

Synthese von Di-Glibenclamid-DO2A-NCS

M. Zimny, C. Burchardt, 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 acht Millionen Menschen erkrankt waren. Weltweit entsprechen 246 Millionen Erkrankte etwa 6% der Weltbevölkerung. Die Tendenz ist weiterhin steigend, weshalb man mittlerweile 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 β -Zellen der Bauchspeicheldrüse zerstört werden. Da sich der Diabetes erst manifestiert, wenn bereits 80% der Zellen zerstört sind, ist hier eine frühzeitige Diagnose von allerhöchster Priorität. Form 2 beruht auf verschiedenen Ursachen, resultiert meist aber aus einem altersbedingten Insulinmangel. 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 der β -Zellen und steuern somit die Insulinausschüttung. Besonders auffällig ist die hohe Bindungsaffinität von Glibenclamid ($K_D < 10$ nM). Glibenclamid stellt daher ein sehr interessantes Zielmolekül für die nicht-invasive Untersuchung des β -Zellen-Status mittels Positronen-emissionstomographie (PET) dar [1]. Erste ^{18}F -markierte Glibenclamid-Derivate zeigten jedoch eine zu hohe Anreicherung in der Leber im Vergleich zu der gewünschten Aufnahme im Pankreas [2]. Die erhöhte Leberaufnahme soll durch neue weniger lipophile Glibenclamid-Derivate vermieden werden. Die erhöhte Polarität soll hierbei durch eine Kopplung an den makrozyklischen bifunktionellen Chelator DO2A-NCS gelingen. Der Chelator DO2A ermöglicht die Radiomarkierung mit dem Positronenstrahler ^{68}Ga .

Experimental:

Die Synthese der kopplungsfähigen Glibenclamid-Derivate erfolgte ausgehend von 5-Brom/bzw. 5-Chlorhydroxybenzoesäure. Dabei wurde die Carboxy-funktion zunächst als Methylester geschützt und dann mit dem zuvor synthetisierten Linker **1** verknüpft.

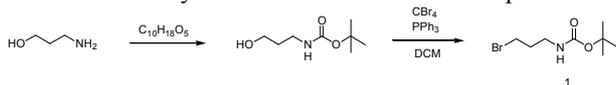


Figure 1. Synthese des 'Boc geschützten Linkers.

Anschließend wurde der Ester wieder gespalten und die Säure mit 4-(2-Aminoethyl)-benzulfonamid gekoppelt. Die nachfolgende Kopplung mit N-Cyclohexylformamid erfolgte Kupfer (I)- katalysiert.

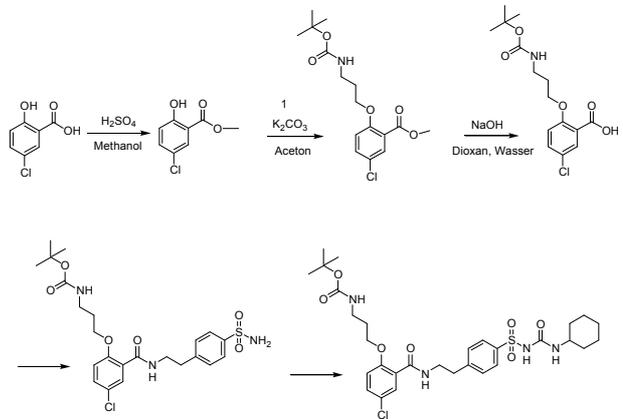


Figure 2. Syntheseschema des Glibenclamidderivats.

Die 'Boc-Schutzgruppe des Linkers wurde mittels TFA abgespalten. Die Kopplung an den DO2A-NCS-Chelator wurde im Basischen durchgeführt. Anschließend wurden erste Markierungsversuche mit ^{68}Ga durchgeführt.

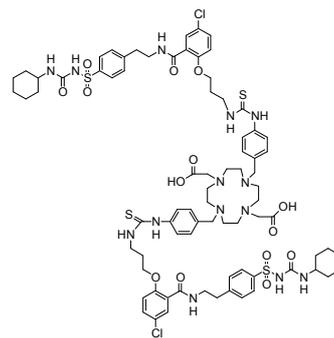


Figure 3. ^{68}Ga -markierungsfähiger Di-Glibenclamid-DO2A-Chelator

Results: Es konnte erfolgreich das Di-Addukt des Glibenclamid-DO2A-NCS synthetisiert werden. Im Folgenden soll die Markierung systematisch bei unterschiedlichen Bedingungen (Lösungsmittel, pH-Wert, Temperatur, Zeit) optimiert werden. Es soll eine geeignete Aufreinigungsmöglichkeit gefunden werden, die eine hohe radiochemische Reinheit gewährleistet. Anschließend wird der neue Radioligand in *in vitro* Affinitätsstudien getestet. Ein erfolgreicher Kandidat wird weiter auf sein Potential als PET Tracer zum *in vivo* β -Zellen-Imaging getestet.

References

- [1] C.-Y. Shiue, A. Schmitz, R. Schirmacher, G. G. Shiue, A. Alavi, *Curr. Med. Chem.– Immun., Endoc. & Metab. Agents*, 2004, 4, 271-280.
- [2] R. Schirmacher, Dissertation 19XX, Universität.