

## НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 541.49; 544.582.3

### МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ И АЦИКЛИЧЕСКИЕ ЛИГАНДЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ПИКОЛИНАТНЫЕ ГРУППЫ, КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ХЕЛАТОРЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

**Таисия Петровна Калмыкова, Байирта Владимировна Егорова,  
Степан Николаевич Калмыков**

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, кафедра радиохимии, Москва, Россия

**Автор, ответственный за переписку:** Таисия Петровна Калмыкова, taisia2906@rambler.ru

**Аннотация.** Некоторые радионуклиды металлов можно использовать в диагностических методах визуализации новообразований, таких как однофотонная эмиссионная компьютерная томография ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ), позитронно-эмиссионная томография ( $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ), а также в терапевтических целях ( $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{212/213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ). Важным компонентом радиофармпрепарата на основе катионов радионуклидов является хелатор, то есть лиганд, который связывает ион радионуклида в прочный стабильный координационный комплекс. В последнее десятилетие в рамках поиска новых высокоэффективных хелатирующих молекул резко выросло число исследований, связанных с получением пиколинатных лигандов, а также характеристикой их комплексов с диагностическими и терапевтическими радионуклидами. Более того, уже синтезированы и изучены конъюгаты с биомолекулами на основе данных хелаторов. В настоящем обзоре систематизированы и проанализированы данные по связыванию катионов радионуклидов лигандами разного типа, содержащими пиколинат, а также их конъюгатами.

**Ключевые слова:** пиколинат, полиаминополикарбоксилаты, радиофармпрепарат, меченые иммуноконъюгаты, меченые пептиды.

**Финансирование:** работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-33-90136).

**Для цитирования:** Калмыкова Т.П., Егорова Б.В., Калмыков С.Н. Макроциклические и ациклические лиганды, содержащие пиколинатные группы, как потенциальные хелаторы для применения в ядерной медицине // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. Т. 63. № 1. С. 3–47.

## SCIENTIFIC REVIEW

### LIGANDS BEARING PICOLINATE GROUPS AS POTENTIAL CHELATORS FOR APPLICATION IN NUCLEAR MEDICINE

**Taisia P. Kalmykova, Bayirta V. Egorova, Stepan N. Kalmykov**

Moscow State University, Department of Chemistry, Radiochemistry Division,  
Moscow, Russia

**Corresponding author:** Taisia P. Kalmykova, taisia2906@rambler.ru

**Abstract.** Some metal radionuclides can be used in diagnostic methods for imaging, such as single-photon emission computed tomography ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ), positron emission tomography ( $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ), as well as for therapeutic applications ( $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,

177Lu, 212Pb, 212/213Bi, 225Ac). An important component of a radiopharmaceutical (RP) based on radio metals is a chelator, that is, a ligand that binds a radiometal ion into a strong stable coordination complex. In the last decade, as part of the search for new highly effective chelating molecules, the number of studies related to the production of picolinate ligands and the characterization of their complexes with diagnostic and therapeutic radionuclides has sharply increased. Moreover, conjugates with biomolecules based on these chelators have already been synthesized and studied. In this review, data on the binding of cations of radionuclides by picolinate-containing ligands of various types, as well as their conjugates, are systematized and analyzed.

**Keywords:** picolinate, polyaminopolycarboxylates, radiopharmaceutical, labeled immunoconjugates, labeled peptides

**Financial Support:** the work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project No. 19-33-90136).

**For citation:** Kalmykova T.P., Egorova B.V., Kalmykov S.N. Ligands bearing picolinate groups as potential chelators for application in nuclear medicine // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. T. 63. N 1. P. 3–47.

Таргетный радиофармпрепарат (РФП) третьего поколения состоит из молекулы-вектора, имеющей сродство к раковой клетке, радионуклида и бифункционального хелатора, который должен ковалентно связываться с молекулой-вектором и образовывать прочный комплекс с радионуклидом. В настоящее время в медицине в большинстве случаев применяют линейный лиганд – диэтилен-триаминпентаацетат (ДТРА) и макроциклический лиганд – 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту (DOTA), однако эти лиганды не являются идеальными для РФП, так как ДТРА образует комплексы, которые кинетически нестабильны в организме, а образование комплексных соединений с DOTA характеризуется низкой скоростью, для повышения которой используется повышенная (до 100 °C) температура, что может быть неприемлемо для молекул-векторов. Недостатки DOTA и ДТРА хорошо известны, однако их используют в >95% случаев для РФП таргетного действия, хотя персонализированная медицина должна включать в себя много различных вариантов для более точечного индивидуального подхода в каждом отдельном случае. Поэтому разработка новых лигандов, в том числе модификация уже зарекомендовавших себя DOTA и ДТРА, остается актуальной задачей. В последние годы появляется все больше работ, посвященных новым хелаторам, в которые вводятся дополнительные донорные группы в попытке объединить качество макроциклических и ациклических полиаминов. Среди них все более перспективным представляется введение пиколинатных фрагментов: лиганды с такими заместителями показывают улучшение

термодинамических и кинетических свойств образующихся комплексных соединений. Согласно базе данных Scopus, к 2010 г. было опубликовано около 1800 статей по пиколинатным лигандам, а к началу 2021 г. их число увеличилось почти вдвое.

Пиколинатные группы, будучи бидентатными, обладают уникальными координационными свойствами по отношению к разным ионам металлов. Они содержат в своем составе как «жесткие» донорные атомы кислорода, так и «мягкие» гетероциклические атомы азота, способные действовать одновременно при координации катиона металла. Было показано, что макроциклы, содержащие пиколинатные группы, обеспечивают прочное связывание ионов металлов разной химической природы, таких как Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup>, Bi<sup>3+</sup> и Ln<sup>3+</sup>.

## Хелаторы

### Циклические хелаторы

Высокая стабильность комплексных соединений азакраун-эфиров, ярким представителем которых является DOTA, с катионами радиоактивных металлов в условиях *in vitro* и *in vivo* обеспечивается предорганизацией донорных групп и меньшим вкладом энтропийного фактора при диссоциации (макроциклический эффект), в сравнении с ациклическими лигандами. В связи с этим в настоящее время синтезируется и исследуется большое количество новых лигандов этого типа. При этом большое внимание уделяется кинетическим аспектам комплексообразования, что очень важно для короткоживущих

медицинских радионуклидов и чувствительных к нагреванию биомолекул.

Широко известные азакраун-эфиры с разным числом гетероатомов (рис. 1), содержащие дополнительные ацетатные группы, уже исследованы с точки зрения применимости в ядерной медицине. Эти лиганды образуют комплексы с различными катионами металлов разной степени термодинамической и кинетической устойчивости. Например, РЕРА и НЕНА хорошо связывают катионы большего размера, такие как  $\text{Ln}^{3+}$ , а лиганды с меньшей полостью макроцикла, например NOTA, более эффективны в координации катионов  $\text{Cu}^{2+}$  [1–3]. Однако исследования *in vitro* и *in vivo* меченых соединений показали их недостаточную пригодность для использования в составе РФП. Это проявилось в неудовлетворительных условиях получения меченых соединений, высвобождении катионов *in vitro* и *in vivo*, сложности синтеза как самих соединений, так и их бифункциональных производных или конъюгатов. Кроме того, вследствие роста возможностей в применении диагностических и терапевтических радионуклидов для развития подходов персонализированной меди-

цины необходимо расширение круга хелаторов, пригодных для применения в ядерной медицине. Поэтому модификация уже используемых молекул привела к разработке новых лигандов, среди которых полиамины, содержащие пиколинатные группы, показывают перспективные результаты относительно различных катионов. Последним обстоятельством обусловлен стремительный рост работ по этому направлению. Циклические лиганды, содержащие пиколинатные группы, рассмотренные в настоящем обзоре, приведены в табл. 1.

### Производные NOTA

Разработка новых хелатирующих макроциклов для меди(II) с подходящими физико-химическими свойствами (высокие показатели скорости комплексообразования и термодинамической стабильности образующихся комплексов, в том числе при восстановлении до  $\text{Cu}^+$ ) является актуальной для ядерной медицины задачей. Среди различных хелаторов, существующих на сегодняшний день, NOTA (рис. 1), привлекает особое внимание, так как его конъюгаты с  $^{64}\text{Cu}$  стабильны *in vivo*. Например, конъюгат  $^{64}\text{Cu}$ -NOTA-трастузумаб уже

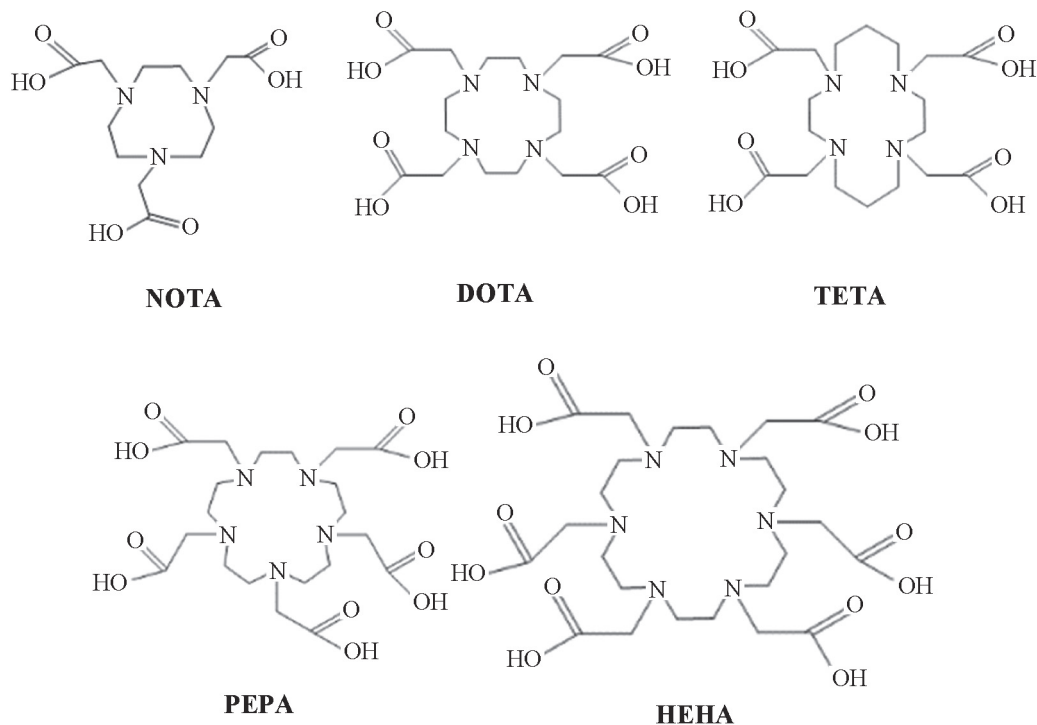
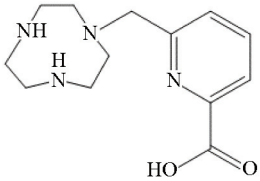
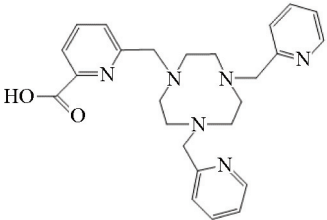
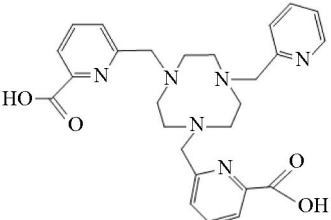
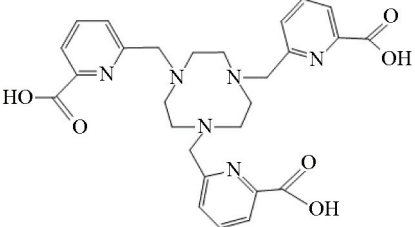
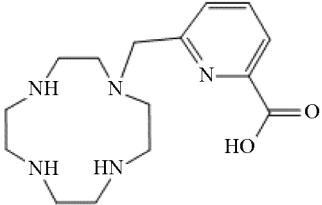


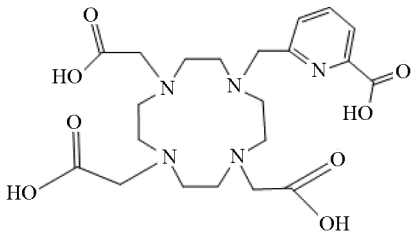
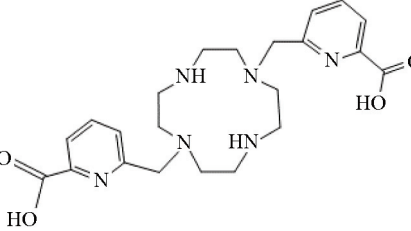
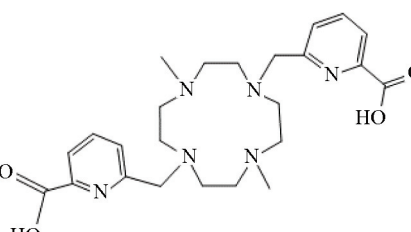
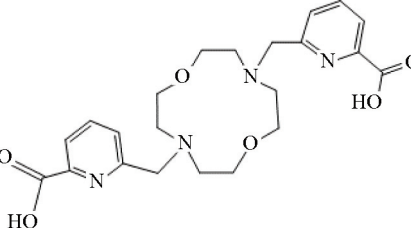
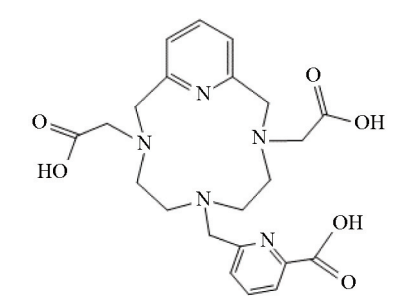
Рис. 1. Лиганды NOTA (1,4,7-Триазациклононан-1,4,7-триуксусная кислота), DOTA, TETA (1,4,8,11-Тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрауксусная кислота), PEPA (1,4,7,10,13-Пентаазациклопентадекан-1,4,7,10,13-пентауксусная кислота), HEHA (1,4,7,10,13,16-Гексаазациклогексадекан-1,4,7,10,13,16-гексауксусная кислота)

Т а б л и ц а 1

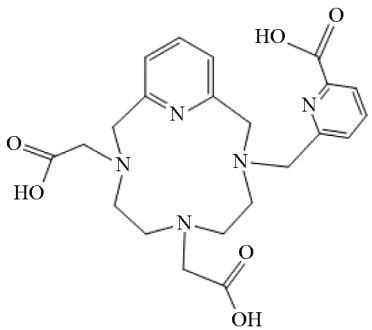
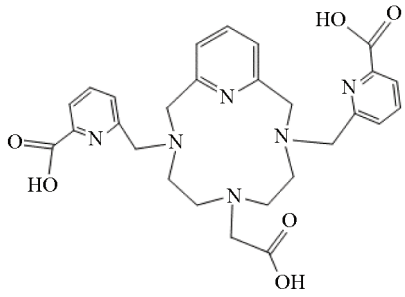
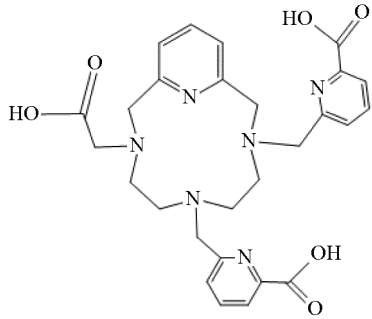
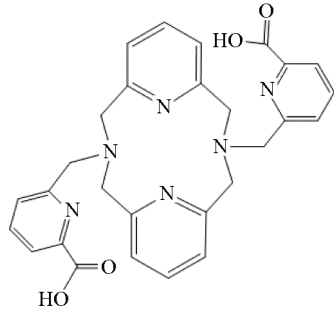
## Данные по комплексообразованию катионов макроциклическими пиколинатными лигандами

Хелатор	Катион металла	$\lg K_{ML}$	Условия мечения	Ссылка
 <p><b>no1pa (номпа)</b></p>	$\text{Cu}^{2+}$ $\text{Mn}^{2+}$	21,07 10,28	100 °С, 15 мин, рН 5,5	[4, 5]
 <p><b>no1pa2py</b></p>	$\text{Cu}^{2+}$ $\text{Zn}^{2+}$	17,75 (20,96) 13,28 (16,49)	$\text{Cu}^{2+}$ 25 °С, 30 мин, рН 6–7	[5–7]
 <p><b>no2pa1py</b></p>	$\text{Cu}^{2+}$ $\text{Zn}^{2+}$	18,32 17,59 ( $\lg K_{M2L} = 21,7$ )	–	[6]
 <p><b>no3pa</b></p>	$\text{Cu}^{2+}$ $\text{Zn}^{2+}$	16,21 ( $\lg K_{M2L} = 21,4$ ) 15,95 ( $\lg K_{M2L} = 19,2$ )	–	[6]
 <p><b>L1(cyclen)</b></p>	$\text{Cu}^{2+}$ $\text{Zn}^{2+}$	24,0 20,39	–	[8]

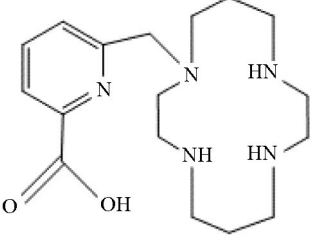
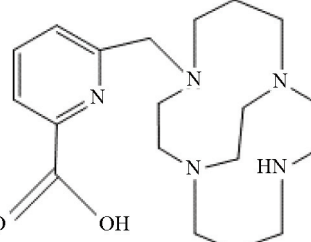
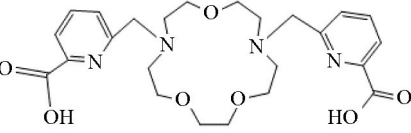
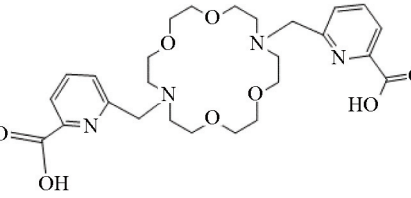
Продолжение табл. 1

Хелатор	Катион металла	lg $K_{ML}$	Условия мечения	Ссылка
 <p><b>DO3Apic</b></p>	$^{132/135}\text{La}^{3+}$ $\text{Eu}^{3+}$ $\text{Gd}^{3+}$ $\text{Lu}^{3+}$	21,17 23,46 23,31 22,82	$\text{La}^{3+}$ 25 °С, 30 мин, рН 5,5	[9, 10]
 <p><b>do2pa</b></p>	$\text{Bi}^3$	32	–	[11]
 <p><b>me-do2pa</b></p>	$^{212/213}\text{Bi}$ $\text{Pb}^{2+}$	34,2 18,44	$\text{Bi}^{3+}$ 90 °С, 15 мин, рН 7,4	[11, 12]
 <p><b>bp12c4</b></p>	$\text{La}^{3+}$ $\text{Ce}^{3+}$ $\text{Eu}^{3+}$ $\text{Gd}^{3+}$ $\text{Dy}^{3+}$ $\text{Yb}^{3+}$	16,81 16,94 18,62 18,82 18,11 18,08	–	[13]
 <p><b>L1(pyclen)</b></p>	$\text{Y}^{3+}$	19,89	100 °С, 15 мин, рН 7,7–5,2	[14]

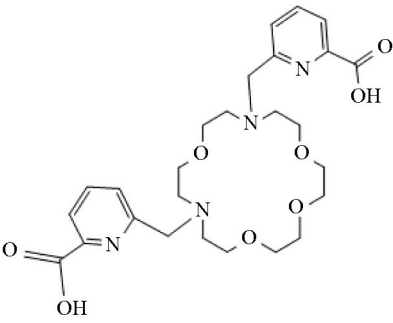
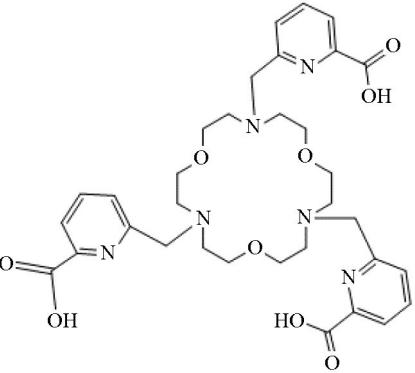
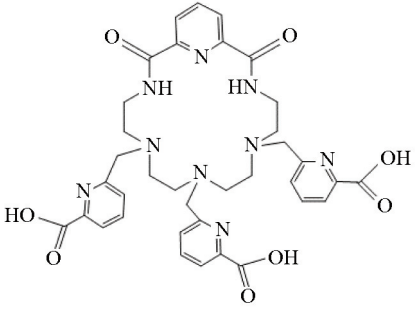
Продолжение табл. 1

Хелатор	Катион металла	$\lg K_{ML}$	Условия мечения	Ссылка
 <p><b>L2(pyclen)</b></p>	$Y^{3+}$	22,44	60 °С, 15 мин, рН 3–7	[14]
 <p><b>L3(pyclen)</b></p>	$Y^{3+}$	23,36	80 °С, 5 мин, рН 5,2	[15]
 <p><b>L4(pyclen)</b></p>	$Y^{3+}$	23,07	80 °С, 5 мин, рН 5,2	[15]
 <p><b>BPDPA</b></p>	$La^{3+}$ $Nd^{3+}$ $Gd^{3+}$ $Dy^{3+}$ $Lu^{3+}$	12,48 13,32 13,62 14,18 13,86	—	[16]

Продолжение табл. 1

Хелатор	Катион металла	$\lg K_{ML}$	Условия мечения	Ссылка
 <p><b>telpa</b></p>	<p><math>\text{Cu}^{2+}</math> <math>\text{Zn}^{2+}</math></p>	<p>25,5 18,86</p>	<p>40 °С, 30 мин, рН 6,5–7,0</p>	<p>[8, 17–18]</p>
 <p><b>cb-telpa</b></p>	<p><math>\text{Cu}^{2+}</math> <math>\text{Zn}^{2+}</math></p>	<p>11 3,83</p>	<p>–</p>	<p>[17]</p>
 <p><b>bp15c5</b></p>	<p><math>\text{La}^{3+}</math> <math>\text{Ce}^{3+}</math> <math>\text{Eu}^{3+}</math> <math>\text{Gd}^{3+}</math> <math>\text{Dy}^{3+}</math> <math>\text{Yb}^{3+}</math> <math>\text{Lu}^{3+}</math></p>	<p>12,52 12,32 12,01 11,41 10,83 9,99 10,03</p>	<p>–</p>	<p>[19]</p>
 <p><b>macropra</b></p>	<p><math>\text{La}^{3+}/\text{Ac}^{3+}</math> <math>\text{Ce}^{3+}</math> <math>\text{Pr}^{3+}</math> <math>\text{Nd}^{3+}</math> <math>\text{Sm}^{3+}</math> <math>\text{Eu}^{3+}</math> <math>\text{Gd}^{3+}</math> <math>\text{Tb}^{3+}</math> <math>\text{Dy}^{3+}</math> <math>\text{Ho}^{3+}</math> <math>\text{Er}^{3+}</math> <math>\text{Tm}^{3+}</math> <math>\text{Yb}^{3+}</math> <math>\text{Lu}^{3+}</math></p>	<p>14,99 15,11 14,7 14,36 13,8 13,01 13,02 11,79 11,72 10,59 10,10 9,59 8,89 8,25</p>	<p><math>\text{Ac}^{3+}</math> 25 °С, 5 мин, рН 5,5–5,6 <math>\text{La}^{3+}</math> 25 °С, 30 мин, рН 5,5</p>	<p>[20]</p>

Окончание табл. 1

Хелатор	Катион металла	$\lg K_{ML}$	Условия мечения	Ссылка
 <p style="text-align: center;"><b>macrodipa</b></p>	La <sup>3+</sup> Ce <sup>3+</sup> Pr <sup>3+</sup> Nd <sup>3+</sup> Sm <sup>3+</sup> Eu <sup>3+</sup> Gd <sup>3+</sup> Tb <sup>3+</sup> Dy <sup>3+</sup> Ho <sup>3+</sup> Er <sup>3+</sup> Tm <sup>3+</sup> Yb <sup>3+</sup> Lu <sup>3+</sup>	12,19 12,5 12,41 12,25 11,52 10,93 10,23 9,68 9,36 9,36 9,71 10,13 10,48 10,64	–	[21]
 <p style="text-align: center;"><b>macrotripa</b></p>	La <sup>3+</sup> Ce <sup>3+</sup> Pr <sup>3+</sup> Nd <sup>3+</sup> Sm <sup>3+</sup> Eu <sup>3+</sup> Gd <sup>3+</sup> Tb <sup>3+</sup> Dy <sup>3+</sup> Ho <sup>3+</sup> Er <sup>3+</sup> Tm <sup>3+</sup> Yb <sup>3+</sup> Lu <sup>3+</sup>	12,57 12,82 12,65 12,25 11,41 10,86 10,19 10,19 10,49 10,70 11,05 11,43 11,80 11,90	–	[21]
 <p style="text-align: center;"><b>L2(3pa)</b></p>	Bi <sup>3+</sup>	19,6	25 °С, 1–2 мин, рН 6 ± 0,5	[22]



прошел доклинические и клинические испытания как РФП для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) на пациентах с раком молочной железы [23].

Модификация NOTA – лиганд *no1pa* (Hноmра) (табл. 1), содержащий одну пиколинатную группу, синтезирован авторами [4]. Методом потенциометрического титрования определено, что комплекс  $\text{Cu}^{2+}$  с *no1pa* имеет довольно высокую константу устойчивости ( $\lg K_{\text{CuL}} = 21,07$ ), которая несмотря на уменьшенную дентатность схожа с  $\lg K_{\text{CuNOTA}} = 21,6$  [24]. Показано, что *no1pa* связывает и катион  $\text{Mn}^{2+}$  ( $\lg K_{\text{MnL}} = 10,28$ ) в комплекс, который может использоваться в МРТ как альтернатива наиболее часто применяемому комплексу с  $\text{Gd}^{3+}$ . Следовательно, можно параллельно использовать этот лиганд с  $^{64}\text{Cu}^{2+}$  и с  $\text{Mn}^{2+}$ , т.е. возможно совмещение ПЭТ и МРТ.

По теории Пирсона,  $\text{Cu}^{2+}$  является «мягким» катионом, в связи с чем для более эффективного связывания этого катиона целесообразно введение мягких гетероциклических донорных атомов азота, например пиридиновых. При полной замене всех трех ацетатных групп в NOTA на пиридины наблюдается повышение константы до значений, неожиданно высоких для комплексов меди(II) ( $\lg K_{\text{CuL}} = 27,4$ ) [6]. Модификация пиридинов до пиколинатных имеет смысл с точки зрения повышения растворимости в воде и возможности конъюгации. В ряде работ были изучены аналоги NOTA с постепенным замещением пиридинов на пиколинатные группы [6, 7]. Показано закономерное увеличение основности в ряду *no1pa2py*, *no2pa1py*, *no3pa* с увеличением дентатности лиганда. При этом разница в ступенчатых константах протонирования между пиридиновым и пиридиново-пиколинатными лигандами практически отсутствует, а между NOTA и новыми лигандами она более выражена, особенно по первой ступени: в случае триацетатного NOTA  $\lg K_{1\text{H}} \approx 12$ , в то время как для трипиколинатного  $\lg K_{1\text{H}} = 10,7$  [6]. Этот факт характерен для лигандов при переходе от ацетатных аналогов к пиколинатным вследствие удлинения хелатирующей группы и соответственного уменьшения электронной плотности. Однако несмотря на небольшое повышение основности лиганда и его дентатности с увеличением числа пиколинатных групп существенно снижается константа устойчивости комплекса с трипиколинатным производным – на 3 (*no2pa1py*) и 5 (*no3pa*) порядков относительно NOTA и *no1pa2py*, почти достигая значения для

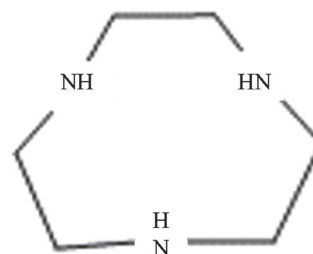


Рис. 2. Лиганд *tacn*  
(1,4,7-Триазациклононан)

комплекса  $\text{Cu-tacn}$  ( $\lg K = 15,52$ ) (рис. 2) [25]. Более того, повышение дентатности лиганда и небольшой ионный радиус  $\text{Cu}^{2+}$  приводят к образованию биядерных комплексов, причем если  $\text{Cu-no3pa}$  характеризуется  $\lg K = 16,21$ , то второй катион присоединяется с  $\lg K = 5,16$ , что может быть следствием пространственных затруднений, а также величиной заряда уже образованного моноядерного комплекса.

Подробное исследование структуры с использованием спектроскопии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), УФ-видимой спектроскопии, а также ЯМР и рентгеновской дифракции показало, что комплекс  $\text{Cu(no1pa2py)}$  присутствует в водном растворе в виде смеси двух изомеров [7]. В обоих случаях кислород пиколинатной группы не участвует в координации катиона, остальные донорные атомы формируют вокруг  $\text{Cu}^{2+}$  искаженный октаэдр (рис. 3). Такое окружение обуславливает высокую инертность комплекса  $\text{Cu(no1pa2py)}$  не только в отношении кислотной диссоциации, но также с точки зрения электрохимической стабильности  $\text{Cu}^{2+}$  в составе данного комплекса. С помощью циклической вольтамперометрии показано, что даже при восстановлении до  $\text{Cu}^+$  комплекс не диссоциирует за время проведения вольтамперометрии, что демонстрирует способность *no1pa2py* по крайней мере временно адаптироваться к координации меди(I) и позволяет избежать высвобождения катиона. Это контрастирует с необратимым восстановлением, обнаруженным для комплексов большинства макроциклических соединений, включая NOTA, DOTA, TETA, в то время как комплексы пиколинатных циклических аналогов – L1(*cyclen*) и *telra* (табл. 1), а также ациклических – *dedpa* (табл. 2) характеризуются квазиобратимым восстановлением [8]. Эффективное связывание катиона было подтверждено и в случае микроконцентрации при использовании

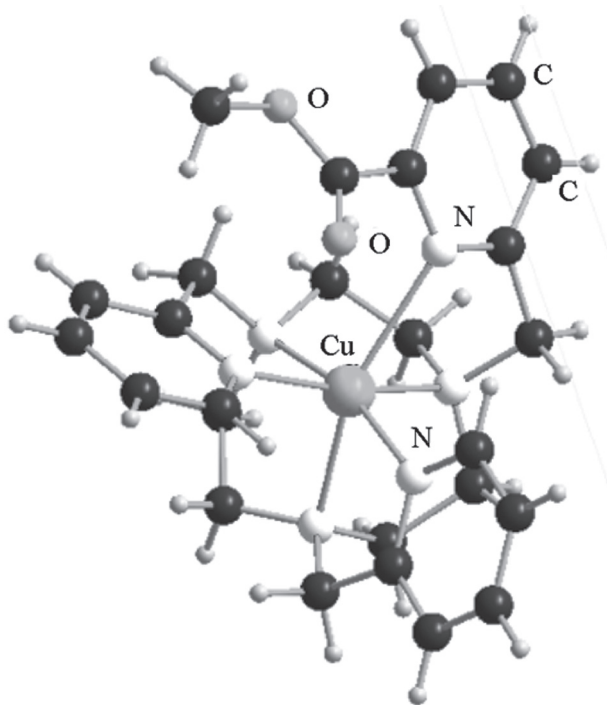


Рис. 3. Кристаллическая структура комплекса  $\text{Cu}(\text{nolpa2py})$

радионуклида  $^{64}\text{Cu}$ , что делает этот лиганд перспективным при создании РФП на основе  $^{64}\text{Cu}$  для использования в ПЭТ.

С учетом возможности связывания описанными выше лигандами ( $^{64}\text{Cu}$  для ПЭТ и  $\text{Mn}^{2+}$  для МРТ) авторы [5] предприняли попытку бифункционализации этих лигандов с помощью люминесцирующей группы – антенны (рис. 4), ковалентно связанной с пиколиновой. Такое дополнение позволило бы совместить ПЭТ ( $^{64}\text{Cu}$ ) и люминесцентный анализ или МРТ ( $\text{Mn}^{2+}$ ), а также люминесцентный анализ в пределах одной молекулы.

Возможность применения таких систем в качестве бимодальных зондов была оценена на основе экспериментов по радиоактивному мечению, проведенных на HL1 с  $^{64}\text{Cu}^{2+}$ , а также анализов конфокальной микроскопии и релаксометрических исследований, проведенных на катионном комплексе  $\text{Mn}(\text{L2})$ . Однако, в отличие от высокого выхода реакции мечения исходного лиганда радионуклидом  $^{64}\text{Cu}^{2+}$ , лишь 40%  $^{64}\text{Cu}^{2+}$  может быть связано в комплекс с HL1. Очевидно, данный факт обусловлен модификацией хелатных свойств, индуцированных функционализацией пиколинового фрагмента, при этом наблюдается и уменьшение квантового выхода люминесценции «антенны». Этот результат показывает, что конъюгация хелаторов  $\text{polpa2py}$  и  $\text{polpa}$  с люминесцентными антеннами приводит к снижению связывания с  $^{64}\text{Cu}$ , а также к снижению люминесценции, а значит эти лиганды нельзя применять при совмещении методов  $^{64}\text{Cu}$ -ПЭТ и люминесценции. Для улучшения комплексообразования потребуются дальнейшие модификации лиганда. При этом в случае катиона  $\text{Zn}^{2+}$ , более устойчивого к восстановлению, показано, что образование комплекса не оказывает существенного влияния на люминесценцию. Предварительные эксперименты по визуализации клеток с использованием наиболее люминесцентного  $\text{Zn}(\text{L1})$  на клеточной линии MDA-MB 468 показали, что катионный комплекс способен накапливаться в клетках, точнее в околоядерной области цитоплазмы и в ядрышках, как это наблюдается для комплексов лантаноидов с аналогичными молекулами, имеющими люминесцентные антенны. Комплекс  $\text{Mn}(\text{L2})$  характеризуется кван-

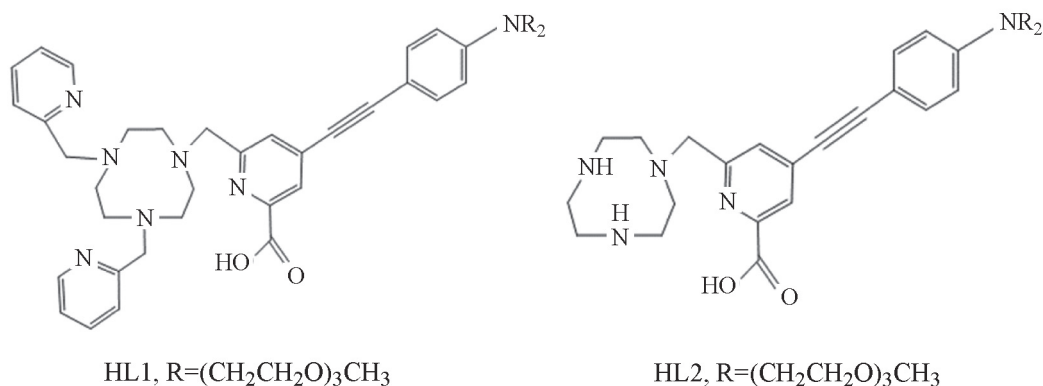
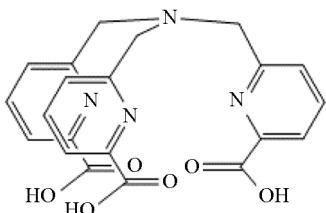
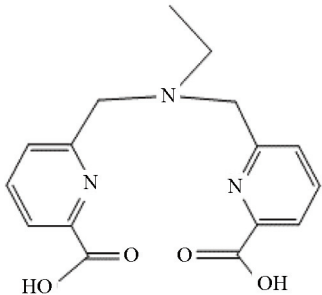
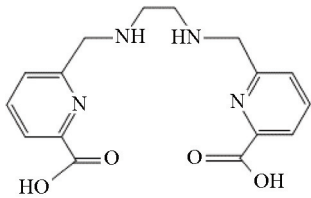
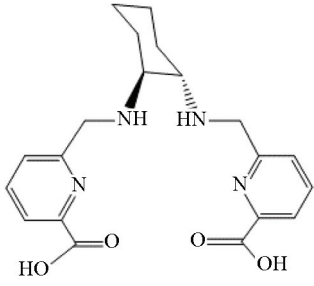


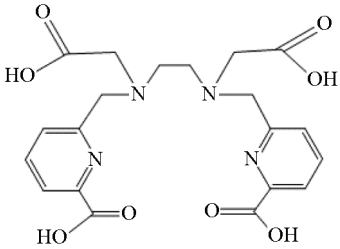
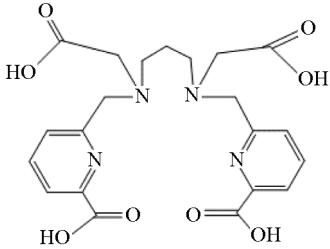
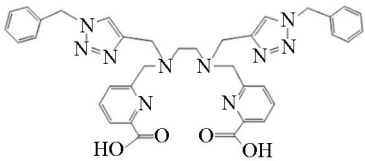
Рис. 4. Лиганды на основе  $\text{tacn}$ , исследованные в работе [5]

Т а б л и ц а 2

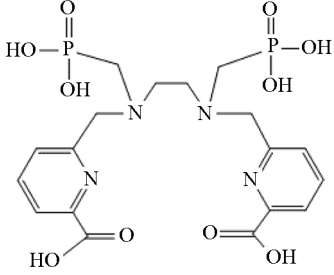
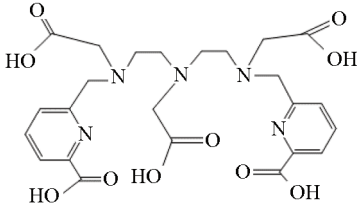
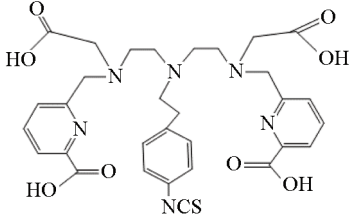
Данные по комплексообразованию катионов ациклическими пиколинатными лигандами

Хелатор	Катион металла	$\lg K_{ML}$	Условия мечения	Ссылка
 <p><b>Траа</b></p>	$Gd^{3+}$ $Ca^{2+}$ $Pb^{2+}$	10,2 8,5 10,0	–	[47–48]
 <p><b>Дпаеа</b></p>	$Ca^{2+}$ $Pb^{2+}$	5,5 12,1	–	[47]
 <p><b>dedpa</b></p>	$Zn^{2+}$ $Cd^{2+}$ $Pb^{2+}$ $Ca^{2+}$ $Cu^{2+}$ $Ga^{3+}$	15,62 14,45 12,68 5,81 19,2 28,1	$Cu^{2+}$ 25 °С, 5–10 мин, рН 5,5 $Ga^{3+}$ 25 °С, 5–10 мин, рН 4,5	[49–51]
 <p><b>бсрс</b></p>	$Zn^{2+}$ $Cd^{2+}$ $Pb^{2+}$ $Ca^{2+}$	15,87 15,89 15,00 6,07	–	[49]

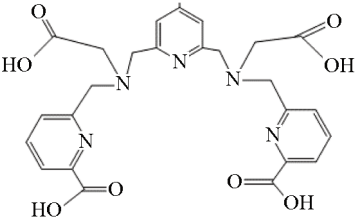
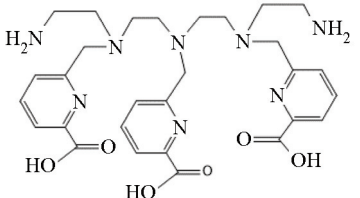
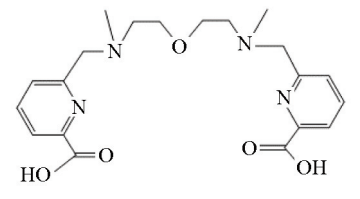
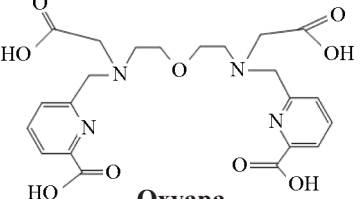
Продолжение табл. 2

Хелатор	Катион металла	$\lg K_{ML}$	Условия мечения	Ссылка
 <p><b>octapa</b></p>	$^{111}\text{In}^{3+}$ $\text{Cu}^{2+}$ $\text{Mg}^{2+}$ $\text{Ca}^{2+}$ $\text{Zn}^{2+}$ $\text{Cu}^{2+}$ $\text{Y}^{3+}$ $\text{La}^{3+} (\text{Ac}^{3+})$ $\text{Sm}^{3+}$ $\text{Eu}^{3+}$ $\text{Gd}^{3+}$ $\text{Tb}^{3+}$ $\text{Dy}^{3+}$ $\text{Yb}^{3+}$ $\text{Lu}^{3+}$	26,8 22,8 6,12 9,55(9,4) 18,91 22,08 18,3 19,92 (20,13) 20,1 – 15,3 (20,23) – 20,14 19,9 20,8 (20,49)	$\text{In}^{3+}$ 25 °С, 10 мин, pH 5,5 $\text{Lu}^{3+}$ 25 °С, 15 мин, pH 5,5 $\text{Y}^{3+}$ 37 °С, 60 мин, pH 5,5 $\text{Ac}^{3+}$ 25 °С, 1 ч, pH 5,5	[52–55]
 <p><b>C3octapa</b></p>	$\text{In}^{3+}$ $\text{Lu}^{3+}$	24,6 18,8	$\text{In}^{3+}$ 25 °С, 30 мин, pH 5,5 $\text{Lu}^{3+}$ 25 °С, 30 мин, pH 5,5	[56]
 <p><b>azapa</b></p>	$\text{Cu}^{2+}$ $\text{Ga}^{3+}$ $\text{In}^{3+}$ $\text{Lu}^{3+}$	– – – –	$\text{Cu}^{2+}$ 25 °С, 5–10 мин, pH 5,5 $\text{Ga}^{3+}$ 25 °С, 5–10 мин, pH 4–4,5 $\text{In}^{3+}$ 25 °С, 5–10 мин, pH 4,5 $\text{Lu}^{3+}$ 25 °С, 5–10 мин, pH 4,5	[57]

Продолжение табл. 2

Хелатор	Катион металла	$\lg K_{ML}$	Условия мечения	Ссылка
 <p style="text-align: center;"><b>phospa</b></p>	$Zr^{4+}$ $In^{3+}$ $Lu^{3+}$ $Ac^{3+}$	– – – –	$Zr^{4+}$ 37 °С, 18 ч, рН 7,4 $Lu^{3+}$ 25 °С, 30 мин, рН 5,5 $In^{3+}$ 25 °С, 5–10 мин, рН 4,5 $Ac^{3+}$ 25 °С, 1 ч, рН 5,5	[58]
 <p style="text-align: center;"><b>decapa</b></p>	$In^{3+}$	26,8	25 °С, 10 мин, рН 5,5	[52]
 <p style="text-align: center;"><b>p-SCN-Bn-neunpa</b></p>	$La^{3+}$ ( $Ac^{3+}$ ) $Lu^{3+}$ $Bi^{3+}$ $In^{3+}$	19,81 – 28,76 28,17	$In^{3+}$ 25 °С, 15 мин, рН 4 $Lu^{3+}$ 40 °С, 1 ч, рН 4,0–5,5 $Ac^{3+}$ 25/40 °С, 1 ч рН 5,5	[59]

Окончание табл. 2

Хелатор	Катион металла	$\lg K_{ML}$	Условия мечения	Ссылка
 <p style="text-align: center;"><b>рура</b></p>	<p>Sc<sup>3+</sup> Y<sup>3+</sup> In<sup>3+</sup> Lu<sup>3+</sup> La<sup>3+</sup></p>	<p>26,98 21,6 29,99 22,2 19,74</p>	<p>Sc<sup>3+</sup> 25 °С, 15 мин, рН 2–5,5 In<sup>3+</sup> 25 °С, 10 мин, рН 7 Lu<sup>3+</sup> 25 °С, 10 мин, рН 7 Y<sup>3+</sup> 25 °С, 60 мин, рН 7</p>	<p>[60–61]</p>
 <p style="text-align: center;"><b>L1(3pa)</b></p>	<p>Bi<sup>3+</sup></p>	<p>28,4</p>	<p>25 °С, 1–2 мин, рН 6,0 ± 0,5</p>	<p>[22]</p>
 <p style="text-align: center;"><b>ОхуМера</b></p>	<p>La<sup>3+</sup> Ce<sup>3+</sup> Pr<sup>3+</sup> Nd<sup>3+</sup> Sm<sup>3+</sup> Eu<sup>3+</sup> Gd<sup>3+</sup> Tb<sup>3+</sup> Dy<sup>3+</sup> Ho<sup>3+</sup> Er<sup>3+</sup> Tm<sup>3+</sup> Yb<sup>3+</sup> Lu<sup>3+</sup></p>	<p>9,93 10,74 11,25 11,49 12,13 12,15 12,02 12,17 12,18 12,1 12,0 12,05 12,14 12,21</p>	<p>–</p>	<p>[62]</p>
 <p style="text-align: center;"><b>Охуара</b></p>	<p>La<sup>3+</sup> Nd<sup>3+</sup> Gd<sup>3+</sup> Er<sup>3+</sup> Lu<sup>3+</sup></p>	<p>19,06 19,77 20,5 21,33 21,49</p>	<p>–</p>	<p>[62]</p>

товым выходом флуоресценции, близким к 8% в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . В перспективе этот комплекс можно использовать для двойной визуализации, что является первым шагом на пути к созданию настоящего бимодального зонда.

### Производные DOTA

Наиболее известным и широко применяемым в медицине хелатором является тетраацетатное производное циклена – DOTA (рис. 1). В настоящее время он считается наиболее эффективным и практически универсальным хелатором, так как образует прочные комплексы с разными катионами. Однако скорость комплексообразования при связывании DOTA с металлами довольно низкая, что препятствует использованию ряда короткоживущих медицинских радионуклидов. В связи с этим для увеличения скорости комплексообразования синтезируют и исследуют модификации указанного лиганда.

В статье [8] описан синтез L1(cyclen) – нового производного циклена, содержащего одну пиколиновую боковую группу (табл. 1). Согласно константам протонирования, введение пиколиновой группы существенно не влияет на основность атомов азота макроцикла. Обнаружено, что процесс комплексообразования  $\text{Cu}^{2+}$  происходит очень быстро даже в кислой среде. Детальное исследование структуры комплексов с помощью рентгеноструктурного анализа, ЭПР и спектроскопии в УФ-видимом диапазоне показало, что коорди-

нация катиона  $\text{Cu}^{2+}$  в обоих комплексах HL1Cu и LCu осуществляется за счет пяти донорных атомов азота, а карбоксильная группа участвует только при повышении pH, достраивая координационный полиэдр до октаэдра из пентагональной пирамиды (рис. 5). Несмотря на уменьшение основности COOH-группы при понижении pH, протонируется именно она, при этом атом кислорода уже не координирует  $\text{Cu}^{2+}$  (рис. 5, б). Это согласуется с тем, что катионы меди отдают предпочтение не атомам кислорода, а более мягким донорным атомам азота. Таким образом, лиганд L1(cyclen) представляется перспективным для создания РФП, применяющихся в ПЭТ-визуализации или терапии.

Лиганд DO3Apic (табл. 1) [10], содержащий три ацетатные группы и одну пиколиновую, показал высокую комплексообразующую способность: константы образования с лантаноидами составляют  $\lg K_{\text{LnL}} = 21,2\text{--}23,5$  и, так же как константы протонирования, практически не отличаются от соответствующих значений для Ln(DOTA). При этом кинетические исследования показывают, что замена одной ацетатной группы DOTA пиколиновой приводит к трехкратному увеличению скорости образования соответствующих комплексов с  $\text{Eu}^{3+}$ , а также значительному увеличению скорости диссоциации комплексов в присутствии кислоты. Это объясняется наличием дополнительного донорного атома, который может быть легко протонирован в Ln(DO3Apic). Кроме того, показано,

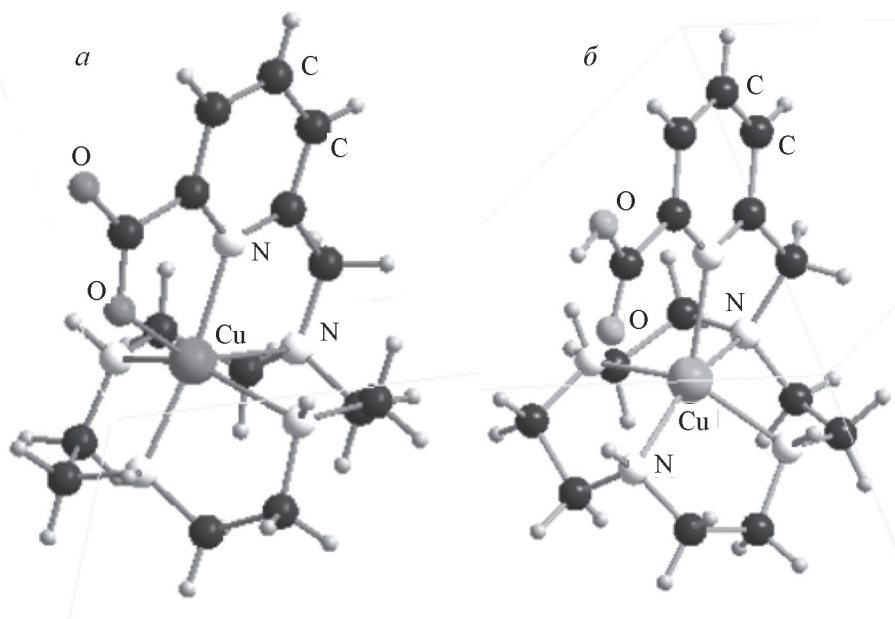
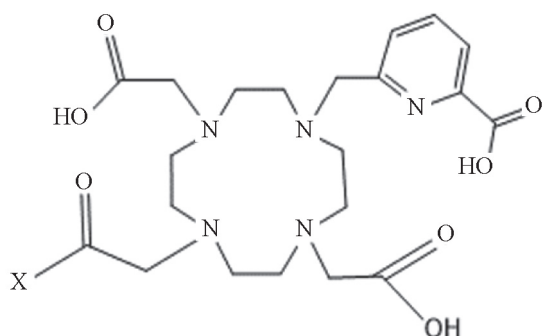


Рис. 5. Кристаллическая структура комплекса: *a* – Cu(L1(cyclen)) (депротонированная форма), *б* – Cu(HL1(cyclen)) (при низких pH)

что, поскольку DO3Apic носит нонадентатный характер, его комплексы с  $\text{Eu}^{3+}$  и  $\text{Tb}^{3+}$  не имеют молекулы воды во внутренней координационной сфере, в отличие от комплексов октадентатного DOTA. Таким образом, замена одного ацетатного фрагмента в DOTA на пиколинатный приводит как к увеличению скорости образования соответствующих комплексов с  $\text{Eu}^{3+}$ , так и к ускорению их диссоциации в избытке кислоты при сохранении термодинамических характеристик процесса.

Благодаря продемонстрированным перспективным свойствам лиганд DO3Apic был конъюгирован с агентом для визуализации рака простаты – DUPA (рис. 6) [9]. При ковалентном связывании с DUPA используется одна из ацетатных групп, поэтому в составе конъюгата DO2Apic–DUPA для координации катиона хелатор предоставляет уже не три ацетатные группы, а две. Полученный конъюгат связывали с радиоактивной меткой  $^{132/135}\text{La}^{3+}$  ( $\lg K_{\text{LaL}} = 21,17$  [10]). Помимо того, что эти изотопы лантана перспективны сами по себе для тераностического применения, исследование комплексов с этим катионом позволяет предположить эффективность связывания его химического аналога  $\text{Ac}^{3+}$ , изотоп которого  $^{225}\text{Ac}$  клинически демонстрирует высокий терапевтический потенциал.

Кинетическую инертность комплексов с конъюгатом проверяли в присутствии 1000-кратного избытка диэтилентриаминпентауксусной кислоты (DTPA,  $\lg K_{\text{LaL}} = 19,48$ ) [26] при pH 7,4, когда, согласно термодинамическим константам, должно наблюдаться перехелатирование  $\text{La}^{3+}$  лигандом DTPA. В ходе этого эксперимента была обнаружена лишь минимальная диссоциация (~10%) даже через 21 день инкубирования, что демонстрирует отсутствие влияния биомолекулы на устойчивость образуемого комплекса.



X = –OH DO3Apic

X = –DUPA DO2Apic–DUPA

Рис. 6. Химическая структура хелатора

Для оценки изменений аффинности DUPA исследовали сродство к ПСМА-рецепторам комплексов с  $\text{La}^{3+}$ . Сродство комплекса  $\text{La–DO2Apic–DUPA}$  к ПСМА было определено заместительным методом с использованием  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  на клетках PC-3 (аденокарциномы простаты человека). Значения по сродству  $\text{La–DO2Apic–DUPA}$  к ПСМА сопоставимы с показателями для конъюгата  $^{68}\text{Ga–PSMA-11}$  [27] – клинически исследуемого визуализирующего агента для рака предстательной железы. Таким образом, ковалентное присоединение лиганда DO3Apic к целевой молекуле не снижает существенно ее аффинность по отношению к ПСМА, что вместе с кинетической стабильностью показывает потенциал конъюгатов с DUPA *in vivo*.

Известно, что комплексы  $\text{Bi}^{3+}$  с DOTA обладают высокой устойчивостью, однако долговременное связывание при комнатной температуре (для чувствительных к нагреванию биомолекул) неприемлемо для изотопов висмута ввиду их короткого периода полураспада ( $T_{1/2}(^{213}\text{Bi}) = 46$  мин и  $T_{1/2}(^{212}\text{Bi}) = 60$  мин). При этом использование двух пиколинатных групп вместо четырех ацетатных в DOTA [12] приводит к значительному улучшению кинетических и термодинамических характеристик комплексообразования.

Изучен также лиганд Me–do2pa и его гомолог do2pa (табл. 1) без метильных групп с катионом  $\text{Pb}^{2+}$ , изотоп которого  $^{212}\text{Pb}$  ( $T_{1/2} = 10$  ч) рассматривается как генератор альфа-излучающего  $^{212}\text{Bi}$ , а также может быть использован сам по себе *in vivo* как генератор [11].

Константы устойчивости, определенные для комплексов с  $\text{Pb}^{2+}$ , относительно высоки ( $\lg K_{\text{PbL}} = 16,44$  и  $\lg K_{\text{PbL}} = 18,44$  для do2pa и Me–do2pa соответственно) и исключительно высоки для комплексов  $\text{Bi}^{3+}$  ( $\lg K_{\text{BiL}} = 32,0$  и  $\lg K_{\text{BiL}} = 34,2$  для do2pa и Me–do2pa соответственно [12]). Полученные значения выше значений для Bi(DOTA) ( $\lg K_{\text{BiL}} = 30,3$ ).

Кинетические исследования с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР и спектроскопии в УФ-видимом диапазоне показали, что комплексообразование  $\text{Pb}^{2+}$  и  $\text{Bi}^{3+}$  с Me–do2pa протекает очень быстро. Оба комплекса  $\text{Pb}(\text{Me–do2pa})$  и  $\text{Bi}(\text{Me–do2pa})$  быстро образуются (~2 мин) и кинетически инертны по отношению к перехелатированию и диссоциации в избытке ионов металлов, что указывает на перспективность применения Me–do2pa в альфа-радиоиммунотерапии. Пиколинатные фрагменты имеют очевидное преимущество, заключающееся в наличии двух донорных атомов, что позволяет использо-



вать два вторичных амина макроцикла для введения бифункционализирующих групп предположительно без влияния на координирующую способность. Однако функционализация аминогрупп макроцикла может вызвать изменение кинетических характеристик комплексообразования. Показано, что введение метильных групп в незамещенные аминогруппы макроцикла в лиганде do2pa приводит к значительному ускорению реакции комплексообразования. В любом случае остается возможным путь дериватизации через карбоксильную группу пиколината.

Ион металла в кристаллической структуре в случае обоих катионов непосредственно связан со всеми восемью донорными атомами лиганда, который принимает *син*-конформацию с двумя боковыми пиколинатными группами, расположенными по одну сторону макроциклической полости (рис. 7).

Другая модификация DOTA – лиганд bp12c4 (табл. 1), который в отличие от do2pa имеет в своем каркасе два атома кислорода вместо двух атомов азота, был проанализирован со всем рядом лантаноидов [13]. Образование комплекса происходит быстро, что позволяет проводить прямое потенциометрическое титрование для оценки констант стабильности. Показано, что bp12c4 образует устойчивые комплексы со всеми исследованными катионами. При этом в силу небольшого размера макроцикла  $\lg K_{ML}$  сначала увеличивается в ряду лантаноидов ( $Ln^{3+}$ ), а затем практически не меняется ( $\lg K_{LaL} = 16,81$ ,  $\lg K_{GdL} = 18,82$  и  $\lg K_{YbL} = 18,08$ ). Сравнение с аналогичными лигандами, имеющими больший размер краун-эфирной полости (bp15c5 и bp18c6) (табл. 1), которые более подробно будут описаны далее, показало, что комплексные соединения с bp12c4 наиболее устойчивы по всему ряду  $Ln^{3+}$ . Таким

образом, среди этого ряда лигандов 12-членное макроциклическое кольцо bp12c4 лучше всего подходит для ионов лантаноидов [19].

### Производные Пиклена

Среди радиоизотопов, доступных для терапии,  $^{90}Y$  ( $T_{1/2} = 64,2$  ч,  $E_{\beta} = 2,28$  мэВ) является одним из наиболее перспективных  $\beta$ -радиоизотопов, особенно при лечении крупных солидных опухолей. Как и ионы лантаноидов,  $Y^{3+}$  обычно образует восьми- или девятикоординированные хелаты, предпочтительно с жесткими донорными атомами, такими как отрицательно заряженные атомы кислорода карбоксилатных или фосфонатных групп, а также атомами азота аминогрупп.

Среди существующих азамacroциклических лигандов производные 12-членного тетраазамакроциклического лиганда с пиридиновым звеном внутри кольца, часто обозначаемого как пиклен (рис. 8), менее изучены. Присутствие ароматической части придает макроциклическому основному каркасу дополнительную жесткость, а также уменьшает основность краун-полости, в сравнении с его аналогом цикленом. Например, производное пиклена pcta (рис. 8) образует стабильные и нейтральные комплексы с  $Ln^{3+}$ . Комплекс pcta с  $Gd^{3+}$  обладает относительно высокой протонной релаксацией из-за присутствия двух скоординированных молекул воды, такой комплекс может стать альтернативой  $Gd(DOTA)$  в качестве неспецифических контрастных агентов для МРТ. Кроме того, pcta демонстрирует быстрое хелатирование в мягких условиях, что делает pcta и его производные привлекательными кандидатами для применения в ядерной медицине.

Аналогично циклену пиклен также был функционализирован пиколинатными группами [14,

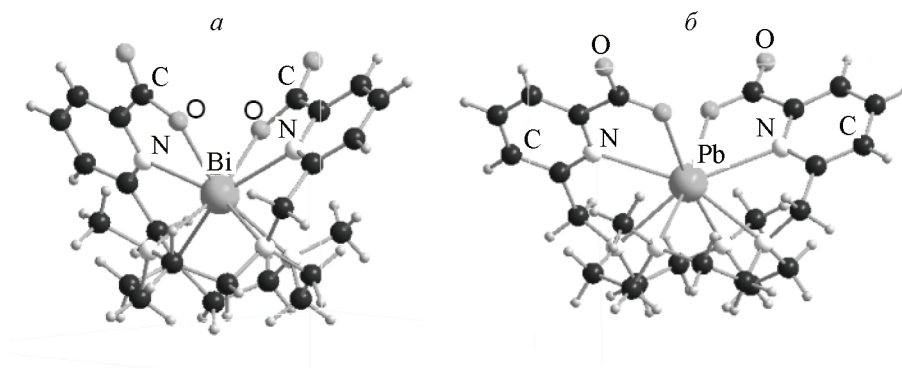


Рис. 7. Кристаллические структуры комплексов: а – Bi(Me-do2pa), б – Pb(Me-do2pa)

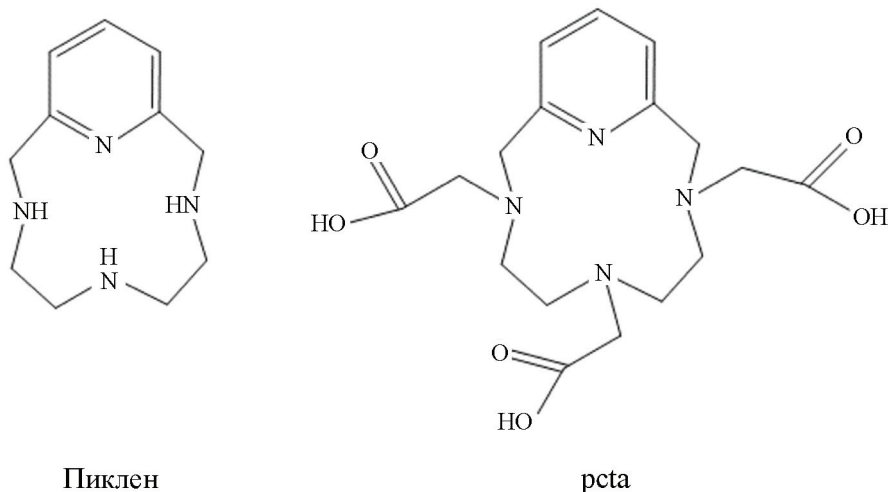


Рис. 8. Пиклен и его производное pcta

15]. Полученное соединение объединило связывающие свойства пикленового каркаса и пиколилатной и ацетатных групп для получения нейтральных комплексов с  $Y^{3+}$ , которые могут стать альтернативой отрицательно заряженному  $Y(DOTA)^-$ . Кроме того, для оценки влияния взаимного расположения координирующих групп на свойства образуемых комплексов с  $Y^{3+}$  были синтезированы четыре новых лиганда на основе пиклена, содержащие одну пиколилатную и две ацетатные группы, расположенные симметрично (L1(pyclen)) или несимметрично (L2(pyclen)), а также, содержащие один ацетатный и два пиколилатных фрагмента, расположенных симметрично (L3(pyclen)) или несимметрично (L4(pyclen))(табл. 1).

Комплексы иттрия со всеми лигандами были синтезированы с высокими выходами (~90%) при pH 5. Термодинамические константы протонирования L1(pyclen), L2(pyclen), L3(pyclen) и L4(pyclen), а также константы устойчивости их комплексов с  $Y^{3+}$  определяли с помощью потенциометрического титрования. Константа стабильности, полученная для YL2(pyclen), очень высока и значительно превышает этот показатель для YL1(pyclen) ( $\lg K_{YL} = 22,44$  и  $\lg K_{YL} = 19,89$  соответственно), несмотря на схожую основность лигандов. Константы термодинамической стабильности YL3(pyclen) и YL4(pyclen) оказались еще более высокими ( $\lg K_{YL} = 23,36$  и  $\lg K_{YL} = 23,07$  соответственно), хотя и ниже, чем у Y(DOTA) ( $\lg K_{YL} = 24,9$ ).

В комплексах YL3(pyclen) и YL4(pyclen) координационная сфера катиона полностью насыщена за счет донорных атомов лиган-

да (рис. 9), что объясняет их более высокую термодинамическую стабильность по сравнению с YL1(pyclen) и YL2(pyclen) (табл. 1), где лиганды содержат только восемь донорных атомов.

Положение пиколилатных групп оказывает очень сильное влияние на хелатные свойства лиганда. Для комплекса YL2(pyclen) – несимметричного монопиколината на основе пиклена – наблюдается значительное увеличение кинетической инертности по сравнению с его симметричным аналогом YL1(pyclen), более того, инертность комплекса YL2(pyclen) оказалась значительной даже по сравнению с эталонным комплексом Y(pcta). При сравнении устойчивости YL3(pyclen) и YL4(pyclen) по отношению к диссоциации комплекса видно, что первый значительно более лабилен, чем второй, что, вероятно, обусловлено слабой координацией карбоксилатной группы в YL3(pyclen). Результат этого исследования показывает, что комплексы с нейтральным зарядом YL3(pyclen) и YL4(pyclen) характеризуются более высокой термодинамической стабильностью, чем Y(DOTA)<sup>-</sup>. Кроме того, YL4(pyclen) значительно более устойчив к диссоциации.

Радиохимическая чистота меченных  $^{90}Y$  лигандов составила 85% (100 °C, 5 мин) для L1(pyclen), 96% (60 °C, 5 мин) для L2(pyclen), 97% (80 °C, 5 мин) для L3(pyclen) и 98% (80 °C, 5 мин) для L4(pyclen). Следует отметить, что получение меченых соединений с L3(pyclen) и L4(pyclen) эффективно осуществлялось в течение 15 мин даже при 20 °C (>80%). DOTA

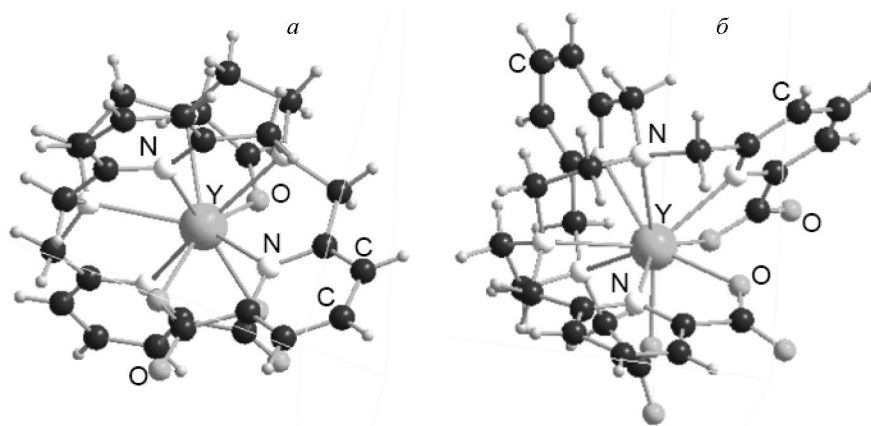


Рис. 9. Кристаллическая структура комплексов: *a* – Y(L3(pyclen)),  
*б* – Y(L4(pyclen))

обычно связывает катион за 15 мин при 60 °С.

Комплекс  $^{90}\text{Y}(\text{L2}(\text{pyclen}))$ , в отличие от  $^{90}\text{Y}(\text{L1}(\text{pyclen}))$ , стабилен как в сыворотке крови человека, так и в присутствии избытка этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), сохраняя постоянную радиохимическую чистоту (97%) в течение 72 ч. Аналогичную стабильность в сыворотке демонстрируют комплексы  $^{90}\text{Y}(\text{L3}(\text{pyclen}))$  и  $^{90}\text{Y}(\text{L4}(\text{pyclen}))$ . Эти результаты полностью согласуются с исследованиями термодинамической стабильности и кинетической инертности, проведенными с холодными аналогами, согласно которым YL2(pyclen) более предпочтителен, чем YL1(pyclen). Это означает, что новые радиокомплексы  $^{90}\text{Y}(\text{L2}(\text{pyclen}))$ ,  $^{90}\text{Y}(\text{L3}(\text{pyclen}))$  и  $^{90}\text{Y}(\text{L4}(\text{pyclen}))$  характеризуются более высокой стабильностью, чем  $^{90}\text{Y}(\text{DOTA})$ , поскольку последний диссоциирует почти на 10% через 24 ч в тех же условиях.

Таким образом, новые лиганды L2(pyclen), L3(pyclen) и L4(pyclen) на основе пиклена удовлетворяют всем критериям, предъявляемым к хелаторам, которые применяются для комплексообразования с  $^{90}\text{Y}$  (хорошая термодинамическая стабильность, высокая скорость комплексообразования в мягких условиях и высокая кинетическая инертность их комплексов с  $\text{Y}^{3+}$ ).

Лиганд BPDPA, структурно схожий с производными пиклена (табл. 1), содержит два пиридиновых атома азота в 12-членном макроцикле и две симметричные пиколилатные группы [16]. Согласно измерениям времени жизни люминесценции в водном растворе комплексов данного лиганда с  $\text{Eu}^{3+}$  и  $\text{Tb}^{3+}$ , они содержат одну молекулу воды. Полученные потенциометрическим титрованием константы стабильности  $\lg K_{\text{LnL}} = 12,5\text{--}14,2$  представляются относительно низкими, в первую очередь из-за низкой основности лиганда. Данные

ЯМР указывают на октадентатное связывание лиганда через четыре донорных атома макроцикла (диазапиридинофанового фрагмента), пиридинов и карбоксилатов обеих пиколилатных групп. Комплекс  $\text{Gd}(\text{BPDPA})(\text{H}_2\text{O})$  показывает высокую скорость обмена координированной молекулы воды, наблюдаемую ранее для bp12c4 (табл. 1). Эти значения скорости обмена близки к оптимальным значениям, необходимым для эффективного контрастного агента в МРТ. Кроме того, тербиевый комплекс BPDPA показал высокий квантовый выход люминесценции. Эти свойства могут быть интересны при разработке бимодальных зондов (МРТ + оптическая визуализация), сочетающих высокую чувствительность и пространственное разрешение двух методов. Однако низкая основность лиганда и несоответствие между полостью, создаваемой лигандом, и большим размером ионов  $\text{Ln}^{3+}$  приводят к значительно более низкой суммарной устойчивости комплексов BPDPA по сравнению с аналогами bp12c4.

### Производные циклама

Ацетатные производные циклама ранее рассматривались как хелаторы для радионуклидов меди, однако было продемонстрировано высвобождение катиона *in vivo* [28]. В связи с перспективностью данного макроцикла было исследовано связывание катионов меди цикламом с пиколилатной группой (te1pa) (табл. 1) [8]. Лиганд te1pa быстро образует термодинамически стабильный комплекс с  $\text{Cu}^{2+}$  и при этом демонстрирует более высокую селективность к  $\text{Cu}^{2+}$ , чем к  $\text{Zn}^{2+}$ . Как и в циклене, содержащем пиколилат, в протонированной форме комплекса HLCu протон связан с карбоксильной группой. Более того, даже в депротонированной форме карбоксилат не участвует в координации катиона (рис. 10), а следовательно, может исполь-

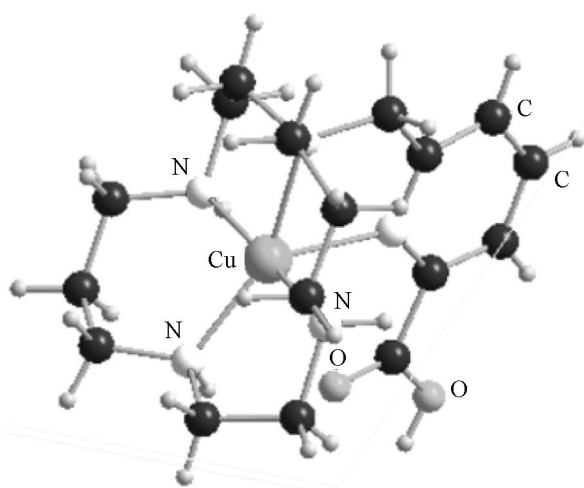


Рис. 10. Кристаллическая структура комплекса Cu(telra)

зваться как центр связывания для конъюгации с биомолекулами. Исследование кинетической стабильности комплекса в растворах с низким pH показывает значительно более высокую кинетическую инертность комплекса Cu(telra) по сравнению с другими комплексами Cu<sup>2+</sup> с макроциклическими лигандами, описанными в литературе.

Несмотря на то, что хелатор telra показал себя перспективным для связывания Cu<sup>2+</sup>, авторы статьи [17] решили ввести в лиганд этиленовый мостик cb-telra (табл. 1), так как лиганды, имеющие в своем строении такой мостик, обладают особенностью при комплексообразовании с Cu<sup>2+</sup> образовывать наиболее инертные комплексы [29–31]. Кроме того, некоторые из них уже были успешно конъюгированы с биомолекулами, а на их основе получены меченные радионуклидами соединения [32–36].

Один из основных недостатков кросс-мостиковых лигандов заключается в низкой скорости реакции комплексообразования этих соединений с катионами металлов. Это в значительной степени связано с трудностью вытеснения последнего протона свободных лигандов, которая возникает из-за очень высокой основности этих лигандов и конформационных препятствий, создаваемых жесткостью их структуры [37–39]. Поскольку от быстроты образования комплекса меди(II) зависит возможность его использования в радиофармацевтических препаратах, некоторые из наиболее инертных комплексов с поперечными мостиковыми связями могут оказаться непригодными для этих целей. При этом ранее было обнаружено, что добавление одной пиколинатной группы в макроциклы циклена и циклама приводит к неожиданно быстрому комплексообразованию с катионами меди(II) [8, 40–

42], поэтому было выдвинуто предположение, что такой же эффект может быть получен с аналогом циклама, содержащим этиленовые поперечные мостики.

Действительно, предорганизованная структура свободного лиганда позволяет связывать быстро Cu<sup>2+</sup> в водных растворах в мягких условиях (мгновенно при pH 7,4) или даже при низком значении pH при комнатной температуре. Потенциометрические исследования подтвердили высокую термодинамическую стабильность комплекса с Cu<sup>2+</sup> и очень высокую селективность к Cu<sup>2+</sup> по сравнению с Zn<sup>2+</sup>. Инертность комплекса с Cu<sup>2+</sup> в кислой среде оценивалась спектрофотометрически, что выявило медленное высвобождение катиона из комплекса: половина комплекса диссоциирует в течение 96 дней в 5 М HClO<sub>4</sub>. Однако присутствие хлорид-ионов значительно ускоряет процесс диссоциации и в 5 М HCl половина комплекса диссоциирует уже в течение ~8 ч. Для комплекса Cu(telra) это время составляет всего 32 мин в 1 М HCl.

Таким образом, присутствие этиленового мостика приводит к улучшению свойств хелатора по сравнению с ранее изученным немостиковым аналогом telra. Очевидно, лиганд cb-telra является многообещающим хелатором для комплексообразования с Cu<sup>2+</sup> в рамках разработки новых радиофармацевтических препаратов. Следовательно, cb-telra может быть «привязан» к биомолекулам и использоваться в ПЭТ-диагностике и терапии. Этого можно достичь либо N-функционализацией через свободную вторичную аминогруппу, либо C-функционализацией на атоме углерода макроцикла или ароматического кольца.

В [18] описана биоконъюгация хелатора с антителом и получение меченного <sup>64</sup>Cu конъюгата (рис. 11). Исследование направлено на то, чтобы определить, может ли telra улучшить стабильность хелатирования <sup>64</sup>Cu *in vivo* в случае радиоиммуноконъюгатов, чтобы получить контраст при ПЭТ-визуализации. Telra был конъюгирован с антителом F6 mAb (рис. 11), направленным против раково-эмбрионального антигена (РЭА). Полученный конъюгат F6-telra сравнивали с F6-C-DOTA, т.е. mAb F6, конъюгированным с C-функционализированной DOTA.

Показано, что комплекс иммуноконъюгата с <sup>64</sup>Cu образуется относительно быстро (за 30 мин), при этом только 4% радиоактивности перехелатируется в присутствии EDTA. Все эти результаты сопоставимы с C-функционализированной DOTA. На мышах с привитой опухолью

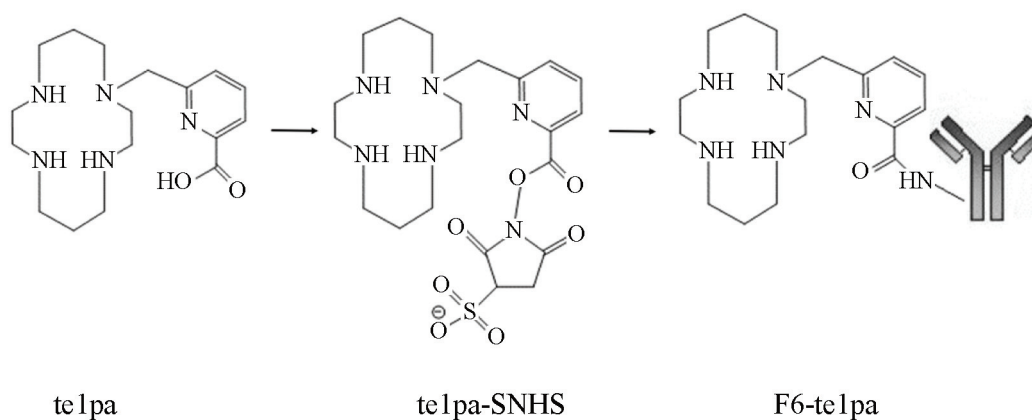


Рис. 11. Активация карбоксильной группы  $telpa$  и конъюгация  $telpa-SNHS$  с 6 mAb

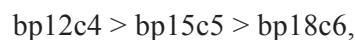
LS174T (раком толстой кишки) иммуноконъюгаты  $^{64}Cu-telpa$  и  $^{64}Cu-C-DOTA$  демонстрировали *in vivo* схожую неустойчивость в отношении супероксиддисмутазы (СОД), которая в обоих случаях обуславливала накопление радиоактивности в печени. Через 24 ч после инъекции радиоактивность составляла 1,6% для комплекса  $^{64}Cu$  с F6- $telpa$  и 4,3% для комплекса  $^{64}Cu$  с F6-C-DOTA. Однако поглощение  $^{64}Cu-F6-telpa$  опухолями и распределение радиоактивности в органах через 24 и 48 ч было удовлетворительным и коррелировало с наилучшими результатами, представленными в литературе для аналогичных соединений.

Таким образом, наблюдалось небольшое высвобождение меди из радиоактивно меченого антитела *in vivo*. Один из лучших способов для преодоления этого недостатка заключается в создании С-функционализированного производного  $telpa$  с конъюгированным ответвлением, таким как фенилизотиоцианат. Эта функционализация позволит поддерживать отрицательный заряд пиколината при физиологическом pH и получить нейтральный общий заряд после конъюгации. Вероятно, С-функционализация  $telpa$  не уменьшит скорости образования комплекса с  $^{64}Cu$  при комнатной температуре, повысит выход конъюгации и не нарушит кинетическую инертность комплекса с  $^{64}Cu$ , полученного после конъюгации.

### Производные PEPA

Макроциклические аналоги 15-краун-5 с пиколинатными группами менее остальных представлены в литературе. Лиганд bp15c5 (табл. 1) с двумя пиколинатными группами и двумя аминогруппами в макроцикле, схожий по строению с описанным выше лигандом bp12c4, но с бóльшим размером

краун-эфирной полости, был синтезирован и описан в работе [19]. Лиганд bp15c5 сравнивали с bp12c4 (табл. 1) и с дипиколинатным лигандом масгора – аналогом 18-краун-6 (табл. 1). Результаты потенциометрического титрования показали, что основность аминогрупп меняется следующим образом:



т.е. с увеличением размера краун-фрагмента аминогруппы макроцикла все в меньшей степени могут совместно удерживать протон. Бóльший размер полости bp15c5 приводит к тому, что его комплекс с  $La^{3+}$  обладает самым высоким значением  $\lg K_{ML}$  среди комплексов с  $Ln^{3+}$ , плавное падение устойчивости наблюдается от  $La^{3+}$  к  $Lu^{3+}$  по мере уменьшения ионного радиуса катионов. Противоположная тенденция наблюдается для большинства классических полидентатных ациклических и макроциклических лигандов в водном растворе, константы устойчивости которых с ионами лантаноидов увеличиваются от  $La^{3+}$  к  $Lu^{3+}$  из-за увеличения плотности заряда ионов металла.

Константы стабильности, установленные для комплексов bp15c5, следуют тенденции, характерной для масгора, однако уменьшение устойчивости, наблюдаемое для комплексов bp15c5 ( $\lg K_{ML} = \lg K_{LaL} - \lg K_{LuL} = 2,5$ ), менее выражено, чем для масгора ( $\lg K_{ML} = \lg K_{LaL} - \lg K_{LuL} = 6,7$ ). Соответственно, комплексы масгора более стабильны, чем аналоги bp15c5 с ионами легких лантаноидов, в то время как для тяжелых лантаноидов предпочтительнее лиганд с меньшей полостью bp15c5. Сравнение констант стабильности, полученных для комплексов bp15c5 и масгора, с константами, указанными

для соответствующих производных бисацетата, показывает, что замена карбоксилатных групп  $ba15c5$  и  $ba18c6$  на пиколинатные звенья приводит к повышению стабильности комплексов с большими ионами лантаноидов. Вероятно, этот факт обусловлен увеличением координационного числа (КЧ) в случае легких лантаноидов, а пиколинатные группы в силу бидентатности обеспечивают лучшее насыщение координационной сферы.

Таким образом, лиганд  $bp15c5$  образует умеренно стабильные комплексы с ионами лантаноидов в водном растворе. Константы устойчивости, определенные для комплексов  $Ln(bp15c5)$ , значительно ниже, чем у аналогов, полученных для  $bp12c4$ , но близки к константам устойчивости комплексов  $Ln(\text{масгора})$ , особенно для самых тяжелых ионов лантаноидов.

### Производные НЕНА

Вследствие большого размера полости макроцикла производные 18-краун-6 рассматриваются в основном для координации катионов тяжелых металлов с большим ионным радиусом. Еще в 1986 г. авторами [43] были описаны комплексы лиганда  $py2-18-aneN_2O_4$  (рис. 12), содержащего пиридиновые группы, с разными катионами металлов, в том числе и  $La^{3+}$ . Значения логарифмов констант комплексообразования крайне низкие, в частности для  $La^{3+}$ . Это может быть связано с тем,

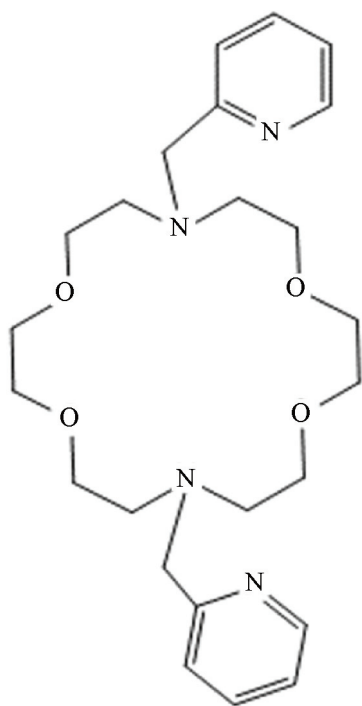


Рис. 12. Формула лиганда  $py2-18-aneN_2O_4$

что гетероциклические атомы азота пиридина более мягкие, согласно теории Пирсона, и склонны координировать мягкие катионы металлов, а не жесткие лантаноиды.

Однако производное лиганда  $py2-18-aneN_2O_4$ , содержащее более жесткие пиколинатные группы (масгора) (табл. 1), показывает очень высокую стабильность с катионами  $Ln^{3+}$  [20]. Авторы [20] синтезировали новый лиганд масгора ( $bp18c6$ ), разработанный для комплексообразования ионов лантаноидов в водном растворе. Потенциометрические измерения показали беспрецедентную селективность масгора по отношению к большим ионам  $Ln^{3+}$ . Среди ионов лантаноидов  $La^{3+}$  и  $Ce^{3+}$  образуют комплексы с самыми высокими значениями констант комплексообразования (табл. 1). С уменьшением ионного радиуса при переходе от  $Ce^{3+}$  к  $Lu^{3+}$  наблюдается резкое падение  $\lg K_{ML}$ . Согласно кристаллическим структурам комплексов с  $Gd^{3+}$  и  $Yb^{3+}$ , ион металла непосредственно связан с десятью донорными атомами лиганда (рис. 13). Большинство связей в комплексе  $Yb(III)$  короче, чем в аналогичном комплексе с  $Gd(III)$ , однако расстояния  $Yb-N1$  и  $Yb-N2$  (2,534 и 2,884 Å соответственно) больше, чем соответствующие расстояния, наблюдаемые в комплексе более крупного иона  $Gd(III)$  –  $Gd-N1$  и  $Gd-N2$  (2,522 и 2,768 Å соответственно). Эти результаты предполагают более высокую степень соответствия между сайтами связывания в структуре лиганда и сайтами связывания, необходимыми для иона металла (комплементарность) для большего иона  $Gd(III)$ , что согласуется с падением значений  $\lg K_{ML}$ , наблюдаемым при переходе от  $Gd(III)$  к  $Yb(III)$ .

В контексте такого детального исследования комплексообразования 18-членными циклами ряда лантаноидов целесообразно выявление закономерностей в зависимости от ионного радиуса и их систематизация. Как уже было сказано ранее, большинство исследуемых полиаминополикарбоксилатов обладают более высоким сродством к более тяжелым лантаноидам с меньшим радиусом, поскольку повышенная плотность заряда на ионах меньшего размера усиливает электростатические взаимодействия металл–лиганд. Однако новые синтезированные лиганды позволили создать системы с другими типами селективности в ряду лантаноидов.

На сегодняшний день выделены три типа моделей избирательности (рис. 14).

**Тип I.** Наиболее распространенная тенденция, показывающая систематическое увеличение  $K_{LnL}$

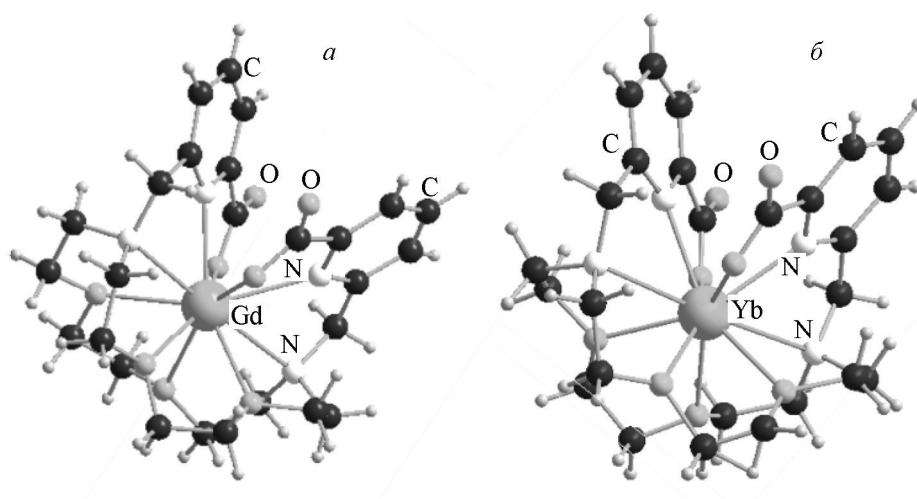


Рис. 13. Кристаллические структуры комплексов: *a* – Gd(масгора), *б* – Yb(масгора)

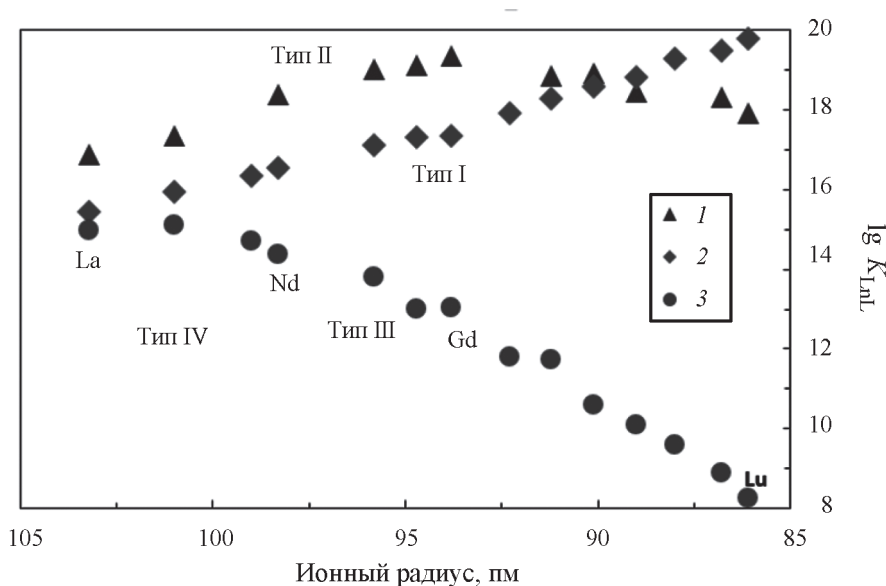


Рис. 14. Зависимость констант стабильности комплексов лигандов типов I, II, III с лантаноидами от ионного радиуса: 1 – ОБЕТА, 2 – EDTA, 3 – масгора

в ряду лантаноидов. Такое поведение наблюдается для многих хорошо известных лигандов, включая EDTA, DOTA и DTPA. Зависимость  $\lg K_{LnL}$ , где  $L = bp15c5$  (N,N'-бис[(6-карбокси-2-пиридил)метил]-1,10-диаза-15-краун-5, табл. 1), от ионного радиуса  $Ln^{3+}$  [19] также можно отнести к этому типу, так как при переходе от La к Gd наблюдается рост  $\lg K_{ML}$  соответственно увеличению плотности заряда, а далее жесткий размер макроцикла, вероятно, не позволяет увеличивать прочность образуемых комплексов.

**Тип II.** При этой, реже наблюдаемой, тенденции выявлен максимум стабильности перед повторным падением. Например, этой схеме соответствует ациклический лиганд ОБЕТА (рис. 15).

**Тип III.** Наименее распространенное поведение, характерное для лигандов, которые обладают избирательностью, обратно пропорциональной размеру катиона, т.е. неординарным термодинамическим предпочтением больших ионов  $Ln^{3+}$  по сравнению с малыми. Эта картина наблюдалась в лигандах, содержащих большой макроцикл, таких как масгора (табл. 1).

Общая черта этих трех моделей селективности состоит в том, что все они имеют максимальное сродство только к одному иону  $Ln^{3+}$ . Основываясь на данных по лиганду масгора, авторы [21] изучили другие лиганды, содержащие 18-членные макроциклы и пиколиновые группы. В частности, они исследовали

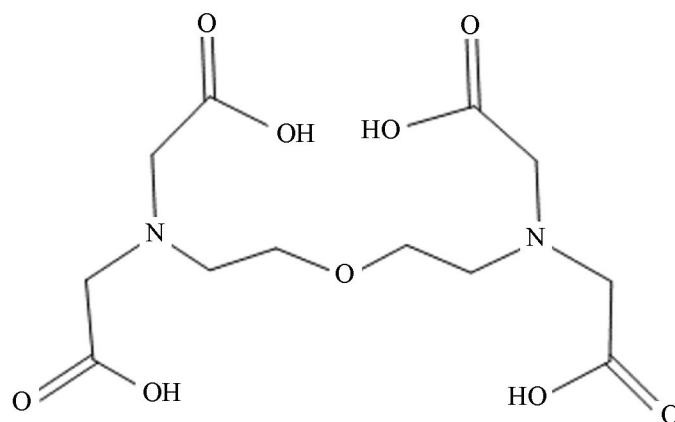


Рис. 15. Формула лиганда ОБЕТА

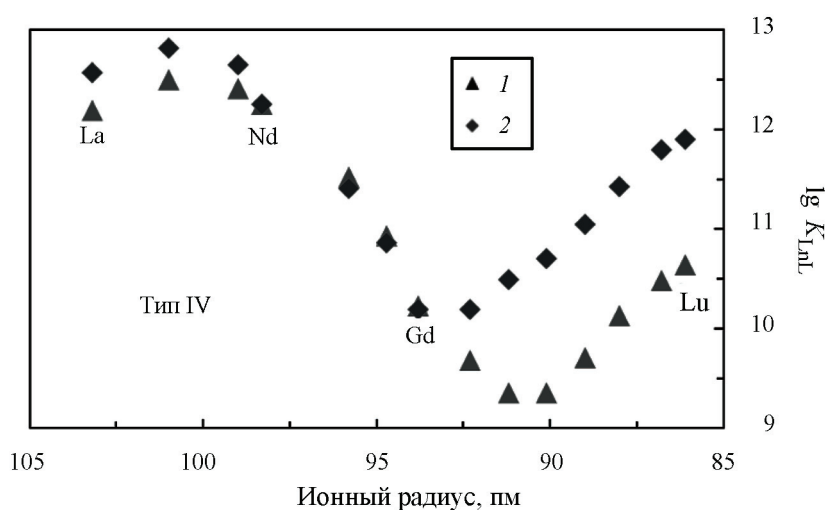


Рис. 16. Зависимость констант стабильности комплексов macrodipa (1) и macrotripa (2) с лантаноидами от ионного радиуса

macrodipa и macrotripa (табл. 1) с двумя и тремя пиколинатами соответственно. Эти макроциклы представляют собой циклические аналоги ациклического лиганда ОхуМера (табл. 2), который является схожим, хотя и уменьшенным, набором донорных атомов. В ходе исследований координации лигандами macrodipa и macrotripa ионов  $\text{Ln}^{3+}$  авторы [21] обнаружили, что оба лиганда претерпевают значительные конформационные изменения при переходе от координации больших ионов к малым. Эти конформационные изменения определяют новый тип селективности с одним минимумом и двумя максимумами стабильности в серии  $\text{Ln}^{3+}$  – тип IV (рис. 16).

Для более тяжелых лантаноидов комплексы macrotripa значительно более стабильны, чем комплексы macrodipa, вследствие большей основности macrotripa. Совокупность данных ЯМР показывает, что существует значительное кон-

формационное различие между комплексами этих лигандов с  $\text{La}^{3+}$  и  $\text{Lu}^{3+}$ . Для обоих лигандов ион  $\text{La}^{3+}$  инкапсулирован в 18-членное макроциклическое ядро, которое координирует катион за счет всех шести гетероатомов. Более того, боковые пиколинатные группы связываются с  $\text{La}^{3+}$  с двух противоположных сторон макроцикла, что приводит к 10-координированным комплексам. Третий пиколинатный донор macrotripa в координации не участвует (рис. 16). В соответствии с данными ЯМР комплекс  $\text{La}(\text{macrodipa})$  имеет искаженную симметрию  $\text{C}_2$ . При этом комплексы обоих лигандов с  $\text{Lu}^{3+}$  показывают существенно различающиеся координационные структуры. В частности, в силу меньшего размера катиона и жесткой структуры макроцикла не все гетероатомы краун-эфирной полости принимают участие в связывании  $\text{Lu}^{3+}$ : только два атома азота и один эфирный кислород из ма-



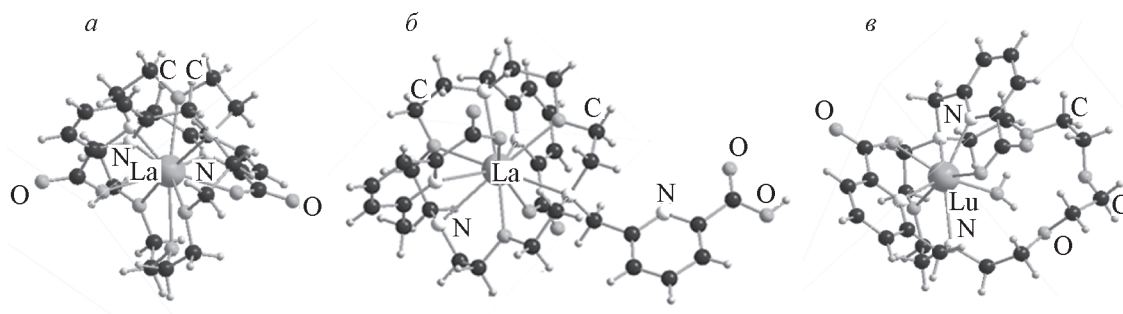


Рис. 17. Кристаллические структуры комплексов: *a* – La(macrodiра), *б* – La(macrotripa),  
*в* – Lu(macrodiра)

кроцикла. Координационная сфера дополнена четырьмя донорными атомами от двух пиколиновых групп и молекулой воды, что в сумме дает координационное число 8 для  $\text{Lu}^{3+}$  (рис. 17).

На основании данных ЯМР и рентгеноструктурного анализа становится очевидным, что macrodiра и macrotripa имеют различные конформации в зависимости от того, связывают они большие или малые ионы  $\text{Ln}^{3+}$ . При координации ионов большего радиуса, таких как  $\text{La}^{3+}$ , ион полностью инкапсулирован в полость макроцикла, при этом катион координируется пиколиновыми группами с обеих сторон макроцикла. При связывании тяжелых лантаноидов меньшего размера, таких как  $\text{Lu}^{3+}$ , для координации необходима только часть макроцикла и пиколиновые фрагменты располагаются по одну сторону от полости лиганда. Способность этих лигандов резко изменять свои конформации, чтобы соответствовать размерам ионов металлов, позволяет объяснить картину селективности типа IV.

Таким образом, дано описание двух лигандов, которые демонстрируют тенденцию селективности по ряду лантаноидов, отличную от ранее известных в литературе. Найденная закономерность может найти применение для разделения  $\text{Ln}^{3+}$  и в ядерной медицине. Существенные конформационные изменения лигандов macrodiра и macrotripa при переходе от координации легких  $\text{Ln}^{3+}$  к тяжелым обеспечивает высокую термодинамическую стабильность как для лантаноидов в начале ряда, так и для  $\text{Ln}^{3+}$  в конце ряда. Сравнение macrodiра и macrotripa показало, что положение минимума и общую величину термодинамической стабильности в ряду  $\text{Ln}^{3+}$  можно настраивать модификацией этих лигандов.

Ввиду высокой эффективности связывания  $\text{La}^{3+}$  лигандом macrora и химической близости  $\text{Ac}^{3+}$  и  $\text{La}^{3+}$  было проведено большое исследование по получению и характеристике комплексов  $^{225}\text{Ac}$  с macrora и его иммуноконъюгатом [44] (рис. 18). Предварительно была оценена кине-

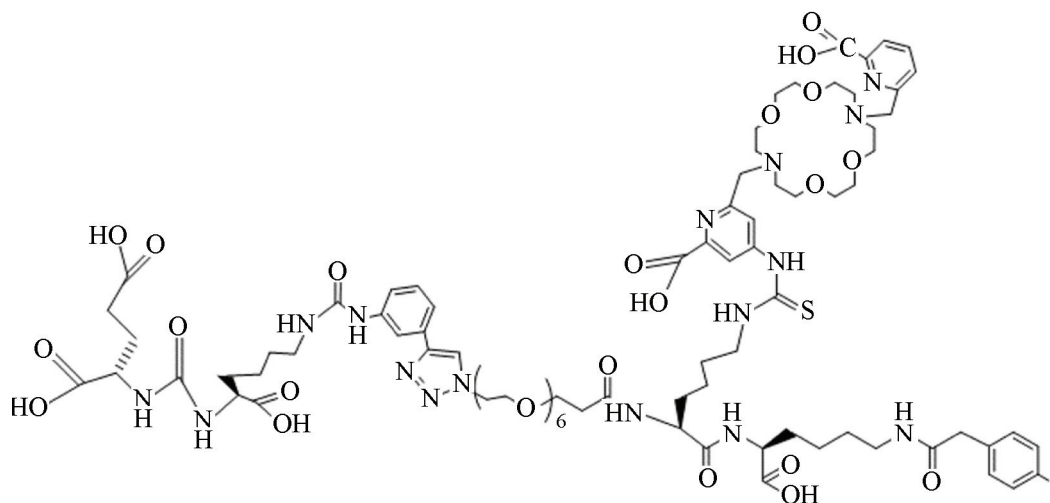


Рис. 18. Формула конъюгата macrora-RPS-70 (RPS-70 – молекула, специфичная к простатическому специфическому мембранному антигену)

тическая инертность комплексов с  $\text{La}^{3+}$  и  $\text{Lu}^{3+}$  путем инкубирования комплексов в избытке EDTA или DTPA – хелаторов, которые имеют более высокое термодинамическое сродство, чем масгора к ионам  $\text{Lu}^{3+}$  и  $\text{La}^{3+}$  ( $\lg K_{\text{LuEDTA}} = 19,80$  и  $\lg K_{\text{LaDTPA}} = 19,48$ ) [27]. Ион  $\text{Lu}^{3+}$  был трансхелатирован в течение 1 мин после добавления 10 эквивалентов EDTA, тогда как комплекс  $\text{La}^{3+}$  оставался неизменным в течение 21 дня в присутствии 1000 эквивалентов DTPA. Эти результаты показывают, что, несмотря на сильное термодинамическое сродство DTPA к  $\text{La}^{3+}$ , высокая инертность комплекса  $\text{La}(\text{масгора})$  ингибирует трансхелатирование в необходимом временном масштабе.

Эксперименты по мечению показали, что масгора образует комплекс с  $^{225}\text{Ac}$  в концентрации, которая на 2 порядка ниже, чем в случае DOTA. Хелатирование происходит быстро, полное комплексообразование  $^{225}\text{Ac}$  с лигандом масгора завершается за 5 мин при комнатной температуре, тогда как получение меченого комплекса с DOTA происходит в течение 5 мин при  $80^\circ\text{C}$ . При этом  $^{225}\text{Ac}(\text{масгора})$  представляет собой высоко инертный комплекс, который так же стабилен, как и  $^{225}\text{Ac}(\text{DOTA})$  *in vitro* и *in vivo*. Для конъюгации с биомолекулой лиганд масгора был функционализирован тиоцианатной группой через атом углерода пиридина одного из пиколинатов и успешно конъюгирован с двумя различными типами векторов: антителом, специфичным к раку груди (трастузумаб), и небольшой молекулой, аффинной к клеткам рака простаты (RPS-070). Оба конъюгата масгора демонстрировали быструю кинетику радиоактивного мечения при комнатной температуре, образуя комплекс с радиохимической чистотой  $>98\%$  менее чем за 20 мин.  $^{225}\text{Ac}$ –масгора–RPS-070 демонстрировал селективное накопление в опухоли рака простаты у мышей, при этом не наблюдалось накопления  $^{225}\text{Ac}$  ни в одном другом органе в течение 4 дней.

Лиганд масгора использовали также в качестве хелатора в биоконъюгате с DUPA (рис. 6) для связывания  $^{132/135}\text{La}$  [9] ( $\lg K_{\text{ML}} = 14,99$ ). Лиганд масгора оказался лучшим хелатором, чем DOTA (производное DO3Apic), описанное ранее. Получение меченого конъюгата осуществляли более эффективно с масгора, чем с DO3Apic. В отличие от DO2Apic–DUPA, для которого наблюдалось снижение радиохимического выхода при комнатной температуре по сравнению с нефункционализированным лигандом DO3Apic, для конъюгата масгора–DUPA не наблюдалось

снижения радиохимического выхода, его свойства полностью соответствовали свойствам исходного масгора. Было также показано, что комплексы  $^{132/135}\text{La}$  остаются интактными в течение нескольких часов *in vivo*.

Таким образом, как в случае небольших молекул, так и в случае производных антител частичное использование пиколилатной хелатирующей группы масгора для конъюгации не оказало влияния на получение и стабильность меченого соединения, а также на аффинность к клеткам. Вероятно, внедрение бифункциональных хелаторов масгора будет способствовать дальнейшему развитию клинических исследований с  $^{225}\text{Ac}$ . Кроме того, масгора является идеальным хелатором для  $^{132/135}\text{La}$ .

Добавление ароматического пиридин-бисамидного фрагмента в макроцикл 18-краун-6 приводит к раскрытию макроцикла [45], а наличие трех ацетатных групп способствует образованию комплексов с висмутом умеренной стабильности (лиганд L6 (рис. 19)) [46]. С этих позиций целесообразно исследование пиколилатного аналога, проведенное в работе [23], где описан синтез пиридин бисамидного аналога heha с тремя пиколилатными группами – L2(3pa) (табл. 1) и исследовано его комплексообразование с  $\text{Bi}^{3+}$ . Лиганд L2(3pa) демонстрирует комплексообразование с  $\text{Bi}^{3+}$  с константой устойчивости почти на 2 порядка ниже ацетатного аналога, что подтверждается и в экспериментах по получению меченых комплексов: для выхода реакции  $>95\%$  необходимо 1,0 и 0,4 мМ L2(3pa) и L6 соответственно. Кроме того, в присутствии 100-кратного избытка сывороточных белков диссоциация 50% радионуклида происходит в течение 10 и 180 мин из комплексов с L2(3pa) и L6 соответственно.

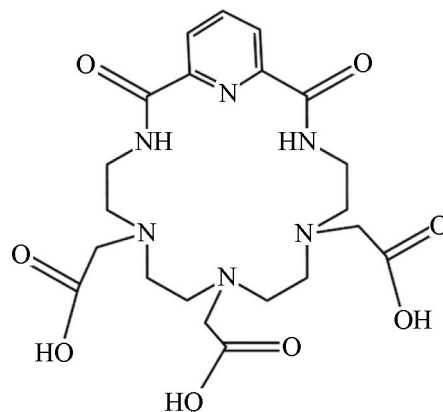


Рис. 19. Формула лиганда пиридинбисамид-18-азакраун-6 триацетат (L6)

### Ациклические хелаторы

При разработке ациклических хелаторов важно разработать лиганды, которые сохраняют быструю кинетику связывания с катионом, но демонстрируют кинетическую инертность, сравнимую с макроциклами. В связи с этим в попытке добавить предорганизованности таким лигандам в качестве хелатирующих групп предложено использовать в том числе пиколинатные фрагменты. За последние 20 лет опубликованы сообщения о получении большого числа таких лигандов и их комплексообразовании с катионами разной природы, включая медицинские радионуклиды. В табл. 2 представлены лиганды, рассматриваемые в настоящем обзоре.

#### Драеа, траа

В анализируемой серии полиаминов основной единицей служит третичный амин с одним или двумя (драеа) и тремя (траа) пиколинатными заместителями.

Авторы [48, 63] синтезировали лиганд траа и описали его комплексы с  $\text{Ln}^{3+}$ . Будучи гептадентатным, траа образует комплекс

с  $\text{Gd}^{3+}$ , в котором координированные внутрисферные молекулы воды обеспечивают лучшие свойства, чем клинически используемые в настоящее время контрастные МРТ-агенты на основе октакоординированных полиаминокарбоксилатных комплексов. Анализ PCA комплексов траа с серией  $\text{Ln}^{3+}$  показал, что с наибольшим ионом  $\text{La}^{3+}$  траа формирует трехмерную каркасную структуру (КЧ = 9 и КЧ = 10), димерные структуры образуются с  $\text{Nd}^{3+}$ – $\text{Yb}^{3+}$  (КЧ = 9), а мономерная – с  $\text{Lu}^{3+}$  (КЧ = 8) (рис. 20).

Исследования релаксации протонов координированных молекул воды при воздействии магнитного поля позволили предположить, что высокая релаксирующая способность, характерная для комплекса  $\text{Gd}(\text{tpaa})$ , является следствием более короткого расстояния между протоном связанной воды и  $\text{Gd}^{3+}$ , что обусловлено равновесием между *трис*(аква)- и *бис*(аква)-комплексами. Наблюдаемая высокая скорость водообмена, вероятно, связана с наличием низкоэнергетического барьера между 10-, 9- и 8-дентатной структурами. Низкая растворимость комплекса  $\text{Gd}^{3+}$  с траа препятствует его практическому применению в качестве

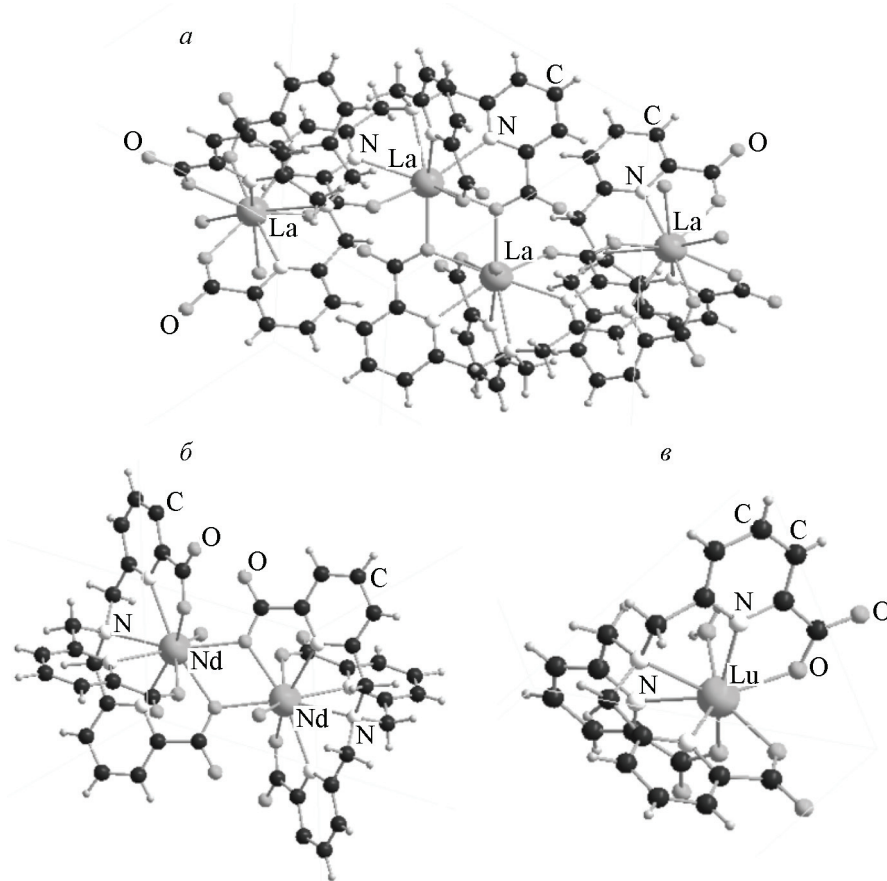


Рис. 20. Кристаллические структуры комплексов: а –  $\text{La}(\text{tpaa})$ , б –  $\text{Nd}(\text{tpaa})$ , в –  $\text{Lu}(\text{tpaa})$

контрастного агента для МРТ, однако введение заместителей в пиридиновые кольца позволяет увеличить растворимость лигандов, и поскольку комплекс  $Gd(\text{траа})$  демонстрирует высокую скорость обмена с координированной водой, это может способствовать получению контрастных агентов с более длительным временем корреляции вращения и, как следствие, с более высокой релаксацией.

В работе [47] получен и исследован лиганд с двумя пиколиновыми заместителями драеа (табл. 2), изучены комплексы драеа и траа со свинцом и кальцием, их кристаллическая и молекулярная структуры, а также стабильность. В конструкции нового лиганда драеа одна пиколиновая ветвь отсутствует (по сравнению с траа), это способствует лучшей адаптации к стереохимически активной неподеленной паре свинца, что приводит к значительному увеличению сродства и селективности в отношении  $Pb^{2+}$ .

Вследствие наличия большего числа донорных атомов по сравнению с ацетатными аналогами (иминодиуксусной (IDA) и нитрилтриуксусной (NTA) кислотами) с обоими катионами наблюдалось образование комплексов только

в соотношении 1:1. Кроме того, если для  $Ca^{2+}$  увеличение основности траа закономерно приводит к небольшому повышению  $\lg K$  (табл. 2), то в случае  $Pb^{2+}$  менее дентатный драеа образует более устойчивые комплексы, что авторы [47] связывают с лучшей подстройкой лиганда к наличию стереохимически активной неподеленной электронной пары (НЭП): согласно РСА донорные атомы лиганда занимают только четверть координационной сферы (рис. 21). При этом в комплексе с траа (рис. 21) третий пиколиновый фрагмент лиганда находится на заметно большем расстоянии от катиона, оставляя зазор в координационной сфере для размещения НЭП свинца. Вследствие такого связывания третий пиколиновый фрагмент координирует катион очень слабо, возможно, создавая при этом пространственные затруднения для НЭП.

Таким образом, высокая растворимость в воде лиганда драеа, быстрое комплексообразование, обратимое связывание при низком рН, позволяющее полностью восстановить лиганд в его исходной форме, и высокая (по сравнению с кальцием) селективность по свинцу, делают драеа кандидатом для применения в качестве экстрагирующего агента при очистке питьевой

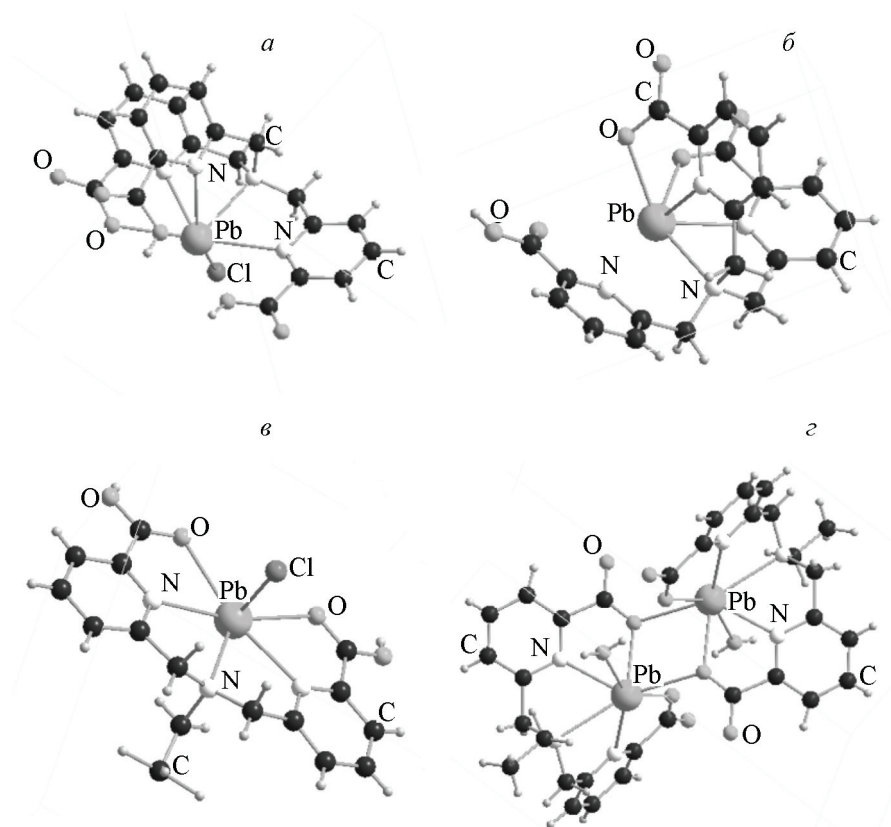


Рис. 21. Кристаллические структуры комплексов: *а* –  $Pb(H_2\text{траа})Cl$ , *б* –  $Pb(Н\text{траа})$ , *в* –  $Pb(Н\text{драеа})Cl$ , *з* –  $Pb(\text{драеа})(H_2O)$

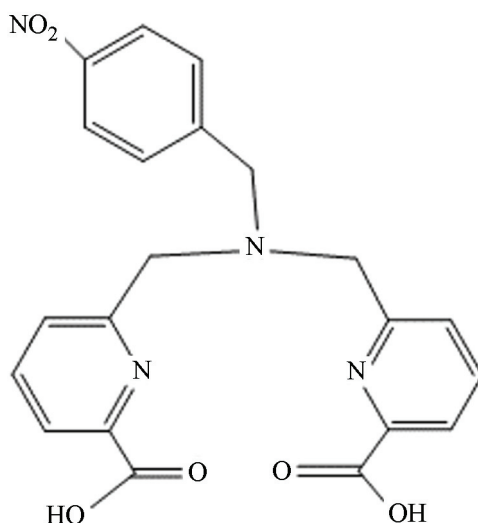


Рис. 22. Формула бифункционального хелатора dipin

воды от катионов свинца. Однако в качестве компонента терапевтического РФП в комплексе с  $^{212}\text{Pb}$  драеа не пригоден, поскольку значения  $\lg K$  недостаточно высоки, а доступность катиона для конкурирующих хелаторов в составе комплекса позволяет предположить быструю диссоциацию и высвобождение радионуклида в биологической среде. Последнее нашло подтверждение при исследовании медных комплексов бифункционального производного драеа–dipin (рис. 22) [64]. Несмотря на то, что значения  $\lg K$  для Cu–dipin не были рассчитаны, схожесть координационного окружения катионов в кристаллических структурах комплексов Pb–драеа и Cu–dipin позволяет предположить аналогичную картину диссоциативной устойчивости. Меченный  $^{64}\text{Cu}$  комплекс Cu–dipin–биотин оказывается неустойчивым в среде сывороточных белков: почти 80% радионуклида перехелатировано белками в течение 1 ч инкубирования, что свидетельствует о неэффективности драеа для связывания катионов в среде конкурирующих лигандов.

### Производные Dedpa

Добавление одной аминогруппы к драеа повышает дентатность лиганда и приводит к значительному увеличению  $\lg K$  комплексов dedpa с разными катионами (табл. 2) по сравнению с драеа (табл. 2) [49–51, 65]. Согласно РСА, лиганд dedpa, предоставляя шесть донорных атомов, образует искаженно октаэдрическое окружение вокруг катионов  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  и  $\text{Cd}^{2+}$  (рис. 23). Кристаллы dedpa с  $\text{Pb}^{2+}$  содержат

тетрамерные структурные единицы  $\text{Pb}_4(\text{dedpa})_4$ , в которых четыре иона  $\text{Pb}^{2+}$  соединены мостиковыми связями карбоксилатных атомов кислорода. На рис. 23, д представлен фрагмент кристалла  $\text{Pb}_4(\text{dedpa})_4$ . В тетрамерной единице каждый ион  $\text{Pb}^{2+}$  напрямую связан с шестью донорными атомами лиганда, а седьмая связь соединяет с кислородом соседнего звена dedpa.

Последние достижения в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)/компьютерной томографии стимулировали разработку препаратов для визуализации этим методом перфузии миокарда. Генераторный радионуклид  $^{68}\text{Ga}$ , используемый в ПЭТ, привлекает внимание разработчиков средства для визуализации сердца. Авторы [51] показали, что линейный хелатор dedpa (табл. 2) координирует  $^{67}\text{Ga}$  с образованием  $^{67}\text{Ga}(\text{dedpa})$  в течение 10 мин при комнатной температуре. Координация dedpa с  $^{68}\text{Ga}$  или  $^{67}\text{Ga}$  происходит с высоким выходом даже при очень низкой концентрации лиганда ( $10^{-7}$  М). В двухчасовом конкурентном эксперименте с человеческим апотрансферрином  $^{67}\text{Ga}(\text{dedpa})$  не диссоциировал.

В работе [65] авторы синтезировали семь новых производных на основе каркаса dedpa (рис. 24). Эти лиганды образуют липофильные катионные комплексы при координации  $^{67/68}\text{Ga}^{3+}$  в мягких условиях в течение 10 мин при комнатной температуре. Все соединения были исследованы на устойчивость к трансферрину *in vitro*. Исследования биораспределения *in vivo* на мышах показали, что четыре из семи исследованных комплексов (16–19) обеспечива-

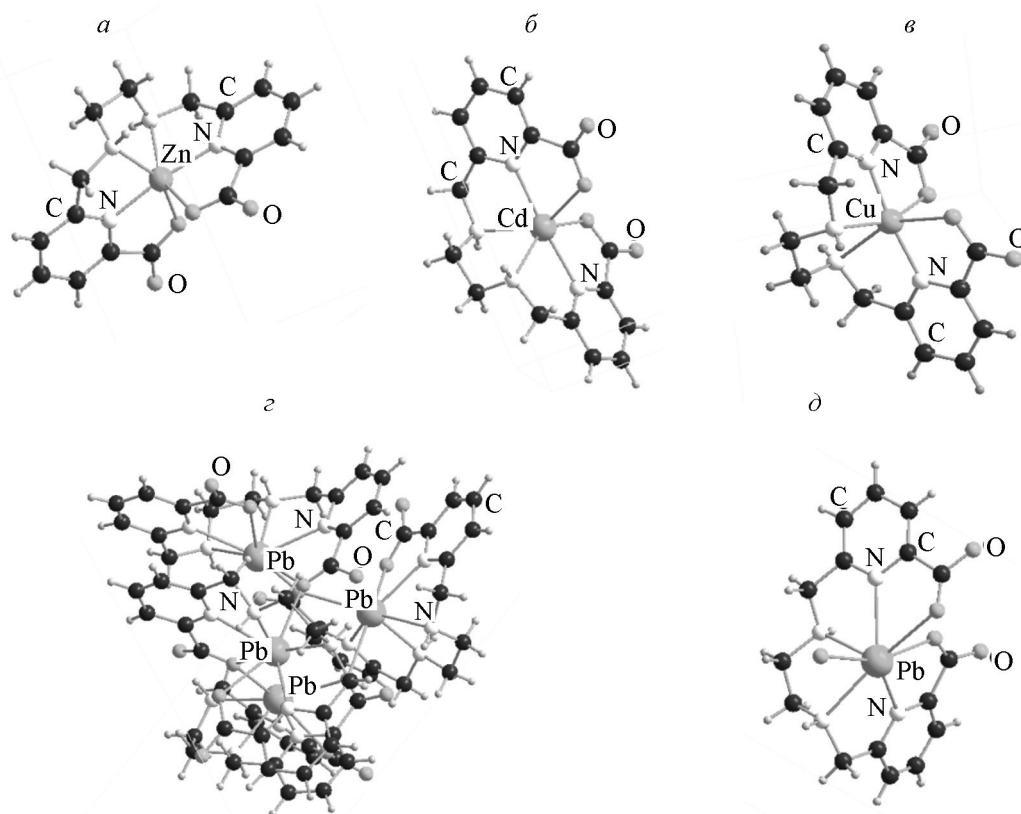


Рис. 23. Кристаллические структуры комплексов: *a* – Zn(dedpa), *б* – Cd(dedpa), *в* – Cu(dedpa), *г* – Pb(dedpa), *д* – фрагмент кристалла Pb(dedpa)

ли значительно улучшенный клиренс крови, легких и почек по сравнению с ранее описанными производными. Два комплекса с  $\lg P > 1,1$  (**18**, **19**) показали накопление в сердце в течение 2 ч, причем один из них (**19**) оказался более эффективным, чем коммерчески используемый в настоящее время препарат на основе  $^{82}\text{Rb}^+$ . Дальнейшая работа над наиболее многообещающей серией включает синтез и исследование липофильных производных dedpa с уменьшенным числом ароматических компонентов в целях уменьшения липофильности и, соответственно, поглощения печенью при сохранении высокого постоянного аккумуляирования сердцем.

### Производные dedpa

Известно, что добавление циклического фрагмента в ациклический лиганд, как в случае СНХ–ДТРА, снижает энтропийный вклад при диссоциации комплекса, что повышает инертность меченых соединений в присутствии конкурирующих соединений, в том числе *in vivo* [66]. Аналогичный подход, примененный к лиганду dedpa, позволил синтезировать лиганд bсрс, в котором циклогексил введен между алифатическими аминогруппами [49]. При этом для маленьких катионов

$\text{Zn}^{2+}$  и  $\text{Ca}^{2+}$  изменение значений  $\lg K$  практически не наблюдается, для большего катиона  $\text{Cd}^{2+}$  константа увеличивается на 1,4 порядка, а наибольшее увеличение ( $\lg K = 15$ ) происходит для комплекса PbL, что приводит к повышению селективности Pb/Zn и Pb/Ca. Координация катиона лигандом bсрс остается искаженно-октаэдрической (рис. 25).

Бифункциональные хелатные альтернативы аминокарбоксилатным макроциклам NOTA и DOTA для применения с радиоизотопами  $\text{Ga}^{3+}$  в диагностической ядерной медицине исследовали в [51]. Описаны две бифункциональные версии dedpa (рис. 26), причем обе координируются с  $^{67}\text{Ga}$  при комнатной температуре в течение 10 мин, что свидетельствует об отсутствии видимого влияния бифункционализации dedpa через алифатические аминогруппы на координирующую способность лиганда.

Таким образом, бифункциональные производные dedpa координируются с изотопами  $\text{Ga}^{3+}$  в мягких условиях (комнатной температуре) при высокой удельной активности за короткое время реакции, что делает их идеальным каркасом для дальнейшей конъюгации с пептидами. Высокий радиохимический выход и высокая удельная ак-

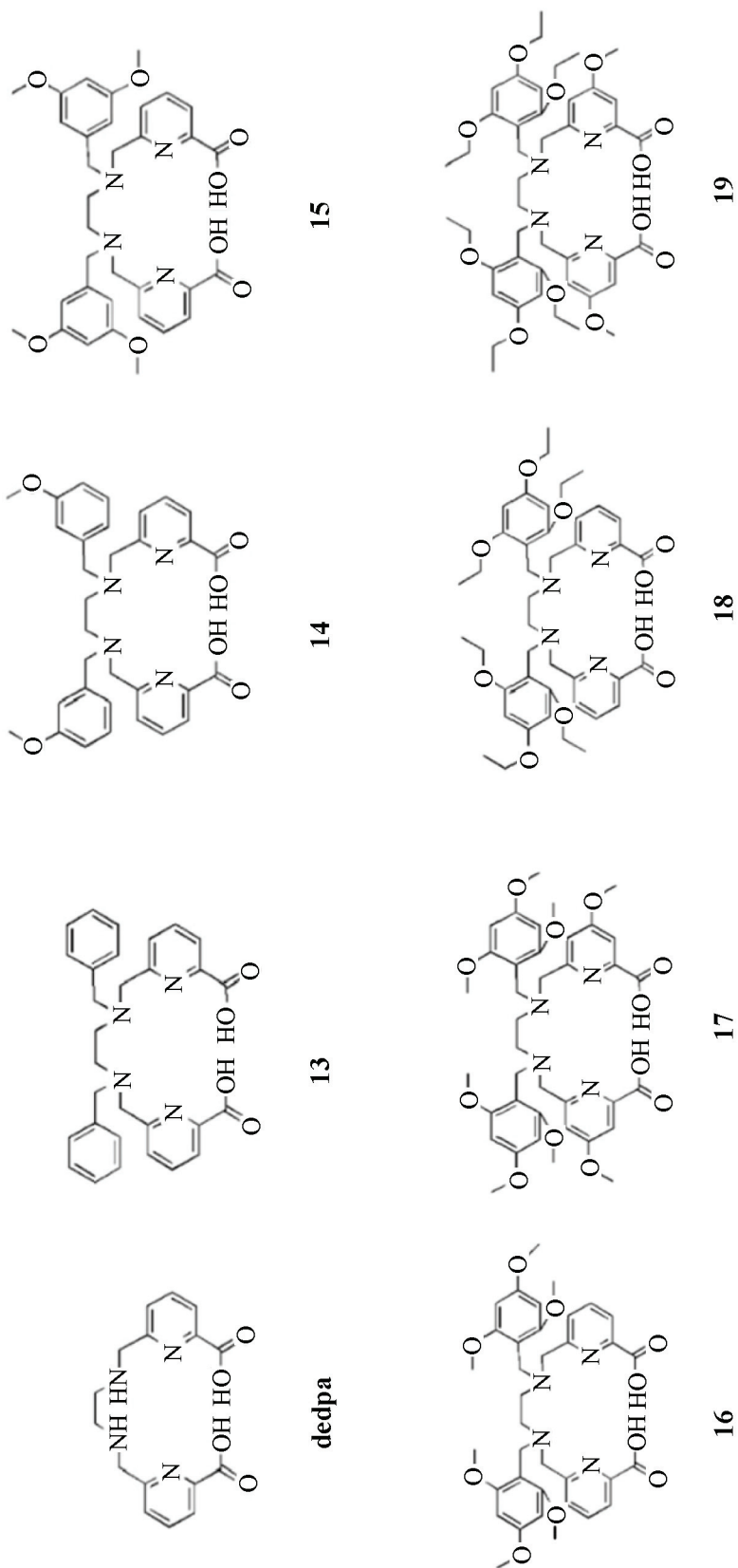


Рис. 24. Производные dedpa

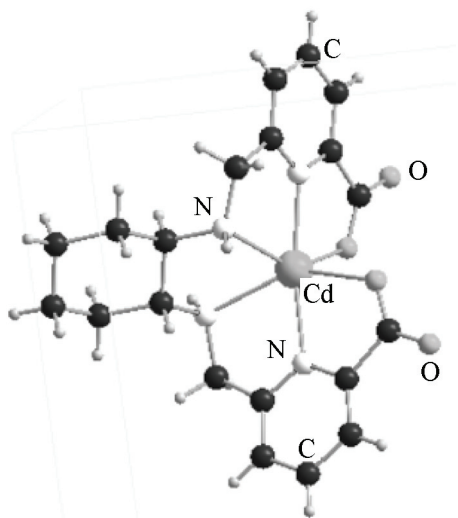


Рис. 25. Кристаллическая структура комплекса: Cd(BCPC)

тивность продуктов устраняют необходимость в трудоемкой очистке с помощью ВЭЖХ, что является основным преимуществом для короткоживущего изотопа  $^{68}\text{Ga}$ . Кроме того, биораспределение меченных  $^{67}\text{Ga}$  комплексов с бифункциональными лигандами **3** и **7** в организме лабораторных мышей согласуется со стабильностью *in vitro* и делает эти платформы удачной основой для разработки новых биоконъюгатов для связывания  $\text{Ga}^{3+}$ .

В работе [67] авторы исследовали конъюгаты **3** и **7** с пептидом. Синтезированы пептиды RGD-

1 и RGD-2 (рис. 27). Подтверждена способность конъюгированных лигандов координировать изотопы  $\text{Ga}^{3+}$  в течение 10 мин при комнатной температуре и концентрации 1 нмоль. Комплекс  $^{67}\text{Ga}(\text{RGD-1})$  был более стабильным (92% через 2 ч, чем  $^{67}\text{Ga}(\text{RGD-2})$  (73% через 2 ч) в эксперименте с трансферрином. Оценки *in vivo* (ПЭТ-визуализация и биораспределение у мышей RAG2M с опухолями) соответствующих комплексов с  $^{68}\text{Ga}$  ( $^{68}\text{Ga}(\text{RGD-1})$  и  $^{68}\text{Ga}(\text{RGD-2})$ ) выявили значительный клиренс из нецелевых органов, таких как мышцы, почки и печень, но при этом отмечено их высокое накопление в крови, вероятно, из-за связывания радиохимических комплексов с белками сыворотки. Поглощение опухолью, наблюдаемое для мономера  $^{68}\text{Ga}(\text{RGD-1})$ , сравнимо с тем, что описано в литературе для других мономерных конъюгатов с использованием аналогичных моделей *in vivo* [68, 69]. Несмотря на более высокую аффинность связывания с рецептором  $\alpha v \beta 3$ , димер не проявлял повышенного поглощения опухолью по сравнению с мономером. Невысокий клиренс из кровеносного русла ранее наблюдался у более гидрофильных комплексов с каркасом *dedra*; однако было продемонстрировано улучшение клиренса крови за счет увеличения липофильности комплекса при сохранении мягких условий мечения и высокой стабильности [65]. Таким образом, удалось успешно синтезировать

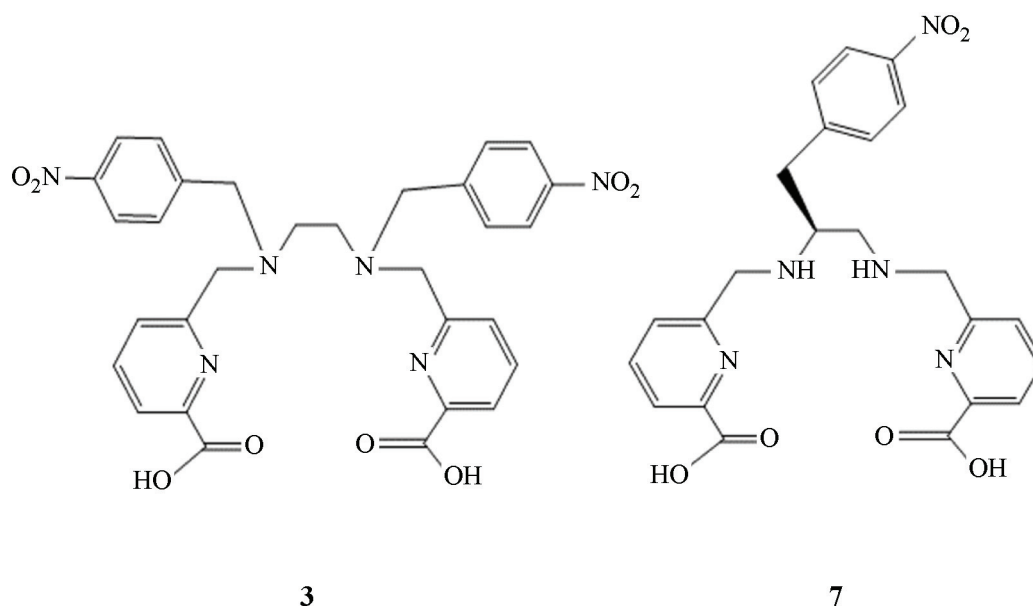


Рис. 26. Бифункциональные производные *dedra* **3** и **7**



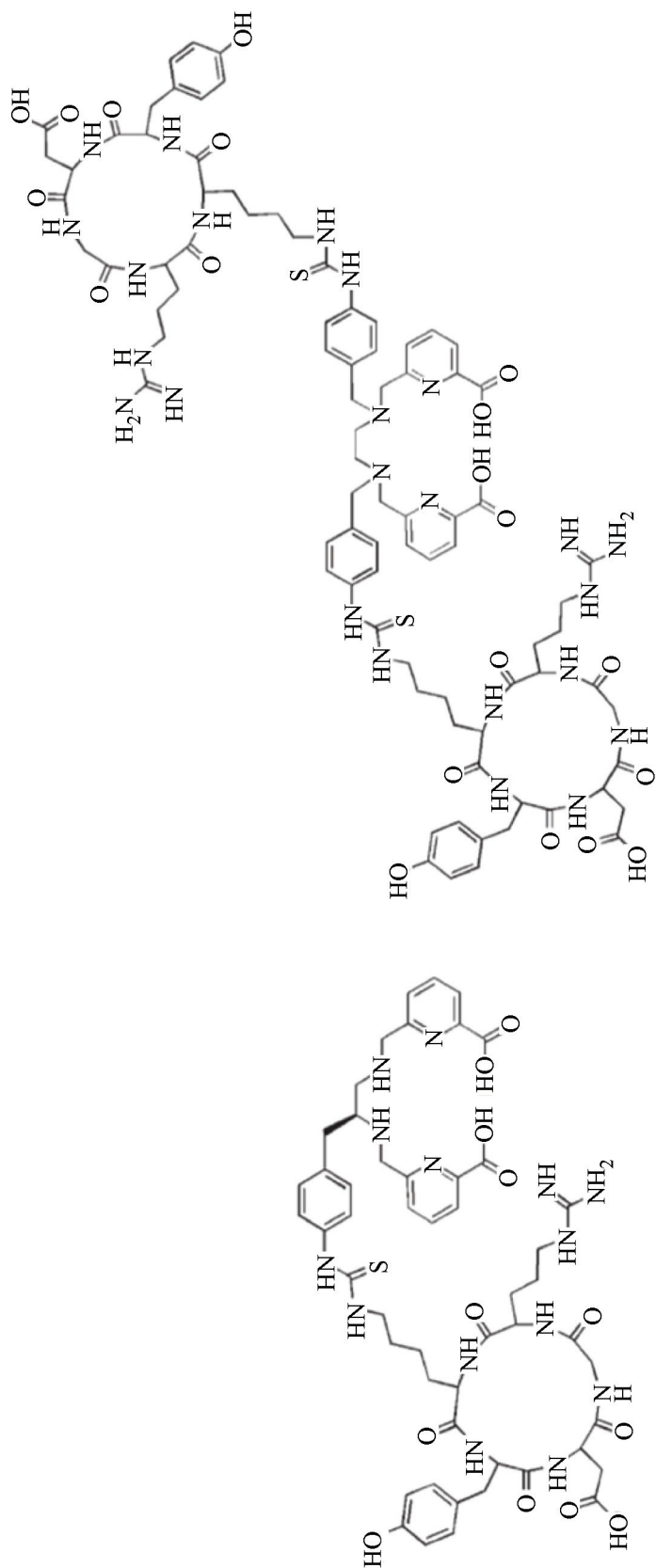


Рис 27. Химические структуры конъюгатов пептидов RGD-1 и RGD-2

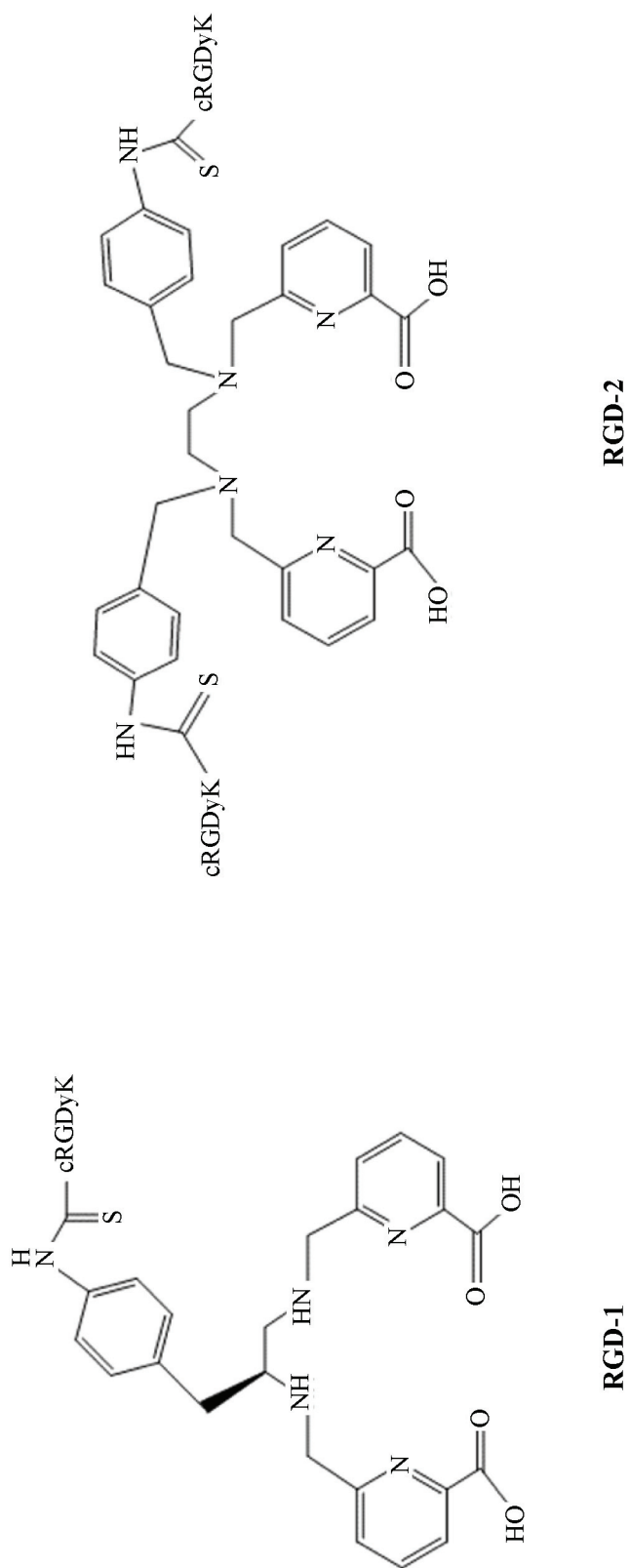


Рис. 28. Производные дендров с пептидом cRGDyK

и применить первые бифункциональные версии *dedra* для конъюгации с вектором и последующей визуализацией.

Конъюгаты *dedra* с пептидами (сRGDyK, рис. 28) были изучены с точки зрения связывания изотопов меди [50]. Эксперименты по стабильности в сыворотке конъюгатов, меченных  $^{64}\text{Cu}$ , выявили перехелатирование 10 и 6% радионуклида из комплексов  $\text{Cu}(\text{RGD1})$  и  $\text{Cu}(\text{RGD2})$  (рис. 27) в начальный момент времени эксперимента, в отличие от хелатора *dedra*, для которого наблюдалось только 3% высвобождения радионуклида в присутствии белков сыворотки через 2 ч инкубирования. Таким образом, из-за низкой сывороточной стабильности конъюгатов с  $^{64}\text{Cu}$  *in vitro* в течение 24 ч комплекс оказался непригодным для применения *in vivo*.

Лиганд остара тоже является производным *dedra*, в котором алифатические аминокислоты функционализированы ацетатами. Показано, что этот лиганд, сочетающий в себе ацетатные и пиколинатные хелатирующие фрагменты (табл. 2), является перспективным хелатором для связывания различных катионов металлов. В исследовании [52] показано, что комплекс остара с  $\text{In}^{3+}$  характеризуется лучшими свойствами по сравнению с «золотыми стандартами» DTPA и DOTA. Комплекс с  $^{111}\text{In}$  получают при комнатной температуре в течение 10 мин (удельная активность до 2,3 мКи/нмоль, радиохимический выход 97,5%). Эти комплексы стабильны *in vitro* в сыворотке крови мышей в течение 24 ч. Соответственно, *in vivo* комплекс  $^{111}\text{In}(\text{остара})$  также характеризуется быстрым клиренсом и стабильностью по сравнению с  $^{111}\text{In}(\text{DOTA})$ , что проявляется в более низких показателях накопления в почках, печени и селезенке через 24 ч. Изучение ЯМР  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  комплекса  $\text{In}(\text{остара})$  показало, что в растворе при комнатной температуре этот комплекс существует в виде одного изомера, в то время как в случае  $\text{In}(\text{DTPA})$  и  $\text{In}(\text{DOTA})$  образуются несколько изомеров, что, вероятно, и обеспечивает большую устойчивость в случае  $\text{In}(\text{остара})$ . Потенциометрическое титрование показало, что термодинамическая константа образования  $\text{In}(\text{остара})$   $\lg K_{\text{InL}} = 26,8$ , что значительно выше значений этого параметра для  $\text{In}(\text{DTPA})$  и  $\text{In}(\text{DOTA})$  ( $\lg K_{\text{InL}} = 21,4$  [26] и  $\lg K_{\text{InL}} = 22,2$  [70] соответственно). Таким образом, исследования показали, что ациклический хелатор остара является перспективной альтернативой DTPA и даже DOTA для применения в однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с  $^{111}\text{In}$ .

В ряде работ [53–55, 71–72] было изучено комплексообразование хелатора остара (табл. 2) с ионами лантаноидов. Согласно более поздним работам, константы комплексообразования лантаноидов ( $\text{La}^{3+}$ – $\text{Lu}^{3+}$ ) с остара, определенные разными физико-химическими методами рН-потенциометрического титрования, а также спектрофотометрических и релаксометрических измерений, приблизительно равны между собой (табл. 2) и выше значений для соответствующих комплексов с EDTA. Этот факт связан с немного более высокой основностью и дентатностью остара, а комбинация более мягких пиридиновых, более жестких алифатических атомов азота и жестких атомов кислорода карбоксильных групп привела к тому, что в отличие от EDTA изменений в  $\lg K$  по ряду лантаноидов не наблюдается [54, 72]. Только комплекс с катионом другого РЗЭ  $\text{Y}^{3+}$  представляется чуть менее устойчивым  $\lg K_{\text{YL}} = 18,3$  [55] (табл. 2).

Исследования ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  в растворах  $\text{D}_2\text{O}$  позволили установить октадентатное связывание лиганда с ионами  $\text{Ln}^{3+}$  посредством всех донорных атомов остара [71]. На примере комплексов  $\text{Eu}^{3+}$  и  $\text{Tb}^{3+}$  люминесцентные измерения показали, что молекула воды завершает координационную сферу  $\text{Ln}^{3+}$  до КЧ = 9. Интересно, что из-за неэффективной передачи энергии от пиридина к  $\text{Ln}^{3+}$  квантовые выходы люминесценции  $\text{Eu}^{3+}$  и  $\text{Tb}^{3+}$  оказались ниже, чем в случае ацетатных лигандов. Анионные комплексы  $\text{Ln}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})$  ( $\text{Ln} = \text{La}, \text{Ln} = \text{Pr}, \text{Ln} = \text{Gd}$ ) также были охарактеризованы теоретическими расчетами как в вакууме, так и в водном растворе. Структуры комплексов, полученные в результате этих теоретических расчетов, согласуются с экспериментальными данными по структурам в растворах, что подтверждено исследованиями с помощью ЯМР (сдвиги, вызванные лантаноидами, и увеличение скорости релаксации). Эти благоприятные релаксационные свойства открывают интересные перспективы для разработки новых и более эффективных контрастных агентов для МРТ.

На основе данных ЯМР- и DFT-расчетов можно предположить, что аналогичное строение с дополнительной молекулой воды имеют комплексы остара с  $\text{Y}^{3+}$  [55].

Помимо эффективности связывания трехзарядных лантаноидов показано, что константы устойчивости комплексов остара с  $\text{Zn}^{2+}$  и  $\text{Cu}^{2+}$  характеризуются еще более высокими значени-

ями ( $\lg K_{ZnL} = 18,91$  и  $\lg K_{CuL} = 22,08$ ) [54]. ЯМР-спектроскопические исследования, спектрофотометрия в УФ-видимом диапазоне, а также DFT-расчеты указывают на гексадентатное связывание лиганда с  $Zn^{2+}$  и  $Cu^{2+}$ . При этом ацетатные группы лиганда не участвуют в координации, очевидно, вследствие предпочтения более мягких донорных атомов азота и невысокого значения КЧ. Однако, как это часто наблюдается для комплексов с ациклическими хелаторами, диссоциация комплексов с остара сопоставима или даже более выражена, чем в случае ДТРА и EDTA. Этот факт был продемонстрирован на примере комплекса с  $Gd^{3+}$  в присутствии микромолярного количества  $Cu^{2+}$ . Однако наличие сывороточных белков, т.е. конкурирующих хелаторов, не приводит к диссоциации комплексов  $In^{3+}$  и  $Lu^{3+}$  с остара даже в течение 24 ч [56].

Таким образом, основное преимущество ациклической хелатирующей системы остара по сравнению с макроциклическими хелаторами, такими как DOTA, заключается в способности связывать радионуклид быстро при комнатной температуре, что может сократить время радиоактивного мечения ( $<15$  мин), упростить производство радиофармпрепаратов и помочь в сохранении целостности антител и иммунореактивности во время радиоактивного мечения, несмотря на возможные проблемы с высвобождением катиона из комплекса. В связи с этим были синтезированы и протестированы иммуноконъюгаты с остара.

Бифункциональное производное ациклического хелатора остара p-SCN-Bn-остара (рис. 29) впер-

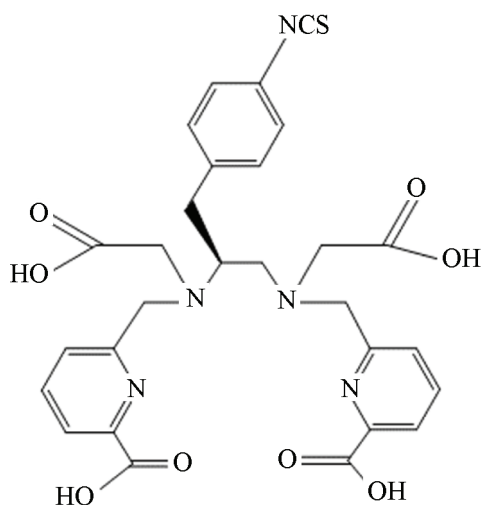


Рис. 29. Бифункциональный хелатор p-SCN-Bn-остара

вые описано в статье [53]. Хелатор конъюгирован с HER2-антителом трастузумабом и помечен радиоизотопами  $^{111}In$ ,  $^{177}Lu$ , а также  $^{90}Y$  с высокой радиохимической чистотой [53, 73]. Поведение полученных радиоиммуноконъюгатов *in vivo* исследовали на мышах с привитым раком яичников и сравнивали с аналогичными радиоиммуноконъюгатами, включающими наиболее часто применяемый хелатор DOTA. Конъюгаты остара–трастузумаб показали более быструю кинетику радиоактивного мечения с воспроизводимым выходом  $\sim 94$ – $95\%$  (как и конъюгаты СНХ–ДТРА–трастузумаб, полученные в более мягких условиях – 15 мин, 25 °С), чем конъюгаты на основе DOTA–трастузумаба, где выход составлял  $\sim 50$ – $88\%$  (60 мин, 37 °С) [53, 73]. Мягкие условия радиомечения, обеспечиваемые остара–трастузумабом, способствовали чрезвычайно высокой иммунореактивности конъюгатов, что определено, с помощью клеточных экспериментов *in vitro* с использованием клеток SKOV-3 (рака яичников):  $99,9 \pm 0,02\%$  для  $^{111}In$ -остара–трастузумаба и  $98,7 \pm 0,8\%$  для  $^{177}Lu$ -остара–трастузумаба. Для сравнения: значения, определенные для  $^{111}In$ -DOTA–трастузумаба и  $^{111}In$ - $^{177}Lu$ -DOTA–трастузумаба составляют  $93,2 \pm 0,5$  и  $95,2 \pm 0,2\%$  соответственно. Эти исследования позволили получить более корректные профили биораспределения *in vivo* и более эффективные результаты визуализации ОФЭКТ для  $^{111}In$ -остара–трастузумаба и  $^{177}Lu$ -остара–трастузумаба по сравнению с  $^{111}In$ -DOTA–трастузумабом и  $^{177}Lu$ -DOTA–трастузумабом, а именно: повышенное накопление в опухоли и более высокое соотношение опухоль/нормальные ткани.

Трастузумаб представляет собой устойчивое антитело, обычно выдерживающее условия мечения, необходимые для DOTA, поэтому использования остара не требуется, хотя он обеспечивает более мягкие условия радиомечения. Однако при работе с антителами, которые более чувствительны, чем трастузумаб, и менее толерантны к повышенной температуре и увеличенному времени реакции, хелатор с более простой кинетикой реакции, такой как p-SCN-Bn-остара, может стать наиболее пригодным. Высокие и воспроизводимые радиохимические выходы ( $>95\%$ ), которые обеспечивает остара, важны, поскольку антитела являются самым дорогим компонентом этих радиоактивно меченных систем иммуноконъюгатов. Выходы, полученные с DOTA (50–90%), могут привести к потере до 50% этих дорогостоящих соединений и радиометаллов и затруднить получение опре-

деленных доз в условиях клинической радиофармацевтики. К преимуществам остара относится то, что потенциметрическое титрование, спектроскопические измерения и длительные эксперименты в среде сыворотки крови показывают, что этот универсальный хелатор образует термодинамически стабильные и кинетически инертные координационные комплексы с изотопами  $\text{Ln}^{3+}$  и  $\text{In}^{3+}$ . Важно отметить, что согласно результатам биораспределения комплексы  $^{111}\text{In}$ -остара-трастузумаб,  $^{177}\text{Lu}$ -остара-трастузумаб и  $^{90}\text{Y}$ -остара-трастузумаб специфически и избирательно накапливаются в ксенотрансплантатах рака яичников SKOV-3 *in vivo* аналогично конъюгату  $\text{CHX-DTPA}$ -трастузумаб [73], но в большей степени, чем конъюгаты DOTA-трастузумаб [53]. Кроме того, визуализация ОФЭКТ показывает, что  $^{111}\text{In}$ -остара-трастузумаб и  $^{177}\text{Lu}$ -остара-трастузумаб способны визуализировать HER2-положительные опухоли *in vivo* с отличным контрастом и высокими соотношениями активности опухоли к фону, создавая изображения, аналогичные полученным с использованием  $^{111}\text{In}$ -DOTA-трастузумаб и  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-трастузумаб. А в случае  $^{90}\text{Y}$ -остара-трастузумаб наблюдается так же значительное снижение роста опухоли по сравнению с контролем. Таким образом, ациклический хелатор остара характеризуется сопоставимыми параметрами радиоактивного мечения, выгодно отличающимися от DOTA, а также демонстрирует стабильность и эффективность *in vivo*, в том числе в составе иммуноконъюгата, что делает его подходящим для создания высокоэффективных радиоиммунофармацевтиче-

ских препаратов, меченных  $^{111}\text{In}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  или  $^{90}\text{Y}$ .

Ациклические лиганды C3остара (табл. 2) и p-SCNBn-C3остара (рис. 30) были впервые синтезированы и описаны авторами [56]. Эти новые лиганды сравнивали с ранее изученными лигандами остара (табл. 2) и p-SCN-Bn-остара (рис. 29), чтобы определить, в какой степени добавление одного атома углерода к основной цепи лиганда повлияет на координацию металла, стабильность комплекса и пригодность, в конечном итоге, для радиофармацевтического применения *in vivo*. Хотя к C3остара был добавлен только один атом углерода, а атомы металлов и дентатность остались прежними, его радиохимические свойства радикально изменились, что подчеркивает важность тщательного конструирования лигандов.

Согласно потенциметрическому титрованию, константы образования  $\lg K_{ML}$  ниже для комплексов  $\text{In}^{3+}$  и  $\text{Lu}^{3+}$  с C3остара по сравнению с таковым для лиганда остара, что обусловлено меньшей склонностью указанных катионов к формированию шестичленных хелатных циклов, по сравнению с пятичленными. Данная тенденция уже отмечалась при сравнении комплексов P3Э с TETA и DOTA.

Кроме того, ЯМР-спектроскопия позволила выявить, что  $\text{In}(\text{C3остара})$  и  $\text{Lu}(\text{C3остара})$ , в отличие от аналогичных комплексов с остара, образуют большее количество изомеров в растворе. Этот факт косвенно указывает на невысокую устойчивость комплексов с C3остара. Схожие результаты были получены с помощью расчетов DFT: комплексы с  $\text{In}(\text{C3остара})$  и  $\text{Lu}(\text{C3остара})$  оказались гораздо менее симметричными, чем с остара, что свидетельствует о более низкой симметрии и меньшей жесткости. Таким строением обусловлена высокая степень диссоциации комплексов  $^{111}\text{In}$  и  $^{177}\text{Lu}$  с C3остара: в течение 5 дней инкубирования в сыворотке крови было установлено, что стабильность иммуноконъюгатов  $^{111}\text{In}$ -остара-трастузумаб и  $^{111}\text{In}$ -C3остара-трастузумаб составила 91 и 24%, а стабильность иммуноконъюгатов  $^{177}\text{Lu}$ -остара-трастузумаб и  $^{177}\text{Lu}$ -C3остара-трастузумаб составила 89 и 4% соответственно.

В качестве другого варианта заместителей у алифатических аминогрупп в *dedpa* можно рассматривать триазолы, которые помимо предоставления ароматического донорного атома азота могут выступать линкерами для конъюгации с биомолекулами. Новый ациклический триазол-содержащий бифункциональный хелатор азара (табл. 2) описан в статье [57]. Показано, что для

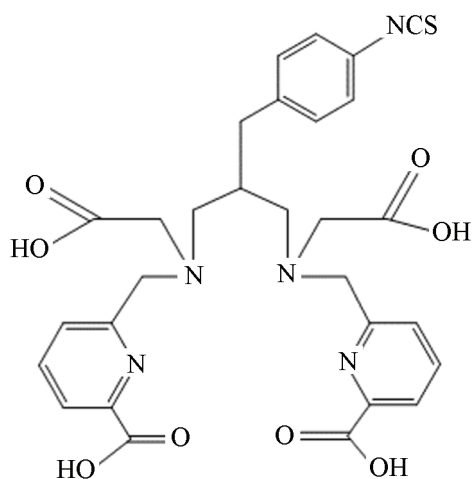


Рис. 30. Бифункциональное производное p-SCN-Bn-C3остара

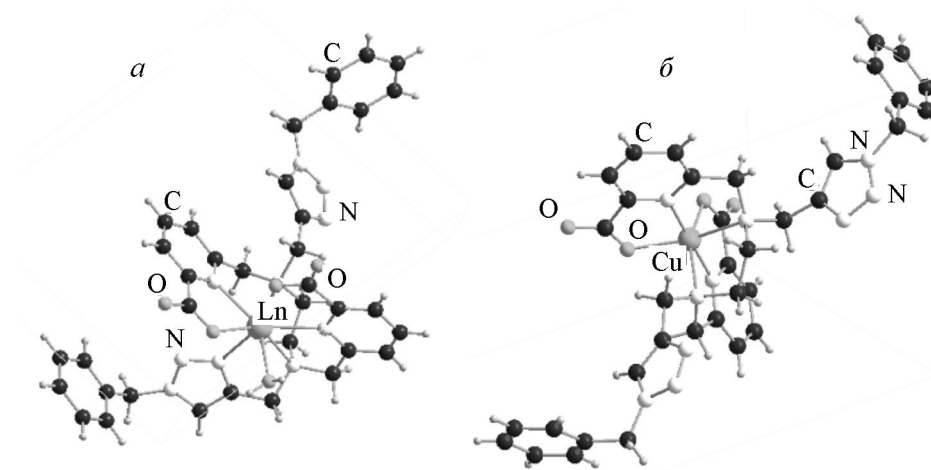


Рис. 31. Кристаллические структуры комплексов: а – In(azapa), б – Cu(azapa)

катионов  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{In}^{3+}$  координация лигандом азара различается: в первом случае участвует только основной каркас *dedra* и формируется искаженное октаэдрическое окружение, а во втором дополнительно координируются один триазол и молекула воды, приводя к суммарному КЧ = 8, нехарактерному для этого катиона (рис. 31). В работе [57] рассматривали азара как альтернативу DOTA, изучая комплексы этого лиганда с катионами радионуклидов  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$  и  $^{177}\text{Lu}$ . В отличие от DOTA, азара количественно связывает радиоактивные  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$  и  $^{177}\text{Lu}$  за 10 мин при комнатной температуре. Однако конкурентные эксперименты *in vitro* с сывороткой крови человека показали, что только комплексы с катионами  $\text{Cu}^{2+}$  остаются диссоциированными и за 20 ч инкубирования только 2%

радионуклида перехелатируются сывороточными белками. В то же время с  $\text{Ga}^{3+}$ ,  $\text{Lu}^{3+}$  и  $\text{In}^{3+}$  наблюдалось высвобождение 30–50% радионуклида в аналогичных условиях в течение 1–24 ч. Вследствие липофильного характера молекулы однозначно выявить стабильность комплекса  $^{64}\text{Cu}(\text{azapa})$  *in vivo* не удалось, так как накопление в печени характерно и для свободного катиона вследствие наличия в этом органе определенных ферментов. В любом случае клиренс  $^{64}\text{Cu}(\text{DOTA})$  происходил значительно быстрее, чем липофильного нейтрального  $^{64}\text{Cu}(\text{azapa})$ . Для более точного понимания необходимо либо провести исследование с бимолекулой, либо заменить бензильные заместители на гидрофильные группы.

Использование фосфатных групп для хелатирования представляется логичным в силу образования прочных фосфатных комплексов со многими катионами, а также ввиду сродства этих групп к биологическим системам. Кроме аминокарбоксилатных в качестве дополнительных групп на платформе *dedra* апробированы и фосфонатные группы в хелаторе phospra (табл. 2), а также его бифункциональное производное *p*-SCN-Bn-phospra (рис. 32) [58], дана оценка возможности образования меченых комплексов с  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{111}\text{In}$  и  $^{177}\text{Lu}$ . Более того, *p*-SCN-Bn-phospra (рис. 32) был успешно конъюгирован с трастузумабом. Иммуноконъюгат phospra–трастузумаб метили  $^{111}\text{In}$  с выходом 70–90% при комнатной температуре в течение 30 мин, тогда как мечение  $^{177}\text{Lu}$  в тех же условиях давало более невоспроизводимые выходы (40–80%), а получение меченого конъюгата с  $^{89}\text{Zr}$  даже при температуре 37 °C осуществлялось с максимальным выходом 12%

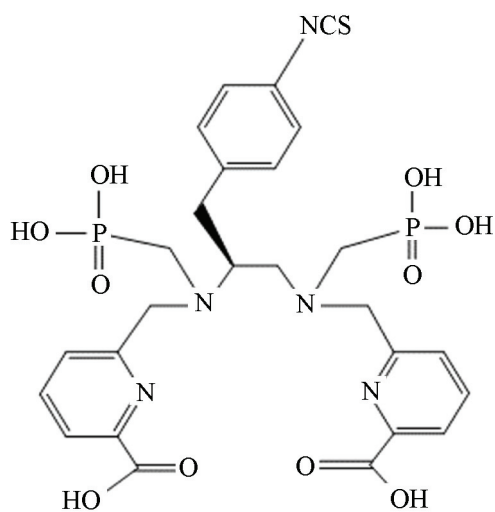


Рис. 32. Бифункциональное производное *p*-SCN-Bn-phospra

за 18 ч. Эксперименты по стабильности в сыворотке крови человека показали, что комплекс  $^{111}\text{In}$ -phospa-трастузумаб остается недиссоциированным на 52% через 5 дней при 37 °С, в то время как  $^{177}\text{Lu}$ -phospa-трастузумаб полностью диссоциирует (остается интактным только на 2%), чем обусловлено отсутствие связывания радиоактивности с опухолью *in vivo* и накопление комплекса в костях.

Проведена ОФЭКТ/КТ-визуализация на мышах с ксенотрансплантатами рака яичников SKOV-3. Обнаружено, что  $^{111}\text{In}$ -phospa-трастузумаб успешно идентифицирует и визуализирует небольшие (~2 мм в диаметре) опухоли из окружающих тканей, несмотря на значительное накопление его почками и костями из-за умеренной неустойчивости комплексов. Таким образом, авторы [58] показали, что phospa не превосходит ранее изученный остара для комплексообразования с  $^{111}\text{In}$  и  $^{177}\text{Lu}$ , но радиоактивное мечение  $^{89}\text{Zr}$  протекает лучше для phospa, чем для остара.

### Производные Десара

Остара представляет собой дипиколилатное производное EDTA, а десара является дипиколилатным производным DTPA. Соответственно, в десара имеются 10 донорных атомов и образуемый с  $\text{In}^{3+}$  комплекс характеризуется высоким значением термодинамической константы устойчивости (табл. 2) [52]. Несмотря на вышесказанное и высокую стабильность *in vitro* в присутствии сывороточных белков, сравнимую с  $\text{In}$ -DOTA и  $\text{In}$ -DTPA, в условиях *in vivo* при введении комплекса  $^{111}\text{In}$ -десара наблюдается заметное накопление  $^{111}\text{In}$  в печени, костях, селезенке и почках. Возможно, что в этом случае основным путем диссоциации является не перехелатирование белками в силу высокой стабильности в сыворотке, а трансметаллирование за счет присутствующих *in vivo* катионов микроэлементов. Одним из путей трансметаллирования является образование биядерного комплекса ( $\text{In}$ -десара-М), который в случае  $\text{In}$ -десара может реализоваться за счет свободной хелатирующей группы. Согласно DFT-расчетам одна пиколилатная группа не участвует полностью в координации катиона в  $\text{In}$ -десара. Данное предположение в некоторой степени подтверждается результатами, полученными при исследовании бифункционального производного десара-неупра, в котором средняя ацетатная группа

заменена на бензил изотиоцианат (табл. 2) [59]. В таком варианте остаются 9 координирующих донорных атомов, а комплекс с  $\text{In}^{3+}$  оказывается стабильным не только *in vitro* (>97%), но и *in vivo* (отсутствие накопления в печени, костях и селезенке, в отличие от  $\text{In}$ -десара). При этом изменение в константах протонирования лиганда и комплексообразования с  $\text{In}^{3+}$  практически отсутствует (табл. 2). Быстрое связывание катиона радионуклида при комнатной температуре позволило сравнить меченный радионуклидом  $^{111}\text{In}$  через неупра трастузумаб с аналогичным конъюгатом, содержащим СНХ-ДТРА в качестве бифункционального лиганда. Показано, что если синтез меченого соединения происходит более эффективно, то аккумулярование в опухоли менее выражено для неупра-трастузумаб, что можно объяснить различием в зарядах комплексов  $\text{In}(\text{neupra})$  и  $\text{In}(\text{СНХ-ДТРА})$ .

Для катионов  $\text{La}^{3+}$  и  $\text{Bi}^{3+}$  установлены достаточно высокие значения  $\lg K$  (табл. 2), однако получение меченого  $^{177}\text{Lu}$  комплекса с неупра проходило с очень низким выходом (12%), что позволяет предположить неэффективное связывание радионуклидов РЗЭ\*.

Замещение средней алифатической аминогруппы в неупра на пиридиновую дает лиганд рура, который уже проявляет сродство к катионам  $\text{In}^{3+}$  и РЗЭ [61, 74]. Этот лиганд, как и СНХ-ДТРА, может проявлять высокую эффективность (кинетическую инертность образуемых комплексных соединений) благодаря наличию частично жесткой ароматической части в ациклической цепи.

Показано, что константы комплексообразования с катионами РЗЭ высоки, но наибольшие значения  $\lg K_{\text{ML}}$  наблюдаются для  $\text{Sc}^{3+}$  и  $\text{In}^{3+}$  (табл. 2) [60, 61].

В водном растворе (рН 7) комплекс  $\text{Sc}(\text{пура})$  представлен в виде двух изомерных форм, структуры которых были предсказаны с помощью DFT-расчета. Комплексы рура с радиоактивными  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  образуются при комнатной температуре в течение 15 мин (рН 2,0–5,5) при концентрации лиганда  $10^{-6}$  М, в результате чего образуется комплекс, который является высокостабильным (>99%) в сыворотке крови мыши и человека в течение суток и более. Получение меченных  $^{44}\text{Sc}$  комплексов при низких значениях рН приводит к более высокому радиохимическому выходу при более низкой концентрации, воз-

\*С катионом  $\text{Bi}^{3+}$  необходимо проведение дополнительных исследований.

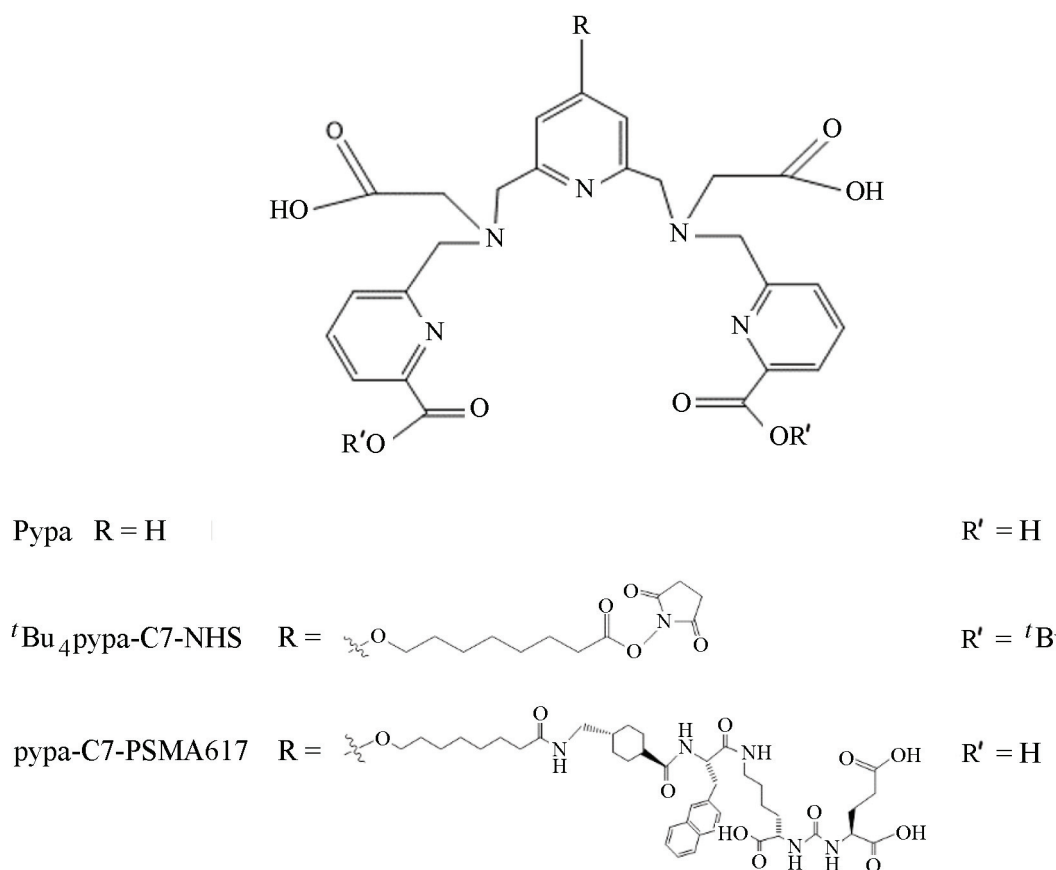


Рис. 33. Лиганд рура, бифункциональное производное рура и конъюгат рура-C7-PSMA617

можно, из-за легкого гидролиза  $\text{Sc}^{3+}$ . Подобная эффективность мечения наблюдалась с PSMA (простатоспецифический мембранный антиген) рура-C7-PSMA617 (рис. 33) при pH 5,5 (25 °C, 15 мин). Препарат вводили мышам с привитой опухолью. Кинетическая инертность комплекса показана *in vivo*. Неожиданно было обнаружено, что кажущаяся молярная активность сильно влияет на фармакокинетику радиоактивных индикаторов, при этом более низкая молярная активность резко снижает фоновые накопления, особенно в почках, и дает гораздо более высокий контраст между опухолью и фоном. Важно, что долговременная стабильность *in vivo* показывает, что рура – многообещающий хелатор для катиона скандия, радиоизотопы которого  $^{44}\text{Sc}$  и  $^{47}\text{Sc}$  могут быть использованы для иммуно-ПЭТ-визуализации и таргетной радиотерапии.

Легкая и универсальная бифункциональность, обеспечиваемая группой p-OH в центральном пиридиновом мостике каркаса рура, позволяет включать множество линкеров для биоконъюгирования посредством простого нуклеофильного замещения. Хелатор рура (табл. 2) и его бифункциональный аналог <sup>t</sup>Bu<sub>4</sub>рура-C7-NHS (рис. 33), конъюгированный с пептидомимети-

ком, нацеленным на простатоспецифический мембранный антиген (PSMA) (Glu-urea-Lys), и их связывание с  $\text{In}^{3+}$  и  $\text{Lu}^{3+}$  были описаны в статье [61]. Чтобы комплексообразование не повлияло на аффинность к клеткам, а биомолекула не изменила хелатирующую способность лиганда, в качестве линкера между рура и биомолекулой был выбран алкил. Профили биораспределения конъюгатов, меченных  $^{111}\text{In}$  и  $^{177}\text{Lu}$ , различаются, но наиболее многообещающим является конъюгат с  $^{177}\text{Lu}$ , который демонстрирует более высокое удержание в опухоли при значительно более быстром выведении из нецелевых (непораженных) тканей, открывая путь к потенциальному тераностическому применению. Рура очень ценен также для борьбы с другими видами рака, в частности, он эффективен в радиоиммунотерапии, где необходимы мягкие условия мечения из-за чувствительности антител к температуре и pH.

$^{44}\text{Sc}$  и  $^{86}\text{Y}$  являются популярными изотопами с соответствующими периодами полураспада для иммуно-позитронно-эмиссионной томографии (иммуно-ПЭТ). В работе [60] синтезировано бифункциональное производное лиганда рура (рураphenyl-NCS), конъюгированное с моноклональным антителом TRC105



и меченные обоими радионуклидами для исследования долгосрочной стабильности *in vivo* каждого комплекса. В то время как меченный  $^{44}\text{Sc}$  радиоактивный индикатор продемонстрировал многообещающую фармакокинетику и стабильность у мышей с ксенотрансплантатом рака молочной железы (4T1), даже при длительном взаимодействии с белками сыворотки крови. Нарастающее накопление  $^{86}\text{Y}$  в костях указывает на высвобождение радионуклида *in vivo*, демонстрируя, что рура не подходит для связывания иона  $\text{Y}^{3+}$ , несмотря на высокую термодинамическую стабильность комплекса  $\text{Y}(\text{рура})$ .

Для дальнейшего изучения этой лабильности *in vivo* был проведен расчет функциональной теории плотности (DFT) для предсказания геометрии  $\text{Y}(\text{рура})$ . Эти результаты сравнили с результатами для аналогичных комплексов с катионами  $\text{Sc}^{3+}$  и  $\text{Lu}^{3+}$ : все три комплекса имели одну и ту же координационную геометрию (т.е. искаженную квадратную антипризму), но связи металл–лиганд были намного длиннее в  $\text{Y}(\text{рура})$ , чем в  $\text{Lu}(\text{рура})$  и  $\text{Sc}(\text{рура})$ . Полученная информация указывает на то, что размер связывающей полости слишком мал для иона  $\text{Y}^{3+}$ , но подходит для ионов  $\text{Lu}^{3+}$  и  $\text{Sc}^{3+}$ . Следует отметить, что такие свойства, как термодинамическая стабильность и инертность *in vitro* не всегда отражают инертность комплекса *in vivo*, особенно при длительной циркуляции в кровеносном русле радионуклидного комплекса, связанного с моноклональным антителом. Хотя рура представляет собой хелатор, который теоретически соответствует КЧ иона  $\text{Y}^{3+}$ , его связывающая полость, вероятно, гораздо больше подходит для меньших ионов металлов, таких как  $\text{Sc}^{3+}$  и  $\text{Lu}^{3+}$ .

Введение терминальных аминогрупп, которые значительно повышают общую основность

лиганда, позволяет получить еще один тип ациклических лигандов [22]. Комплекс ациклического лиганда  $\text{L1}(3\text{ра})$  (табл. 2), содержащего 3 пиколилатные группы, с катионом висмута описан в [22]. Лиганд обладает множеством основных сайтов, координирующих катионы в широком диапазоне pH. Константа комплексообразования с катионом висмута достаточно высока (табл. 2), и образование комплекса происходит при комнатной температуре в течение 1–2 мин, но в среде сывороточных белков наблюдается высвобождение радионуклида. Причем в 10-кратном избытке сыворотки комплекс показывает высокую кинетическую инертность, тогда как в 100-кратном избытке большое число хелатирующих агентов приводит к диссоциации комплекса.

Для связывания жестких катионов лантаноидов были предложены лиганды (производные ОВЕТА), схожие с остара, но с добавлением в середине полиаминной цепи эфирного атома кислорода – ОхуМера и Охуаара (табл. 2, рис. 15) [62]. ОхуМера представляет собой лиганд, который при добавлении двух доноров ацетата дает Охуаара. В отличие от ОхуМера и Охуаара, третичные аминогруппы в ОВЕТА (рис. 15) функционализированы всего четырьмя ацетатными группами. Дана оценка констант протонирования этих хелаторов и констант устойчивости их комплексов с  $\text{Ln}^{3+}$ . Оба лиганда термодинамически предпочитают тяжелые  $\text{Ln}^{3+}$  меньшего ионного радиуса. Значения констант комплексообразования ( $\lg K_{\text{LuL}} = 12,21$  и  $\lg K_{\text{LuL}} = 21,49$  для ОхуМера и Охуаара соответственно) указывают на то, что Охуаара образует комплексы со значительно более высокой стабильностью, чем ОхуМера, очевидно, в силу большей основности за счет ацетатных групп. Кроме того, несмотря

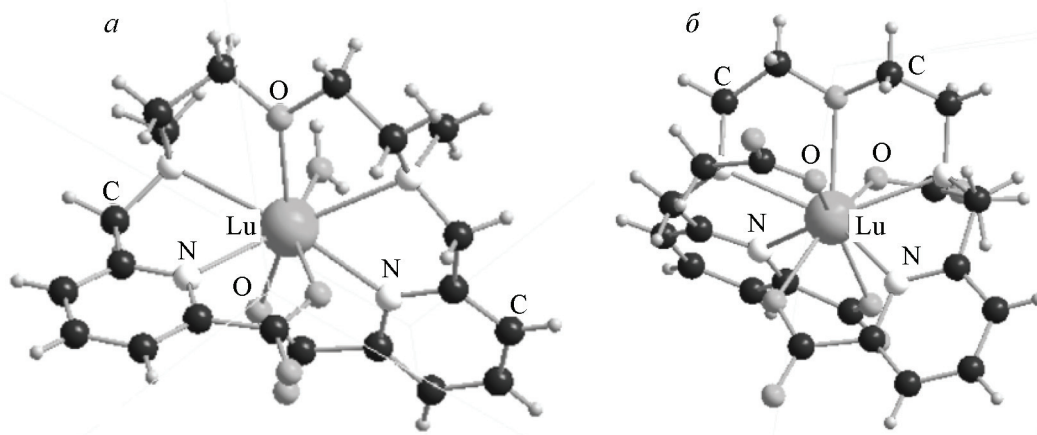


Рис. 34. Кристаллические структуры комплексов: а –  $\text{Lu}(\text{ОхуМера})$ , б –  $\text{Lu}(\text{Охуаара})$

на одинаковое число донорных атомов у ОВЕТА и ОхуМера, первый образует значительно более стабильные комплексы с  $\text{Ln}^{3+}$ , чем второй. Такой результат можно объяснить тем, что для этого класса лигандов связывающие свойства одного донора пиколината не соответствуют свойствам связывания двух ацетатов. Напротив, Охуаара образует более стабильные комплексы с  $\text{Ln}^{3+}$ , чем ОВЕТА ( $\lg K_{\text{LuL}} = 17,93$ ). В этом случае два дополнительных донорных атома Охуаара обеспечивают дополнительную стабилизацию.

При переходе от большого иона  $\text{La}^{3+}$  к меньшему  $\text{Lu}^{3+}$  кинетическая инертность комплексов по отношению к высвобождению катиона в присутствии 1000-кратного избытка ДТРА увеличивается, показывая тренд типа I (описанный в разделе «производные НЕНА») в константах термодинамической устойчивости, обсуждавшейся выше. Комплексы Охуаара значительно более инертны, чем комплексы ОхуМера, что может быть следствием лучшего экранирования катиона за счет большего количества донорных групп, а также ввиду отсутствия скоординированной молекулы воды. Кристаллическая структура комплекса Lu–ОхуМера (рис. 34) показывает, что координационная сфера  $\text{Lu}^{3+}$  включает восемь донорных атомов, семь из которых получены от лиганда ОхуМера, а восьмой – от координированной молекулы  $\text{H}_2\text{O}$ . Структура комплекса Lu–Охуаара (рис. 34) показывает, что все девять донорных атомов этого лиганда координируются непосредственно с лантаноидным центром, препятствуя координации молекул растворителя. Два ацетата на третичных атомах азота связывают металлический центр с противоположных сторон.

Интересная особенность этих двух систем лигандов заключается в больших конформационных сдвигах, которые имели место при связывании ионов лантаноидов разных размеров. Сделано предположение, что присутствие дополнительного жесткого донора кислорода из основной цепи эфира приведет к повышению стабильности. Измерение термодинамической стабильности не показало значительного увеличения сродства по сравнению с родственными хелаторами, такими как Рура (табл. 2) и Остара, которые содержат меньше доноров кислорода. Отсутствие значительного увеличения аффинности можно объяснить тем фактом, что эфирные атомы кислорода в общем смысле являются более слабыми донорами, чем пиридин, независимо от положений теории жестких и мягких кислот и оснований. В любом случае кинетическая инертность Lu–Охуаара оказалась достаточно высокой, поэтому необходимы

дополнительные исследования, изучающие использование этого лиганда в РФП с  $^{177}\text{Lu}$ .

### Заключение

Большое разнообразие существующих хелаторов, а также многообещающие результаты, полученные для некоторых из них, могут создать впечатление, что создание и исследование новых лигандов уже не является актуальной задачей. Однако настоящий обзор показывает, что не всегда можно предугадать, насколько быстрой будет кинетика комплексообразования, насколько стабильным будет комплекс, особенно когда происходит конъюгация с биологическими векторами (пептидами, антителами), которые могут кардинально изменить свойства хелатора. На комплексообразование оказывает влияние большое число различных факторов, таких как полярность, заряд, дентатность лиганда, тип донорного атома (N, O и др.), а также кинетика, на которую в первом приближении оказывает влияние структура лиганда (макроциклическая, ациклическая). Таким образом, создание РФП для конкретных целей требует разнообразия хелаторов, чтобы можно было легко получить эффективный комплекс того или иного катиона радионуклида. Лиганды, содержащие пиколилатные группы, привлекают особое внимание в последнее десятилетие. Будучи не просто бидентатными, а сочетающимися в себе мягкий ароматический атом азота и жесткий кислород карбоксильной группы, они открывают новые возможности, механизмы и тенденции в связывании катионов. Кроме того, наличие между донорными атомами цепочки из двух атомов углерода создает условия для образования пятичленных хелатов при координации катиона, что способствует эффективному комплексообразованию. Представленные в обзоре данные показывают, насколько разнообразные по химической природе металлы могут связывать лиганды, содержащие пиколилатные группы. Установлено, что введение даже одной пиколилатной группы может значительно улучшить термодинамические и кинетические свойства комплекса даже в условиях восстановления катиона (при восстановлении  $\text{Cu}^{2+}$  до  $\text{Cu}^+$ ), в отличие от широко используемых ацетатных аналогов. Модификация пиколилатными фрагментами лигандов может повысить их растворимость в воде, а также упростить конъюгацию с биологическими векторами.

В этом обзоре представлены последние тенденции исследований комплексов различных металлов, перспективных для применения в медицине, с лигандами, содержащими пиколилатные группы, а также конъюгатов на их основе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Deal K.A., Davis I.A., Mirzadeh S., Kennel S.J., Brechbiel M.W. // *J. Med. Chem.* 1999. Vol. 42. N 15. P. 2988.
2. Kodama M., Koike T., Mahatma A.B., Kimura E. // *Inorg. Chem.* 1991. Vol. 30. N 6. P. 1270.
3. Pippin C.G., Kumar K., Mirzadeh S., Gansow O.A. // *Chemistry.* 1990. Vol. 23. N 11. P. 227.
4. Molnár E., Camus N., Patinec V., Rolla G. A., Botta M., Tircsó G., Kálmán F. K., Fodor T., Tripier R., Platas-Iglesias C. // *Inorg. Chem.* 2014. Vol. 53. N 10. P. 5136.
5. Guillou A., Galland M., Roux A., Váradi B., Gogolák R.A., Le Saec P., Faivre-Chauvet A., Beyler M., Bucher C., Tircsó G., Patinec V., Maury O., Tripier R. // *J. Inorganic Biochemistry.* 2020. Vol. 205. P. 110978.
6. Guillou A., Lima L.M.P., Roger M., Esteban-Gómez D., Delgado R., Platas-Iglesias C., Patinec V., Tripier R. // *European J. Inorganic Chemistry.* 2017. Vol. 18. P. 2435.
7. Roger M., Lima L.M.P., Frindel M., Platas-Iglesias C., Gustin J.-F., Delgado R., Patinec V., Tripier R. // *Inorg. Chem.* 2013. Vol. 52. N 9. P. 5246.
8. Lima L.M.P., Esteban-Gómez D., Delgado R., Platas-Iglesias C., Tripier R. // *Inorg. Chem.* 2012. Vol. 51. N 12. P. 6916.
9. Aluicio-Sarduy E., Thiele N.A., Martin K.E., Vaughn B.A., Devaraj J., Olson A.P., Barnhart T.E., Wilson J.J., Boros E., Engle J.W. // *Chemistry.* 2020. Vol. 26. N 6. P. 1238.
10. Regueiro-Figueroa M., Bensenane B., Ruscsak E., Esteban-Gomez D., CharbonniHre L.J., Tircsj G., Tjth I., de Blas A., Rodriguez-Blas T., Platas-Iglesias C. // *Inorg. Chem.* 2011. Vol. 50. P. 4125.
11. Lima L.M.P., Beyler M., Delgado R., Platas-Iglesias C., Tripier R. // *Inorg. Chem.* 2015. Vol. 54. P. 7045.
12. Lima L.M.P., Beyler M., Oukhatar F., Le Saec P., Faivre-Chauvet A., Platas-Iglesias C., Delgado R. // *Chem. Commun.* 2014. Vol. 50. P. 12371.
13. Pálinkás Z., Roca-Sabio A., Mato-Iglesias M., Esteban-Gómez D., Platas-Iglesias C., de Blas A., Rodríguez-Blas T., Tóth E. // *Inorg. Chem.* 2009. Vol. 48. N 18. P. 8878.
14. Le Fur M., Beyler M., Molnár E., Fougère O., Esteban-Gómez D., Tircsó G., Platas-Iglesias C., Lepareur N., Rousseaux O., Tripier R. // *Chem. Commun.* 2017. Vol. 53. P. 9534.
15. Le Fur M., Beyler M., Molnár E., Fougère O., Esteban-Gómez D., Tircsó G., Platas-Iglesias C., Lepareur N., Rousseaux O., Tripier R. // *Inorg. Chem.* 2018. Vol. 57. N 4. P. 2051.
16. Roca-Sabio A., Bonnet C.S., Mato-Iglesias M., Esteban-Gómez D., Tóth E., de Blas A., Rodríguez-Blas T., Platas-Iglesias C. // *Inorg. Chem.* 2012. Vol. 51. N 20. P. 10893.
17. Lima L. M. P., Halime Z., Marion R., Camus N., Delgado R., Platas-Iglesias C., Tripier R. // *Inorg. Chem.* 2014. Vol. 53. N 10. P. 5269.
18. Frindel M., Le Saec P., Beyler M., Navarro A.-S., Saï-Maurel C., Alliot C., Chérel M., Gustin J.-F., Faivre-Chauvet A., Tripier R. // *RSC Adv.* 2017. Vol. 7. P. 9272.
19. Roca-Sabio A., Mato-Iglesias M., Esteban-Gómez D., de Blas A., Rodríguez-Blas T., Platas-Iglesias C. // *Dalton Trans.* 2011. Vol. 40. P. 384.
20. Roca-Sabio A., Mato-Iglesias M., Esteban-Gómez D., Tóth E., de Blas A., Platas-Iglesias C., Rodríguez-Blas T. // *J. Am. Chem. Soc.* 2009. Vol. 131. N 9. P. 3331.
21. Hu A., MacMillan S.N., Wilson J.J. // *J. Am. Chem. Soc.* 2020. Vol. 142. N 31. P. 13500.
22. Sinenko I.L., Kalmykova T.P., Likhoshersstova D.V., Egorova B.V., Zubenko A.D., Vasiliev A.N., Ermolaev S.V., Lapshina E.V., Ostapenko V.S., Fedorova O.A., Kalmykov S.N. // *J. Radioanalytical and Nuclear Chemistry.* 2019. Vol. 321. P. 531.
23. Woo S.K., Jang S.J., Seo M.J., Park J.H., Kim B.S., Kim E.J., Lee Y.J., Lee T.S., An G.I., Song I.H., Seo Y., Kim K.I., Kang J.H. // *J. Nucl. Med.* 2019. Vol. 60. N 1. P. 26.
24. Bevilacqua A., Gelb R.I., Hebard W.B., Zompa L.J. // *Inorg. Chem.* 1987. Vol. 26. N 16. P. 2699.
25. Van der Merve M.J., Boeyens J. C.A., Hancock R.D. // *Inorg. Chem.* 1985. Vol. 24. P. 1208.
26. Martell A.E., Smith R.M. *Critical stability constants*, V.1, Springer, 1974, N.Y., P. 20.
27. Eder M., Schafer M., Bauder-Wust U., Hull W.-E., Wangler C., Mier W., Haberkorn U., Eisenhut M. // *Bioconjugate Chem.* 2012. Vol. 23. P. 688.
28. Bass L.A., Wang Mu., Welch M.J., Anderson C.J. // *Bioconjugate Chem.* 2000. Vol. 11. N 4. P. 527.
29. Odendaal Y., Fiamengo A.L., Ferdani R., Wadas T.J., Hill D.C., Peng Y., Heroux K.J., Golen J.A., Rheingold A.L., Anderson C.J., Weisman G.R., Wong E.H. // *Inorg. Chem.* 2011. Vol. 50. P. 3078.
30. Pandya D.N., Dale A.V., Kim J.Y., Lee H., Su H.Y., An G., Yoo J. // *Bioconjugate Chem.* 2012. Vol. 23. P. 330.
31. Esteves C.V., Lamosa P., Delgado R., Costa J., Désogère P., Rousselin Y., Goze C., Denat F. // *Inorg. Chem.* 2013. Vol. 52. P. 5138.
32. Boswell C.A., Sun X., Niu W., Weisman G.R., Wong E.H., Rheingold A.L., Anderson C.J. // *J. Med. Chem.* 2004. Vol. 47. P. 1465.
33. Lewis E.A., Boyle R.W., Archibald S.J. // *Chem. Commun.* 2004. P. 2212.
34. Sprague J.E., Peng Y., Fiamengo A.L., Woodin K.S., Southwick E.A., Weisman G.R., Wong E.H., Golen J.A., Rheingold A.L., Anderson C.J. // *J. Med. Chem.* 2007. Vol. 50. P. 2527.
35. Boswell C.A., Regino C.A.S., Baidoo K.E., Wong K.J., Bumb A., Xu H., Milenic D.E. Kelley J.A., Lai C.C., Brechbiel M.W. // *Bioconjugate Chem.* 2008. Vol. 19. P. 1476.
36. Boros E., Rybak-Akimova E., Holland J.P., Rietz T., Röttele N., Blasi F., Day H., Latifi R. Caravan P. // *Mol. Pharmaceutics.* 2014. Vol. 11. P. 617.

37. Weisman G.R., Rogers M.E., Wong E.H., Jasinski J.P., Paight E.S. // *J. Am. Chem. Soc.* 1990. Vol. 112. P. 8604.
38. Hubin T.J., McCormick J.M., Collinson S.R., Buchalova M., Perkins C.M., Alcock N.W., Kahol P.K., Raghunathan A., Busch D.H. // *J. Am. Chem. Soc.* 2000. Vol. 122. P. 2512.
39. Hubin T.J., McCormick J.M., Collinson S.R., Alcock N.W., Busch D.H. // *Chem. Commun.* 1998. P. 1675.
40. Ferreiros-Martinez R., Esteban-Gomez D., Platas-Iglesias C., de Blas A., Rodriguez-Blas T. // *Dalton Trans.* 2008. P. 5754.
41. Boros E., Ferreira C., Cawthray J., Price E., Patrick B., Wester D., Adam M., Orvig C. // *J. Am. Chem. Soc.* 2010. Vol. 132. P. 15726.
42. Boros E., Cawthray J.F., Ferreira C.L., Patrick B.O., Adam M.J., Orvig C. // *Inorg. Chem.* 2012. Vol. 51. P. 6279.
43. Damu K.V., Salim Shaikjee M., Michael J.P., Howard A.S., Hancock R.D. // *Inorg. Chem.* 1986. Vol. 25. N 22. P. 3879.
44. Thiele N.A., Brown V., Kelly J.M., Amor-Coarasa A., Jermilova U., MacMillan S.N., Nikolopoulou A., Ponnala S., Ramogida C.F., Robertson A.K.H., Rodriguez-Rodriguez C., Schaffer P., Williams C.Jr., Babich J.W., Radchenko V., Wilson J.J. // *Angew Chem Int Ed.* 2017. Vol. 56. N 46. P. 14712.
45. Fedorov Yu.V., Fedorova O.A., Kalmykov S.N., Oshchepkov M.S., Nelubina Yu V., Arkhipov D.E., Egorova B.V., Zubenko A.D. // *Polyhedron.* 2017. Vol. 124. P. 229.
46. Egorova B.V., Matazova E.V., Mitrofanov A.A., Aleshin G.Yu., Trigub A.L., Zubenko A.D., Fedorova O.A., Fedorov Yu V., Kalmykov S.N. // *Nucl. Med. Biol.* 2018. Vol. 60. P. 1.
47. Pellissier A., Bretonniere Y., Chatterton N., Pécaut J., Delangle P., Mazzanti M. // *Inorg. Chem.* 2007. Vol. 46. N 9. P. 3714.
48. Bretonniere Y., Mazzanti M., Pécaut J., Dunand F.A., Merbach A.E. // *Inorg. Chem.* 2001. Vol. 40. N 26. P. 6737.
49. Ferreiros-Martínez R., Esteban-Gómez D., Platas-Iglesias C., de Blasa A., Rodríguez-Blas T. // *Dalton Trans.* 2008. N 42. P. 5754.
50. Boros E., Cawthray J.F., Ferreira C.L., Patrick B.O., Adam M.J., Orvig C. // *Inorg. Chem.* 2012. Vol. 51. N 11. P. 6279.
51. Boros E., Ferreira C.L., Cawthray J.F., Price E.W., Patrick B.O., Dennis W. Wester D.W., Adam M.J., Orvig C. // *J. Am. Chem. Soc.* 2010. Vol. 132. N 44. P. 15726.
52. Price E.W., Cawthray J.F., Bailey G.A., Ferreira C.L., Boros E., Adam M.J., Orvig C. // *J. Am. Chem. Soc.* 2012. Vol. 134. N 20. P. 8670.
53. Price E.W., Zeglis B.M., Cawthray J.F., Ramogida C.F., Ramos N., Lewis J.S., Adam M.J., Orvig C. // *J. Am. Chem. Soc.* 2013. Vol. 135. N 34. P. 12707.
54. Kálmán F.K., Végh A., Regueiro-Figueroa M., Tóth E., Platas-Iglesias C., Tircsó G. // *Inorg. Chem.* 2015. Vol. 54. N 5. P. 2345.
55. Price E.W., Cawthray J.F., Adam M.J., Orvig C. // *Dalton Trans.* 2014. Vol. 43. P. 7176.
56. Price E.W., Zeglis B.M., Cawthray J.F., Lewis J.S., Adam M.J., Orvig C. // *Inorg. Chem.* 2014. Vol. 53. N 19. P. 10412.
57. Bailey G.A., Price E.W., Zeglis B.M., Ferreira C.L., Boros E., Lacasse M.J., Patrick B.O., Lewis J.S., Adam M.J., Orvig C. // *Inorg. Chem.* 2012. Vol. 51. N 22. P. 12575.
58. Price E.W., Zeglis B.M., Lewis J.S., Adam M.J., Orvig C. // *Dalton Trans.* 2014. Vol. 43. P. 119.
59. Spreckelmeyer S., Ramogida C.F., Rousseau J., Arane K., Bratanovic I., Colpo N., Jermilova U., Dias G.M., Dude I., Jaraquemada-Peláez M. de G., Bénard F., Schaffer P., Orvig C. // *Bioconjugate Chem.* 2017. Vol. 28. N 8. P. 2145.
60. Li L., Jaraquemada-Peláez M. de G., Aluicio-Sarduy E., Wang X., Barnhart T.E., Cai W., Radchenko V., Schaffer P., Engle J.W., Orvig C. // *Dalton Trans.* 2020. Vol. 49. P. 5547.
61. Li L., Jaraquemada-Peláez M. de G., Kuo H.-T., Merkens H., Choudhary N., Gitschtaler K., Jermilova U., Colpo N., Uribe-Munoz C., Radchenko V., Schaffer P., Lin K.-S., Bénard F., Orvig C. // *Bioconjugate Chem.* 2019. Vol. 30. N 5. P. 1539.
62. Hu A., Keresztes I., MacMillan S.N., Yang Y., Ding E., Zipfel W.R., DiStasio R.A. Jr., Babich J.W., Wilson J.J. // *Inorg. Chem.* 2020. Vol. 59. N 7. P. 51161.
63. Bretonniere Y., Mazzanti M., Pécaut J., Dunand F.A., Merbach A.E. // *Chemical Communications.* 2001. Vol. 7. P. 621.
64. Boros E., Lin Y.-H.S., Ferreira C.L., Patrick B.O., Häfeli U.O., Adam M.J., Orvig C. // *Dalton Trans.*, 2011. Vol. 40. N 23. P. 6253.
65. Boros E., Ferreira C.L., Patrick B.O., Adam M.J., Orvig C. // *Nucl. Med. Biol.* 2011. Vol. 38. P. 1165.
66. McMurphy T.J., Pippin C.G., Wu C., Deal K.A., Brechbiel M.W., Mirzadeh S., Gansow O.A. // *J. Med. Chem.* 1998. Vol. 41. P. 3546.
67. Boros E., Ferreira C.L., Yapp D.T.T., Gill R.K., Price E.W., Adam M.J., Orvig C. // *Nucl. Med. Biol.* 2012. Vol. 39. N 6. P. 785.
68. Singh A.N., Liu W., Hao G., Kumar A., Gupta A., Öz O.K., Hsieh J.-T., Sun X. // *Bioconjugate Chem.* 2011. Vol. 22. P. 1650.
69. Li Z.B., Chen K., Chen X. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2008. Vol. 35. P. 1100.
70. Martell A.E., Motekaitis R.J., Clarke E.T., Delgado R., Sun Y., Ma R. // *Supramol. Chem.* 1996. Vol. 6. N 3–4. P. 353.
71. Platas-Iglesias C., Mato-Iglesias M., Djanashvili K., Muller R.N., Elst L.V., Peters J.A., de Blas A., Rodríguez-Blas T. // *Chemistry.* 2004. Vol. 10. N 14. P. 3579.
72. Jaraquemada-Peláez M. de G., Wang X., Clough T.J., Cao Y., Choudhary N., Emler K., Patrick B.O., Orvig C. // *Dalton Trans.* 2017. Vol. 46. P. 14647.

73. Price E.W., Edwards K.J., Carnazza K.E., Carlin S.D., Zeglis B.M., Adam M.J., Orvig C., Lewis J.S. // Nucl. Med. Biol. 2016. Vol. 43. N 9. P. 566.
74. Li L., Jaraquemada-Peláez M. de G., Aluicio-Sarduy E., Wang X., Jiang D., Sakheie M., Kuo H.-T., Barnhart T.E., Cai W., Radchenko V., Schaffer P., Lin K.-S., Engle J.W., Bénard F., Orvig C. // Inorg. Chem. 2020. Vol. 59. N 3. P. 1985.

### **Информация об авторах**

Калмыкова Таисия Петровна – мл. науч. сотр. кафедры радиохимии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, taisia2906@rambler.ru;

Егорова Байирта Владимировна – ст. науч. сотр. кафедры радиохимии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, канд. хим. наук, bayirta.egorova@gmail.com;

Калмыков Степан Николаевич – профессор кафедры радиохимии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, докт. хим. наук, stepan@radio.chem.msu.ru.

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 16.09.2021;  
одобрена после рецензирования 12.10.2021;  
принята к публикации 14.10.2021