

## Synthese trifunktionalisierter Metall-Chelat-Biomolekülsysteme zur Einführung des Auger-Elektronenemitters $^{140}\text{Nd}$ für die Endoradiotherapie (ERT) kleiner Tumore

Th. August, F. Rösch  
Institut für Kernchemie, Universität Mainz

Der Auger-Elektronen-Emitter  $^{140}\text{Nd}$  ist aufgrund seiner kernphysikalischen Daten ( $T_{1/2} = 3.37$  d, reine Auger-Elektronen-Emission, 6 eV mittlere Elektronen-Energie ohne begleitende Gammastrahlung) ein vielversprechender Kandidat speziell für die Endoradiotherapie (ERT) kleiner Tumore und Metastasen. Durch Emission niederenergetischer Auger-Elektronen wird die  $^{140}\text{Nd}$ -Strahldosisverteilung auf den Bereich von Zelldimensionen ( $\mu\text{m}$  bis nm-Bereich) konzentriert. Er bildet die kurzlebige Tochter  $^{140}\text{Pr}$  ( $T_{1/2} = 3.39$  min), die über Positronenemission (51%  $\beta^+$ ,  $E_{\text{max}} = 2.3$  MeV) zum stabilen  $^{140}\text{Ce}$  zerfällt. Dadurch wird (analog dem System  $^{90/86}\text{Y}$ ) eine Kopplung der Therapie mit der quantitativen Diagnostik mittels PET ermöglicht.

In Therapie und Diagnostik bereits angewandte Chelat-Biomolekülsysteme sind z.B. Octreoscan<sup>®</sup> und DOTATOC (s. Abb.1). Diese bestehen aus dem Rezeptorliganden Octreotid, einem synthetischen Somatostatin-Analogen (SST), das aufgrund seiner hohen Affinität zu SST-Rezeptoren speziell bei endokrinen Tumoren verwendet wird, und den bereits etablierten Chelatliganden DOTA (DOTATOC) und DTPA (Octreoscan<sup>®</sup>) zur koordinativen Bindung des Radionuklids<sup>[1]</sup>.

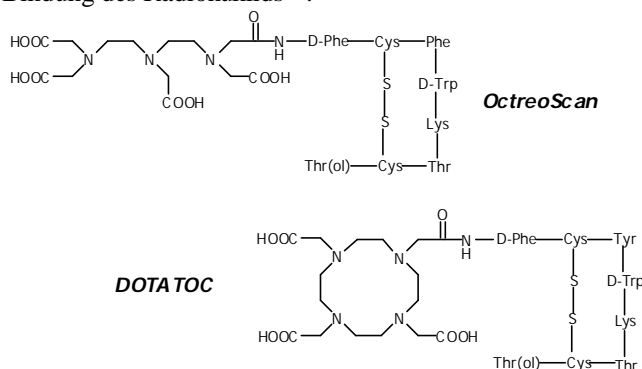


Abb.1: Beispiele angewandter Octreotid-Radiopharmaka

Aufgrund der geringen Elektronen-Energie des  $^{140}\text{Nd}$  kann ein therapeutischer Effekt nur erzielt werden, wenn das Metallnuklid in der Tumorzelle selbst, im Idealfall in ihrem Zellkern deponiert werden kann. Eine Ankopplung durch den Rezeptorliganden an die Tumorzellmembran alleine ist für das  $^{140}\text{Nd}$  ineffektiv. Folglich muß das  $^{140}\text{Nd}$  nach erfolgter Rezeptorkopplung des Peptides in die Tumorzelle internalisiert und danach in die Nähe des Zellkerns transportiert werden.

Mit dieser Arbeit soll die Molekülstruktur der in Abbildung 1 gezeigten Octreotid-Derivate um eine zellkernaffine Komponente erweitert werden.

Nukleobasen wie Adenin oder Guanin erscheinen hierfür geeignet. Diese sollen, eingebaut in das Chelat-Biomolekülsystem, nach erfolgter Rezeptorkopplung und Internalisierung der  $^{140}\text{Nd}$ -Verbindung in das Cytosol, den Transport des  $^{140}\text{Nd}$  in den Zellkern der Tumorzelle ermöglichen. Eine mögliche Struktur solcher trifunktionalisierter Verbindungen ist in Abbildung 2 dargestellt.

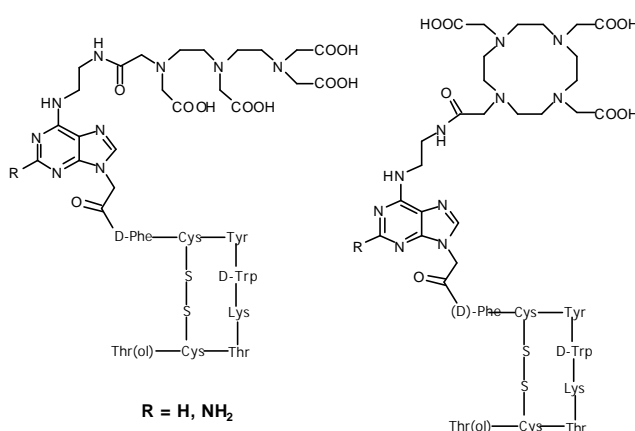


Abb. 2: Trifunktionalisierte Metall-Chelat-Peptid-Systeme

**Synthese:** In einer dreistufigen Synthese (Abb. 3) mussten zunächst Linker für die Ankopplung von Chelatligand in 6- und Rezeptorligand in 9-Position am Purinsystem eingeführt werden. Hierzu wurden Adenin- und Guaninderivate in 6-Position mit Boc-geschütztem Ethylendiamin umgesetzt und anschließend mit Bromessigsäurebenzylester in 9-Position N-alkyliert. Die Aufreinigung der Produkte erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel mit (Ethylacetat/n-Hexan 95:5), (Ethylacetat/ $\text{CH}_3\text{OH}$  90:10) und Ethylacetat/ Acetonitril 85:15).

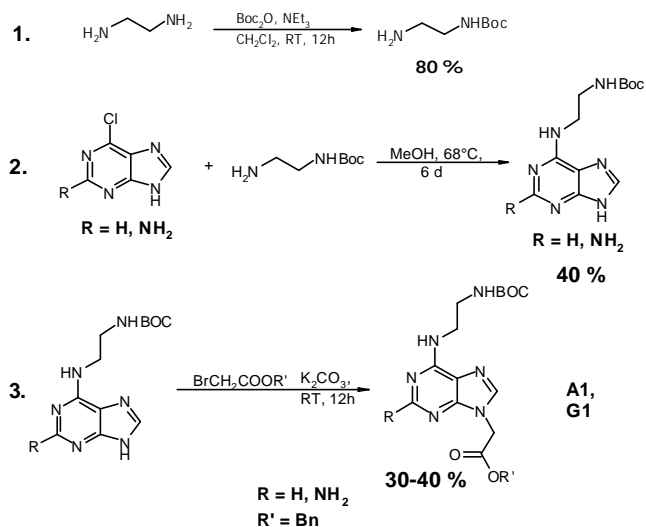


Abb. 3: Synthese der Purinvorläufer zur anschließenden Kopplung von Rezeptor- und Chelatligand

Nach selektiver Entfernung der Boc- und Bn-Schutzgruppen an **A1** und **G1** erfolgen weitere Umsetzungen zur Konjugation mit DOTA und DTPA sowie zur Einführung eines Rezeptoraffinen Peptidliganden.

[1] A. Otte et al., *Eur. J. Nuc. Med.* **1997**, 24, 792-795.