

## POVZETEK

---

Sinteze zaviralca angiotenzinskih konvertaz TCV-116 se večinoma razlikujejo v različnem reakcijskem zaporedju priprave posameznih segmentov molekule, tj. priprave bifeniltetrazolnega dela, benzimidazolskega obroča ter stranske estrske skupine. V doktorski disertaciji sem obravnavala dve različni sintezni poti za pripravo ključnega prekursorja za sintezo aktivne učinkovine TCV-116. Z visokoločljivostno masno spektrometrijo, sklopljeno s tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti sem analizirala vzorce prekursorja, pripravljene po dveh različnih sintezah in identificirala vse sorodne organske nečistote. Na osnovi predlaganih struktur spojin iz masnih spektrov in spektrov po tandemski masni spektrometriji sem določila vire oziroma vzroke za nastanek nečistot. V raziskavah sem večjo pozornost namenila sinteznim nečistotam, ki so v primerjavi z razgradnimi precej neraziskane. Nekatere strukture nečistot in mehanizem nastanka sem potrdila s ciljno sintezo in izolacijo, druge s stresnimi testi. Izkazalo se je, da največ sinteznih nečistot izhaja iz zadnje in predzadnje stopnje pri obeh sinteznih poteh. Pri prvi sintezi je odločilna stopnja reakcije esterifikacija, kjer se z uporabo 1-kloroetil cikloheksil karbonata tvori ester. Ugotovila sem, da ob tem poteka množica vzporednih reakcij z nečistotami, ki so prisotne v reagentu. Nečistote v reagentu sem zaznala z GC-MS analizo in jih je zaradi strukturne analogije težko odstraniti. Pri drugem postopku je največ nečistot povezanih s Suzuki reakcijo v predzadnji stopnji celotne sintezne poti. Sinteza tetrazolnega obroča in tritiliranje, ki sledita, ne odpravita sledov nastalih sorodnih snovi, postopki čiščenja pa so neuspešni za tovrstne spojine. Pokazala sem, da lahko z visokoločljivostnim masnim spektrometrom določim strukture nečistotam, ki so prisotne v sledovih in hkrati na osnovi strukture in ciljnega iskanja mas raziščem njihovo pojavnost v predhodnih stopnjah ter sklepam na njihov nastanek. Pokazala sem tudi, da lahko nastanek nečistot potrdim z enostavnimi stresnimi testi. Rezultati raziskav so pomembni za praktično izvedbo sinteze ključnega prekursorja, hkrati pa širijo znanje o novih strukturah, predvsem na področju strukturne analize podobnih spojin z MS. Prisotnost nekaterih identificiranih sorodnih snovi v ključnem intermediatu lahko predstavlja potencialno tveganje za uporabnike, ter so lahko zdravju škodljive, ker zaradi svoje reaktivnosti povzročajo poškodbe DNK in so zato lahko potencialno mutagene.

Ključne besede: visokoločljivostna masna spektrometrija, ključni prekursor, zaviralec angiotenzinskih konvertaz, organske nečistote.