

Synthese und Entwicklung von ^{68}Ga -markierten Pteroinsäure-basierten PET-Tracern

B. Kühle, T. L. Roß

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

Einleitung: Proliferierende Zellen sind auf die *de novo*-Synthese der Purinbasen angewiesen, um DNA-Synthese betreiben zu können. Die dazu nötigen C_1 -Bausteine werden im Körper von unterschiedlichen Derivaten der Folsäure geliefert. Während fast alle gesunden Zellen Folsäure mittels des „Reduced Folate Carrier“ aufnehmen, verschaffen sich viele Tumorarten einen Überlebensvorteil indem sie durch die übermäßige Expression des Folatrezeptors (FR) sehr viel Folsäure aufnehmen können. Der FR eignet sich daher als Target zur Visualisierung von Tumoren mittels PET.^[1]

Folsäure selbst besteht aus einem Pteridin, *p*-Aminobenzoensäure (gemeinsam die sogenannte Pteroinsäure), sowie *L*-Glutamat. Einige wenige Beispiele zeigen, dass auch mit Derivaten der Pteroinsäure bereits gute Affinitäten zum FR erreicht werden können.^[2,3] Da der Verzicht auf das Glutamat die Synthese eines Tracers stark vereinfachen würde, ist es Ziel dieser Arbeit, mit ^{68}Ga markierbare Derivate (unter Verwendung von DO3A als Chelator) der Pteroinsäure darzustellen und in *in vitro*- und *in vivo*- Experimenten ihre Eignung als PET-Tracer zu erproben. Zur Verknüpfung der Pteroinsäure mit dem Chelator wurde eine Ethyl- bzw. Triethylenglykol(TEG)-Einheit verwendet.

Experimentelles: Zur Synthese des DO3A-Ethylderivats wurde zunächst die Aminofunktion von 2-Aminoethanol mit Benzylchloroformiat geschützt. Anschließend konnte die Hydroxyfunktion mittels einer Appel-Reaktion bromiert werden. Aus direkten Kopplungsversuchen an DO3A konnte kein sauberes Produkt erhalten werden, allerdings konnte dieser geschützte Spacer als Mono-Addukt an Cyclen angefügt werden.^[4] Daraufhin wurden die restlichen Amine des Chelatorrückgrats mit α -Brom-*tert.*-butylacetat umgesetzt. Nach hydrogenolytischer Entschützung im Basischen wurde DO3A-Ethylamin erhalten, welches anschließend mit geschützter Pteroinsäure umgesetzt werden konnte. Diese Kopplung erfolgte mit COMU, einem neuartigen Peptidkopplungsreagenz.^[5] Die abschließende Entfernung der verschiedenen Schutzgruppen (Dimethylaminomethylen-, Formyl- und *tert.*-Butylester) konnte in 1M NaOH bei 45 °C erreicht werden. Die in Abbildung 1 gezeigte Struktur konnte somit in einer Gesamtausbeute von 9,8% über sieben Stufen dargestellt werden. Zur Synthese des TEG-Spacers wurde zunächst von Triethylenglykol ausgegangen. Dieses konnte erfolgreich tosyliert werden, bei der anschließend geplanten Gabriel-Synthese zur Einführung eines Amins konnte allerdings kein Umsatz erzielt werden.

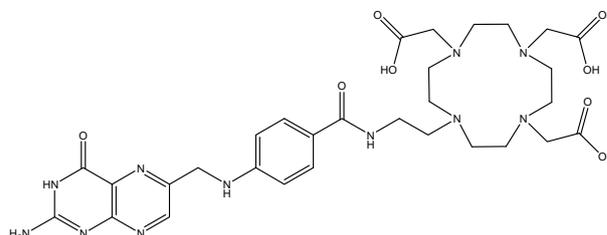


Abbildung 1: DO3A-Ethylderivat der Pteroinsäure.

Daher sollten für die Gabriel-Synthese andere Abgangsgruppen zum Einsatz kommen. Die zuvor so erfolgreiche Bromierung nach Appel lieferte beim Triethylenglykol nur mit 10% Ausbeute, weshalb letztlich auf das kommerziell erhältliche 1,2-Bis(2-iodoethoxy)ethan zurückgegriffen wurde. Hierbei verlief die Gabriel-Synthese erfolgreich, wie auch die Hydrazinolyse zur Freisetzung des Amins. Die Schützung des Amins mit Benzylchloroformiat verlief ebenfalls – wie auch schon beim Ethylderivat – erfolgreich.

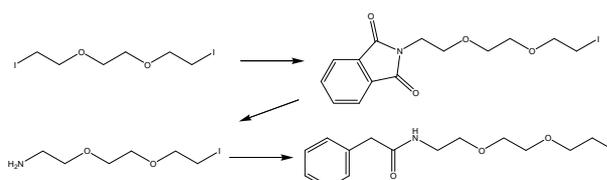


Abbildung 2: Synthese-Schema des TEG-Spacers.

Abbildung 2 zeigt den Syntheseweg für den TEG-Spacer. Die Kopplung an den Chelator DO3A steht noch aus und Umsetzung mit Pteroinsäure zum gewünschten Endprodukt steht noch aus.

Ergebnisse: Die Synthese des DO3A-Ethylderivats der Pteroinsäure konnte erfolgreich abgeschlossen werden, während die Fertigstellung der Synthese eines weiteren (auf Triethylenglykol basierenden) Derivats noch aussteht. Bei einem ersten Markierungsversuch des DO3A-Ethylderivats mit ^{68}Ga konnte eine Ausbeute von 70% erzielt werden.

Literatur:

- [1] Ke, C.; Mathias, C. J.; Green, M. A.; *Nucl. Med. Biol.* **2003**, *30*, 811-817.
- [2] Ke, C.; Mathias, C. J.; Green, M. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7421-7426.
- [3] Müller, C.; Hohn, A.; Schubiger, P.; Schibli, R.; *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2006**, *33*, 1007-1016.
- [4] Duimstra, J. A.; Femia, F. J.; Meade, T. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12847-12855.
- [5] Junkers, M.; *Aldrich ChemFiles* **2010**, *10*, 10-11.

Acknowledgement:

Die Autoren danken der Merck & Cie AG Schaffhausen (Schweiz) für die Bereitstellung von geschützter Pteroinsäure.