

Synthese und Evaluierung von ^{68}Ga -markierten Folsäurederivaten

J. Seemann, C. Burchardt, F. Rösch, T. L. Roß

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

Einleitung: Folsäure (Abb. 1) ist auch unter dem Namen Vitamin B₉ bekannt und muss mit der Nahrung aufgenommen werden, da dem menschlichen Körper gewisse Schlüsselenzyme für die Biosynthese fehlen. Folsäure stellt einen wichtigen Faktor bei der *de novo* DNA-Synthese dar. Um Folsäure aus der Blutbahn in die Zelle zu transportieren bestehen zwei Möglichkeiten, der Folatrezeptor FR und der Folsäuretransporter (reduced folate carrier, RFC).

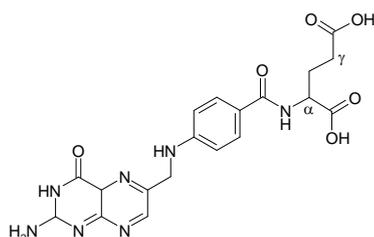


Abb. 1.: Struktur der Folsäure.

Auf gesunden Zellen wird der Folatrezeptor nicht signifikant exprimiert, während eine große Zahl an humanen Tumorzellen ihn überexprimieren, um ihren hohen Bedarf an Folsäure zu decken. In der Niere erfolgt mittels FR eine Rückresorption von Folsäure, um sie nicht in unnötigen Mengen auszuschleiden, wodurch man hier eine physiologische Expression des FR findet. Durch seine geringe Expression in gesundem Gewebe und Überexpression auf vielen Tumorzellen, stellt der FR ein ideales onkologisches Target zur Diagnose wie auch zur Therapie dar.

In der onkologischen molekularen Bildgebung sind Folate schon weitverbreitet [1]. Auch erste ^{18}F -Folate für die PET wurden in den letzten Jahren entwickelt [2,3]. Bislang zeigen sie aber alle noch gewisse Defizite.

Ziel dieser Arbeit ist es, verschiedene ^{68}Ga -markierte Folsäurederivate für die PET zu entwickeln und sie mit Hilfe von *in vivo* μ -PET Studien zu evaluieren.

Die Synthese der Tracer soll mittels einer click-Reaktion durchgeführt werden. Diese Reaktion vom Typ einer Kupfer(I)-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition erlaubt eine regiospezifische Kopplung von Aziden und Alkinen zu 1,4-Triazolen. Zudem sind die Umsetzungen orthogonal zu den meisten anderen funktionellen Gruppen und können ohne Schutzgruppenchemie durchgeführt werden. Der Katalysator ermöglicht überdies schnelle und fast quantitative Umsetzungen unter sehr milden Bedingungen [4].

Experimentelles: Zunächst wurden verschiedene Spacer als Bindeglied zwischen Folsäure und dem bifunktionellen Chelator DO2A (Abb. 2) synthetisiert. Die Wahl fiel einerseits auf einen aliphatischen Hexinspacer, der mit einer click-Reaktion an die Folsäure angefügt werden kann. Andererseits wurde ein Triethylglykolspacer [4] synthetisiert (Abb. 3), der mittels Amidbindung ein Derivat des DO2A mit Folsäure verknüpft.

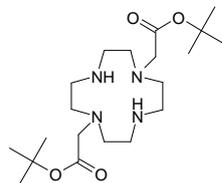


Abb. 2.: Struktur des Chelators DO2A (Boc-geschützt).

Die Folsäure selbst wurde durch Anfügen eines Spacers mit Azidfunktion modifiziert und somit zur click-Reaktion befähigt.

Insbesondere soll auch der Einfluss von weiteren Spacer-variationen in Länge und Art auf Bindungseigenschaften und Pharmakokinetik der Radiofolate untersucht werden.

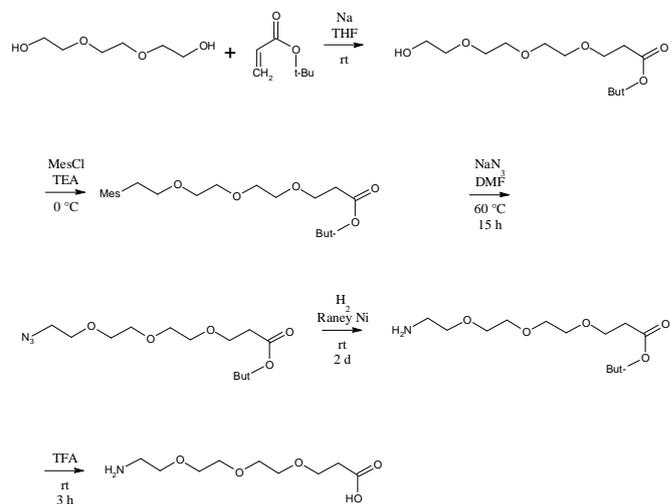


Abb. 3.: Synthese des Triethylglykolspacers.

Ergebnisse und Ausblick: Bisher konnten verschiedene Chelator- und Spacerbausteine erfolgreich synthetisiert werden. Nach Aufreinigung werden diese durch Verknüpfung mittels click-Reaktion bzw. Amidbindung an das entsprechende Azido-Folat gekoppelt.

Die so gewonnenen Vorläufermoleküle werden anschließend mit ^{68}Ga markiert. Verfügbare ^{68}Ga -Folate werden in *in vitro* Zellversuchen und *in vivo* μ -PET Studien evaluiert.

Literatur:

- [1] Ke C.Y. et al., *Nucl. Med. Biol.* **2003**, 30, 811.
- [2] Ross T. L. et al., *Bioconjugate Chem.* **2008**, 19, 2462.
- [3] Bettio A. et al., *J. Nucl. Med.* **2006**, 47, 6, 1153.
- [4] Ross T. L., *Curr. Radiopharm.* **2010**, 3, xxx.
- [5] Herzner H., Kunz H., *Carbohydrate Research* **2007**, 342, 541.

Danksagung:

Die Autoren danken der Merck Eprova AG für die Bereitstellung von Pteroinsäurederivaten.