

КОМПЛЕКСЫ ВИСМУТА С 15- И 18-ЧЛЕННЫМИ АЗАКРАУН АЦЕТАТАМИ КАК КОМПОНЕНТЫ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

**Б.В. Егорова¹, Е.В. Матазова¹, А.Д. Зубенко², Г.Ю. Алешин¹,
А.В. Пашанова², А.Л. Тригуб³, О.А. Федорова², С.Н. Калмыков¹**

¹Химический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова,
119991, РФ, Москва, Ленинские горы, 1/3.

²ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова, 119991, РФ, Москва, ГСП-1, ул. Вавилова, 28.

³НИЦ «Курчатовский институт», 123182, РФ, Москва, пл. Академика Курчатова, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-124

E-mail: bayirta.egorova@gmail.com

Одними из перспективных для терапии новообразований являются радионуклиды, испускающие альфа-частицы, ^{212,213}Bi. Для связывания катионов радионуклидов, в т.ч. Bi³⁺ в качестве компонентов радиофармпрепаратов используются и исследуются ацетатные производные азакраун соединений (в первую очередь, H₄DOTA – 12-членный макроцикл). Комплексы краун-эфиров вследствие макроциклического эффекта характеризуются высокой устойчивостью в условиях живого организма по сравнению с хелатами ациклических полиаминов. Однако последние образуют комплексы при комнатной температуре за короткое время, что важно для короткоживущих изотопов висмута. В рамках нашей работы мы совместили свойства ациклических и макроциклических лигандов за счёт увеличения макроциклической полости. Было изучено комплексообразование три- и тетраацетатных 18-азакраун-6 и 15-азакраун-5 с катионами висмута. Определены константы комплексообразования, получены меченные изотопом ²⁰⁷Bi комплексы. Рассмотрена их устойчивость в средах биологического значения, в т.ч. *in vivo*.

Показано, что значение lgK(BiL)=21 достаточно для образования устойчивого к гидролизу комплекса. При этом, на устойчивость комплексов в живых системах наибольшее влияние оказывает структура лиганда. Тетраацетат 18-азакраун-6 (H₄BATA) представляет собой раскрытую модификацию лиганда H₄DOTA и образует комплексы схожей инертности, в присутствии катионов микроэлементов и сывороточных белков. Однако, ввиду большего размера макроцикла диссоциация в кислой среде (pH1) происходит значительно быстрее, чем в случае, H₄DOTA. С другой стороны, в данном случае быстрая диссоциация в кислой среде говорит о высокой подвижности протонов у аминогрупп, что и приводит к высокой скорости образования комплекса. Кроме того, лиганд триацетат 18-азакраун-6 образует комплексы с Bi³⁺ с меньшим значением lgK, чем триацетат 15-азакраун-5, но демонстрирует меньшее накопление в органах *in vivo*, что подтверждает эффективное экранирование катиона Bi³⁺ в составе комплексов с производными 18-азакраун-6.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ грант №18-73-10035