

# Synthese und $^{18}\text{F}$ -Markierung von glucosekonjugierten $\text{O}^6$ -Heteroarylmethyl-Guanin-Derivaten zur Visualisierung des $\text{O}^6$ -Methylguanin-DNA-methyltransferase-Status *in vivo*

U. Mühlhausen, R. Schirmmacher, F. Rösch

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

**Einleitung:** Bestimmte Tumorarten produzieren ein Enzym, das die Therapie mit alkylierenden bzw. chloralkylierenden Chemotherapeutika erschwert. Die Wirkung dieser Cytostatika beruht auf einer Blockierung der Replikation der Tumor-DNA durch Alkylierung von Guanin (Thymin), die im günstigsten Fall einen Rückgang des Tumorwachstums zur Folge hat. Das Enzym  $\text{O}^6$ -Methylguanin-DNA-methyltransferase (MGMT) ist in der Lage, diese Blockierung der DNA effektiv rückgängig zu machen. Als Folge dieses Reparaturschrittes sind die Tumorzellen wieder in der Lage sich zu vermehren. Schon seit einiger Zeit ist bekannt, dass MGMT eine hohe Affinität zu bestimmten  $\text{O}^6$ -substituierten Guaninen aufweist. Unter diesen weisen das  $\text{O}^6$ -5-Bromothénylguanin ( $\text{IC}_{50} = 0,005 \mu\text{M}$ ) und das  $\text{O}^6$ -Benzylguanin ( $\text{IC}_{50} = 0,62 \mu\text{M}$ ) die höchsten Affinitäten auf [1]. Durch Synthese eines geeigneten radioaktiv markierten Substrates könnte eine MGMT-Statusbestimmung des Tumorgewebes und damit eine Therapieempfehlung hinsichtlich der Anwendbarkeit der oben genannten Therapeutika möglich werden [2,3].

**Zielstellung:** In der Hoffnung, die Aufnahmegeschwindigkeit der MGMT-Substrate in das Tumorgewebe zu erhöhen, wird das  $\text{O}^6$ -substituierte Guanin in 9-Position über einen Alkylspacer mit einer  $\beta$ -Glucoseeinheit konjugiert. Die Konjugate werden mit einer Spacerlänge von acht Kohlenstoffatomen synthetisiert [4]. Das im ersten Schritt synthetisierte Trimethylammoniumsalz des Guanins [5] ist die Ausgangsverbindung der  $\text{O}^6$ -derivatisierten Guanine als einen der Bausteine der Guanin-Glucose-Konjugate:

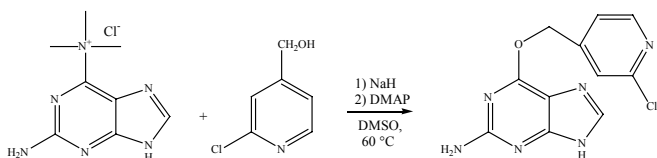


Abb. 1: Beispiel für ein  $\text{O}^6$ -Pyridinylguanin

Sowohl das durch Umsetzung mit (2-Chlorpyridin-4-yl)methanol erhaltene 2-Amino-6-(2-chlor-pyridin-4-ylmethoxy)-9H-purin (2-CPG / Abb. 1) als auch 2-Amino-6-(6-chlor-pyridin-3-ylmethoxy)-9H-purin (6-CPG) und die jeweils analogen Fluorverbindungen konnten mit dem  $\text{C}_8$ -Bromalkylglucosid zum gewünschten Konjugat gekoppelt werden (Abb. 2).

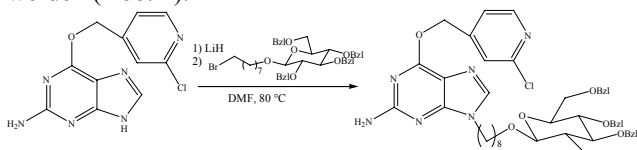


Abb. 2: Beispiel für eine Kopplung zum  $\text{C}_8$ -Konjugat

Die gewünschten Markierungsvorläufer zur  $^{18}\text{F}$ -Fluorierung waren somit synthetisiert, während bei den Fluorverbindungen noch eine Entschützung der Hydroxylgruppen an

der Glucoseeinheit erfolgen musste. Diese konnte im Fall von 2-Amino-6-(2-fluor-pyridin-4-ylmethoxy)-9-(octyl-b-D-glucopyranosid)-purin erfolgreich durchgeführt werden.

Die radioaktiven  $^{18}\text{F}$ -Fluorierungen wurden mit beiden chlorhaltigen Markierungsvorläufern (6-CPGG, 2-CPGG) durchgeführt. Es wurden die radiochemischen Ausbeuten abhängig von Lösungsmittel, Temperatur (Abb. 3) und Präkursorkonzentration untersucht und im Anschluss eine Entschützung der Glucosehydroxylgruppen vorgenommen. Das gewünschte Produkt wurde mittels HPLC in hoher radiochemischer Reinheit ( $> 99 \%$ ) isoliert, mit einer mittleren Gesamt-RCA von etwa  $5 \%$  [6].

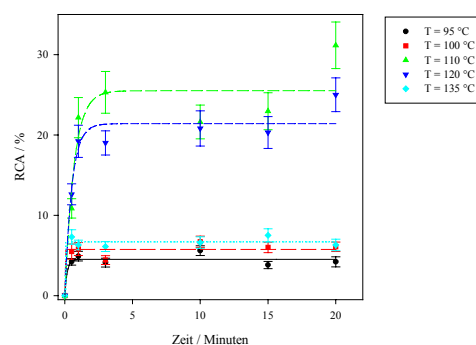


Abb. 3: Abhängigkeit der RCA bei der  $^{18}\text{F}$ -Fluorierung von 6-CPGG von der Temperatur

## Ausblick:

- Wegen der schlechten radiochemischen Ausbeuten bei der  $^{18}\text{F}$ -Fluorierung Versuch der Radioiodierung von glucosekonjugiertem  $\text{O}^6$ -Thénylguanin
- Darstellung des  $\text{O}^6$ -5-Iodothénylguanin- $\text{C}_8$ -glucosekonjugats als kaltem Standard und des Markierungsvorläufers
- *in vitro*-Evaluierung der nicht radioaktiven Iod-Derivate

- [1] R. S. McElhinney et al., J. Med. Chem.; **41**, 5265-5271 (1998)
- [2] R. Schirmmacher et al., Appl. Rad. and Isot.; **56**, 511-517 (2002)
- [3] G. Vaidyanathan et al., Bioconjugate Chem; **11**, 868-875 (2000)
- [4] J. Reinhard et al., J. Med. Chem; **44**, 4050-4061 (2001)
- [5] R. Schirmmacher et al., Synthesis; **4**, 538-542 (2002)
- [6] R. Schirmmacher et al., Tetrahedron Letters; **43**, 6301-6304 (2002)