

# Synthese von bifunktionellen DO2A-Derivaten zur multivalenten Kopplung von Targeting-Vektoren

C. Burchardt<sup>1</sup>, P. J. Riss<sup>2</sup>, J. A. Peters<sup>3</sup>, F. Rösch<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>The Wolfson Brain Imaging Center, Addenbrooke's Hospital, CB2 0QQ, United Kingdom

<sup>3</sup>Department of Biotechnology, Technische Universität Delft, 2628 BL Delft, Niederlande

**Einleitung:** Ein Trend in der radiopharmazeutischen Chemie ist das Verknüpfen eines bifunktionellen Chelators (BFC) mit mehreren Targeting-Vektoren. Dadurch wird die intramolekulare Konzentration an Targeting-Vektor pro Chelator erhöht, was sich in einer erhöhten Affinität zum Target auswirkt. [1] Das Prinzip einer Kopplung von zwei Targeting-Vektoren an einen BFC zu koppeln fand bereits Anwendung in Arbeiten der Arbeitsgruppe Rösch [2], allerdings war die Synthese der Derivate sehr aufwendig.

Ziel dieser Arbeit war es daher, vielseitig verwendbare, einfach zu synthetisierende Chelatoren für die multivalente Kopplung von Targeting-Vektoren herzustellen. Zu diesem Zweck wurden ein bis-NCS-DO2A-Derivat zur Kopplung an primäre Amine, sowie ein bis-maleimid-DO2A-Derivat zur Kopplung an Thiole, synthetisiert.

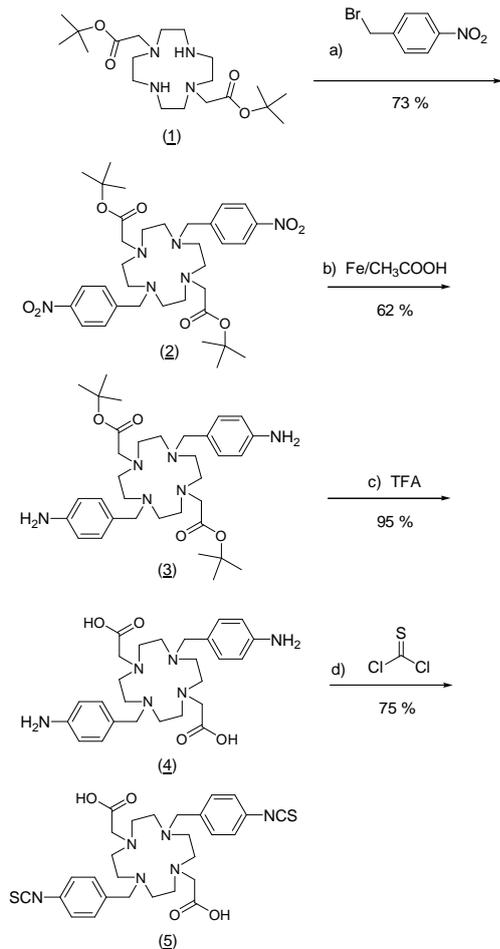


Abbildung 1. Syntheschema des kopplungsfähigen bis-NCS-Chelators **5**.

**Experimentelles:** Ausgehend von DO2A wurden die beiden verbleibenden Amidfunktionen mit *p*-Nitro-

benzylbromid in Acetonitril bei 65 °C alkyliert. Anschließend wurden die Nitrogruppen mittels Eisen/Essigsäure zum bis-*p*-Benzylamin **3** reduziert. Nach Abspaltung der *tert*-Butyl-Schutzgruppen mittels TFA, konnte das gewünschte Produkt **5** nach Umsetzung von **4** mit Thiophosgen erhalten werden.

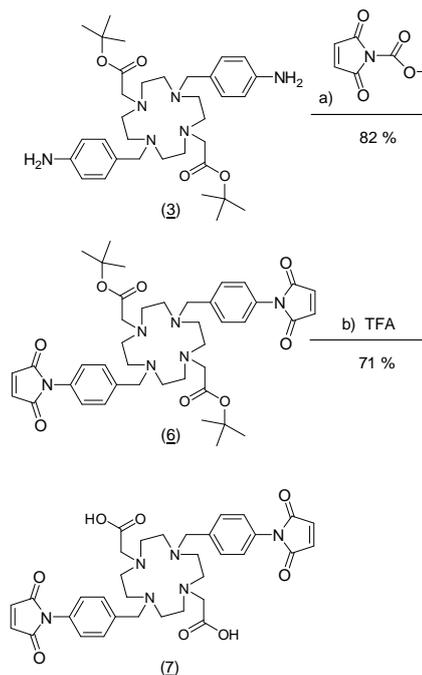


Abbildung 2. Syntheschema des kopplungsfähigen Maleimid-Chelators **7**.

Außerdem wurde ausgehend vom bis-*p*-Benzylamin **3** das bis-Maleimid-Derivat **6** hergestellt. Nach der Entschützung mit TFA konnte auch hier das gewünschte, kopplungsfähige Produkt erhalten werden.

**Ergebnisse:** Die Synthese der kopplungsfähigen Chelatoren gelang in guten Ausbeuten. Nun soll ihre Markierbarkeit mit <sup>68</sup>Ga getestet und die Stabilität der entstandenen Komplexe überprüft werden. Anschließend sollten durch Kopplung an Biomoleküle wie Glukosamin oder Cystein-haltige Peptide Markierungsvorläufer für die Anwendung als PET-Tracer hergestellt werden.

## Literatur:

[1] W. Liu et al.; Angew Chem Int Ed 48, (2009), 7346.

[2] C. Burchardt et al.; Bioorg Med Chem Lett, 19, (2009), 3498.

## Danksagung:

Diese Arbeit wurde unterstützt von der EU durch die COST Action D38.