

Abstract

Positron emission tomography (PET) has become increasingly important in clinical diagnostics. This technique allows the *in vivo* visualization of physiological and pathophysiological processes at the molecular level. In addition to the development of target selective PET probes, the development of novel labeling strategies is an important prerequisite for the widespread application of this valuable imaging method. The recently developed so called "minimalist" approach to ^{18}F -labeling provides an easy and fast access to radiolabeled compounds avoiding time-consuming azeotropic drying and the application of base and any other additives. During this study the minimalist protocol was expanded to the production of radiolabeled aliphatic probes. Based on the novel protocol an efficient production route for the preparation of 5- ^{18}F fluoro-5-deoxy-D-ribose (^{18}F FDR), a valuable prosthetic group for radiolabeling by oxime conjugation, was developed. Using this prosthetic group ^{18}F -labeled Claudin-4-targeting peptide conjugates potentially suitable for the visualization of pancreatic tumors were prepared. Next, the "minimalist" methodology was implemented for the preparation of the clinically applied PET tracers ^{18}F fluoroethyltyrosine (^{18}F FET) and ^{18}F DPA-714. Furthermore, the minimalist protocol was extended to the radiolabeling of azetidinium salts as radiolabeling precursors. Moreover, a palladium-catalyzed chemoselective *S*-arylation was successfully transferred to radiochemistry for the preparation of ^{18}F -labeled biomolecules. To this end, a novel prosthetic group 2- ^{18}F fluoro-5-iodopyridine (^{18}F FIPy) was developed. This radiolabeling synthon was efficiently prepared by using the "minimalist" protocol in excellent radiochemical yields ($61 \pm 5\%$) within very short preparation time (<30 min). The following conjugation step was optimized regarding to various reaction parameters using Boc-Cys-OMe (**63**) and L-glutathione (**65**) as model compounds. The developed protocol enabled the preparation of the novel PSMA selective ligand ^{18}F DCFPyC under mild reaction conditions in very high radiochemical conversions (88–96%). The simple amenability of this procedure to automation was confirmed by successful implementation of the ^{18}F DCFPyC synthesis to a remote radiosynthesis device, enabling large scale tracer production for preclinical evaluation. The high versatility of the developed prosthetic group ^{18}F FIPy was further demonstrated by the successful preparation of different model compounds by various palladium-catalyzed cross coupling reactions like Sonogashira, Suzuki-Miyaura, Heck and Stille.

Kurzzusammenfassung

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist in der klinischen Diagnostik von herausragender Bedeutung. Die Durchführung von PET Untersuchungen ist jedoch in hohem Maße vom Vorhandensein radioaktiv markierter Sonden abhängig, wobei ^{18}F -markierten Tracern aufgrund der günstigen Zerfallseigenschaften dieses Radionuklids eine besondere Rolle zukommt. Eine Grundvoraussetzung für die Ausnutzung des klinischen Potentials dieser Bildgebungstechnik besteht daher darin, neue und innovative Markierungsstrategien und -methoden zu entwickeln. Vor kurzem wurde ein neues, vielversprechendes sogenanntes „minimalistisches“ Radiomarkierungsverfahren vorgestellt, das einen einfachen und schnellen Zugang zu ^{18}F -markierten Verbindungen ermöglicht, wobei sowohl auf azeotrope Trocknungsschritte als auch die Verwendung von Basen und anderer konventioneller Hilfsreagenzien verzichtet werden kann.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das „minimalistische“ Markierungskonzept, das für die Herstellung ^{18}F -markierter aromatischer Verbindungen entwickelt wurde, auf aliphatische Radiofluorierungsreaktionen übertragen. Mit diesem Konzept gelang die Herstellung von 5- ^{18}F Fluor-5-desoxy-D-ribofuranose (^{18}F FDR), einem wertvollen Markierungsbaustein, der sich für die Konjugation an Aminoxy-funktionalisierte Biomoleküle sehr gut eignet. Diese prosthetische Gruppe wurde im Anschluss an Claudin-4 spezifische Peptide über eine Oximierungsreaktion in guten radiochemischen Umsätzen gekuppelt. Dieses extrazelluläre Matrixprotein wird häufig in Pankreastumoren überexprimiert, sodass diese ^{18}F -markierten Peptidkonjugate potentielle Radiotracer zur Visualisierung von Pankreastumoren mittels PET darstellen. Darüber hinaus konnte das Syntheseprinzip für die Herstellung der klinisch relevanten PET-Tracer ^{18}F Fluorethyltyrosin und ^{18}F DPA-714 erfolgreich eingesetzt werden. Zudem wurde auch ein leicht zugängliches Azetidiniumsalz zur Herstellung von prosthetischen Gruppen für Click-Reaktionen durch die Verwendung des „minimalistischen“ Ansatzes hergestellt. Des Weiteren gelang es, eine Palladium-katalysierte chemoselektive *S*-Arylierung in die Radiochemie zu übertragen. Dazu wurde ein neuer Markierungsbaustein, das 2- ^{18}F Fluor-5-iodpyridin (^{18}F FIPy), entwickelt. Unter „minimalistischen“ Bedingungen konnte ^{18}F FIPy in sehr guten radiochemischen Ausbeuten ($61 \pm 5\%$) erhalten werden. Die Optimierung der anschließenden Konjugation im Hinblick auf verschiedene Reaktionsparameter erfolgte mit den Modellverbindungen Boc-Cys-OMe (**63**) und L-Glutathion (**65**). Im Anschluss konnte ein cysteinhaltiger PSMA-selektiver Ligand unter sehr milden Bedingungen mit Hilfe des neuen Markierungsprotokolls in sehr hohen radiochemischen Umsätzen (88–96%) radiofluoriert werden. Dieses manuell durchgeführte

Syntheseverfahren wurde auf ein automatisiertes Synthesemodul übertragen, sodass der PSMA-Ligand [^{18}F]DCFPyC im präparativen Maßstab zur Verfügung stand und dadurch präklinische Evaluationen ermöglicht wurden. Die erstaunliche Anwendungsvielfalt der neu entwickelten prosthetischen Gruppe [^{18}F]FIPy wurde durch die Herstellung von Modellverbindungen über verschiedene Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen (Sonogashira-, Suzuki-Miyaura-, Heck- und Stille-Kupplung) demonstriert.