

# Synthese von Tetra-DOTA-Somatostatinderivaten Endoradiotherapie mit Ac-225

M. Meckel<sup>1</sup>, M. Miederer<sup>2</sup>, F. Rösch<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, D-55128 Mainz

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Mainz, D-55131 Mainz

**Einleitung:** Der Einsatz von DOTA-konjugierten Peptiden, markiert mit Metallnukliden stellt eine weitverbreitete Methode in der Nuklearmedizin dar<sup>[4]</sup>. Solche Verbindungen wie das DOTA-TOC können zum Einen in der Diagnostik von neuroendokrinen Tumorerkrankungen mit <sup>68</sup>Ga markiert werden und zum Anderen als Endoradiotherapeutikum mit einem Therapienuklid beladen werden. Verbindungen wie das <sup>90</sup>Y-DOTA-TOC und das <sup>177</sup>Lu-DOTA-TOC sind bereits etabliert<sup>[3]</sup>. Als vielversprechender Ansatz zeigte sich die Einführung des  $\alpha$ -Strahlers <sup>225</sup>Ac. <sup>225</sup>Ac besitzt aufgrund der Ionenstrahlen einen sehr hohen linearen Energietransfer, wodurch ein höheres Therapiepotential besteht<sup>[2]</sup>.

Ziel dieser Arbeit ist die Synthese eines Tyr<sup>3</sup>-Octreotid-Derivats (TATE-Derivat), welches den Bedürfnissen der <sup>225</sup>Ac-Markierung angepasst ist. Um die Markierungsausbeute und die spezifische Aktivität zu erhöhen sollte das Peptid vier Chelatoren tragen. Hierbei ist ein geeigneter Linker essentiell. Zusätzlich muss zwischen dem Linker und dem Tyr<sup>3</sup>-Octreotat ein Spacer als Abstandhalter eingefügt werden, um weiterhin eine gute Rezeptoraffinität zu gewährleisten<sup>[1]</sup>.

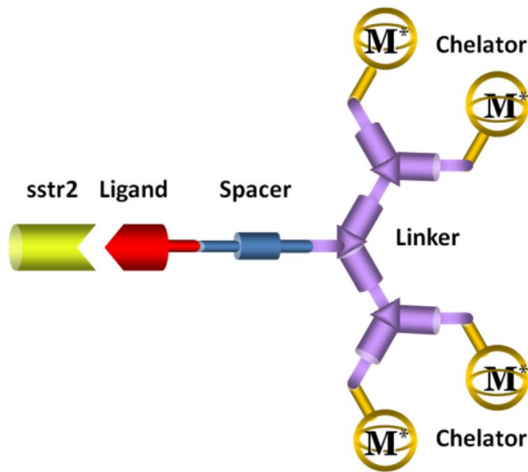


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Zielstrukturen.

**Experimentelles:** Die Darstellung der Derivate erfolgte nach gängiger Fmoc-Strategie an einer Festphase (Harz). Nach erfolgter Synthese des Tyr<sup>3</sup>-Octreotats wurden drei verschiedene Spacereinheiten eingefügt. Als Linkermolekül wurden drei Einheiten der Aminosäure Lysin hintereinander geschaltet, verlängert durch einen kurzen 6-Ahx-Spacer. Nach dem Abspalten vom Harz wurden die Derivate durch HPLC aufgereinigt und massenspektrometrisch durch MALDI-TOF charakterisiert.

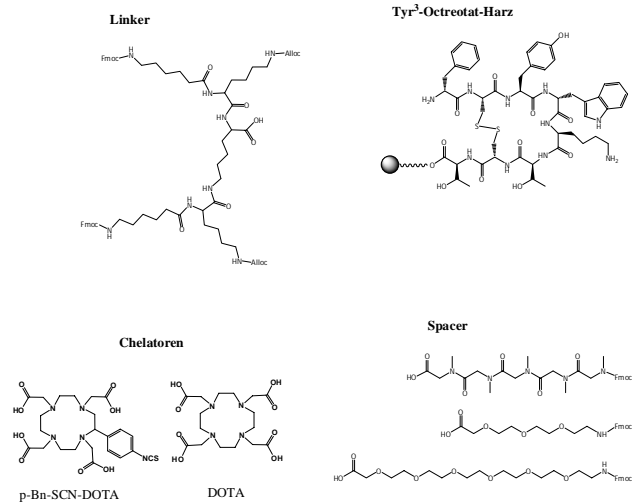


Abbildung 2: Bausteine aus denen durch Kombination acht verschiedenen DOTA-TATE-Derivate dargestellt werden sollte.

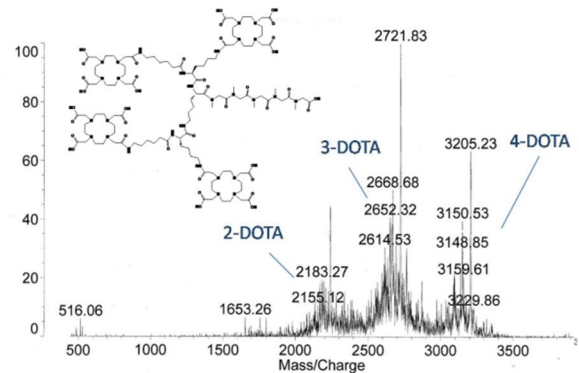


Abbildung 3: MALDI-TOF eines Linker-Spacer-Konjugats mit 2, 3 und 4 DOTA-Addukten.

**Ergebnisse:** Es konnte gezeigt werden, dass der Linker geeignet ist vier DOTA-Chelatoren zu tragen. Des Weiteren ist die Synthese der einzelnen Vorläufersubstanzen erfolgreich abgeschlossen. Die Evaluierung der Reaktionsbedingungen zur DOTA-Kupplung mit anschließendem Aufreinigungs- und Analyseschritt sind in Arbeit.

## Referenzen:

- [1] D. Storch, Dissertation, Universitätsspital Basel **2005**.
- [2] M. Miederer *et al.*, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60, **2008**, 1371-1382.
- [3] Fichner, J., Janecek A., *Bioconjugate Chem.* 14, **2003**, 3-17.
- [4] Luis M. *et al.*, *Bioconjugate Chem.* 19, **2008**, 391-4.