

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

C. Burchardt, P. Riss, F. Rösch

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, D-55128 Mainz, Germany

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 ^{18}F markiert, allerdings fand eine sehr hohe Aufnahme in der Leber statt und die β -Zell-Masse konnte nicht visualisiert werden. Ein ^{68}Ga -markierbares Nateglinid-Chelator-Derivat würde die Lipophilie der Verbindung deutlich senken und könnte einen geeigneten Kandidaten darstellen. Nach dem Versuch über eine zusätzlich eingeführte phenolische Hydroxygruppe an den Chelator zu koppeln [2], wurde nun die Carboxyl-Funktion verwendet.

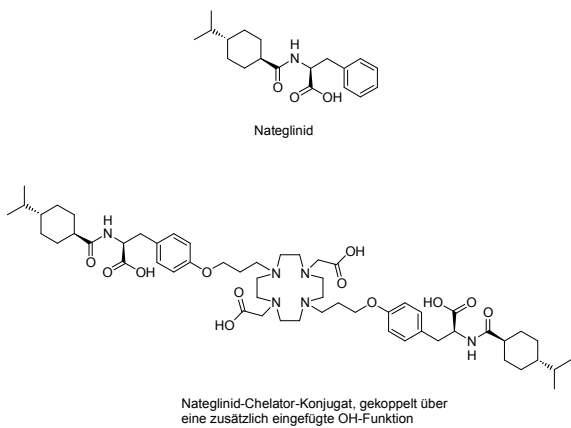


Figure 1. Strukturformeln von Nateglinid und dem über eine phenolische OH-Funktion an DO2A gekoppelten Derivat

Experimentelles: Die Synthese des Nateglinid-Derivats erfolgte analog zu der des Derivats mit phenolischer Hydroxygruppe, mit dem Unterschied, dass hier das Salz des D-Phenylalanins statt dem des D-Tyrosins verwendet wurde. Anschließend wurde mittels katalytischer Hydrierung die Schutzgruppe abgespalten und mit 3-Aminopropanol eine Amidbindung geknüpft. Die Hydroxygruppe wurde dann mittels Appel-Halogenierung in das kopplungsfähige Iod-Derivat überführt. Dieses soll nun mit DO2A gekoppelt, anschließend entschützt und mit ^{68}Ga markiert werden.

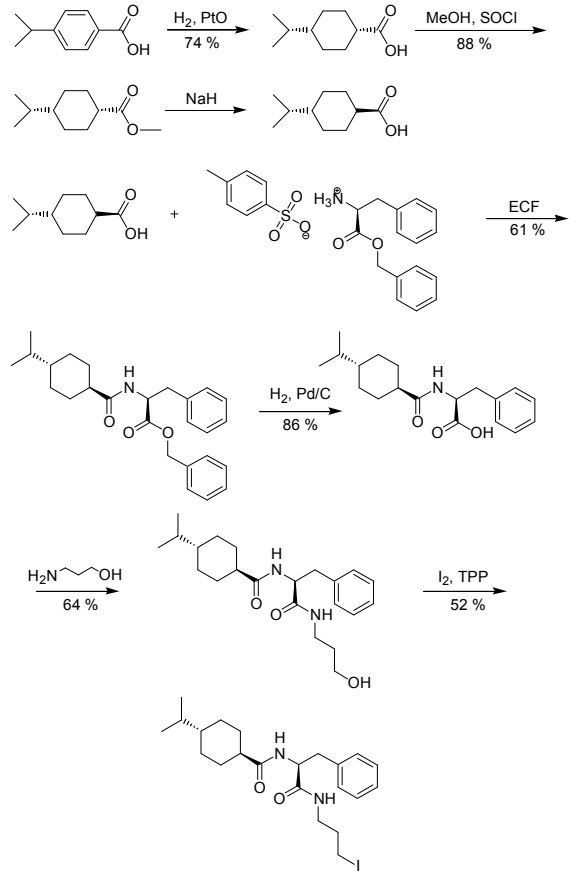


Figure 2. Syntheschema der kopplungsfähigen Nateglinid-Komponente

Ergebnisse: Die Synthese der kopplungsfähigen Nateglinid-Verbindung gelang in guten Ausbeuten über sieben Stufen. Diese soll nun mit DO2A zum Markierungsvorläufer gekoppelt und ^{68}Ga -markiert werden.

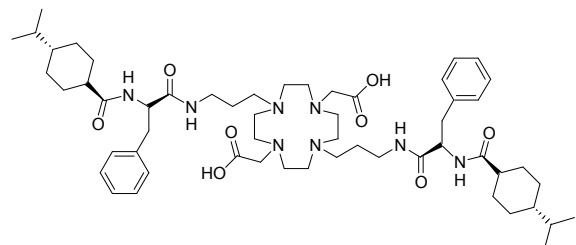


Figure 3. Strukturformel des über die Carboxylfunktion gekoppelten Nateglinid-DO2A-Markierungsvorläufers

Referenzen:

- [1] A. Pfützner, T. Forst, J. Beyer, The Microbiologist, 6, I, 1995
- [2] Jahresbericht 2007

Acknowledgement

Diese Arbeit ist ein Teil der COST-Action D38.