

# Synthese von $^{68}\text{Ga}$ -markierten Tropanderivaten zur Visualisierung von Dopamin-Reuptake-Transportern mittels PET

K. Stockhofe, M. Piel, F. Rösch, T.L. Ross

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 55128 Mainz, Germany

## Einleitung

Morbus Parkinson ist eine langsam fortschreitende neurodegenerative Erkrankung des Zentralnervensystems. Die typischen Symptome, wie Muskelsteife, Zittern, verlangsamte Bewegung, instabile Körperhaltung und Depression, resultieren aus einem Absterben von dopaminergen Neuronen in der *substantia nigra* und einer Abnahme des Botenstoffs Dopamin. Weltweit sind etwa 7-10 Mio. Menschen von dieser Krankheit betroffen.<sup>[1]</sup> Dopamin wird aus der Aminosäure *L*-Tyrosin gebildet. Diese wird hydroxyliert zum *L*-DOPA, welches dann zum Dopamin decarboxyliert wird. Das Dopamin wird dann auf ein Signal hin aus der präsynaptischen Nervenzelle ausgeschüttet und gelangt so in den synaptischen Spalt. Dort bindet es an den Dopaminrezeptor der Postsynapse und leitet auf diese Weise das Signal weiter. Anschließend löst sich die Bindung zwischen Dopamin und Rezeptor wieder. Der Neurotransmitter kann nun abgebaut werden oder von der präsynaptischen Nervenzelle über den Dopamintransporter (*reuptake*) wieder aufgenommen.

Um die Funktion und Integrität der Rezeptoren und Enzyme, die am dopaminergen System beteiligt sind, darzustellen, kann man sich der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bedienen. Speziell für die Parkinson-Diagnose gibt es im dopaminergen System verschiedene Angriffspunkte. Hier soll der Dopamin-Reuptake-Transporter (DAT) betrachtet werden. Dazu verwendet man radiomarkierte Kokain-Derivate, welche, ebenso wie das Kokain selbst, mit dem Dopamin um die Bindungsstelle am DAT konkurrieren. Ein niedriger Uptake bei einer PET-Messung mit einem solchen Radiotracer bedeutet in diesem Fall, dass viel Konkurrenz, also auch viel Dopamin vorhanden ist. Ein hoher Uptake hingegen kann auf eine verminderte Dopamin-Syntheserate hindeuten.

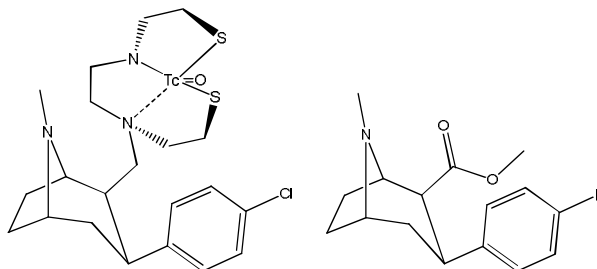


Abb 1:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markiertes TRODAT (links) und  $\beta$ -CIT (rechts).

Zwei der wohl bekanntesten Kokain-Derivate, die für das Neuroimaging genutzt werden sind das  $\beta$ -CIT und das TRODAT (siehe Abb. 1). In vorangegangenen Studien wurde in Mainz ein Ligand entwickelt, der selektiv an

den DAT bindet, das PR04.MZ (siehe Abb. 2). Dieser Tracer wurde für die PET durch Markierung mit  $^{11}\text{C}$  und  $^{18}\text{F}$  zugänglich gemacht.<sup>[2]</sup>

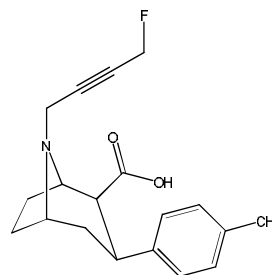


Abb. 2: Struktur des hochselektiven DAT-Liganden PR04.MZ.

## Ziel

Ziel der hier vorgestellten Arbeit ist es, PR04.MZ herzustellen und mit einem geeigneten Chelator zu koppeln und so für die Markierung mit  $^{68}\text{Ga}$  zugänglich zu machen, das als generatorproduziertes Nuklid dem  $^{18}\text{F}$  als zyklotronproduziertem Nuklid einige Vorteile bietet.

## Methoden

Die gewählte Syntheseroute entspricht der von P. Riß beschriebenen<sup>[3]</sup> und soll hier reproduziert und verbessert werden.

Neue lipophile und niedermolekulare Chelatorsysteme wurden eigens für diese Anwendung entwickelt und sind bislang noch nicht für mit  $^{68}\text{Ga}$  genutzt worden. Sie werden demzufolge zunächst dafür getestet. Die Anforderungen, die an diese Chelatoren gestellt werden (Lipophilie, Ladung im späteren Komplex, Molekulargewicht), waren für das Design ausschlaggebend. Sie enthalten alle eine freie Aminofunktion über die sie an die Säurefunktion des PR04.MZ gekoppelt werden.

## Ergebnisse und Ausblick

Die Synthese des PR04.MZ konnte mit kleinen Variationen erfolgreich aus der Literatur übernommen werden.

Erste  $^{68}\text{Ga}$ -Markierungstest mit neuen Chelatorsystemen zeigen vielversprechende Ergebnisse.

Die neuen Systeme werden zunächst auf Stabilität und Markierbarkeit getestet. Anschließend werden sie auf ihre Eignung als Radioliganden für die DAT Bildgebung mittels PET untersucht.

## References

- [1] H. Büeler, Pharm. Unserer Zeit, 2006, 3, 35.
- [2] Dissertation P.J. Riß, J. Gutenberg-Universität Mainz, 2008.
- [3] P.J. Riss., R. Himmerich, P. Schloss, Org. Biomol. Chem., 2009, 7.