

# Synthese neuer fluorierter Glibenclamid-Derivate zur Evaluation mittels Insulinsekretionstests

R. Schirmmacher, F. Rösch

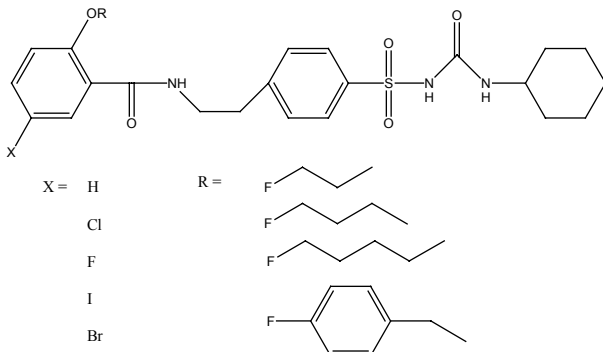
Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Fritz-Straßmann-Weg 2, 55128 Mainz

## Einleitung

Diabetes mellitus umfaßt eine heterogene Gruppe von Krankheiten, die von hohen Glukosespiegeln gekennzeichnet ist. Zwei wichtige Typen von Diabetes mellitus wurden bereits näher definiert: Typ 1 (Insulin-abhängige Diabetes mellitus, IDDM) und Typ 2 (nicht-Insulin abhängige Diabetes mellitus, NIDDM). IDDM ist eine chronische Autoimmun-Krankheit, die durch eine selektive Zerstörung der Insulin-produzierenden Beta-Zellen in den Langerhans'schen Inseln gekennzeichnet ist. Wenn man das Potential der PET-Untersuchung in Betracht zieht, so ist die Anwendung für die Darstellung endokriner Zellen des Pankreas von beträchtlicher Bedeutung für das Verständnis der Pathophysiologie von Diabetes mellitus. Bis jetzt wurden noch keine Methoden bekannt, um den endokrinen Pankreas bildlich darzustellen, obwohl bedeutende Fortschritte bei der Darstellung anderer Organe erzielt wurden. Der Grund für die Unfähigkeit, den endokrinen Pankreas darzustellen, liegt in der momentanen Nichtverfügbarkeit eines spezifischen Beta-Zell-Tracers. Außerdem basieren eine Anzahl von neuen Strategien der Diabetes-Therapie auf der Replikation von Beta-Zellen und Transplantation von Langerhans'schen Inselzellen. Mit der Verfügbarkeit eines Beta-Zell-spezifischen Imaging-Ansatzes könnten transplantierte Inselzellen präzise lokalisiert und quantifiziert werden und über einen längeren Zeitraum überwacht werden. So wäre diese Technik anwendbar auf die Darstellung der Inselzellmasse bei Typ 2 Diabetespatienten. Ziel der Arbeiten ist die effektive Synthese eines oder mehrerer  $^{18}\text{F}$ -markierter Glibenclamidderivate zur Visualisierung der beta-Zellmasse *in vivo*.

## Experimentelle Arbeiten

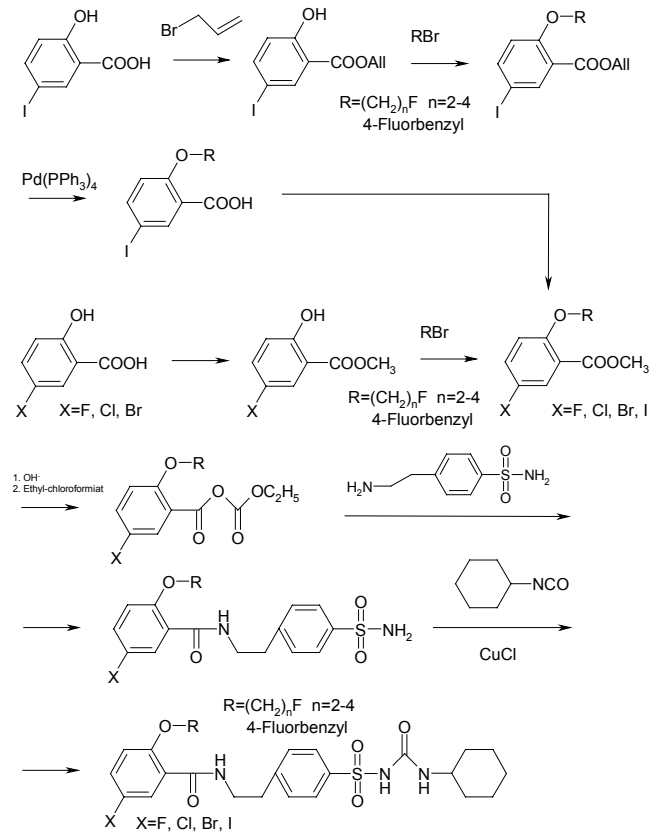
Ausgehend von der bekannten Struktur des Glibenclamids sind eine Vielzahl von Fluor-derivatisierten Verbindungen synthetisiert worden (Schema 1).



Schema 1: Neue Fluor-Derivate des Glibenclamids

Die Synthese der Verbindungen erfolgt gemäß dem Schema 2. Ausgehend von der entsprechenden halogenierten Salicylsäure wird zunächst die Carbonsäure mit Methanol verestert. Anschließend wird die phenolische OH-Gruppe mittels Natriumhydrid deprotoniert, der Ester gespalten mit dem entsprechenden Fluoralkylhalogenid verethert. Die resultierenden Verbindungen werden mit

Ethyl-chloroformiat zum gemischten Anhydrid und anschließend mit 4-(2-Aminoethyl)benzolsulfonamid zu den korrespondierenden Kopplungsprodukten umgesetzt. Anschließend wird mittels Kupfer(I)chlorid-Katalyse und Cyclohexylisocyanat der finale Sulfonylharnstoff gebildet.



Schema 2: Syntheschema der fluorierten Glibenclamid-Derivate

Im speziellen Fall der iodhaltigen Verbindungen musste ein modifizierter Syntheseweg eingeschlagen werden. Zunächst wurde der Allylester gebildet, dann fluoralkyliert und anschließend der Allylester wieder mit Palladium-tetrakis-triphenylphosphin abgespalten.

Die dargestellten Verbindungen wurden alle mittels  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR und FD MS charakterisiert. 16 neue Glibenclamid-Derivate stehen zur *in vitro* Evaluierung mittels standardisierter ELISA-Sekretionstests zu Verfügung. Diese werden derzeit in Kooperation mit dem Institut für Endokrinologie auf ihre Insulin sekretierende Wirkung hin untersucht.

## Ergebnisse

Mit den beschriebenen Synthesen konnte eine große Anzahl von Sulfonylharnstoffen auf Basis des Glibenclamids dargestellt werden. Nach Abschluss der Insulinsekretionstests sollen alle positiv evaluierten Verbindungen radioaktiv mit [ $^{18}\text{F}$ ]Fluor markiert und auf ihre prinzipielle Eignung als  $\beta$ -cell imaging agents hin untersucht werden.