

Synthese von DO2A-Nateglinid-Derivaten zur Visualisierung der pankreatischen β -Zell-Masse

C. Burchardt¹, P. Riss¹, F. Rösch¹

¹Institut für Kernchemie, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Einleitung: Diabetes Mellitus Typ 1 ist eine weit verbreitete Stoffwechselerkrankung mit einer immunvermittelten Zerstörung der für die Insulinausschüttung verantwortlichen, pankreatischen β -Zellen der Langerhans'schen Inseln. Der Beginn der Krankheit ist oft bereits im frühen Kindesalter; klinische Symptome treten allerdings erst auf, wenn nur noch 10% der β -Zell-Masse vorhanden ist. Bisher gibt es keinen sensitiven Test, um das Fortschreiten der Krankheit zu bestimmen. Daher wäre es wünschenswert, diese Frühdiagnose mittels PET durchführen zu können [1].

Nateglinid ist ein Antidiabetikum der 3. Generation, das an transmembranständigen SUR1-Rezeptoren der β -Zellen bindet. Es wurde schon mit ¹⁸F markiert, allerdings fand eine sehr hohe Aufnahme in der Leber statt und die β -Zell-Masse konnte nicht visualisiert werden. Ein ⁶⁸Ga-markierbares Nateglinid-Chelator-Derivat würde die Lipophilie der Verbindung deutlich senken und könnte einen geeigneten Kandidaten darstellen.

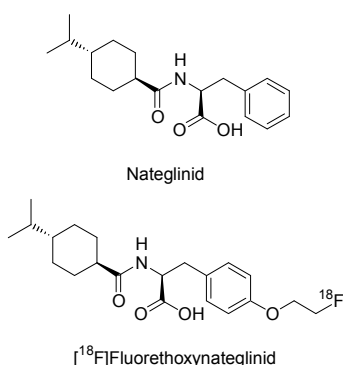


Abb. 1: Strukturen Nateglinid und [¹⁸F]Fluorethoxynateglinid

Experimentelles: Die Synthese des t-Butyl-geschützten DO2A erfolgte in einer dreistufigen Reaktion nach einer modifizierten Methode von Kovacs and Sherry ausgehend von Cyclen. In einer pH-Wert kontrollierten Reaktion wurden zwei gegenüberliegende Ringstickstoffe CBZ geschützt. Anschließend wurden die beiden verbleibenden Ringstickstoffe mit t-Butylbromacetat alkyliert. Die CBZ-Schutzgruppen wurden in einer Mikrowellen-gestützten katalytischen Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle entfernt. [2]

Das kopplungsfähige Nateglinid-Derivat wurde nach einer bekannten Route synthetisiert [3]. Ausgehend von p-Isopropylbenzoesäure wurde zunächst Platin(IV)-oxid-katalysiert hydriert und 4-Isopropyl-cyclohexan-carbonsäure erhalten. Anschließend wurde mit Methanol und Thionylchlorid zum cis-4-Isopropyl-cyclohexan-carbonsäure-methylester umgesetzt und durch Reaktion mit Natriumhydrid und anschließende Verseifung mit NaOH die trans-4-Isopropyl-cyclohexan-carbonsäure erhalten. Diese wurde mittels Ethylchloroformiat mit 2-Benzoyloxy-1-(4-hydroxy-benzyl)-2-oxoethyl-ammonium-toluol-4-sulfonat gekoppelt. Danach wurde mit 1-Brom-3-chlorpropan umgesetzt und das Chlor in einem Finkelsteinaustausch durch Iod ersetzt, um die Kopplung zum Chelator zu erleichtern.

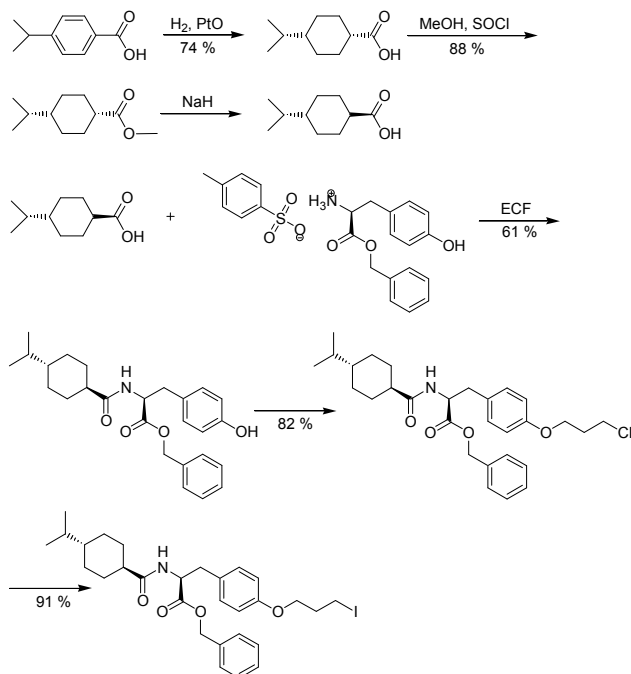


Abb. 2: Syntheschema des kopplungsfähigen Nateglinid-Derivats

Die Kopplung an den Chelator erfolgte bei 65° C in Acetonitril und DIPEA als eingesetzte Base. Die Schutzgruppen wurden durch katalytische Hydrierung und TFA abgespalten und das Produkt erhalten.

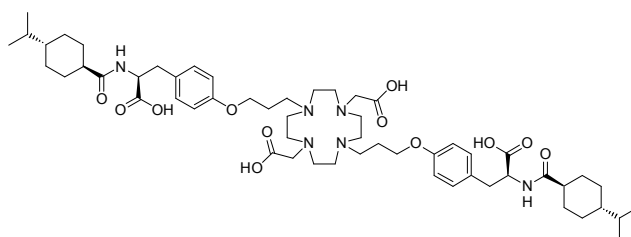


Abb. 3: DO2A mit Propylspacern und zwei Nateglinid-Targetingvektoren

Ausblick: Neben dieser Verbindung sollen weitere Derivate synthetisiert werden. Zum einen sollen die Spacer variiert, zum anderen die DO3A-Analoga als Referenz hergestellt werden. Anschließend sind die Markierung mit ⁶⁸Ga sowie erste Evaluierungsschritte geplant.

Literatur:

- [1] A. Pfützner, T. Forst, J. Beyer, *The Microbiologist*, 6, I, 1995
- [2] Z. Kovacs, A. D. Sherry, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 185
- [3] S. Comagic, Dissertation, Universität Mainz, 2004