

# 1,2,3-Triazole als Mimetika der Amid-Bindung: Ein Triazol-Scan führt zu Protease-resistenten Peptidmimetika für das Tumor-Targeting\*\*

Ibai E. Valverde, Andreas Bauman, Christiane A. Kluba, Sandra Vomstein, Martin A. Walter und Thomas L. Mindt\*

Der zielgerichtete Transport diagnostischer und therapeutischer Wirkstoffe zu Tumoren und deren Metastasen ist in der modernen Medizin eine vielversprechende Strategie in der Behandlung von Krebserkrankungen.<sup>[1]</sup> Die Konjugation zielgerichteter, molekularer Strukturelemente (Vektoren) mit zytotoxischen Verbindungen oder mit Signalgebern für die Bildgebung kann eine spezifische Anreicherung in Tumoren ermöglichen, deren Effizienz im Vergleich zu nicht-konjugierten Formen steigern und somit unerwünschte Nebenwirkungen vermindern oder die Qualität der Bildgebung erheblich verbessern.<sup>[2]</sup> Idealerweise erfüllt ein Vektor eine Reihe von Voraussetzungen. Er sollte einfach synthetisierbar sein und über eine freie funktionelle Gruppe für die Konjugation an eine weitere Verbindung verfügen. Der Vektor muss weiterhin eine ausreichende Stabilität in biologischen Medien, eine eindeutig definierte Struktur, sowie eine nanomolare Affinität zu Oberflächenmerkmalen von Zellmembranen (z. B. Rezeptoren) besitzen, welche in Tumorgewebe überexprimiert werden, aber in gesundem Gewebe in deutlich geringerem Ausmaß auftreten.<sup>[3]</sup> Einige natürlich vorkommende und synthetisch zugängliche, kleine Moleküle erfüllen diese Kriterien und werden bereits in klinischen Alltag angewendet. Beispiele sind cyclische Peptide (Octreotid,<sup>[4]</sup> RGD<sup>[5]</sup>), die mit diagnostischen oder therapeutischen Radionukliden markiert bereits in der Nuklearmedizin eingesetzt werden. Trotz der erfolgreichen klinischen Anwendung oben genannter Beispiele, ist die generelle Übertragung dieser Strategien auf andere regulatorische Peptide nicht immer möglich. Obgleich Peptide mit hohem Erfolgspotenzial bekannt sind, ist gerade die Anwendung linearer Peptide (z. B.: Bombesin, Neurotensin) aufgrund ihrer geringen Sta-

bilitäten in vivo Einschränkungen unterworfen.<sup>[6]</sup> Um eine Stabilisierung dieser Peptide bei gleichzeitigem Erhalt ihrer ursprünglichen biologischen Eigenschaften zu erreichen, wurden in der Vergangenheit bemerkenswerte Anstrengungen unternommen, jedoch mit unterschiedlichem Ausmaß an Erfolg.<sup>[6a]</sup> Daher sind neuartige Ansätze erforderlich, um die metabolische Stabilität zielgerichteter Peptide zu erhöhen.

Es ist bekannt, dass 1,4-disubstituierte 1,2,3-Triazole die peptidische *trans*-Amidbindung aufgrund ähnlichen Raumbedarfs, geometrischer Planarität, Wasserstoffbrückenbindungseigenschaften und Dipolmomenten nachahmen.<sup>[7]</sup> Weiterhin wurde postuliert, dass ein Ersatz von Amidbindungen durch isostere 1,2,3-Triazol-Einheiten zu Protease-resistenten Peptidmimetika führen könnte.<sup>[7a,h,8]</sup> Uns ist jedoch keine Studie bekannt, die den Einfluss einer solchen strukturellen Änderung auf die metabolische Stabilität von Rückgrat-modifizierten Peptiden beschreibt. Mit dem Ziel einen Tumor-gerichteten, peptidischen Vektor mit erhaltener Affinität zum Rezeptor bei gleichzeitig erhöhter enzymatischer Stabilität zu entwickeln, wurden hier die Amidbindungen eines linearen Peptids systematisch durch 1,4-disubstituierte 1,2,3-Triazole mittels der Cu<sup>I</sup>-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC)<sup>[7a,9]</sup> ersetzt und die Effekte der Substitution untersucht. Für den Machbarkeitsnachweis der im Folgenden als „Triazol-Scan“ bezeichneten neuen Methodik verwendeten wir die minimale Bindungssequenz des Peptids Bombesin (BBN(7-14)). Dieses kurze Oktapeptid (H-QWAVGHLM-NH<sub>2</sub>) ist ein hochaffiner Agonist des „gastrin-releasing peptide receptor“ (GRPr); GRPr wird bei einer Reihe klinisch relevanter Tumoren überexprimiert, beispielsweise Prostata- und Brustkrebs.<sup>[10]</sup> Nach Bindung am GRPr und dessen Aktivierung wird BBN(7-14) durch Endozytose internalisiert. Aufgrund seiner Eigenschaften wurde BBN(7-14) bereits vielfach für Anwendungen im Wirkstofftransport und in der Radioonkologie untersucht.<sup>[11]</sup> BBN(7-14) ist aber nicht nur ein geeignetes Demonstrationsobjekt der neuartigen Stabilisierungstechnik, sondern auch ein chemisch-biologisch herausforderndes Modellsystem, da alternative Strategien zur Rückgratmodifikation (Cyclisierung, Carbonylreduktion, *N*-Methylierung) bei der Herstellung von Bombesinanaloga mit konservierter Affinität zum GRPr nur begrenzt erfolgreich waren.<sup>[12]</sup>

Unser Fokus gilt dem BBN(7-14) als Tumor-gerichtetem Vektor, um neuartige Radiopharmaka im Sinne des Diagnostik-Ansatzes unter Verwendung von radioaktiven Metallen zu entwickeln.<sup>[13]</sup> Zu diesem Zweck kann das Peptid N-terminal über eine Spacer-Einheit mit einem geeigneten Makrochelator für die Komplexbildung von radioaktiven Metallen versehen werden. Hier haben wir den universellen

[\*] Dr. I. E. Valverde, Dr. A. Bauman, C. A. Kluba, S. Vomstein, Prof. Dr. T. L. Mindt  
Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin  
Abteilung Radiopharmazeutische Chemie  
Universitätsspital Basel  
Petersgraben 4, 4031 Basel (Schweiz)  
E-Mail: thomas.mindt@usb.ch

Dr. M. A. Walter  
Universitätsklinik für Nuklearmedizin  
Universitätsspital Bern  
Freiburgstrasse 4, 3010 Bern (Schweiz)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Swiss National Science Foundation (grant n° 132280) und der Nora van Meeuwen-Häfliger Foundation unterstützt. Wir danken A. Mascarin und E. Huxol für technische Unterstützung und Dr. I. Muckenschnabel (Novartis, Basel, Schweiz) für Unterstützung bei der MS-Analyse.

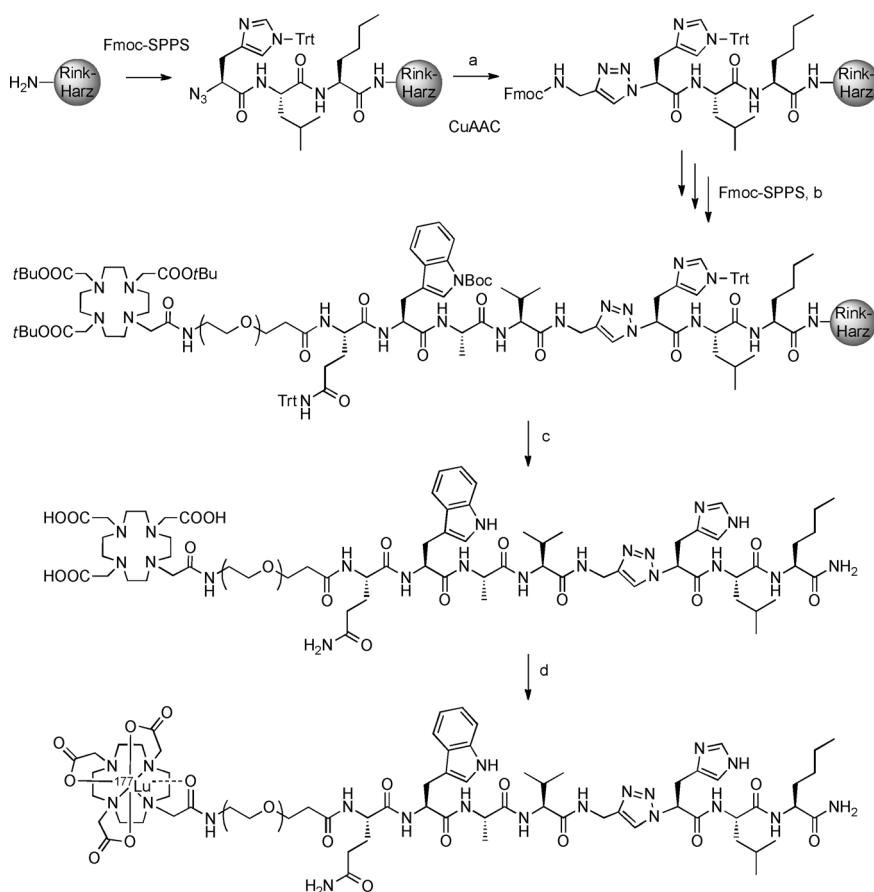
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201303108> zu finden.

cyclischen Makrochelator 1,4,7,10-Tetraazacyclododekan-1,4,7,10-tetraessigsäure (DOTA) verwendet, der über einen kurzen, hydrophilen Tetraethylglykol-Spacer (PEG<sub>4</sub>) mit dem Peptid BBN(7-14) verknüpft wurde. Als radioaktives Metall wurde das klinisch etablierte Lutetium-177 (<sup>177</sup>Lu) ausgewählt, das neben der therapeutischen β<sup>-</sup>-Strahlung auch eine für die Bildgebung geeignete γ-Strahlung emittiert.<sup>[14]</sup> Zusätzlich wurde Methionin in Position 14 der Aminosäuresequenz gegen Norleucin ausgetauscht, um die Entstehung oxidativer Nebenprodukte während der radioaktiven Markierungsreaktion zu verhindern.<sup>[15]</sup> Die hier beschriebenen Modifikationen sind bereits bekannt und wirken sich wenig auf die charakteristischen Eigenschaften des Peptids BBN(7-14) aus.<sup>[16]</sup>

Alle im Folgenden beschriebenen Peptidanaloga wurden mittels Festphasensynthese unter Verwendung der CuAAC hergestellt (Schema 1). Die α-Aminoalkine und α-Azidosäuren wurden nach bekannten Methoden synthetisiert. Die chiralen Fmoc-geschützten Aminoalkine erhielten wir durch Reduktion der korrespondierenden Weinreb-Amide, gefolgt von einer Seyferth-Gilbert-Homologierung der in situ gene-

rierten α-Aminoaldehyde unter Verwendung des Bestmann-Ohira-Reagens.<sup>[17]</sup> Die Enantiomerenreinheit der Alkin-Bausteine wurde von allen synthetisierten Derivaten bestimmt.<sup>[18]</sup> Die α-Azidosäuren wurden ausgehend von den entsprechenden Aminosäuren durch Diazotransfer unter Retention der Chiralität erhalten. Als Diazotransfer-Reagens wurde Imidazol-1-sulfonylazid<sup>[19]</sup> verwendet, entweder in Lösung oder an der Festphase.<sup>[20]</sup> Die Einführung der 1,2,3-Triazol-Einheit in die Peptidsequenz als Surrogat für die Amidbindung erfolgte durch CuAAC. Dafür wurden unter Verwendung von [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub> die an der Festphase gebundenen Azidosäuren mit den Aminoalkinen umgesetzt.<sup>[21]</sup> Nach Aufbau der Aminosäuresequenz wurde N-terminal eine PEG<sub>4</sub>-Einheit eingeführt und an den Makrochelator DOTA gekoppelt. Nach Abspaltung von der Festphase und gleichzeitiger Entfernung der Schutzgruppen wurden die Zielverbindungen mit HPLC gereinigt. Die radioaktiven Markierungsreaktionen der Bombesin-Analoga wurden mit <sup>177</sup>LuCl<sub>3</sub> nach beschriebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt und ergaben die korrespondierenden Verbindungen **1–10** in radiochemischen Ausbeuten und Reinheiten > 95%.<sup>[16]</sup> Die allgemeine Synthesestrategie ist exemplarisch für Verbindung **5** in Schema 1 gezeigt.<sup>[18]</sup>

Die enzymatische Stabilität der Radiotracer **1–10** wurde durch Inkubation in Blutserum (Tabelle 1) untersucht. Mit Ausnahme der Verbindungen **2** und **10** hatten alle Rückgrat-modifizierte Verbindungen eine signifikant verbesserte Serum-Halbwertszeit (bis zu 20-fach) im Vergleich zur Referenzverbindung **1**. Allgemein wurde festgestellt, dass die Einführung der 1,2,3-Triazole in der C-terminalen Region des Peptids den größten Einfluss auf die Serumstabilität hat. In In-vitro-Experimenten an GRPr-überexprimierenden PC3-Zellen wurde der Einfluss der strukturellen Grundgerüstmodifikationen des zielgerichteten Vektors [Nle<sup>14</sup>]BBN(7-14) bestimmt. Die Rezeptorbindungseigenschaften und die Zellinternalisierungseigenschaften der radioaktiv markierten Peptidmimetika **2–10** wurden im Vergleich zu dem unmodifizierten Konjugat **1** untersucht.<sup>[18]</sup> Für die Verbindungen **3**, **4** und **8–10** wurde ein vollständiger Verlust der spezifischen Bindung zum Rezeptor und der Internalisierungseigenschaften festgestellt. Dagegen hatten Verbindungen **2**, **5** und **7** vergleichbare Eigenschaften zur Referenzverbindung **1**. Verlangsamte Bindungs- und Internalisierungsraten wurde bei Verbindung **6** beobachtet, was auf eine verminderte Affinität zum GRPr hindeutet. Die Affinität (*K<sub>D</sub>*) zum GRPr wurde für die



**Schema 1.** Synthese der radioaktiv markierten Peptidmimetika dargestellt am Beispiel **5**. Fmoc-SPPS: 1) 20% Piperidin/DMF; 2) Fmoc-Aminosäure oder α-Azidosäure, HATU, *i*Pr<sub>2</sub>NEt; DMF, a) (9H-Fluoren-9-yl)methylprop-2-yn-1-ylcarbamate, [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub>, *i*Pr<sub>2</sub>NEt, DMF; b) DOTA(*tris*-*t*Bu), HATU, *i*Pr<sub>2</sub>NEt; DMF, c) Trifluoressigsäure/H<sub>2</sub>O/PhOH/*i*Pr<sub>3</sub>SiH; d) <sup>177</sup>LuCl<sub>3</sub>, 95 °C, Ammoniumacetat-Puffer (pH 5.0). Fmoc-SPPS: Fmoc-basierte Festphasenpeptidsynthese, Fmoc: 9-Fluorenylmethoxycarbonyl, *t*Bu: *tert*-Butyl, Trt: Trityl, DMF: *N,N*-Dimethylformamid, HATU: *N*-(*N*-(Dimethylamino)-1-*H*-1,2,3-triazol[4,5-*b*]pyridin-1-yl-methylen]-*N*-methylmethanaminium-3-oxid.

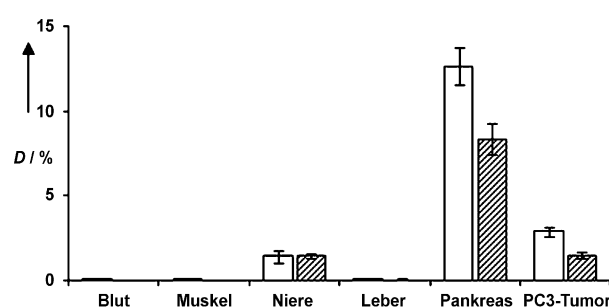
**Tabelle 1:** Strukturen und biologische Eigenschaften der radioaktiv markierten Verbindungen 1–10.

Verbindung	Struktur <sup>[a]</sup>	Halbwertszeit [h] <sup>[b]</sup>	% Aufnahme nach 4 h <sup>[c,e]</sup>	$K_D$ <sup>[e,f]</sup> [nM]
1 (Referenz)	[ <sup>177</sup> Lu]DOTA-PEG <sub>4</sub> -Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Nle-NH <sub>2</sub>	5	27.7	2.0 ± 0.6
2	[ <sup>177</sup> Lu]DOTA-PEG <sub>4</sub> -Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Nle-ψ/[Tz]-H	6	29.1	3.0 ± 0.5
3	[ <sup>177</sup> Lu]DOTA-PEG <sub>4</sub> -Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-ψ/[Tz]Nle-NH <sub>2</sub>	60	0.2	n.b.
4	[ <sup>177</sup> Lu]DOTA-PEG <sub>4</sub> -Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-ψ/[Tz]Leu-Nle-NH <sub>2</sub>	> 100	k.R. <sup>[d]</sup>	n.b.
5	[ <sup>177</sup> Lu]DOTA-PEG <sub>4</sub> -Gln-Trp-Ala-Val-Gly-ψ/[Tz]His-Leu-Nle-NH <sub>2</sub>	17	28.3	3.1 ± 1.0
6	[ <sup>177</sup> Lu]DOTA-PEG <sub>4</sub> -Gln-Trp-Ala-Val-ψ/[Tz]Gly-His-Leu-Nle-NH <sub>2</sub>	25	8.4	48.6 ± 11.5
7	[ <sup>177</sup> Lu]DOTA-PEG <sub>4</sub> -Gln-Trp-Ala-ψ/[Tz]Val-Gly-His-Leu-Nle-NH <sub>2</sub>	16	24.5	5.9 ± 1.8
8	[ <sup>177</sup> Lu]DOTA-PEG <sub>4</sub> -Gln-Trp-ψ/[Tz]Ala-Val-Gly-His-Leu-Nle-NH <sub>2</sub>	8	k.R. <sup>[d]</sup>	n.b.
9	[ <sup>177</sup> Lu]DOTA-PEG <sub>4</sub> -Gln-ψ/[Tz]Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Nle-NH <sub>2</sub>	14	k.R. <sup>[d]</sup>	n.b.
10	[ <sup>177</sup> Lu]DOTA-PEG <sub>4</sub> -ψ/[Tz]Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Nle-NH <sub>2</sub>	5	0.5	n.b.

[a] ψ/[Tz] indiziert den Austausch einer Amidbindung gegen ein 1,4-disubstituiertes 1,2,3-Triazol; [b] in Blutserum bei 37 °C inkubiert; [c] Anteil der spezifisch am Rezeptor gebundenen und internalisierten Radioaktivität, ausgedrückt in % der verabreichten Dosis normalisiert auf 10<sup>6</sup> Zellen; [d] k.R.: kein Resultat; es wurde keine spezifische Bindung oder Internalisierung bei einer Peptidkonzentration von 2.5 pmol/well festgestellt; [e] alle Werte entsprechen Mittelwerten von mindestens zwei Experimenten, durchgeführt in Triplikaten; [f] bestimmt durch Rezeptorsättigungs-Bindungsassay; n.b.: nicht bestimmt.

Verbindungen **1**, **2** und **5–7** mittels Rezeptorsättigungs-Bindungsversuchen bestimmt. Alle auf Basis von Rezeptorbindungs- und Internalisierungsexperimenten ausgewählten Verbindungen zeigten exzellente Affinitäten. Bei den Verbindungen **2**, **5** und **7** wurden  $K_D$ -Werte im einstelligen nanomolaren Bereich ermittelt, welche alle vergleichbar zu Referenzverbindung **1** und anderen beschriebenen Bombesin-basierten Radiotracer sind.<sup>[15–16,22]</sup> Bemerkenswerterweise wurden durch den Triazol-Scan der Leitstruktur [Nle<sup>14</sup>]BBN(7-14) vier neuartige Peptidmimetika mit konservierter biologischer Aktivität identifiziert; dieses Ergebnis zeigt das Potenzial dieser neuartigen Stabilisierungsmethode gegenüber alternativen Strategien.<sup>[12a]</sup>

Von den hier beschriebenen radioaktiv markierten Peptidmimetika wurde Konjugat **5** als vielversprechendste Verbindung für eine Evaluierung *in vivo* im Vergleich zur Leitstruktur **1** (Tabelle 1) ausgewählt. Die Bioverteilungen wurden in PC3-xenotransplantierten, athymischen Nacktmäusen 4 h nach Injektion der Radiotracer bestimmt.<sup>[18]</sup> Allgemein wurde bei beiden Konjugaten **1** und **5** ein vergleichbares Bioverteilungsmuster gefunden. Die Anreicherung in gesunden Geweben (z.B.: Muskel) war für beide Verbindungen vernachlässigbar. Geringe Aktivitäten wurden im Blut und der Leber festgestellt, die auf eine rasche Auswaschung aus dem Blutkreislauf und eine nicht-hepatobiliäre Eliminierung hindeuten. Eine unspezifische Aufnahme wurde als Ergebnis renaler Eliminierung in den Nieren gefunden, was bei radioaktiv markierten Peptiden häufig zu beobachten ist. Eindrucksvoll ist die spezifische Akkumulation des Radiotracers in GRPr-positiven Organen (z.B. Pankreas), die für Verbindung **5** signifikant erhöht war, und darüber hinaus wurde eine Verdopplung der Aufnahme im Tumorgewebe beobachtet (Abbildung 1). Zum Beweis der GRPr-spezifischen Aufnahme wurden Experimente durchgeführt, bei denen GRPr durch Koinjektion des nativen Bombesins blockiert wurde; diese Experimente demonstrieren einen vollen Erhalt der *In-vivo*-Spezifität des Triazol-modifizierten Peptidkonjugats **5**.<sup>[18]</sup> Somit wurde durch die Einführung einer einzelnen heterocyclischen 1,2,3-Triazol-Einheit zwischen den Aminosäuren Gly<sup>11</sup> und His<sup>12</sup> des Peptids [Nle<sup>14</sup>]BBN(7-



**Abbildung 1.** Bioverteilungsstudien der Verbindung **5** im Vergleich zur Referenzverbindung **1** in PC3-xenotransplantierten athymischen Nacktmäusen (nur ausgewählte Organe und Gewebe dargestellt). Die Mäuse wurden 4 h nach intravenöser Injektion der Verbindung **5** (weisse Balken) bzw. Referenzverbindung **1** (schraffierte Balken) euthanasiert. Die aufgenommene Radioaktivität der Organe ist dargestellt als prozentualer Wert der injizierten Dosis pro Gramm an Gewebe ( $D$ , Mittelwert ± Standardabweichung;  $n = 3$ ). Die Rezeptor-vermittelte, spezifische Aufnahme in GRPr-positiven Organen (z. B.: Pankreas) und Tumoren wurde durch Experimente durchgeführt, bei denen GRPr mit einem Überschuss an nativem BBS(1-14) blockiert wurde.

14) die enzymatische Stabilität erhöht und gleichzeitig auch eine verbesserte *In-vivo*-Aufnahme im Tumor erzielt.<sup>[23]</sup>

Zusammengefasst beschreiben wir den ersten Triazol-Scan eines biologisch relevanten Peptids und dessen Einsatz in der Identifikation neuartiger Peptidmimetika mit optimierten Eigenschaften. Durch die Anwendung dieser neuen Strategie auf das Bombesin-Fragment [Nle<sup>14</sup>]BBN(7-14) wurden mehrere Peptid-basierte Radiotracer mit erhaltener nanomolarer Affinität zum Rezeptor und einer bis zu fünf-fach erhöhten Serumstabilität identifiziert. Im Rahmen der *In-vivo*-Evaluierung wurde gezeigt, dass das Rückgrat-modifizierte Peptidanalogen **5** eine erhöhte Stabilität und ein verbessertes Tumor-Targeting-Potenzial besitzt. Weitere Optimierungen der aufgezeigten Leitstruktur und die Übertragung des Triazol-Scans auf andere medizinisch relevante Peptide werden derzeit von uns untersucht. Wir glauben, dass diese neue Methode der Peptidstabilisierung breite Anwendung im Gebiet des Tumor-Targetings mit kleinen Peptiden

finden wird, insbesondere im Wirkstofftransport, der molekularen Bildgebung und der Peptidrezeptor-vermittelten Radiotherapie.

Eingegangen am 13. April 2013

Online veröffentlicht am 5. Juli 2013

**Stichwörter:** Klick-Chemie · Metabolische Stabilisierung · Peptidmimetika · Radiopharmazeutika · Wirkstofftransport

- [1] B. Wang, T. J. Siahaan, R. A. Soltero, *Drug Delivery: Principles and Applications*, Wiley, New York, **2005**.
- [2] N. Krall, J. Scheuermann, D. Neri, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1424–1443; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1384–1402.
- [3] a) K. P. Koopmans, A. W. J. M. Glaudemans, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2012**, *39*, 4–10; b) J. C. Reubi, *Endocr. Rev.* **2003**, *24*, 389–427.
- [4] A. Imhof, P. Brunner, N. Marincek, M. Briel, C. Schindler, H. Rasch, H. R. Mäcke, C. Rochlitz, J. Müller-Brand, M. A. Walter, *J. Clin. Oncol.* **2011**, *29*, 2416–2423.
- [5] R. Haubner, W. A. Weber, A. J. Beer, E. Vabuliene, D. Reim, M. Sarbia, K.-F. Becker, M. Goebel, R. Hein, H.-J. Wester, H. Kessler, M. Schwaiger, *PLoS Med.* **2005**, *2*, e70, 244–252.
- [6] a) F. Buchegger, F. Bonvin, M. Kosinski, A. O. Schaffland, J. Prior, J. C. Reubi, P. Bläuenstein, D. Tourwé, E. García-Garayoa, A. Bischof Delaloye, *J. Nucl. Med.* **2003**, *44*, 1649–1654; b) K. E. Linder, E. Metcalfe, T. Arunachalam, J. Q. Chen, S. M. Eaton, W. W. Feng, H. Fan, N. Raju, A. Cagnolini, L. E. Lantry, A. D. Nunn, R. E. Swenson, *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 1171–1178.
- [7] a) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064; b) W. S. Horne, M. K. Yadav, C. D. Stout, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15366–15367; c) V. D. Bock, D. Speijer, H. Hiemstra, J. H. v. Maarseveen, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 971–975; d) Y. Q. Liu, L. H. Zhang, J. P. Wan, Y. S. Li, Y. H. Xu, Y. J. Pan, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10728–10734; e) S. W. Horne, C. A. Olsen, J. M. Beierle, A. Montero, R. M. Ghadiri, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4812–4818; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4718–4724; f) M. R. Davis, E. K. Singh, H. Wahyudi, L. D. Alexander, J. B. Kunicki, L. A. Nazarova, K. A. Fairweather, A. M. Giltrap, K. A. Jolliffe, S. R. McAlpine, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1029–1051; g) M. Tischler, D. Nasu, M. Empting, S. Schmelz, D. W. Heinz, P. Rottmann, H. Kolmar, G. Buntkowsky, D. Tietze, O. Avrutina, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3768–3772; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3708–3712; h) D. S. Pedersen, A. Abell, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2399–2411.
- [8] H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128–1137.
- [9] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708–2711; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.
- [10] J. C. Reubi, S. Wenger, J. Schmuckli-Maurer, J.-C. Schaer, M. Gugger, *Clin. Cancer Res.* **2002**, *8*, 1139–1146.
- [11] a) V. Sancho, A. Di Florio, T. W. Moody, R. T. Jensen, *Curr. Drug Delivery* **2011**, *8*, 79–134; b) S. Majumdar, T. J. Siahaan, *Med. Res. Rev.* **2012**, *32*, 637–658.
- [12] a) D. C. Horwell, W. Howson, D. Naylor, S. Osborne, R. D. Pinnock, G. S. Ratcliffe, N. Suman-Chauhan, *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1996**, *48*, 522–531; b) D. H. Coy, P. Heinz-Erian, N. Y. Jiang, Y. Sasaki, J. Taylor, J. P. Moreau, W. T. Wolfrey, J. D. Gardner, R. T. Jensen, *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 5056–5060; c) D. H. Coy, N. Y. Jiang, S. H. Kim, J. P. Moreau, J. T. Lin, H. Frucht, J. M. Qian, L. W. Wang, R. T. Jensen, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 16441–16447.
- [13] C. S. Cutler, H. M. Hennkens, N. Sisay, S. Huclier-Markai, S. S. Jurisson, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 858–883.
- [14] B. L. R. Kam, J. J. M. Teunissen, E. P. Krenning, W. W. de Herder, S. Khan, E. I. van Vliet, D. J. Kwekkeboom, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2012**, *39 Suppl 1*, 103–112.
- [15] B. A. Nock, A. Nikolopoulou, A. Galanis, P. Cordopatis, B. Waser, J.-C. Reubi, T. Maina, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 100–110.
- [16] H. Zhang, J. Schuhmacher, B. Waser, D. Wild, M. Eisenhut, J.-C. Reubi, H. Maecke, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2007**, *34*, 1198–1208.
- [17] H. D. Dickson, S. C. Smith, K. W. Hinkle, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5597–5599.
- [18] Details in den Hintergrundinformationen.
- [19] E. D. Goddard-Borger, R. V. Stick, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3797–3800.
- [20] M. B. Hansen, T. H. M. van Gurp, J. C. M. van Hest, D. W. P. M. Löwik, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2330–2333.
- [21] a) W. H. Binder, D. Gloger, H. Weinstabl, G. Allmaier, E. Pittenauer, *Macromolecules* **2007**, *40*, 3097–3107; b) C. A. Kluba, A. Bauman, I. E. Valverde, S. Vomstein, T. L. Mindt, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7594–7602.
- [22] E. García Garayoa, D. Rüegg, P. Bläuenstein, M. Zwimpfer, I. U. Khan, V. Maes, A. Blanc, A. G. Beck-Sicking, D. A. Tourwé, P. A. Schubiger, *Nucl. Med. Biol.* **2007**, *34*, 17–28.
- [23] S. Good, M. A. Walter, B. Waser, X. J. Wang, J. Muller-Brand, M. P. Behe, J. C. Reubi, H. R. Maecke, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2008**, *35*, 1868–1877.