

TRAP, ein ^{68}Ga -Chelator für die Synthese trimerer Radiopharmazeutika

Nils Engelbogen¹, Tobias L. Ross¹, Frank Rösch¹

¹Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, Germany

Im Jahr 2010 präsentierten Notni et. al einen Chelator, speziell für die Komplexierung von ^{68}Ga , mit einer Triazacyclononan-Ringstruktur und Phosphinsäure-Seitenarmen [1]. Dieses TRAP-Gerüst (*triazacyclononane phosphinic acids*) (Abb. 1) bietet gegenüber den üblichen Chelatoren wie DOTA und NOTA (Abb. 1) einige Vorteile:

Wie bereits von NOTA bekannt, passt das Ga^{3+} -Ion besonders gut in die TACN-Ringstruktur, die damit eine gute Basis für den Chelator liefert. Die Phosphinsäuren, die als Seitenarme dienen, ermöglichen zum einen, aufgrund ihrer höheren Acidität, eine Markierung bei niedrigen pH-Werten, und bieten zum anderen durch ihre Bifunktionalität eine Möglichkeit Targetvektoren zu koppeln, ohne die Koordination des Ga^{3+} -Ions zu stören [2].

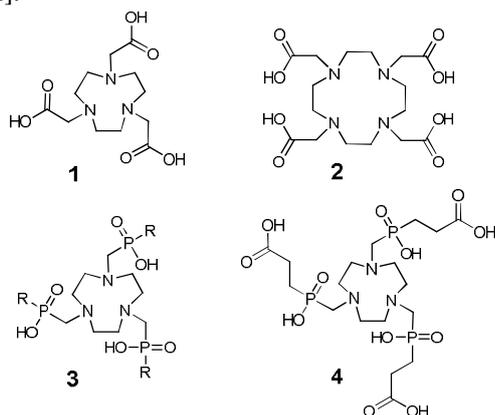


Abb. 1: NOTA (1), DOTA (2), TRAP (3), TRAP-Pr (4)

TRAP-Pr (TRAP-Propansäure) (Abb. 1) bietet an allen drei Seitenarmen die Möglichkeit einen Targetvektor zu koppeln, wodurch sich einfach Trimere herstellen lassen, was die Affinität zum Target erhöhen kann.

Genau dieser Chelator soll nun in Mainz für verschiedene Projekte genutzt werden. Hierzu ist es zunächst nötig einen Linker einzuführen, der an einem Ende ein Amin, für die Kopplung an den Chelator, und am anderen Ende eine passende funktionelle Gruppe für die Kopplung an den Targetvektor aufweist.

Die Synthese dieser TRAP-Linker-Konjugate enthält allerdings ein paar Hürden, die überwunden werden mussten. So gestaltet sich besonders die Isolation des gewünschten Produkts als besonders schwierig und kann durch die hohe Polarität der TRAP-Verbindungen nicht durch einfache chromatographische Methoden basierend auf Kieselgel gelöst werden. Aus diesem Grund wurde eine Filtrationsanlage angeschafft, die mit Hilfe von

Membranen, mit Porengrößen im molekularen Bereich, bereits in einem ersten Aufarbeitungsschritt, das gewünschte Produkt von vielen störenden Verbindungen isolieren kann.



Abb. 2: Amidkopplung eines Linkers an TRAP-Pr

Der abschließende Isolationsschritt verläuft mit Hilfe von präparativer HPLC. Hierbei hat sich die, kürzlich in Betrieb genommene, LC-MS als große Hilfe bei der Ermittlung geeigneter Trennbedingungen gezeigt.

In den nächsten Schritten sollen die synthetisierten TRAP-Linker-Konjugate mit geeigneten Targetvektoren gekoppelt und die Tracereigenschaften der daraus entstehenden Trimere untersucht werden. Des Weiteren sollen weitere TRAP-Linker-Konjugate synthetisiert werden, um weitere Targetvektoren nutzen zu können.

Danksagung: Ich möchte Dr. Johannes Notni danken, der mich während meiner Masterarbeit das erste Mal mit den TRAP-Chelatoren in Berührung gebracht hat.

Referenzen

- [1] J. Notni et al., Chem. Eur. J., 16, 7174-7185 (2010).
- [2] J. Notni et al., Chem. Eur. J., 17, 14718-14722 (2011).

Danksagung

Das Projekt wird durch den European Research Council unterstützt (ERC-2011-AdG 294856 LFI)