

Neue Folsäurekonjugate für die PET

J. Seemann, B. P. Waldron, F. Rösch, T. L. Ross

Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Germany

Thematik:

Der Folatrezeptor des Typs α repräsentiert eine ideale Zielstruktur für rezeptorbasiertes Targeting, da er von einer Vielzahl humaner Krebszelllinien sowie von entzündlichem Gewebe überexprimiert wird. Eine Reihe an Folaten wurde bereits für radiopharmazeutische Fragestellungen evaluiert und bestätigte wiederholt den erfolgreichen Ansatz dieses Rezeptor-Vektor-Systems [1,2]. Radiofolate für $^{67/68}\text{Ga}$ wurden zunächst mit offenkettigen Komplexbildnern (DTPA, DFO), später mit zyklischen Chelatoren (DOTA, NOTA) verknüpft [3,4].

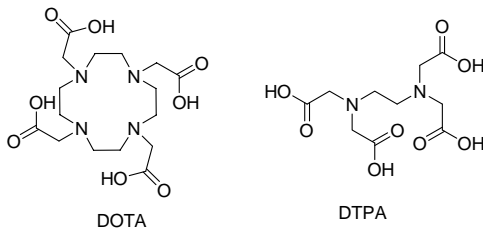


Abb. 1: bewährte Chelatoren

Im Gegensatz zu DOTA erlauben zyklische bifunktionelle Chelatoren (BFC), die auf der Struktur von 6-Amino-1,4-diazepin (AAZTA) basieren, eine Radiomarkierung bei niedrigeren Temperaturen und variableren pH-Werten. Diese Eigenschaft macht sie besonders für empfindliche Strukturen wie die Folsäure interessant.

Ziel:

Ziel dieses Projektes ist die Entwicklung neuer ^{68}Ga -Radiofolate für die PET unter Verwendung von AAZTA-basierten Strukturen. Diese sollen hocheffiziente Radiomarkierungen bei Raumtemperatur und variablen pH-Werten ermöglichen.

Methodik:

Selektiv geschützte Glutaminsäure wurde zunächst mit einem Azido-Spacer an der γ -Position funktionalisiert. Kopplung mit geschützter Pteroinsäure lieferte die korrespondierende γ -Azidofolsäure. Der BFC wurde mit einem Alkylspacer verknüpft [5] und ermöglichte somit die anschließende click-Reaktion unter Triazolbildung. Erste Markierungsversuche mit ^{68}Ga erfolgten bei Raumtemperatur in Acetatpuffer bei pH 3.7 und 4.7 über 10 min.

Ergebnisse:

Ein neues AAZTA-basiertes Folsäurederivat für die Markierung mit ^{68}Ga wurde erfolgreich synthetisiert.

Erste Markierungsversuche zeigen vielversprechende Ergebnisse im Vergleich zu DOTA-Derivaten. Folsäure ist ein idealer Targetingvektor, um den Folatrezeptor auf malignen Zellen und entzündlichen Geweben anzusteuern. Ein neues Derivat mit effizienten Radio-markierungsmerkmalen liegt zur *in vitro* und *in vivo* Evaluierung bereit.

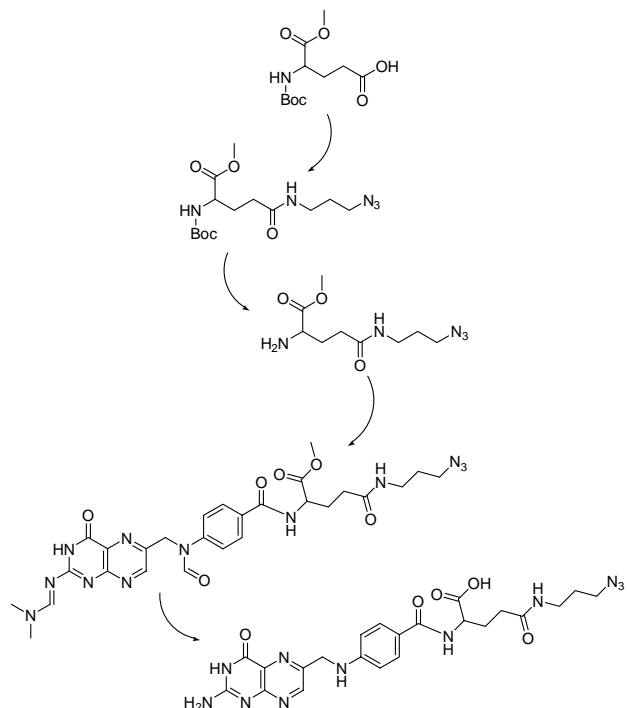


Abb. 2: Synthese der Folsäure mit Spacer

Acknowledgments:

Wir danken Merck&Cie Schaffhausen für die Bereitstellung geschützter Pteroinsäure.

Referenzen

- [1] C. Müller und R. Schibli, *J. Nucl. Med.* 2011, 52, 1
- [2] C. Ke C., *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2004, 56, 1143.
- [3] a) S. Wang, *Bioconj. Chem.* 1996, 7, 56.
b) C. J. Mathias, *Nucl. Med. Biol.* 1996, 26, 23.
- [4] a) M. Fani, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2011, 38, 108.
b) M. Fani, *Mol. Pharm.* 2012, 9, 1136.
- [5] B. P. Waldron, *Chem. Commun.* 2013, 49, 579.