

КАРБОКСИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АЗАКРАУН-ЭФИРОВ КАК КОМПОНЕНТЫ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

А.В. Пашанова^{1,2}, А.Д. Зубенко¹, Е.В. Матазова³, Б.В. Егорова³

¹Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова

²Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Высший Химический Колледж РАН

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Химический факультет
E-mail: 1404an99@mail.ru

Разработаны новые хелаторы на основе бензоазакраун-эфиров, изучено их комплексообразование с катионами Cu^{2+} , Pb^{2+} , Sc^{3+} , Y^{3+} и Bi^{3+} . Оценена перспективность применения полученных соединений как компонентов радиофармпрепаратов с $^{212,213}\text{Bi}$.

Ключевые слова: бензоазакраун-эфиры; хелаторы; комплексы; радиофармпрепараты.

В последние десятилетия создание фармацевтических препаратов путем мечения биомолекул радиоактивными ионами металлов приобретает все большую актуальность. Самым надежным методом связывания катиона металла с биомолекулой является использование бифункционального хелатора. Применяющиеся в настоящее время хелаторы DOTA и DTPA имеют ряд недостатков. Комплексы DOTA стабильны *in vitro* и *in vivo*, но из-за своей инертности к комплексообразованию при комнатной температуре DOTA не может быть использован со многими биологическими объектами, включая большие белковые молекулы, антитела и их фрагменты. DTPA мгновенно связывает катионы при комнатной температуре, однако образующиеся комплексы неустойчивы, что приводит к накоплению радионуклида в организме [1]. Таким образом, разработка хелаторов с оптимальными свойствами является крайне актуальной задачей. В связи с этим, целью данной работы является синтез и исследование лигандов на основе азакраун-эфиров, содержащих структурно жесткий ароматический фрагмент, который ограничивает стерическую подвижность макроцикла, способствуя быстрому связыванию катиона металла, и дополнительные координирующие группы, увеличивающие устойчивость образующихся комплексов.

В ходе работы синтезированы и охарактеризованы 15- и 18-членные бензоазакраун-эфиры, содержащие дополнительно введенные карбоксильные группы (Схема 1):

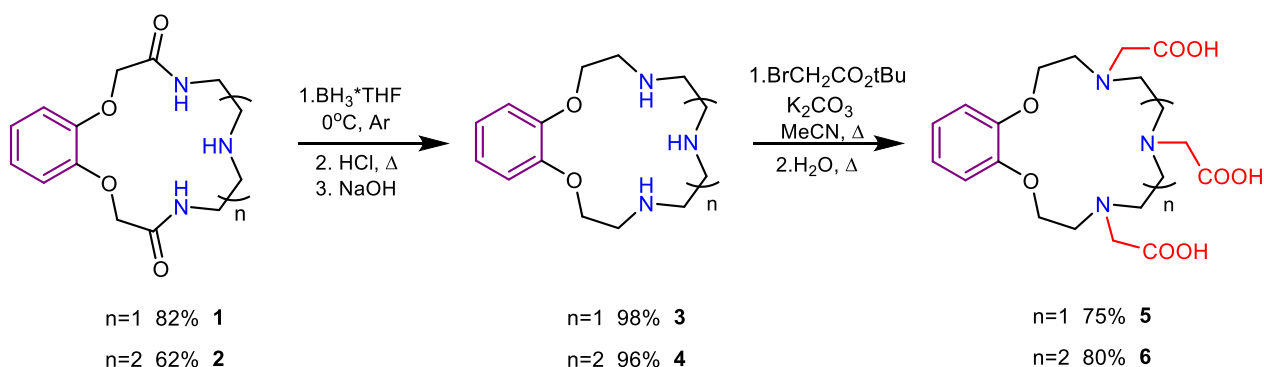


Схема 1

В результате исследования комплексообразования синтезированных соединений с катионами Cu^{2+} , Pb^{2+} , Sc^{3+} , Y^{3+} и Bi^{3+} методом потенциометрического титрования были получены следующие константы устойчивости комплексов (Таблица 1):

Лиганд	lgK				
	Cu^{2+}	Pb^{2+}	Sc^{3+}	Y^{3+}	Bi^{3+}
5	18,4	14,0	14,2	11,4	26,9
6	23,9	22,3	21,17	17,4	32,5

Таблица 1

Выявлено, что наиболее прочные комплексы образуют лиганды **5** и **6** с Bi^{3+} . Для них была проведена серия исследований для определения возможности применения как компонентов радиофармпрепаратов с $^{213,212}\text{Bi}$. Установлено, что в обоих случаях 96–99% катиона связывается менее чем за минуту при комнатной температуре, что свидетельствует о высокой скорости комплексообразования.

В исследованиях меченых соединений *in vitro* установлено, что радионуклид практически не высвобождается в присутствии избытка конкурирующих анионов, а также не происходит перехелатирование $^{207}\text{Bi}^{3+}$ сывороточными белками из комплексов **5**· Bi^{3+} и **6**· Bi^{3+} . Показано, что в условиях *in vivo* комплекс **6**· Bi^{3+} является наиболее стабильным, демонстрирует эффективное выведение и отсутствие диссоциации комплекса.

Таким образом, новый бензоаза краун-эфир **6** является идеальным хелатором для Bi^{3+} . Возможность функционализации бензольного ядра для связывания с биомолекулами делает лиганд перспективным для применения в качестве компонента терапевтических радиофармпрепаратов, содержащих короткоживущие изотопы висмута.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 18-73-10035).

Список литературы

1. E. V. Matazova, B. V. Egorova, E. A. Konopkina et al., *Med. Chem. Commun.*, **2019**, *10*, 1641-1645.