

Ю. В. Стукалов¹, Е. Ю. Григорьева¹, В. Н. Кулаков², А. Ю. Барышников¹**СИНТЕЗ ТРАНСПОРТНОЙ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**¹ ФГБУ "Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина" Минздрава России, Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: grig-elen11@mail.ru² Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна ФМБА РФ, Россия, 123182, Москва, ул. Живописная, д. 46; e-mail: vikov38@mail.ru

Представлена разработанная схема синтеза транспортной платформы для создания противоопухолевых препаратов диагностического и терапевтического назначения на основе дендримера, ядром которого является тетраглицидиловый эфир пентаэритрита (ТГЭПЭ), а дендрона — диаллиламин. Транспортная платформа открывает перспективы создания таргетных противоопухолевых средств для магнитно-резонансной томографии и ядерной медицины.

Ключевые слова: дендримеры; пентаэритрит; дендрон; диаллиламин; магнитно-резонансная томография.

Онкологические заболевания занимают третье место в структуре смертности населения России [1]. По оценкам ВОЗ методами лучевой терапии (ЛТ) возможно излечение около трети первичных онкологических больных [2]. Сочетание эффективности и доступности ЛТ интенсифицируют исследования по усовершенствованию вариантов ЛТ, одним из направлений которой является таргетная радиоиммунная терапия, эффективность которой определяется преимущественно свойствами используемого препарата. Ключевым моментом в этом случае является выбор оптимальной транспортной платформы (ТП), способной нести транспортный и опухолеспецифичный фрагменты. Дизайн подобной лекарственной формы предложен ранее [3]. Одной из перспективных структур для ТП являются дендримеры [4], их шарообразная форма диаметром 5 – 10 нм и поверхностные функциональные группы обеспечивают возможность разнообразной химической модификации ТП. Исследования в этом направлении ведутся как за рубежом [5], так и в России [6]. Настоящая работа посвящена получению

ТП на основе нового дендримера, ядром которого является тетраглицидиловый эфир пентаэритрита (ТГЭПЭ), а дендрона — диаллиламин. Двойные связи во внешней сфере полученного продукта можно превратить в эпокси группы, обладающие высокой реакционной способностью и взаимодействующие с большим количеством функциональных групп, в частности, с аминами. Синтез дендримера осуществляли по схеме (рисунок).

Ядро дендримера получали конденсацией пентаэритрита (I) с эпихлоргидрином по модифицированной нами методике в соответствии с работой [7]. Полученный ТГЭПЭ (II) далее конденсировали с диаллиламином по модифицированной нами методике в соответствии с работой [8], получая таким образом III. Для получения ТП в молекулу III вводили 3 эпоксидные группы эпоксидированием по реакции Прилежаева моноадфталевой кислотой (МНФК) в соответствии со схемой и получали IV.

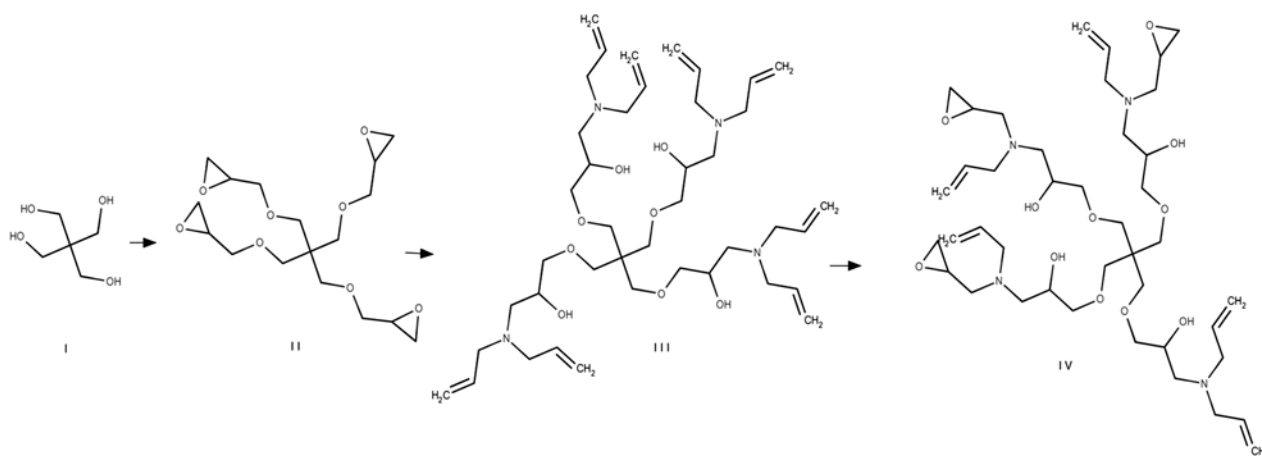


Схема синтеза дендримера на основе тетраглицидилового эфира пентаэритрита и диаллиламина: I — пентаэритрит; II — тетраглицидиловый эфир пентаэритрита; III — дендример; IV — триэпоксиддендример.

Экспериментальная химическая часть

В работе использовали реактивы квалификации ч.д.а. и х.ч., бидистиллированную воду, а также программное обеспечение MarvinSketch фирмы ChemAxon's (свободная лицензия). Хроматографию проводили на жидкостном хроматографе SP 8000 фирмы "Spectra-Physics" (США). Детектор рефрактометрический фирмы "Jobin-Ivon" (Франция). Колонка для флэш-хроматографии размером 165 × 25 мм с силикагелем (диаметр пор 6 нм с размером частиц 40 – 60 мкм) фирмы "AcrosOrganics" (Бельгия). Подвижная фаза гексан-ацетон (60:40), скорость потока 20 мл/мин, нагрузка — 1 г. Для ВЭЖХ использовали предколонку размером 30 × 2,1 мм с сорбентом "Pellicular ODS" фирмы "WhatmanInc." (США) с размером частиц 37 – 53 мкм, колонку размером 250 × 10 мм, упакованную сорбентом "Seraon C8" с размером частиц 7 мкм. Подвижная фаза ацетонитрил — вода (30:70), скорость потока 4 мл/мин. Структуру промежуточных продуктов подтверждали методом ПМР на спектрометре Bruker WH-360 (ФРГ) с рабочей частотой 360 МГц в дейтерированном хлороформе, внутренний стандарт тетраметилсилан. Данные элементного анализа по азоту удовлетворяют вычисленным значениям. Контроль за ходом реакций вели с помощью ТСХ на пластинках с силикагелем (размер частиц 5 – 17 мкм) фирмы "Fluka" (США): II — 1 пятно, R_f 0,21 ($n\text{-C}_6\text{H}_{14}$ — $iso\text{-C}_3\text{H}_8\text{OH}$, 75:25, 75:25); III — 1 пятно, R_f 0,15 ($n\text{-C}_6\text{H}_{14}$ — $iso\text{-C}_3\text{H}_8\text{OH}$, 75:25); IV — 1 пятно, R_f 0,60 (CHCl_3 — CH_3OH , 80:20).

Тетраглицидиловый эфир пентаэритрита (II, ТГЭПЕ). Выход 70 %. Степень чистоты 97 % (ВЭЖХ). ^1H ЯМР-спектр: 2,593 (дд, $J = 6,5$ Гц, 4H), 2,773 (т, $J = 6,5$ Гц) 2,922 (м, 4H), 3,10 (м, 4H), 3,37 (ддд, $J = 7,0, 3,7, 1,5$ Гц, 4H), 3,475 (д, $J = 12$ Гц, 4H), 3,515 (д, $J = 12$ Гц, 4H), 3,70 (дд, $J = 12$ and $7,0$ Гц, 4H).

Дендример (III). Выход 93 %. ^1H ЯМР-спектр: 2,47 (м, 8H), 3,06 (кв, 8H), 3,21 (кв, 8H), 3,39 (м, 20H), 3,83 (4H), 5,15 (м, 16H), 5,81 (м, 8H).

Мононадфалевая кислота (МНФК) получена стандартным способом. Выход 78 %.

Триэпоксидендример (IV). Во флакон (5 мл) помещали 315 мг (420,5 мкмоль) III в 4 мл тетрагидрофура-

на. К раствору при перемешивании прибавляли 189 мг (1261,6 мкмоль) МНФК. Реакционную массу перемешивали (контроль по расходу МНФК) 20 мин. Реакционную массу разбавляли 1 мл раствора Na_2CO_3 (10 %), 2 мл насыщенного раствора NaCl и экстрагировали 3 × 2 мл дихлорметаном. Экстракты сушили Na_2SO_4 и упаривали на роторе. Выход 70 %.

Результаты и их обсуждение

Возможность разнообразной химической модификации ТП, ее относительная безопасность при введении в организм открывают определенные перспективы создания новых целевых препаратов диагностического и терапевтического назначения. Присоединение к ТП соединений, прочно связывающих радионуклиды или ионы парамагнитных элементов, в сочетании с применением разнообразных опухолеспецифичных агентов (пептиды, антитела и др.) позволит создавать высокоэффективные препараты для радиотерапии, магнитно-резонансной томографии и ядерной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность)*, В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова (ред.), ФГБУ "МНИОИ им. П. А. Герцена" МЗ РФ, Москва (2013).
2. *Информац. бюл. ВОЗ*, № 297 (2015).
3. V. N. Kulakov, V. I. Bregadze, I. B. Sivaevetal, *Frontiersin Neutron Capture*, Hawthorneetal (eds.), Kluwer Academic / Plenum Publishers, New-York (2001), pp. 843 – 846.
4. В. Н. Кулаков, Е. Ю. Григорьева, А. А. Липенгольц и др., *Ядерная физика и инжиниринг*, № 11, 47 – 54 (2011).
5. K. T. Rakesh, V. K. Palanirajan, and K. J. Narendra, *Chem. Rev.*, **109**(1), 49 – 87 (2009).
6. E. Yu. Grigorieva, Yu. V. Stukalov, E. Yu. Koldaeva, et al., *Abstrs. of the Int. Forum Nanotechnology*, Moscow, Abstr. Scientific and technological sections, V. 2, pp. 296 – 298 (2008).
7. T. Kida, M. Yokota, A. Masuyamaet, et al., *Synthesis*, No 5, 487 – 448 (1993).
8. A. Hevdari, M. Mehrdad, A. Malekietal, *Synthesis*, No. 10, 1563 – 1565 (2004).

Поступила 06.06.16

TRANSPORT PLATFORM SYNTHESIS FOR DRUG DEVELOPMENT

Yu. V. Stukalov¹, E. Yu. Grigor'eva¹, V. N. Kulakov², and A. Yu. Baryshnikov¹

¹ N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478 Russia

² A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysics Center, Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow, 123182 Russia

* e-mail: grig-elen11@mail.ru

Scheme of synthesis has been developed for dendrimer based pharmaceutical vehicle with pentaerythritol tetraglycidil ether (TGEPE) as a core and diallylamine as a dendron, suitable for the creation of new diagnostic and therapeutic agents. The proposed transport platform opens prospects for the creation of new targeted anticancer agents for nuclear medicine and magnetic resonance imaging.

Keywords: dendrimers; pentaerythritol; dendron; diallylamine; magnetic-resonance tomography.