

بنام خداوند بخشنده مهربان

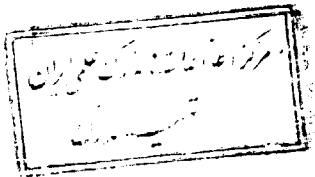
۱۱/۰۱/۱۳۸۰



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات
بهداشتی - درمانی تهران

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران
دانشکده داروسازی

۱۳۸۰ / ۲ / ۲۰



پایان نامه:

برای دریافت درجه Ph.D. داروسازی هسته ای

موضوع:

TUMOR IMAGING AGENTS

اساتید راهنما:

جناب آقای دکتر علی خلیج

جناب آقای دکتر حمید رفیعی

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر رضا نجفی

نگارش:

داود بیگی

شماره پایان نامه: پ-۳۷

سال تحصیلی: ۱۳۸۰-۱۳۷۹

۳۹۱۱۲

این پایان نامه را

به همسر مهربان و دختر عزیزم سارا

تقدیم میکنم

با سپاس و تشکر از:

استاد عزیز و ارجمند جناب آقای دکتر علی خلیج
بنیانگذار داروسازی هسته ای در ایران که هدایت این
پایان نامه را بر عهده داشتند

با تقدیر و تشکر از اساتید عزیز و ارجمند جناب آقای دکتر
رفیعی و جناب آقای دکتر نجفی که هدایت این پایان نامه
را بر عهده داشتند

با تشکر فراوان از هیئت محترم داوران:

- ۱- جناب آقای دکتر شفیع
- ۲- جناب آقای دکتر افتخاری
- ۳- جناب آقای دکتر اولیا
- ۴- جناب آقای دکتر روئینی

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۲۳	۱-۲-۱- مواد و دستگاهها.....
۲۳	۲-۲-۱- روش‌های سنتز ترکیبات مورد نظر.....
۲۳	۱-۲-۲-۱- تهیه Tri-n-butylstannyl - 3- (tri-n-butylstannyl) benzoate.....
۲۴	۲-۲-۲-۱- تهیه N-Succinimidyl-3-(tri-n-butylstannyl) benzoate.....
۲۵	۳-۲-۲-۱- تهیه Tri-n-butylstannyl-4-(tri-n-butylstannyl) benzoate.....
۲۶	۴-۲-۲-۱- تهیه N-Succinimidyl-4-(tri-n-butylstannyl) benzoate.....
۲۷	۵-۲-۲-۱- تهیه N-Succinimidyl-3-iodobenzoate.....
۲۸	۶-۲-۲-۱- تهیه N-Succinimidyl-4-iodobenzoate از حد واسط [4].....
۲۹	۷-۲-۲-۱- تهیه N-Succinimidyl-3-[125I] -iodobenzoate از حد واسط [2].....
۳۰	۸-۲-۲-۱- تهیه N-Succinimidyl-4-[125I]-iodobenzoate از حد واسط [4].....
۳۰	۹-۲-۲-۱- تهیه 1-(4-Carboxyphenyl)-3,3-(1,4-butanediyl) triazene.....
۳۱	۱۰-۲-۲-۱- تهیه N-Succinimidyl-4-[3,3-(1,4-butanediyl)-triazene] benzoate.....
۳۲	۱۱-۲-۲-۱- تهیه N-Succinimidyl-4-iodobenzoate از حد واسط [10].....
۳۳	۱۲-۲-۲-۱- سنتز N-Succinimidyl-4-[125I] iodobenzoate از حد واسط [10].....
۳۴	۱۳-۲-۲-۱- نشاندار کردن آنتی بادی IgG با استفاده از روش غیر مستقیم (کونژوگاسیون).....
۳۵	۳-۲-۱- بررسی خصوصیات آنتی بادی نشاندار شده در حیوان آزمایشگاهی.....

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
بخش دوم : سنتز ترکیبات نشاندار شده با ید رادیواکتیو جهت استفاده در تشخیص	
تومورهای هیپوکسیک.....	۴۰
۱-۲- مقدمه.....	۴۱
۱-۱-۲- مفهوم هیپوکسی.....	۴۱
۲-۱-۲- اهمیت و نقش اکسیژن در اشعه درمانی (Radiotherapy).....	۴۲
۳-۱-۲- روند متابولیسم سلولی در هیپوکسی.....	۴۴
۴-۱-۲- ترکیبات حساس کننده به پرتوها (Radiosensitizers).....	۴۵
۵-۱-۲- مکانیسم عملکرد ترکیبات حساس کننده به پرتوها.....	۴۶
۶-۱-۲- ترکیبات حساس کننده به تابش پرتوها با هسته نیتروایمیدازول.....	۵۳
۱-۶-۱-۲- متابولیسم نیتروایمیدازول ها.....	۵۳
۲-۶-۱-۲- ایزوتوپ‌های ید رادیواکتیو مورد استفاده در نشاندار کردن ترکیبات حساس کننده به پرتوها.....	۵۴
۳-۶-۱-۲- آنالوگ‌های 4(5)-Nitroimidazole نشاندار شده با ید رادیواکتیو.....	۵۴
۴-۶-۱-۲- آنالوگ‌های 2-nitroimidazole نشاندار شده با ید رادیواکتیو.....	۵۶
۵-۶-۱-۲- نوکلئوزیدهای آزومایسین نشاندار شده با ید رادیواکتیو.....	۵۸
۷-۱-۲- روش‌های موجود برای سنتز شیمیایی نوکلئوزیدهای آزومایسینی.....	۶۳
۱-۷-۱-۲- سنتز آزومایسین ریوزاید.....	۶۴
۲-۷-۱-۲- سنتز آزومایسین آرابینوزاید.....	۶۵
۸-۱-۲- اهداف.....	۶۵
۲-۲- مواد، دستگاهها و روش‌های سنتز ترکیبات مورد نظر.....	۶۶
۱-۲-۲- مواد، دستگاهها مورد استفاده.....	۶۶ ✓
۲-۲-۲- روش‌های تهیه ترکیبات مورد نظر.....	۶۶

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

- ٦٦ تهیة ١-٢-٢-٢ ✓
- ٦٨ [16]1- β -D-Ribofuranosyl-2-nitroimidazole تهیة ٢-٢-٢-٢
- تهیة ٣-٢-٢-٢
- ٦٨ [17] 1-(3,5-O-Tetra-isopropylidisiloxane- β -D-ribofuranosyl)-2-nitroimidazole
- [18] 1-(3,5-O-Tetraisopropylidisiloxanyl -2-O- تهیة ٤-٢-٢-٢
- ٦٩ trifluoromethanesulfonyl- β -D-ribofuranosyl)-2-nitroimidazole
- [19] 1-(3,5-O-Tetraisopropylidisiloxanyl -2 تهیة ٥-٢-٢-٢
- ٧٠ -Iodo- β -D-arabinofuranosyl)-2-nitroimidazole
- ٧١ [20]1-(2-Iodo- β -D-arabinofuranosyl) -2- nitroimidazol تهیة ٦-٢-٢-٢
- [21] 1-(3,5-O-Tetraisopropylidisiloxanyl -2-O- تهیة ٧-٢-٢-٢
- ٧٢ acetyl - β -D-arabinofuranosyl)-2-nitroimidazole
- [22] 1-(3,5-O-Tetraisopropylidisiloxanyl -b-D- تهیة ٨-٢-٢-٢
- ٧٣ arabinofuranosyl)-2-nitroimidazole
- ٧٤ [23]1- β -D-Arabinofuranosyl-2-nitroimidazole تهیة ٩-٢-٢-٢
- ٧٥ [24]1-(5-Iodo- β -D-arabinofuranosyl)-2-nitroimidazol تهیة ١٠-٢-٢-٢
- ٧٦ [25]1-(2-O- Acetyl - β -D-arabinofuranosyl)-2-nitroimidazol تهیة ١١-٢-٢-٢
- [26]1-(5-tert-Butyldiphenylsilyl-2,3-di-o-acetyl تهیة ١٢-٢-٢-٢
- ٧٧- β -D-arabinofuranosyl) -2- Nitroimidazole
- ٧٨ [27]1-(2,3-di-O-Acetyl - β -D-arabinofuranosyl)-2-nitroimidazole تهیة ١٣-٢-٢-٢
- [28]1-(5-Chloro -5-deoxy- 2,3-di - O- acetyl تهیة ١٤-٢-٢-٢
- ٧٩- β -D-arabinofuranosyl)-2-nitroimidazole

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

	[29]1-(5-Iodo-5-deoxy-2,3-di-O-acetyl- β -D-arabinofuranosyl)-2-nitroimidazole	
۸۰		
۸۱	[30]1-(5-Iodo-5-deoxy- β -D-arabinofuranosyl)-2-nitroimidazole	
۸۲	[31]1-(5-p-Toluenesulfonyl-2,3-di-O-acetyl- β -D-arabinofuranosyl)-2-nitroimidazole	
۸۳	[32]1-(5-Fluoro-5-deoxy-2,3-di-O-acetyl- β -D-arabinofuranosyl)-2-nitroimidazole	
۸۴	[33]1-(5-Fluoro-5-deoxy- β -D-arabinofuranosyl)-2-nitroimidazole	
۸۶	[34]1-(2-[¹²⁵ I]-Iodo- β -D-arabinofuranosyl)-2-nitroimidazole	C-2 رادیو یدیناسیون در ناحیه
۹۳	[36]1-(5-[¹²⁵ I]-Iodo-5-deoxy-2,3-di-O-acetyl- β -D-arabinofuranosyl)-2-nitroimidazole	C-5 رادیو یدیناسیون در ناحیه
۹۴	[36]1-(5-[¹²⁵ I]-Iodo-5-deoxy-2,3-di-O-acetyl- β -D-arabinofuranosyl)-2-nitroimidazole	
۹۳	۳-۲- بحث و نتایج	
۹۳	۴-۲- خلاصه بخش اول	
۹۴	۵-۲- خلاصه بخش دوم	

بخش اول :

سنتز ترکیبات نشاندار شده با یدرادیواکتیو جهت

تهیه لیگاندهای پتیدی مورد استفاده در

تشخیص و درمان تومورهای سرطانی

۱-۱- مقدمه

۱-۱-۱- اهمیت پروتئین‌های نشاندار شده با ید رادیواکتیو

از پروتئین‌های نشاندار شده علاوه بر آزمایشات *in vitro* نظیر رادیوایمونواسی و تعیین مقدار گیرنده‌ها و دیگر روند‌های بیوشیمیایی (۱)، طی دو دهه گذشته در تشخیص بیماری‌های مختلف و اشعه درمانی سرطان‌ها استفاده زیادی شده است (۲ و ۳) و اخیراً هورمون‌های پتیدی نشاندار شده نیز به لیست این رادیو داروها اضافه گردیده است (۴).

با توجه به اینکه تومورها گیرنده‌های ویژه‌ای برای لیگاندهای پتیدی عرضه می‌کنند (۶ و ۵) امروزه توسعه و کاربرد پتیدهای نشاندار شده با عناصر رادیواکتیو جهت نقشه‌برداری گیرنده‌ها و ردیابی تومورها و کنترل درمان، از اهمیت ویژه‌ای در داروسازی هسته‌ای برخوردار می‌باشد (۷ و ۴). در سه دهه گذشته، پروتئین‌های بزرگ نظیر آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال، اجزاء آنتی‌بادی‌ها و پتیدهای کوچک صناعی همگی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در جدول (۱-۱) برخی گروه‌های پتیدی که بعنوان لیگاندهای نشاندار شده با عناصر رادیواکتیو جهت تصویربرداری ارزشیابی شده‌اند، گردآوری گردیده است.

با توجه به اهمیت و نقش پروتئین‌های نشاندار شده که مختصراً عنوان گردید، آژانس بین‌المللی انرژی اتمی (IAEA) طی نشست‌هایی که با حضور کشورهای آرژانتین، برزیل، چین، آلمان، یونان، ایران و آمریکا در اگوست سال ۱۹۹۷ در سائوپولو برزیل صورت گرفت برنامه تحقیقی هماهنگی تحت عنوان

CRP (Co-ordinated Research Program) با هدف بهینه‌سازی اجسام [6] و [5] به منظور واکنش آنها با پروتئین‌ها در جهت تهیه پروتئین‌های نشاندار و نیز بهینه‌سازی روش‌های تهیه اجسام حد واسط [4] و [2] به سازمان انرژی اتمی ایران محول گردید که موضوع تحقیقاتی قسمت اول این پایان‌نامه قرار گرفت (شکل ۱-۱). قبل از تشریح روش‌های گزارش شده و روش‌های مورد استفاده برای تهیه پروتئین‌های نشاندار در این پروژه تحقیقاتی، مختصری در ارتباط با اهمیت پپتیدهای نشاندار شده، آنتی‌بادی‌ها و عناصر رادیواکتیو مورد استفاده برای نشاندار کردن آنها شرح داده می‌شود.

Some bioactive peptides and proteins used as radiolabeled receptor ligands

Peptide	radiolabeled analog (example)	medical application or potential medical application	References
Atrial natriuretic peptide	ANP ¹⁻²⁸	diabetic nephropathy	Lambert et al. 1994, Clerico et al. 1995, Sagnella and MacGregor 1994,
Angiotensin Bombesin	{Sar ¹ , Ile ⁸ }AT II [1- ¹²⁵ I-Des-Met ⁵]BBN(7-13)NH ₂	receptor mapping small cell lung carcinomas (SCLC)	Gibson et al. 1994 Hoffman et al. 1995
Chemotactic peptides	N-Formyl-Met-Leu-Phe-Nle-Tyr-Lys direct labeled	focal sites of bacterial infection	Dabich et al. 1993, 1995; Fishman et al. 1991, 1993, Vaidyanathan et al. 1994a,
Insulin	direct labeled	hepatocellular carcinomas (HCC)	Awashiti et al. 1993, Eastman et al. 1990, Kurtaran et al. 1995, Shai et al. 1989,
Low density lipoprotein	direct labeled	quantitation of hepatic LDL receptor activity in the case of arteriosclerosis or hyperlipoproteinaemia	Benyati et al. 1994, Leitha et al. 1993,
Luteinizing hormone releasing hormone	SDZ 218-041	LHRH+ tumors	Stolz et al. 1995
Neurotoxins	cebrelix apamin charybotoxin CYT 379, PAC-2, PAC 15, PAC-26, P-280 SMS 201-995 (octreotide)	Alzheimer disease, receptor mapping, deep venous thrombosis (DVT) angiogenesis, metastasis tumor imaging	Locher et al. 1994 Wester et al. 1995b Fixmann et al. 1995 Ben-Haim et al. 1993, Knight et al. 1993, 1994
RGD - Peptides			Balkar et al. 1990, 1991; Guhlke et al. 1994c, Brockmann et al. 1995, Lamberts et al. 1991, Maina et al. 1994, Smith-Jones et al. 1994, Stolz et al. 1995,
Somatostatin			
Substance P	Arg ¹ -SP	inflammatory bowel diseases, arthritis, carcinoids	Breeman et al. 1995
Transferrin	direct labeled	tumor imaging	Aloj et al. 1996, Wester et al. 1996
Vasointestinal peptide	VIP(1-28)	tumor imaging	Virgolini et al. 1994, 1995, Kurtaran et al. 1996

جدول (۱-۱) برخی لیگاندهای پپتیدی نشاندار شده با عناصر رادیواکتیو