

Synthese von Glibenclamid-Derivate zur finalen Glucosekonjugation mittels variabler Alkyl linker

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 absoluten 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 stimulieren [4]. Die Affinität dieser Verbindungen zum sog. Sulfonylharnstoff-Rezeptor ermöglicht eventuell über die Verwendung von analogen ¹⁸F-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.

Es wurden einige mehrstufige Synthesen durchgeführt, die jedoch nicht zum Erfolg führten. Die Schwierigkeiten lagen meistens bei der Glucosekopplung (Abb. 1). Nach Änderung der Synthesestrategie konnte schließlich ein Glibenclamid-Glucose-Konjugat dargestellt werden (Abb. 2). Nach Optimierung der Reaktionen muss eine größere Menge des Glucose-Konjugates synthetisiert werden.

[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).

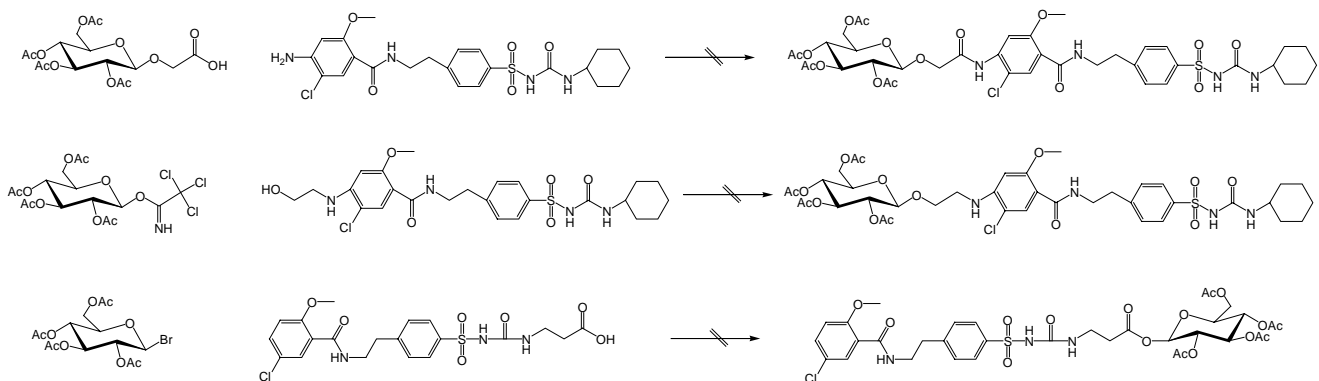


Abb. 1.

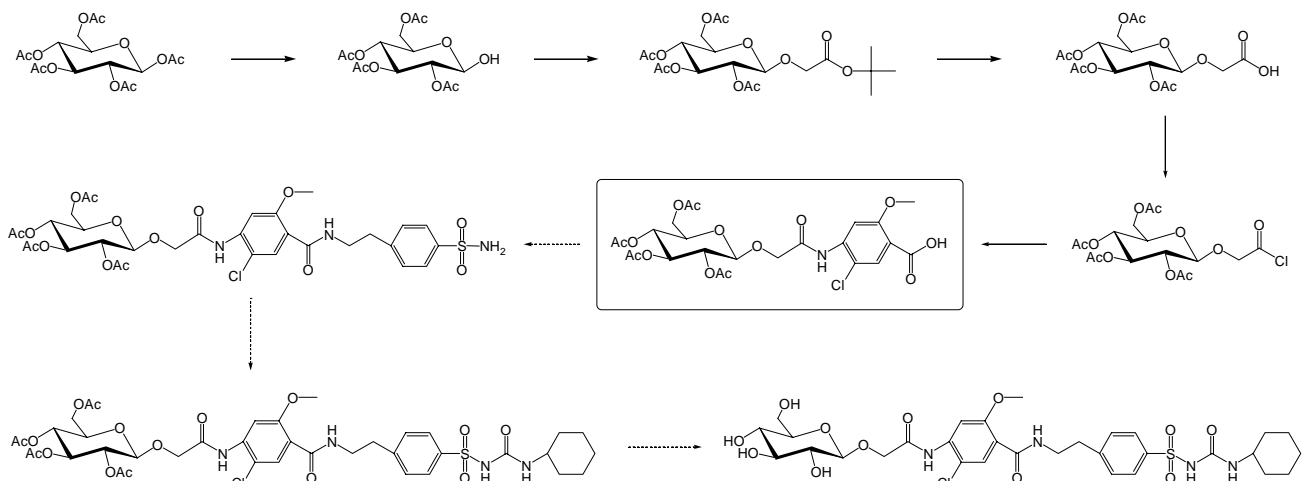


Abb. 2.