

SYNTHESE VON *CLOSO*-BORAN-KONJUGIERTEN TYR³-OCTREOTAT-DERIVATEN

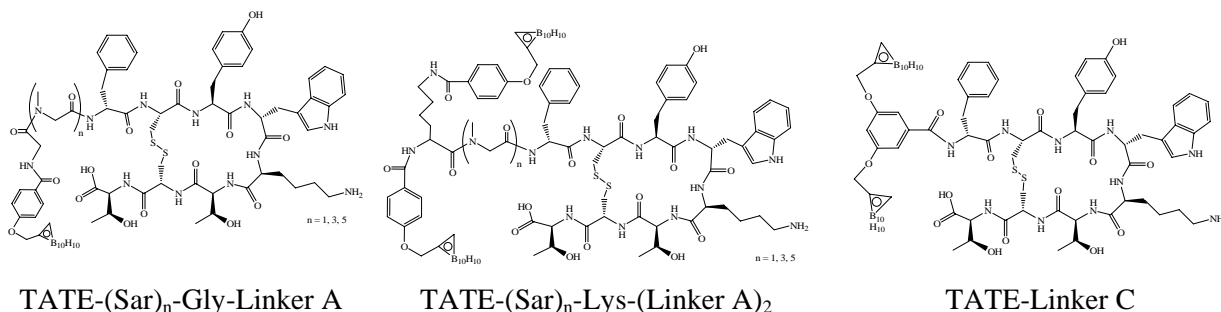
T. Betzel, T. Heß, F. Rösch

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg–Universität, Fritz Strassmann-Weg 2, 55128 Mainz

Einleitung: In der Bor-Neutronen-Einfang-Therapie (BNCT) wird ein mit ¹⁰B angereichertes Pharmakon in der betreffenden Tumorzelle angereichert und anschließend mit Neutronen bestrahlt. Durch die einsetzende Kernreaktion des ¹⁰B wird durch die entstehenden ionisierenden Strahlen die selektive zellschädigende Wirkung ausgelöst¹. Da bei vielen Tumoren bestimmte Rezeptoren überexprimiert werden, kann man geeignete, hochaffine Verbindungen als Tumor-Targeting-Vektoren (TTV) für den entsprechenden Rezeptor nutzen. Durch Kopplung der TTV mit einem Borcluster kann eine Anreicherung des ¹⁰B im erkrankten Gewebe erreicht werden.

Es wurden verschiedene *closo*-Boran-konjugierte Tyr³-Octreotat-Derivate synthetisiert, wobei das *closo*-Borancluster über ein geeignetes Linkermolekül an das Tyr³-Octreotat (TATE) als TTV gekoppelt wurde. Desweiteren wurde durch die Einführung eines Spacers verschiedener Länge der Abstand von dem carboranylierten Linker und dem TATE variiert, um so eine Erhöhung der Affinität zum Rezeptor zu erzielen².

Experimentelles: Zunächst wurde das TATE mit Hilfe der Merrifield-Festphasensynthese aus den Aminosäuren aufgebaut. Parallel dazu wurden zwei verschiedene carboranylierte Linkermoleküle, die 4-O-Methylencarboranyl-benzoesäure (Linker A) und die 3,5-Bis-(O-methylencarboranyl)-benzoesäure (Linker C), synthetisiert. Schließlich wurden die dargestellten Linkermoleküle mit dem TATE auf der festen Phase umgesetzt, abgespalten und mit Hilfe semipräparativer HPLC aufgereinigt. Das synthetisierte TATE wurde zudem mit einem Spacer variabler Länge weiter umgesetzt. So wurden Derivate mit $n = 1, 3$ und 5 Sarcosineinheiten sukzessive an dem TATE gekoppelt und jeweils im finalen Reaktionsschritt mit Glycin verknüpft. An die freie Aminogruppe des Glycins erfolgte die Kopplung mit dem Linker A. In einer zweiten Versuchsreihe wurde die letzte Aminosäure des Spacers durch Lysin ersetzt, welche zwei freie Aminogruppen trägt. So konnten jeweils zwei Äquivalente des Linkers pro TATE-Derivat eingeführt werden. Alle Verbindungen wurden auch hier mittels semipräparativer HPLC aufgereinigt.



Ergebnisse: Die Gesamtausbeuten der Linkermoleküle betragen 43 % (Linker A) bzw. 28 % (Linker C). Die Gesamtausbeute für die Kopplung von Linker A an das TATE betrug 36 %, wobei die Umsetzung mit dem Linker C mit 9 % Ausbeute verlief. Die Verbindungen der Struktur TATE-(Sar)_n-Gly-Linker A (mit $n = 1, 3, 5$) wurden mit 21 %, ($n = 1$), 22 % ($n = 3$) und 18 % ($n = 5$) Ausbeute erhalten. Auf Grund der anspruchsvollen Sterik sanken die Ausbeuten für die TATE-(Sar)_n-Lys-(Linker A)₂-Struktur (mit $n = 1, 3, 5$) auf 4 % ($n = 1$) und 3 % ($n = 3$), wobei die Darstellung der Verbindung mit $n = 5$ nicht mehr rein in entsprechender Ausbeute gelang.

Im Anschluss an diese Arbeit wurden durch externe Partner (Prof. J.C. Reubi, Division of Cell Biology and Experimental Cancer Research Institute of Pathology, University of Bern) die Affinitäten der

erhaltenen Verbindungen zu diversen hsstr-Subtypen *in vitro* bestimmt. Besonders die Verbindung der Struktur TATE-(Sar)₅-Gly-Linker A erwies sich mit einer Affinität im niedrigen nanomolaren Bereich als äußerst viel versprechend. Desweiteren konnte die Affinitätsstudie das Spacerkonzept bestätigen, da die Affinität mit steigender Spacerlänge zunahm. Im Idealfall können diese Verbindungen die Eignung für die BNCT bestätigen.

Referenzen

- ¹ C.H. Hsieh, H.M.Liu, J.J. Hwang, H.E. Wang, J.J. Kai; Appl Rad Isot, **2006**, *64* (3), p. 306 – 314
- ² D. Storch, J.S. Schmitt, C. Waldherr, J. Chen, E. Tóth, A.E. Merbach, J.C. Reubi, H.R. Mäcke; COST D18 workshop, Athens, **2004**