

Synthese von Glibenclamid-Derivaten zur finalen Glucosekonjugation mittels variabler Alkyllinker

A. Korobeynikov, R. Schirmacher, F. Rösch

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

Diabetes mellitus ist eine chronische Krankheit, die durch ein anormales hohes Blutglukoseniveau charakterisiert ist. Es gibt grundsätzlich zwei verschiedene Typen der Diabetes. Der Typ-1-Diabetes ist durch eine autoimmun vermittelte Zerstörung der pankreatischen, Insulin produzierenden Beta-Zellen charakterisiert, die zu einer absolute Insulininsuffizienz führt. Beim Typ-2-Diabetes handelt es sich um eine partielle Dysfunktion der pankreatischen Beta-Zellen ohne das eine komplette Beta-Zellenzerstörung vorliegt [1-3]. Vielmehr können die Zellen durch Verabreichung spezieller Stimulantien zur Insulinsekretion angeregt werden. Zu diesen Substanzen gehören unter anderem die Sulfonylharnstoffe, wie z.B. Tolbutamid und Glibenclamid., die die Insulinsekretion anregen [4]. Die Affinität dieser Verbindungen zum sog. Sulfonylharnstoff-Rezeptor ermöglicht eventuell über die Verwendung von analogen ^{18}F -markierte Analoga eine Visualisierung und Quantifizierung von pankreatischen Beta-Zellen *in vivo* mittels Positronen-

Emissions-Tomographie (PET). Diese Verbindungen besitzen eine relativ hohe Lipophilie und es ist anzunehmen, dass sie sich, im Falle einer radioaktiven Markierung unspezifisch in anderen Geweben anreichern. Es ist demnach wünschenswert, in diese Moleküle hydrophile Gruppen einzubauen, welche die Gesamtlipophilie der Verbindung erniedrigen. Diese Arbeit besteht in der Synthese von Glucose-konjugierten Glibenclamid-Derivaten, die zum Einen eine größere Bioverfügbarkeit und zum Anderen eine höhere Organspezifität besitzen. Unten werden zwei verschiedene von uns entwickelte Synthesewege dargestellt.

[1] Ronner P. et al. Diabetes, 42: 1760-72 (1993).

[2] Schatz H. Diabetologie kompakt.- Berlin: Blackwell Wiss.- 2001.

[3] Balabolkin M. I. Diabetologia.- Moskau: Medicina.- 2000.

[4] Ashcroft S., Ashcroft F. Biochimica et Biophysica Acta, 1175: 45-59 (1992)

