

## Kurzzusammenfassung

Zur Darstellung von bimodalen Kontrastmitteln für die kombinierte Positronen-Emissions-Tomographie/Magnetresonanztomographie (PET/MR) auf Manganbasis wurden Derivate des Polyaminocarboxylatliganden *trans*-Cyclohexyldiaminotetraessigsäure (CDTA) hergestellt. Zunächst wurde in einer fünfstufigen Synthese ein funktionalisierter, geschützter CDTA-Baustein dargestellt, der sich in modularer Weise an eine starre, niedermolekulare Einheit kuppeln lässt, um mehrere paramagnetische Koordinationseinheiten innerhalb eines Moleküls zu erhalten. Dazu wurden Versuche mit Phosphazen, Adamantan, Triazin und Benzol als zentraler Einheit unternommen.

Mit Phosphazen, Adamantylgrundgerüsten und Triazin gelang die Darstellung der Dendrimer-ähnlichen Strukturen nicht, wobei mit Benzol als zentraler Einheit durch Kupfer(I)-katalysierte, 1,3-dipolare Cycloaddition des zum Azid derivatisierten Chelatorbausteins trimere CDTA-Strukturen erhalten wurden. Dabei konnten sowohl ein Valerat-funktionalisiertes als auch eine unfunktionalisiertes Tristriazol-CDTA-Derivat (TTB-(CDTA)<sub>3</sub>) erhalten werden.

Die Radiomarkierung der erhaltenden Zielstrukturen mit dem Positronenemitter Mangan-52g wurde zunächst anhand des kommerziell erhältlichen CDTA als Modellreaktion etabliert, wobei die Reaktion bei Raumtemperatur nach einer Reaktionszeit von 30 min abgeschlossen war. Anhand der inaktiven Referenzverbindung konnte ein Reversed-Phase-Hochdruckflüssigkeits-chromatographie-(RP-HPLC)-Verfahren zur Abtrennung entwickelt werden. Mithilfe des über HPLC abgetrennten Radiokomplexes [<sup>52g</sup>Mn][Mn(CDTA)]<sup>2-</sup> wurde dessen Serumstabilität untersucht und die Komplexdissoziation in humanem Blutserum bei 37 °C über Size-Exclusion-HPLC quantifiziert (t<sub>Diss1/2</sub> = 12 h). Mit dem entwickelten Verfahren zur Radiomarkierung wurden die neu hergestellten TTB-(CDTA)<sub>3</sub>-Liganden in gleicher Weise erfolgreich mit <sup>52g</sup>Mn markiert. Durch RP-HPLC konnte mithilfe der Standardverbindungen ein geeignetes Verfahren zur Abtrennung entwickelt werden.

Relaxivitätsmessungen an den trimeren Mangan-(CDTA)<sub>3</sub>-Komplexen bestätigten, dass durch Kupplung von drei paramagnetischen Mangan-CDTA-Einheiten an ein kleines, starres Zentralgerüst die longitudinale Relaxivität r<sub>1</sub> (8,8 mmol<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> bei 20 MHz, 25 °C) gegenüber dem unfunktionalisierten Mangan-CDTA deutlich gesteigert werden konnte. Durch die funktionelle Gruppe an einem der beiden hergestellten TTB-(CDTA)<sub>3</sub>-Derivate konnte ein isotopt-radiomarkierter, bimodaler PET/MR-Tracer mit hoher Relaxivität und Stabilität sowie zusätzlicher Kupplungsstelle für mögliche Targetingeinheiten auf Basis von Mangan erhalten werden.

## Abstract

Different derivatives of the polyaminocarboxylate ligand *trans*-cyclohexyldiaminotetraacetic acid (CDTA) were synthesized to evaluate isotopically radiolabelled manganese-based bimodal contrast agents for hybrid positron emission tomography/magnetic resonance (PET/MR) imaging.

First, a bifunctional chelating agent precursor was synthesized in five steps, which can be coupled to a small and rigid central scaffold to obtain a multimeric manganese (II) chelating unit. For this purpose, phosphazene, adamantane, triazine and benzene scaffolds were evaluated. With phosphazene, adamantane and triazine, the synthesis of multimeric ligands was unsuccessful. When trisacetylenebenzene derivatives were used as central units, 1,3-dipolar cycloaddition with the azido-functionalized prochelator allowed obtaining a valeric acid functionalized and an unfunctionalised tris-triazole-CDTA ligand (TTB-(CDTA)<sub>3</sub>).

Radiolabelling of these ligands with the positron emitting nuclide manganese-52g was first tested using commercially available CDTA, which could be successfully labelled within 30 min at room temperature. Using the non-active reference compound, a Reversed-Phase High Performance Liquid Chromatography (RP-HPLC) method was established for purification and identification of the radioactive compound [<sup>52g</sup>Mn][Mn(CDTA)]<sup>2-</sup>. The purified complex was incubated in human blood serum to quantify the dissociation behaviour of the radiocomplex under *in vivo* conditions. Size-Exclusion-HPLC allowed the determination of  $t_{\text{Diss}1/2} = 12 \text{ h}$  at 37 °C. Applying the established radiolabelling protocol, the TTB-(CDTA)<sub>3</sub>-structures were successfully radiolabelled under the same conditions as before. A suitable HPLC purification method was developed using the inactive reference compounds. Relaxivity measurements performed on the unfunctionalized, trimeric manganese-CDTA-complex showed that coupling of three paramagnetic centers to a small and rigid scaffold significantly enhances the longitudinal relaxivity ( $r_1 = 8.8 \text{ mmol}^{-1}\text{s}^{-1}$  at 20 MHz, 25 °C) as compared to unfunctionalised manganese-CDTA.

Having also synthesized a valeric acid functionalised trimeric CDTA-ligand, isotopically radiolabelled manganese-based bimodal PET/MR probes with high relaxivity, stability and possible targeting properties are within reach.