

Abstrakt

Ve snaze zvýšit termodynamickou stabilitu a kinetickou inertnost komplexů bylo připraveno pět nových azamakrobicyklických ligandů odvozených od TACN, cyklenu a cyklamu. Pro zachování rychlé komplexace byla na ligandy navázána fosfinátová nebo fosfonátová pendantní ramena. Vzhledem ke vzrůstajícímu významu cílené diagnostiky a terapie byl syntetizován také nepřemostěný cyklamový derivát s fosfináto-bis(fosfonátovým) ramenem (H_5TE1P^{BP}) určený pro navázání na kostní tkáň. Ligandy byly studovány s ohledem na jejich aplikaci. Přemostěné ligandy odvozené od TACN ($H_2bpbtacn$) a cyklenu ($H_4bpbcen$) vykazují vysokou bazicitu makrocyklu ($\log K_1 = 12,25$ a $12,70$). Termodynamická stabilita komplexu $H_2bpbtacn$ s $Cu(II)$ iontem je o více než deset řádů nižší než u ligandu NOTA. Konstanty stability komplexů $H_4bpbcen$ s ionty $Cu(II)$ a $Zn(II)$ jsou srovnatelné s konstantami uvedenými pro DOTA. Stabilita jeho komplexů s ionty $Ln(III)$ je o 7–10 řádů nižší ve srovnání s komplexy DOTA. U obou ligandů je nižší termodynamická stabilita komplexů přičítána vysoké rigidnosti ligandu. Přemostěné cyklamové deriváty s fosfonátovými (H_4TE2P), bis(fosfinátovými) ($H_4TE2bpin$) nebo fosfinátovými (H_2TE2P^H) rameny se vyznačují vysokou stabilitou komplexů $Cu(II)$ ($\log K = 23,97, 20,21$ a $21,28$) a vysokou kinetickou inertností ($t_{1/2} = 120$ h, 11 h a 111 h; 1 M $HClO_4$, 90 °C). Kinetika tvorby komplexů H_4TE2P a $H_4TE2bpin$ je velmi rychlá a měďnaté komplexy se kvantitativně vytvoří za 2 s při $pH \sim 6$ a milimolární koncentraci. Nepřemostěný ligand H_5TE1P^{BP} se vyznačuje vysokou bazicitou makrocyklu ($\log K_1 < 13$) a vysokou selektivitou pro ionty $Cu(II)$ oproti iontům $Zn(II)$ a $Ni(II)$. Tvorba měďnatého komplexu je velmi rychlá, komplex je kvantitativně vytvořen během 1 s při $pH \sim 6$ (0,05 mM). Komplex je vysoce inertní vůči kyselé katalyzované dekomplexaci ($t_{1/2} = 1,4$ min; 1 M $HClO_4$, 90 °C). Radioaktivní značení H_5TE1P^{BP} je rychlé a účinné se specifickou aktivitou ~ 30 Bq/ μ mol ($pH = 5,5$; 25 °C). Komplex vykazuje vysokou afinitu k hydroxoapatitu in vitro i ke kostem in vivo. PET experimenty na zdravých myších a také srovnávací experimenty s [^{18}F]fluoridem na modelu defektu stehenní kosti krysy ukazují vhodnost H_5TE1P^{BP} jako nosiče radioaktivních izotopů mědi pro zobrazování aktivních kostních kompartmentů.