

**طرح سنتز مواد اولیه رادیوداروها**

**1- سنتز مشتقات پپتید RGD با خلوص بالا**

 (Arginine-Glycine-Aspartic Acid) RGD پپتیدی سه اسید آمینه­ای است که نقش مهمی در اتصال به ماتریس خارج سلولی بازی می­کند. نام شیمیایی این ترکیب

(2*S*)-2-[[2-[[(2*S*)-2-amino-5-(diaminomethylideneamino)pentanoyl]amino]acetyl]amino]butanedioic acid

و ساختار شیمیایی آن به صورت زیر است:



ساختار شیمیایی RGD

جرم مولکولی این ترکیب 34/364 و فرمول شیمیایی آنC12H22N6O6 است.

از آنجا که بیشترین میزان جذب تومور توسط فرم تریمریک پپتید RGD است و از طرفی افزایش جذب فرم تریمریک در مقایسه با فرم دایمریک تاثیر زیادی در کیفیت تصاویر ندارد، لذا هدف اصلی این پروژه، سنتز شکل­هاي دایمر و تریمر این پپتید (RGD) است. ساختارهای دایمر (A) و تریمر (B) در ذیل آمده است:

**1-1 سنتز دایمر پپتید RGD با خلوص بالا**



ساختمان شیمیاییDOTA-(RGD)2

**1-2 سنتز تریمر پپتید RGD با خلوص بالا**



ساختمان شیمیایی FSC-(RGD)3

**2- سنتز آگونیست و آنتاگونیست پپتید بمبزین**

**2-1 سنتز ترکیب DOTA-RGD-BBN(7-14)با خلوص بالا**

بمبزین (bombesin) و RGD دو پپتید با گیرنده­های خاص در بدن انسان بوده که این گیرنده­ها در سرطان­های خاصی به شدت افزایش پیدا می­کنند و لذا توسعه رادیوداروهای تشخیصی و درمانی بر پایه این دو پپتید بسیار حائز اهمیت می­باشند. بمبزین مولکول 14 اسیدآمینه­ای است (در اینجا تنها اسید آمینه 7 تا 14 جهت طراحی این رادیودارو مد نظر است) که گیرنده­های آن بر روی سطح بسیاری از سلول های سرطانی بیان(overexpress) می­شوند. مهم­ترین این سرطان­ها، پروستات، پستان، گوارش، تیموس و ریه هستند. RGD، پپتید سه اسید آمینه­ای است که برای تصویربرداری از فرآیند رشد عروقی در تومورهای مختلف متاستاز دهنده حائز اهمیت هستند، چرا که با فاکتورهای متصل شونده­ای در سطح سلول ها با نام انتگرین وارد اندرکنش می­گردند. بنابراین ترکیب این دو با یکدیگر رادیوداروهای پپتیدی هیبریدی را تشکیل می­دهد که دارای قابلیت بالایی جهت اتصال به رسپتور و نیز افزایش پایداری این اتصال می باشند.

ترکیب شیمیایی مورد نظر NH2-Met-Leu-His-Gly-Val-Ala-Trp-Gln-RGD-DOTA است.

**2-2 سنتز پپتید DOTA-RM2با خلوص بالا**

این پپتید از مشتقات آنتاگونیست خانواده پپتیدی بمبزین بوده که دارای قابلیت اتصال اختصاصی به گیرنده­های Gastrin-realizing Peptide Receptors (GRPR) است. فارماکوکینتیک و هم­چنین مطالعات تصویربرداری این پپتید نشان می­دهد که رادیوداروهای تشخیصی و درمانی مشتق از این پپتید، کاندیدهای مناسبی جهت تصویربرداری و هم­چنین درمان سرطان­های با بیان بالای این رسپتور (GRPR) هستند.

ترکیب شیمیایی DOTA-RM2عبارت است از:

 NH2-StaLeu-His-Gly-Val-Ala-Trp-Gln-Phe-piperidineD-1-carboxymethyl-4-amino-DOTA

و ساختار شیمیایی آن به صورت زیر است:



هدف از انجام این پروژه**،** سنتز DOTA-RM2 با خلوص بالا است.

**3- سنتز و فرمولاسیون درونیک اسیدها[[1]](#footnote-1) مورد استفاده در تولید رادیوداروها**

**3-1 سنتز ترکیب استخوان دوست Medronate با خلوص بالا**

متیلن بیس فسفونیک اسید (مدرونیک اسید، MED)، که قبلا با نام­های متیلن دی­فسفونیک اسید یا متان دی­فسفونیک اسید شناخته می­شد، آنالوگی از پیروفسفونیک اسید است که اکسیژن آن در پیوند pOp با کربن متیلن جایگزین شده که این تغییر به شدت پایداری ترکیب را نسبت به هیدرولیز افزایش می­دهد. در طبقه­بندی دارویی این مواد جزو دسته بیس­فسفونات­ها هستند.

Medronate در کنار سایر بیس­فوسفونات­ها برای درمان اختلالات استخوانی و همچنین تشخیص و درمان متاستازهای استخوانی به کار می­روند. فرمول شیمیایی این ترکیب CH6O6P2 و نام شیمیایی آن [hydroxy(phosphono)methyl]phosphonic acid و وزن مولکولی آن 176 g/mol است.



ساختار شیمیایی Medronate

هدف از انجام این پروژه، سنتز ترکیب استخوان دوست Medronate با خلوص بالا است.

**3-2 سنتز ترکیب استخوان دوست Oxidronate (HMDP or HDP)**  **با خلوص بالا**

Oxidronate نیز یکی دیگر از اعضای خانواده متیلن بیس فسوفونات­ها می­باشد که فرمول شیمیایی آن [CH](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/%22%20%5Cl%20%22query%3DCH6O7P2Tc%22%20%5Co%20%22Find%20all%20compounds%20that%20have%20this%20formula)[6](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/%22%20%5Cl%20%22query%3DCH6O7P2Tc%22%20%5Co%20%22Find%20all%20compounds%20that%20have%20this%20formula)[O](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/%22%20%5Cl%20%22query%3DCH6O7P2Tc%22%20%5Co%20%22Find%20all%20compounds%20that%20have%20this%20formula)[7](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/%22%20%5Cl%20%22query%3DCH6O7P2Tc%22%20%5Co%20%22Find%20all%20compounds%20that%20have%20this%20formula)[P](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/%22%20%5Cl%20%22query%3DCH6O7P2Tc%22%20%5Co%20%22Find%20all%20compounds%20that%20have%20this%20formula)[2](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/%22%20%5Cl%20%22query%3DCH6O7P2Tc%22%20%5Co%20%22Find%20all%20compounds%20that%20have%20this%20formula) بوده و به دلیل استخوان دوست بودن آن در تشخیص و درمان متاستازهای استخوانی مورد استفاده قرار می­گیرد. وزن مولکولی 192 g/mol بوده و ساختمان آن به شکل زیر است:



ساختار شیمیایی oxidronate

هدف از انجام این پروژه سنتز ترکیب oxidronate با خلوص شیمیایی بالا است.

**3-3 سنتز ترکیب استخوان دوست Etidronate** (HEDP)‎ **با خلوص بالا**

اتیدرونیت نیز یکی دیگر از اعضای خانواده بیسفوسفونات­ها است که بر خلاف سایر اعضای این خانواده با جلوگیری از کلسیفیه شدن استخوان، از پوکی استخوان پیشگیری می­کند. این دارو عمدتاً برای تقویت توده استخوان و تا حدی درمان پوکی استخوان به کار می­رود. از طرفی با توجه به قابلیت تجمع این ترکیب در استخوان می­توان از آن جهت تشخیص یا درمان متاستاز­های استخوانی بهره برد. فرمول شیمیایی اتیدرونیت C2H8O7P2 است.

نام شیمیایی این ترکیب (1-Hydroxyethan-1,1-diyl) bis (phosphonic acid) و جرم مولکولی آن g/mol 027/206 است.



ساختار شیمیایی Etidronate

هدف از انجام این پروژه سنتزترکیب Etidronate با میزان خلوص بالا است.

**4-3 سنتز ترکیب استخوان دوست BPAMD با خلوص بالا**

BPAMD بیس فسفونات جدیدی بوده که برای اولین بار توسط گروهی در آلمان سنتز شده و اکنون توسط شرکت ABX به صورت تجاری ارائه می­گردد. نام شیمیایی این ترکیب :

(4-{[(bis(phophonomethyl)carbamoyl]methyl}-7,10-bis(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododec-1-yl) acetic acid

و ساختار شیمیایی آن به صورت زیر است:



ساختار شیمیاییBPAMD

جرم مولکولی این ترکیب 42/577، فرمول شیمیایی آن C17H33N5O13P2 و شکل ظاهری آن جامد پودری بی­رنگ مایل به سفید است.

### هدف از انجام این پروژه، سنتز ترکیب استخوان دوست BPAMD با خلوص بالا است.

1. Dronic acids [↑](#footnote-ref-1)