

Synthese eines Adenin-DOTA-Systems und Markierung mit dem therapeutischen Nuklid ^{90}Y

T. August, R. Schirmacher, F. Rösch
Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Fritz-Straßmann-Weg 2, 55128 Mainz

Somatostatinanaloga wie der Somatostatin-Rezeptor-Agonist Octreotid sind Substanzen zur Therapie gastrointestinaler neuroendokriner Tumore. Radioaktiv markierte Somatostatinanaloga eröffnen darüber hinaus die Möglichkeit, Somatostatinrezeptor-tragende Tumore selektiv zu bestrahlen, wenn ein therapeutisches Radioisotop an den hochaffinen Rezeptoragonisten gekoppelt wird. Beispiele hierfür sind das DOTATOC und Octreoscan[®][1,2]. Verschiedene Derivate des Octreotids unterscheiden sich in ihrer Pharmakokinetik und Internalisierung, was für die Therapie des Tumors und die Schädigung benachbarter Gewebe entscheidend ist. Ebenso sind die Wahl von Radioisotop und Chelatligand hinsichtlich der kernphysikalischen Daten und Komplexstabilität von zentraler Bedeutung für das Auftreten unerwünschter Strahlenschädigungen am Patienten.

Eine vielversprechende Alternative zu etablierten therapeutischen β^- -Emittern (wie z.B. ^{90}Y) sind Augerelektronen-Emitter wie das ^{140}Nd . Aufgrund der geringen Elektronen-Energie des ^{140}Nd von 6 keV kann ein therapeutischer Effekt jedoch 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, wie im Falle von DOTATOC und Octreoscan[®] mit dem diagnostischen Isotop ^{111}In bzw. dem therapeutischen β^- -Emitter ^{90}Y , für das ^{140}Nd uneffektiv. Folglich muß das ^{140}Nd nach erfolgter Rezeptorkopplung in die Tumorzelle internalisiert werden. Eine Erweiterung bestehender Metall-Chelat-Biomolekülsysteme um eine zellkernaffine Komponente ist somit notwendig. An anderer Stelle wurde bereits ein Vorläufer, bestehend aus einer Adenineinheit, gekoppelt an einen macrocyclischen Liganden beschrieben, der über einen Linker in 9-Position am Purinderivat direkt an den gewünschten Rezeptorliganden gekoppelt werden kann^[3].

Vor diesem Hintergrund ist es auch von Interesse, ein Bi-Konjugat aus Adenin und makrocyclischem Ligand ohne angekoppeltes Peptid zu synthetisieren. Anhand einer solcher Verbindungen soll später untersucht werden, welchen Effekt diese in einem Zellversuch hinsichtlich der Komplexstabilität und Zellkernaffinität ohne Rezeptor-liganden aufzeigen.

Synthese: Zur Synthesepaltung ist es notwendig, eine geeignete Schutzgruppe für die 9-Position am Purin zu finden, die sich in der finalen Synthesestufe gemeinsam mit den tert.-Butyl-Schutzgruppen des Liganden unter aciden Bedingungen abspalten lassen. Hierfür erwies sich die Tetrahydropyranyl-Schutzgruppe als geeignet.

In einer vierstufigen Synthese (Abb. 1) wurde 6-Chlorpurin mit 2,3-Dihydropyran (THP) selektiv in 9-Position N-alkyliert und anschließend mit Ethylendiamin an der 6-Chlorposition substituiert. Nach Kopplung des

resultierenden Kopplungsvorläufers VL2 an Tris-tBu-DOTA resultierte die gewünschte Zielverbindung AD1 durch Behandlung mit TFA unter gleichzeitiger tBu- und THP-Entschützung.

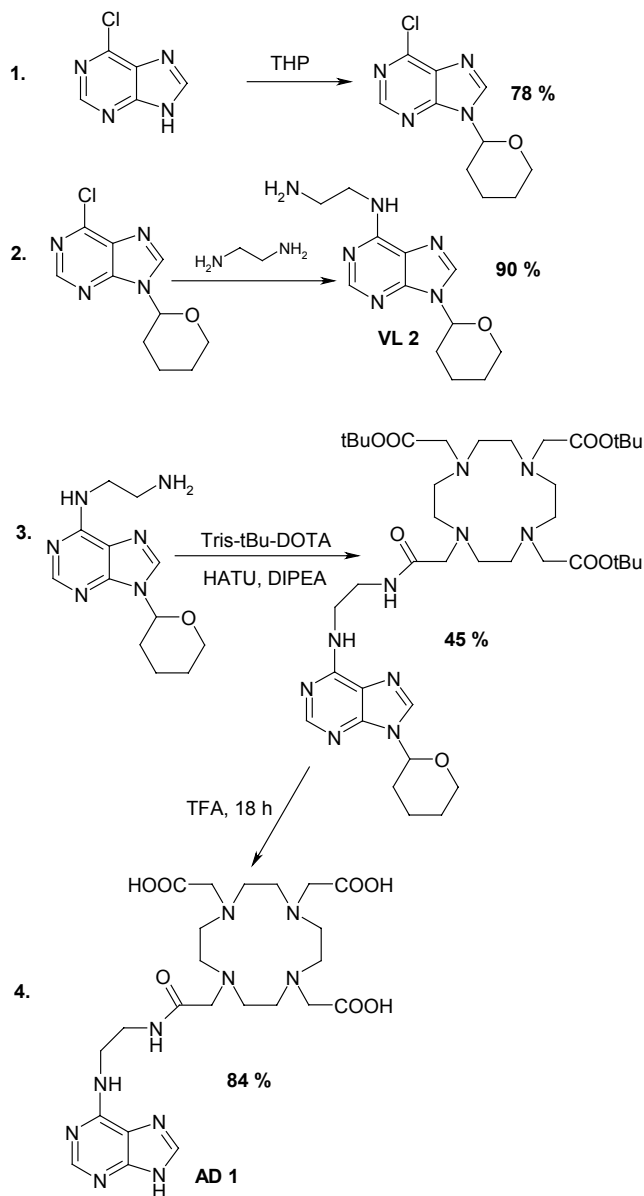


Abb. 1: Syntheschema von Adenin-DOTA

Erste Markierungsversuche mit dem therapeutischen β^- -Emitter ^{90}Y sind in Arbeit, Markierungen mit dem Augerelektronen-Emitter ^{140}Nd sind bereits in der Planung.

Literatur:

- [1] A. Heppeler et al., *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1974-1981.
- [2] A. Kurtaran et al., *J. Nucl. Med.* **1998**, *39*, 1907-1909.
- [3] T. August et al., *ibid.*