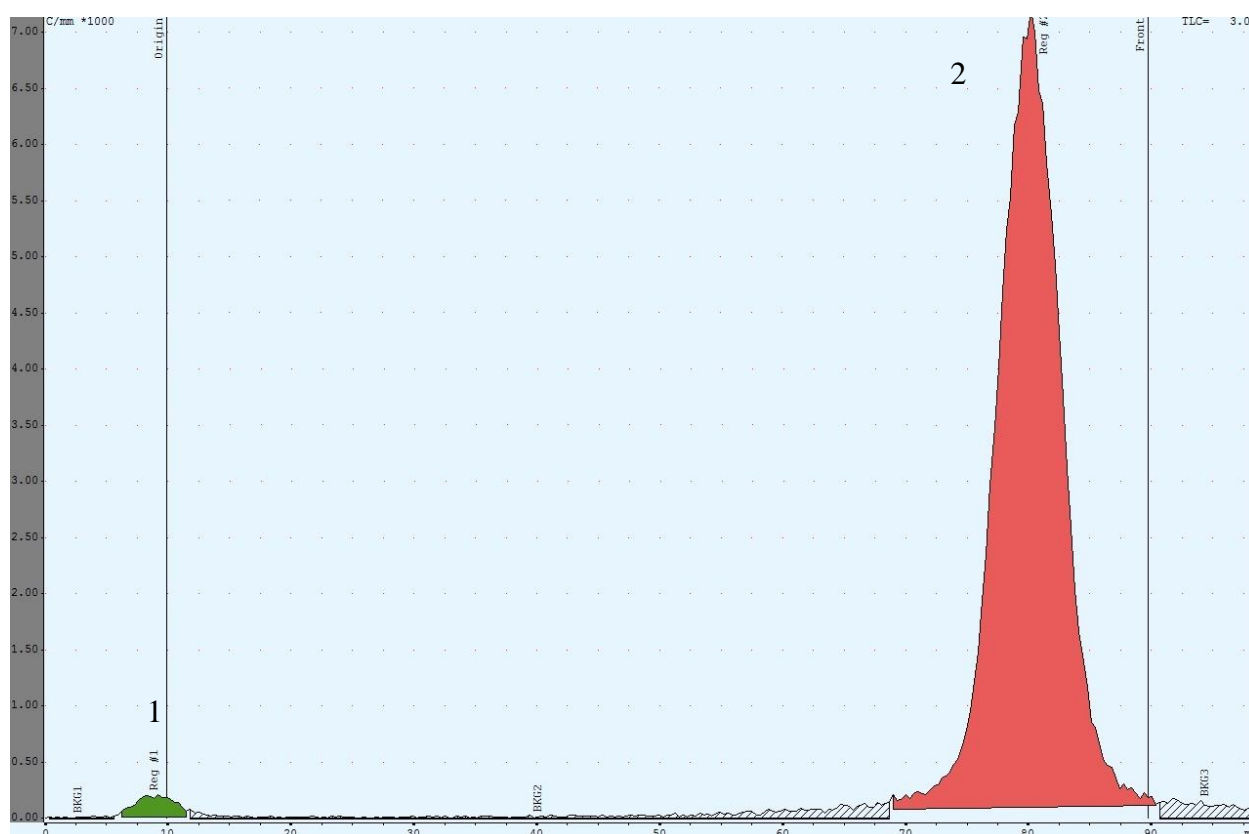


Рисунок 2.18 – Радиотонкослойная хроматограмма метил 6-[<sup>18</sup>F]-фтор-4,4-диметилгексаноата (**2g**)

(CH<sub>3</sub>CN – H<sub>2</sub>O (95:5))

(1 пик – [K/K2.2.2]<sup>+</sup><sup>18</sup>F<sup>-</sup>, 2 пик – метил 6-[<sup>18</sup>F]-фтор-4,4-диметилгексаноат(**2g**))

Таблица 2.8 – Результаты радиохроматографирования метил 6-[<sup>18</sup>F]-фтор-4,4-диметилгексаноата (**2g**)

Вещество	Доля, %	Число распадов
[K/K2.2.2] <sup>+18</sup> F <sup>-</sup>	1,66	722,53
Метил 6-[ <sup>18</sup> F]фтор-4,4-диметилгексаноат	98,34	42806,40
Общее число распадов		43528,93

Исходя из полученных данных, ввиду наибольшего радиохимического выхода для получения бифункциональных простетических групп на основе сукцинимидных эфиров был выбран метил 6-иодогексаноат (**1a**).

### 2.1.7 Синтез 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексановой кислоты для получения простетической группы

Следующим этапом в данной работе было проведение радиосинтеза 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексановой кислоты (**2h**). Радиофторирование 6-иодгексановой кислоты, как и ожидалось, не было успешным, РХВ 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексановой кислоты (**1h**) составил 10 % (схема 2.5).

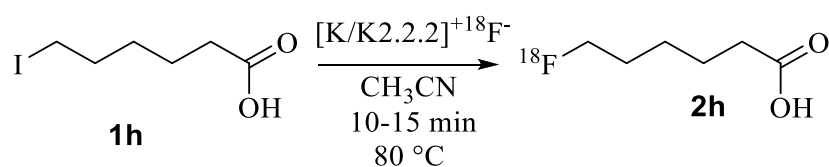


Схема 2.5 - Радиофторирование 6-иодгексановой кислоты,  
**РХВ=10%**

6-[<sup>18</sup>F]-фторгексановую кислоту (**2h**) получали посредством гидролиза метил 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексаноата (**2a**) (схема 2.6) после его очистки через Sep-Pak C18, используя гидроксид натрия (2 моль/л) или соляную кислоту (1 моль/л).

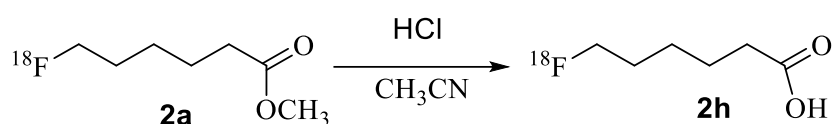


Схема 2.6 – Гидролиз метил 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексаноата (**2a**)

РХВ=61%

РХВ составил 61%, а величина РХЧ – свыше 96% (рисунок 2.19-2.20). Методом радио-ТСХ (гексан – этилацетат (1:1)) обнаружен исходный эфир, то есть за 10 мин экспонирования щелочной гидролиз проходил не полностью, в то время как с кислотой этого времени было достаточно для полного гидролиза, и поэтому кислотный гидролиз в данной методике более предпочтительный.

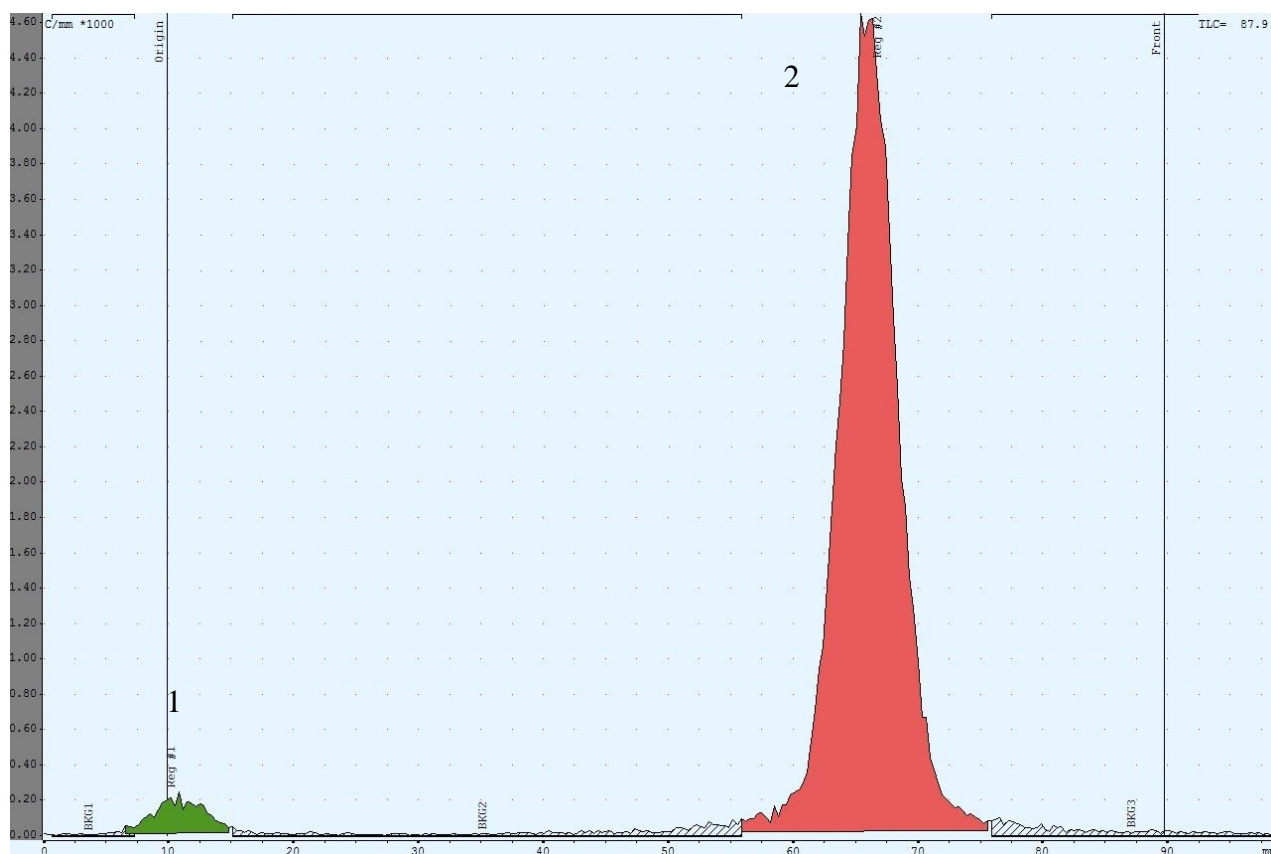


Рисунок 2.19 – Радиотонкослойная хроматограмма 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексановой кислоты (**2h**)

(CH<sub>3</sub>CN – H<sub>2</sub>O (95:5))

(1 пик – [K/K2.2.2]<sup>+18</sup>F<sup>-</sup>, 2 пик – 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексановая кислота (**2h**))

РХЧ = 96,1%

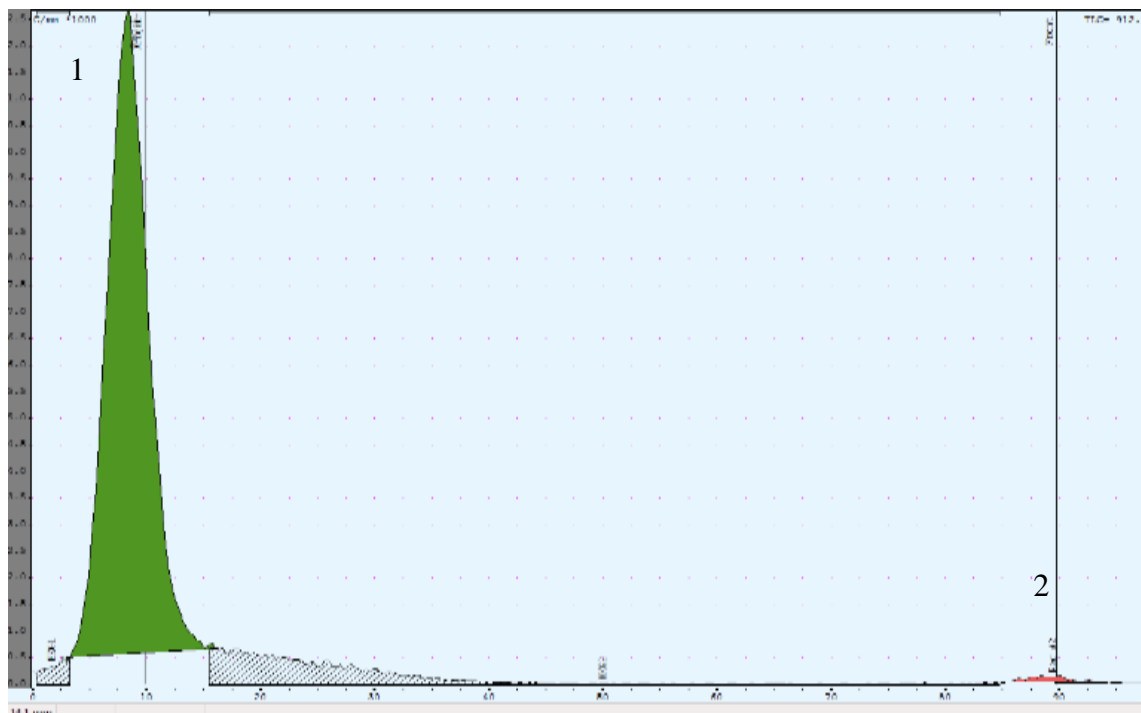


Рисунок 2.20 – Радиотонкослойная хроматограмма (гексан-этилацетат (1:1))  
 1 пик - 6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексановой кислоты (**2h**), 2 пик – метил-6-[ $^{18}\text{F}$ ]-  
 фторгексаноат (**2a**)

Для дальнейшего использования в качестве простетической группы 6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексановая кислота (**2h**) активируется в виде сукцинимидного эфира (NHS) 6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексановой кислоты (**2l**), способного эффективно взаимодействовать с аминогруппами белковых молекул или пептидов, то мы предприняли попытки провести радиофторирование сукцинимид-1-ил 6-иодгексаноата (**1l**) (схема 2.7) аналогично методике для метил 6-иодгексаноата (**1a**). Установлено, что радиохимический выход **2l** составил менее 10%, так как условия радиофторирования, вероятнее всего, приводят к разложению активированного эфира.

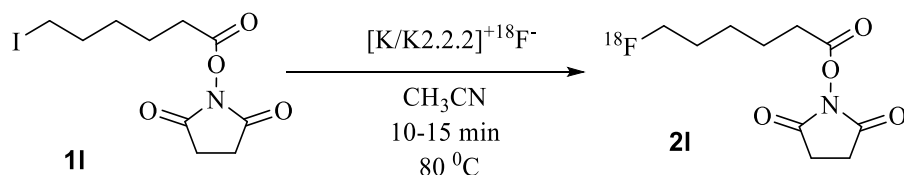


Схема 2.7 – Схема радиосинтеза сукцинимид-1-ил 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексаноата (**2I**)

### 2.1.8 Технология получения бифункциональной простетической группы на основе сукцинимидных эфиров

Чтобы получить бифункциональную простетическую группу на основе сукцинимидного эфира, которую возможно применить для радиофторирования белковых таргетных молекул в ПЭТ-исследованиях (схема 2.8), в качестве прекурсора нами выбран метил 6-иодогексаноат (**1a**).

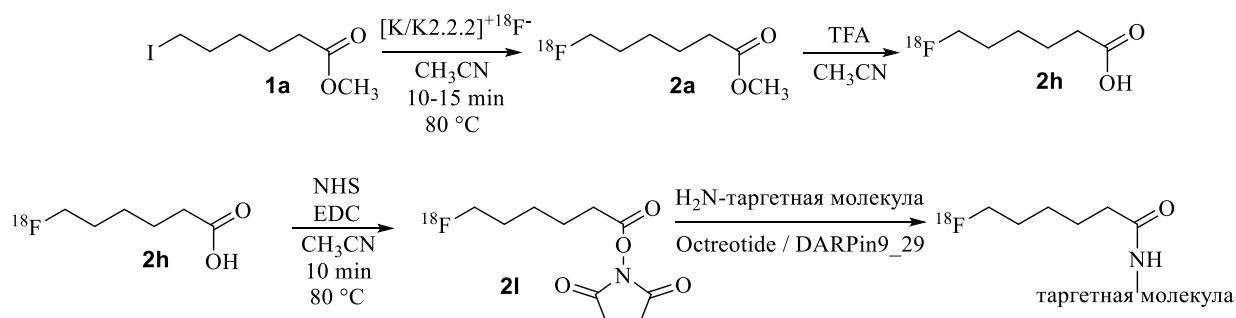


Схема 2.8 – Общая схема синтеза сукцинимид-1-ил 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексаноата (**2I**)

РХВ = 45 %

РХЧ 95,0±0,2 %

Радиосинтез **2I** проводили в соответствии с основной процедурой до стадии очистки через картридж Sep-Pak C18. К реакционной смеси добавляли 0,5 мл 1 М HCl и нагревали при 100°C в течение десяти минут, затем растворители и кислоту отгоняли под вакуумом. Остаток растворяли в 1 мл ацетонитрила и добавляли растворы NHS и EDC в CH<sub>3</sub>CN. Смесь нагревали при 80 °C в течение 10 мин, охлаждали, добавляли 8 мл воды и пропускали через картридж Sep-Pak C18, предварительно активированный 10 мл CH<sub>3</sub>CN и 10 мл

воды. После реакционной смеси через картридж пропускали 40 мл воды. Очищенный сукцинимид-1-ил 6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексаноат (**2l**) элюировали 2 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Результаты радиохроматографирования сукцинимид-1-ил 6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексаноата (**2l**) представлены на рисунках 2.21 и 2.22. РХВ целевого продукта составил 45%, а величина РХЧ  $95,0 \pm 0,2\%$ .

Таким образом, нами впервые получена простетическая группа, содержащая атом фтора-18, активированная к реакции ацилирования. Это соединение может быть использовано для ацилирования по аминогруппе каркасных белков, конъюгатов, являющихся вектором доставки радиоизотопа [62].

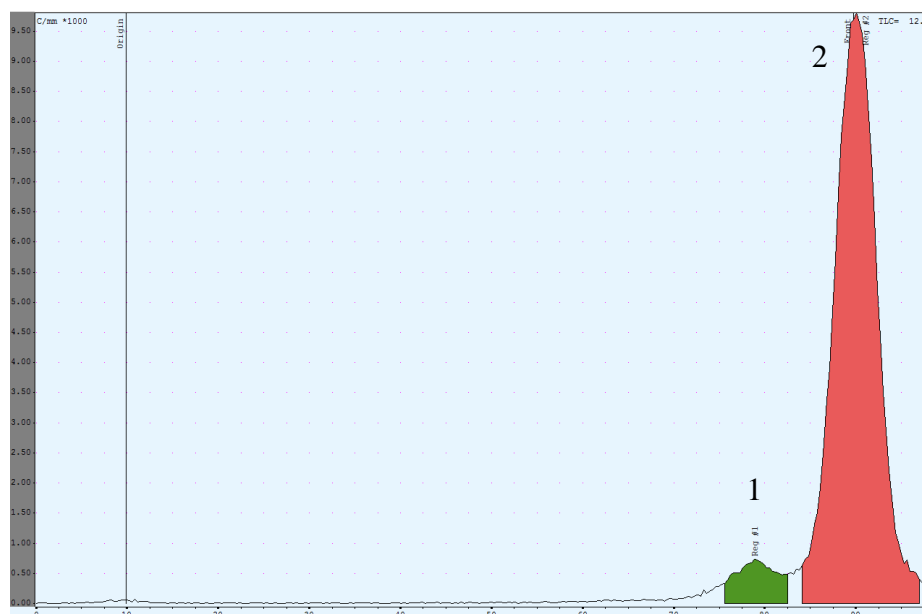


Рисунок 2.21 – Радиотонкослойная хроматограмма  
сукцинимид-1-ил 6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексаноата (**2l**)  
( $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$  (95:5))

(1 пик – 6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексановая кислота (**2h**), 2 пик – сукцинимид-1-ил 6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексаноат (**2l**))

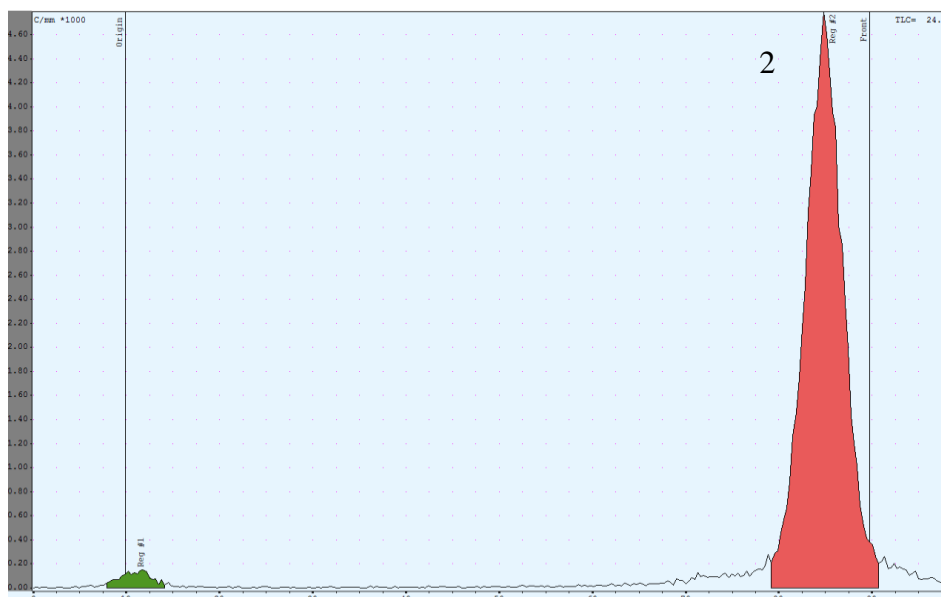


Рисунок 2.22 – Радиотонкослойная хроматограмма  
сукцинимид-1-ил 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексаноата (**2l**)  
(гексан – этилацетат (1:1))

(1 пик – 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексановая кислота (**2h**), 2 пик – сукцинимид-1-ил 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексаноат (**2l**))

### Выводы к главе 2.1

Таким образом, для проведения радиофторирования ряда гомологичных эфиров ω-иодалифатических карбоновых кислот (**1a-1g**) нами разработана принципиально новая технология синтеза в модуле синтеза Synthra RN Plus с использованием программного обеспечения SynthraView. Нами задана определенная очередность переключения клапанов и шагов в исполняемой программе синтеза, в которой стало возможным варьировать температурные режимы, а также длительность каждого из этапов синтеза.

Затем нами определены технологические параметры, необходимые для успешного радиофторирования: растворитель, температурный режим и длительность процесса. Эффективность радиофторирования оценивали по величине радиохимического выхода. Так, установлено, что на роль растворителя лучше всего подходит безводный ацетонитрил.

В соответствии с полученными в серии экспериментов результатами оптимальными параметрами синтеза выбраны 80°C и 10 минут радиофторирования.

Для очистки полученного [<sup>18</sup>F]-фторированного эфира (**2a-2g**) от непрореагировавших водорастворимых соединений фтора-18, 6-[<sup>18</sup>F]фторгексановой кислоты (**2h**) и [K/K2.2.2]<sup>+18</sup>F<sup>-</sup>, через картридж с продуктами реакции пропускали 40 мл воды. Для контроля качества полученных продуктов применяли метод радиотонкослойной хроматографии, где в качестве элюентов использовали две системы: ацетонитрил-вода (95:5) и гексан-этилацетат (1:1).

На основании подобранных оптимальных условий синтеза проведено радиофторирование ряда гомологичных эфиров ω-иодалифатических карбоновых кислот (**1a-1g**). Для каждого из них определены РХВ и РХЧ. Отмечено, что для ω-[<sup>18</sup>F]-фторалифатических сложных эфиров (**2a-2g**) наблюдается снижение радиохимического выхода при увеличении и разветвлении углеродной цепи. При этом именно метил 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексаноат (**2a**) имел наибольший радиохимический выход.

Активирование ω-[<sup>18</sup>F]-фторалифатических карбоновых кислот (**2a-2g**) в виде сукцинимидных эфиров позволяет использовать их в дальнейшем в виде простетической группы. Активирование 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексановой кислоты (**2h**) NHS не оказалось успешным (РХВ продукта (**2l**) составил менее 10 %), поэтому сукцинимид-1-ил 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексаноат (**2l**) нами был получен активацией NHS в ацетонитриле метил 6-иодгексаноата (**1a**) (РХВ составил 45 %, а величина РХЧ – 95,0±0,2 %).

Таким образом, нами разработана технология получения 6-фторгексановой кислоты (**2h**) и ее эфира из метилового эфира 6-иодгексановой кислоты (**1a**) и самой 6-иодгексановой кислоты. С учетом того, что исходным сырьем для получения ценных иод- и фторжирных карбоновых кислот являются коммерчески доступные циклические кетоны, и не требуется использование дорогих и опасных реагентов, разработанная технология



является перспективной и может быть использована для проведения автоматизированного радиосинтеза в ПЭТ-центрах.

## **2.2 Разработка технологии получения протетических групп на основе арилбензриодоксолов, как соединений поливалентного иода**

Реакции нуклеофильного синтеза фторсодержащих молекул зачастую оказываются низкоселективными и требуют применения труднодоступных исходных соединений. Еще одной сложностью в нуклеофильных реакциях является тот факт, что подавляющая часть реакций нуклеофильного замещения с участием фторид-ионов требует наличия безводной среды. Однако ввиду высокой электроотрицательности фтора практически невозможно ограничить процесс образования водородных связей между фтором и водородом молекул воды.

Такие сложности можно решить с использованием иодониевых солей, которые имеют структурные особенности, исключая наличие противоиона. В таком случае возможным становится проведение реакции разложения в водной среде.

Нами показана удобная и быстрая процедура одноэтапного синтеза 2-фторбензойных кислот нуклеофильным фторированием легкодоступных 1-арилбензиодоксолов. Также исследованы роли растворителей и заместителей в структуре иодоксолов на выходы 2-фторбензойной кислоты. Отмечено, что наиболее эффективным является 5-нитрозамещенный бензиодоксол, предшественник соответствующей 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-фтор-5-нитробензойной кислоты (выход 89%). Кроме того, мы продемонстрировали, что наш протокол может быть применен для синтеза 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-фтор-5-нитробензойной кислоты (3), потенциально важного ПЭТ-индикатора для включения  $^{18}\text{F}$  в пептиды, белки или антитела.

### 2.2.1 Технология получения [ $^{18}\text{F}$ ]-фторнитробензойной кислоты из соединения поливалентного иода

Исследование возможности получения [ $^{18}\text{F}$ ]-фторбензойных кислот из иодоксолов базировалось на совместных экспериментах, проведенных группой Юсубова М.С. с использованием [ $^{19}\text{F}$ ] $\text{F}^-$ . В качестве исходных субстратов для изучения эффективности фторирования иодониевых солей по реакции взаимодействия с  $\text{F}^-$  (в качестве фторирующих агентов применялись ТВАФ,  $\text{CsF}$ ,  $\text{KF}$ ) (схема 2.9), использовались соли разного строения: ДФИК (1-фенил-1*H*-1 $\lambda^3$ -бензо[*b*]иодо-3(2*H*)-он) и ДФИК-Ме (1-фенил-7-метил-1*H*-1 $\lambda^3$ -бензо[*b*]иодо-3(2*H*)-он).

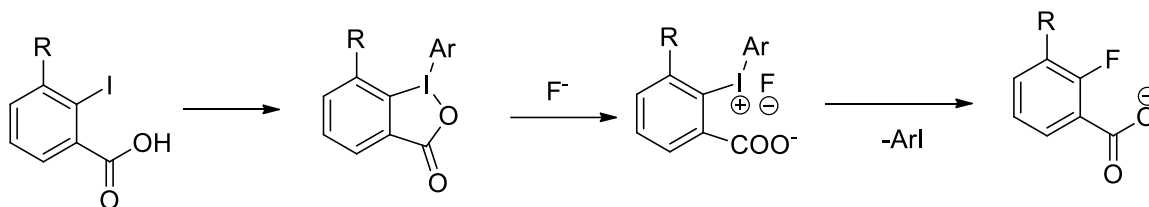


Схема 2.9 – Схема получения 2-фторбензойных кислот из иодоксолов ДФИК/  
ДФИК-Ме  
 $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$

Так, по реакции взаимодействия ДФИК-Ме с избытком сухого  $\text{CsF}$  в диметилформамиде (с предварительной обработкой иодосола трифторуксусной кислотой и добавлением в систему ТЕМПО (2,2,6,6-тетрамethylпиперидин-1-оксил)) получена целевая 3-метил-2-фторбензойная кислота с выходом 78 % (схема 2.10).

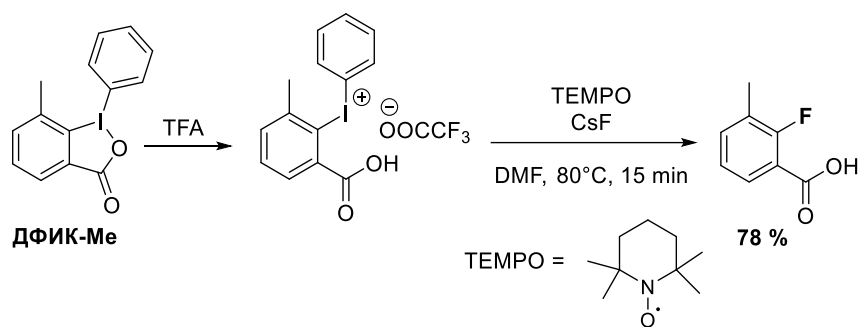
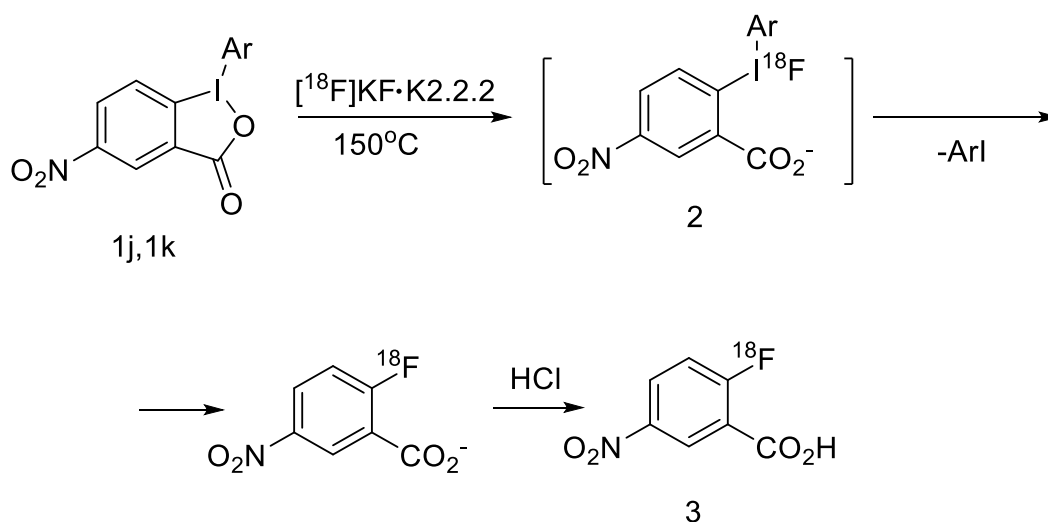


Схема 2.10 – Схема разложения ДФИК-Ме с образованием 3-метил-2-фторбензойной кислоты

Юсубовым М.С. (Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий Томского Политехнического Университета) с соавторами отмечено, что введение в структуру иодоксола нитрогруппы значительно повышает его растворимость в ДМСО и ацетонитриле. Более того, фторирование таких нитроиодоксолов CsF в ДМСО протекало практически с количественным выходом. [73]

На основании полученных с фтором-19 результатов, было проведено радиофторирование 5-нитро-1-(2,4,6-триметилфенил)-1*H*-1λ<sup>3</sup>-бензо[*b*]иодо-3(2*H*)-она (**1j**).

Для получения 2-[<sup>18</sup>F]-фтор-5-нитробензойной кислоты (**3**) из соединения поливалентного иода **1j** с [<sup>18</sup>F]фторидом в форме [K/K2.2.2]<sup>+18</sup>F<sup>-</sup> (схема 2.11) использовался синтезатор Synthra RN Plus. Получение [<sup>18</sup>F]F<sup>-</sup> проводилось стандартным способом по ядерной реакции <sup>18</sup>O(p,n)<sup>18</sup>F, по окончании которой [<sup>18</sup>F]F<sup>-</sup> элюировали смесью раствора криптофикса 222 в CH<sub>3</sub>CN и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в воде для перевода в форму [K/K2.2.2]<sup>+18</sup>F<sup>-</sup>. После азеотропного выпаривания в реакционную смесь добавляли исходный субстрат 2,4,6-триметил-ДФИК-5-NO<sub>2</sub> (**1j**) в безводном ацетонитриле. Реакционную смесь нагревали при температуре 150 °C в течение 30 мин, затем охлаждали, добавляли 8 мл 0,01 М HCl и проводили очистку через картридж Sep-Pak C18, промывая картридж с внесенной реакционной смесью 40 мл воды и затем элюируя 2-[<sup>18</sup>F]-фтор-5-нитробензойной кислоту (**3**) 2 мл ацетонитрила.



1j, Ar = 2,4,6-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>  
 1k, Ar = 4-*n*-BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Схема 2.11 – Радиофторирование 1-арил-5-нитробензиодоксолюнов (**1j,1k**)

## 2.2.2 Модификация оборудования для проведения радиофторирования соединений поливалентного иода

Для проведения радиофторирования иодоксолов нами создана новая схема синтеза в модуле синтеза Synthra RN Plus с использованием программного обеспечения SynthraView.

В адаптированной схеме синтеза виала A1 заполняется раствором криптофикса 222, виала B1 – раствором иодоксола, виала B2 заполняется безводным ацетонитрилом, виалы B3– водным раствором хлороводородной кислоты, а B4 и виала B5 – стерильной водой для инъекций. Программное обеспечение модуля синтеза, согласно загруженному скрипту для синтеза, работает по схеме, представленной на рисунке 2.23.

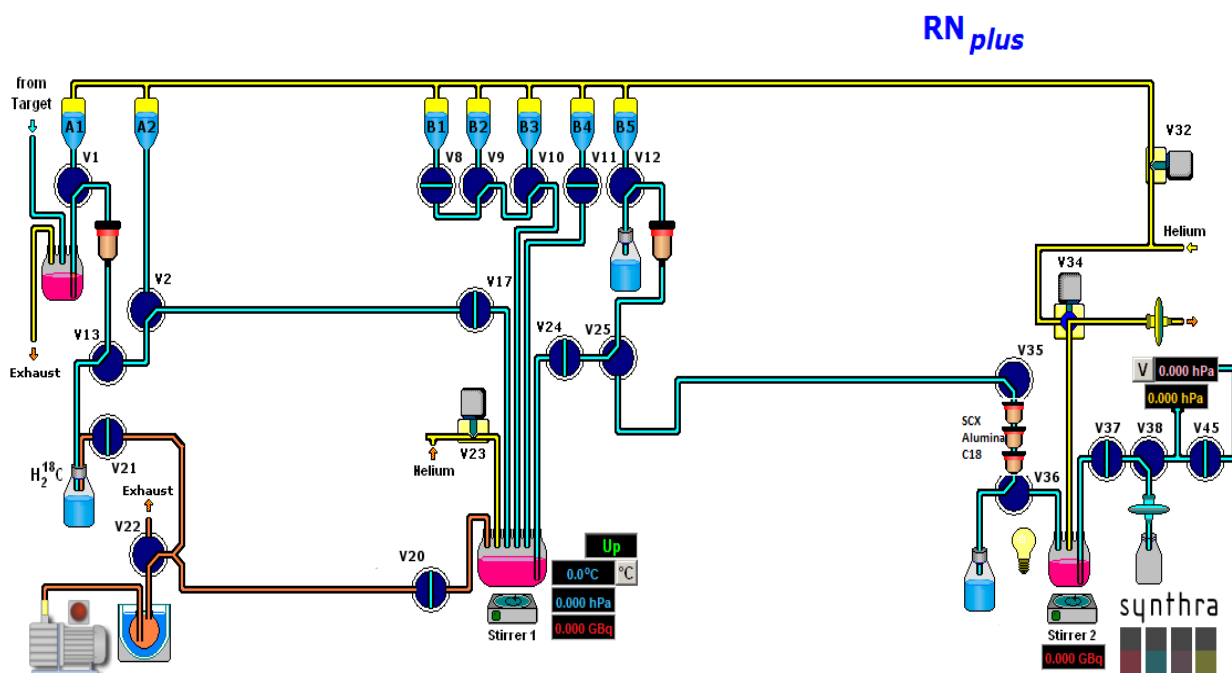


Рисунок 2.23 – Схема модуля синтеза после модификации, где A1-A2, B1-B5 – виалы; V1-V45 – клапаны; Reaction vessel (Stirrer 1, 2) – реакционные сосуды с магнитными мешалками.

### 2.2.3 Подбор оптимального растворителя для радиофторирования соединений поливалентного иода

Для проведения успешного радиофторирования нитроидоксола были определены потенциально подходящие растворители, а именно диметилсульфоксид и ацетонитрил.

Нами установлено, что для растворения 10 мг 2,4,6-триметил-ДФИК-5-NO<sub>2</sub> (**1j**) в 1 мл ДМСО и ацетонитриле требует интенсивное и длительном перемешивание, при нагревании в течение 20 минут.

Однако, введение в структуру нитроидоксола *n*-бутильного фрагмента (липофильный фрагмент) в значительной степени повышало растворимость соединения во всех представленных растворителях. На этом основании, для проведения радиофторирования был также использован 5-нитро-1-(4-бутилфенил)-1*H*-1λ<sup>3</sup>-бензо[*b*]иодо-3(2*H*)-он (4-Бу-ДФИК-5-NO<sub>2</sub>) (**1k**) (рисунок 2.24).

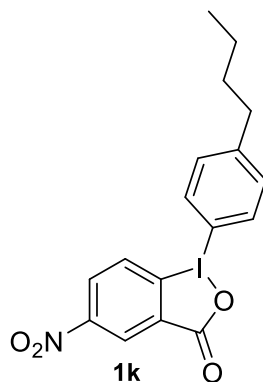


Рисунок 2.24 – Структурная формула 4-Бу-ДФИК-5-NO<sub>2</sub> (**1k**)

Так, применяя в качестве прекурсоров два соединения и используя в качестве растворителей один из названных выше растворителей проводили полный синтез 2-[<sup>18</sup>F]-фтор-5-нитробензойной кислоты (**3**) (реакцию проводили при 150°C в течение 30 минут в закрытом реакционном сосуде). Все статистические данные получены в трех параллельных экспериментах. Результаты радиофторирования приведены в таблице 2.9.

Таблица 2.9 – Результаты радиофторирования в разных растворителях

Соединение	РХВ, %	
	ДМСО	Ацетонитрил
2,4,6-триметил-ДФИК-5-NO <sub>2</sub> ( <b>1j</b> )	12,4±0,3	17,1±0,4
4-Бу-ДФИК-5-NO <sub>2</sub> ( <b>1k</b> )	39,0±0,5	39,5±0,4

Из полученных данных видно, что в случае **1k** РХВ целевой кислоты практически не зависит от природы растворителя (таблица 2.9). Наличие 4-бутилфенильного фрагмента существенно увеличивало растворимость **1k** в обоих растворителях.

## 2.2.4 Подбор оптимальной температуры и времени радиофторирования

Для установления оптимальных условий синтеза 2-[<sup>18</sup>F]-фтор-5-нитробензойной кислоты (**3**) проводили при температурах 80-200°C и длительности стадии радиофторирования от 15 до 45 минут в ацетонитриле и диметилсульфоксиде.

Влияние температуры процесса на РХВ 2-[<sup>18</sup>F]-фтор-5-нитробензойной кислоты (**3**) исследовали в интервале температур от 80 до 200°C в течение 30 мин в ацетонитриле и диметилсульфоксиде. Как видно из данных таблиц 2.10-2.11, наибольшие выходы кислоты **3**, достигались при температуре 150°C. Снижение выхода целевого продукта при 200°C мы объясняем протеканием побочных процессов с образованием интермедиатов.

Таблица 2.10 – Влияние температуры процесса на РХВ 2-[<sup>18</sup>F]-фтор-5-нитробензойной кислоты (**3**) (длительность стадии радиофторирования – 30 мин, растворитель - ацетонитрил).

Соединение	РХВ*, %			
	80°C	100°C	150°C	200°C
2,4,6-триметил-ДФИК-5-NO <sub>2</sub> ( <b>1j</b> )	7,1±0,3	11,3±0,1	17,1±0,4	16,8±0,2
4-Вu-ДФИК-5-NO <sub>2</sub> ( <b>1k</b> )	11,8±0,4	24,2±0,1	39,5±0,4	36,5±0,4

\*Реакцию проводили в ацетонитриле течение 30 минут в закрытом реакционном сосуде. Все статистические данные получены в трех параллельных экспериментах.

Таблица 2.11 Влияние температуры процесса на РХВ 2-[<sup>18</sup>F]-фтор-5-нитробензойной кислоты (**3**) (длительность стадии радиофторирования – 30 мин, растворитель диметилсульфоксид)

Соединение	РХВ*, %			
	80°C	100°C	150°C	200°C
2,4,6-триметил-ДФИК-5-NO <sub>2</sub> ( <b>1j</b> )	6,9±0,3	6,3±0,1	12,4±0,4	10,8±0,2
4-Вu-ДФИК-5-NO <sub>2</sub> ( <b>1k</b> )	9,7±0,4	24,0±0,1	37,0±0,4	31,0±0,4

\*Реакцию проводили в диметилсульфоксиде течение 30 минут в закрытом реакционном сосуде. Все статистические данные получены в трех параллельных экспериментах.

Влияние продолжительности процесса на РХВ мы исследовали в интервале 15-45 мин. Как видно из результатов, приведенных в таблицах 2.12-2.13, во всех случаях оптимальным является 30 мин. При увеличении продолжительности реакции более чем 30 мин, нами не наблюдалось увеличение РХВ.

Таблица 2.12 – Влияние длительности стадии радиофторирования на РХВ 2-[<sup>18</sup>F]-фтор-5-нитробензойной кислоты (**3**) (растворитель - ацетонитрил, при 150°C)

Соединение	РХВ*, %				
	15 мин	20 мин	25 мин	30 мин	45 мин
2,4,6-триметил- ДФИК-5-NO <sub>2</sub> ( <b>1j</b> )	8,3±0,2	13,1±0,3	15,7±0,2	17,1±0,4	16,8±0,3
4-Бу-ДФИК-5-NO <sub>2</sub> ( <b>1k</b> )	18,7±0,3	24,0±0,5	31,1±0,4	39,5±0,4	37,4±0,4

\*Реакцию проводили в ацетонитриле при 150°C в закрытом реакционном сосуде. Все статистические данные получены в трех параллельных экспериментах.

Таблица 2.13 – Влияние длительности стадии радиофторирования на РХВ 2-[<sup>18</sup>F]-фтор-5-нитробензойной кислоты (**3**) (растворитель - диметилсульфоксид, при 150°C)

Соединение	РХВ*, %				
	15 мин	20 мин	25 мин	30 мин	45 мин
2,4,6-триметил- ДФИК-5-NO <sub>2</sub> ( <b>1j</b> )	6,3±0,2	8,1±0,3	12,0±0,2	12,4±0,4	9,8±0,3
4-Бу-ДФИК-5-NO <sub>2</sub> ( <b>1k</b> )	17,0±0,3	20,0±0,5	31,1±0,4	37,0±0,4	30,4±0,4

\*Реакцию проводили в диметилсульфоксиде при 150°C в закрытом реакционном сосуде. Все статистические данные получены в трех параллельных экспериментах.



В соответствии с результатами, оптимальными параметрами выбраны температура и время радиофторирования, которые составили 150 °С и 30 минут, соответственно. Стоит отметить, что во всех случаях масса навески была 10 мг, так как при меньших количествах прекурсора отмечались весьма низкие значения РХВ.

### 2.2.5 Подбор способа очистки. Контроль качества

Для достижения высоких значений радиохимической чистоты необходимо проводить тщательную очистку целевого продукта от непрореагировавшего  $[K/K2.2.2]^{+18}F^-$ . Радиохимическая чистота простетической группы является важным показателем в технологии получения радиофармпрепаратов, когда как от химических примесей очистка успешно проходит на последней стадии после конъюгации простетической группы с пептидом или протеином. Нами было установлено, что наибольшие значения РХЧ отмечались при пропускании через картридж 40 мл воды и при элюировании 2 мл ацетонитрила. Применение меньших объемов воды и ацетонитрила приводило к существенному уменьшению выхода и радиохимической чистоты.

Контроль качества полученных продуктов фторирования проверялся методом радио-ТСХ.

В качестве подвижной фазы в методике контроля качества использовалась смесь растворителей ацетонитрил-вода (95:5). На пластинку для ТСХ с тонким слоем силикагеля размером 20x100 мм, отступив от одного из краев на 10 мм (линия старта), капилляром нанесли небольшую каплю исследуемой смеси продуктов (1 – 5 мкл). После высушивания пятна на воздухе пластинки поместили в камеру для ТСХ.

В случае радиофторирования соединения **1j** в обоих растворителях мы наблюдали наличие смеси двух продуктов на радиотонкослойных хроматограммах (рисунке 2.25 и 2.26).

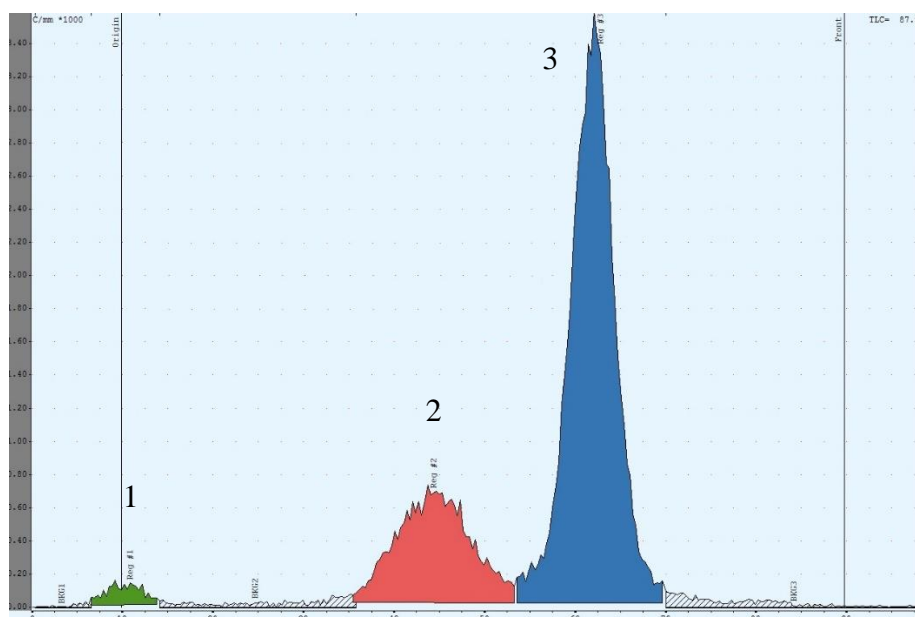


Рисунок 2.25 – Радиотонкослойная хроматограмма продуктов радиофторирования в ацетонитриле ( $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$  (95:5))

1 пик –  $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^+{}^{18}\text{F}^-$ , 2 пик – иодониевая соль с противоионом  $\text{F}^-$  (2), 3 пик – 2- $[\text{F}^{18}]$ -фтор-5-нитробензойной кислоты (3)

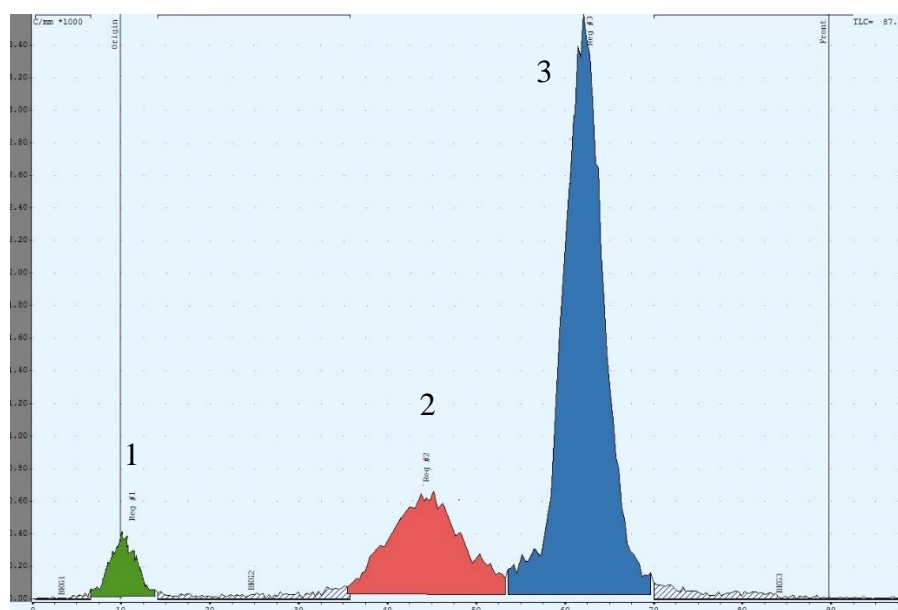


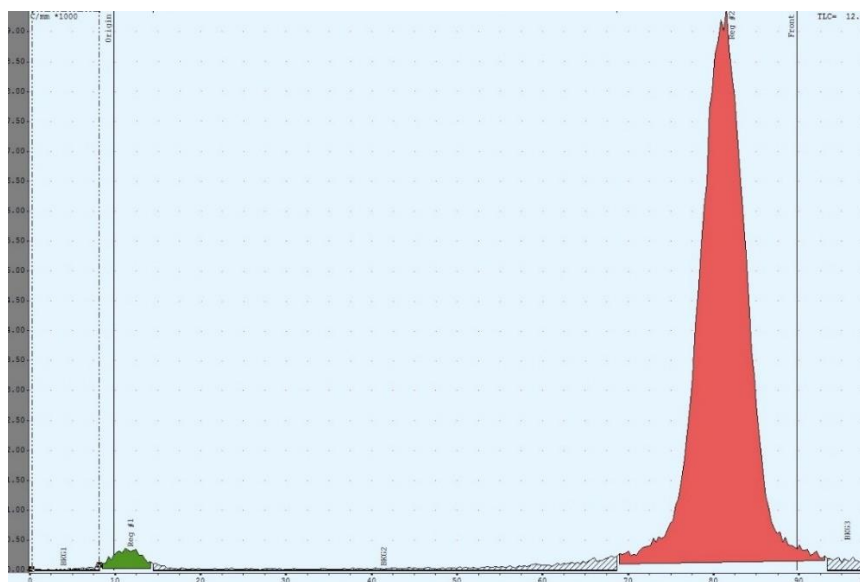
Рисунок 2.26 – Радиотонкослойная хроматограмма продуктов радиофторирования 2,4,6-триметил-ДФИК-5- $\text{NO}_2$  **1j** в диметилсульфоксиде ( $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$  (95:5))

(1 пик –  $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^+{}^{18}\text{F}^-$ , 2 пик - иодониевая соль с противоионом  $\text{F}^-$  (2), 3 пик – 2- $[\text{F}^{18}]$ -фтор-5-нитробензойной кислоты (3))

На полученной хроматограмме отмечено появление пика вещества, также поднимающегося фронтом подвижной фазы. На основании приведенных исследований со стабильным фтором мы предположили, что второй пик возможно отвечает иодониевая соли с противоионом  $F^-$  (**2**) (схема 2.11).

В качестве подвижной фазы в методике контроля качества использовалась смесь растворителей ацетонитрил-вода (95:5). При использовании для радиохроматографирования системы ацетонитрил-вода (95:5) на линии старта остаются водорастворимые соединения, в частности,  $[K/K2.2.2]^{+18}F^-$ , вместе с фронтом подвижной фазы продвигаются фторированные продукты. В отличие от иодоксола **1j** в случае **1k** не было обнаружено образование второго продукта, что безусловно повлияло на РХЧ. В аналогичных условиях была проведена очистка 2- $[^{18}F]$ -фтор-5-нитробензойной кислоты, полученной радиофторированием 4-Бу-ДФИК-5- $NO_2$ . Так, очисткой получилось достигнуть РХЧ продукта свыше 90%.

Радиотонкослойная хроматограмма в среде ацетонитрил-вода (95:5) 2- $[^{18}F]$ -фтор-5-нитробензойной кислоты полученной в ацетонитриле и ДМСО представлена на рисунках 2.27 и 2.28 соответственно.



2

Рисунок 2.27 – Радиотонкослойная хроматограмма продуктов радиофторирования 4-Бу-ДФИК-5- $NO_2$  в ацетонитриле ( $CH_3CN - H_2O$  (95:5): 1 пик –  $[K/K2.2.2]^{+18}F^-$ , 2 пик – 2- $[^{18}F]$ -фтор-5-нитробензойной кислоты.

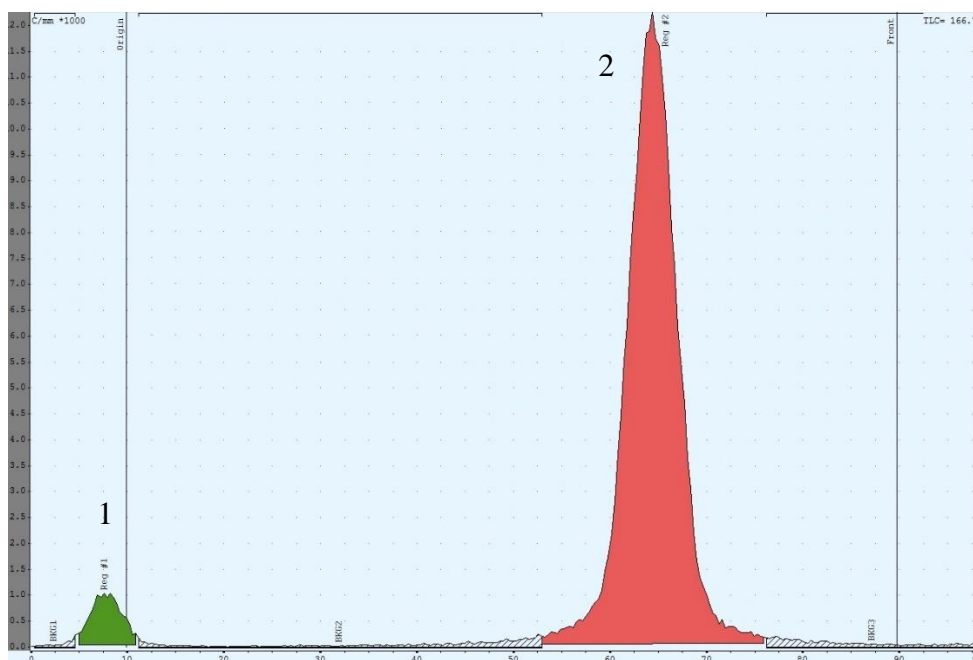


Рисунок 2.28 – Радиотонкослойная хроматограмма  
 продуктов радиофторирования 4-Бу-ДФИК-5-NO<sub>2</sub> в ДМСО (CH<sub>3</sub>CN – H<sub>2</sub>O  
 (95:5))

(1 пик – [К/К2.2.2]<sup>+18</sup>F, 2 пик – 2-[<sup>18</sup>F]-фтор-5-нитробензойной кислоты)

## Выводы к главе 2.2

Результат проведенных исследований свидетельствует о том, что подобраны оптимальные параметры и алгоритм синтеза на модуле Synthra в программном обеспечении SynthraView («Synthra», Германия).

Таким образом, для проведения радиофторирования нитроидоксолов с целью получения 2-[<sup>18</sup>F]-фтор-5-нитробензойной кислоты (**3**) нами разработана новая технологическая схема синтеза в модуле синтеза Synthra RN Plus с использованием программного обеспечения SynthraView.

Также нами определены условия, необходимые для успешного радиофторирования. Установлено, что для проведения радиосинтеза подходит использование как диметилсульфоксида, так и ацетонитрила. Также отмечено, что введение в структуру нитроидоксола липофильного фрагмента (бутильного фрагмента) повышает его растворимость в указанных

растворителях, тем самым имеет более высокий РХВ 2- $^{18}\text{F}$ -фтор-5-нитробензойной кислоты (**3**).

В соответствии с полученными в серии экспериментов результатами оптимальными параметрами синтеза выбраны  $150^\circ\text{C}$  и 30 минут радиофторирования.

Реакция нуклеофильного радиофторирования как 2,4,6-триметил-ДФИК-5- $\text{NO}_2$  (**1j**), так и 4-Бу-ДФИК-5- $\text{NO}_2$  (**1k**) с  $^{18}\text{F}$ -фторидом в форме  $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^-$  проявляет существенную зависимость от температуры, времени реакции. Используя ацетонитрил, был получен целевой продукт с наибольшим выходом ( $39,5 \pm 0,4 \%$ ), при применении ДМСО показатели несколько ниже ( $37,0 \pm 0,4 \%$ ).

При низких значениях температуры (менее  $150^\circ\text{C}$ ) и высоких ( $200^\circ\text{C}$ ) выход целевого продукта снижается, а при температуре  $150^\circ\text{C}$  достигается максимальный выход. Оптимальным временем для радиофторирования является 30 мин. Также отмечено, что критически важным является использование навески арилиодоксола от 10 мг в 1 мл растворителя, при использовании навески меньшей массы и меньшего объема растворителя, выход уменьшается.

## ГЛАВА 3. Экспериментальная часть

### 3.1 Оборудование

Синтез осуществлялся в радиохимической лаборатории Циклотронно-радиохимического комплекса ФСНКЦ ФМБА России. Нарботка ультракороткоживущего позитрон-излучающего радионуклида фтор-18 осуществлялась облучением заряженными частицами водной мишени Nirta Fluor Target L For Cyclone 18 (IBA, Бельгия) на циклотроне Cyclone 18/9 ST (IBA, Бельгия). Синтез осуществлялся на модуле синтеза Synthra RN+ (Synthra, Германия), который встроен в радиационно-защитный бокс BBS1-SY (Comeser, Италия), управление параметрами синтеза осуществлялось с помощью программного обеспечения Synthra view (Synthra, Германия). Для расчета РХВ использовали дозиметрический калибратор PITAGORA (Comeser, Италия), находящийся в фасовочном боксе BBST-PS (Comeser, Италия). Для определения РХЧ использовали сканер для тонкослойной радиохроматографии mini-Gita (Raytest, Германия).

### 3.2 Контроль качества

Для определения РХЧ проводили радио-ТСХ с помощью сканера mini-Gita starbeta TLC-scanner (Raytest, Германия) на пластинах TLC Silica gel 60F<sub>254</sub> (Merk, Германия) в системах растворителей ацетонитрил-вода (95: 5) и гексан-этилацетат (50: 50). Измерения проводили в трех повторах для каждой системы растворителей.

### 3.3 Реактивы и материалы

В работе были использованы: [<sup>18</sup>O]H<sub>2</sub>O (ЦМИ, Россия), Kryptofix 2.2.2 (K2.2.2) (ABX, Германия), безводный ацетонитрил (ABX, Германия) анионообменные картриджи (Sep-Pak QMA Light, Sep-Pak C18 Plus, Sep-Pak SCX) Waters (Milford, MA, USA).

Субстраты для радиофторирования были синтезированы на базе лаборатории НИ Томского политехнического университета Исследовательской

школы химических и биомедицинских технологий (ИШХБМТ) к.х.н. Подрезовой Екатериной Владимировной.

**$\omega$ -иод-замещенные алифатические карбоновые кислоты и их эфиры были получены по ранее разработанной методике [122] путем окислительного расщепления циклических кетонов под действием  $\text{H}_2\text{O}_2$  и  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2$  в качестве катализатора с выходом более 70% и чистотой более 95% (согласно ТСХ, ГХ-МС, ЯМР).**

**Метил-6-иодогексаноат (1a).** Выход, 75%, собой светло-желтое масло. Выход 75%,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.67 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.18 (т,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 2.32 (т,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 1.87–1.90 (м, 2H), 1.67–1.61 (м, 2H), 1.47–1.39 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  179.92, 33.92, 33.18, 30.00, 23.68, 6.57 [123].

**Метил 5-иодпентаноат (1b).** Выход 70%, светло-желтое масло.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.67 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.18 (т,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 2.34 (т,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 1.89–1.82 (м, 2H), 1.77–1.70 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.68, 51.76, 32.99, 32.85, 25.91, 5.95 [124].

**Метил 7-иодгептаноат (1c).** Выход 68%, светло-желтое масло.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.66 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.18 (т,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 2.31 (т,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 1.83–1.78 (м, 2H), 1.65–1.61 (м, 2H), 1.45–1.30 (м, 4H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.24, 51.66, 34.05, 33.34, 30.23, 28.13, 24.81, 7.18 [125].

**Этил 8-иодоктаноат (1d).** Выход 55%, светло-желтое масло.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.12 (кв,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 3.18 (т,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 2.31 (т,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 1.85–1.80 (м, 2H), 1.65–1.59 (м, 2H), 1.41–1.34 (м, 4H), 1.25 (т,  $J = 7.2$  Гц, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.81, 60.38, 34.36, 33.35, 30.24, 29.02, 28.13, 24.84, 14.40, 7.20 [126].

**Метил 6-иод-4-трет-бутилгексаноат (1e).** Выход 75%, светло-желтое масло.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.67 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.29–3.23 (м, 1H), 3.18–3.11 (м, 1H), 2.45–2.30 (м, 2H), 2.43–2.30 (м, 2H), 2.08–2.01 (м, 1H), 1.89–1.84 (м, 1H), 1.66–1.60 (м, 1H), 1.40–1.30 (м, 1H), 0.98–0.95 (м, 1H), 0.88 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.11, 51.75, 49.64, 36.29, 34.24, 34.06, 27.75, 26.21, 6.79 [126].

**Метил 6-иод-4-пропилгексаноат (1f).** Выход 68%, светло-желтое масло. **ИК** (пленка): 2926, 2830, 1735, 1435, 1169  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  ЯМР** (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.67 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.19 (т,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 2.30 (т,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 1.81–1.79 (м, 2H), 1.63–1.58 (м, 2H), 1.48–1.66 (м, 1H), 1.29–1.24 (м, 1H), 0.89 (т,  $J = 7.2$  Гц, 2H).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР** (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.27, 51.74, 38.03, 37.88, 34.92, 31.39, 27.99, 19.51, 14.46, 4.60. **HRMS (TOF, ES+):**  $m/z$  вычислено для  $[\text{M} + \text{H}]^+$   $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{IO}_2$ : 299.0508; Обнаружено: 299.0506 [126].

**Метил 6-иод-4,4-диметилгексаноат (1g).** Выход 40%, светло-желтое масло.  **$^1\text{H}$  ЯМР** (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.66 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.14 (м, 2H), 2.25 (т,  $J = 8$  Гц, 2H), 1.89 (т,  $J = 8$  Гц, 2H), 1.58–1.54 (м, 2H), 0.87 (с, 6H).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР** (100 Гц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.46, 51.81, 47.26, 36.04, 35.52, 29.35, 26.20, 0.51 [126].

Соединения поливалентного иода, были получены по разработанной методике [127] Для проведения исследований мы остановились на двух иодоксолах:

**5-Нитро-1-(2,4,6-триметилфенил)-1,2-бензиодоксол-3-(1H)-он (2,4,6-триметил-ДФИК-5- $\text{NO}_2$ ) (1j).** Выход 312 мг (76 %), белые кристаллы; температура плавления 227-228°C.  **$^1\text{H}$  ЯМР** (300 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , 2:1):  $\delta = 9,02$  (д,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 8,25 (дд,  $J = 2,7, 8,7$  Гц, 1H), 7,27 (с, 2H), 6,97 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 2,54 (с, 6H), 2,44 (с, 3H) м.д.  **$^{13}\text{C}$  ЯМР** (100 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , 2:1):  $\delta = 167.2, 151.0, 145.4, 144.1, 137.2, 130.9, 130.7, 128.6, 127.4, 120.03, 119.98, 26.6, 21.5$  м.д.

**5-нитро-1-(4-бутилфенил)-1H-1 $\lambda^3$ -бензо[b]иодо-3(2H)-он (4-Бу-ДФИК-5- $\text{NO}_2$ ) (1k).** Выход 80 мг (56%), белые кристаллы; температура плавления 213-215°C [127].  **$^1\text{H}$  ЯМР** (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9,01$  (д,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 8,14 (дд,  $J = 1,4, 9,0$  Гц, 1H), 7,93 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,44 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 6,94 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 2,70-2,76 (м, 2H), 1,72-1,66 (м, 2H), 1,46-1,40 (м, 2H), 0,99 (д,  $J = 7,6$  Гц, 3H).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР** (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.60, 150.17, 149.14, 137.14, 136.09, 132.52, 128.23, 127.29, 126.91, 122.43, 111.96, 35.90, 33.32, 22.56, 14.07.



### 3.4 Алгоритм синтеза на модуле Synthra RN+ в программном обеспечении SynthraView

Наработка радионуклида фтор-18 осуществляется облучением заряженными частицами водной мишени Nirta Fluor Target L For Cyclone 18 (IBA, Бельгия) на циклотроне Cyclone 18/9 ST (IBA, Бельгия). Далее по магистрали фтор поступает в радиохимическую лабораторию в автоматизированный модуль синтеза Synthra RN+, размещенном в радиационно-защитном боксе.

Процесс синтеза проходит при визуальном контроле монитора компьютера, без непосредственного контакта с радиоактивными материалами, согласно модернизированным схемам автоматизированного программного управления модуля синтеза, представленным на рисунках 2.4 и 2.23.

Согласно скрипту, представленному на рисунке 2.3 фокус управления, устанавливается на элемент управления «Клапан V1», подается команда на его открытие для начала поступления радионуклида в модуль синтеза, поступающую из циклотрона через анионообменный картридж (QMA). Согласно схеме синтеза, сбор фтора-18 происходит в «Reaction vessel 1» с встроенным дозкалибратором. При этом происходит автоматическое измерение полученной активности фтора-18.

Далее открываются «Клапан V2» и «Клапан V17» и раствор криптанда-2.2.2 из виалы A1 поступает в «Реактор 2». Затем в системе создается вакуум (открытие «Клапана V20» и «Клапана V22»), на элементе «Нагреватель» устанавливается температура «80» и происходит отгонка растворителя под вакуумом. После прекращения отгонки все клапаны возвращаются в инициальное положение, выключается вакуумный насос и нагрев. Затем происходит открытие «Клапана V8, эфир  $\omega$ -иодалифатической кислоты (**1a-1g**)/иодоксол (**1j,1k**) (виала B1), поступает в «Reaction vessel 1». В это время на элемент управления «Нагреватель» в это же время подается команда «Нагреть» с параметром «Температура» и его значением «80». По истечении 10 минут нагреватель отключается.

Затем из виал В3 и В4 в приемный сосуд, продукт реакции, поступает раствор, взятый для очистки, согласно выбранной методике, при постоянном перемешивании. Далее открываются последовательно «Клапан V24», «Клапан V23», «Клапан V25» и «Клапан V36», в результате чего продукты реакции потоком чистого гелия пропускаются через картридж С18. Затем происходит открытие «Клапана V9», ацетонитрил (виала В2) поступает в «Реактор 2». Далее открываются последовательно «Клапан V24», «Клапан V23», «Клапан V25» и «Клапан V36», в результате чего потоком чистого гелия элюируется очищенный продукт реакции из картриджа С18 в приемочный флакон готового продукта.

### **3.5 Методики синтеза эфиров $\omega$ - $[^{18}\text{F}]$ -фторалифатических карбоновых кислот**

#### **Общая методика синтеза эфиров $\omega$ - $[^{18}\text{F}]$ -фторалифатических карбоновых кислот (1a-1g)**

Фтор-18 получали облучением ядер изотопа  $^{18}\text{O}$  пучком ускоренных протонов с энергией 18 МэВ по реакции:  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ . Образующийся радионуклид  $^{18}\text{F}$  стабилизируется в химической форме фторида ( $[^{18}\text{F}],\text{F}^-$ ). Далее  $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$  элюировали смесью раствора криптана (22 мг) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (300 мкл) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7 мг) в воде (300 мкл) и транспортировали в реакционный сосуд ( $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^-$ ). После чего трехкратно азеотропно высушивали ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , 95 °С, гелий), на следующей стадии добавляли исходные эфиры  $\omega$ -иодалифатических карбоновых кислот (8,0 мг) в безводном  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 10 мин. Далее реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 8 мл воды и пропускали через картридж Sep-Pak C18 (360 мг), предварительно активированный ацетонитрилом, водой и высушенный инертным газом. Затем через картридж пропускали 40 мл воды. Очищенные эфиры  $\omega$ - $[^{18}\text{F}]$ -фторалифатических карбоновых кислот элюировали с Sep-Pak C18, используя

CH<sub>3</sub>CN (2 мл), в виалу готового продукта.

#### **Методика радиосинтеза метил 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексаноата (2a)**

Прекурсор метил 6-иодогексаноат (**1a**) (8 мг) растворяли в 1 мл безводного CH<sub>3</sub>CN, добавляли в подготовленный [K/K2.2.2]<sup>+18F</sup><sup>-</sup> и нагревали при 80 °C в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 8 мл воды и пропускали через картридж Sep-Pak C18 (360 мг), предварительно активированный ацетонитрилом, водой и высушенный инертным газом. Затем смеси через картридж пропускали 40 мл воды и 2 мл CH<sub>3</sub>CN элюировали метил 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексаноат (**1b**) в виалу готового продукта.

РХВ (65,2±0,9%), РХЧ (98,4±0,9 %).

#### **Методика радиосинтеза метил 5-[<sup>18</sup>F]-фторпентаноата (2b)**

Прекурсор метил 5-иодпентаноат (**1b**) (8,2 мг) растворяли в 1 мл безводного CH<sub>3</sub>CN, добавляли в подготовленный [K/K2.2.2]<sup>+18F</sup><sup>-</sup> и нагревали при 82 °C в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 8 мл воды и пропускали через картридж Sep-Pak C18 (360 мг), предварительно активированный 10 мл CH<sub>3</sub>CN и 10 мл воды и продутый инертным газом. После реакционной смеси через картридж пропускали 40 мл воды и 2 мл CH<sub>3</sub>CN элюировали метил 5-[<sup>18</sup>F]-фторпентаноат (**2b**) в виалу готового продукта.

РХВ (54,1±1,1%), РХЧ (98,5±0,3%).

#### **Методика радиосинтеза метил 7-[<sup>18</sup>F]-фторгептаноата (2c)**

Прекурсор метил 7-иодгептаноат (**1c**) (8,1 мг) в ацетонитриле (1 мл) добавляли в подготовленный [K/K2.2.2]<sup>+18F</sup><sup>-</sup>, полученный как описано в основной процедуре. Реакционную смесь нагревали при 82°C в течение 10 мин в закрытом сосуде с образованием метил 7-[<sup>18</sup>F]-фторгептаноата. Далее реакционную смесь охлаждали, добавляли 8 мл воды и пропускали через картридж Sep-Pak C18 (360 мг), предварительно активированный предварительно активированный 10 мл CH<sub>3</sub>CN и 10 мл воды и продутый инертным газом. Далее через картридж пропускали 40 мл воды. Очищенный метил 7-[<sup>18</sup>F]-фторгептаноат (**2c**) элюировали с картриджа Sep-Pak C18 2 мл ацетонитрила.

РХВ ( $19,7 \pm 2,3\%$ ), РХЧ ( $98,7 \pm 0,4\%$ ).

#### **Методика радиосинтеза метил 8- $^{18}\text{F}$ -фтороктаноата (2d)**

Прекурсор метил 8-иодфтороктаноат (**1d**) (8,3 мг) в ацетонитриле (1 мл) добавляли в подготовленный  $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^-$ , полученный как описано в основной процедуре. Реакционную смесь нагревали при  $82^\circ\text{C}$  в течение 10 мин в закрытом сосуде с образованием метил 8- $^{18}\text{F}$ -фтороктаноата. Далее реакционную смесь охлаждали, добавляли 8 мл воды и пропускали через картридж Sep-Pak C18 (360 мг), предварительно активированный 10 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и 10 мл воды и продутый инертным газом. Далее через картридж пропускали 40 мл воды. Очищенный метил 8- $^{18}\text{F}$ -фтороктаноат (**2d**) элюировали с картриджа Sep-Pak C18 2 мл ацетонитрила.

РХВ ( $18,2 \pm 1,5\%$ ), РХЧ ( $98,3 \pm 1,2\%$ ).

#### **Методика радиосинтеза метил 6- $^{18}\text{F}$ -фтор-4-трет-бутилгексаноат (2e)**

Прекурсор метил 6-иодфтор-4-трет-бутилгексаноат (**1e**) (8,4 мг) растворяли в 1 мл безводного  $\text{CH}_3\text{CN}$ , добавляли в подготовленный  $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^-$  и нагревали при  $81^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 8 мл воды и пропускали через картридж Sep-Pak C18 (360 мг), предварительно активированный 10 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и 10 мл воды и продутый инертным газом. После реакционной смеси через картридж пропускали 40 мл воды и 2 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  элюировали метил 6- $^{18}\text{F}$ -фтор-4-трет-бутилгексаноат (**2e**) в виалу готового продукта.

РХВ ( $20,5 \pm 1,2\%$ ), РХЧ ( $97,8 \pm 0,4\%$ ).

#### **Методика радиосинтеза метил 6- $^{18}\text{F}$ -фтор-4-пропилгексаноат (2f)**

Прекурсор метил 6-иод-4-пропилгексаноат (**1f**) (8,4 мг) растворяли в 1 мл безводного  $\text{CH}_3\text{CN}$ , добавляли в подготовленный  $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^-$  и нагревали при  $81^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 8 мл воды и пропускали через картридж Sep-Pak C18 (360 мг), предварительно активированный 10 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и 10 мл воды и продутый инертным газом. После

реакционной смеси через картридж пропускали 40 мл воды и 2 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  элюировали метил 6- $^{18}\text{F}$ -фтор-4-пропилгексаноат (**2f**) в вialsу готового продукта.

РХВ ( $21,5 \pm 0,8\%$ ), РХЧ ( $98,5 \pm 0,5\%$ )

### **Методика радиосинтеза метил 6- $^{18}\text{F}$ -фтор-4,4-диметилгексаноата (2g)**

Прекурсор метил 6-иод-4,4-диметилгексаноат (**1g**) (8 мг) растворенный в 1 мл безводного  $\text{CH}_3\text{CN}$ , добавляли в подготовленный  $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^-$ . Реакционная смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали до  $25^\circ\text{C}$ , добавляли 8 мл воды и пропускали через картридж Sep-Pak C18 (360 мг), предварительно активированный 10 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и 10 мл воды и продутый инертным газом. Далее через картридж пропускали 40 мл воды. Очищенный метил 6- $^{18}\text{F}$ -фтор-4,4-диметилгексаноат (**2g**) элюировали с картриджа Sep-Pak C18 2 мл ацетонитрила.

РХВ ( $38,0 \pm 0,5\%$ ), РХЧ ( $98,3 \pm 0,7\%$ ).

### **Методика радиосинтеза 6- $^{18}\text{F}$ -фторгексановой кислоты (2h)**

Прекурсор метил 6-иодгексаноат (**1a**) (8 мг) в 1 мл ацетонитрила добавляли в подготовленный  $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^-$ , далее радиосинтез проводили как описано в основной процедуре. При очистке через Sep-Pak C18 выделяли промежуточный продукт метил 6- $^{18}\text{F}$ -фторгексаноат (**2a**) в ацетонитриле. 0,5 мл 1М  $\text{HCl}$  добавляли к раствору метил 6- $^{18}\text{F}$ -фторгексаноату (**2a**). Смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 10 мин, растворители отгоняли.

РХВ ( $61,0 \pm 0,5\%$ ), РХЧ ( $96,3 \pm 0,7\%$ ).

### **Методика радиосинтеза сукцинимид-1-ил 6- $^{18}\text{F}$ -фторгексаноата (2l)**

Прекурсор метил 6-иодгексаноат (**1a**) (8 мг, 0,031 ммоль) в 1 мл ацетонитрила добавляли в подготовленный  $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^-$ , далее радиосинтез проводили как описано в основной процедуре до стадии очистки через Sep-Pak C18. К реакционной смеси добавляли 0,5 мл 1 М  $\text{HCl}$  и нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в 10 мин, затем проводили азеотропную сушку растворителей. Далее добавляли 1 мл ацетонитрила и добавляли растворы в ацетонитриле NHS (4 мг, 0,033

ммоль, 0,5 мл) и EDC (4 мг, 0,033 ммоль, 0,5 мл). Смесь нагревали при 80 °С в течение 10 мин, охлаждали, добавляли 8 мл воды и пропускали через картридж Sep-Pak C18 (360 мг), предварительно активированный 10 мл ацетонитрила и 10 мл воды и продутый инертным газом. Далее картридж промывали 40 мл воды. Очищенный сукцинимид-1-ил 6- $^{18}\text{F}$ -фторгексаноат (**2l**) элюировали 2 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

РХВ целевого продукта составил 45 %, а величина РХЧ  $95,0 \pm 0,2$  %.

#### **4.6 Методика получения 2-фторбензойных кислот из иодоксолов**

##### **Общая методика получения фторирования иодоксолов**

Радионуклид фтор-18 получали при облучении ядер изотопа кислород-18 пучком ускоренных протонов с энергией 18 МэВ по реакции:  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ . Образующийся радионуклид фтор-18 стабилизируется в химической форме фторида, фтор-18 ( $^{18}\text{F}\text{F}^-$ ). Далее  $^{18}\text{F}$ -фторид элюировали смесью раствора K2.2.2 (22 мг) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (300 мкл) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (7 мг) в воде (300 мкл) и транспортировали в реакционный сосуд ( $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^-$ ). После чего проводили азеотропную сушку ( $3 \times \text{CH}_3\text{CN}$ , 95 °С, гелий), на следующей стадии добавляли исходные субстраты иодоксолов (**1j**, **1k**) (10,0 мг) в безводном  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 15 мин. Далее реакцию смесь охлаждали, добавляли 8 мл 0,01 М HCl и пропускали через картридж Sep-Pak C18 (Waters, США) (360 мг), предварительно активированный 10 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и 10 мл 0,01 М HCl и продутый инертным газом. Далее через картридж пропускали 40 мл воды в сливной флакон. Очищенную  $^{18}\text{F}$ -фторбензойную кислоту элюировали с картриджа Sep-Pak C18 2 мл ацетонитрила.

##### **Метод А. Методика радиосинтеза 2- $^{18}\text{F}$ -фтор-5-нитробензойной кислоты (**3**)**

Исходный субстрат арилиодоксол **2,4,6-триметил-ДФИК-5-NO<sub>2</sub> (1j)** (10 мг) растворяли в 1 мл безводного  $\text{CH}_3\text{CN}$ , добавляли в подготовленный  $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^-$  и нагревали при 150 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 8 мл 0,01 М HCl и пропускали через картридж Sep-Pak

C18 (360 мг), предварительно активированный 10 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и 10 мл 0,01 М  $\text{HCl}$  и продутый инертным газом. Далее через картридж пропускали 40 мл воды в сливной флакон. Очищенную 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-фтор-5-нитробензойную кислоту (**3**) элюировали с картриджа Sep-Pak C18 2 мл ацетонитрила.

РХВ ( $17,1 \pm 0,9\%$ ), РХЧ ( $75 \pm 0,9\%$ ).

**Метод А. Методика радиосинтеза 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-фтор-5-нитробензойной кислоты (**3**)**

Исходный субстрат арилиодоксол **4-Bu-ДФИК-5-NO<sub>2</sub> (1k)** (10 мг) растворяли в 1 мл безводного  $\text{CH}_3\text{CN}$ , добавляли в подготовленный  $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^-$  и нагревали при  $150^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 8 мл 0,01 М  $\text{HCl}$  и пропускали через картридж Sep-Pak C18 (360 мг), предварительно активированный 10 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и 10 мл 0,01 М  $\text{HCl}$  и продутый инертным газом. Далее через картридж пропускали 40 мл воды в сливной флакон. Очищенную 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-фтор-5-нитробензойную кислоту (**3**) элюировали с картриджа Sep-Pak C18 2 мл ацетонитрила.

РХВ ( $39,5 \pm 0,9\%$ ), РХЧ ( $98 \pm 0,9\%$ )

**Метод В. Методика радиосинтеза 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-фтор-5-нитробензойной кислоты (**3**)**

Исходный субстрат арилиодоксол 2,4,6-триметил-ДФИК-5-NO<sub>2</sub> (**1j**) (10 мг) растворяли в 1 мл безводного ДМСО, добавляли в подготовленный  $[\text{K}/\text{K}2.2.2]^{+18}\text{F}^-$  и нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 8 мл 0,01 М  $\text{HCl}$  и пропускали через картридж Sep-Pak C18 (360 мг), предварительно активированный 10 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и 10 мл 0,01 М  $\text{HCl}$  и продутый инертным газом. Далее через картридж пропускали 40 мл воды в сливной флакон. Очищенную 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-фтор-5-нитробензойную (**3**) элюировали с картриджа Sep-Pak C18 2 мл ацетонитрила.

РХВ ( $12,4 \pm 0,9\%$ ), РХЧ ( $67 \pm 0,9\%$ ).

**Метод В. Методика радиосинтеза 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-фтор-5-нитробензойной кислоты (**3**)**

Исходный субстрат арилиодоксол 4-Bu-ДФИК-5-NO<sub>2</sub> (**1k**) (10 мг)

растворяли в 1 мл безводного ДМСО, добавляли в подготовленный  $[\text{K/K2.2.2}]^{+18}\text{F}^-$  и нагревали при 80 °С в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 8 мл 0,01 М НСl и пропускали через картридж Sep-Pak C18 (360 мг), предварительно активированный 10 мл СНЗСN и 10 мл 0,01 М НСl и продутый инертным газом. Далее через картридж пропускали 40 мл воды в сливной флакон. Очищенную 2- $^{18}\text{F}$ -фтор-5-нитробензойную (**3**) элюировали с картриджа Sep-Pak C18 2 мл ацетонитрила.

РХВ ( $39 \pm 0,9\%$ ), РХЧ ( $95 \pm 0,9\%$ ).



## ГЛАВА 4. Принципиальные технологические схемы

### 4.1. Спецификация оборудования

Таблица 4.1 – Спецификация оборудования

№	Обозначение	Наименование	Материал	Техническая характеристика
1	2	3	4	5
1		Циклотрон "Cyclone 18/9 ST"	Сборный	<p>Размер: 20000 x 2220 мм            Вес: 26 000 кг            Извлеченные ионы: Н (протон)            Тип извлечения: Стрипперы из углеродной фольги            Протон тока пучка: 100 мкА /            Энергия:            18 МэВ протон            Жидкостные мишени:  <math>^{18}\text{F}</math> и <math>^{13}\text{NH}_3</math>            Газовые мишени: <math>^{11}\text{CO}_2</math>,</p>
2	BBS1	Бокс защитный для размещения модуля синтеза РФП на основе F-18	<p>Внутренняя поверхность - н. ст. AISI 316L, покрытие- Scotch — Brite. Внешняя поверхность - н. ст. AISI 304, покрытие- Mirror — Brite            максимальная шероховатость поверхности 0,5 мкм</p>	<p>«COMECER S.p.A», Италия.            Защитный бокс с вентиляционной системой. Эффективность фильтрации по частицам Ø 0,2 мкм не менее 99,995 %.            Габаритные размеры: 1093×1218×2400 мм, масса 9000 кг            Габаритные размеры камеры (внутренние поверхности): 634×735×674 мм            Рабочая зона: класс «чистоты» В, ISO 5.            Рабочее внутреннее разрежение: от минус 60 до минус 150 Па, уровень сигнала тревоги для минимального уровня разрежения: Минус 30 Па.            Скорость отвода воздуха: 25 м<sup>3</sup>/ч,            полная смена воздуха-30 раз за час.</p>

## Продолжение таблицы 4.1 – Спецификация оборудования

				<p>Тип впускного воздушного фильтра- высокоэффективный (HEPA), эффективностью 99,98 %</p> <p>Тип выпускного воздушного фильтра- активированный уголь.</p> <p>I= 16А, U=230 В, Частота 60 Гц</p> <p>Свинцовая экранировка камеры 75 мм. Чистота свинца % Pb 98%</p>
3		<p>Автоматизированный модуль синтеза «Synthra RN+», «Synthra», Германия</p>	Сборный	<p>Полуавтоматизированный модуль синтеза, включает в себя:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Встроенный вакуумный насос</li> <li>2. Источник питания</li> <li>3. Компьютер для управления</li> <li>4. Сосуд Дьюара с крышкой</li> </ol> <p>Размеры модуля: 490 x 520 x 500 мм</p> <p>Вес-45 кг</p> <p>Источник питания 230 В , 50 Гц / 115 В , 60 Гц</p>
4	BBST-PC	<p>Бокс защитный для манипуляций с РФЛП (с полуавтоматическим диспенсером), с воздушным шлюзом, «COMECER S.p.A», Италия</p>	<p>Внешний корпус- н. ст. AISI 304 – Scotch Brite. Рабочая камера- н. ст. AISI 316L - зеркало Brite</p>	<p>Защитный бокс с комбинированной вентиляционной системой «воздушного ламинарного потока». Эффективность фильтрации по частицам Ø 0,2 мкм не менее 99,995 %.</p> <p>Габаритные размеры, мм: 2400×1680×1140, масса: 6300 кг.</p> <p>Габаритные размеры (внутренние поверхности): 634 ×735×674 мм.</p> <p>Рабочая зона: класс «чистоты» А, Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 (ред. от 18.12.2015) "Об утверждении Правил надлежащей производственной практики" (Зарегистрировано в Минюсте России 10.09.2013 N 29938).</p>

## Продолжение таблицы 4.1 – Спецификация оборудования

				<p>Минимальное давление подачи сжатого воздуха: 0,6 МПа.</p> <p>Рабочее внутреннее разрежение: от минус 60 до минус 150 Па, уровень сигнала тревоги для минимального уровня разрежения: минус 30 Па.</p> <p>Скорость отвода воздуха: 25 м<sup>3</sup>/ч, полная смена- 30 раз за час.</p> <p>Тип впускного воздушного фильтра- высокоэффективный (HEPA), эффективностью 99,98 %</p> <p>Тип выпускного воздушного фильтра- активированный уголь.</p> <p>I= 16А, U=230 В, частота 60 Гц, мощность- 800 Вт</p> <p>Экранировку в виде листового свинца (содержание Pb 98 %).</p>
5	Анализатор Тонкого слоя Гамма изотопов	сканер mini Gita starbeta TLC-scanner (Raytest, Германия)	Сборный	<p>Детектирующая система - кристалл BGO с фотоумножителем для регистрации гамма-излучающих радионуклидов с энергией от 30 кэВ до 1600 кэВ. В состав сканирующего устройства с BGO входят вольфрамовые щелевые коллиматоры толщиной 5мм, 10 мм и 20 мм. Выбор коллиматора зависит от энергии гамма-квантов измеряемого радионуклида: для энергий от 30 до 150 кэВ применяются коллиматоры толщиной 5мм, для энергий от 250 до 450 кэВ - 10 мм, для энергий выше 450 кэВ - 20 мм.</p>
6	PITAGORA	Дозкалибратор COMECER S.p.A», Италия.	Сборный	<p>100/240V 50/60 Hz</p> <p>1-консоль, 1-ионная камера, радионуклид –Фтор-18, минимальное значение активности от 0,01 МБк до максимального 740 ГБк</p>

## Продолжение таблицы 4.1 – Спецификация оборудования

7	TimoteoLT	Система автоматического дозирования, COMECER S.p.A», Италия.	Корпус ст. AISI 316L, покрытие- Brite	С перистальтическим насосом и электронной системой взвешивания. Габаритные размеры, мм: 436,5×347×400, масса: 20 кг. Р <sub>подачи</sub> сжатого воздуха: 0,6 МПа (6 бар). U= 230 В, I= 6 А, частота 50/60 Гц.
8	Флакон РФЛП	Флакон для готового продукта	стекло боросиликатное	V= 20 мл
9	Контейнер типа А	Транспортный контейнер для РФЛП	Свинец покрыт н. ст. AISI 304	COMECER S.p.A», Италия. Ø= 114,3 мм; Н=176 мм, m= 16,7кг.; внутреннее отверстие имеет размеры: диаметр 32 мм, высота 70 мм. Со съёмной крышкой с кремниевой прокладкой, с выдвижной ручкой из нержавеющей стали

## 4.2 Характеристика сырья, реактивов

Таблица 4.2 – Характеристика сырья, реактивов

№ п/п	Наименование	ГОСТ, ТУ, страна, фирма	Характеристики
1	2	3	4
1	Обогащенная $^{18}\text{O}$ нормализованная вода, $\text{H}_2^{18}\text{O}$	ЦМИ, Россия	Стабильный изотоп О-18, обогащение не менее 98%, в форме воды Содержание регламентируемых примесей не должно превышать: Na <10 ppm, K <1 ppm, Mg <1 ppm Ca <5 ppm, Cu <5 ppm, Fe <1 ppm F <1 ppm, Cl <1 ppm, Br <1 ppm, I <5 ppm, $\text{NH}_3$ <5 ppm. Проводимость препарата не более 25 мкСм/см
2	Раствор 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диаза [8.8.8]-гексакозан	АВХ, Германия	Флакон содержит: Криптанд 222 22,6 мг $\pm$ 0.1 мг $\text{K}_2\text{CO}_3$ 4,2 мг $\pm$ 0.1 мг Ацетонитрил б/в 300 мкл $\pm$ 10 мкл Вода для инъекций 300 мкг $\pm$ 10 мкл
3	Колонка выделительная Sep - Pak QMA	Waters, США	Объем 0,4 мл; диаметр частиц сорбента 37-55 мкм. Гидрофильный, анионообменный сорбент
4	Колонка выделительная C18 Sep-Pak Plus™	Waters, США	объемом 0,7 мл с диаметром частиц (55-105) мкм полярный сорбент, адсорбирует аналиты из неполярных растворов
	Диметилсульфоксид	Sigma-Aldrich, США	прозрачная бесцветная жидкость, массовая доля основного вещества-не менее 99,99%, безводный
8	Ацетонитрил	Sigma-Aldrich, США	содержание ацетонитрила - не менее 99,9%; плотность - 0,779-0,783; цвет АРНА - 10; вода - не более 0,02%;
9	Вода для инъекций	Гротекс ООО, Россия	Раствор для инъекций в ампулах
10	Кислота хлористоводородная	Sigma-Aldrich, США	прозрачная бесцветная жидкость, массовая доля основного вещества-не менее 30,0%

## Продолжение таблицы 4.2 – Характеристика сырья, реактивов

11	Метил 6-иодогексаноат (1a)	Синтезированы научной группой под руководством проф. Деевым С.М. (Институт биоорганической химии им. Академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН),	чистота по ЯМР более 95%.
12	Метил 5-иодпентаноат (1b)		
13	Метил 7-иодгептаноат (1c)		
14	Этил 8-иодоктаноат (1d)		
15	Метил 6-иод-4-трет-бутилгексаноат (1e)		
16	Метил 6-иод-4-пропилгексаноат (1f)		
17	Метил 6-иод-4,4-диметилгексаноат (1g)		
18	5-Нитро-1-(2,4,6-триметилфенил)-1,2-бензидоксол-3-(1 <i>H</i> )-он (j)	Синтезированы на базе лаборатории НИ Томского политехнического университета Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий (ИШХБМТ)	чистота 99,5% по ЯМР
19	5-нитро-1-(4-бутилфенил)-1 <i>H</i> -1λ <sup>3</sup> -бензо[ <i>b</i> ]иодо-3(2 <i>H</i> )-он (1k)		

### **4.3 Описание технологических схем получения [ $^{18}\text{F}$ ]-содержащих химических предшественников**

В работе была разработана и апробирована технология автоматического радиосинтеза химических предшественников для производства фтор-18 радиофармацевтических лекарственных препаратов. Ниже представлены технологические схемы с описанием всех технологических процессов.

Вспомогательные стадии (ВР 1 – ВР 3) и технологические процессы ТП 1 – ТП 3) являются одинаковыми для всех ниже представленных процессов, поэтому указаны только в первой технологической схеме.

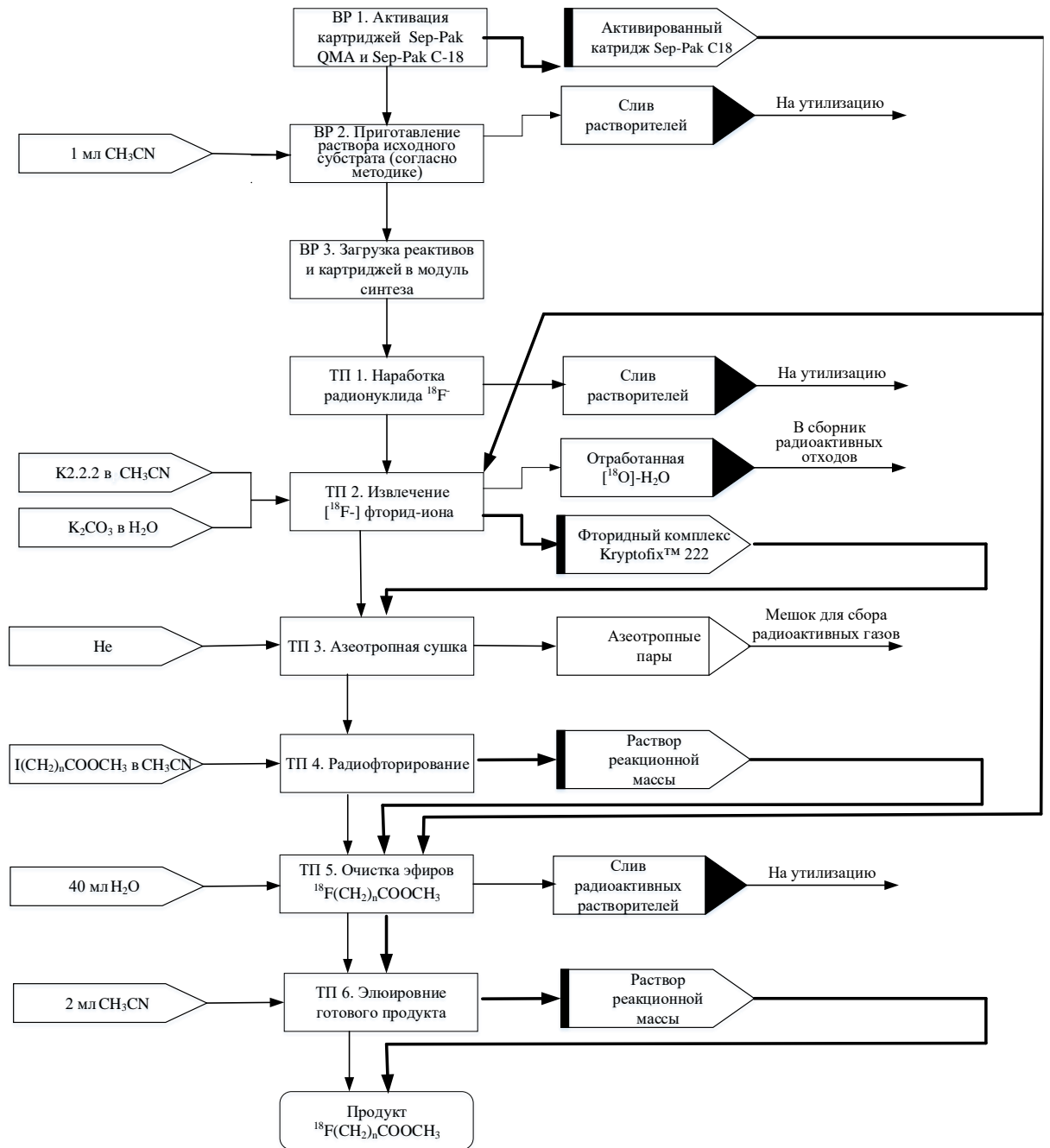


Рисунок 4.1 – Технологическая схема получения сложных эфиров  $\omega$ -[ $^{18}\text{F}$ ]-фторалифатических карбоновых кислот (1a-1g)



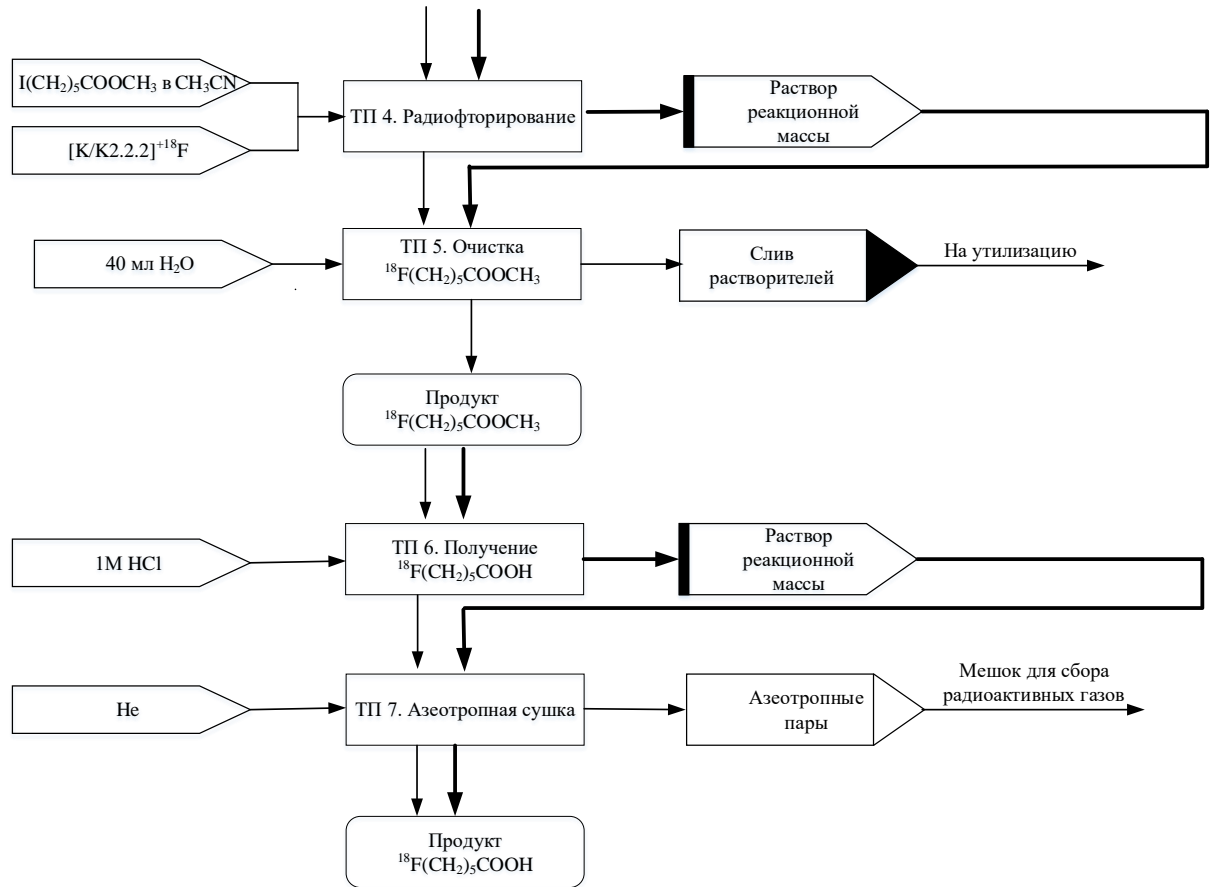


Рисунок 4.2 – Технологическая схема получения 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексановой кислоты (**2h**)

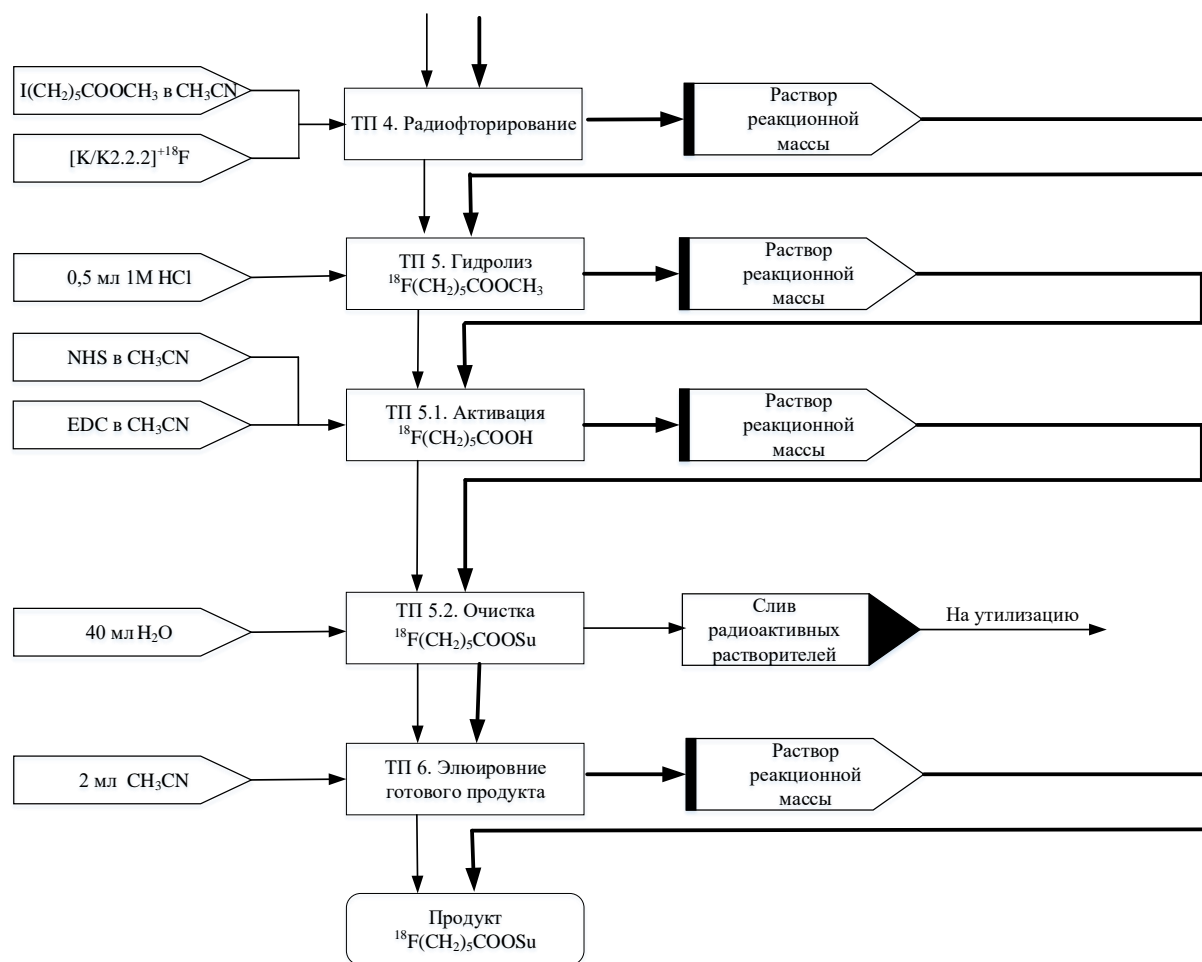


Рисунок 4.3 – Технологическая схема получения сукцинимид-1-ил 6- $^{18}\text{F}$ -фторгексаноата (21)

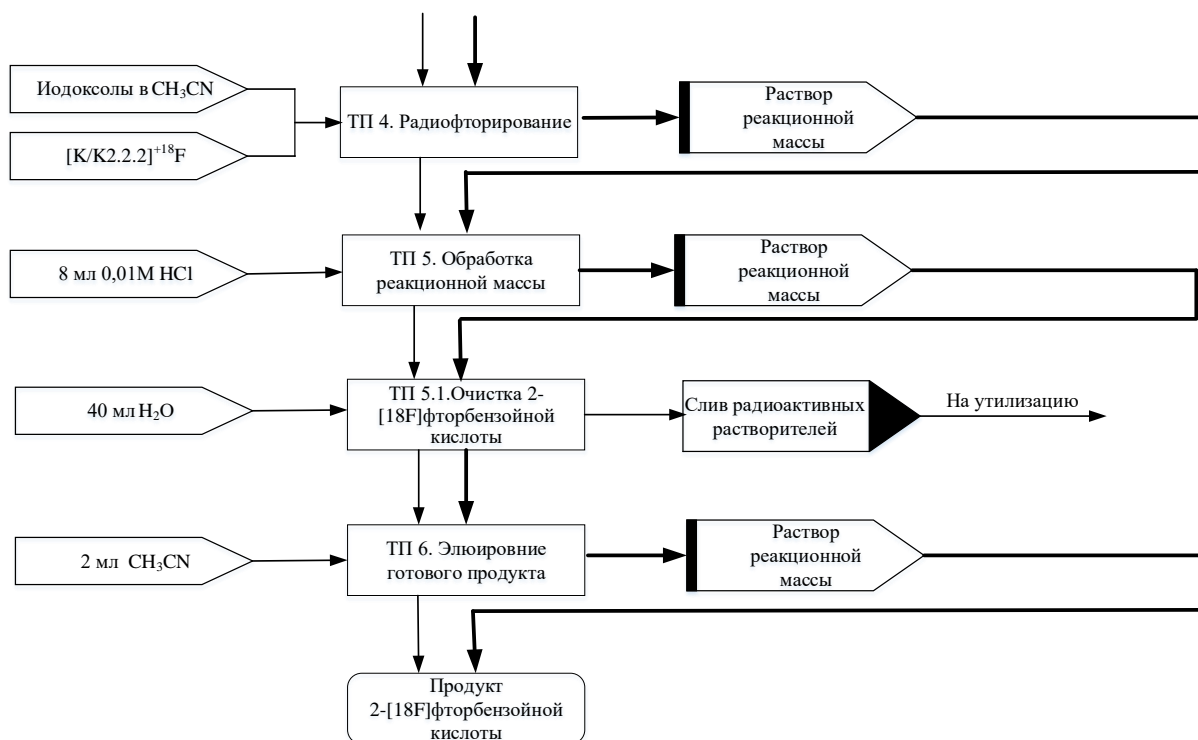


Рисунок 4.4 – Технологическая схема получения 2-[<sup>18</sup>F]-фтор-5-нитробензойной кислоты (3) из СПИ

#### 4.4 Изложение технологического процесса

##### 4.2.2.1 Стадии вспомогательного технологического процесса

###### Подготовка выделительных и очистительных картриджей (BP1)

Перед началом работы проводилась активация картриджей Sep-Pak QMA и C-18. Картридж Sep-Pak QMA (анионообменные смолы) с помощью шприцов вместимостью 30 мл промывали сначала 5 мл 1 М раствора натрия гидрокарбоната, затем 5 мл деионизованной воды, затем продували 10 мл воздуха с помощью такого же шприца.

Картридж C18 Sep-Pak Plus™ объёмом 0,7 мл (набор ионообменных смол) промывали 10 мл ацетонитрила б/в с помощью шприца и 10 мл соотношении 1:4 ацетонитрил/деионизованная вода с помощью шприца вместимостью 30 мл, затем продували 10 мл воздуха с помощью такого же шприца.

Для проведения радиофторирования СПИ картридж Sep-Pak C18, предварительно активировали 10 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  и 10 мл 0,01, М  $\text{HCl}$  затем продували 10 мл воздуха с помощью такого же шприца.

#### Подготовка растворов (BP2)

Для проведения радиосинтеза навески исходных субстратов 8-10 мг растворяли в 1 мл безводного ацетонитрила. Растворы готовили непосредственно перед проведением синтеза.

Для проведения радиосинтеза сукцинимид-1-ил 6- $^{18}\text{F}$ фторгексаноата (**2I**) предварительно готовили растворы NHS (4 мг, 0,033 ммоль, 0,5 мл) и EDC (4 мг, 0,033 ммоль, 0,5 мл).

#### BP 3 Подготовка модуля синтеза

Перед проведением синтеза на модуле Synthra RN+ (Synthra, Германия), оператор загружает виалы A1, B1, B2, B3, B4, B5, C1 (рисунок 2.6 и рисунок 2.30) модуля синтеза Synthra RN+, согласно методике синтеза и предварительно проверяет герметичность всех соединений, после чего в программном обеспечении SynthraView загружаются заранее подобранные параметры и отработанный алгоритм.

Порядок загрузки реактивов и картриджей согласно модифицированной схеме модуля синтеза (рисунок 2.6) для проведения радиофторирования эфиров  $\omega$ -фторалифатических карбоновых кислот:

виала A1: Раствор криптофикса 2.2.2

виала B1: Раствор в ацетонитриле субстрата для фторирования - эфир  $\omega$ -фторалифатических карбоновых кислот (**1a-1g**)

виала B2: Ацетонитрил безводный

виала B3: Вода для инъекций

виала B4: Вода для инъекций

Картридж QMA в первое гнездо для картриджей  
C18 в пятое гнездо для картриджей.

Порядок загрузки реактивов и картриджей согласно модифицированной схеме модуля (рис) синтеза 6-[<sup>18</sup>F]-фторбензойных кислоты (2h):

виала А1: Раствор криптофикса 2.2.2

виала В1: Раствор в ацетонитриле субстрата – метил-6-иодгексаноата (**1a**)

виала В2: Ацетонитрил безводный

виала В3: Раствор 2М NaOH

виала В4: Раствор 2 М HCl

Картридж QMA в первое гнездо для картриджей

C18 третье и пятое гнезда для картриджей.

Порядок загрузки реактивов и картриджей согласно модифицированной схеме модуля (рис) синтеза сукцинимид-1-ил 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексаноата (2l):

виала А1: Раствор криптофикса

виала В1: Раствор в ацетонитриле субстрата – метил-6-иодгексаноата (**1a**)

виала В2: Ацетонитрил безводный

виала В3: Раствор 1 М HCl

виала В4: Растворы в ацетонитриле NHS и EDC

виала В5: Вода для инъекций

виала С1: Вода для инъекций

Картридж QMA в первое гнездо для картриджей

C18 в пятое гнездо для картриджей.

Порядок загрузки реактивов и картриджей согласно модифицированной схеме модуля синтеза (рис) для проведения радиофторирования соединений поливалентного иода:

виала А1: Раствор криптофикса 2.2.2

виала В1: Раствор в ацетонитриле субстрата для фторирования – СПИ (**1j**, **1k**)

виала В2: Ацетонитрил безводный

виала В3: Раствор 1 М HCl

виала В4: Вода для инъекций

виала В5: Вода для инъекций

Картридж QMA в первое гнездо для картриджей

C18 в пятое гнездо для картриджей.

Перед началом синтеза запускается процесс автоматизированного самотестирования, в процессе чего происходит проверка всех соединений на герметичность. Остановка программы тестирования на любом этапе в течение более чем на 30 сек, указывает на неполадки в системе. При отклонении условий тестирования на герметичность, необходимо устранить выявленную неисправность, после чего необходимо провести повторный тест. После прохождения тестирования на герметичность запускается необходимый скрипт в программном обеспечении Synthra View, закрывается свинцовый радиационно-защитный бокс, процесс проходит при визуальном контроле по монитору компьютера без непосредственного контакта технолога с радиоактивными материалами. Во время синтеза оператор только наблюдает за условиями проходящего процесса (температурой, давлением и величиной радиоактивности) по показаниям соответствующих датчиков на экране монитора компьютера.

#### 4.2.2.2 Стадии основного технологического процесса (ТП1-ТП8)

Первым этапом (ТП1) всех показанных технологических процессов является наработка радионуклида фтор-18, она осуществляется облучением тяжелыми заряженными частицами (протонами) водной мишени «Nirta Fluor Target L for Cyclone 18» на циклотроне «Cyclone 18/9 ST» ИВА. Радионуклид фтор-18 получают при облучении ядер изотопа кислород-18 пучком ускоренных протонов с энергией 18 МэВ по реакции:  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ . Облучение проводят при среднем токе пучка протонов 40 мкА, продолжительность облучения определяют, исходя необходимой активности. Образующийся радионуклид фтор-18 стабилизируется в химической форме фторида, фтор-18 ( $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ ).

Максимальное время облучения близко к периоду полураспада радионуклида фтор-18 т.е. составляет примерно 120 мин. Допускается

изменение продолжительности облучения, в зависимости от требуемой активности препарата в пределах 20- 150 мин.

Объем мишени равен 2,5 мл. Минимальное время выгрузки 180 секунд. Модуль синтеза Synthra RN Plus размещен в защитном боксе BBS1 с контейнером для распада съемных комплектов-модулей фирмы COMECER (Италия).

Вторым общим (ТП2) этапом технологических процессов является извлечение  $^{18}\text{F}$ -фторид-иона. Для устранения возможных катионных, органических и нерастворимых примесей водную смесь (целевую воду), поступающую из циклотрона пропускают через анионообменный картридж (QMA).  $^{18}\text{F}$ -фторид-ионы сохраняются на картридже, а все растворимые катионные примеси, а также растворимые в воде не заряженные (органические) вещества проходят через колонку в сосуд для сбора отработанной воды [ $^{18}\text{O}$ ]H<sub>2</sub>O. Целевая вода проходит через картридж под воздействием вакуума, образуя в сосуде для сбора. Оставшийся на картридже QMA  $^{18}\text{F}$ -фторид-ион затем элюируют 0,6 мл раствором криптофикса (виала А1), при этом радионуклид в форме криптофикса фторида, фтор-18 транспортируется в реакционный сосуд модуля, который оснащен встроенным доз калибратором. Величину активности полученного фтор-18 заносят в протокол синтеза. Продолжительность этой стадии ~ 6 минут.

Третьим общим этапом (ТП3) технологических процессов является азеотропная сушка массы, что достигается путем азеотропной отгонки воды с ацетонитрилом. В реакционный сосуд добавляется 2,0 мл ацетонитрила (В2), растворитель отгоняется при температуре 95°C с вакуумированием реакционный сосуд сначала в токе гелия, затем в отсутствии гелия. Продолжительность этой стадии ~ 9 минут.

Образующиеся в ходе реакции газообразные вещества, в том числе радиоактивные побочные продукты реакции, а также пары растворителя и аэрозоли, улавливаются мешком для сбора газообразных отходов.

Четвертым общим этапом (ТП4) технологических процессов является радиофторирование. Однако в реакционный сосуд добавляется раствор исходного субстрата (**1a-1g**), взятого для радиофторирования, согласно прописанной методики, растворенного в 1,0 мл безводного ацетонитрила (виала В1). Реакция нуклеофильного замещения проходит в закрытом сосуде при температуре 80<sup>0</sup>С при перемешивании в течение 15 мин. После чего реакционный сосуд охлаждается до 25 <sup>0</sup>С. Продолжительность этой стадии ~ 17 минут.

Пятым этапом (ТП5) - осуществляется очистка, согласно представленным технологическими схемам.

*Согласно технологической схеме получения сложных эфиров  $\omega$ -[<sup>18</sup>F]-фторалифатических карбоновых кислот (2a-2g) (рисунок 4.1)*

К полученному раствору добавляется 8 мл воды (виала В3), смесь перемешивается и пропускается через картридж Sep-Pak C18. Фторированный продукт улавливается на картридже Sep-Pak C18, затем происходит очистка промежуточного продукта. Картридж промывается порционно водой, пропуская воду через реакционный сосуд 40 мл воды (виала В4). Растворители, не прореагировавшие фторид-ионы, криптофикс 222 и побочные продукты смываются в емкость для отходов. Продолжительность этой стадии ~ 5 минут.

*Согласно технологической схеме получения 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексановой кислоты (2h) (рисунок 4.2)*

Перед очисткой проводился гидролиз полученного метил 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексаноата (2a). Для этого к полученному раствору добавлялось 0,5 мл 2М NaOH (виала В3), смесь еще раз нагревали при 100<sup>0</sup>С в течение 10 мин (ТП5.1). После чего смесь нейтрализовали (ТП5.2) добавлением 2М HCl (В4) и пропускали через картридж Sep-Pak C18 (ТП5.3). Фторированный продукт улавливается на картридже Sep-Pak C18. Растворители, не прореагировавшие фторид-ионы, криптофикс 222 и побочные продукты смываются в емкость для отходов. Продолжительность этой стадии ~ 7 минут.



*Согласно технологической схеме получения сукцинимид-1-ил 6-[<sup>18</sup>F]-фторгексаноата (21) (рисунок 4.3)*

Перед очисткой к реакционной смеси добавляли 0,5 мл 1 М HCl (B3) и нагревали при 100 °С в 10 мин. Далее добавляли растворы в ацетонитриле NHS (4 мг, 0,033 ммоль, 0,5 мл) и EDC (4 мг, 0,033 ммоль, 0,5 мл) виала B4 (ТП5.1). Смесь нагревали при 80°С в течение 10 мин, охлаждали, добавляли 8 мл воды (B5) и пропускали через картридж Sep-Pak C18. Далее картридж промывали 40 мл воды (C1) (ТП5.2). Растворители, не прореагировавшие фторид-ионы, криптофикс 222 и побочные продукты смываются в емкость для отходов. Продолжительность этой стадии ~ 15 минут.

*Согласно технологической схеме получения 2-[<sup>18</sup>F]-фтор-5-нитробензойных кислот из иодоксолов (рисунок 4.4)*

К полученному раствору добавляется 8 мл воды (виала B3), смесь перемешивается и пропускается через картридж C18. Фторированный продукт улавливается на картридже C18, затем происходит очистка промежуточного продукта. Картридж промывается порционно водой, пропуская воду через реакционный сосуд 40 мл воды (виала B4, B5). Растворители, не прореагировавшие фторид-ионы, криптофикс 222 и побочные продукты смываются в емкость для отходов. Продолжительность этой стадии ~ 5 минут.

Шестой этап технологических процессов (ТП6) опять является общим для всех технологических схем - элюирование готового продукта. Осуществлялась продувка картриджа потоком гелия в течение 1 минуты, после чего Sep-Pak картридж C18 промывался 2 мл ацетонитрила (виалы B2). Продолжительность этой стадии ~ 2 минуты.

После завершения синтеза полученный продукт дистанционно, при управлении с компьютера, по магистрали перемещается током ультрачистого гелия из приемочного флакона модуля синтеза в маркированный флакон, находящийся в фасовочном боксе BBST-PS. С помощью дозиметрического калибратора измеряют активность полученного продукта, величину активности заносят в протокол синтеза. Пробу для анализа на контроль качества помещают

в контейнер транспортный тип А и направляют в отдел контроль качества. Анализ содержания продуктов фторирования проводился методом тонкослойной хроматографии на силикагеле (радио-ТСХ) с помощью сканера mini Gita starbeta TLC-scanner (Raytest, Германия).

#### 4.5 Экономический анализ разработанной технологии получения простетических групп

Таблица 4.3 – Затраты на покупку реагентов для проведения одного синтеза из эфиров  $\omega$ -[ $^{18}\text{F}$ ]-фторалифатических карбоновых кислот (2a-2g)

№ п/п	Компонент сырья	Количество на один синтез единица, (мл, мг, шт)	Цена за ед/мл/г, руб	Сумма, руб
1	Обогащенная $^{18}\text{O}$ нормализованная вода, $\text{H}_2^{18}\text{O}$	2,4 мл	3900,00	9360,00
2	Исходные субстраты эфиры $\omega$ -иод-замещенные алифатических карбоновых кислот (1a-1g)	8 мг	1,5\$ $\approx$ 120 <sup>1</sup>	960,00
3	Раствор 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диаза[8.8.8]-гексакозана (флакон)	1 шт	2100,00	2100,00
4	Колонка выделительная Sep - Pak QMA	1 шт	949,00	949,00
5	Колонка выделительная C18 Sep-Pak Plus™	1 шт	812,00	812,00
6	Ацетонитрил б/в	3 мл	7,00	21,00
7	Вода для инъекций, 10 мл (ампула)	4 шт	11,00	44,00
<b>ИТОГО:</b>				14246,00

<sup>1</sup>Данные актуальны на 18.04.2022 согласно базе <https://chemazone.aurorafinechemicals.com/StrSearch-new.asp?ALLFIELDS=A42.931.020>. (Закупка недоступна для России). Курс 1\$ = 80.0437 рублей

Таблица 4.4 – Затраты на покупку реагентов для проведения одного синтеза 2-<sup>[18F]</sup>-фтор-5-нитробензойной кислоты (**3**) из нитроидоксолов

№ п/п	Компонент сырья	Количество на один синтез единица, (мл, мг, шт)	Цена за ед/мл/г, руб	Сумма, руб
1	Обогащенная <sup>18</sup> O нормализованная вода, H <sub>2</sub> <sup>18</sup> O	2,4 мл	3900,00	9360,00
2	Исходные субстраты арилиодоксола <sup>2</sup> (1j,2j)	10 мг	55	550
3	Раствор 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диаза[8.8.8]-гексакозан (флакон)	1 шт	2100,00	2100,00
4	Колонка выделительная Sep - Pak QMA	1 шт	949,00	949,00
5	Колонка выделительная C18 Sep-Pak Plus™	1шт	812,00	812,00
6	Ацетонитрил б/в	3 мл	7,00	21,00
7	Вода для инъекций, 10 мл (ампула)	4 шт	11,00	44,00
8	Кислота хлористоводородная	8 мл	147,00	1176,00
<b>ИТОГО:</b>				15012,00

<sup>2</sup>Данные субстраты являются коммерчески недоступными. Себестоимость арилиодоксолов (2,4,6-триметил-ДФИК-5-NO<sub>2</sub> и 4-Бу-ДФИК-5-NO<sub>2</sub>) рассчитывалась из реальных затрат на покупку реагентов для получения 100 мг (2,4,6-триметил-ДФИК-5-NO<sub>2</sub> и 4-Бу-ДФИК-5-NO<sub>2</sub>) по разработанной технологии [127].

<sup>3</sup>100 мг (2,4,6-триметил-ДФИК-5-NO<sub>2</sub> и 4-Бу-ДФИК-5-NO<sub>2</sub>) необходимо для оптимизации процесса радиофторирования.

Цены на растворители и химические реактивы были приняты согласно производимым закупкам у поставщиков в ходе выполнения работы и соответствовали на 2019-2022 гг.

В связи с тем, что на российском рынке нет аналогов РФЛП, синтезируемых на основе 18-фторсодержащих простетических групп, согласно проведенному литературному обзору все найденные РФЛП находятся на уровне экспериментальных разработок, в работе приведён сравнительный на пример стоимости одного синтеза  $^{18}\text{F}$ -ФДГ – как самого распространённого РФЛП с нуклеофильным фторированием и похожим набором картриджей и операций.

Таблица 4.5 – Затраты на покупку реагентов для проведения одного синтеза  $^{18}\text{F}$ -ФДГ

№ п/п	Компонент сырья	Количество на один синтез единица, (мл, мг, шт)	Цена за ед/мл/г, руб	Сумма, руб
1	Обогащенная $^{18}\text{O}$ нормализованная вода, $\text{H}_2^{18}\text{O}$	2,4 мл	3900,00	9360,00
2	Набор для проведения одного синтеза ФДГ: 1. Интегрированный жидкостный процессор (IFP-процессор) 2. Набор реагентов: 1 флакон натрия гидроксида (1 мл), 1 флакон стерильной воды для инъекций (10 мл), 1 флакон ацетонитрила (2 мл), 1 флакон криптофикс 222 (600 мкл), 1 флакон трифлата маннозы (20 мг)	1 шт	41000,00	41000,00

Продолжение таблицы 4.5 – Затраты на покупку реагентов для проведения одного синтеза  $^{18}\text{F}$ -ФДГ

	<p>3. Набор дополнительных принадлежностей:          флакон стеклянный укупоренный 30 мл,          картриджи Alumina B Sep-Pak ,          C18 Sep-Pak, Sep-Pak light QMA,          SCX Maxi-Clean (всего 4 шт.),          мембранный стерилизационный фильтр 22 мк          иглы стерильные для инъекций FINE-JECT 25x0.5, NORM-JECT 2(3) LL          Растворы для активации картриджей:          шприц с 10 мл этанола (99,5%), шприц с 25 мл воды для инъекций, шприц с 5 мл. раствора <math>\text{NaHCO}_3</math> (8,4%).</p>			
ИТОГО:				50360,00

На основании экономического анализа (таблицы 4.3 - 4.5) можно сделать вывод, что разработанные методы автоматического радиосинтеза  $^{18}\text{F}$ -фторсодержащих простетических групп для радиофторирования адресных молекул белковой природы позволит значительно снизить себестоимость получаемых РФЛП и позволит расширить спектр высокоселективных РФЛП, синтезируемых в РФ.

## ВЫВОДЫ

1) Разработана технология радиофторирования эфиров  $\omega$ -иодалифатических карбоновых кислот, с целью получения 18-фторсодержащих простетических групп.

2) Для радиофторирования  $\omega$ -иодпроизводных алифатических карбоновых кислот разработаны алгоритмические скрипты для радиосинтеза 6-[ $^{18}\text{F}$ ]фторгексановой кислоты и сукцинимид-1-ил-6-[ $^{18}\text{F}$ ]-фторгексаноата, как простетических групп для получения РФЛП.

3) Разработана технология радиофторирования эфиров арилиодоксолов, с целью получения 18-фторсодержащих ароматических карбоновых кислот, простетических групп.

4) Для радиофторирования арилбензоиодоксолов разработаны алгоритмические скрипты автоматического радиосинтеза 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-фтор-5-нитробензойной кислоты, как простетических групп для получения РФЛП.

**Перечень статей по диссертационной работе**

1. Larkina, M. S. Efficient Synthesis of  $\omega$ -[ $^{18}\text{F}$ ]-Fluoroaliphatic Carboxylic Esters and Acids for Positron Emission Tomography / Larkina M. S., **Ozerskaya A. V.**, Podrezova (Kulibaba) E. V., Belousov M. V., Tolmachev V. M., Zhdankin V. V., Yusubov M. S. // European Journal of Organic Chemistry. – 2020. – Vol. 2020 – №40. – p. 6375-6380. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000934>.
2. **Озерская, А.В.** Методы радиофторирования: исторический очерк и современное состояние / Озерская А.В., Липайкин С.Ю., Белугин К.В., Токарев Н.А., Чанчикова Н.Г., Ларькина М.С., Подрезова Е.В., Белоусов М.В., Юсубов М.С. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 3. С. 59–66. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-59-66
3. **Озерская, А.В.** «Synthesis of 2-fluorobenzoic acids by nucleophilic fluorination of 1- 3 arylbenziodoxolones» / Anastasia V. Ozerskaya, Mariia S. Larkina, Ekaterina V. Podrezova, Dmitrii Yu. Svitich, Roza Ya. Yusubova, Viktor V. Zhdankin, Mekhman S. Yusubovac// Arkivoc. - 2022. - P.108-125. DOI: [org/10.24820/ark.5550190.p011.868](https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p011.868).

**Тезисы докладов конференции**

1. **Озерская, А.В.** Использование простетических групп для синтеза адресных молекул радиофармацевтических лекарственных препаратов для позитронной эмиссионной томографии / Озерская А.В., Белугин К.В., Бадмаев О.Н. // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – №128. – С.84-86. DOI: 10.20333/2500136-2021-2-84-86.
2. **Озерская А.В.** Radiopharmaceutical Production Technology at the Nuclear Medicine Centre Siberian Research Clinical/ Озерская А.В., Белугин К.В., Токарев Н.А., Чанчикова Н.Г. Ларькина М.С., Подрезова Е.В., Белоусов М.В., Юсубов М.С. // Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals. – 2019 – Том 62. – выпуск S1. –С.407.
3. **Озерская А.В.** Radiofluorination of  $\omega$ -iodoaliphatic carboxylic esters / Озерская А.В., Белугин К.В., Ларькина М.С., Подрезова Е.В.// Abstracts of virtual

Summer School on Organic and Halogen Radiochemistry «CAFACHEM 2020» – 2020.

4. **Озерская А.В.** Development of new aptamers labeled radiopharmaceuticals / Озерская А.В., Белугин К.В., Токарев Н.А., Чанчикова Н.Г. // Nuclear Medicine and Biology. Abstracts of the Society of Radiopharmaceutical Sciences eSRS 2021. Virtual Meeting. ISSN 0969-8051. – 2021. – том 96-97– С.543.

5. **Озерская А.В.** Разработка методов синтеза радиофармацевтических лекарственных препаратов, меченных радионуклидом фтор-18/ Озерская А. В., Белугин К. В., Бадмаев О. Н., Ларькина М. С., Подрезова (Кулибаба) Е. В. // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины: сборник материалов конгресса молодых ученых, Томск. – 2020. – С. 505-507.

6. **Озерская А. В.** Разработка новых радиофармацевтических лекарственных препаратов в центре ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА РОССИИ/ А.В. Озерская, К.В. Белугин // Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы: сборник материалов конференции: Томск: Изд-во СибГМУ. – 2021. – С.260.

7. Podrezova E. V. Cyclic ketones as important precursors for creationing radiopharmaceuticals / E.V. Podrezova, M.S. Larkina, M.S. Yusubov, **A. V. Ozerskaya** // Markovnikov Congress on Organic Chemistry: poster presentation, Kazan, June 21-28, 2019. – Казань: КФУ, 2019. – P. 188.

8. Podrezova E. V. Synthesis of  $\omega$ -Fluoro-substituted of Fatty Acids and their Ethers with the Use of Cyclic Ketone / E.V. Podrezova, M.S. Larkina, M.S. Yusubov, **A. V. Ozerskaya** // 4th Russian Conference on Medicinal Chemistry with international participants. MedChem Russia 2019: Abstract book, Ekaterinburg, June 10-14, 2019. - Екатеринбург: Российская Академия наук. Уральское отделение, 2019. – P. 253.

9. Подрезова (Кулибаба) Е. В. Синтез  $\beta$ -фторзамещенных жирных кислот и их эфиров с использованием циклических кетонов / Подрезова



(Кулибаба) Е. В. , Ларькина М. С. , Юсубов М. С. , **Озерская А. В.** , Белоусов М. В., Боденко В. В. // Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней: сборник тезисов научной конференции, Красновидово, 18-21 января 2019. - Москва: МГУ им. М.В. Ломоносова, 2019 - С. 149.

## Список сокращений и условных обозначений

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией

ЦРХК – циклотронно-радиохимический комплекс

РФЛП – радиофармацевтические лекарственные препараты

ПСМА (или иначе PSMA) – простат-специфический мембранный антиген

УКЖР – ультракороткоживущие радионуклиды

ТСХ – тонкослойная хроматография

ТСРХ (радио-ТСХ) – тонкослойная радиохроматография

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГХ-МС – газовая хроматография масс-спектрометрия

ТФЭ – твердофазная экстракция

[<sup>18</sup>F]-FDG (или иначе [<sup>18</sup>F]-ФДГ) – 2-[<sup>18</sup>F]-фтор-2-дезоксид-манноза

[<sup>18</sup>F]-FDM – 2-[<sup>18</sup>F]-фтор-2-дезоксид-манноза

[<sup>18</sup>F]-DOPA – 6-[<sup>18</sup>F]-фтор-L-дигидроксифенилаланин

[<sup>18</sup>F]-OMFD – 3-О-метил-6-[<sup>18</sup>F]-фтор-L-DOPA

[<sup>18</sup>F]-CFT – 2β-карбометокси-3β-(4-[<sup>18</sup>F]фтор)тропан

F-TEDA (или иначе Selectfluor) – дитетрафторборат-1-фтор-4-хлорметил-1,4-дiazониabiцикло[2.2.2]октана

[<sup>18</sup>F]-FLT – 3'-дезоксид-3'-[<sup>18</sup>F]-фтортимидин

[<sup>18</sup>F]-FP-CIT – [<sup>18</sup>F]-N-(3-фторпропил)-2β-карбоксиметокси-3β-(4-иодфенил)-нортропана

[<sup>18</sup>F]-NFER–экзо-2-(6-[<sup>18</sup>F]-фтор-3-пиридил)-7-азабицикло-[2.2.1]-гептана

БФПГ – бифункциональная простетическая группа

LG – leaving group, уходящая группа

[<sup>18</sup>F]-FMZ – [<sup>18</sup>F]-фумазелин

ДТРА – диэтилентриаминпентауксусная кислота

DFOA – десферриоксамин

DFOA – десферриоксамин

DOTA – 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота

EDTA – этилендиаминтетрауксусная кислота

NOTA – 1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусная кислота

RGD – аргининглициласпарагиловая кислота

[<sup>18</sup>F]-AMBF<sub>3</sub> – [<sup>18</sup>F]-алкиламмония

ДМСО – диметилсульфоксид

РХВ – радиохимический выход

РХЧ – радиохимическая чистота

УФ-область – ультрафиолетовая область

ИК-область – инфракрасная область

ОСПОРБ – Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности

ЯМР – ядерно-магнитный резонанс

EDC – 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимид

NHS – N-гидроксисукцинимид

ДФИК – дифенилиодоний-2-карбоксилат (1-фенил-1*H*-1λ<sup>3</sup>-бензо[*b*]иодо-3(2*H*)-он

К2.2.2 – Криптант 222 (Раствор 4,7,13,16,21,24-гексаокса-1,10-диаза [8.8.8]-гексакозан)

ТЕМПО – 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил

ВР – вспомогательные работы

ТП – технологический процесс

**Список литературных источников**

1. Медведев, С. В. ПЭТ в России: позитронно-эмиссионная томография в клинике и физиологии / С. В. Медведев, Т. Ю. Скворцова, Р. Н. Красикова. – СПб.: АСТ, 2008. – 319 с.
2. Радиоиммунотерапия: современное состояние проблемы / В. И. Чернов, О. Д. Брагина, И. Г. Синилкин и др. // Вопр. онкологии. – 2016. – № 62 (1). – С. 24-30.
3. Корсунский, В. Н. Ядерная медицина. Современное состояние и перспективы развития / В. Н. Корсунский, Г. Е. Кодина, А. Б. Брускин // Атомная стратегия. – 2007. № 5. – С. 4.
4. Петриев, В. М. 18F-ФДГ и другие меченые производные глюкозы для использования в радионуклидной диагностике онкологических заболеваний (обзор) / В. М. Петриев, В. К. Тищенко, Р. Н. Красикова // Хим.-фарм. журн. – 2016. – Т. 50, № 4. – С. 3-14
5. Modern radiopharmaceuticals for lung cancer imaging with positron emission tomography/computed tomography scan: A systematic review / A.S. Theodoropoulos, I. Gkiozos, G. Kontopyrgias et al. // SAGE Open Med. – 2020. – V. 8. – 16 p.
6. Разработка радиофармпрепаратов для радионуклидной диагностики в онкологии / В.И. Чернов, А.А. Медведева, И.Г. Синилкин и др. // Мед. визуализация. – 2016. – №2. – С.63-66.
7. Кодина, Г. Е. «Изотопы: свойства, получение, применение». Гл.«Изотопы в медицине» / Г. Е. Кодина; под ред. В. Ю. Баранова. – М.: ИздАТ, 2000. – 704 с.
8. Озерская, А. В. Методы радиофторирования: исторический очерк и современное состояние / А. В. Озерская, С. Ю. Липайкин, К. В. Белугин // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2022. № 3. – С. 59-66.

9. Кодина, Г. Е. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для медицины // *Изотопы: свойства, получение, применение* / Г. Е. Кодина; под ред. В. Ю. Баранова: в 2-х т. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2005. – Т. 2. – С. 311-483.
10. Кодина, Г. Е. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины / Г. Е. Кодина, Р. Н Красикова. – М.: Изд. Дом МЭИ, 2014. – С. 60-61.
11. Automated radiosynthesis of  $^{68}\text{Ga}$  for large-scale routine production using  $^{68}\text{Zn}$  pressed target / A. H. Alnahwi, S. Tremblay, S. Ait-Mohand et al. // *Appl. Radiat. Isot.* – 2020. – V. 156. – 8 p.
12. Cavaliere, A. Radiochemical synthesis of  $^{18}\text{F}$ -radiolabelled ProTides for Positron Emission Tomography / A. Cavaliere // *Philosophiae Doctor in Cardiff University.* – 2018.
13. Ultrafast Photoclick Reaction for Selective  $^{18}\text{F}$ -Positron Emission Tomography Tracer Synthesis in Flow / Y. Fu, H. Helbert, N. A. Simeth et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2021. – V. 143. – P. 10041-10047.
14. Which are the most used radionuclides in the pet and in the spect techniques in the world? / D.M.M. Mattos, M.L. Gomes, R.S. Freitas et al. // *J. Label. Comp. Radiopharm.* – 2012. – V. 44, Suppl.1. – S. 841-843.
15. Non-FDG PET/CT in Diagnostic Oncology: a pictorial review / F. Giammarile, P. Castellucci, R. Dierckx et al. // *Eur. J. Hybrid Imag.* – 2019. – V. 3, №20. – 46 p.
16. Vallabhajosula, S.  $^{18}\text{F}$ -labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization / S. Vallabhajosula // *Semin. Nucl. Med.* – 2007. – V. 37, №6. – P. 400-419.
17. Coenen, H.H. Fluorine-18 labeling methods: Features and possibilities of basic reactions / H.H. Coenen // *Ernst. Schering. Res. Found. Workshop.* – 2007. – V. 62. – P. 15-50.

18. Use of SF<sub>6</sub> for the production of electrophilic <sup>18</sup>F-fluorination reagents / A. Krzyczmonik, T. Keller, A.K. Kirjavainen et al. // *J. Fluor. Chem.* – 2017. – V. 204. – P.90-97.
19. Орловская, В. В. Методы синтеза меченных фтором-18 ароматических аминокислот, радиотрейсеров для позитронной эмиссионной томографии(ПЭТ) / В. В. Орловская, О. С. Фёдорова, Р. Н. Красикова // *Радиохимия.* – 2015. – Т. 64. – С. 1518-1535.
20. Кодина, Г. Е. Методы получения радиофармацевтических препаратов и радионуклидных генераторов для ядерной медицины: учеб. пособие для ВУЗов / Г. Е. Кодина, Р. Н. Красикова. – М.: ИД МЭИ, 2014. – 281 с.
21. Purrington, S.T. Application of Elemental Fluorine in Organic Synthesis / S.T. Purrington, B.S. Kagen, T.B. Patrick // *Chem. Rev.* – 1986. – V. 86, №6. - P. 997-1018.
22. Production of [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub>, H<sup>18</sup>F and <sup>18</sup>Faq<sup>-</sup> using the <sup>20</sup>Ne(d, α)<sup>18</sup>F process / G. Blessing, H.H. Coenen, K. Franken et al. *Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Appl. Radiat. Isot.* – 1986. – V. 37, №11. – P. 1135-1139.
23. Forsback, S. Post-target produced [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> in the production of PET radiopharmaceuticals / S. Forsback, O. Solin // *Radiochim. Acta.* – 2014. – V. 103, №3. – P. 219-226.
24. Anhydrous F-18 Labeled Elemental Fluorine for Radiopharmaceutical Preparation / V. Casella, T. Ido, A. P. Wolf et al. // *J. Nucl. Med.* – 1980. – V. 21, №8. – P. 750-757.
25. Preshlock, S. <sup>18</sup>F-Labeling of Arenes and Heteroarenes for Applications in Positron Emission Tomography / S. Preshlock, M. Tredwell, V. Gouverneur // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116, №2. – P. 719-766.
26. Bergman, J. Fluorine-18-labeled fluorine gas for synthesis of tracer molecules / J. Bergman, O. Solin // *Nucl. Med. Biol.* – 1997. – V. 24. – P. 677-683.
27. Alberto, R. Medicinal inorganic chemistry / R. Alberto // *Chimia.* – 2007. – Vol. 61, N 11. – P. 691.

28. N.C.A. [ $^{18}\text{F}$ ]-labelling of aliphatic compounds in high yields via aminopolyether – supported nucleophilic substitution / D. Block, B. Klatte, A. Knöchel et al. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* – 1985. – Vol. 23, N 5. – P. 467–477.
29. Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs.  $^{18}\text{F}$ -labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and  $^{14}\text{C}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose / T. Ido, C.N. Wan, V. Casella et al. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* – 1978. – V.14. – P. 175-183.
30. Revisit  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose oncology positron emission tomography: «systems molecular imaging» of glucose metabolism / B. Shen, T. Huang, Y. Sun et al. // *Oncotarget.* – 2017. – V. 8, №26. – P. 43536-43542. doi: 10.18632/oncotarget.16647.
31. Remote, semiautomated production of 6- $^{18}\text{F}$ fluoro-L-dopa for human studies with PET / A. Luxen, M. Perlmutter, G.T. Bida et al. // *Int. J. Rad. Appl. Instrum. A.* – 1990. – V. 41, №3. – P. 275-281.
32. 3-O-methyl-6- $^{18}\text{F}$ fluoro-L-DOPA and its evaluation in brain tumour imaging / B. Beuthien-Baumann, J. Bredow, W. Burchert et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* – 2003. – V. 30, №7. – P. 1004-1008.
33. Füchtner, F. Efficient synthesis of the  $^{18}\text{F}$ -labelled 3-O-methyl-6- $^{18}\text{F}$ fluoro-L-DOPA / F. Füchtner, J. Steinbach // *Appl. Radiat. Isot.* – 2003. – V. 58, №5. – P. 575-578.
34. Green and efficient synthesis of the radiopharmaceutical  $^{18}\text{F}$ FDOPA using a microdroplet reactor / J. Wang, T. Holloway, K. Lisova et al. // *React. Chem. Eng.* – 2020. – V. 5, №2. – P. 320-329.
35. Forsback, S.  $^{18}\text{F}$ CFT synthesis and binding to monoamine transporters in rat/ S. Forsback, P. Marjamäki, O. Eskola et al. // *Ann. Neurol.* – 2000. – V. 47, №6. – P. 804-806.
36. Decreased striatal dopamine transporter binding in vivo in chronic schizophrenia / A. Laakso, J. Bergman, M. Haaparanta et al. // *Schizophr. Res.* – 2001. – V. 52, №1-2. – P.115–120.

37. Lerman, O. Acetyl hypofluorite as a taming carrier of elemental fluorine for novel electrophilic fluorination of activated aromatic rings / O. Lerman, Y. Tor, S. Rozen // *J. Org. Chem.* – 1981. – V.46, №22. – P.4629-4631.
38. A new improved synthesis of 2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-d-glucose from <sup>18</sup>F-labeled acetyl hypofluorite / C.Y. Shiue, P.A. Salvadori, A.P. Wolf et al. // *J. Nucl. Med.* – 1982. – V. 23, №10. – P. 899-903.
39. Jewett, D.M. A gassolid-phase microchemical method for the synthesis of acetyl hypofluorite / D.M. Jewett, J.F. Potoki, R.E. Ehrenkauffer // *J. Fluorine Chem.* – 1984. – V.24. – P. 477-484.
40. Bida, G.T. The synthesis of 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose using glycals: a reexamination / G.T. Bida, N. Satyamurthy, J.R. Barrio // *J. Nucl. Med.* – 1984. – V. 25, №12. - 1327-1334.
41. Oberdorfer, F. Preparation of <sup>18</sup>F-labelled N-fluoropyridinium triflate / F. Oberdorfer, E. Hofmann, W. Maier-Borst // *J. Label. Compd. Radiopharm.* – 1988. – V. 25, №9. – P. 999-1005.
42. Synthesis and reactivity of [<sup>18</sup>F]-N-fluorobenzenesulfonimide / H. Teare, E.G. Robins, E. Arstad et al. // *Chem. Commun. (Camb).* – 2007. – V. 23. – P. 2330-2332.
43. Radiosynthesis and evaluation of [<sup>18</sup>F]Selectfluor bis(triflate) / H. Teare, E.G. Robins, A.K. Kirjavainen et al. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2010. – V. 49, №38. – P. 6821-6824.
44. N-[<sup>18</sup>F]fluoro-N-alkylsulfonamides: novel reagents for mild and regioselective radiofluorination / N. Satyamurthy, G.T. Bida, M.E. Phelps et al. // *Int. J. Rad. Appl. Instrum. A.* – 1990. – V. 41, №8. – P.733-738.
45. Radiosynthesis and Preclinical Evaluation of [(<sup>18</sup>F)]F-DPA, A Novel Pyrazolo[1,5a]pyrimidine Acetamide TSPO Radioligand, in Healthy Sprague Dawley Rats / T. Keller, A. Krzyczmonik, S. Forsback et al. // *Mol. Imaging Biol.* – 2017. – V.19, №5. – P.736-745.
46. Synthesis of p-(Di-tert-butyl[<sup>18</sup>F]fluorosilyl)benzaldehyde ([<sup>18</sup>F]SiFA-A) with high specific activity by isotopic exchange: a convenient labeling synthon for



the  $^{18}\text{F}$ -labeling of N-amino-oxyderivatized peptides / E. Schirmacher, B. Waegler, M. Cypryk et al. // *Bioconjug. Chem.* – 2007. – V. 18, №6. – P. 2085-2089.

47. One-step  $^{18}\text{F}$ -labeling of carbohydrate-conjugated octreotate-derivatives containing a silicon-fluoride-acceptor (SiFA): In vitro and in vivo evaluation as tumor imaging agents for positron emission tomography (PET) / C. Wängler, B. Waser, A. Alke et al. // *Bioconjug. Chem.* – 2010 – V. 21, №12. – P. 2289-2296.

48. Radiosyntheses Using Fluorine-18: The Art and Science of Late Stage Fluorination / E. L. Cole, M. N. Stewart, R. Littich et al. // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2014. – V.14, №7. – P. 875-900.

49. Jacobson, O. Fluorine-18 Radiochemistry, Labeling Strategies and Synthetic Routes / O. Jacobson, D. O. Kiesewetter, X. Chen // *Bioconjug. Chem.* – 2015. – V. 26, №1. – P.1-18.

50. Preshlock, S.  $^{18}\text{F}$ -Labeling of Arenes and Heteroarenes for Applications in Positron Emission Tomography / S. Preshlock, M. Tredwell, V. Gouverneur // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116, №2. – P. 719-766.

51. A New Class of SN2 Reactions Catalyzed by Protic Solvents: Facile Fluorination for Isotopic Labeling of Diagnostic Molecule / D. W. Kim, D.-S. Ahn, Y.-H. Oh et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – V. 128, №50. – P.16394-16397.

52. A fully automated azeotropic drying free synthesis of O-(2- $^{18}\text{F}$ fluoroethyl)-L-tyrosine ( $^{18}\text{F}$ FET) using tetrabutylammonium tosylate / V. Orlovskaya, O. Fedorova, M. Nadporojkii et al. // *Appl. Radiat. Isot.* – 2019. – V. 152. – P.135-139.

53. Yu, S. Review of F-FDG Synthesis and Quality Control / S. Yu // *Biomed. Imaging Interv. J.* – 2006. – V. 2, №4. – P. e57.

54. Fowler, J.S. Initial and subsequent approach for the synthesis of  $^{18}\text{F}$ FDG / J.S. Fowler, T. Ido // *Semin. Nucl. Med.* – 2002. – V. 32, №1. – P.6-12.

55. Applications of PET imaging with the proliferation marker  $^{18}\text{F}$ -FLT / M. Peck, H.A. Pollack, A. Friesen et al. // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2015. – V. 59, №1. – P. 95-104.

56. Investigation of the role of the base in the synthesis of [ $^{18}\text{F}$ ]FLT / M. Suehiro, S. Vallabhajosula, S.J. Goldsmith et al. // *Appl. Radiat. Isot.* – 2007. – V. 65, №12. – P. 1350-1358.
57. A Facile Rapid Automated Synthesis of 3'-Deoxy-3'-[ $^{18}\text{F}$ ]fluorothymidine / G. Tang, X. Tang, F. Wen et al. // *Appl. Radiat. Isot.* – 2010. – V. 68, №9. – P. 1734-1739.
58. Fluorinated nucleosides as an important class of anticancer and antiviral agents / A. Cavaliere, K. C. Probst, A. D. Westwell et al. // *Future Med. Chem.* – 2017. – V. 9, №15. – P. 1809-1833.
59. Amyloid- $\beta$  Positron Emission Tomography Imaging Probes: A Critical Review / V. Kepe, M.C. Moghbel, B. Långström et al. // *J. Alzheimers. Dis.* – 2013. – V. 36, №4. – P. 613-631.
60. Swallow, S. Chapter Two - Fluorine in Medicinal Chemistry / S. Swallow // *Prog. Med. Chem.* – 2015. – V. 54, №2. – P. 65-133.
61. Buckingham, F. Asymmetric 18 F-Fluorination for Applications in Positron Emission Tomography / F. Buckingham, V. Gouverneur // *Chem. Sci.* – 2016. – V. 7, №3). – P. 1645-1652.
62. Liu, S. Bifunctional coupling agents for radiolabeling of biomolecules and target-specific delivery of metallic radionuclides / S. Liu // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2008. – Vol. 60. – P. 1347-1370.
63. A Transmetalation Reaction Enables the Synthesis of [ $^{18}\text{F}$ ]5-Fluorouracil from [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoride for Human PET Imaging / A.J Hoover, M. Lazari, H. Ren et al. // *Organometallics.* – 2016. – V. 35, №7. – P. 1008-1014.
64. A new class of SN2 reactions catalyzed by protic solvents: Facile fluorination for isotopic labeling of diagnostic molecules / D.W. Kim, D.S. Ahn, Y.H. Oh et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – V. 128, №50. – P.16394-16397.
65. Radiosynthesis of [ $^{18}\text{F}$ ] N-3-fluoropropyl-2-beta-carbomethoxy-3-beta-(4-iodophenyl) nortropine and the first human study with positron emission tomography / T. Chaly, V. Dhawan, K. Kazumata et al.// *Nucl. Med. Biol.* – 1996. – V. 23, №8. – P. 999-1004.

66. Красикова РН. Роботизированный синтез радиофармпрепаратов для позитронной эмиссионной томографии / Р.Н. Красикова // Радиохимия. – 1998. – Т. 40, №1. – С. 352-360.
67. Zanzonico, P. Principles of nuclear medicine imaging: Planar, SPECT, PET, multi-modality, and autoradiography systems / P. Zanzonico // Radiat. Res. – 2012. – V. 177, № 4. – P. 349-364.
68. Knapp, F.F. Radiopharmaceuticals for therapy / F.F. Knapp, A. Dash // Radiopharm. Ther. – 2016. – P. 1-347.
69. Ametamey, S. M. Molecular imaging with PET / S. M. Ametamey, M. Honer, P. A. Schubiger // Chem. Rev. – 2008. – Vol. 108, N 5. – P. 1501-1516.
70. Kinetic analysis of [(18)F] altanserin bolus injection in the canine brain using PET imaging / G. Pauwelyn, L. Vlerick, R. Dockx et al. // BMC Vet. Res. – 2019. – V. 15, №1. – P. 415.
71. Fluorine-18-altanserine: a radioligand for the study of serotonin receptors with PET: radiolabeling and in vivo biologic behavior in rats / C. Lemaire, R. Cantineau, M. Guillaume et al. // J. Nucl. Med. – 1991. – V. 32, №12. – 2266-2272.
72. Synthesis of [<sup>18</sup>F]norchlorofluoroepibatidine and its N-methyl derivative: new PET ligands for mapping nicotinic acetylcholine receptors / Y.-S. Ding, F. Liang, J.S. Fowler et al. // J. Label. Compd. Radiopharm. – 1997. – V. 39, №10. – P. 827-832.
73. Юсубов, М.С. Использование соединений поливалентного иода в получении [<sup>18</sup>F]фторсодержащих трейсеров для позитронной эмиссионной томографии / М.С. Юсубов, М.С. Ларькина, Л.А. Дрыгунова // Вестн. науки Сибири. – 2011. – Т. 1, №1. – С.648-655.
74. <sup>18</sup>F-Radiolabeling of Aromatic Compounds Using Triarylsulfonium Salts / L. Mu, C. R. Fischer, J. P. Holland et al. // Eur. J. Org. Chem. – 2012. – V. 2012, №5. – P. 889-892.
75. Spirocyclic hypervalent iodine(III)-mediated radiofluorination of non-activated and hindered aromatics / B.H. Rotstein, N.A. Stephenson, N. Vasdev et al. // Nat. Commun. – 2014. – V. 5. – P. 4365.

76. Enhanced copper-mediated ( $^{18}\text{F}$ )-fluorination of aryl boronic esters provides eight radiotracers for PET applications / S Preshlock, S. Calderwood, S. Verhoog et al. // *J. Chem. Commun. (Camb)*. – 2016. – V.52, №54. – P.8361-8364.
77. Gamache, R.F. Copper-Mediated Oxidative Fluorination of Aryl Stannanes with Fluoride / R.F. Gamache, C. Waldmann, J.M. Murphy // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18, №18. – P.4522-4525.
78. Yusubov, M. S. Iodonium salts in organic synthesis / M. S. Yusubov, A. V. Maskaev, V. V. Zhdankin // *ARKIVOC*. – 2011. – V. 1. – P. 370-409.
79. Pillarsetty, N.V. 2- $^{18}\text{F}$ -Fluoropropionic acid as a PET imaging agent for prostate cancer / N.V. Pillarsetty, B. Punzalan, S. M. Larson // *J. Nucl. Med.* – 2009. – V. 50. – P. 1709-1714.
80. Nucleophile assisting leaving groups: a strategy for aliphatic  $^{18}\text{F}$ -fluorination / S. Lu, S. D. Lepore, S. Y. Li et al. // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74, №15. – P. 5290-5296.
81. Small Prosthetic Groups in  $^{18}\text{F}$ -Radiochemistry: Useful Auxiliaries for the Design of  $^{18}\text{F}$ -PET Tracers / R. Schirmacher, B. Wängler, J. Bailey et al. // *Semin. Nucl. Med.* – 2017. – V. 47. – P. 474-492.
82. A review of approaches to  $^{18}\text{F}$  radiolabelling affinity peptides and proteins / O. Morris, M. Fairclough, J. Grigg, et al. // *J. Labelled Comp. Radiopharm.* – 2019. – V. 62, №1. – P. 4-23.
83. Zhang, M.R. A practical route for synthesizing a PET ligand containing  $^{18}\text{F}$ fluorobenzene using reaction of diphenyliodonium salt with  $^{18}\text{F}$ F- / M.R. Zhang, K. Kumata, K. Suzuki // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48, № 49. – P. 8632-8635.
84. Hodolic, M. ( $^{18}\text{F}$ )-fluorodeoxyglucose and ( $^{18}\text{F}$ )-flumazenil positron emission tomography in patients with refractory epilepsy / M. Hodolic, R. Topakian, R. Pichler // *Radiol. Oncol.* – 2016. – V.50, №3. – P. 247-253.
85. Facile aromatic radiofluorination of  $^{18}\text{F}$ flumazenil from diaryliodonium salts with evaluation of their stability and selectivity / B.S. Moon, H.S. Kil, J.H. Park et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – V. 9, №24. – P. 8346-8355.

86. A novel method of  $^{18}\text{F}$  radiolabeling for PET / W.J. McBride, R.M. Sharkey, H. Karacay et al. // *J. Nucl. Med.* – 2009. – V. 50, №6. – P. 991-998.
87. Recent advances in  $^{18}\text{F}$  radiochemistry: a focus on B- $^{18}\text{F}$ , Si- $^{18}\text{F}$ , Al- $^{18}\text{F}$ , and C- $^{18}\text{F}$  radiofluorination via spirocyclic iodonium ylides / V. Bernard-Gauthier, M.L. Lepage, B. Waengler et al. // *J. Nucl. Med.* – 2018. – V. 59, №4. – P. 568-572.
88. Improved  $^{18}\text{F}$  labeling of peptides with a fluoride-aluminum-chelate complex / W.J. McBride, C.A. D'Souza, R.M. Sharkey et al. // *Bioconjug. Chem.* – 2010. – V. 21, №7. – P. 1331-1340.
89. Comprehensive Review of Non-Covalent Radiofluorination Approaches Using Aluminum [(18)F]fluoride: Will [(18)F]AlF Replace (68)Ga for Metal Chelate Labeling? / C. Fersing, A. Bouhlef, C. Cantelli et al. // *Molecules.* – 2019. – V. 24, №16. – 41 p.
90. Al[(18)F]F-complexation of DFH17, a NOTA-conjugated adrenomedullin analog, for PET imaging of pulmonary circulation / L. M. A. Martinez, F. Harel, Q. T. Nguyen et al. // *Nucl. Med. Biol.* – 2018. – V. 67. – P. 36-42.
91. First experience of  $^{18}\text{F}$ -alfatide in lung cancer patients using a new lyophilized kit for rapid radiofluorination / W. Wan, N. Guo, D. Pan et al. // *J. Nucl. Med.* – 2013. – V. 54, №5. – P.691-698.
92. A fluoride-derived electrophilic late-stage fluorination reagent for PET imaging / E. Lee, A.S. Kamlet, D.C. Powers et al. // *Science.* – 2011. – V. 334, №6056. – P. 639-642.
93. Scroggie, K.R. Reaction of [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoride at Heteroatoms and Metals for Imaging of Peptides and Proteins by Positron Emission Tomography / K.R. Scroggie, M.V. Perkins, J.M. Chalker // *Front. Chem.* – 2021. – V. 9. – 472 p.
94. Conversion of Arylboronic acids into potassium aryltrifluoroborates: convenient precursors of arylboron difluoride Lewis acids / E. Vedejs, R.W. Chapman, S.C. Fields et al. // *J. Org. Chem.* – 1995. – V. 60, №10. – P. 3020-3027.

95. (18)F-AmBF3-MJ9: a novel radiofluorinated bombesin derivative for prostate cancer imaging / M. Pourghiasian, Z. Liu, J. Pan et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – V. 23, №7. – P.1500-1506.
96. Pharmacokinetics, radiation dosimetry, acute toxicity and automated synthesis of [(18)F]AmBF3-TATE / J. Lau, J. Pan, E. Rousseau et al. // *EJNMMI Res.* – 2020. – V. 10, №1. – 10 p.
97. Substituent effects on aryltrifluoroborate solvolysis in water: implications for Suzuki-Miyaura coupling and the design of stable (18)F-labeled aryltrifluoroborates for use in PET imaging / R. Ting, C.W. Harwig, J. Lo et al. // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73, №12. – P. 4662-4670.
98. Marans NS, Sommer FC, Whitmore J. Preparation of Organofluorosilanes Using Aqueous Hydrofluoric Acid. *J Am Chem Soc.* 1951;73:5127 - 30.
99. Silicon-based building blocks for one-step 18F-radiolabeling of peptides for PET imaging / L. Mu, A. Hohne, P.A. Schubiger et al. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2008. – V. 47, №26. – P. 4922-4925.
100. Antineoplastic Agent Clofarabine / W.E. Bauta, B.E. Schulmeier, B. Burke et al. // *Org. Proc. Res. Dev.* – 2004. – V. 8, №6. – P. 889-896.
101. Metabolism, Biochemical Actions, and Chemical Synthesis of Anticancer Nucleosides, Nucleotides, and Base Analogs / J. Shelton, X. Lu, J.A. Hollenbaugh et al. // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116, №23. – P. 14379-14455.
102. Improved Synthesis of 2'-deoxy-2'-[18F]-Fluoro-1-Beta-D-Arabinofuranosyl-5-Iodouracil ([18F]-FIAU) / H. Anderson, N.V.K. Pillarsetty, M. Cantorias et al. // *Nucl. Med. Biol.* – 2010. – V. 37, №4. – P. 439-442.
103. An Improved Strategy for the Synthesis of [18F]-Labeled Arabinofuranosyl Nucleosides / H. Zhang, M.V.Cantorias, N.V.K. Pillarsetty et al. // *Nucl. Med. Biol.* – 2012. – V. 39, №8. – P. 1182-1188.
104. Автоматизация процессов нуклеофильного радиофторирования на примере синтеза <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозы для позитронной эмиссионной

томографии / О.С. Федорова, О.Ф. Кузнецова, А.С. Демьянов и др. // Мед. физика. – 2010. – № 2. – С. 61-67.

105. Jacobson, O. Fluorine-18 Radiochemistry, Labeling Strategies and Synthetic Routes / O. Jacobson, D.O. Kiesewetter, X. Chen\* // Bioconjugate Chem. – 2015. – V. 26, №1. – P. 1-18. 88.

106. Scott, P.J.H. Radiochemical Synthesis. Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography/ Scott, P.J.H.; Hockley, B.G. // Wiley. – 2012 – Vol 1. – P.566.

107. Красикова, Р. Н. Роботизированный синтез радиофармпрепаратов для позитронной эмиссионной томографии / Р. Н. Красикова // Радиохимия. – 1998. – Т. 40, № 4. – С. 352.

108. Красикова, Р. Н. Автоматизированные радиохимические технологии для обеспечения клинических ПЭТ исследований / Р. Н. Красикова // Нейроиммунология. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 4-12.

109. Automated radiochemical synthesis of [<sup>18</sup>F]FBEM: a thiol reactive synthon for radiofluorination of peptides and proteins / D. O. Kiesewetter, O. Jacobson, L. Lang, X. Chen // Appl. Radiat. Isot. – 2011. – Vol. 69. – P. 410–414.

110. Radiosynthesis challenges of <sup>11</sup>C and <sup>18</sup>F-labeled radiotracers in the FX2C/N tracerlab and their validation through PET-MR imaging / R.K. Joshi, N. S. Goud, C. Nagaraj et al. // Appl. Radiat. Isot. – 2021. – V. 168. – P. 109486

PII: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2020.109486>

111. Radiolabelling and evaluation of novel haloethylsulfoxides as PET imaging agents for tumor hypoxia / E. Laurensa , S.D. Yeohb , A. Rigopoulosc et al. // Nucl. Med. Biol. – 2012. – V. 39, №6. – P. 871-882.

112. Radiolabelling and positron emission tomography imaging of a highaffinity peptide binder to collagen type 1 / M. Rosestedt, I. Velikyan, U. Rosenström et al. // Nucl. Med. Biol. – 2021. – V. 93. – P. 54-62.

113. Automated microfluidic chip system for radiosynthesis of PET imaging probes / M. Lei , J.-Z. Pan, G.-M. Xu et al. //J. Zhejiang. Univ. Sci. B. – 2019. – V. 20, №11. – С. 865-867.

114. Radiochemical Synthesis of 2'-[<sup>18</sup>F]-Labelled and 3'-[<sup>18</sup>F]-Labelled Nucleosides for Positron Emission Tomography Imaging / J.P. Meyer, K.C. Porbst, I.M. Trist et al. // J. Labelled. Comp. Radiopharm. – 2014. – V. 57, №5. –P. 333-337.

115. Kilbourn, M.R. Fluorine-18 Labeling of Radiopharmaceuticals / M.R. Kilbourn. // National Academy Press: Ann Arbor, Michigan, 1990.

116. Efficient Synthesis of  $\omega$ -[<sup>18</sup>F]Fluoroaliphatic Carboxylic Esters and Acids for Positron Emission Tomography / M.S. Larkina, A.V. Ozerskaya, E.V. Podrezova, et al. // Euro. J. Org. Chem. – 2020. – V. 2020. – P. 6375-6381

117. Государственная фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс]: / МЗ Российской Федерации. – 14-е изд. – Эл. Текст. дан. – М., 2018. – [<http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>]

118. Кодина, Г. Е. Контроль качества радиофармацевтических препаратов в медицинских организациях / Г. Е. Кодина, А. О. Малышева // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 1 (18). – С. 88-92.

119. Оценка точности определения радиохимической чистоты радиофармпрепаратов с использованием сканера хроматограмм / Н.С. Божко, С.Ю. Антропов, С.В. Коростин и т.д. // Мед. радиолог. и рад. безопасность. – 2014. – Т. 59, № 4. – С. 58-66

120. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 26.04.2010 N 40 (ред. от 16.09.2013) "Об утверждении СП 2.6.1.2612-10 "Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010)" (вместе с "СП 2.6.1.2612-10. ОСПОРБ-99/2010. Санитарные правила и нормативы...") (Зарегистрировано в Минюсте России 11.08.2010 N 18115)

121. Кодина, Г.Е. Контроль качества радиофармацевтических препаратов в медицинских организациях / Г.Е. Кодина, А.О. Малышева // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 1. – С. 88-92.

122. Podrezova, E.V. Expedient synthesis of long-chain  $\omega$ -substituted fatty acids and esters from cyclic ketones using iodine and hydrogen peroxide / E.V.



Podrezova, M.S. Larkina, M.V. Belousov et al. // *Synthesis*. – 2018. – V. 50. – №20. – P. 4081-4088

123. Olah, G.A. *Synthetic methods and reactions*; 1071. Preparation of  $\omega$ -haloalkylcarboxylic acids and esters or related compounds from lactones and boron trihalides / G.A. Olah, R. Karpeles, S.C. Narang, // *Synthesis*. – 1982. – V. 1982. – №11. – P. 963-965

124. Synthesis, characterization and bioevaluation of technetium-99m labeled N-(2-Hydroxybenzyl)-2-amino-2-deoxy-D-glucose as a tumor imaging agent Development of infection imaging agent / Q. Nadeem, I.U. Khan, M. Javed et al. // *Pak. J. Pharm. Sci.* – 2013. – V. 26, № 2. – P. 353-357.].

125. Reactions of hydriodic acid with aldonolactones and n -alkanolactones. Interconversions between lactones and iodocarboxylic acids / Z. Liu, A. Granata, X. Shen et al. // *Can. J. Chem.* – 1992. – V. 70, №7. – P. 2081-2088.

126. Asymmetric synthesis of orsellinic acid type macrolides: The example of lasiodiplodin / G. Solladié, A. Rubio, M.C. Carreño et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1990. – V. 1, №3. – P. 187-198.

127. Preparation and X-ray structural study of 1-arylbenziodoxolones / M.S. Yusubov, R.Y. Yusubova, V.N. Nemykin et al. // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78, №8. – P. 3767-3773.