

Synthese von DO2A-Glibenclamid-Derivaten

M. J. Zimny, C. Burchardt, P. Reiß, F. Rösch

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

Einleitung: Diabetes mellitus ist eine Krankheit des Stoffwechselsystems an der 2006 allein in Deutschland 8 Millionen Menschen erkrankt waren. Die weltweite Anzahl an Erkrankungen belief sich auf 246 Millionen Menschen, was einem Anteil von etwa 6% der Weltbevölkerung entspricht. Die Tendenz ist weiterhin steigend, weshalb man mittlerweile auch schon von einer „Epidemie des 21. Jahrhunderts spricht“.

Man unterteilt für die praktische Therapie in absoluten (Diabetes mellitus 1) und relativem Insulinmangel (Diabetes mellitus 2). Form 1 ist eine Autoimmunerkrankung, die meist schon im kindlichen Alter auftritt und bei der die Insulinproduzierenden beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse zerstört werden. Da sich der Diabetes erst manifestiert, wenn bereits 80% der Zellen zerstört sind, ist hier eine frühzeitige Diagnose erstrebenswert.

Sulfonylharnstoffderivate, zu denen auch Glibenclamid gehört, werden in der Therapie des Diabetes mellitus 2 eingesetzt. Sie binden an die SUR-Untereinheit der ATP-sensitiven K-Kanäle und steuern somit die Insulinausschüttung. Besonders auffällig sind die gute Bindungsaffinität von Glibenclamid ($K_i < 10$ nM) sowie die K_D -Werte, die zwischen 0,05 und 10 nM schwanken.

Dies alles macht Glibenclamid zu einem interessanten Target für die PET (Positronenemissionstomographie).

^{18}F -markierte Glibenclamid-Derivate führten jedoch zu einer zu hohen Aufnahme des Glibenclamids in die Leber im Vergleich zu der gewünschten Aufnahme in den Pankreas. Von daher ist es das Ziel weniger lipophile Glibenclamid-Derivate zu synthetisieren. Dies soll mit einer Kopplung an den makrozyklischen bifunktionellen Chelator DO2A gelingen.

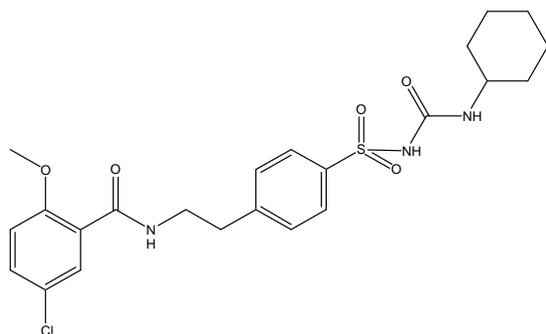


Abbildung 1: Glibenclamid

Experimentelles:

Die Synthese der kopplungsfähigen Glibenclamid-Derivate erfolgte ausgehend von 5-Brom/bzw. 5-Chlorhydroxybenzoesäure. Dabei wurde die Carboxyfunktion zunächst mittels Methanol geschützt und 1,3-Chorbrompropan als Linker angefügt. Anschließend wurde der Ester wieder gespalten und die Säure mit 4-(2-Aminoethyl)-benzulfonamid gekoppelt.

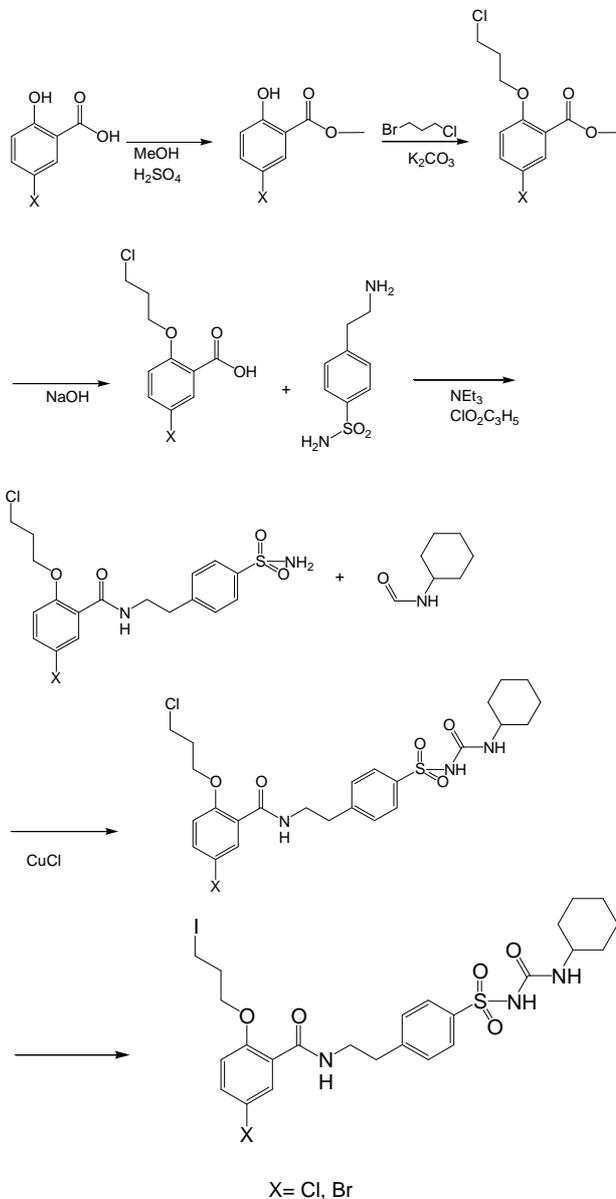


Abbildung 2: Reaktionsschema

Anschließend erfolgte die Kupfer (I)- katalysierte Umsetzung mit N-Cyclohexylformamid. Im abschließenden Syntheseschritt wurde das Chlor mittels Finkelsteinreaktion durch Iod ersetzt.

Ausblick: Die beiden synthetisierten Glibenclamid-Derivate sollen im nächsten Schritt an DO2A gekoppelt werden. Danach soll die Markierung des Komplexes mit ^{68}Ga erfolgen.

Literatur:

- [1] C.-Y. Shiue, A. Schmitz, R. Schirmmacher, G. G. Shiue, A. Alavi, *Curr. Med. Chem.– Immun., Endoc. & Metab. Agents*, 2004, 4, 271-280
- [2] R. Schirmmacher, Dissertation (2004)