

Abstract

Prostate cancer (PCa) is the second-leading cause of new cancer cases, and the fifth-leading cause of cancer-related death in men worldwide. Therefore, the development of early and sensitive diagnosis of PCa is of great interest. Recently, the prostate specific membrane antigen (PSMA) has been discovered as an attractive molecular target for imaging and therapy of PCa. PSMA is highly expressed particularly in androgen-independent and metastatic PCa. A lot of effort has been spent into the development of PSMA-specific PET-probes resulting in the discovery of various tracers based on the C(O)-(S)glutamic acid motif, which shows a high affinity to PSMA. Among these tracers, [¹⁸F]DCFPyL has been pointed out by recent studies, to have the highest potential in visualizing primary or metastatic PCa lesions. However, the great diagnostic potential of this agent remained underexplored owing to the absence of simple and high-yielding procedures for its preparation. Therefore, a novel procedure was developed aiming at a simple preparation of [¹⁸F]DCFPyL. The first step of this procedure consisted of a time-saving and reliable preparation of the active ester 2,3,5,6-tetrafluorophenyl 6-[¹⁸F]fluoronicotinate ([¹⁸F]FPy-TFP). This amine reactive radiofluorinated prosthetic group was prepared in protic media from the corresponding *N,N,N*-trimethylammonium precursor and [¹⁸F]fluoride only. This circumvented the tedious common [¹⁸F]fluoride preprocessing methods using aprotic drying and azacryptand-potassium-complexes. Thereafter, [¹⁸F]FPy-TFP was coupled with the unprotected PSMA-ligand (S)lysine-C(O)-(S)glutamic acid under basic conditions of tetraethylammonium bicarbonate (TEABC) to give [¹⁸F]DCFPyL in high yields. The described synthesis procedure has been successfully transferred to different commercially available synthesis modules, enabling large scale GMP production of [¹⁸F]DCFPyL for a broader clinical application.

Kurzzusammenfassung

Weltweit ist Prostatakrebs die zweithäufigste Krebsneuerkrankung und die fünfthäufigste tumorbedingte Todesursache bei Männern. Daher besteht ein großes Interesse an der Entwicklung von empfindlichen Methoden für eine frühe Detektion dieser Tumorerkrankung. Vor einiger Zeit wurde das prostata-spezifische Membranantigen (PSMA) als vielversprechendes Ziel für die Diagnose und Therapie von Prostatakrebs entdeckt. PSMA wird insbesondere im androgen-unabhängigen Prostakarzinom überexprimiert. Für die molekulare Bildgebung mittels PET wurde eine Vielzahl von PSMA-affinen Substanzen beschrieben, welche sich des hochselektiven C(O)-(S)Glutaminsäure-Motivs bedienen. Unter diesen hebt sich die radiofluorierte Verbindung [¹⁸F]DCFPyL als besonders vielversprechend ab. [¹⁸F]DCFPyL ist eine hochsensitive PET Sonde für die Lokalisierung von primären, wie auch metastasierenden Prostatakarzinomen. Bis jetzt blieb das klinische Potential von [¹⁸F]DCFPyL, aufgrund der fehlenden Möglichkeit diese Verbindung in ausreichender Menge herzustellen, jedoch weitgehend unerforscht. Aus diesen Grund lag der Schwerpunkt dieser Arbeit in der Entwicklung einer einfachen und effizienten Synthesestrategie für [¹⁸F]DCFPyL. Der erste Schritt der Optimierung befasste sich mit der Entwicklung einer zeitsparenden Herstellung des Aktivesters 2,3,5,6-Tetrafluorphenyl-6-[¹⁸F]fluornicotinat ([¹⁸F]FPy-TFP). Diese aminreaktive prosthetische Gruppe wurde durch eine neuartige, hocheffiziente Radiofluorierungsmethode ausschließlich durch Erhitzen eines *N,N,N*-Trimethylammoniumvorläufers und [¹⁸F]Fluorid in protischem Medium hergestellt. Dieses Vorgehen vermied die sonst übliche Bereitstellung von nucleophilem [¹⁸F]Fluorid über zeitraubende azeotrope Trocknung unter Verwendung von Kalium-Azakryptand-Komplexen. Im Anschluss wurde [¹⁸F]FPy-TFP durch Erhitzen mit dem ungeschütztem PSMA-liganden (S)Lys-C(O)-(S)Glu unter basischen Bedingungen in hohen Ausbeuten zu [¹⁸F]DCFPyL umgesetzt. Diese Methode konnte erfolgreich auf verschiedene, kommerziell erhältliche Syntheseapparaturen übertragen werden. Dieses ermöglichte die vollautomatische Herstellung von [¹⁸F]DCFPyL unter GMP konformen

Bedingungen und eröffnete erstmals eine breite klinische Anwendung dieses Tracers.