

Synthese neuer MGMT-Inhibitoren, ihrer glucosekonjugierten Analoga und der Markierungsvorläufer zur Radioiodierung

U. Mühlhausen¹, R. Schirmmacher¹, B. Kaina², F. Rösch¹

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

2) Institut für Toxikologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Obere Zahlbacher Str. 67, 55131 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 O⁶-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 O⁶-substituierten Guaninen aufweist. Unter diesen weisen das O⁶-5-Bromothienylguanin (IC₅₀ = 0,005 µM) und das O⁶-Benzylguanin (IC₅₀ = 0,62 µM) die höchsten Affinitäten auf [1]. Durch Konjugation dieser Inhibitoren mit einer Glucoseeinheit soll eine selektivere Aufnahme dieser Verbindungen in Tumorzellen gegenüber gesunden Zellen ermöglicht werden und so die möglichen Nebenwirkungen minimiert werden [2]. Mit einem geeigneten radioaktiv markierten Substrat kann dieses Konzept des besseren Tumor-Targetings und auch die Anreicherung im Tumorgewebe überprüft werden.

Zielstellung: In der Hoffnung, die Aufnahmegeschwindigkeit der MGMT-Substrate in das Tumorgewebe zu erhöhen, wird das O⁶-substituierte Guanin in 9-Position über einen Alkylspacer mit einer β-Glucoseeinheit konjugiert. Die Konjugate werden mit einer Spacerlänge von acht Kohlenstoffatomen synthetisiert [2]. Das im ersten Schritt synthetisierte Trimethylammoniumsalz des Guanins [3] ist die Ausgangsverbindung der O⁶-derivatisierten Guanine als einer der Bausteine der Guanin-Glucose-Konjugate:

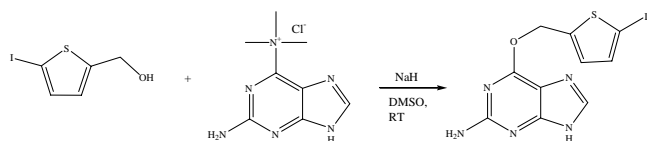


Abb. 1: Synthese von O⁶-5-Iodothienylguanin (ITG)

Sowohl das durch Umsetzung mit 5-Iodothienylalkohol erhaltene 2-Amino-6-(5-iodothienyl)-9H-purin (ITG / Abb. 1) als auch 2-Amino-6-(3-iodbenzyloxy)-9H-purin (IBG) konnten mit dem C₈-Bromalkylglucosid, das in einer 4-stufigen Synthese ausgehend von D-Glucose dargestellt wurde, zum gewünschten Konjugat gekoppelt und in einem nachfolgenden Schritt die OH-Gruppen der Glucoseeinheit entschützt werden (ITGG / Abb. 2). Die so erhaltenen Standardverbindungen ITGG und IBGG wurden von Kaina et al. bezüglich ihrer Affinität zur MGMT untersucht. Hierbei hatte ITGG einen IC₅₀-Wert von 0,8 µM und IBGG von 0,25 µM. Auch die entsprechenden nichtglycosylierten Analoga wurden evaluiert und wiesen IC₅₀-Werte von 0,75 µM (ITG) und 0,15 µM (IBG) auf.

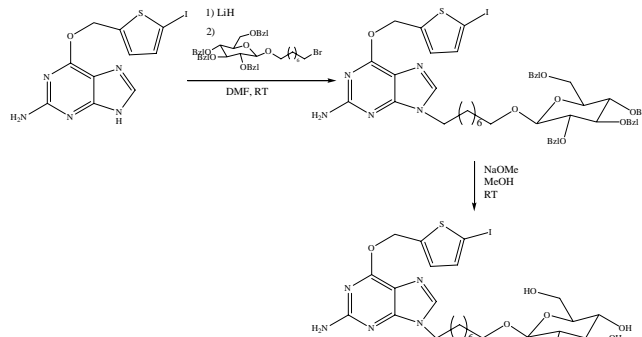


Abb. 2: Beispiel für eine Kopplung zum C₈-Konjugat

Um einen Vergleich der Aufnahmegeschwindigkeiten von nichtglycosylierten MGMT-Inhibitoren mit ihren glucosekonjugierten Analoga durchführen zu können, müssen auch die O⁶-Guaninderivate dargestellt und radioaktiv markiert werden. Für die Markierung ist eine Schützung des Guanins an N⁹ notwendig. Dies wurde sowohl für ITG als auch IBG mit Hilfe von TMSE durchgeführt [4] (ITGSi / Abb. 3).

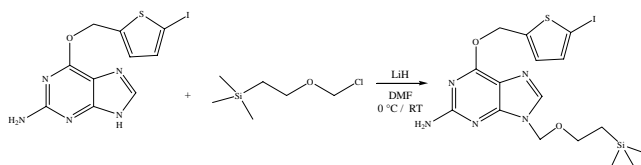


Abb. 3: Beispiel für eine Schützung des N⁹ am Guanin

Die Vorläufer zu einer Radioiodierung müssen eine geeignete Abgangsgruppe aufweisen. Hierfür wurden alle vier Verbindungen mit Hilfe von Hexabutyldistannan stanniiert [4], in Abb. 4 ist dies am Beispiel von ITGSi dargestellt.

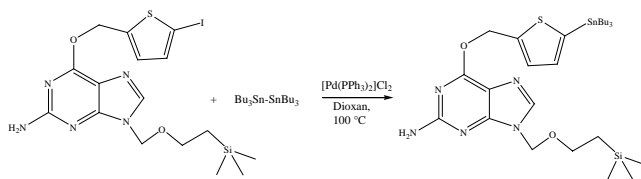


Abb. 4: Darstellung des Markierungsvorläufers SnTGSi

Ausblick:

- Radioiodierung der erfolgreich dargestellten Markierungsvorläufer SnTGSi, SnTGG, SnBGSi und SnBGG
- Durchführung von Aufnahmestudien mit den radioiodierten Verbindungen zur Validierung des Konzeptes des besseren Tumor-Targetings durch Glucosekonjugation

- [1] R. S. McElhinney et al., J. Med. Chem.; **41**, 5265-5271 (1998)
 [2] J. Reinhardt et al., J. Med. Chem.; **44**, 4050-4061 (2001)
 [3] R. Schirmmacher et al., Synthesis; **4**, 538-542 (2002)
 [4] G. Vaidyanathan et al., Bioconjugate Chem; **11**, 868-875 (2000)