

Synthese eines Myocard-affinen NOTA-Liganden für ^{68}Ga

V. Nagel¹, F. Rösch¹

¹Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, D-55128 Mainz, Deutschland

Einleitung: Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine der häufigsten Todesursachen in den Industriestaaten. Daher ist das myocardiale Perfusions Imaging (MPI) eine wichtige nicht-invasive Methode in der Diagnose. Bereits in klinischer Anwendung sind die SPECT-Tracer [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Sestamibi, [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tetrofosmin und der PET-Tracer [^{82}Rb]RbCl. Aufgrund der Vorteile der PET gegenüber der SPECT und den guten Eigenschaften und der hervorragenden Verfügbarkeit des PET-Nuklids ^{68}Ga , ist ein kardialer ^{68}Ga -Tracer erstrebenswert.

Mitochondrien, die Energiekraftwerke der Zellen, kommen verstärkt in Geweben mit hohem Energiebedarf – wie dem Herzen – vor. Vier Komplexe der Atmungskette liegen hier in der inneren Mitochondrienmembran. Komplex I, die NADH-Dehydrogenase ist das erste Enzym der mitochondrialen Komplexe (MC) und ein mögliches Target für einen MPI-Tracer. Insektizide wie Pyridaben oder Rotenon sind bekannte MC-I-Inhibitoren. ^{18}F -markierte Insektizide zeigten bereits hohe Affinitäten für das Enzym sowie eine hohe Aufnahme ins Herzgewebe.^[1] Ziel dieses Projektes ist die Entwicklung neuer ^{68}Ga -Insektizid-Tracer für das kardiale Imaging mittels PET.

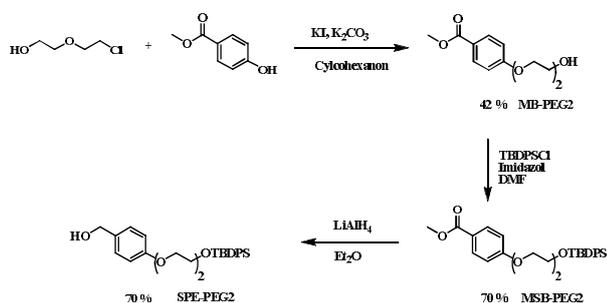


Abb. 1: Syntheseroute von 4-[2-(2-(*tert*-butyldiphenyl-siloxy)ethoxy)ethoxy]phenylethanol (SPE-PEG2).

Experimental: Zunächst wurde das Pyridaben Analogon Toluol-4-sulfonsäure 2-*tert*-butyl-4-chloro-5-[2-(2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)ethoxy)ethoxy]-benzyloxy-2*H*-pyridazin 3-on (OTs-P2OP) nach Mou^[2] synthetisiert, um dann mit NODAPA-(*tert*-Bu₃)-NH₂ umgesetzt zu werden.

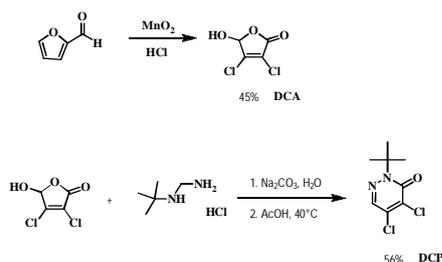


Abb. 2: Syntheseroute von 2-*tert*-butyl-4,5-dichloro-2*H*-pyridazin-3-on (DCP).

Da die Kupplung von DCP und SPE-PEG2 unter Bildung von Nebenprodukten ablief, konnten nur geringe Produktausbeuten erzielt werden. Zur Ausbeute-steigerung sind verschiedene Basen- und Lösungsmittel-systeme getestet worden.

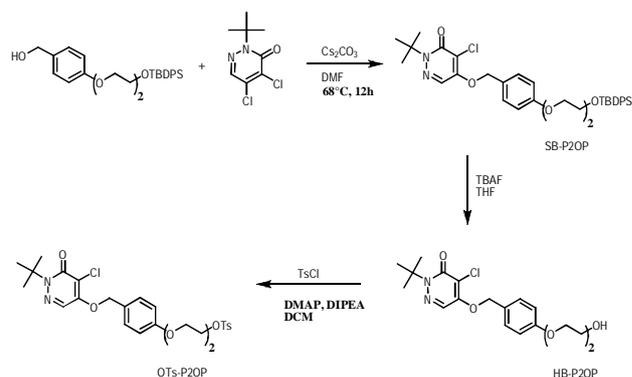


Abb. 3: Syntheseroute von OTs-P2OP.

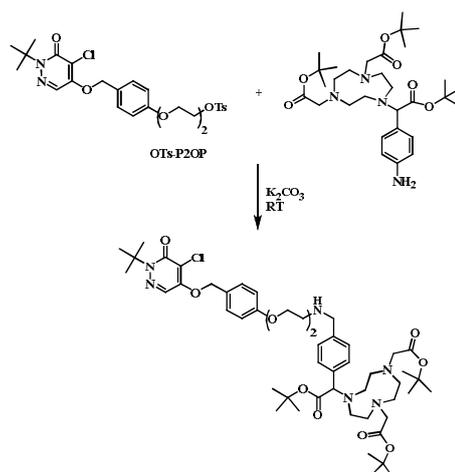


Abb. 4: Syntheseroute von NOTA-P2OP.

Die Umsetzung von NOTA und OTs-P2OP bei RT lieferte leider kein Produkt. Die Reaktionsführung bei 80°C über Nacht zeigte eine erfolgreiche Kupplungsreaktion, jedoch mit Abspaltung eines Teils des Moleküls.

Ergebnisse: DCP und SPE-PEG2 konnten erfolgreich synthetisiert werden. Die Reaktionsbedingungen bei der Umsetzung zu OTs-P2OP müssen weiterhin optimiert werden, um die Bildung von Nebenprodukten zu vermeiden. Eine Optimierung der Reaktionszeit und -temperatur sind ebenfalls bei der Kupplung von OTs-P2OP mit NODAPA-(*tert*-Bu₃)-NH₂ notwendig.

Literatur:

- [1] I. Madar *et al.*, *J. Nucl. Med.* 47, 1359 (2006).
- [2] T. Mou *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* 18, 1312 (2010).