



Müller / Prinz / Lehr

Pharmazeutische / Medizinische Chemie

Arzneistoffe
von der Struktur zur Wirkung

WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Müller / Prinz / Lehr

Pharmazeutische/ Medizinische Chemie

Arzneistoffe – von der Struktur zur Wirkung

Klaus Müller, Münster

Helge Prinz, Münster

Matthias Lehr, Münster

Mit 1898 Abbildungen und 54 Tabellen

Zuschriften an

lektorat@dav-medien.de

Anschrift der Autoren

Prof. Dr. Klaus Müller
Dr. Helge Prinz
Prof. Dr. Matthias Lehr
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Institut für Pharmazeutische und
Medizinische Chemie
Corrensstr. 48
48149 Münster



Hinweis:

Im Sinne einer besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Alle Formen schließen Personen jeglichen Geschlechts ein.

Alle Angaben in diesem Werk wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können die Autoren und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann markenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <https://portal.dnb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

1. Auflage 2022

ISBN 978-3-8047-3925-3 (Print)

ISBN 978-3-8047-4287-1 (E-Book, PDF)

© 2022 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

Stuttgart mbH

Birkenwaldstraße 44

70191 Stuttgart

www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Printed in Germany

Satz: primustype Hurler GmbH, Notzingen

Grafiken: FOXDESIGNER, Ebsdorfergrund

Indexer: Walter Greulich, Birkenau; Dr. Eberhard Scholz,

Ludwigsburg; Ines Reinhardt, Jockgrim

Druck und Bindung: aprinta druck GmbH, Wemding

Umschlagabbildung: bestbrk/istockphoto.com

Umschlaggestaltung: deblik, Berlin



Vorwort

Anfang des Jahres 2017 überzeugte uns Herr Dr. Eberhard Scholz von der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft, dass für das Fach „Medizinische Chemie“ ein aktuelles Lehrbuch wünschenswert, sinnvoll und dringend notwendig sei. In der Tat sind die deutschsprachigen Lehrbücher zu diesem Thema entweder hoffnungslos veraltet oder repräsentieren nur Teildisziplinen des Fachgebiets. Es bestand schnell Einigkeit darüber, dass trotz der interdisziplinären Ausrichtung des Fachs dessen individueller Charakter in diesem Buch nicht verwässert oder gar verloren gehen dürfe. Der Inhalt sollte auch das enthalten, was sein Titel verspricht – **Medizinische Chemie**. Nachdem wir ein entsprechendes Konzept erstellt hatten, sagten wir dieser interessanten Herausforderung gerne zu. Damals konnten wir nicht ahnen, dass uns die Zusage zu dieser Aufgabe eine fast vierjährige, extrem zeitintensive Zusatzbeschäftigung bescherte. Zwar lag das aus mehr als 20 Jahren Vorlesungen über „Pharmazeutische/Medizinische Chemie“ sowie „Drug Design“ kontinuierlich aktualisierte Material vor, wodurch das Buch in zwei Teile zu gliedern war, doch musste der Stoff völlig neu aufbereitet sowie in der Breite und Tiefe wesentlich erweitert werden. Damit wurde zudem schnell klar, dass weit mehr als ein Lehrbuch entstehen würde und keinesfalls etwa ein Kompendium zur Prüfungsvorbereitung. Das Buch soll zum einen Studierenden der **Pharmazie** und **Arzneimittelwissenschaften** (o. ä. Studiengänge), gleichzeitig auch der **Chemie**, insbesondere mit Schwerpunkt Medizinische Chemie/Wirkstoffchemie, **Molekularen Medizin** sowie **Life-Science/Molekularen Lebenswissenschaften** helfen, Vorlesungsinhalte konsequent nachzuarbeiten und das erhaltene Grundgerippe mit Fleisch und Blut zu versehen. Zudem geht der Inhalt über das Mainstream-Wissen hinaus und soll als förderliche Lektüre für Chemiker, Apotheker, Biochemiker, Mediziner, Toxikologen und weitere Wissenschaftler in der Pharmaforschung und anderen Berufsfeldern dienen, die dringend ein Update auf den Kenntnisstand der Medizinischen Chemie zu Beginn der 2020er Jahre brauchen oder sich einen Überblick zu den zahlreichen neu eingeführten, innovativen Arzneistoffen des vergangenen Jahrzehnts verschaffen wollen.

Die Medizinische Chemie ist essenzieller Bestandteil der Naturwissenschaft Pharmazie und fachverwandter Studiengänge wie etwa der Arzneimittelwissenschaften. Da es sich um eine auf der Chemie basierende Disziplin handelt, wird das Fach vermehrt auch als Modul im Masterstudiengang Chemie angeboten. Neben der Ent-

deckung, dem Design und der Entwicklung neuer Wirkstoffe beschäftigt sich die Medizinische Chemie mit deren Identifizierung und Synthese. Darüber hinaus befasst sie sich mit der Frage, wie Arzneistoffe wirken und im Körper verändert werden. Gleichzeitig liefert sie auf der molekularen Ebene die Beweise, die zur Beantwortung dieser Frage erforderlich sind.

Grundsätzlich geht die Medizinische Chemie von der **chemischen Struktur** eines Arzneistoffs aus und liefert damit die wohl wertvollste Information, die man über diesen erhalten kann. Denn sämtliche Aspekte, wie und warum ein Arzneistoff mit einer körpereigenen Zielstruktur interagiert, sein Applikationsweg, das Ausmaß seiner Biotransformation und das Auftreten von Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen beruhen auf chemischen Reaktionen und sind durch die jeweils charakteristische Arzneistoffstruktur bedingt. Die Sprache der Strukturformeln ist somit entscheidend für unser Verständnis über Arzneistoffe, das ansonsten nichts mehr als ein krampfhaftes Anhäufen von Blackbox-Wissen bleibt. Daher gilt es, die chemische Struktur eines Arzneistoffmoleküls als Zusammenspiel der an einem Kohlenwasserstoffgerüst spezifisch angeordneten funktionellen Gruppen mit weiteren Partialstrukturen zu erfassen, zu lesen und die Formelsprache verstehen zu lernen.

Das vorliegende Buch will dem Leser diese Aufgabenstellung schmackhaft machen und die dazu erforderliche Hilfestellung leisten. Der Untertitel des Buches „**Arzneistoffe – von der Struktur zur Wirkung**“ bringt dies zum Ausdruck. Die Struktur eines Arzneistoffs liefert mit ihren chemischen, physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften den entscheidenden Beitrag zur Charakterisierung und Bewertung seines pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Profils. Darüber hinaus ist die chemische Struktur der Schlüssel zu toxischen Effekten und Arzneistoffwechselwirkungen. Anders gesagt, ohne Chemie läuft zwischen Arzneistoff und Körper gar nichts! In diesem Buch wollen wir den Arzneistoff auf seiner gesamten Reise durch den Körper – hin zu seinen Zielstrukturen und wieder aus dem Körper heraus – begleiten. Dabei wollen wir durch das „chemische Auge“ beobachten und erkennen, welche chemischen Reaktionstypen einerseits der Arzneistoff mit körpereigenen Molekülen eingeht, andererseits, welche Reaktionstypen der Organismus am Arzneistoff ausübt.

In der zuversichtlichen Hoffnung, dass sich das Buch den Studierenden sowie dem Fachpublikum als gewinnbringende Lektüre erweisen und eine positive Auf-

nahme erfahren wird, sind wir uns auch bewusst, dass eine Erstauflage nicht frei von Kinderkrankheiten sein kann. Ebenso wollen wir nicht übersehen, dass die Stoffauswahl, insbesondere im Allgemeinen Teil des Buches, einer gewissen Subjektivität unterliegt. Dabei respektieren wir die Vorstellungen von Kollegen, die gerne andere Teilbereiche des Fachs thematisiert hätten.

Unser Dank geht an Herrn Dr. Eberhard Scholz und Herrn Dr. Tim Kersebohm von der Wissenschaftlichen

Verlagsgesellschaft Stuttgart für die angenehme und konstruktive Kooperation auf dem Weg der Entstehung bis zur Fertigstellung des Buches.

Münster, im Sommer 2022

Klaus Müller
Helge Prinz
Matthias Lehr

Zur Benutzung des Buches

In einem **Allgemeinen Teil** beschreiben die ersten vier Kapitel des Buches die chemischen Grundlagen der Pharmakodynamik, Pharmakokinetik, unerwünschten Arzneistoffwirkungen und Arzneistoffinteraktionen. Insbesondere rücken sie dabei auch bisher in Lehrbüchern nur wenig beachtete, aber eminent wichtige Themen der Medizinischen Chemie wie beispielsweise die toxikophoren Gruppen oder strukturellen Warnsignale (*structural alerts*) eines Arzneistoffmoleküls in den Fokus. Exemplarisch werden die Prinzipien, Methoden und einschlägigen Werkzeuge der Medizinischen Chemie vorgestellt, daneben gleichzeitig die erforderlichen Grundlagenkenntnisse der organisch-chemischen sowie biochemischen Prinzipien des Fachs vermittelt, um so auch Lesern aus fachverwandten Naturwissenschaften den Zugang zu erleichtern. Dieser Allgemeine Teil des Buches sei auch insbesondere den Pharmaziestudierenden ans Herz gelegt. Vorlesungen in Pharmazeutischer/Medizinischer Chemie im Rahmen eines Pharmaziestudiums sind üblicherweise nach Indikationsklassen gegliedert. Vor dem Hintergrund der stets wachsenden Zahl neuer Arzneistoffe und der zunehmenden Kenntnisse zur molekularen Wirkung der Substanzen bleibt angesichts des engen Korsetts, in das die Approbationsordnung mit ihren Pflichtveranstaltungen das Pharmaziestudium hineinzwängt, i. d. R. nur wenig Zeit, auf den in diesen Kapiteln behandelten Stoff einzugehen. Zum besseren Verständnis der Arzneistoffklassen-Kapitel sei den Lesern eine sorgfältige Auseinandersetzung mit dieser Materie empfohlen.

Vervollständigt wird der Allgemeine Teil des Buches mit einem kurzen Kapitel zu den chemischen Aspekten der Arzneistoffentwicklung sowie zur **Arzneistoffanalytik**. Neben einer bewusst knapp gefassten Beschreibung der instrumentellen Methoden (der interessierte Leser sei auf spezielle Lehrbücher verwiesen) werden hier die nasschemischen Verfahren präsentiert, die für Identitätsreaktionen und Gehaltsbestimmungen des Europäischen Arzneibuchs relevant sind und typischerweise in den Praktika der Pharmazeutischen/Medizinischen Chemie zur Anwendung kommen.

Die Medizinische Chemie der verschiedenen Arzneistoffklassen, die auf dem aktuellen Wissensstand in einem **Speziellen Teil** präsentiert wird, lässt das Buch auf insgesamt 14 Kapitel anwachsen. Eine Zersplitterung in viele kleinere Kapitel wurde bewusst vermieden. Der Spezielle Teil berücksichtigt sämtliche Aspekte der Medizinischen Chemie, um das Fach in seiner ganzen Breite darzustellen. Bewusst wollen wir die Medizinische Chemie nicht auf bestimmte Teildisziplinen reduzieren, um dem Leser ein attraktives Bild von der Vielseitigkeit dieses faszinierenden Fachgebiets zu geben.

Das vorliegende Buch will und kann aber nicht den Anspruch erheben, den gesamten Arzneischatz abzudecken. Dennoch ist die Stoffauswahl sehr umfangreich und geht deutlich über das Standardwissen eines Pharmazeuten hinaus. Die Auswahl der Arzneistoffe orientiert sich insbesondere an den aktuellen Daten und Verordnungen des deutschen Arzneimittelmarktes.

Die einzelnen Kapitel präsentieren die verschiedenen Aspekte der Medizinischen Chemie aus didaktischen Gründen in einer systematischen Gliederung. Dabei halten alle Kapitel konsequent am einheitlichen Aufbauprinzip fest, woraus sich eine **monographieartige Darstellung** der Arzneistoffklassen ergibt. Dies erlaubt dem Leser, rasch und gezielt die gewünschten Informationen zu entnehmen, ohne zeitraubende Textwüsten durchschreiten zu müssen. Zum besseren Verständnis des Stoffgebiets erschien es bei einigen Arzneistoffklassen sinnvoll, eine kurze Einführung in die physiologischen oder biochemischen Grundlagen voranzustellen. Im Allgemeinen werden die nachfolgend aufgeführten **medizinisch-chemisch relevanten Teilaspekte** einer Arzneistoffklasse besprochen.

Design und Entwicklung. Je nach Arzneistoffklasse kann hier auch einfach die Entdeckung des Arzneistoffs beschrieben werden. Zum Verständnis eines Arzneistoffmoleküls ist es sehr hilfreich, wenn man es nicht aus seiner historischen Entwicklung herausnimmt, weil uns diese etwas über die Herkunft der Struktur erzählt. Es verhindert, dass man von „seelenlosen, entwurzelten“ Molekülen überflutet wird, die aufgrund ihrer strukturellen Vielfalt den Eindruck eines Chaos hinterlassen, weil man sie nicht zuordnen kann. Außerdem erhält der Leser auf diese Weise einen vielfältigen und aufschlussreichen Einblick in Fallstudien zur Wirkstoffentwicklung.

Struktur und Eigenschaften. Hier werden die Partialstrukturen, funktionellen Gruppen und chemischen Besonderheiten der Moleküle betrachtet, insbesondere auch die Säure-Base-Eigenschaften (pK_S -Werte) und ggf. die Stereochemie. Bei einigen Wirkstoffen gehen diese Informationen bereits aus der Entwicklung hervor oder fließen in die Struktur-Wirkungs-Beziehungen ein.

Wirkungsmechanismus. Die Interpretation des Wirkungsmechanismus auf der molekularen Ebene ist ein wesentlicher Teilaspekt der Medizinischen Chemie. Soweit bekannt, liegt der Schwerpunkt auf den organisch-chemischen Reaktionstypen, welche die jeweilige Wirkung vermitteln, oder auf den chemischen Bin-

dingstypen, die bei der Interaktion des Arzneistoffs mit seinem Target zum Tragen kommen. Diese Wechselwirkungen sind mittlerweile in unzähligen Fällen mithilfe von Kristallstrukturanalysen gut charakterisiert. Um den Umfang des Buches nicht zu sprengen, können diese daher nur exemplarisch vorgestellt werden. Wo es angebracht erscheint, werden molekulare Strukturen auf der Basis hinterlegter Kristallstrukturen (PDB) visualisiert (UCSF Chimera).

Struktur-Wirkungs-Beziehungen. Die Zusammenhänge zwischen der chemischen Struktur, Veränderungen in verschiedenen Molekülpositionen und deren Auswirkung auf die biologische Aktivität, Wirkstärke oder Pharmakokinetik werden typischerweise durch Aufzählungen hervorgehoben und i. d. R. in einer übersichtlichen Graphik zusammenfassend und möglichst anschaulich dargestellt.

Biotransformation. Die organisch-chemischen Reaktionstypen und am Arzneistoffwechsel beteiligten Enzyme werden breit und umfassend in ▶Kap. 2 abgehandelt. Im Hinblick auf das toxische Potenzial werden in ▶Kap. 3 die infrage kommenden Partialstrukturen und Funktionalitäten besprochen sowie die Reaktionstypen auf der molekularen Ebene dargestellt. In einigen Fällen werden auch Interaktionen durch mechanismusbasierte Enzym-Inhibitoren relevant (▶Kap. 4). Nach Bearbeitung dieser allgemeinen Kapitel sollte der Leser entsprechende Metabolisierungswege für ein beliebiges Arzneistoffmolekül aufzeigen können und für potenziell toxische Strukturmerkmale sensibilisiert sein. Dennoch wollen wir an dieser Stelle darüber informieren, welche Metaboliten man bei den einzelnen Arzneistoffklassen tatsächlich findet und welche Probleme sich ggf. daraus ergeben.

Synthetische Aspekte. Die Synthese ist der klassische Bereich der Pharmazeutischen/Medizinischen Chemie und spielt naturgemäß eine herausragende Rolle. Wie sollte man sonst an die benötigten Substanzen in ihrer strukturellen Vielfalt herankommen? Nahmen die Synthesen in früheren Lehrbüchern der Pharmazeutischen Chemie mitunter breiten Raum ein, werden sie in die-

sem Werk aus didaktischen Gründen und nicht zuletzt aus Platzgründen nur an ausgewählten Beispielen illustriert. Zum Teil ergänzen auch kurze Erläuterungen die dabei genutzten Reaktionen.

Analytik. Wie die Synthese gehört auch die Arzneistoffanalytik zu den traditionellen Aufgaben des Fachs. Da diesem Thema bereits ein eigenständiges Kapitel gewidmet ist, wird im Speziellen Teil nur noch in sehr wenigen Fällen auf besondere analytische Aspekte eingegangen.

Den Abschluss der jeweiligen Unterabschnitte bilden **Kurzmonographien** zu den einzelnen Arzneistoffvertretern der besprochenen Arzneistoffklasse, womit der Leser noch einmal einen Überblick erhält. Bei den hier aufgeführten Handelspräparaten handelt es sich lediglich um ausgewählte Beispiele. In der Regel werden die erstmals auf dem Markt erschienenen oder die derzeit am häufigsten verordneten Präparate genannt. Zudem lässt sich entnehmen, welche Arzneistoffe in das Europäische Arzneibuch (Pharmacopoea Europaea) aufgenommen wurden und in welcher Form sie monographiert sind. Vervollständigt werden diese Abhandlungen mit Informationen zu den Darreichungsformen, Anwendungsgebieten oder den pharmakokinetischen Eigenschaften. Die chemischen und strukturbezogenen Eigenschaften werden meist zuvor schon besprochen, doch hängt es vom Aufbau des jeweiligen Unterabschnitts ab, welche Themen bereits bei den Teilaspekten abgehandelt werden oder noch zu ergänzen sind.

Das Buch enthält überdies ein Verzeichnis mit sorgfältig ausgewählten Literaturangaben sowie weiterführender Literatur. Der interessierte Leser soll sich insbesondere über die Neuentwicklungen der letzten 10 Jahre informieren können. Dazu werden vorzugsweise Review-Artikel der in diesem Zusammenhang wichtigsten chemischen Fachzeitschriften aufgelistet. Ebenso finden sich zahlreiche Originalarbeiten aus der einschlägigen medizinisch-chemischen Fachliteratur zur Entdeckung und Entwicklung wichtiger Arzneistoffe. Aus Platzgründen ist lediglich der jeweilige Erstautor (oder Herausgeber) aufgeführt.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	V	2.3	Liberation	145
Zur Benutzung des Buches.....	VII	2.3.1	Löslichkeit.....	145
Abkürzungsverzeichnis	XV	2.4	Resorption	150
A		2.4.1	Resorptionsbarrieren	150
ALLGEMEINER TEIL	1	2.4.2	Passive Diffusion durch die Lipiddoppel- schicht	150
1 Chemische Grundlagen der Pharmakodynamik	3	2.4.3	Transport durch Membranproteine	152
1.1 Grundlagen der Target-Interaktionen	4	2.4.4	Weitere Resorptionsmechanismen	155
1.1.1 Einteilung der Arzneistoffe	4	2.4.5	Organabhängige Resorption.....	157
1.1.2 Weg eines Arzneistoffs im Organismus	4	2.5	Verteilung	163
1.1.3 Wirkung eines Arzneistoffs	5	2.5.1	Verteilungsräume.....	163
1.1.4 Prinzipien der Target-Interaktion	6	2.5.2	Plasmaproteinbindung	164
1.1.5 Funktionelle Gruppen in Arzneistoffen	7	2.5.3	Speicherung im Gewebe.....	166
1.1.6 Heterozyklen in Arzneistoffen	19	2.6	Biotransformation – chemische und biochemische Mechanismen der Arznei- stoffmetabolisierung	166
1.1.7 Relevante Bindungskräfte für die Target- Interaktion.....	26	2.6.1	Phase-I-Reaktionen	166
1.2 Arzneistoff-Targets.....	37	2.6.2	Phase-II-Reaktionen	192
1.2.1 Aminosäuren als Bausteine proteinbasierter Targets	37	2.6.3	Metabolisierung in der Leber.....	210
1.2.2 Enzyme	45	2.6.4	Metabolisierung in den Darmzellen	212
1.2.3 Rezeptoren.....	51	2.6.5	First-Pass-Effekt.....	213
1.2.4 Transporter.....	66	2.6.6	Stereochemische Aspekte	213
1.2.5 Nukleinsäuren.....	67	2.6.7	Analytische Aspekte.....	214
1.3 Optimierung der Target-Interaktionen	75	2.7	Elimination.....	216
1.3.1 Screening, Hit und Leitstruktur	75	2.7.1	Niere.....	216
1.3.2 Struktur-Wirkungs-Beziehungen	77	2.7.2	Leber	217
1.3.3 Identifizieren eines Pharmakophors.....	80	2.8	Prodrugs.....	218
1.3.4 Strategien zur Arzneistoffoptimierung.....	86	2.8.1	Klassen von Prodrugs	218
1.4 Stereochemische Aspekte	105	2.8.2	Prodrugs zur Verbesserung der Wasser- löslichkeit	221
1.4.1 Definitionen und Begriffe.....	105	2.8.3	Prodrugs zur Verbesserung der Permeabilität.....	225
1.4.2 Stereochemie und therapeutische Wirkung ..	120	2.8.4	Prodrugs zur Verlängerung der Wirkdauer	233
1.4.3 Enantiomerentrennung	126	2.8.5	Prodrugs zur gezielten Anreicherung des Arzneistoffs am Wirkort (Drug Targeting)	233
1.4.4 Stereoselektive Synthese.....	133	2.9	Softdrugs.....	234
2 Chemische Grundlagen der Pharmakokinetik	135	3	Chemische Grundlagen unerwünschter Arzneistoffwirkungen	237
2.1 Lipophilie und Hydrophilie	136	3.1	Intrinsische toxikophore Gruppen	238
2.1.1 Verteilungskoeffizient P.....	136	3.1.1	Intrinsische Elektrophile	238
2.1.2 Experimentelle Bestimmung des log-P- und log-D-Werts	139	3.1.2	Gruppenübertragende Funktionalitäten	247
2.2 Säure-Base-Eigenschaften	139	3.1.3	Chelatisierende Funktionalitäten	247
2.2.1 Henderson-Hasselbalch-Gleichung.....	140	3.2	Reaktive Metaboliten	249
2.2.2 Ionisierte und ungeladene Formen	141	3.2.1	Elektrophile Intermediate	250
2.2.3 Einfluss von Substituenten auf die Säure- und Basenstärke	143	3.2.2	Freie Radikale und reaktive Sauerstoff- spezies	278

3.3	Methämoglobinbildner	283	B	SPEZIELLER TEIL	381
3.3.1	Methämoglobinbildung durch gekoppelte Oxidation	284	7	Nervensystem und Mediatoren	383
3.3.2	Antidote gegen Methämoglobinbildner	287	7.1	Am Sympathikus angreifende Arzneistoffe ...	384
3.4	Fotochemische Reaktionen	287	7.1.1	Adrenerge Neurochemie	384
3.4.1	Pathophysiologische Grundlagen	288	7.1.2	α_1 -Sympathomimetika	391
3.4.2	Fotosensibilisierung durch Arzneistoffe	289	7.1.3	α_2 -Sympathomimetika	395
3.4.3	Fotosensibilisierende Arzneistoffe	299	7.1.4	β -Sympathomimetika	397
3.5	Antitargets	304	7.1.5	Indirekte Sympathomimetika	404
3.5.1	hERG-Kanal	305	7.1.6	Methylxanthine	411
3.5.2	Serotonin-5-HT _{2B} -Agonisten	308	7.1.7	α -Sympatholytika	414
3.5.3	Häufig anzutreffende Antitargets	311	7.1.8	β -Sympatholytika (Betablocker)	422
4	Chemische Grundlagen der Arzneistoffinteraktionen	312	7.2	Am Parasympathikus angreifende Arzneistoffe	430
4.1	Arten der Arzneistoffinteraktionen	313	7.2.1	Cholinerge Neurochemie	430
4.2	Pharmazeutische Interaktionen (Inkompatibilitäten)	313	7.2.2	Muscarinrezeptor-Agonisten	434
4.3	Interaktionen durch pH-Änderung	314	7.2.3	Cholinesterase-Inhibitoren	437
4.4	Interaktionen durch Chelatisierung	316	7.2.4	Antidementiva	442
4.5	Interaktionen durch Hemmung oder Induktion von CYP-Enzymen	318	7.2.5	Insektizide und Nervengase	446
4.5.1	Inhibition von CYP-Enzymen	319	7.2.6	Parasympatholytika	454
4.5.2	Induktion von CYP-Enzymen	330	7.2.7	Nicotinrezeptor-Agonisten und Nicotinrezeptor-Antagonisten	466
4.6	Interaktionen mit Transportproteinen	332	7.3	Opioid-Analgetika	474
4.6.1	P-Glykoprotein	332	7.3.1	Morphin	475
4.6.2	SLC-Transporter	333	7.3.2	Polyzyklische Opioide	480
5	Chemische Aspekte der Arzneistoffentwicklung	335	7.3.3	Flexible Opioide	485
5.1	Präklinische Entwicklung	337	7.3.4	Opioid-Antagonisten	493
5.2	Klinische Studien	337	7.4	Antitussiva und Expektoranzien	496
5.3	Scale-Up und Prozessentwicklung	338	7.4.1	Antitussiva	496
5.4	Grüne Chemie	342	7.4.2	Expektoranzien	499
5.5	Bezeichnung von Arzneistoffen	343	7.5	Nichtopioide Analgetika und Antirheumatika	500
6	Arzneistoffanalytik	346	7.5.1	Arachidonsäuremetabolismus und Eicosanoide	500
6.1	Instrumentelle Methoden	347	7.5.2	Anilide	505
6.1.1	Infrarotspektroskopie	347	7.5.3	Pyrazolinone	510
6.1.2	UV/Vis-Spektroskopie	350	7.5.4	Salicylsäure-Derivate	513
6.1.3	Dünnschichtchromatographie	350	7.5.5	Anthranilsäure-Derivate (Fenamate)	518
6.1.4	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie ..	351	7.5.6	Phenyl- und Heteroarylessigsäure-Derivate (Fenac-Gruppe)	518
6.2	Nasschemische Methoden	352	7.5.7	Arylpropionsäure-Derivate (Profene)	523
6.2.1	Identitätsreaktionen	352	7.5.8	Pyrazolidindione	529
6.2.2	Gehaltsbestimmungen	369	7.5.9	Oxicame	530
			7.5.10	Coxibe	532
			7.5.11	Krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD)	536
			7.5.12	Januskinase-Inhibitoren	542
			7.5.13	SYK-Inhibitoren	544
			7.5.14	Sphingosin-1-phosphat-Rezeptor-modulatoren	545
			7.6	Prostanoide als Arzneistoffe	549
			7.6.1	Prostaglandinderivate zur Glaukomtherapie ..	549

7.6.2	Prostaglandine in Geburtshilfe und Gynäkologie	552	7.14.4	COMT-Inhibitoren	644
7.6.3	Prostaglandine mit vasodilatatorischer Wirkung	553	7.14.5	Anticholinergika	647
7.6.4	Prostanoide zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie	553	7.15 Antipsychotika	648	
7.6.5	Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten und 5-Lipoxygenase-Inhibitoren zur Asthma-therapie	554	7.15.1	Klassische Antipsychotika	649
7.7 Gichtmittel	556	7.15.2	Atypische Antipsychotika	660	
7.7.1	Arzneistoffe zur Behandlung des akuten Gichtanfalls	556	7.15.3	Chorea-Huntington-Therapie	667
7.7.2	Urikostatika	557	7.16 Antidepressiva	668	
7.7.3	Urikosurika	560	7.16.1	Trizyklische Antidepressiva	670
7.8 Lokalanästhetika	562	7.16.2	Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)	676	
7.8.1	Lokalanästhetika vom Estertyp	564	7.16.3	Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI)	680
7.8.2	Lokalanästhetika vom Amidtyp	569	7.16.4	Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NRI)	681
7.8.3	Weitere Lokalanästhetika	573	7.16.5	Tetrazyklische Antidepressiva (α_2 -Antagonisten)	681
7.9 Allgemeinanästhetika	574	7.16.6	Inhibitoren der Monoaminoxidase (MAO-Inhibitoren)	682	
7.9.1	Inhalationsanästhetika	574	7.17 Migränemittel	684	
7.9.2	Injektionsanästhetika	576	7.17.1	Triptane	684
7.10 Anxiolytika	580	7.17.2	Mutterkornalkaloide	689	
7.10.1	GABA-System	580	7.17.3	Ditane	689
7.10.2	Benzodiazepine	582	7.18 Antiemetika und Prokinetika	690	
7.10.3	Benzodiazepin-Antagonist	591	7.18.1	Pathophysiologie des Erbrechens	690
7.11 Hypnotika	592	7.18.2	Antiemetika mit prokinetischen Eigenschaften	690	
7.11.1	Benzodiazepine als Hypnotika	592	7.18.3	Serotonin-5-HT ₃ -Antagonisten (Setrone)	694
7.11.2	Z-Substanzen (Nichtbenzodiazepine)	595	7.18.4	Neurokinin-NK ₁ -Antagonisten	696
7.11.3	Melatonin und verwandte Substanzen	597	7.18.5	Cannabinoide	698
7.11.4	Sedativa und Hypnotika mit unterschiedlicher Grundstruktur	599	7.19 H₁-Antihistaminika	699	
7.12 Zentrale Muskelrelaxanzien	600	7.19.1	Histamin	700	
7.13 Antiepileptika	604	7.19.2	H ₁ -Antihistaminika der 1. Generation	701	
7.13.1	Pathophysiologische Grundlagen der Epilepsie	604	7.19.3	H ₁ -Antihistaminika der 2. Generation	708
7.13.2	Targets und Wirkprinzipien der Antiepileptika	605	7.19.4	Dual wirkende Antihistaminika	717
7.13.3	Inaktivatoren spannungsabhängiger Na ⁺ -Kanäle	605	7.19.5	Mastzellstabilisatoren ohne H ₁ -Antihistaminwirkung	718
7.13.4	Inaktivatoren spannungsabhängiger Ca ²⁺ -Kanäle	612	8 Hormonsystem	720	
7.13.5	Antiepileptika mit GABA-verstärkender Wirkung	615	8.1 Schilddrüsentherapeutika	721	
7.13.6	Antiepileptika mit Glutamat-blockierender Wirkung	624	8.1.1	Schilddrüsenhormone	722
7.13.7	Carboanhydrase-Inhibitoren	629	8.1.2	Thyreostatika	729
7.14 Antiparkinsonmittel	629	8.1.3	Schilddrüsendiagnostika	732	
7.14.1	Levodopa in Kombination mit Dopa-Decarboxylase-Inhibitoren	630	8.2 Insulin und Antidiabetika	733	
7.14.2	Dopamin-Agonisten	636	8.2.1	Insuline	734
7.14.3	MAO-B-Inhibitoren	640	8.2.2	Sulfonylharnstoffe	739
			8.2.3	Glinide	742
			8.2.4	Inkretinmimetika (GLP-1-Agonisten)	744
			8.2.5	Gliptine (DPP-4-Inhibitoren)	747
			8.2.6	Biguanide	750
			8.2.7	α -Glucosidase-Inhibitoren	754
			8.2.8	Gliflozine (SGLT2-Inhibitoren)	756
			8.2.9	Glucagon	760

8.3	Nebennierenrindenhormone.....	760	9.7	Blut.....	918
8.3.1	Corticoide – Strukturchemie und Physiologie.....	761	9.7.1	Thrombozytenaggregationshemmer	920
8.3.2	Mineralocorticoide	765	9.7.2	Antikoagulantien	930
8.3.3	Glucocorticoide	768	9.7.3	Mittel zur Beeinflussung der Fibrinolyse (Fibrinolytika und Antifibrinolytika).....	955
8.3.4	Cortisol-Synthese-Hemmer	789	9.7.4	Mittel zur Behandlung von Anämien	957
8.4	Sexualhormone	792	9.7.5	Addendum: Chelattherapie – Antidote bei Schwermetallintoxikationen	972
8.4.1	Androgene	793	10	Verdauungstrakt.....	978
8.4.2	Inhibitoren der steroidalen 5 α -Reduktase... ..	796	10.1	Ulku­therapeutika.....	979
8.4.3	Anabolika	799	10.1.1	Funktion des Magens	979
8.4.4	Estrogene.....	803	10.1.2	H ₂ -Antihistaminika (H ₂ -Blocker, Histamin- H ₂ -Antagonisten).....	980
8.4.5	Gestagene.....	809	10.1.3	Protonenpumpen-Inhibitoren.....	983
9	Herz-Kreislauf-System	821	10.1.4	Muscarinrezeptor-Antagonisten.....	991
9.1	Arzneistoffe mit Wirkung auf das Renin- Angiotensin-System	822	10.1.5	Antazida	992
9.1.1	ACE-Hemmer (Angiotensin-Konversions- Enzym-Inhibitoren)	823	10.1.6	Bismutverbindungen	994
9.1.2	Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AT ₁ -Blocker, Sartane)	834	10.2	Laxanzien	995
9.1.3	Renin-Inhibitoren	843	10.2.1	Osmotisch wirksame Laxanzien	995
9.2	Diuretika.....	845	10.2.2	Antiresorptiv und hydragog wirksame Laxanzien	998
9.2.1	Carboanhydrase-Inhibitoren zur Glaukom- therapie	847	10.3	Antidiarrhoika.....	1001
9.2.2	Thiazid-Diuretika und Analoga	850	10.3.1	Opioidrezeptor-Agonisten	1001
9.2.3	Schleifendiuretika	854	10.3.2	Nepri­lysin-Inhibitoren	1003
9.2.4	Kaliumsparende Diuretika	857	10.3.3	Adsorbenzien und Adstringenzien	1005
9.2.5	Mineralocorticoidrezeptor-Antagonisten.....	860	10.3.4	Probiotika	1006
9.2.6	Osmodiuretika.....	863	10.4	Gallentherapeutika.....	1006
9.2.7	Vasopressinrezeptor-Antagonisten	864	11	Haut und Knochen.....	1009
9.2.8	Vasopressinrezeptor-Agonisten als Antidiuretika	864	11.1	Mittel gegen Neurodermitis	1010
9.3	Herztherapeutika	865	11.1.1	Calcineurin-Inhibitoren mit immu­ suppressiver Wirkung.....	1010
9.3.1	Wirkstoffe zur Therapie der Herzinsuffizienz	865	11.1.2	Systemische Immunsuppressiva (Off-Label-Use).....	1013
9.3.2	Antiarrhythmika	870	11.2	Aknemittel	1015
9.3.3	Koronarmittel	875	11.2.1	Topische Aknemittel.....	1015
9.4	Calciumkanalblocker	883	11.2.2	Retinoide	1016
9.4.1	Dihydropyridine.....	884	11.3	Antipsoriatika	1021
9.4.2	Phenylalkylamine und Benzothiazepine.....	891	11.3.1	Topische Antipsoriatika.....	1022
9.5	Spezielle Antihypertonika.....	893	11.3.2	Systemische Antipsoriatika	1026
9.5.1	Vasodilatoren	893	11.3.3	PUVA-Therapie.....	1029
9.5.2	Wirkstoffe zur Therapie der pulmonalen Hypertonie	896	11.4	Mittel zur Behandlung der aktinischen Keratose	1031
9.6	Lipidsenker.....	900	11.4.1	Imiquimod	1032
9.6.1	Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) ..	903	11.4.2	Ingenolmebutat.....	1032
9.6.2	ATP-Citrat-Lyase-Inhibitoren	908	11.5	Biotin und Dexpanthenol	1033
9.6.3	Azetidinone (Cholester­ol-Resorptions- hemmer).....	910	11.5.1	Biotin.....	1033
9.6.4	Fibrate (PPAR α -Agonisten)	911	11.5.2	Dexpanthenol	1036
9.6.5	Anionenaustauscherharze (Gallensäure-Resorptionshemmer)	916	11.6	Sonnenschutzmittel.....	1037
			11.6.1	Chemische Wirkung der Sonnenstrahlung	1037

11.6.2	Körpereigener Sonnenschutz	1041	12.4	Antimykotika	1226
11.6.3	Organisch-chemische UV-Filter	1041	12.4.1	Inhibitoren der Ergosterolbiosynthese	1227
11.6.4	Anorganisch-chemische Filter	1051	12.4.2	Inhibitoren der Zellwandfunktion	1242
11.7	Osteoporosemittel und Knochenstoff- wechselregulatoren	1052	12.4.3	Inhibitoren des β -1,3-D-Glucan-Synthase- Komplexes	1244
11.7.1	Vitamin D und Derivate	1052	12.4.4	Inhibitoren der DNA-/RNA-Funktion	1248
11.7.2	Bisphosphonate	1058	12.4.5	Inhibitoren des Mikrotubuli-Apparats	1249
11.7.3	Selektive Estrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM)	1065	12.5	Antiprotozoenmittel	1250
11.7.4	Calcitonin	1065	12.5.1	Malaria Mittel	1251
11.7.5	Parathormon	1067	12.5.2	Toxoplasmose-Mittel	1271
11.7.6	Calcimimetika	1067	12.5.3	Trypanosomen-Mittel	1273
11.7.7	Phosphatbinder	1069	12.5.4	Leishmaniose-Mittel	1283
12	Therapie von Infektionskrankheiten	1070	12.5.5	Trichomonaden-Mittel	1287
12.1	Antibakterielle Antibiotika	1071	12.5.6	Giardien-Mittel	1292
12.1.1	β -Lactam-Antibiotika – Übersicht	1072	12.5.7	Mittel gegen pathogene Darmprotozoen	1293
12.1.2	Penicilline	1073	12.5.8	Mittel gegen Ciliophora	1293
12.1.3	Cephalosporine	1092	12.6	Anthelminthika	1293
12.1.4	Carbapeneme	1100	12.6.1	Mittel gegen Fadenwürmer	1293
12.1.5	Monobactame	1101	12.6.2	Mittel gegen Bandwürmer	1304
12.1.6	Fosfomycin	1102	12.6.3	Mittel gegen Saugwürmer	1310
12.1.7	Glykopeptid-Antibiotika	1103	12.7	Antiparasitäre Mittel (extern)	1314
12.1.8	Lipopeptid-Antibiotika	1106	12.7.1	Insektizide	1314
12.1.9	Sulfonamide und Sulfonamid- Kombinationen	1108	12.7.2	Repellenzien	1337
12.1.10	Fluorchinolone	1113	12.8	Antiseptika, Desinfektions- und Konservierungsmittel	1339
12.1.11	Nitrofurane	1119	12.8.1	Alkohole	1340
12.1.12	8-Hydroxychinoline	1120	12.8.2	Formaldehyd und sonstige Aldehyde	1341
12.1.13	Tetracycline	1121	12.8.3	Perverbindungen	1344
12.1.14	Aminoglykosid-Antibiotika	1130	12.8.4	Tosylchloramid-Natrium und Hypochlorite	1346
12.1.15	Chloramphenicol	1134	12.8.5	Iodhaltige Mittel	1348
12.1.16	Makrolid-Antibiotika	1135	12.8.6	Phenole und Derivate	1349
12.1.17	Lincosamide	1141	12.8.7	Quartäre Ammoniumverbindungen	1354
12.1.18	Oxazolidinone	1142	12.8.8	Biguanide und Amine	1356
12.1.19	Pleuromutiline	1143	12.8.9	Ethacridinlactat	1358
12.1.20	Lokalantibiotika	1144	12.8.10	Metallionenhaltige Antiseptika	1359
12.1.21	Polypeptid-Antibiotika	1147	13	Tumorerkrankungen	1363
12.2	Tuberkulose- und Lepramittel	1150	13.1	Alkylanzien	1368
12.2.1	Antituberkulotika	1151	13.1.1	Stickstofflost-Verbindungen (N-Loste)	1368
12.2.2	Antileprotika	1168	13.1.2	Aziridine	1378
12.3	Virostatika	1171	13.1.3	Estramustin	1379
12.3.1	Virostatika gegen Herpesviren	1173	13.1.4	Methansulfonate	1380
12.3.2	Virostatika gegen Humane Immun- schwäche-Viren (HIV)	1182	13.1.5	N-Nitrosoharnstoffe	1383
12.3.3	Virostatika gegen Influenzaviren	1202	13.1.6	Triazene	1385
12.3.4	Virostatika gegen Hepatitis-B-Viren (HBV)	1208	13.1.7	Mitomycin C	1390
12.3.5	Virostatika gegen Hepatitis-C-Viren (HCV)	1210	13.2	Platinkomplexe	1390
12.3.6	Virostatika gegen Hepatitis-D-Viren (HDV)	1219	13.2.1	Zytoprotektivum Amifostin	1398
12.3.7	Virostatika gegen Coronaviren (SARS-CoV-2)	1221	13.3	DNA-Interkalatoren	1399
			13.3.1	Anthracycline	1400
			13.3.2	Anthracendione und Acridine	1406
			13.3.3	Bleomycine	1410
			13.3.4	Actinomycine	1414

13.4	Topoisomerase-Inhibitoren	1418	14	Zytoprotektiva	1564
13.4.1	Topoisomerase-I-Inhibitoren	1422	14.1	Antioxidative Vitamine	1566
13.4.2	Topoisomerase-II-Inhibitoren	1424	14.1.1	Ascorbinsäure	1566
13.5	Antimetaboliten	1427	14.1.2	Tocopherole	1571
13.5.1	Folsäure-Antagonisten	1428	14.2	Endogene Zytoprotektiva	1580
13.5.2	Pyrimidin- und Pyrimidinnukleosidanaloga	1432	14.2.1	Glutathion	1580
13.5.3	Purin- und Purinnukleosidanaloga	1443	14.2.2	α -Liponsäure (Thioctsäure)	1583
13.5.4	Inhibitoren der Ribonukleotid-Reduktase	1449	14.3	Exogene Zytoprotektiva	1585
13.6	Kinase-Inhibitoren	1451	14.3.1	Selen und Selenoproteine	1585
13.6.1	Grundlagen der zellulären Signal- transduktion	1452	14.3.2	Carotinoide	1587
13.6.2	Inhibitoren von Rezeptortyrosinkinase	1461	Quellenverzeichnis und weiterführende Literatur ... 1593		
13.6.3	Inhibitoren zytoplasmatischer Tyrosin- kinasen	1474	Allgemeiner Teil 1593		
13.6.4	Inhibitoren von Serin-Threonin-Kinasen	1482	Lehrbücher der Medizinischen Chemie (Aspekte der Wirkstoffentwicklung)		
13.6.5	Inhibitoren des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs	1489	Lehrbücher anderer Fachgebiete		
13.7	Mitosehemmstoffe	1492	Pharmakodynamik (Kapitel 1)		
13.7.1	Mikrotubuli-Destabilisatoren	1495	Pharmakokinetik (Kapitel 2)		
13.7.2	Mikrotubuli-Stabilisatoren	1501	Unerwünschte Arzneistoffwirkungen (Kapitel 3)		
13.8	Hormone und Antihormone	1506	Arzneistoffinteraktionen (Kapitel 4)		
13.8.1	Antiestrogene	1506	Arzneistoffentwicklung (Kapitel 5)		
13.8.2	Aromatase-Inhibitoren	1514	Arzneistoffanalytik (Kapitel 6)		
13.8.3	Antiandrogene	1518	Spezieller Teil 1597		
13.8.4	Androgensynthesehemmer	1524	Lehrbücher der Pharmazeutischen und Medizinischen Chemie (Arzneistoffklassen)		
13.8.5	Gonadorelin-Agonisten (GnRH-Analoga)	1527	Allgemeine Literatur		
13.8.6	Gonadorelin-Antagonisten	1530	Design, Entwicklung, Synthese von Arzneistoffen		
13.9	PARP-Inhibitoren	1531	Synthetische Methoden für neu zugelassene Arzneistoffe (2002–2019)		
13.10	Proteasom-Inhibitoren	1537	Nervensystem und Mediatoren (Kapitel 7)		
13.11	Immunmodulatoren	1543	Hormonsystem (Kapitel 8)		
13.12	Histondesacetylase-Inhibitoren	1546	Herz-Kreislauf-System (Kapitel 9)		
13.13	Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren	1550	Verdauungstrakt (Kapitel 10)		
13.14	Fotodynamische Tumorthherapie	1553	Haut und Knochen (Kapitel 11)		
13.14.1	Konventionelle fotodynamische Tumor- therapie	1553	Infektionskrankheiten (Kapitel 12)		
13.14.2	Vaskuläre fotodynamische Therapie	1557	Tumorerkrankungen (Kapitel 13)		
13.14.3	Porphyrin-Vorstufen zur fotodynamischen Tumorthherapie	1559	Zytoprotektiva (Kapitel 14)		
13.14.4	Andere Applikationen der fotodynamischen Therapie	1560	Bildnachweis 1624		
13.15	BCL-2-Inhibitoren	1560	Sachregister 1625		
			Die Autoren 1701		

Abkürzungsverzeichnis

A

A	Adenin
ABC	ATP-Binding-Cassette-Transporter
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ABL	<i>Abelson murine leukemia viral oncogene homologue</i>
Ach	Acetylcholin
AcChE	Acetylcholinesterase
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADH	Alkoholdehydrogenase
ADME	Absorption, Distribution, Metabolismus, Exkretion
a. H.	außer Handel
Ala	Alanin
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AML	Akute myeloische Leukämie
AMP	Adenosinmonophosphat
AMPA	<i>α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i>
AR	Androgenrezeptor
Arg	Arginin
Asn	Asparagin
Asp	Asparaginsäure
AT	Angiotensin
ATP	Adenosintriphosphat

B

BCR	<i>breakpoint cluster region</i> , Gen auf Chromosom 22
BCR	B-Zell-Rezeptor
BCRP	<i>breast cancer resistance protein</i>
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BuChE	Butyrylcholinesterase

C

C	Cytosin
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cAPK	cAMP-abhängige Proteinkinase
CDK	<i>cyclin-dependent kinase</i> , Cyclin-abhängige Kinase
CINV	Chemotherapie-induzierte Nausea und Vomitus
CIP	Cahn-Ingold-Prelog
CML	Chronisch-myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalie-Virus
CoA	Coenzym A
CoMFA	<i>comparative molecular field analysis</i> , vergleichende molekulare Feld-Analyse
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i> , chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COX	Cyclooxygenase
CRISPR/Cas	<i>clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated</i>
CRE	Carbapenem-resistente Enterobakterien
CSE	Cholesterin-Synthese-Enzym
CYP	Cytochrom-P450, Hämproteine mit enzymatischer Aktivität (Oxidoreduktasen)
Cys	Cystein

D

DAB	Deutsches Arzneibuch
DAG	Diacylglycerol, second Messenger
dAMP	Desoxyadenosinmonophosphat
DES	Diethylstilbestrol

DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHFR	Dihydrofolat-Reduktase
DHP	Dehydropeptidase
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
4-DMAP	4-Dimethylaminophenol
DNAMT	DNA-Methyltransferase
DPP	Dipeptidylpeptidase
dTMP	Desoxythymidinmonophosphat
dUMP	Desoxyuridinmonophosphat

E

EGF	<i>epidermal growth factor</i> , epidermaler Wachstumsfaktor
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ER	endoplasmatisches Retikulum, Estrogenrezeptor
Et	Ethyl-
ET	Endothelin

F

FAD	Flavin-Adenin-Dinukleotid
FDA	US Food and Drug Administration
FMN	Flavin-Mononukleotid
FMO	Flavin-abhängige Monooxygenase
FSH	follikelstimulierendes Hormon

G

G	Guanin
GABA	γ-Aminobuttersäure
GC	Gaschromatographie
GDP	Guanosindiphosphat
Gln	Glutamin
Glu	Glutaminsäure
GLUT	Glucosetransporter
Gly	Glycin
GMP	Guanosinmonophosphat
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GPCR	<i>G-protein-coupled receptor</i> , G-Protein-gekoppelter Rezeptor
GR	Glucocorticoidrezeptor
GSH	Glutathion
GST	Glutathion-S-Transferase
GTP	Guanosintriphosphat

H

h	Stunde
HBV	Hepatitis-B-Virus
HC	Hepatitis C
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDAC	Histondeacetylase
hEGF	<i>human epidermal growth factor</i> , humaner epidermaler Wachstumsfaktor
HER	<i>human epidermal growth factor receptor</i> , Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors
hERG	<i>human ether-a-go-go related gene</i>
His	Histidin
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA
HSV	Herpes-simplex-Virus
5-HT	5-Hydroxytryptamin

I

IL	Interleukin
IMP	Inosinmonophosphat
INF	Interferon
IP ₃	Inositol-1,4,5-trisphosphat
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>

J

JAK	Januskinase
-----	-------------

L

Leu	Leucin
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
log P	Logarithmus des Verteilungskoeffizienten
Lys	Lysin

M

MAO	Monoaminoxidase
MAP	Mitogen-aktiviertes Protein
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MATE	<i>multidrug and toxin extrusion</i>
MDR	<i>multidrug resistance protein</i>
Me	Methyl-
MEK	MAP-ERK-Kinase
Met	Methionin
min	Minute
mp	<i>melting point</i> , Schmelzpunkt
MRP	<i>multidrug resistance-associated protein</i>
MRSA	Methicillin-resistenter-Staphylococcus-aureus
MS	Massenspektrometrie
ms	Millisekunde
mTOR	<i>mammalian target of rapamycin</i> , Serin/Threonin-Kinase

N

NADP	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NAT	<i>N</i> -Acetyltransferase
NDMA	Nitrosodimethylamin
NET	Norepinephrin-Transporter
NF-κB	Transkriptionsfaktor
NMDA	<i>N</i> -Methyl-D-aspartat
NNRTI	<i>non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i> , nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer
NRI	Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor
NRTI	<i>nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i> , nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer
NtRTI	<i>nucleotide reverse transcriptase inhibitors</i> , nukleotidische Reverse-Transkriptase-Hemmer

O

OAT	<i>organic anion transporter</i> , organischer Anionentransporter
OATP	organisches Anionen-Transport-Polypeptid
OCT	<i>organic cation transporter</i> , organischer Kationentransporter

P

PAF	plättchenaktivierender Faktor
PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
PDE	Phosphodiesterase
PDGF	<i>platelet-derived growth factor</i> , Plättchen-Wachstumsfaktor

PDT	photodynamische Tumortherapie
PG	Prostaglandin
P-gp	P-Glykoprotein
PHB	<i>para</i> -Hydroxybenzoesäure
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea, Europäisches Arzneibuch
Phe	Phenylalanin
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PIP ₂	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PIP ₃	Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat
PK	Proteinkinase
pm	Picometer
POD	Peroxidase
PONV	postoperative Nausea und Vomitus
PPAR	Peroxisomen-Proliferator-aktivierter-Rezeptor
Pro	Prolin
PUFA	<i>poly-unsaturated-fatty-acid</i> , mehrfach ungesättigte Fettsäure
PUVA	kombinierte Applikation von Psoralenen und UVA-Licht

Q

QSAR	<i>quantitative structure-activity-relationship</i> , quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehung
------	--

R

RANK	<i>receptor-activator of NF-κB</i> , Transmembranrezeptor
RAR	<i>retinoic acid receptors</i> , Retinsäure-Rezeptoren
RAS	Renin-Angiotensin-System
RAS	<i>rat sarcoma</i> , Onkogen, das zuerst bei Ratten-Sarkom-Viren entdeckt wurde
RGD-Sequenz	Arginin-Glycin-Asparaginsäure-Sequenz
RINV	Radiotherapie-induzierte Nausea und Vomitus
RKI	Robert Koch-Institut
RNR	Ribonukleotid-Reduktase
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
RXR	Retinoid-X-Rezeptor

S

S1P	Sphingosin-1-phosphat
s	Sekunde
SAM	S-Adenosylmethionin
SARS	schweres akutes respiratorisches Syndrom
SDS	<i>sodium dodecyl sulfate</i> , Natriumlaurylsulfat
Ser	Serin
SERD	selektiver Estrogenrezeptor-Downregulator
SERM	selektiver Estrogenrezeptor-Modulator
SERT	Serotonin-Transporter
SGLT	<i>sodium glucose linked transporter</i> , Na ⁺ -abhängiger Glucose-Transporter
SHBG	Sexualhormon-bindende Globuline
SLC	<i>solute-carrier-transporter</i>
SRI	Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitor
SSNRI	selektiver Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme Inhibitor
SSRI	selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Hemmer
STAT-Proteine	<i>signal transducer and activator of transcription</i> , Transkriptionsfaktoren

T

T	Thymin
T ₃	Liothyronin
T ₄	Levothyroxin
TGF	<i>transforming growth factor</i>

Thr	Threonin
TNF	Tumornekrosefaktor
Top	Topoisomerase
TPP	Thiaminpyrophosphat
TR	Thyroidhormon-Rezeptor
Tr	Trityl-Schutzgruppe
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
Trp	Tryptophan
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
Tyr	Tyrosin

U

UGT	UDP-Glucuronosyltransferase
USP	United States Pharmacopeia

V

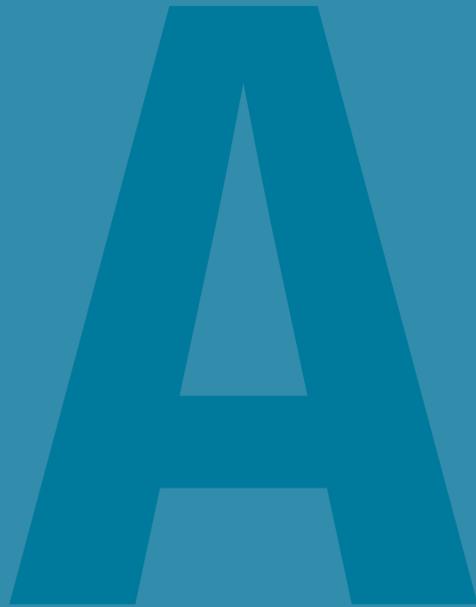
Val	Valin
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i> , vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VKORC1	Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Komplex, Untereinheit 1

W

WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
-----	--

Z

ZNS	Zentralnervensystem
-----	---------------------



1 Chemische Grundlagen der Pharmakodynamik

Dieses Kapitel befasst sich mit der zugrundeliegenden Chemie, die sich abspielen muss, damit ein Arzneistoff an einer ganz bestimmten Stelle im Körper die ihm zugedachte Aufgabe erfüllen kann. Seine Aufgabe hat er dann erfüllt, wenn er die erwünschte Wirkung hervorruft und möglichst wenig andere (unerwünschte) Wirkungen aufweist, die in der Regel alle durch chemische Interaktionen ausgelöst werden. Insbesondere soll der grundsätzliche chemische Aufbau eines Arzneistoffes betrachtet werden, um zu erfahren, welche Möglichkeiten sich für ihn daraus ergeben, definierte körpereigene Strukturen chemisch zu beeinflussen. Dafür ist es hilfreich, die chemischen Strukturen der relevanten Bindestellen für einen Arzneistoff und die Art der chemischen Bindung zwischen diesen beiden Partnern zu kennen. Mit dem Begriff Pharmakodynamik beschreibt man die **Wirkung des Arzneistoffes auf den Organismus**.

1.1 Grundlagen der Target-Interaktionen

1.2 Arzneistoff-Targets

1.3 Optimierung der Target-Interaktionen

1.4 Stereochemische Aspekte

1.1 Grundlagen der Target-Interaktionen

Ein **Arzneistoff** – ein Naturstoff, eine synthetische oder partialsynthetische Verbindung – ist ein Molekül, das dazu dient, Krankheiten vorzubeugen, sie zu lindern, zu heilen oder auch zu erkennen. Dazu muss der Arzneistoff dem Patienten in einer bestimmten **Arzneiform** verabreicht werden, z. B. als Tablette. Er ist somit im Gegensatz zu den Hilfsstoffen der arzneilich wirksame Bestandteil eines **Arzneimittels** und wird entsprechend auch als **Wirkstoff** oder abgekürzt als **API** (*active pharmaceutical ingredient*) bezeichnet. Der Unterschied zwischen einem Wirkstoff und einem Arzneistoff aus Sicht des Arzneimittelrechts liegt in der Zweckbestimmung. Ein Wirkstoff wird durch das Inverkehrbringen mit einer zielgerichteten therapeutischen oder diagnostischen Verwendung zum Arzneimittel.

Pharmazeutische/Medizinische Chemie. Bevor der Arzneistoff im menschlichen oder tierischen Körper seine Aufgabe erfüllen kann, muss er mit dem komplexen chemischen System des Organismus zahlreiche Interaktionen eingehen. Mit diesen Interaktionen beschäftigt sich die **Medizinische Chemie**, insbesondere mit den organisch-chemischen und biochemischen Reaktionen des Arzneistoffs mit den eigentlichen Zielmolekülen auf der molekularen Ebene, den sogenannten **Targets** (► Kap. 1.2). Dies ist aber nur ein Aspekt, andere wichtige Aufgaben sind die Synthese und Analytik von Arzneistoffen. Die beiden letzten Aspekte werden manchmal als **Pharmazeutische Chemie** bezeichnet, jedoch befasst sich auch die Medizinische Chemie mit der Synthese. In Deutschland gebraucht man daher beide Begriffe synonym.



Definition

Eine Definition der Medizinischen Chemie wurde von einer speziellen Kommission der IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) herausgegeben: „Medizinische Chemie ist eine auf der Chemie basierende Disziplin, die verschiedene Aspekte der biologischen, medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaften einschließt. Sie beschäftigt sich mit der Entdeckung, Entwicklung, Identifizierung und Synthese biologisch aktiver Verbindungen, ihrem Metabolismus, der Interpretation ihres Wirkungsmechanismus auf molekularer Ebene und der Ermittlung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen.“

1.1.1 Einteilung der Arzneistoffe

Je nach Herstellungsart kann man Arzneistoffe folgendermaßen unterscheiden:

- **Chemisch-synthetische Arzneistoffe**, die man im Fachjargon auch als **Small-Molecule-Arzneistoffe** bezeichnet. Es handelt sich um niedermolekulare, strukturell ausgesprochen heterogene Substanzen mit einer relativ kleinen molaren Masse bis etwa $800 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$. Sie machen den Löwenanteil der auf dem Markt befindlichen Arzneistoffe aus. Auch in Zukunft dürfte die chemisch-synthetische Herstellung dominieren.
- **Naturstoffe und partialsynthetische Arzneistoffe**, die aus Pflanzen, Bakterien, Pilzen oder tierischen Organismen gewonnen werden. Zum Teil werden diese auch chemisch modifiziert, sogenannte semi- oder partialsynthetische Stoffe. Insbesondere Antibiotika fallen in diesen Bereich. Diese Substanzen werden aufgrund ihrer Größe in der Regel den Small-Molecule-Arzneistoffen zugerechnet.
- **Biologicals**, biologische Stoffe, die gentechnisch oder biotechnologisch hergestellt werden und durch eine einfache Strukturformel meist nicht beschrieben werden können. Hierzu gehören u. a. Peptidhormone, Impfstoffe, Enzyme und insbesondere die stetig wachsende Gruppe der monoklonalen Antikörper.

In diesem Lehrbuch werden ausschließlich Arzneistoffe besprochen, die den beiden erstgenannten Kategorien zuzuordnen sind. Anders als die Biologicals lassen sich chemisch hergestellte Arzneistoffe meist gut zu Tabletten oder Kapseln verarbeiten, die für den Patienten leicht einzunehmen sind. Was bei der Anwendung eines Arzneistoffs im menschlichen Körper eigentlich passiert, soll im Folgenden etwas näher betrachtet werden.

1.1.2 Weg eines Arzneistoffs im Organismus

Verabreicht man ein Arzneimittel peroral, muss der darin enthaltene Arzneistoff verschiedene Prozesse durchlaufen, bevor er eine Wirkung auslösen kann. Der Weg eines Arzneistoffs durch den Körper bis hin zu seinem Target und wieder aus dem Körper heraus ist komplex und lässt sich in 3 Phasen untergliedern (◉ Abb. 1.1).

- In der **pharmazeutischen Phase** wird der Arzneistoff aus der Arzneiform freigesetzt. Zudem muss er sich lösen, damit er durch die Magen-Darm-Schleimhaut aufgenommen werden kann.
- Die **pharmakokinetische Phase** umfasst sämtliche Vorgänge, die der Organismus auf den Arzneistoff ausübt, angefangen mit seiner Aufnahme durch die Schleimhäute im Magen und Dünndarm, Übertritt



• Abb. 1.1 Vorgänge bei oraler Gabe eines Arzneistoffs

in die Blutbahn, Verteilung im Körper, Erreichen des Wirkorts, Abbau durch verschiedene Enzyme bis hin zu seiner Ausscheidung.

- Die **pharmakodynamische Phase** beschreibt, wie der Arzneistoff seine eigentliche Wirkung im Körper an seinem Wirkort ausübt.

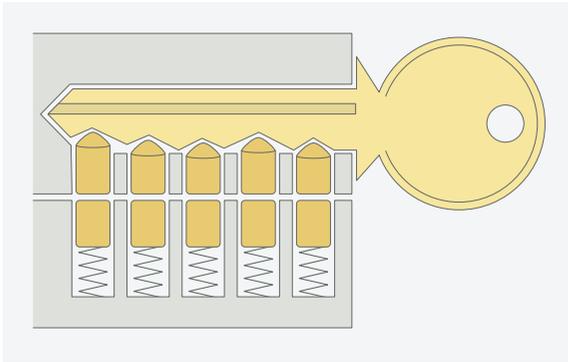
Sämtliche Phasen basieren grundsätzlich auf chemischen Reaktionen und sind daher für die chemische Betrachtungsweise eines Arzneistoffs von Interesse. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass es **nur eine Chemie** gibt. Der menschliche Organismus bedient sich derselben Prinzipien, die man aus dem chemischen Labor kennt. Jede Reaktion des Organismus, die zur chemischen Veränderung des Arzneistoffs führt oder jede Reaktion des Arzneistoffs, die er im Rahmen seines Wirkungsmechanismus im Körper ausübt, hat ihr Pendant unter den Reaktionstypen der organischen Chemie.

Bezüglich der pharmazeutischen Phase sei auf Lehrbücher der Pharmazeutischen Technologie verwiesen. Die Grundlagen aus der Perspektive der Pharmazeutischen und Medizinischen Chemie zum Verständnis der pharmakokinetischen Phase findet man in ►Kap. 2.

1.1.3 Wirkung eines Arzneistoffs

Für das Design und die weitere Entwicklung eines Arzneistoffs muss eine wesentliche Frage geklärt werden. Wie wirkt ein Arzneistoff? Wie hemmt beispielsweise Cisplatin das Wachstum von Tumorzellen? Wodurch beeinflusst Omeprazol die Säureproduktion im Magen? Warum hilft Ibuprofen bei Kopfschmerzen? Um derartige Effekte zu erzielen, muss der Arzneistoff an geeignete Strukturen im Körper binden. Warum aber bindet Citalopram gerade an den Serotonin-Transporter und nicht an die Cyclooxygenase? Genauso gut könnte man fragen, warum ein bestimmter Schlüssel die Tür eines Hauses im Richard-Wagner-Weg 23 öffnet, während man damit in der Frankfurter Straße 86 keinen Zugang hat. Die Passgenauigkeit muss stimmen! Emil Fischer (Nobelpreis für Chemie, 1902) benutzte das Bild eines Schlüssels, der exakt in ein Schloss passt, um die Wechselwirkung eines Substrats mit dem aktiven Zentrum eines Enzyms zu veranschaulichen.

Auf der molekularen Ebene beruht die Wirkung eines Arzneistoffs auf der **chemischen Interaktion mit einem Target** gemäß diesem **Schlüssel-Schloss-Prinzip**. Dazu muss seine Struktur in geeigneter Weise mit der des Targets zusammenpassen. Für die molekulare Erkennung sind somit die komplementären physikochemischen



● **Abb. 1.2** Sicherheitsschloss mit beweglichen Zapfen

Eigenschaften von Arzneistoff und Target relevant. Allerdings sei angemerkt, dass gegenüber einem Schlüssel und Schloss im Falle der Arzneistoff-Target-Interaktion die beiden Bindungspartner flexibel sind. Das Target entspräche demnach eher einem Sicherheitsschloss, bei dem die Zapfen beweglich sind (● Abb. 1.2).

1.1.4 Prinzipien der Target-Interaktion

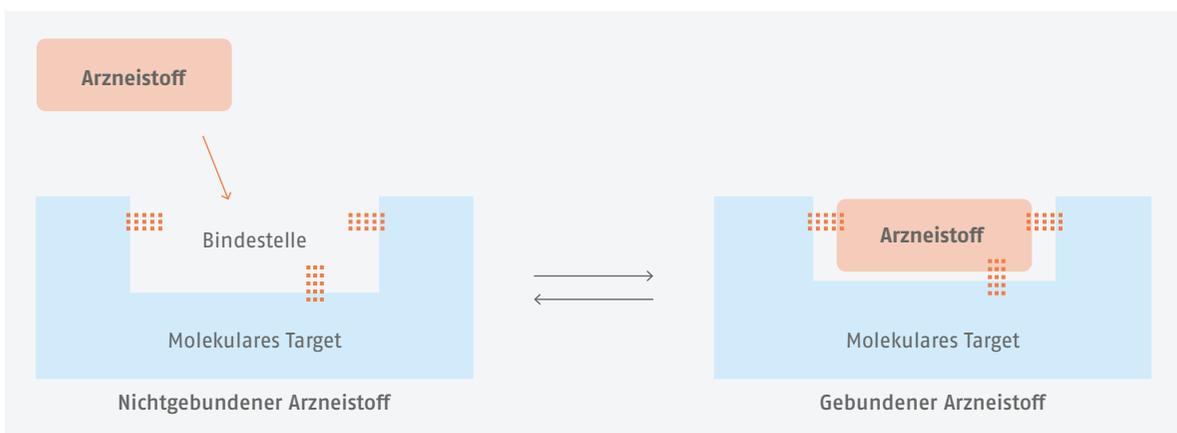
Bindestelle eines Arzneistoffs

Arzneistoffe sind üblicherweise kleine Moleküle mit einer molaren Masse von meist weniger als $800\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Somit sind sie wesentlich kleiner als makromolekulare Targets wie Enzyme oder Rezeptoren. Demzufolge interagieren sie auch nur mit einem kleinen, spezifischen Bereich des Makromoleküls, den man als **Bindestelle** bezeichnet, oder mit ganz bestimmten Strukturelementen der Makromoleküle. Bei diesem Vorgang kommt es zur Ausbildung einer chemischen Bindung, wobei nahezu alle Bindungstypen vorkommen können. Einige Arzneistoffe binden sogar kovalent und sind somit permanent an das Target gebunden. In den meisten Fällen ist jedoch

die Wechselwirkung mit dem Target deutlich schwächer ausgeprägt und verläuft über ionische Bindungskräfte, H-Brückenbindungen, Dipol-Dipol-, Van-der-Waals- und hydrophobe Wechselwirkungen. Keine dieser Bindungen ist so stark wie eine kovalente Bindung, sodass sie zwar ausgebildet, danach aber wieder getrennt werden kann. Dies hat zur Folge, dass sich ein Gleichgewicht einstellt zwischen dem an das Target gebundenen und dem nichtgebundenen Arzneistoff (● Abb. 1.3). Die Bindungskräfte sind dennoch stark genug, um den Arzneistoff für eine bestimmte Zeitdauer am Target zu fixieren, sodass er seine Wirkung auslösen kann. Auf der anderen Seite sind sie schwach genug, dass der Arzneistoff nach getaner Arbeit die Bindestelle wieder verlässt. Die Zeit, die er am Target verbleibt, hängt von der Anzahl der dabei beteiligten Bindungen ab.

Wirkprofil eines Arzneistoffs

Geht man von etwa 20 000–25 000 verschiedenen Proteinen im menschlichen Körper aus, wird der Arzneistoff mit der Herausforderung konfrontiert, mithilfe seiner chemischen Struktur gezielt an lediglich ein bestimmtes dieser Proteine zu binden und zumindest nur an wenig andere. **Spezifisch wirkende Arzneistoffe** vermögen dies mitunter in extrem niedriger Konzentration bei zugleich hoher Affinität zur Bindestelle. Die Bindestelle weist eine definierte Form auf, in die der Arzneistoff hineinpassen muss, um chemische Bindungen einzugehen. Daher hängt die Wirkung von der Struktur des gesamten Arzneistoffmoleküls ab und somit von seinen funktionellen Gruppen und deren räumlicher Lage, aber ebenso von der Größe und Form seines Kohlenwasserstoffskeletts, einer gegebenenfalls speziellen stereochemischen Anordnung sowie von den physikochemischen Eigenschaften. Somit können Substanzen mit ähnlichen Strukturelementen oft am selben Target binden und eine vergleichbare Wirkung hervorrufen. Darüber hinaus soll der Arzneistoff zur Binde-



● **Abb. 1.3** Gleichgewicht zwischen dem an das Target gebundenen und nichtgebundenem Arzneistoff

stelle ausreichende **Selektivität** aufweisen. Oft wird dies jedoch nur bedingt erreicht, sodass außer der gewünschten Hauptwirkung auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW, ► Kap. 3) auftreten können. Insbesondere gilt das für Substanzen, die mit vielen verschiedenen Targets interagieren. Es handelt sich dann um den allerdings geringen Teil von **unspezifisch wirkenden Arzneistoffen**. Weist eine Substanz nur unzureichende Affinität zum Target auf, ist sie unwirksam. Das Ausmaß, mit dem ein Arzneistoff der Forderung nach spezifischer Wirkung gerecht wird, bestimmt weitgehend sein **Wirkprofil**.

1.1.5 Funktionelle Gruppen in Arzneistoffen

Die Aufgaben der funktionellen Gruppen eines Arzneistoffs lassen sich gut am Bild eines „chemischen Ritters“ veranschaulichen. Um seinen Auftrag zu erledigen, muss sich der Ritter in ein feindliches Gebiet begeben. Angenommen, er soll eine Prinzessin aus der Hand des bösen Barons befreien, die dieser in seinem Schloss gefangen hält. Für diese Aufgabe stehen ihm verschiedene Waffen zur Verfügung, zum Beispiel ein Schwert, mit dem er im finalen Kampf den bösen Baron besiegen muss. Doch bevor es überhaupt zu diesem Kampf im feindlichen Schloss kommen kann, muss der Ritter etli-

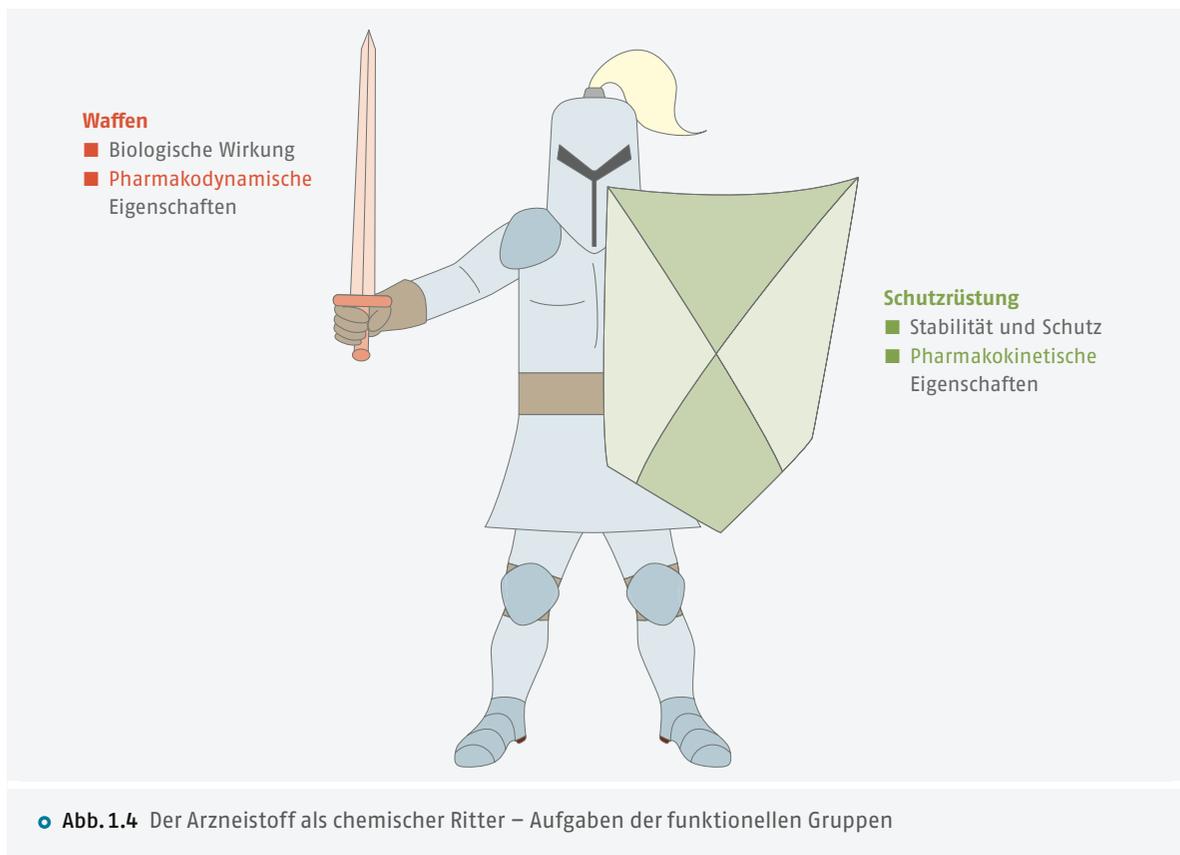
che Hindernisse überwinden. Zudem lauern auf seinem Weg zum Schloss mehrere Gefahren. Entsprechend benötigt er eine geeignete Schutzrüstung. Die **Waffen** und **Schutzrüstung** des Arzneistoffs sind seine diversen Strukturmerkmale. Einerseits können sie mit der Bindestelle des Targets interagieren und eine biologische Wirkung auslösen, andererseits auch dem Arzneistoff den Weg durch den menschlichen Körper erleichtern und ihm ausreichende Stabilität verleihen. Seine Waffen sind daher der entscheidende Faktor für die pharmakodynamischen Eigenschaften, während die Schutzrüstung sein pharmakokinetisches Verhalten bestimmt (◉ Abb. 1.4).



Merke

Das Verständnis einer funktionellen Gruppe ist der **Schlüssel zum Verständnis der Pharmazeutischen und Medizinischen Chemie**. Ohne Kenntnis der Effekte dieser funktionellen Gruppe kann man die Wirkung eines Arzneistoffs auf der molekularen Ebene nicht verstehen. Der erste Schritt bei der Betrachtung eines Arzneistoffs besteht stets darin, sich einen Überblick über die vorhandenen funktionellen Gruppen und deren chemische Eigenschaften zu verschaffen.

1



Aufgaben der funktionellen Gruppen

Was ist eine funktionelle Gruppe aus Sicht der Medizinischen Chemie? Als Vergleich soll ein Fahrrad dienen. Essenziell sind beim Fahrrad der Rahmen und die funktionellen Bauteile wie beispielsweise die Räder, Sattel, Lenker, Kette oder Bremsen. Die Funktionalität kann ergänzt werden durch eine Gangschaltung, Schutzbleche, Fahrradschloss oder einen Gepäckträger (◉ Abb. 1.5). In ähnlicher Weise ist ein organisches Arzneistoffmolekül aus einem Kohlenwasserstoffgerüst und verschiedenen funktionellen Gruppen aufgebaut, die für seine Wirkung essenziell sind oder unterstützende Funktionen ausüben. Veranschaulichen soll dies der Arzneistoff **Itraconazol** (◉ Abb. 1.6), der bei Pilz-erkrankungen oral verabreicht wird und aus insgesamt 8 verschiedenen funktionellen Gruppen aufgebaut ist. Wie die Bauteile des Fahrrads erfüllen sie als Bauteile des Arzneistoffs verschiedene Aufgaben. Und so wie ein Fahrrad ohne Räder nicht funktionsfähig wäre, könnte Itraconazol ohne den Triazolring nicht wirken. Dieser bildet nämlich eine koordinative Bindung zum Hämeisen der 14 α -Demethylase und blockiert damit dieses Enzym, das der Pilz zur Synthese von Ergosterol benötigt (► Kap. 12.4.1). Ohne diesen Baustein ist die Pilzmembran nicht funktionsfähig. Allerdings bindet der Triazolring auch an andere Cytochrom-P450-abhängige Enzyme, die für den Abbau der meisten Arzneistoffe sorgen (► Kap. 2.6.1). Von daher kann die gleichzeitige

Gabe anderer Arzneistoffe zu Interaktionen führen (► Kap. 4.5.1).

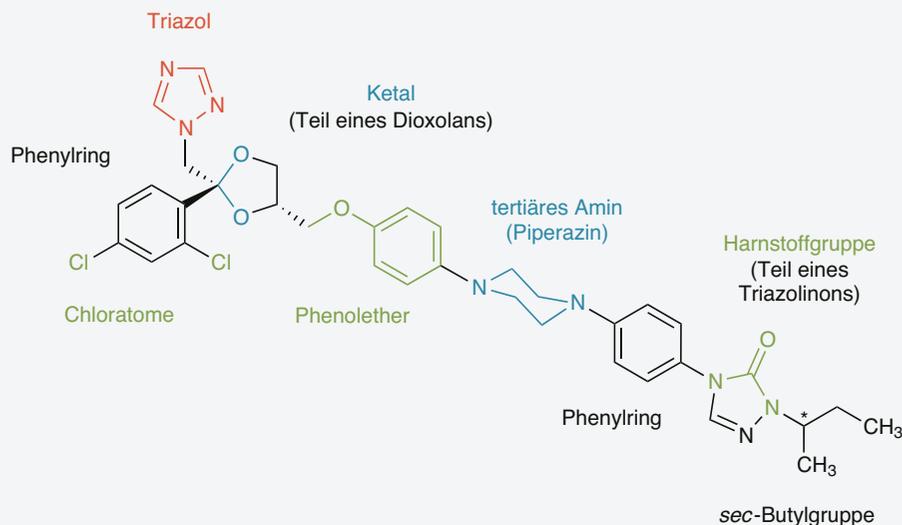
Natürlich kann man auch Fahrrad fahren, ohne etwas über dessen Bauteile zu wissen und seine Funktionsweise zu verstehen. Für Konstrukteure oder Servicemitarbeiter sind Kenntnisse der Fahrradtechnik jedoch unerlässlich. Ebenso kann man auch einen Arzneistoff einnehmen, ohne Kenntnisse über seine funktionellen Gruppen und Wirkung zu haben. Dies gilt aber üblicherweise für den Patienten. Medizinische Chemiker dagegen können keine neuen Arzneistoffe entwerfen, wenn sie sich mit den dazu benötigten Einzelbauteilen nicht auskennen. Genauso wenig können Pharmazeuten ohne Verständnis der funktionellen Gruppen eines Arzneistoffs auch dessen Wirkung nicht wirklich verstehen.

Definition

Funktionelle Gruppen bestehen aus einer Atomgruppe oder einem Atom und sind anstelle eines H-Atoms an das Kohlenwasserstoff-Grundgerüst des Arzneistoffs gebunden. Sie bestimmen das chemische Verhalten eines Arzneistoffs und statten ihn mit spezifischen Eigenschaften aus, die es ihm erlauben, im Humanorganismus die gewünschte Pharmakodynamik und Pharmakokinetik zu entfalten. Letztlich kodieren die funktionellen Gruppen alle pharmazeutischen Eigenschaften.



◉ Abb. 1.5 Essenzielle und ergänzende Bauteile eines Fahrrads



• **Abb. 1.6** Funktionelle Gruppen von Itraconazol

Wie im Praxisbeispiel weiter unten gezeigt, kann jede individuelle Gruppe eines Arzneistoffmoleküls dazu dienen, mehr oder weniger spezifische Aufgaben und Funktionen zu übernehmen. Wie die funktionellen Gruppen B und D (• Abb. 1.7) verdeutlichen, kann die gleiche Funktion – in diesem Fall eine Carboxylatgruppe – unterschiedliche Anforderungen erfüllen, je nachdem, wo sie sich innerhalb der Arzneistoffstruktur befindet. Manchmal überschneiden sich innerhalb eines Arzneistoffmoleküls auch die Zuordnung von Atomgruppen zu einer funktionellen Gruppe und auch deren Aufgaben. So ist die funktionelle Gruppe G Teil der pharmakodynamisch relevanten sekundären Aminogruppe E, besitzt aber gleichzeitig eine eigenständige Aufgabe für das pharmakokinetische Verhalten des Arzneistoffs.



Praktisch umgesetzt

Betrachtet werden die jeweiligen Aufgaben der funktionellen Gruppen A bis D von **Enalapril**, das als Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms bei Hypertonie und Herzinsuffizienz eingesetzt wird, und der funktionellen Gruppen E bis F von **Salbutamol**, einem β_2 -Sympathomimetikum zur Asthma-therapie (• Abb. 1.7).

A: Ethylgruppe, die den Arzneistoff als Ethylester in ein Prodrug überführt, um seine Resorption zu verbessern.

B: Freie Carboxylatgruppe, die in der Leber durch Esterasen aus dem Ethylester-Prodrug gebildet wird. Sie bindet koordinativ an das Zinkion im aktiven Zentrum des Angiotensin-konvertierenden Enzyms, wodurch das Enzym gehemmt wird.

C: Phenylethyl-Seitenkette, die in eine hydrophobe Tasche des Enzyms hineinragt und über Van-der-Waals-Wechselwirkungen die Bindungsaffinität verstärkt.

D: Carboxygruppe, die in deprotonierter Form für eine starke ionische Wechselwirkung mit dem Enzym sorgt und dem Arzneistoff die initiale Interaktion mit dem Target ermöglicht.

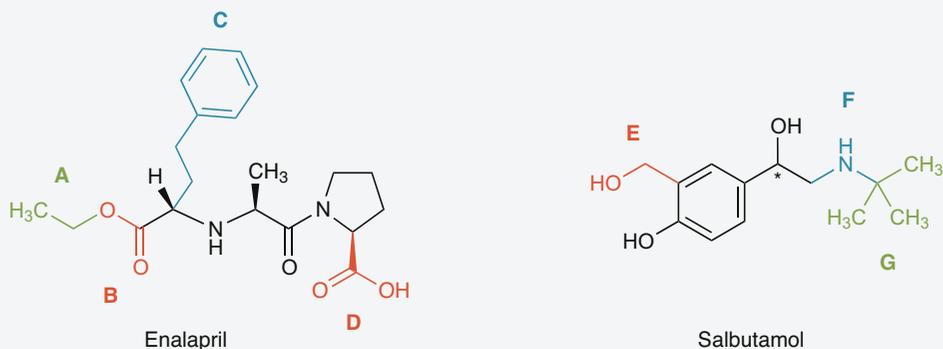
E: Hydroxymethylgruppe, die als Ersatz für eine phenolische Gruppe dient, um den metabolischen Abbau des Arzneistoffs durch die Catechol-O-Methyltransferase zu verhindern.

F: Sekundäres Amin mit großem Alkylrest, der die Selektivität zum β_2 -Rezeptor erhöht und damit Nebenwirkungen am Herzen verhindert.

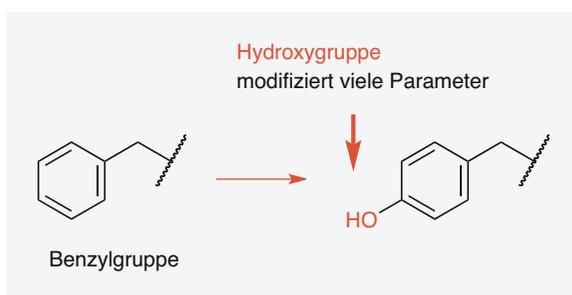
G: Tertiäre Butylgruppe, die zur sterischen Abschirmung dient und den metabolischen Abbau durch die Monoaminoxidase verhindert.

Chemische Eigenschaften der funktionellen Gruppen

Bezüglich ihrer Eigenschaften lässt sich zwar vieles von dem übernehmen, was aus der Organischen Chemie über funktionelle Gruppen bekannt ist. Dennoch sind die Verhältnisse nicht eins zu eins auf die Pharmazeuti-



• Abb. 1.7 Funktionelle Gruppen von Enalapril und Salbutamol



• Abb. 1.8 Einführen einer *para*-Hydroxygruppe in einen Phenylring

sche und Medizinische Chemie übertragbar. Allein aus der Tatsache, dass man bei Arzneistoffen auf das physiologische Milieu begrenzt ist, lässt sich folgern, dass andere Anforderungen an die Lipophilie und Löslichkeit der Substanzen zu stellen sind. In den meisten Fällen kommt außerdem nur ein relativ enger pH-Bereich in Betracht. Als Mitspieler bei chemischen Reaktionen haben es Arzneistoffe mit Enzymen als Biokatalysatoren zu tun, und auch bezüglich ihrer Stabilität ergeben sich daraus andere Herausforderungen.

Im Wesentlichen müssen 3 Eigenschaften der funktionellen Gruppen betrachtet werden, um das pharmakodynamische und pharmakokinetische Verhalten eines Arzneistoffs zu bewerten. Jede funktionelle Gruppe besitzt einen

- elektronischen Effekt,
- sterischen Effekt,
- Lipophilie-Effekt.

Dabei ist zu bedenken, dass durch Hinzufügen nur einer einzigen funktionellen Gruppe zu einem bestimmten Molekül sich sowohl seine elektronischen und sterischen Eigenschaften als auch die Lipophilie und damit sein Löslichkeitsverhalten ändern. Eine funktionelle Gruppe modifiziert also immer mehrere dieser Parame-

ter gleichzeitig. Dies sei am Beispiel eines Arzneistoffs erklärt, der über eine unsubstituierte Benzylgruppe verfügt (• Abb. 1.8). Führt man eine *para*-ständige Hydroxygruppe ein, beeinflusst sie die Elektronendichte im Phenylring durch ihre Interaktion mit den π -Elektronen des Aromaten. Darüber hinaus erhöht die Ausbildung von H-Brücken durch diese Hydroxygruppe die Wasserlöslichkeit der Verbindung. Insgesamt vergrößert sich auch die räumliche Ausdehnung der betreffenden Substanz, da eine Hydroxygruppe größer ist als ein H-Atom. Eine derartige Strukturveränderung führte beim nur schlecht resorbierbaren **Ampicillin** zum wesentlich besser bioverfügbaren **Amoxicillin** durch Carrier-vermittelte Resorption (► Kap. 12.1.2).

Elektronische Effekte

Der elektronische Effekt einer funktionellen Gruppe ergibt sich aus deren Fähigkeit, entweder Elektronen an ein benachbartes Atom bzw. eine funktionelle Gruppe abzugeben oder von diesen Nachbargruppen Elektronen abziehen. Dadurch verändert eine funktionelle Gruppe die Elektronendichteverteilung (Ladungsverteilung) in einem Arzneistoff und beeinflusst sein Reaktionsverhalten. Der elektronische Effekt setzt sich aus 2 Komponenten zusammen,

- dem **mesomeren Effekt (Resonanzeffekt, konjugativer Effekt, Delokalisierung, M-Effekt)** und
- dem **induktiven Effekt (I-Effekt)**.

Das Verständnis, wie sich der elektronische Effekt einer funktionellen Gruppe auswirkt, erlaubt es, reaktive Stellen innerhalb eines Arzneistoffmoleküls zu erkennen und sein Verhalten gegenüber biologischen Molekülen abzuschätzen.

Mesomerer Effekt und Delokalisierung. Mesomerie (Resonanz) tritt auf, wenn π -Elektronen über eine Gruppe von Atomen verteilt werden, in der ein ungesättigtes System – im einfachsten Fall eine Doppelbindung – an ein Atom

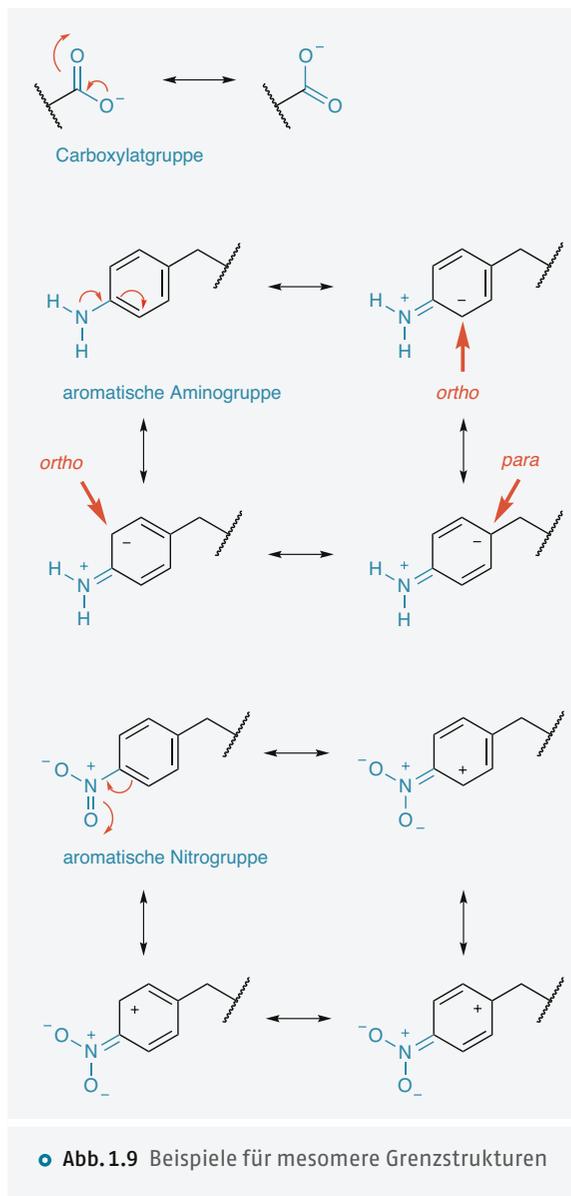
mit einem freien Elektronenpaar angrenzt. Dies führt zu **mesomeren Grenzstrukturen (Resonanzstrukturen)**, in denen die π -Elektronen **delokalisiert**, d.h. über die einzelnen Atome verteilt sind. Mesomere Grenzstrukturen beschreiben die Elektronenverteilung und bringen zum Ausdruck, dass diese nicht genau lokalisiert werden kann. Sämtliche Grenzformeln tragen zur Beschreibung desselben Moleküls bei, dessen Bindungsverhältnisse nicht durch eine einzige Strukturformel dargestellt werden kann. Die eigentliche Struktur ist ein Hybrid aus sämtlichen Resonanzstrukturen. Als klassisches Beispiel fungiert das delokalisierte Molekülorbital des Benzenmoleküls, das sich anhand zweier Grenzstrukturen darstellen lässt. Weitere Beispiele für mesomere Grenzstrukturen sind in **Abb. 1.9** dargestellt.

Wie beim Carboxylat-Anion zu sehen ist, können Resonanzstrukturen bereits innerhalb einer funktionellen Gruppe auftreten. Die negative Ladung wird hier gleichermaßen über beide O-Atome verteilt. Eine derartige Fähigkeit zur Delokalisierung einer positiven oder negativen Ladung ist äußerst wichtig, da sie die Acidität oder Basizität von bestimmten funktionellen Gruppen verstärkt (**Kap. 2.2.3**). Mesomere Grenzstrukturen treten auch dann auf, wenn eine funktionelle Gruppe Elektronen an benachbarte Gruppen abgibt (**+M-Effekt**) oder von ihnen abzieht (**-M-Effekt**). Eine aromatische Aminogruppe kann ihre Elektronen über den Aromaten delokalieren. Dazu stellt das N-Atom ein freies Elektronenpaar zur Verfügung. Die entsprechenden Resonanzstrukturen illustrieren, dass die negative Ladung über die 3 C-Atome des Aromaten verteilt werden kann, die in *ortho*- oder *para*-Position zur Aminogruppe stehen. Im Gegensatz zu einer Aminogruppe kann eine Nitrogruppe Elektronen aus dem Aromaten abziehen. In diesem Fall übernimmt die Nitrogruppe die negative Ladung, und der aromatische Ring weist eine positive Ladung auf. Wie bei der Aminogruppe lässt sich die positive Ladung über die *ortho*- und *para*-ständigen C-Atome delokalieren.

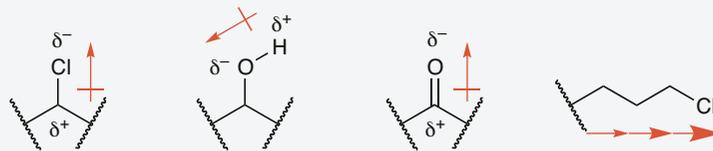


Merke

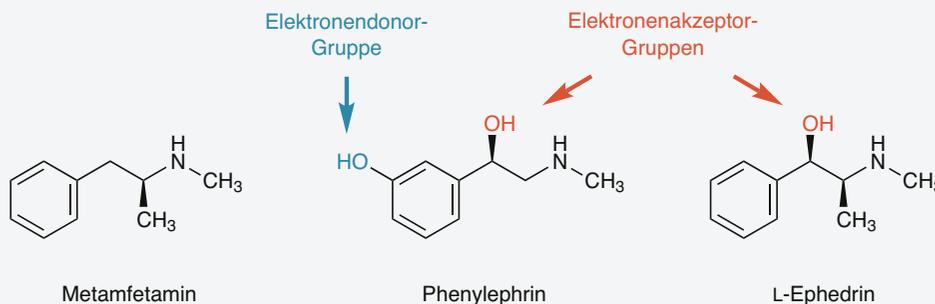
Mesomere Grenzstrukturen (Resonanzstrukturen) haben keine physikalische Realität. Mit ihrer Hilfe lassen sich aber Ladungsverhältnisse veranschaulichen und Reaktionsmechanismen erklären. Die tatsächliche Struktur ist ein Mittelding (griech. *mésos* = Mitte; griech. *méros* = Teil) aus den dargestellten mesomeren Grenzformeln. Auf keinen Fall darf der zwischen den Resonanzstrukturen stehende **Mesomeriepfeil** (Resonanzpfeil, **Abb. 1.9**) mit dem Gleichgewichtspfeil für die Hin- und Rückreaktion eines chemischen Gleichgewichts verwechselt werden.



Induktiver Effekt. Der induktive Effekt einer funktionellen Gruppe beruht auf der **Elektronegativität** (**Tab. 1.1**) der beteiligten Atome. Elektronegative Gruppen polarisieren die Bindung zum benachbarten Atom, indem sie die σ -Elektronen zu sich ziehen. Dadurch ergibt sich eine unterschiedliche Ladung für die Bindungspartner, die dann eine Partilladung aufweisen (**Abb. 1.10**). Da die Schwerpunkte der positiven und negativen Ladung nicht zusammenfallen, resultiert ein Molekül mit einem Dipolmoment. Dipole sind für die Wasserlöslichkeit von großer Bedeutung und erlauben einem Arzneistoff entsprechende Interaktionen mit einem Targetmolekül (**Kap. 1.1.3**). Ist ein Substituent elektronegativer als Kohlenstoff, weist er einen **-I-Effekt** (sprich: negativer induktiver Effekt) auf. Er wirkt elektronenziehend. Verschiebt er die Ladungsdichte zum C-Atom, spricht man vom **+I-Effekt** (sprich: positiver induktiver Effekt). Der induktive Effekt setzt sich längs



• **Abb. 1.10** Induktiver Effekt und Partialladung. Die Pfeile geben die Richtung der Elektronenbewegung an.



• **Abb. 1.11** Elektronischer Effekt einer Hydroxygruppe in Abhängigkeit von benachbarten Gruppen

■ **Tab. 1.1** Relative Werte der Elektronegativität von Elementen nach Linus Pauling, die üblicherweise in Arzneistoffen auftreten.

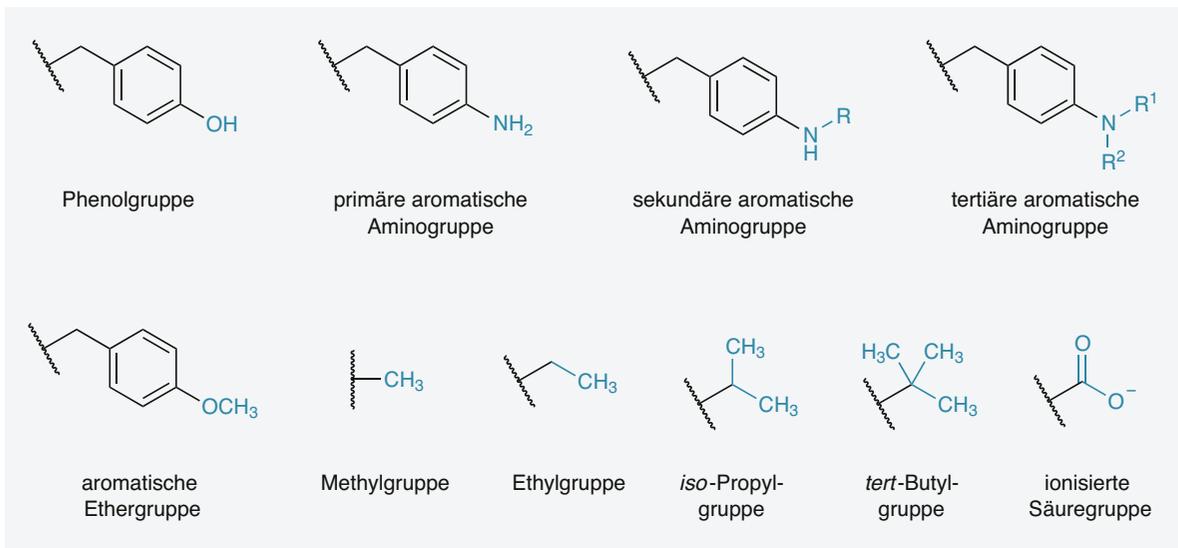
Element	Elektronegativität
F	3,98
O	3,44
Cl	3,16
N	3,04
Br	2,96
I	2,66
S	2,58
C	2,55
H	2,20
P	2,19

einer Kohlenstoffkette fort, nimmt jedoch mit dem Quadrat der Entfernung zwischen den C-Atomen ab, sodass meist nur 3 benachbarte Bindungen betroffen sind.

Definition

Die **Elektronegativität** ist ein Maß für die Fähigkeit eines Atoms, in einer kovalenten Bindung das bindende Elektronenpaar an sich zu ziehen. Je größer der Unterschied in der Elektronegativität der Bindungspartner, umso polarer ist die Bindung. Das Elektronegativitätsmodell wurde von Linus Pauling (Nobelpreis für Chemie, 1954; Friedensnobelpreis, 1963) etabliert. Neben der Pauling-Skala gibt es auch weitere Skalen. Definitionsgemäß ist Fluor das elektronegativste Element mit einem Wert von 3,98 (dimensionslos). Die Elektronegativität nimmt in einer Gruppe des Periodensystems von oben nach unten ab, innerhalb einer Periode von rechts nach links ab. Nur die relativen Werte dienen zum qualitativen Vergleich verschiedener Elemente. Die Elektronegativität ist nicht messbar, es gibt verschiedene Verfahren für ihre Berechnung.

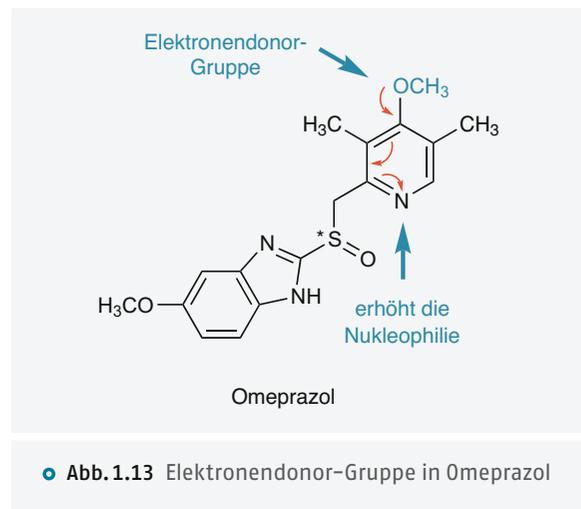
Überlagerung von mesomeren und induktiven Effekten. Die Anwesenheit von benachbarten funktionellen Gruppen kann die chemischen Eigenschaften einer bestimmten funktionellen Gruppe beeinflussen. Um zu



• Abb. 1.12 Elektronendonoren-Gruppen in Arzneistoffen

veranschaulichen, wie sich ein benachbarter Phenylring auf die elektronischen Effekte einer Hydroxygruppe auswirken kann, sollen 2 Arzneistoffderivate des aus der Drogenszene bekannten **Metamfetamin** (Crystal Meth, • Abb. 1.11) betrachtet werden. Das strukturverwandte **Phenylephrin** wird als Sympathomimetikum zur Vasokonstriktion in Augen- und Nasentropfen eingesetzt. Es besitzt eine aromatische und eine aliphatische Hydroxygruppe. **Ephedrin** ist ein indirektes Sympathomimetikum und ist zum Beispiel in Schnupfenmitteln enthalten. Es besitzt nur eine aliphatische Hydroxygruppe. Die aromatische Hydroxygruppe (Phenolgruppe) von Phenylephrin tritt mit dem Phenylring in Resonanz. Der mesomere Effekt (+M-Effekt) überlagert dabei den induktiven Effekt (-I-Effekt) des O-Atoms und gestattet dieser funktionellen Gruppe, als Elektronendonoren-Gruppe zu agieren. Da π -Elektronen leichter zu verschieben sind als σ -Elektronen, überwiegt bei entgegengesetzten Effekten oft der mesomere gegenüber dem induktiven Effekt. Im Gegensatz dazu kann die aliphatische Hydroxygruppe von Ephedrin nicht zu einer Mesomeriestabilisierung beitragen. Daher ergibt sich ihr elektronischer Effekt ausschließlich aus dem induktiven Effekt (-I-Effekt). Da Sauerstoff elektronegativer als Kohlenstoff ist, fungiert eine aliphatische Hydroxygruppe als Elektronenakzeptorgruppe.

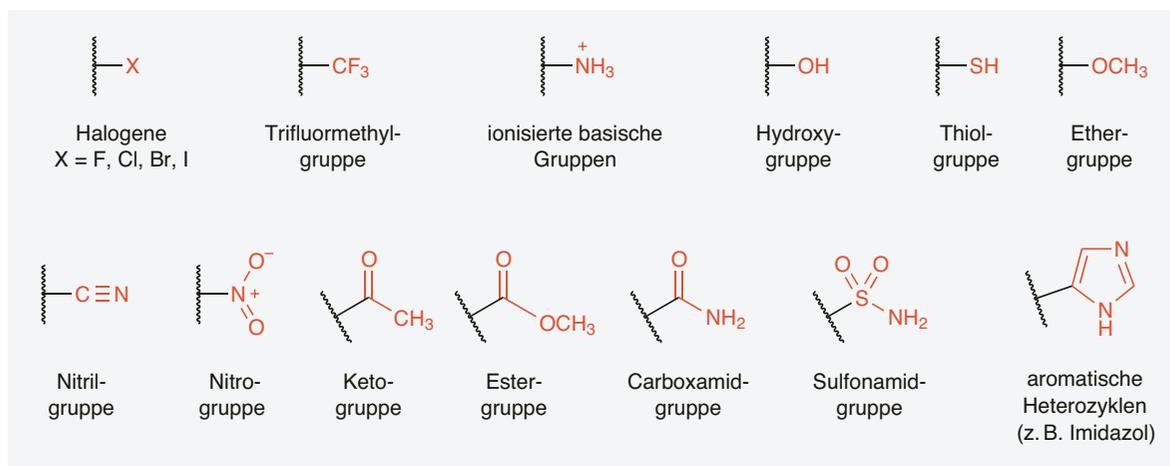
Elektronendonoren-Gruppen. Funktionelle Gruppen mit einem freien, nichtbindenden Elektronenpaar (+M-Effekt) können einem Phenylring oder auch anderen aromatischen Systemen Elektronen zur Verfügung stellen. In Arzneistoffen findet man hauptsächlich Phenole, aromatische Amine (primäre, sekundäre und tertiäre) oder aromatische Ether wie Methoxyaromaten. Durch ihren



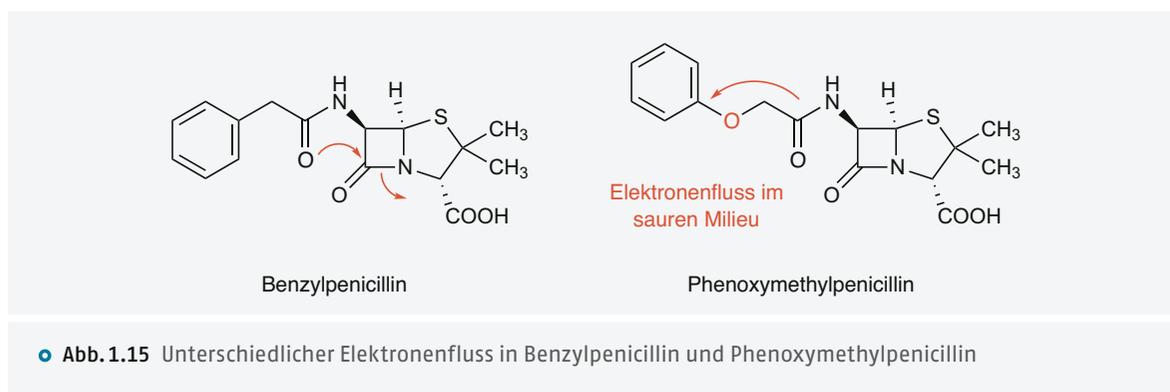
• Abb. 1.13 Elektronendonoren-Gruppe in Omeprazol

induktiven Effekt (+I-Effekt) können auch Alkylgruppen (Methyl, Ethyl, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl) als Elektronendonoren-Gruppen fungieren. Gleichermäßen zeigen negativ geladene Gruppen wie das Carboxylat-Anion durch einen induktiven Effekt Elektronendonoren-Eigenschaften (• Abb. 1.12).

Einige der Elektronendonoren-Gruppen können auch als **nukleophile Gruppen** fungieren. Sie haben entweder ein freies Elektronenpaar oder sind negativ geladen. Auch kann dadurch die Nukleophilie eines benachbarten Systems erhöht werden. So trug eine Elektronendonoren-Gruppe entscheidend zur Optimierung der Protonenpumpen-Inhibitoren bei. In Omeprazol konnte man durch Einführen einer Methoxygruppe in *para*-Position zum Pyridin-Stickstoff dessen Nukleophilie erhöhen (• Abb. 1.13), sodass für eine ausreichende Bioaktivierung dieses Ulkustherapeutikums gesorgt ist (► Kap. 10.1.3).



• Abb. 1.14 Elektronenakzeptor-Gruppen in Arzneistoffen

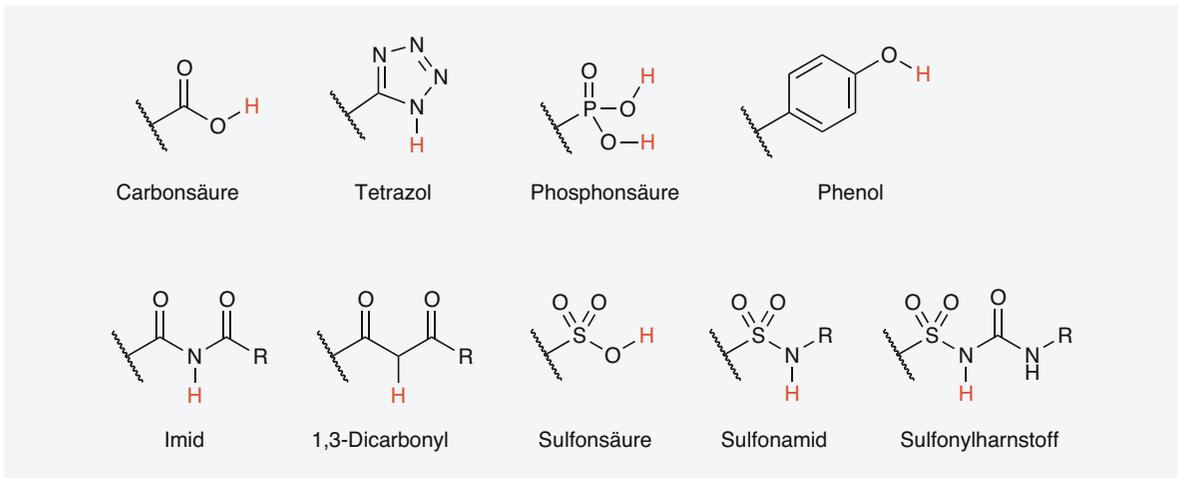


• Abb. 1.15 Unterschiedlicher Elektronenfluss in Benzylpenicillin und Phenoxymethylpenicillin

Elektronenakzeptor-Gruppen. Die am häufigsten in Arzneistoffen vorkommenden Elektronenakzeptor-Gruppen sind in •Abb. 1.14 aufgeführt. Halogensgruppen, eine Trifluormethylgruppe oder positiv geladene Funktionalitäten wie ein ionisiertes Amin wirken durch ihren negativen induktiven Effekt ($-I$ -Effekt) elektronenziehend. Wenn Hydroxygruppen, Thiolgruppen und Ethergruppen sich nicht an einem Aromaten oder einem Doppelbindungssystem befinden, agieren sie ebenfalls als Elektronenakzeptor-Gruppen ($-I$ -Effekt). Funktionelle Gruppen mit Doppel- oder Dreifachbindungen wie Nitril-, Nitro-, Keto-, Ester-, Carboxamid- und Sulfonamidgruppen, aber auch aromatische Heterozyklen wie Imidazol (•Abb. 1.14) können Elektronen durch einen mesomeren Effekt ($-M$ -Effekt) an sich ziehen.

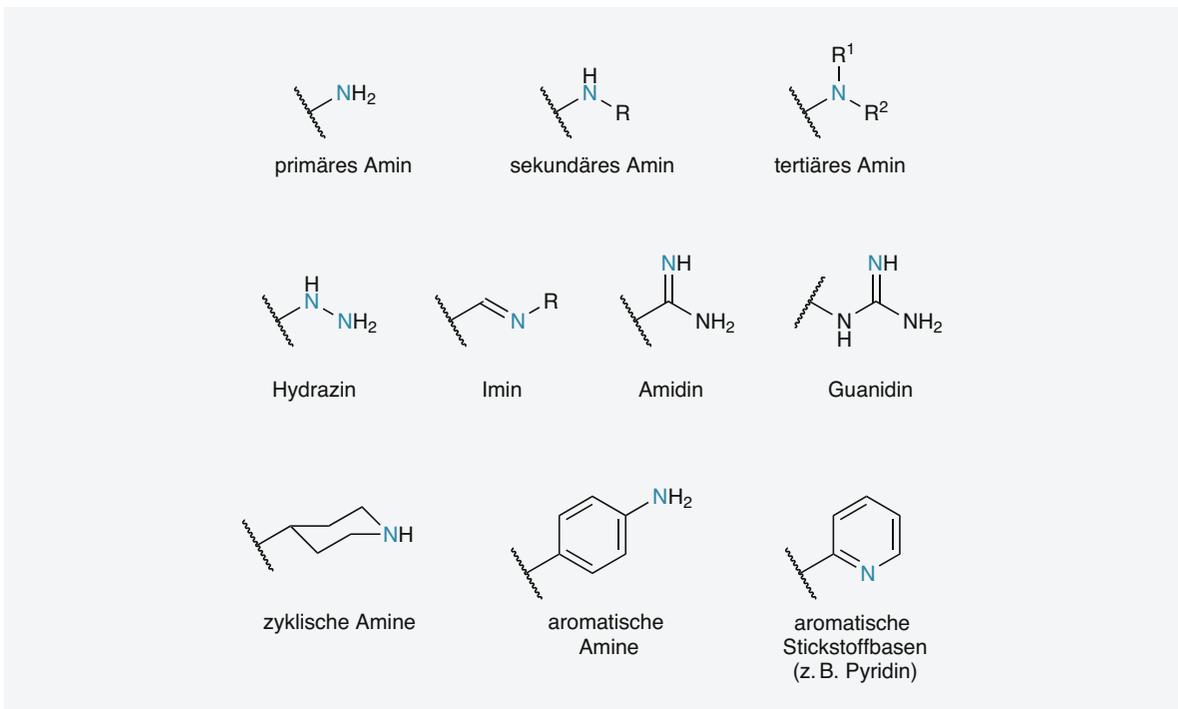
Abschließend soll noch ein Fall untersucht werden, in dem eine Elektronenakzeptor-Gruppe einen therapeutischen Nutzen bringt. Der einzige Strukturunterschied zwischen **Benzylpenicillin** (Penicillin G) und **Phenoxymethylpenicillin** (Penicillin V) ist das Ether-O-Atom von Phenoxymethylpenicillin. Dieses O-Atom fungiert zum einen als Elektronendonator ($+M$ -Effekt), zum anderen aber auch als Elektronenakzeptor

($-I$ -Effekt). In diesem Fall ist beides möglich. Es kann in den benachbarten Phenylring Elektronen schieben und zur Resonanzstabilisierung beitragen, zugleich aber wegen seiner höheren Elektronegativität vom benachbarten Methylenkohlenstoff und den weiteren Atomen, die an diesen gebunden sind, Elektronen abziehen. Daraus resultiert insgesamt ein Elektronenfluss von der rechten Hälfte des Arzneistoffmoleküls (•Abb. 1.15) in den Phenylring. Im sauren Milieu des Magens wird Benzylpenicillin säurekatalysiert abgebaut. Eingeleitet wird dieser Vorgang durch das freie Elektronenpaar der benachbarten Seitenketten-Carbonylgruppe, das am Carbonylkohlenstoff des Lactamrings angreift und diesen öffnet, wodurch das Molekül strukturell zerstört wird (►Kap. 12.1.2). In Phenoxymethylpenicillin hingegen wird die Elektronendichte der Seitenketten-Carbonylgruppe durch das Ether-O-Atom vermindert, sodass die Reaktivität für einen Angriff am Lactamring nicht mehr vorhanden ist. Gegenüber Benzylpenicillin, das intravenös oder intramuskulär verabreicht werden muss, verleiht dieser chemische Kunstgriff eine gewisse Säurestabilität und erlaubt die orale Gabe von Phenoxymethylpenicillin.



• Abb. 1.16 Saure funktionelle Gruppen in Arzneistoffen

1



• Abb. 1.17 Basische funktionelle Gruppen in Arzneistoffen

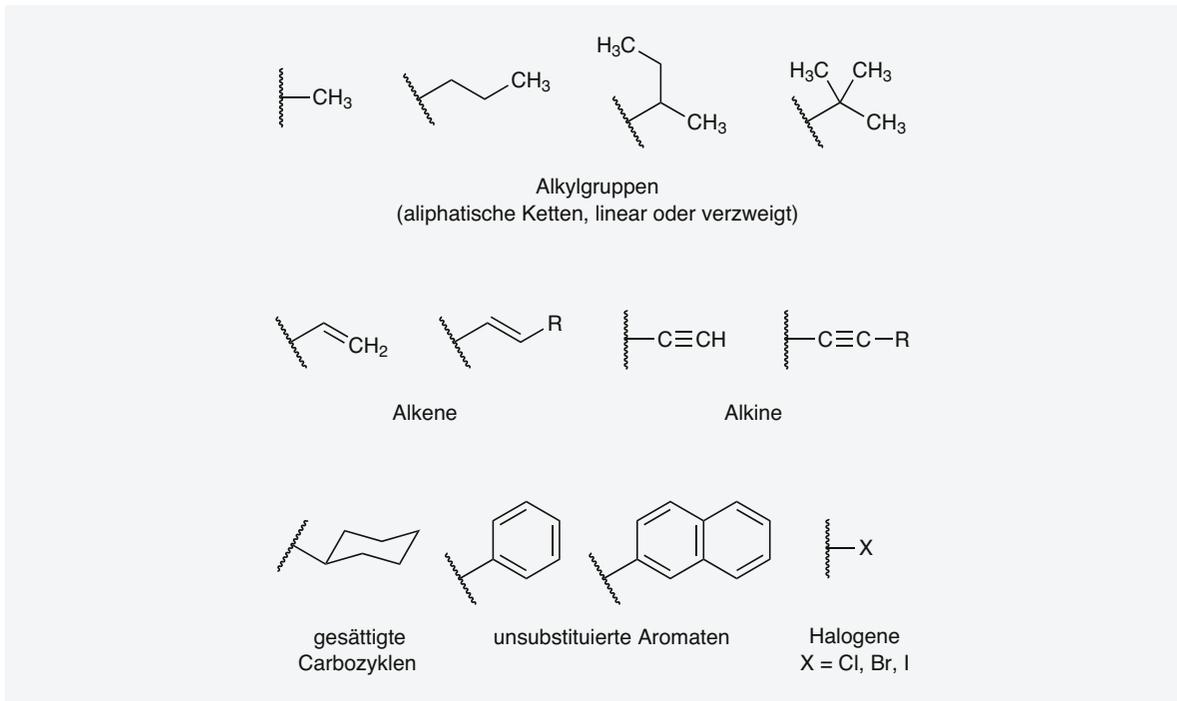
Sterische Effekte

Jede funktionelle Gruppe besitzt eine definierte Größe oder räumliche Gestalt und leistet einen bestimmten Beitrag zur dreidimensionalen Raumstruktur des gesamten Arzneistoffmoleküls. Es ist augenfällig, dass einige funktionelle Gruppen größer und sperriger sind als andere und 2 verschiedene funktionelle Gruppen meist nicht den gleichen Raum einnehmen können. Die Größe und Gestalt jeder funktionellen Gruppe muss den Anforderungen einer Bindestelle des Targets gemäß

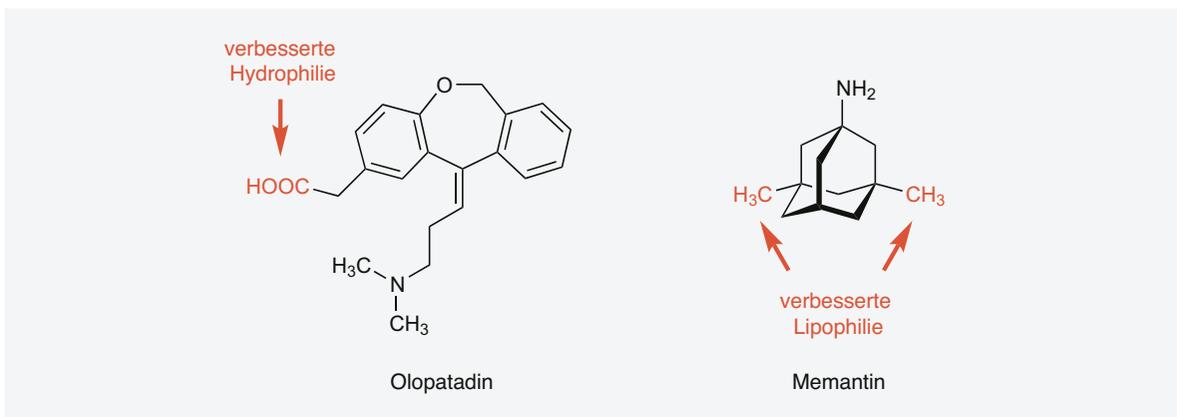
anpassungsfähig sein. Sterische Effekte funktioneller Gruppen macht man sich hauptsächlich im Arzneistoffdesign zunutze, um die

- Selektivität zum Target zu erhöhen,
- Intensität der Interaktion mit dem Target zu verstärken,
- Biotransformationswege zu optimieren.

Sterische Effekte von funktionellen Gruppen werden daher in den entsprechenden Abschnitten zur Optimie-



• Abb. 1.18 Lipophile funktionelle Gruppen



• Abb. 1.19 Arzneistoffe mit verbesserter Hydrophilie oder Lipophilie

zung der Target-Interaktion (► Kap. 1.3) und Biotransformation (► Kap. 2.6) betrachtet.

Lipophilie-Effekte

Die Gesamtlipophilie eines Arzneistoffs ist u. a. entscheidend für seine Löslichkeit und pharmakokinetischen Eigenschaften. Sie setzt sich aus den jeweiligen Beiträgen der im Arzneistoff vorhandenen funktionellen Gruppen zusammen. Wie bei den elektronischen Effekten können benachbarte Gruppen den Beitrag einer funktionellen Gruppe zum Löslichkeitsverhalten modifizieren.

Hydrophile Gruppen. Hydrophile funktionelle Gruppen verstärken in der Regel die Wasserlöslichkeit eines Arzneistoffs. Die beiden wesentlichen Eigenschaften, mittels derer eine funktionelle Gruppe zur Wasserlöslichkeit beiträgt, sind ihre Befähigung, H-Brücken mit dem Lösemittel Wasser zu bilden und insbesondere ihre Fähigkeit zur Ionisation, falls dies die Struktur erlaubt. Saure und basische Gruppen gehen durch Abgabe oder Aufnahme eines Protons in Ionen über. In • Abb. 1.16 und • Abb. 1.17 sind die häufig in Arzneistoffen vorliegenden sauren bzw. basischen funktionellen Gruppen dargestellt.

H-Brückenbindungen werden in ►Kap. 1.1.7 näher betrachtet. Ist für eine funktionelle Gruppe eine solche Wechselwirkung mit Wassermolekülen möglich, erhöht sich entsprechend die Wasserlöslichkeit.

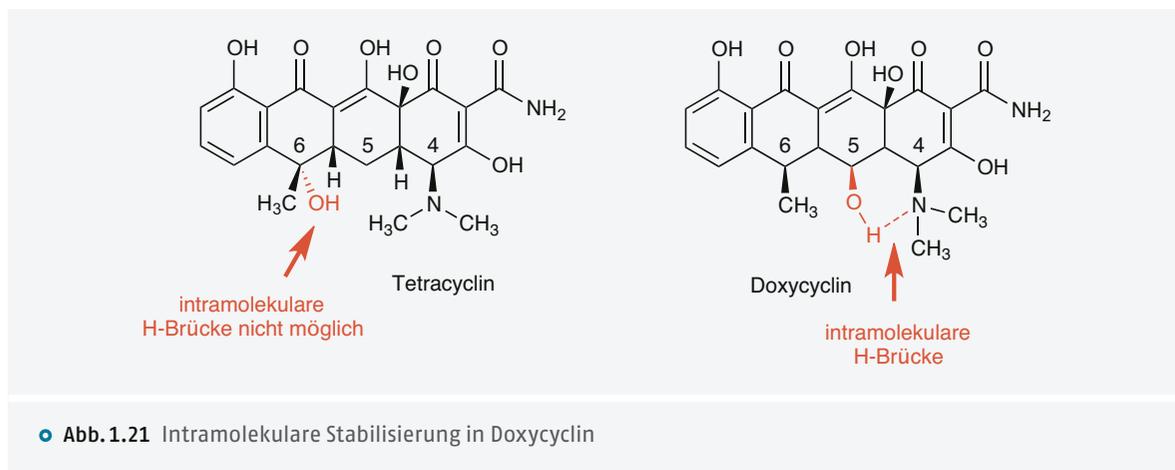
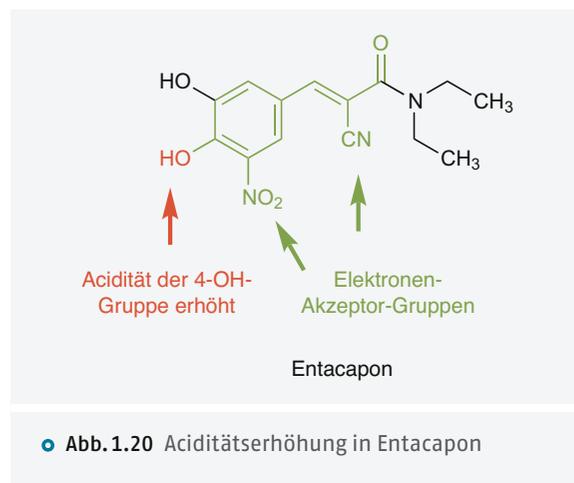
Lipophile Gruppen. Lipophile funktionelle Gruppen (hydrophobe Gruppen) erhöhen die Lipidlöslichkeit eines Arzneistoffs. Diese Gruppen besitzen keine Möglichkeit, Ionen oder H-Brücken zu bilden. Beispiele sind lineare oder verzweigte aliphatische Alkylketten, Alkene, Alkine, gesättigte Carbozyklen, unsubstituierte Aromaten, sowie Iod-, Brom- und Chloratome (◉Abb. 1.18). Ein Fluoratom hingegen kann als H-Brückenakzeptor fungieren und so oft die Wasserlöslichkeit verbessern. Zwar weist Chlor den zweitgrößten Elektronegativitätswert unter den Halogenen auf, besitzt aber gegenüber dem Fluor den größeren Atomradius und damit eine geringere Ladungsdichte. Bei Estern und Ethern hängt die Lipophilie von der Größe der beteiligten Alkylgruppen ab.

Ein Beispiel für die Nutzung des Lipophilie-Effekts funktioneller Gruppen in der Arzneistoffentwicklung (◉Abb. 1.19) ist **Olopatadin**. Durch Einführen einer Essigsäurefunktion in das eher lipophile Antidepressivum **Doxepin**, das auch ein potentes H_1 -Antihistaminikum ist, gelangte man zu einer hydrophileren Struktur. Die Substanz wird in Form von Augentropfen als Anti-allergikum eingesetzt und wird durch die verbesserte Hydrophilie in nur geringem Ausmaß systemisch resorbiert. Umgekehrt konnte man mit Methylgruppen die Lipophilie des Antiparkinsonmittels **Amantadin** so weit erhöhen, dass man mit **Memantin** einen Arzneistoff erhielt, der eine stark verbesserte Penetration ins zentrale Nervensystem aufweist und bei Alzheimer-Demenz verwendet wird.

Zusammenspiel der funktionellen Gruppen in Arzneistoffen

Die funktionellen Gruppen eines Arzneistoffs darf man natürlich nicht nur isoliert betrachten, denn oft ist das

Zusammenspiel mehrerer Funktionen für den gewünschten Effekt ausschlaggebend. Exemplarisch soll dies an 3 Arzneistoffen erläutert werden. Ein Zusammenswirken liegt auf der Hand, wenn funktionelle Gruppen in einem Arzneistoff über ein konjugiertes System miteinander verbunden sind. So sorgen beim Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitor **Entacapon**, der bei Parkinsonpatienten den Abbau des Arzneistoffs Levodopa verhindert (►Kap. 7.14.1), die aromatische Nitrogruppe und die Acrylnitrilgruppe als Elektronenakzeptoren (-M-Effekte) für eine drastische Aciditätserhöhung der 4-Phenolgruppe (◉Abb. 1.20). Anstelle der für Phenole üblichen Werte im pK_S -Bereich von 9–10 beträgt der pK_S -Wert von Entacapon 4,5. Dies gewährleistet unter physiologischen Bedingungen das Vorliegen des Phenolats in ausreichend hoher Konzentration, um im aktiven Zentrum des Enzyms mit hoher Affinität koordinativ an ein Magnesiumion zu binden und dadurch die Methylierung von L-Dopa zu blockieren. Gleichzeitig wird durch die genannten Elektronenakzeptoren die Nucleophilie der Phenolgruppe so weit vermindert, dass Entacapon vom Enzym auch nicht als Substrat umgesetzt wird.



Aber auch ohne Konjugation kann ein Zusammenspiel erfolgen. Wie bereits gesagt können die Eigenschaften einer funktionellen Gruppe durch Nachbargruppeneffekte modifiziert werden. Die Antibiotika **Tetracyclin** und **Doxycyclin** unterscheiden sich einzig durch die Anordnung der 6-Hydroxygruppe von Tetracyclin, die bei Doxycyclin zur Position 5 verschoben ist (◉ Abb. 1.21). Dies erlaubt ihr, in Doxycyclin zur tertiären Aminogruppe in Position 4 eine intramolekulare H-Brücke auszubilden. Gegenüber Tetracyclin vermindert sich dadurch die Wasserlöslichkeit, da die Hydroxygruppe für H-Brücken mit Wassermolekülen nicht mehr verfügbar ist. Zudem wird das Amin nicht mehr zum Kation protoniert, da es sein freies Elektronenpaar für die intramolekulare H-Brücke benötigt. Der veränderte Lipophilie-Effekt der beiden funktionellen Gruppen führt zur verbesserten Resorption, Penetration in Bakterien und verlängerten Wirkungsdauer. Schließlich stabilisiert der sterische Effekt der 5-Hydroxygruppe in Doxycyclin das Molekül im Vergleich zu Tetracyclin. Abgesehen davon, dass die 6-Hydroxygruppe für dessen Zersetzung durch Säuren und Basen verantwortlich ist (► Kap. 12.1.13), unterliegt Tetracyclin im sauren Milieu einer **Epimerisierung** an C-4 zum nur wenig wirksamen Epitetracyclin. In Doxycyclin wird dagegen durch die H-Brückenbindung die Anordnung der 4-Dimethylaminogruppe in der Molekülebene fixiert und damit auch die Stereochemie an C-4.

Definition

Eine **Epimerisierung** tritt in Molekülen mit zwei oder mehreren Asymmetriezentren auf, wenn sich die Konfiguration an nur einem Asymmetriezentrum ändert. **Epimere** bilden somit ein Paar diastereomerer Moleküle mit unterschiedlicher Konfiguration an lediglich einem von zwei oder mehreren Stereozentren (► Kap. 1.4.2).

Wenn die funktionellen Gruppen eines Arzneistoffs zum Konzert zusammenkommen, bleibt es nicht aus, dass auch Misstöne erklingen. Dies ist beispielsweise der Fall beim Antibiotikum **Erythromycin**. Unter sauren Bedingungen kommt es zu einer intramolekularen Ketalisierung, wobei antibiotisch unwirksame Produkte gebildet werden. Eingeleitet wird dieser Prozess durch einen nukleophilen Angriff der 7-Hydroxygruppe auf die Ketogruppe in Position 10 (◉ Abb. 1.22) unter Bildung eines Halbketals, das in der Folge unter Einbeziehung der Hydroxygruppe an C-13 ein Spiroketal bildet (► Kap. 12.1.16). **Clarithromycin** ist das 7-Methoxyderivat von Erythromycin. In diesem Molekül hat man eine derartige Interaktion der funktionellen Gruppen durch

Veretherung der relevanten Alkoholgruppe unterbunden.

Definition

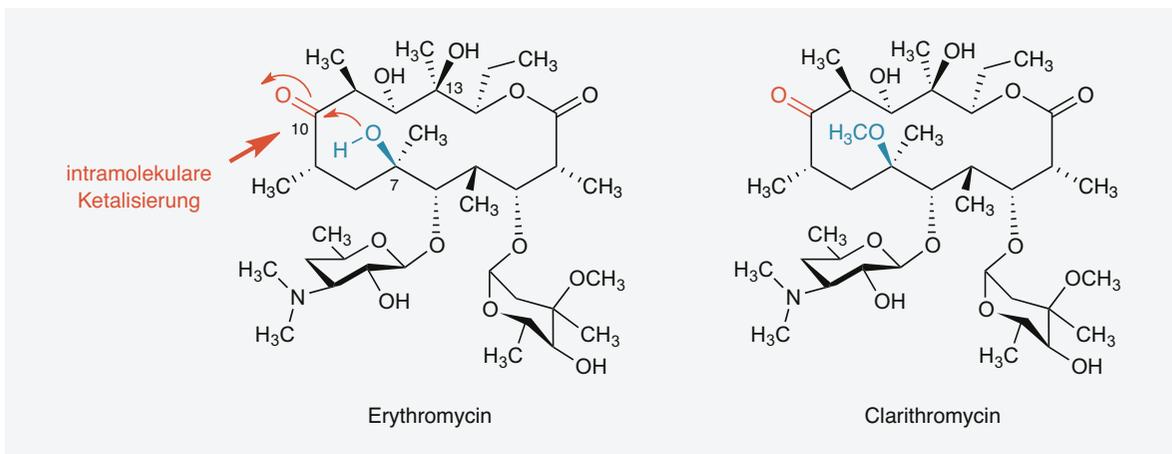
Ein **Ketal** ist ein geminaler Diether, d. h., die beiden Alkoxygruppen befinden sich am selben C-Atom. Die **Ketalisierung** ist eine säurekatalysierte Addition von 2 Molekülen Alkohol an die Carbonylfunktion eines Ketons unter Wasserabspaltung. Wird anstelle eines Ketons ein Aldehyd verwendet, spricht man von **Acetalisierung** und es entsteht ein **Acetal**. Im ersten Schritt reagiert der Alkohol mit der Carbonylverbindung zu einem **Halbketal (Halbacetal)**, welches im zweiten Schritt protoniert wird und unter Wasserabtritt zum Ketal (Acetal) weiterreagiert (◉ Abb. 1.23). Nach IUPAC werden Ketale als Acetale von Ketonen geführt und sind demnach eine Untergruppe der Acetale.

Acetale (Ketale) werden häufig als Schutzgruppen verwendet, da sie im alkalischen Milieu beständig sind. Mit Säuren erfolgt die Rückreaktion zum Alkohol und der entsprechenden Carbonylverbindung. Für synthetische Zwecke lassen sich umgekehrt auch 1,2- oder 1,3-Diole in Form zyklischer Ketale schützen. Als Beispiel dient die Ascorbinsäuresynthese (► Kap. 14.1.1). Oft wird Aceton verwendet, wobei die gebildeten **zyklischen Ketale** als **Acetonide** bezeichnet werden. Arzneistoffe können zur Verbesserung der lipophilen Eigenschaften ketalisiert oder acetalisiert werden. Arzneistoffbeispiele für Acetonide sind die Glucocorticoide Triamcinolon, Fluocinolon und Fluocinonid. Budesonid und Ciclesonid liegen dagegen als zyklische Acetale ihrer 1,2-Diolstruktur vor (► Kap. 8.3.3). Halbacetale treten auch als Zwischenprodukte bei der Biotransformation von Arzneistoffen typischerweise durch Hydroxylierung einer Methoxygruppe auf und zerfallen zum Alkohol (Phenol) und Formaldehyd.

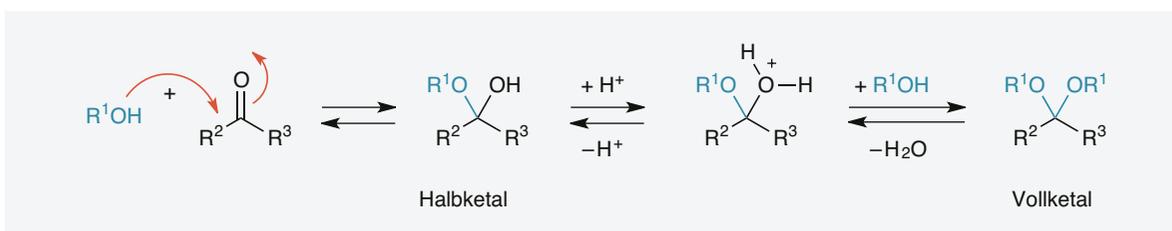
Definition

Spiroverbindungen (lat. *spira* = Windung, Schlinge) besitzen eine brezelartige Struktur, in der 2 Ringe über nur ein gemeinsames Atom verknüpft sind. Dies wird als **Spiroatom** (Kohlenstoff- oder Heteroatom) bezeichnet.

Arzneistoffbeispiele sind Spironolacton, Fluspirilen, Griseofulvin, Rolapitant, Irbesartan, Trosipiumchlorid oder Rifabutin.



• Abb. 1.22 Intramolekulare Ketalisierung in Erythromycin



• Abb. 1.23 Ketalbildung

1.1.6 Heterozyklen in Arzneistoffen

Nomenklatur der Heterozyklen

Neben den funktionellen Gruppen sind in einem Großteil der Arzneistoffe **Heterozyklen** (griech. *heteros* = anders, fremd; spätlat. *cyclus*, griech. *kyklos* = Kreis) enthalten, d. h. Ringsysteme, die neben C-Atomen ein oder mehrere Heteroatome wie N, O oder S aufweisen.

Bereits lange bekannte heterozyklische Verbindungen tragen entsprechend **Trivialnamen**. Hier sollen die Namen und Strukturen verschiedener Fünf- und Sechsringsysteme betrachtet werden, die in der Pharmazeutischen und Medizinischen Chemie relevant sind. Viele Arzneistoffe basieren auf diesen Strukturen. Wird an ein vorhandenes Ringsystem noch ein weiterer Ring angefügt, spricht man von **Anellierung** (lat. *anellus* = Ring). Diese Strukturen werden systematisch mit einem Anellierungsnamen belegt, besitzen aber oft auch einen Trivialnamen. In der **Hantzsch-Widman-Nomenklatur** für Heteromonozyklen kennzeichnet man die Art des Heteroatoms durch ein Präfix. Arzneistoffrelevante Atome sind

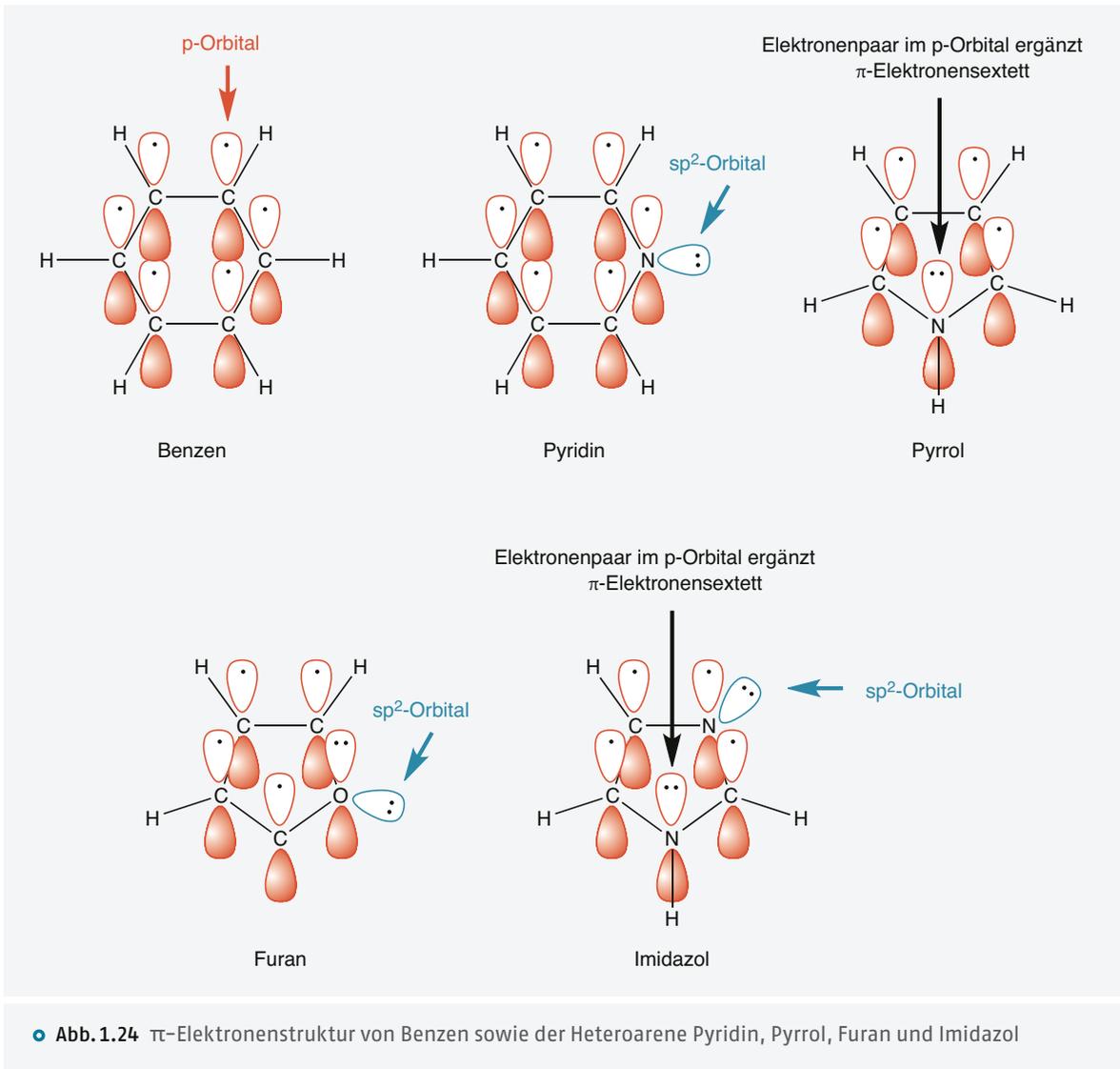
- Aza = Stickstoff,
- Oxa = Sauerstoff,
- Thia = Schwefel.

■ Tab. 1.2 Hantzsch-Widman-System: Endungen für die Ringgröße der Heterozyklen

Zahl der Ringglieder	Ungesättigt	Gesättigt
3	-iren (-irin ¹)	-iran (-iridin ¹)
4	-et	-etan (-etidin ¹)
5	-ol	-olan (-olidin ¹)
6	-in	-an (-inan ¹)
7	-epin	-epan

¹ N-enhaltende Ringe

Da in Arzneistoffen fast ausnahmslos diese 3 Heteroatome auftreten, mag dem Pharmazeuten für die Prioritätenfolge O vor S vor N als Eselsbrücke „O-S-N-abrück“ dienen. Vor einem Vokal im zusammengesetzten Namen des Heterozyklus entfällt die Endung „a“ des Präfixes. So bezeichnet man einen gesättigten Dreiring mit einem N-Atom als Aziridin. Die Ringgröße und ggf.



der Sättigungsgrad werden durch eine charakteristische Endung gekennzeichnet (▣ Tab. 1.2). Beispiele sind die systematischen Namen von Tetrahydrofuran (Oxolan), Imidazol (1,3-Diazol) oder Pyrimidin (1,3-Diazin). Bei teilweise ungesättigten Verbindungen wird der Sättigungsgrad durch ein Präfix (z. B. dihydro) angegeben. Enthält ein Heterozyklus mehrere Heteroatome, werden diese nacheinander entsprechend ihrer Priorität genannt. Tritt ein gleiches Heteroatom mehrfach auf, wird ein Multiplikationspräfix vorangestellt, beispielsweise 1,2,4-Triazol oder 1,3,4-Thiadiazol.

Wie bei den funktionellen Gruppen muss man auch die Eigenschaften der Heterozyklen kennen, um zu verstehen, welchen Beitrag derartige Partialstrukturen zur Funktionsweise eines Arzneistoffs leisten. Daher werden hier die wesentlichen chemischen Eigenschaften von wichtigen Heterozyklen in Arzneistoffen kurz erläutert.

Heteroarene

Als **Heteroarene** bezeichnet man aromatische Kohlenwasserstoffe, die ein oder mehrere Heteroatome im Ringgerüst aufweisen (Heterozyklen). Im Benzen ist jedes C-Atom sp²-hybridisiert und das σ-Bindungsgerüst (C–C- und C–H-Bindungen) vollständig eben. Die verbleibenden 6 p-Orbitale sind senkrecht dazu ausgerichtet und bilden das planare, zyklisch-konjugierte π-Elektronensystem (○ Abb. 1.24), wobei die 6 π-Elektronen vollständig über das Grundgerüst delokalisiert sind. Führt man in Benzen anstelle eines C-Atoms ein sp²-hybridisiertes N-Atom ein, wird der Sechsering ebenfalls planar gehalten. Das Elektron des p-Orbitals des N-Atoms partizipiert an der Delokalisierung der π-Elektronen. Da Stickstoff dreibindig ist, gibt es keine N–H-Bindung. Stattdessen nimmt nun das freie Elektronenpaar im sp²-Orbital den Platz der C–H-Bindung ein. In Pyridin (○ Abb. 1.24) bleibt

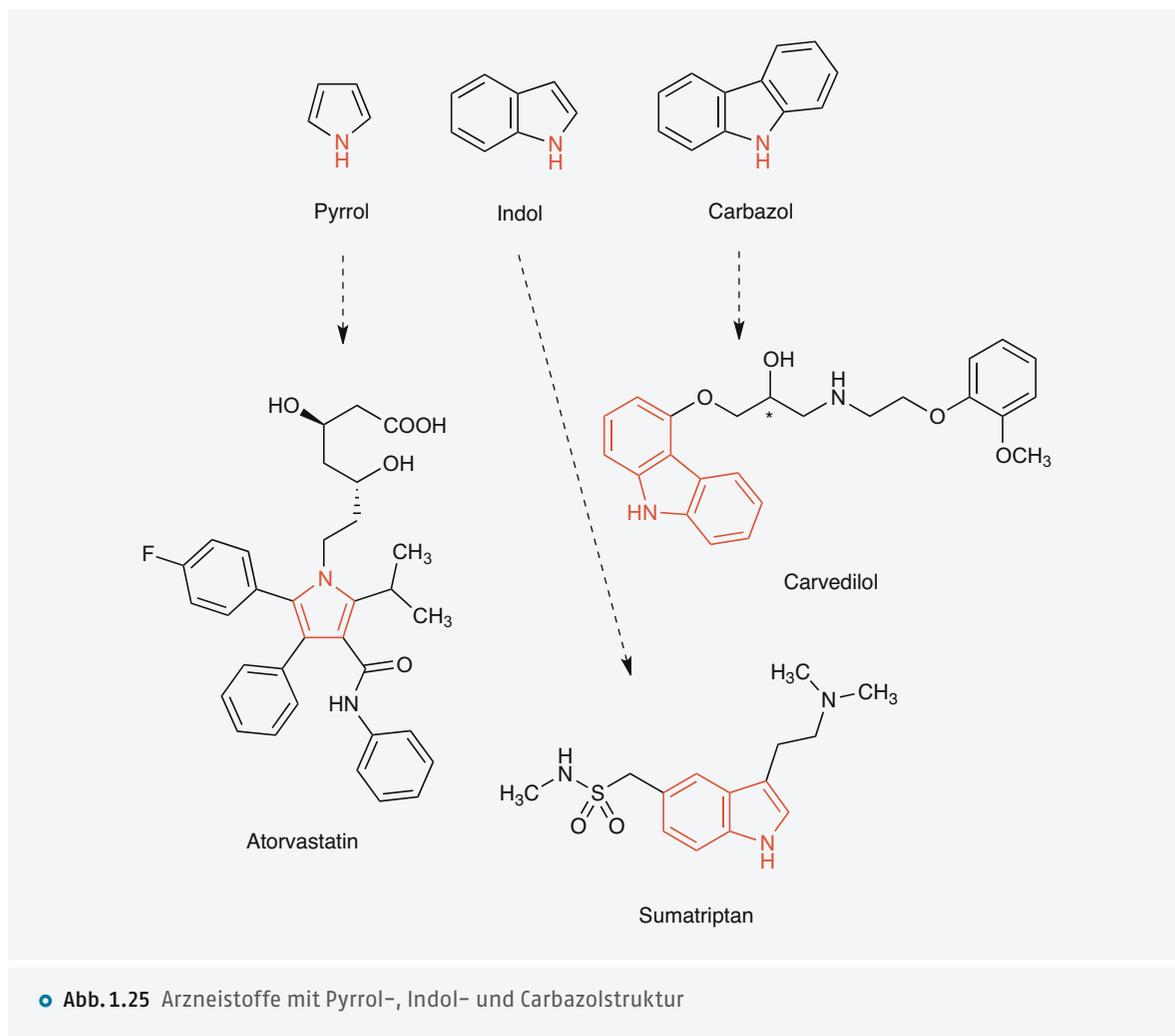


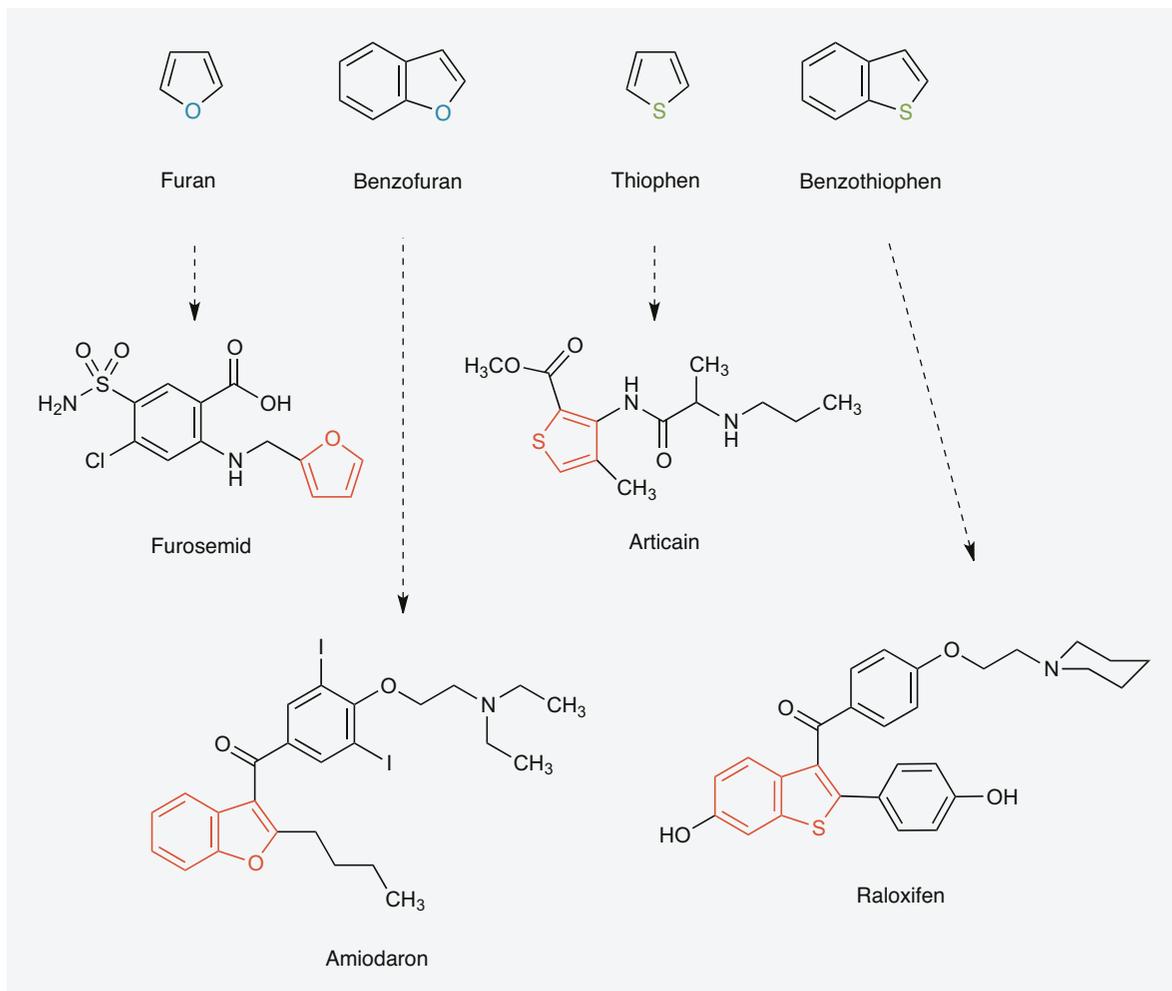
Abb. 1.25 Arzneistoffe mit Pyrrol-, Indol- und Carbazolstruktur

also die **Aromatizität** gemäß der Hückel-Regel ($[4n + 2]$ π -Elektronen, $n = 0, 1, 2, \dots$) mit 6 π -Elektronen erhalten. Warum aber ist auch das fünfgliedrige Pyrrol (Abb. 1.24) ein Aromat? Formal gelangt man zum Pyrrol, wenn eine $\text{CH}=\text{CH}$ -Einheit in Benzen durch ein sp^2 -hybridisiertes N-Atom ersetzt wird. Der aromatische Charakter bleibt dann erhalten, wenn das Elektronenpaar am Stickstoff zum delokalisierten System beiträgt. Dazu muss es sich in einem p-Orbital befinden. Zusammen mit den 4 π -Elektronen aus den verbleibenden Doppelbindungen des Benzenrumpfes ergibt das Elektronenpaar des p-Orbitals das benötigte π -Elektronensextett.

Pyrrol ist daher im Gegensatz zu den meisten Stickstoffaromaten keine Base (pK_S -Wert von $-3,8$ für die konjugierte Säure) und bildet auch keine *N*-Oxide, da das freie Elektronenpaar am Stickstoff für die Ausbildung des aromatischen π -Elektronensextetts benötigt wird. Die Acidität der NH-Gruppe ($\text{pK}_\text{S} = 16,5$) entspricht in etwa der von Ethanol, was physiologisch aber irrelevant ist. Entsprechende Verhältnisse gelten für die

annelierten Systeme **Indol** und **Carbazol**. Beispiele für Arzneistoffe mit den genannten Heterozyklen (Abb. 1.25) sind der Lipidsenker Atorvastatin, das Migränemittel Sumatriptan bzw. der Betablocker Carvedilol.

Furan und **Thiophen** sind Sauerstoff- bzw. Schwefelanaloga von Pyrrol. Die Heteroatome sind annäherungsweise sp^2 -hybridisiert (Abb. 1.24). Der aromatische Charakter nimmt mit zunehmender Elektronegativität des Heteroatoms in der Reihe Thiophen/Pyrrol/Furan ab. Trotz des elektronegativen O-Atoms verhält sich Furan anders als heterozyklische Ether wie Tetrahydrofuran und ist schlecht löslich in Wasser. Thiophen ist in seiner Reaktivität mit Benzen vergleichbar und dient wegen der ähnlichen physikochemischen Eigenschaften in Arzneistoffen oft als bioisosterer Ersatz (Kap. 1.3) für einen Phenylring. Furan, Thiophen sowie Benzofuran und Benzothiophen (Abb. 1.26) sind beispielsweise in dem Diuretikum Furosemid, dem Lokalanästhetikum Articain, dem Antiarrhythmikum Amiodaron bzw. dem Osteoporosemittel Raloxifen enthalten.

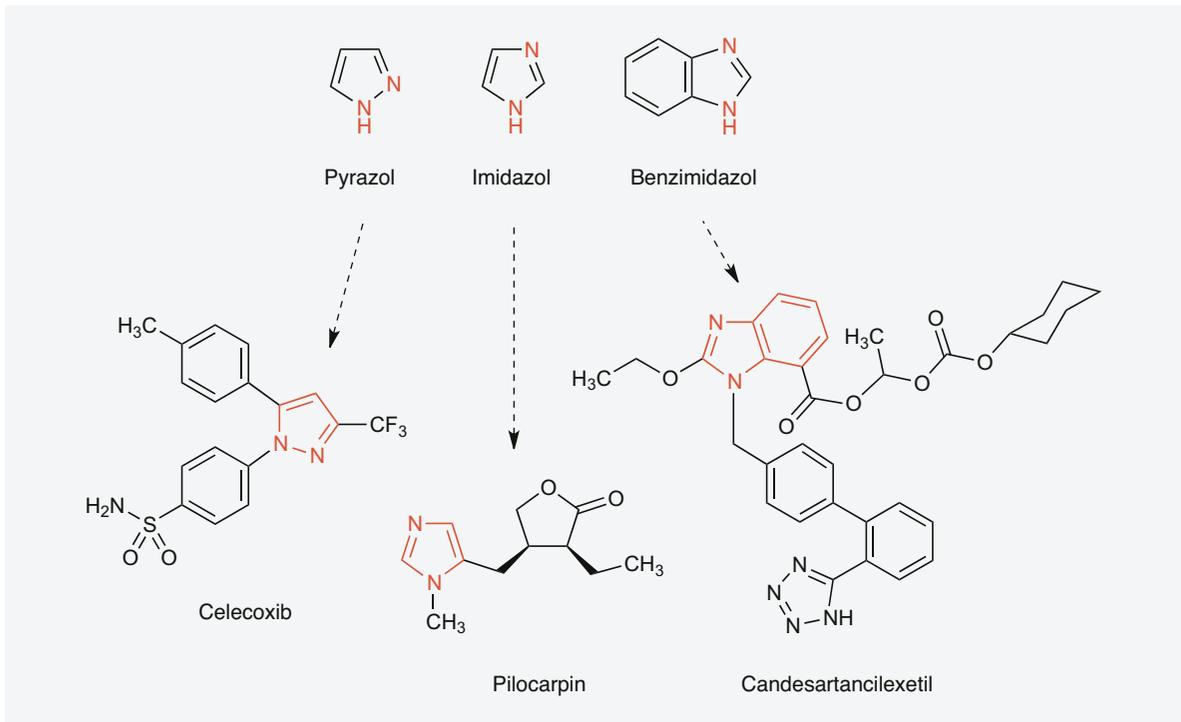


• Abb. 1.26 Arzneistoffe mit Furan-, Thiophen-, Benzofuran- und Benzothiophenstruktur

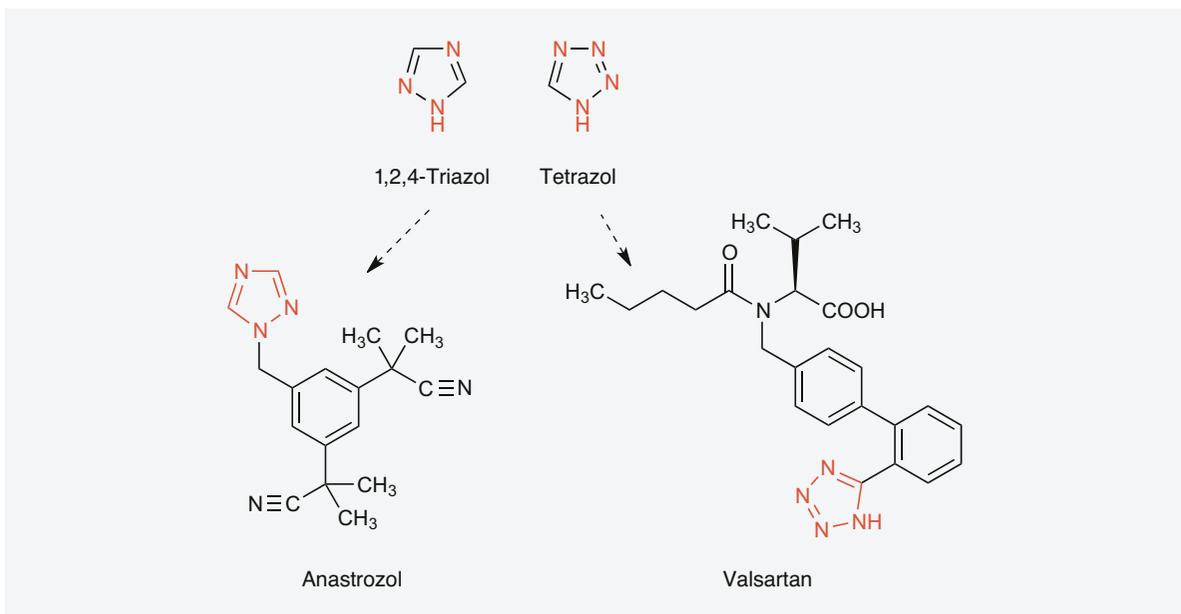
Führt man in den Pyrrolring ein weiteres N-Atom ein, kann nur ein N-Atom im Heterozyklus sein Elektronenpaar zum aromatischen Sextett beisteuern. Das andere ersetzt eine CH-Gruppe und trägt kein H-Atom. Dieses Elektronenpaar befindet sich in einem sp^2 -Orbital (Abb. 1.24) und kann als Elektronenpaar-Donor fungieren, zum Beispiel ein Proton aufnehmen oder in Komplexen das Elektronenpaar für eine koordinative Bindung bereitstellen. Zudem sind H-Brückenbindungen möglich, wodurch sich die Wasserlöslichkeit erklärt. **Pyrazol** ist sehr schwach basisch ($pK_S = 2,2$). Diesen Heterozyklus findet man z. B. im COX-2-Inhibitor Celecoxib (Abb. 1.27), während er in Analgetika wie Phenazon als Pyrazolinon vertreten ist. **Imidazol** ist mit einem pK_S -Wert von 7,0 für das Imidazolium-Ion mäßig stark basisch, hingegen stärker basisch als Pyridin. Die Basizität erklärt sich durch die zyklische Amidstruktur. Durch die 1,3-Position der beiden N-Atome liegt für die protonierte Form ein mesomeriestabilisiertes Kation vor, die positive Ladung ist auf beide N-Atome

verteilt. Imidazol ist in zahlreichen Arzneistoffen, beispielsweise im Glaukummittel Pilocarpin enthalten. Das anellierte **Benzimidazol**, das z. B. im AT_1 -Antagonisten Candesartan vorliegt, ist schwächer basisch ($pK_S = 5,6$) als Imidazol, kann aber ebenfalls koordinative Bindungen eingehen. Benzimidazol ist zudem sehr schwach NH-acide ($pK_S = 12,8$), während Imidazol ($pK_S = 14,5$) im wässrigen Milieu nicht mehr deprotoniert wird.

Triazol hat in Arzneistoffen als 1,2,4-Isomer Bedeutung, beispielsweise im Aromatase-Inhibitor Anastrozol. Durch das zusätzliche elektronegative N-Atom ist es mit einem pK_S -Wert von 2,2 nur noch sehr schwach basisch, die NH-Gruppe sehr schwach acide ($pK_S = 10,3$). **Tetrazol** ist hingegen unter physiologischen Bedingungen nicht mehr basisch ($pK_S = -3,0$; protonierte Form), besitzt aber eine beachtliche, der Essigsäure vergleichbare Acidität ($pK_S = 5,0$). Die negative Ladung des Anions ist über sämtliche N-Atome delokalisiert. Wegen der den Carbonsäuren vergleichbaren Acidität kann man 5-substituierte Tetrazole als



• Abb. 1.27 Arzneistoffe mit Pyrazol-, Imidazol- und Benzimidazolstruktur

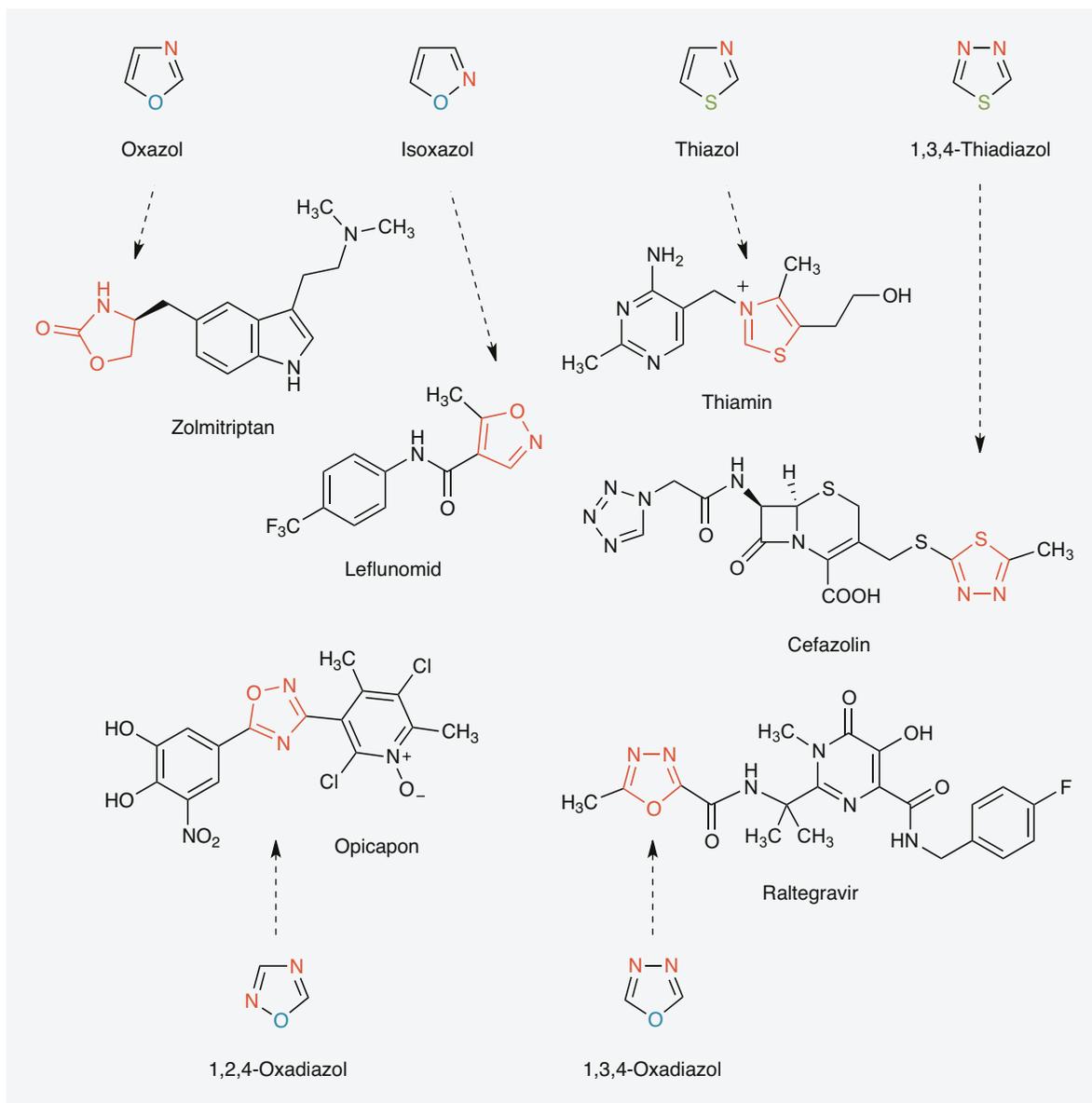


• Abb. 1.28 Arzneistoffe mit Triazol- und Tetrazolstruktur

bioisosteren Ersatz für die Carboxygruppe verwenden, z. B. im AT_1 -Antagonisten Valsartan (Abb. 1.28).

Die Basizität von Oxazol ist wegen des stark elektro-negativen O-Atoms nur noch sehr gering ($pK_S = 0,8$) ausgeprägt, Isoxazol ist nicht mehr basisch, und der

pK_S -Wert von Thiazol beträgt 2,4. Oxazol kommt in Arzneistoffen in seiner reduzierten Oxazolidin-Form vor, beispielsweise im Migränemittel Zolmitriptan. Isoxazol ist z. B. eine Teilstruktur von Leflunomid, einem Basistherapeutikum zur Behandlung rheumatischer



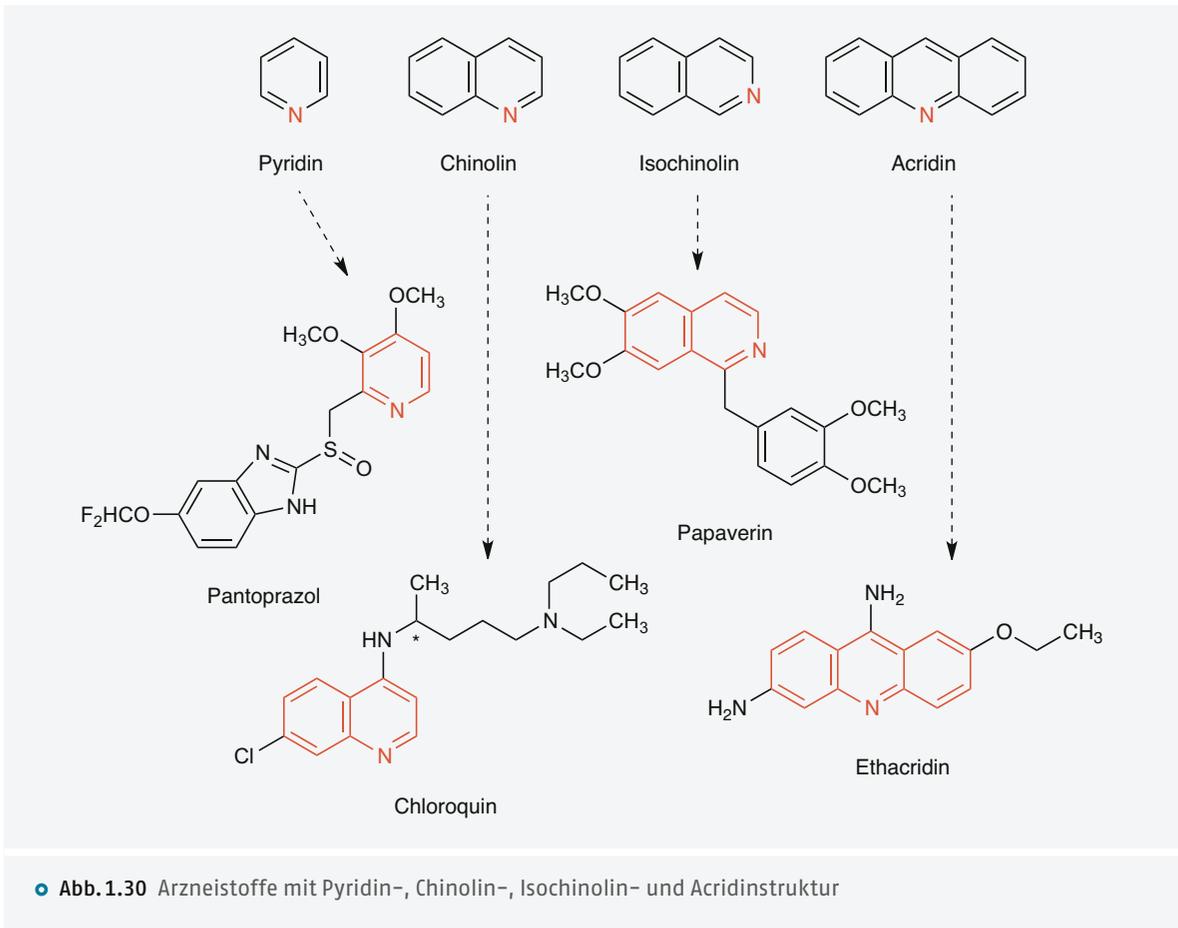
• Abb. 1.29 Arzneistoffe mit Oxazolidin-, Thiazol-, Oxadiazol- und Thiadiazolstruktur

Erkrankungen. Thiazol ist im Thiamin (Vitamin B₁) enthalten, 1,2,4-Oxadiazol im Antiparkinsonmittel Opicapon, 1,3,4-Oxadiazol im HIV-Integrase-Inhibitor Raltegravir, Thiadiazol im Cephalosporinantibiotikum Cefazolin (• Abb. 1.29).

Pyridin ist eine schwache Base mit einem pK_S -Wert von 5,2. Das N-Atom ist nukleophil, weil sein freies Elektronenpaar nicht in den Ring delokalisiert werden kann. Es befindet sich in einem sp^2 -Orbital senkrecht zu den p-Orbitalen des Rings (• Abb. 1.24), sodass keine Wechselwirkung stattfindet. Gegenüber Benzen ist Pyridin mit Wasser mischbar, da das freie Elektronenpaar eine H-Brückenbindung mit Wassermolekülen ermöglicht. In Arzneistoffen ersetzt Pyridin oft lediglich

einen Phenylring, kann aber auch konkrete Aufgaben übernehmen wie z. B. im Protonenpumpen-Inhibitor Pantoprazol. Anellierte Ringsysteme von Pyridin wie **Chinolin** ($pK_S = 4,9$), **Isochinolin** ($pK_S = 5,1$) oder **Acridin** ($pK_S = 5,6$) haben ähnliche Eigenschaften. Arzneistoffbeispiele sind das Malaria-Mittel Chloroquin, das Spasmolytikum Papaverin bzw. das Antiseptikum Ethacridin (• Abb. 1.30).

Gegenüber Pyridin sind die aromatischen Sechsringer mit einem weiteren elektronenziehenden N-Atom **Pyridazin** ($pK_S = 2,2$), **Pyrimidin** ($pK_S = 1,3$) und **Pyrazin** ($pK_S = 0,7$) deutlich schwächer basisch, da die N-Atome um die Elektronen konkurrieren. Beispiele für Arzneistoffe mit diesen Heterozyklen (• Abb. 1.31) sind das



Antiinfektivum Sulfamethoxyipyridazin, das Malaria-mittel Pyrimethamin bzw. das Diuretikum Amilorid. Ebenfalls nur schwach basisch sind **Chinazolin** ($pK_S = 3,4$) mit einem an Pyrimidin sowie **Chinoxalin** ($pK_S = 0,6$) mit einem an Pyrazin anellierten Benzenring. Chinazolin findet man in α_1 -Rezeptorenblockern wie Doxazosin, Chinoxalin in HCV-Protease-Inhibitoren wie Grazoprevir.

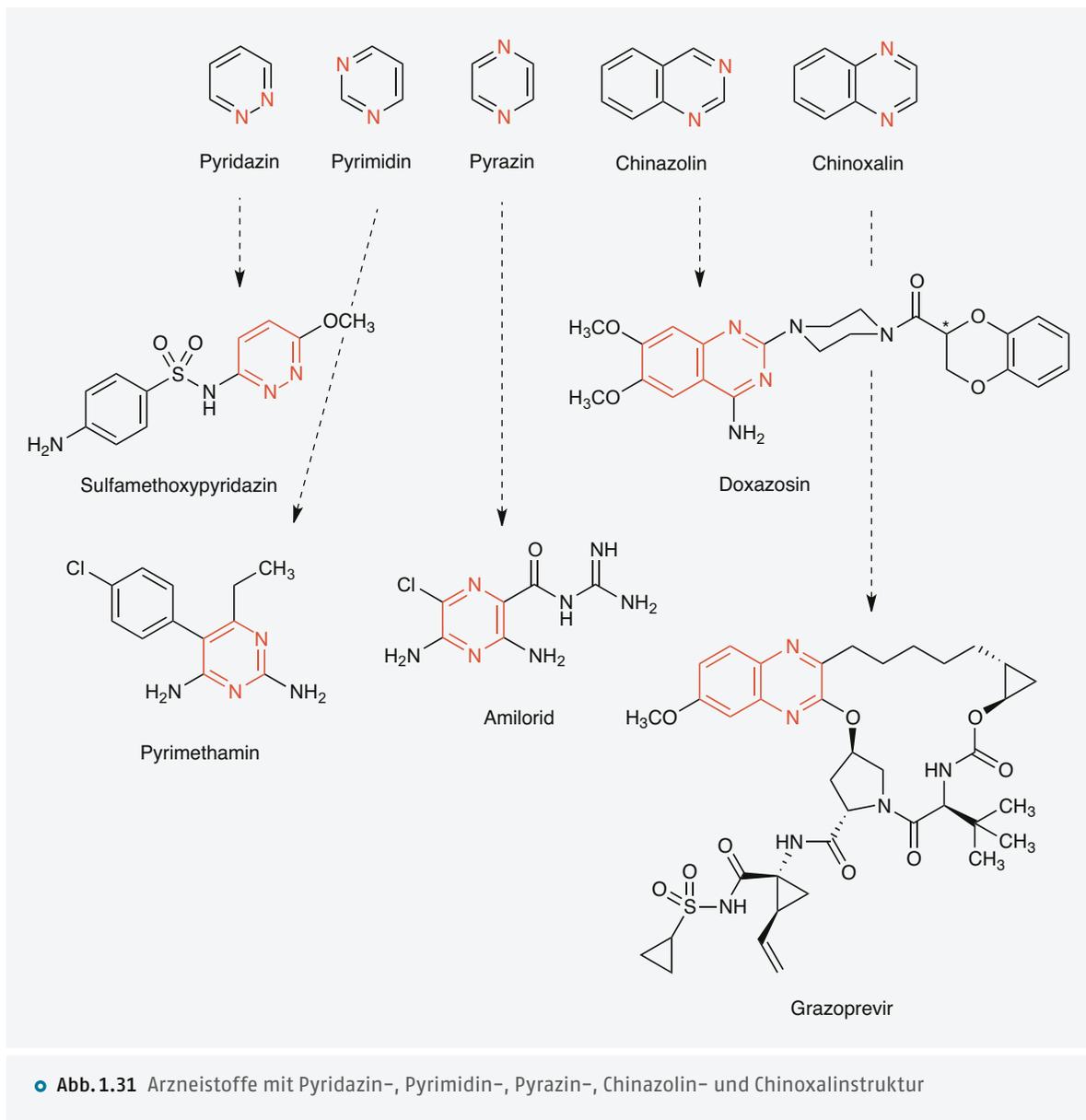
Pteridin ist ein anelliertes System aus Pyrazin und Pyrimidin, entsprechend ist im unsubstituierten Heterozyklus kaum noch Basizität vorhanden. **Purin** ist ein anelliertes System aus einem Pyrimidin- und Imidazolring und liegt überwiegend in der stabileren *7H*-Form vor. Es ist an N-9 des Imidazols sehr schwach basisch ($pK_S = 2,4$) und kann aufgrund seiner NH-Acidität ($pK_S = 8,9$) Salze bilden. Arzneistoffbeispiele sind das kaliumsparende Diuretikum Triamteren bzw. das Immunsuppressivum Azathioprin (• Abb. 1.32).

Gesättigte Heterozyklen

In Arzneistoffen liegen auch oft gesättigte Stickstoff-Heterozyklen vor. Diese verhalten sich meist wie sekundäre Amine, sind aber im Vergleich mit den entsprechenden azyklischen Aminen etwas nukleophiler. Dies

hat sterische Gründe, da die Alkylsubstituenten am Stickstoff in den Ring eingebunden sind und deshalb dem nukleophilen freien Elektronenpaar fernbleiben, sodass es sich einem Elektrophil ungehindert nähern kann. Der Einfluss der Ringstruktur auf die Basizität gegenüber den sekundären azyklischen Aminen ist hingegen gering. Da ein Proton sehr klein ist und einen geringen Platzbedarf hat, kann es ihm egal sein, ob die Alkylgruppen in die Ringstruktur eingebunden sind oder nicht.

Einen viel größeren Einfluss auf die Basizität übt hingegen ein zusätzliches Heteroatom im Ring aus. Dies verdeutlicht ein Blick auf die pK_S -Werte von typischen zyklischen Aminen in Arzneistoffen. Gegenüber **Piperidin** ($pK_S = 11,2$) vermindert das zusätzliche N-Atom in **Piperazin** ($pK_S = 9,8$ und $5,7$) durch seinen $-I$ -Effekt die Elektronendichte am anderen N-Atom und damit dessen Basizität. Noch stärker wird dies aufgrund der höheren Elektronegativität des O-Atoms in **Morpholin** ($pK_S = 8,4$) sichtbar. Zu beachten ist außerdem, dass der zweite pK_S -Wert in Piperazin viel niedriger ist, da das N-Atom des einfach protoniertenamins dem nicht protonierten N-Atom sehr effizient die Elektronen entzieht. Arzneistoffbeispiele für diese 3 Heterozyklen sind das



Antiallergikum Desloratadin, das Antipsychotikum Fluphenazin bzw. das Antibiotikum Linezolid (●Abb. 1.33).

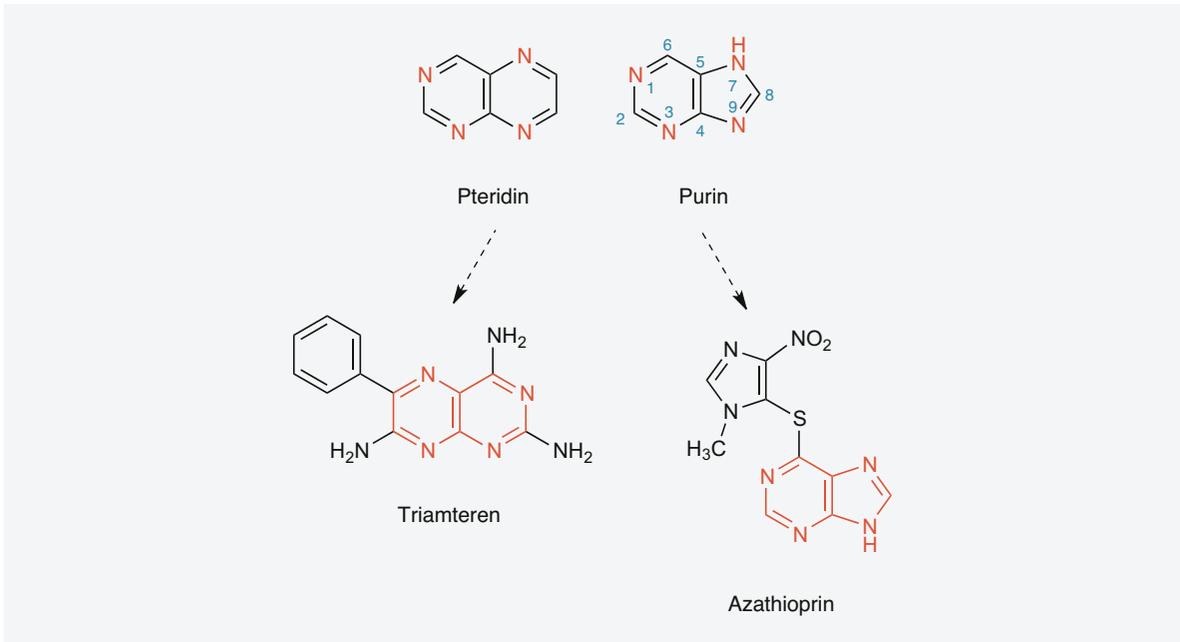
1.1.7 Relevante Bindungskräfte für die Target-Interaktion

Will man den Wirkungsmechanismus eines Arzneistoffs korrekt einschätzen, muss man die Kräfte kennen, die zwischen ihm und der Bindestelle an seinem Target wirksam sind. In Abhängigkeit von der Entfernung zwischen den beiden Partnern spielen unterschiedliche Bindungsarten eine Rolle. Meist sind die Bindungen schwach und nichtkovalent, sodass der ausgelöste Effekt reversibel ist. Dadurch verliert ein Arzneistoff seine

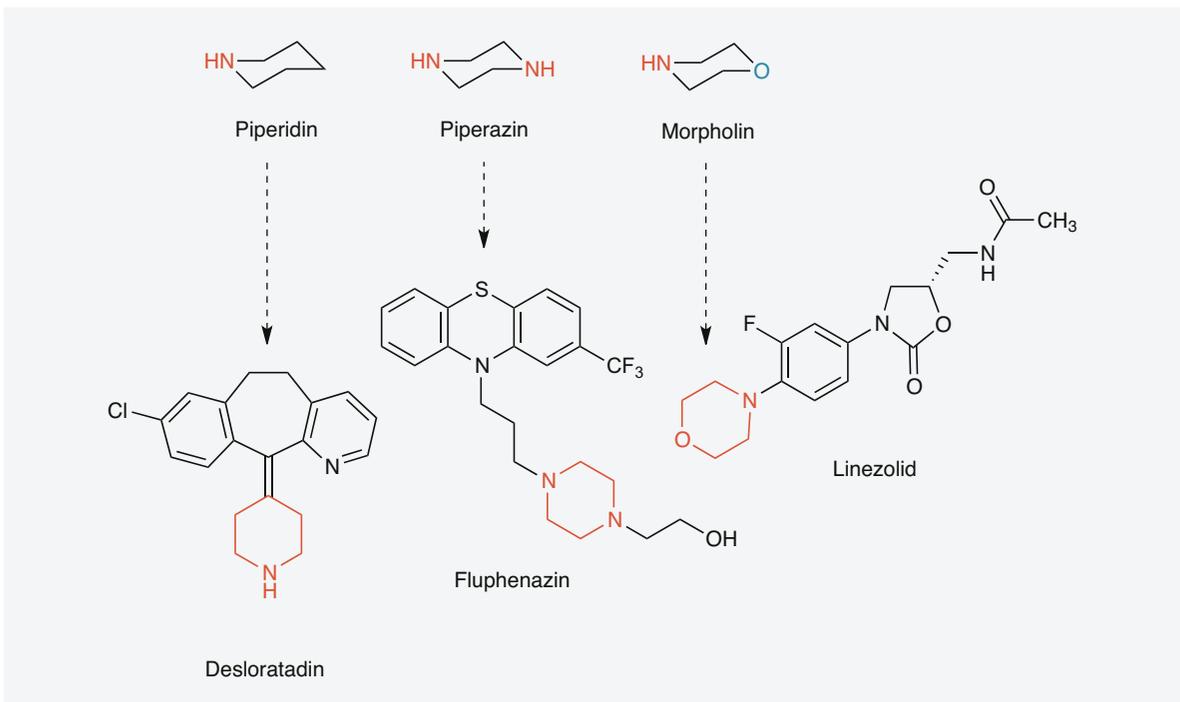
Aktivität, sobald seine Konzentration in der extrazellulären Flüssigkeit abnimmt. Für die Steuerbarkeit der Arzneistoffwirkung ist es meist wünschenswert, dass ein pharmakodynamischer Effekt nur über eine begrenzte Zeitdauer anhält. In der Chemotherapie von Erregern oder Tumoren kann es dagegen von Vorteil sein, wenn der Arzneistoff irreversibel an sein Target bindet. In diesem Fall wäre eine kovalente Bindung sinnvoll. Anschließend sollen die einzelnen Bindungsarten etwas näher betrachtet werden.

Kovalente Bindung

Kovalente Bindungen kommen durch die Überlappung von Atomorbitalen der Bindungspartner zustande, sodass zwischen den beteiligten Atomen ein



• Abb. 1.32 Arzneistoffe mit Pteridin- und Purinstruktur



• Abb. 1.33 Arzneistoffe mit Piperidin-, Piperazin- und Morpholinstruktur

bindendes Elektronenpaar vorliegt. Ein Sonderfall ist die **koordinative Bindung**, bei der das bindende Elektronenpaar nur von einem der beiden Bindungspartner stammt und die typischerweise bei Metall-Komplexen auftritt. Kovalenten Bindungen begegnet man

üblicherweise in organischen Molekülen. Die kovalente Bindung ist mit einer Bindungsenergie im Bereich zwischen 200 und 500 kJ/mol die stärkste Bindung. Bindungen mit einer Bindungsstärke von größer als 40 kJ/mol werden bei der üblichen Körpertempera-

tur von 36–38 °C auf nichtenzymatischem Wege normalerweise nicht gespalten.

Möglicherweise assoziiert man eine kovalente Bindung in erster Linie mit alkylierenden Zytostatika. Allerdings kommt dieser Bindungstyp in den Wirkungsmechanismen von Arzneistoffen häufiger vor, als man vielleicht vermutet. Für das Auffinden von Arzneistoffkandidaten mit attraktivem Toxizitätsprofil sucht die Pharmaindustrie vorwiegend nach Wirkstoffen, die das Target durch nichtkovalente Interaktionen modulieren. Demgemäß sind die Screening-Strategien auf die Identifizierung von Leitstrukturen mit diesem Bindungsprofil zugeschnitten. Grundsätzlich vermeidet oder minimiert man unspezifische kovalente Bindungen bei der Optimierung eines Wirkstoffs.

Auf der anderen Seite gibt es zahlreiche etablierte und sichere Arzneistoffe, die über eine kovalente Modifizierung ihres Targets (Abb. 1.34) die gewünschte Wirkung auslösen, wie zum Beispiel das weltweit am häufigsten therapeutisch eingesetzte Aspirin®. Für die Bildung eines kovalenten Arzneistoff-Target-Addukts kommen verschiedene Reaktionstypen infrage, wobei in einigen Fällen Addukttypen entstehen, deren Bildung auf der biologischen Zeitskala eher reversibel ist. Bemerkenswerterweise handelt es sich dabei entweder um Ester- oder Disulfidderivate von Serin- bzw. Cysteinresten des Targets. In beiden Fällen können die Bindungen unter physiologischen Bedingungen enzymatisch hydrolysiert bzw. reduziert werden, sodass es zu keiner permanenten Schädigung der Targets kommt. Alkylierungen und Michael-Additionen führen dagegen zu einer irreversibel inaktivierten Targetstruktur. Man kann die kovalenten Interaktionen in verschiedene Kategorien unterteilen, die sich den nachfolgend beschriebenen Reaktionstypen zuordnen lassen. Die detaillierten Mechanismen dieser Reaktionen sind in den jeweiligen Kapiteln in Teil B (Spezieller Teil) dargestellt.

Acylierungen

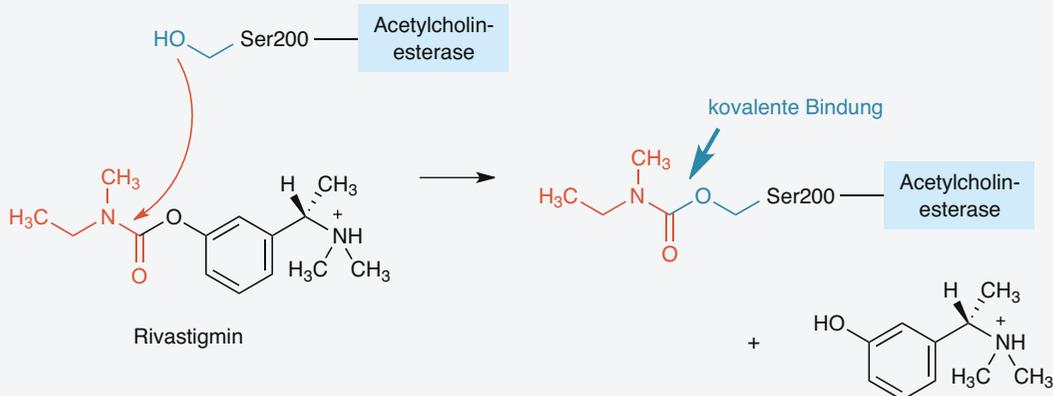
Acetylcholinesterase. Acetylcholinesterase-Inhibitoren kommen bei verschiedenen Krankheitsbildern zum Einsatz, z. B. Alzheimer-Demenz (►Kap. 7.2.3, ►Kap. 7.2.4). Inhibitoren wie **Rivastigmin** übertragen im aktiven Zentrum des Enzyms eine Carbamoyl-Gruppe auf Serin (Abb. 1.34) und bilden einen Serin-Carbamidsäureester, der wesentlich langsamer gespalten wird als der physiologische Essigsäureester.

D-Alanin-Transpeptidase. Ein klassisches Beispiel ist die Acylierung von Serin im aktiven Zentrum der D-Alanin-Transpeptidase durch β -Lactam-Antibiotika wie **Amoxicillin** (►Kap. 12.1.2), wobei das bakterielle Enzym als Serinester inaktiviert wird.

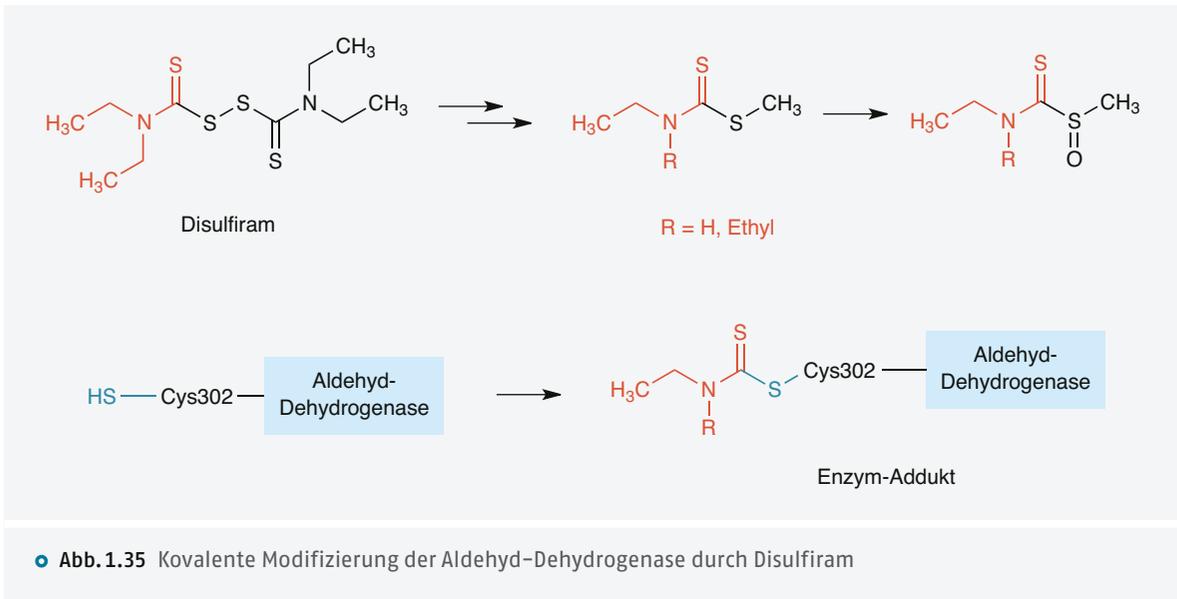
β -Lactamase. Gleichermaßen führt der meist in Kombination mit Amoxicillin verabreichte β -Lactamase-Inhibitor **Clavulansäure** zu einem irreversibel verknüpften Serinester-Addukt mit dem Enzym (►Kap. 12.1.2), das im aktiven Zentrum ebenfalls mit Serin arbeitet.

Cyclooxygenase. Die als Analgetikum und Thrombozytenaggregationshemmer verwendete **Acetylsalicylsäure** acetyliert irreversibel einen Serinrest im aktiven Zentrum der Cyclooxygenase (►Kap. 7.5.4). Andere Cyclooxygenase-Inhibitoren sind dagegen nichtkovalente Inhibitoren.

Enol-Acyl-Carrier-Protein-Reduktase. Das Tuberkulosemittel **Isoniazid** wird durch die Aktivität der Katalase-Peroxidase zum Isonicotinoyl-Radikal oxidiert, welches irreversibel mit dem Kofaktor NAD ein Acyl-Addukt bildet und dadurch den Aufbau der Mykobakterienzellwand stört (►Kap. 12.2.1). Die hepatotoxischen Effekte von Isoniazid stehen nicht mit diesem Mechanismus in



• Abb. 1.34 Kovalente Modifizierung des Target-Enzyms (Acetylcholinesterase) durch Rivastigmin



Zusammenhang, sondern sind auf den Acylhydrazin-Metaboliten zurückzuführen.

Aldehyd-Dehydrogenase. **Disulfiram** (Antabus[®]) wird zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit verwendet und verursacht durch Blockade der hepatischen Aldehyd-Dehydrogenase eine Anreicherung von Acetaldehyd, dem Metaboliten von Alkohol. Erhöhte Acetaldehyd-Spiegel führen zu Unverträglichkeitsreaktionen (**Antabus-Effekt**) wie Hautrötung und insbesondere Übelkeit und Kopfschmerzen, was vor Alkoholkonsum abschrecken soll. In Deutschland ist der Arzneistoff nicht mehr zugelassen.

Disulfiram wirkt als Prodrug. Die Disulfidbindung wird gespalten und zu einem Methylthiocarbamat methyliert, das weiter zu einem Thiocarbamoylsulfoxid oxidiert wird (○ Abb. 1.35). Cystein 302 der Aldehyd-Dehydrogenase wird von diesem in ein thiocarbamoyliertes, kovalentes Addukt überführt. Auch das durch Biotransformation gebildete *N*-Monoethylderivat kann die Thiocarbamoyl-Gruppe auf das Enzym übertragen.

Triacylglycerol-Lipase. Das Lifestyle-Medikament **Orlistat** (Xenical[®]) wird auch als „Antabus für Übergewichtige“ bezeichnet und kommt bei Übergewicht und Fettleibigkeit zum Einsatz. Orlistat acyliert mit seiner reaktiven Lactonkomponente das Serin 152 im aktiven Zentrum des Pankreasenzym Triacylglycerol-Lipase und bindet so kovalent an das Enzym (○ Abb. 1.36). Dadurch werden die Triglyceride der Nahrungsfette nicht zu resorbierbaren Fettsäuren und Monoglyceriden hydrolysiert, und die Fettsäureabsorption wird zu 30% reduziert. Die Hemmung des Enzyms ist reversibel, da der gebildete Serinester mit dem Enzym wieder verseift

werden kann. Da Orlistat eine Vielzahl von Lipasen hemmt, liegt der Schlüssel zum Sicherheitsprofil dieser Substanz darin, dass sie nur geringfügig resorbiert wird und ihre Wirkung auf den Magen-Darm-Trakt begrenzt ist.

Bildung von Disulfidbrücken

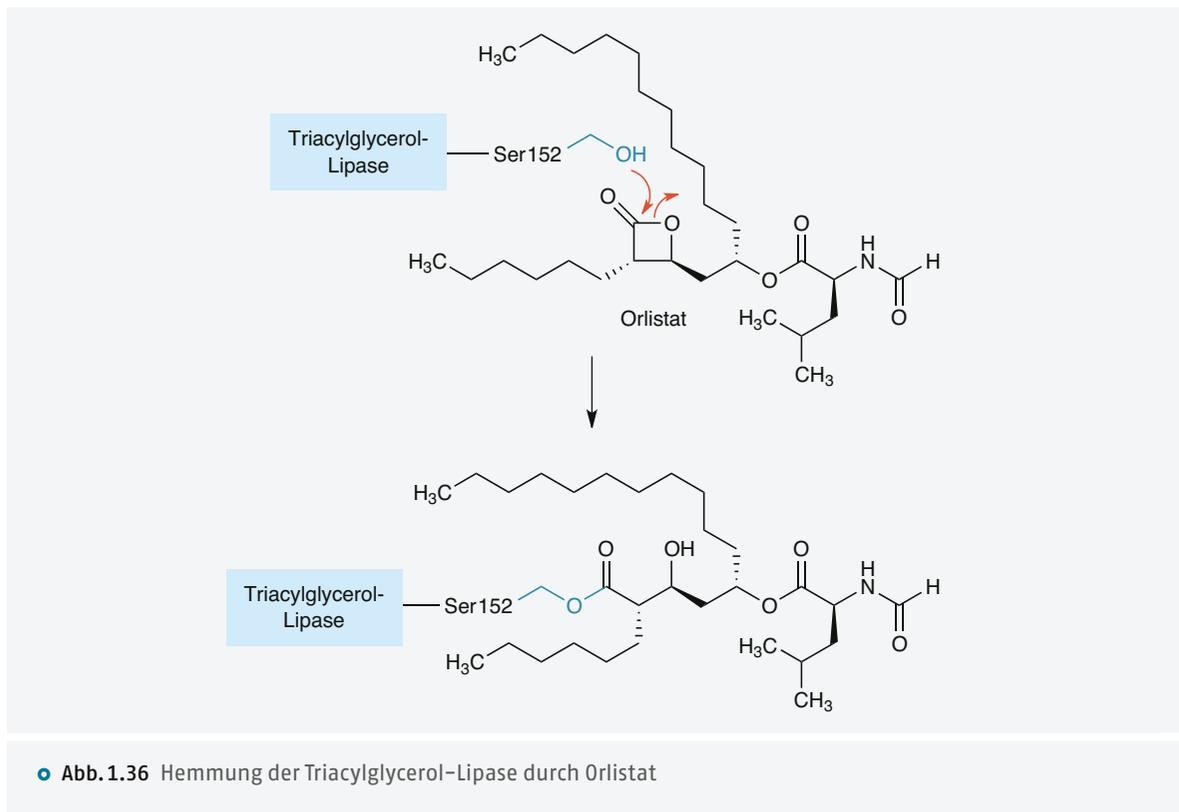
H⁺/K⁺-ATPase. Der Protonenpumpen-Inhibitor **Omeprazol** bindet nach Aktivierung zur reaktiven Sulfensäure und zum Sulfenamid in den Parietalzellen des Magens an Cystein-Bausteine der H⁺/K⁺-ATPase. Es liegt ein kovalent gebundenes Disulfid-Addukt vor (► Kap. 10.1.3).

P2Y₁₂-Purinozeptor. Der Thrombozytenaggregationshemmer **Clopidogrel** wird zu einem Thiolderivat metabolisiert, das über eine Disulfidbrücke ein kovalentes Addukt mit einem Cysteinrest bildet und dadurch den Rezeptor irreversibel blockiert (► Kap. 9.7.1).

Thyroxin-5'-Deiodase (Typ I). Das Selenoenzym spielt eine wesentliche Rolle im Stoffwechsel und bei der Regulierung der Aktivität der Schilddrüsenhormone. Das Thyreostatikum **Propylthiouracil** hemmt das Enzym irreversibel, indem es an das essenzielle Selenocystein im aktiven Zentrum des Enzyms bindet. Dabei entsteht eine kovalente Selen-Schwefel-Bindung (► Kap. 8.1.2).

Alkylierungen

DNA-Basen. Dieser Reaktionstyp liegt typischerweise alkylierenden Zytostatika wie **Cyclophosphamid** zugrunde, die zu reaktiven Elektrophilen aktiviert werden und kovalent an nukleophile Gruppen der DNA



• Abb. 1.36 Hemmung der Triacylglycerol-Lipase durch Orlistat

binden, bevorzugt an N-7 eines Guaninrests (► Kap. 13.1.1). Zudem löst dies Folgereaktionen aus. Es gibt aber auch Beispiele für die Alkylierung von Targetproteinen in anderen Indikationsbereichen. In allen Fällen geht dem Alkylierungsschritt eine Aktivierung des Arzneistoffmoleküls voraus.

UDP-N-Acetylglucosamin-Enolpyruvyl-Transferase. Das Harnwegs-Antibiotikum **Fosfomycin** ist ein irreversibler Hemmstoff des an der Zellwand-Biosynthese beteiligten Enzyms. Durch nukleophilen Angriff am Oxiranring von Fosfomycin wird der katalytisch relevante Cysteinrest 115 alkyliert und damit kovalent gebunden (► Kap. 12.1.6).

Monoaminoxidase A. Das Antidepressivum **Tranylcypromin** bindet unter Öffnung seines Cyclopropanrings kovalent an den Kofaktor FAD und hemmt dadurch irreversibel die MAO-A (► Kap. 7.16.6).

Michael-Additionen

GABA-Glutamat-Transaminase. Das Antiepileptikum **Vigabatrin** hemmt die Transaminase irreversibel, indem es mit seiner γ -Aminogruppe an der Aldehydfunktion des Kofactors Pyridoxylphosphat eine Iminumspezies bildet, die zu einem reaktiven Enamin tautomerisiert und als Michael-Akzeptor für einen benachbarten Lysinrest fungiert (► Kap. 7.13.5).

Monoaminoxidase B. Nach vorausgehenden Aktivierungsschritten bindet das Antiparkinsonmittel **Rasagilin** mit dem Kofaktor FAD von MAO-B ein Michael-Addukt (► Kap. 7.14.3).

5 α -Reduktase. **Finasterid** wird zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie verwendet. Die Substanz addiert über das Michael-System ein Hydridion und bildet mit dem Kofaktor NADPH der 5 α -Reduktase ein kovalentes NADP-Dihydrofinasterid-Addukt (► Kap. 8.4.2).

ErbB-Rezeptortyrosinkinasen. **Afatinib** ist ein **irreversibler Inhibitor** von ErbB-Rezeptortyrosinkinasen. Es wird zur Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms mit aktivierenden EGFR-Mutationen eingesetzt. Es besitzt eine als **Michael-Akzeptor** fungierende Acrylamidstruktur, die zur kovalenten Bindung mit Methioninresten befähigt ist (► Kap. 13.6.2).

Pinner-Reaktion

Dipeptidylpeptidase-4. Dipeptidylpeptidase-4 ist eine Serinprotease, die durch Antidiabetika wie **Vildagliptin** und **Saxagliptin** gehemmt wird. Über eine Pinner-Reaktion reagiert das Serin im aktiven Zentrum des Enzyms mit der Nitrilgruppe dieser Substanzen zu einem Imidsäureester (► Kap. 8.2.5).

Wie die oben aufgezeigten Beispiele belegen, können kovalent-bindende Arzneistoffe durchaus sichere und wirksame Therapeutika darstellen.

Bildung einer koordinativen Bindung

Erwähnt sei zudem ein Beispiel für eine koordinative Bindung eines Arzneistoffs. Dies ist insbesondere von Interesse, wenn der Arzneistoff an Enzyme bindet, die Metallionen wie Zn^{2+} als Kofaktoren haben. So bindet der Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms **Captopril** (► Kap. 9.1.1) mit seiner Thiolgruppe koordinativ an das Zn^{2+} -Ion im aktiven Zentrum des Enzyms (◉ Abb. 1.37).

Ionische Wechselwirkungen

Ionische Wechselwirkungen beruhen auf der **elektrostatischen Anziehung** zwischen den entgegengesetzt geladenen Gruppen eines Arzneistoffs und des Targets. Die Anziehungskraft F , die zwischen einem Kation und einem Anion wirkt, lässt sich durch das **Coulomb-Gesetz** beschreiben.

$$F = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_1 q_2}{r^2}$$

ϵ_0 Elektrische Feldkonstante | r Abstand zwischen den Mittelpunkten der Ladungsmengen | q_1, q_2 Kugelsymmetrisch verteilte Ladungen der Ionen

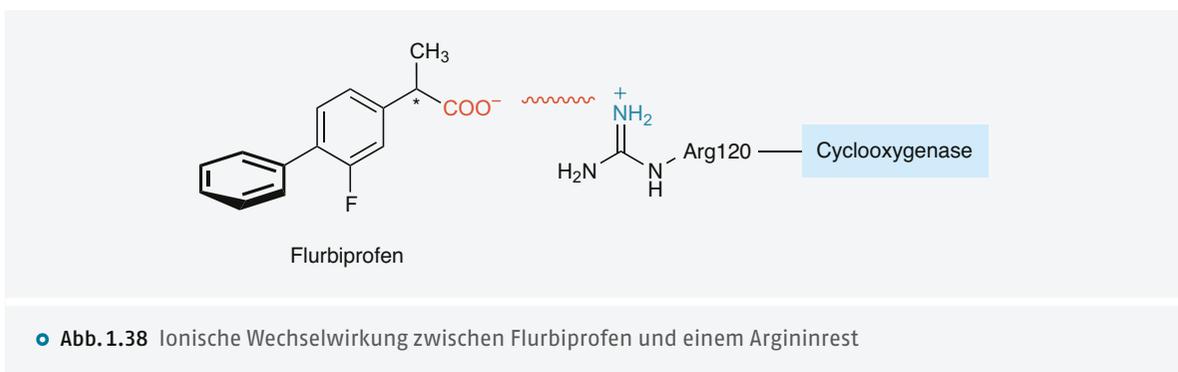
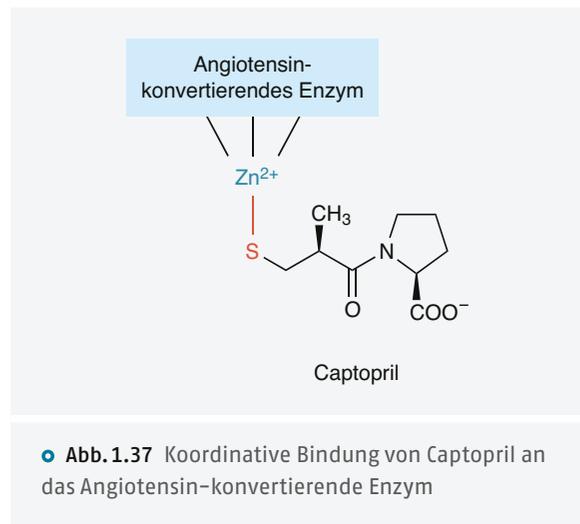
Ionische Wechselwirkungen sind die stärksten (20–40 kJ/mol) nichtkovalenten Bindungen. Ob ein Arzneistoff diesen Bindungstyp ausüben kann, hängt von den pK_S -Werten seiner funktionellen Gruppen und deren Ionisierung bei einem bestimmten physiologischen pH-Wert ab. Dieser Bindungstyp findet beispielsweise zwischen einer Carboxylat-Anion- und Ammonium-Kation-Gruppe statt. ◉ Abb. 1.38 illustriert die ionische Wechselwirkung zwischen dem entzündungshemmenden **Flurbiprofen** und einem Argininrest im aktiven Zentrum der Cyclooxygenase. Da diese Bindungskräfte noch auf größere Entfernungen wirksam sind, ist davon auszugehen, dass der erste Kontakt zwischen einem Arzneistoff und seinem Target über eine ionische oder Ionen-Dipol-Wechselwirkung hergestellt wird. Aus

dem Coulomb-Gesetz geht hervor, dass die Bindungsstärke mit dem Quadrat des Abstands zwischen den Ladungen abnimmt, zudem durch die elektrische Feldkonstante des Mediums gemindert wird. Sie ist somit in der hydrophoben Umgebung im Inneren eines Proteins stärker als im polaren wässrigen Milieu. Die Bindungskräfte lassen bei der Trennung des Arzneistoffs vom Target weniger nach als bei anderen zwischenmolekularen Interaktionen, sodass, wenn eine ionische Wechselwirkung möglich ist, ihr wohl die größte Bedeutung für die initiale Interaktion zwischen den Bindungspartnern zukommt.

Ionen-Dipol- und Dipol-Dipol-Wechselwirkungen

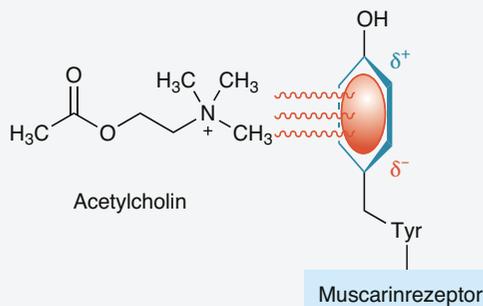
Ebenfalls auf elektrostatischer Anziehung beruhen Ionen-Dipol- und Dipol-Dipol-Wechselwirkungen. Die Stärke der Bindung beträgt je nach spezifischer Interaktion 2–20 kJ/mol. Bedingt durch die unterschiedlichen Elektronegativitäten ihrer Atome und funktionellen Gruppen und den dadurch auftretenden positiven und negativen Partialladungen weisen viele Arzneistoffe ein Dipolmoment auf. Die Bindestellen besitzen ebenfalls Dipolmomente. Die Dipole in einem Arzneistoff kön-

1



nen von Ionen oder anderen Dipolen der Bindestelle angezogen werden. Dazu müssen sie entgegengesetzt geladen und passend ausgerichtet sein. Stärker als Dipol-Dipol-Wechselwirkungen sind Ionen-Dipol-Wechselwirkungen, da die Ladung eines Ions stärker ist als die eines Dipols.

Ionen oder permanente Dipole können auch Dipole induzieren. Dies ist der Fall, wenn die positive Ladung einer quaternären Ammoniumgruppe mit der π -Elektronenwolke eines Aromaten wechselwirkt und für eine ungleiche Elektronenverteilung sorgt. Die Oberfläche eines aromatischen π -Elektronensystems wie Benzen repräsentiert eine negative Potenzialfläche, positive Potenzialbereiche liegen hingegen in der Ringperipherie. Man bezeichnet die Interaktion des Kations mit einer solchen negativen elektrostatischen Potenzialoberfläche als Kation- π -Wechselwirkung. Deren Ausmaß hängt u. a. von den mesomeren und induktiven Effekten der Substituenten ab. Ein Beispiel ist die Interaktion von **Acetylcholin** mit seiner Bindestelle am Muscarinrezeptor. Neben einer ionischen Wechselwirkung



• **Abb. 1.39** Kation- π -Wechselwirkung zwischen Acetylcholin und einem Tyrosinrest der Bindestelle. Rot: negative Potenzialoberfläche, blau: positive Potenzialoberfläche

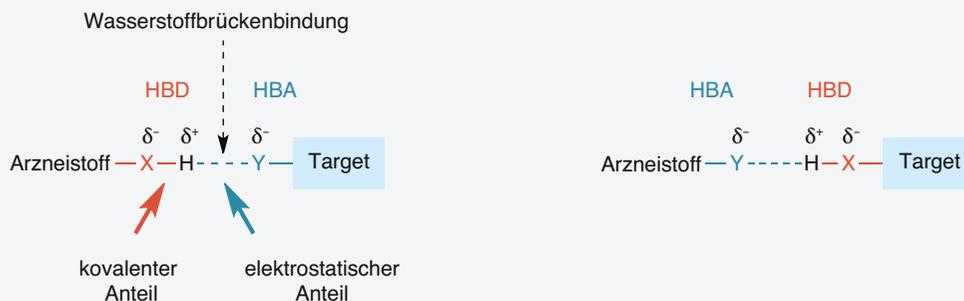
mit einem Aspartatrest kann das permanente Kation auch induzierte Dipol-Interaktionen mit aromatischen Aminosäuren wie Phenylalanin, Tyrosin oder Tryptophan eingehen (• Abb. 1.39).

Wasserstoffbrücken-Bindung

Eine H-Brückenbindung ist ein spezieller Fall der Dipol-Dipol-Wechselwirkungen und tritt auf, wenn ein **H-Atom als Brücke zwischen 2 elektronegativen Atomen** dienen kann. Dazu muss das H-Atom kovalent an ein elektronegatives Atom (N oder O) gebunden sein, welches eine starke Anziehung auf die Elektronen der kovalenten Bindung ausübt und so am H-Atom eine positive Partialladung erzeugt. Ein weiteres elektronegatives Atom (N, O oder F) eines anderen Moleküls kann nun mit seinem freien Elektronenpaar mit dem positiv polarisierten H-Atom eine elektrostatische Wechselwirkung eingehen und die H-Brückenbindung ausbilden (• Abb. 1.40). H-Brücken haben dementsprechend einen **kovalenten** und einen **elektrostatischen Anteil**, der durch Orbitalüberlappung zustande kommt. H-Brückenbindungen kennzeichnet man in Formeln durch eine gepunktete Linie.

- Der Bindungspartner, der das H-Atom kovalent gebunden hat und dieses für die Wasserstoffbrücke zur Verfügung stellt, ist der **H-Brücken-Donor (HBD)**.
- Das elektronegative Atom, dessen freies Elektronenpaar sich an der Wasserstoffbrücke durch elektrostatische Wechselwirkung beteiligt, ist der **H-Brücken-Akzeptor (HBA)**.

Einige funktionelle Gruppen können sowohl als H-Brücken-Donor als auch als H-Brücken-Akzeptor fungieren (z. B. OH, NH₂). So kann das Hydroxy-O-Atom der Carboxygruppe im Antibiotikum **Ciprofloxacin** mit seinen freien Elektronenpaaren als H-Brücken-Akzeptor fungieren, diese Gruppe über das H-Atom aber auch als H-Brücken-Donor dienen (• Abb. 1.41). Ebenso ist



• **Abb. 1.40** H-Brückenbindung zwischen Arzneistoff als H-Brücken-Donor (HBD, X = O, N) und Target (Y = O, N) sowie zwischen Arzneistoff als H-Brücken-Akzeptor (HBA, Y = F, O, N) und Target (X = O, N)

die sekundäre Aminogruppe des Piperazinrings durch das freie Elektronenpaar am N-Atom ein H-Brückenakzeptor und zugleich durch ihr H-Atom ein H-Brücken-Donor. Liegt eine solche Gruppe in einer Bindestelle des Targets vor, kann sie den einen Liganden als H-Brücken-Donor, einen anderen als H-Brücken-Akzeptor binden.

H-Brückenbindungen können **intermolekular** zwischen Arzneistoff und Target sowie zwischen Arzneistoff und Lösemittel auftreten, aber auch **intramolekular** innerhalb eines Arzneistoffs (Abb. 1.41) oder Targets (DNA, RNA, Proteine). Intramolekulare H-Brücken in Arzneistoffen können zu Abweichungen von den erwarteten Säure-Base-Eigenschaften oder Lipophilie-Effekten führen, siehe dazu auch Abb. 1.21. H-Brücken können zudem erheblichen Einfluss auf die **Wasserlöslichkeit** von Arzneistoffen ausüben. So erklärt sich beispielsweise die gute Wasserlöslichkeit beim Purin durch 3 sp^2 -hybridisierte N-Atome, deren nichtbindende Elektronenpaare H-Brücken mit Wassermolekülen eingehen.

H-Brücken-Bindungen sind stärker als die Anziehungskräfte durch die Partialladungen. Im Gegensatz zu anderen zwischenmolekular auftretenden Kräften findet zwischen den beteiligten Partnern eine **Orbitalüberlappung** statt. So interagiert in Abb. 1.42 das Hybridorbital des elektronegativen Atoms (Y), welches das freie Elektronenpaar enthält, mit dem Atomorbital, das normalerweise an der kovalenten Bindung zwischen H und X beteiligt ist. Dies führt zu einer geschwächten σ -Bindung und erlaubt dem H-Brücken-Akzeptor, näher an das Proton heranzutreten. Zudem hat dies Konsequenzen für die **Geometrie** der H-Brückenbindung. In der optimalen Orientierung sind die Atome X, H und Y nahezu linear angeordnet mit einem Winkel von 180° . Dies ist bei sehr starken H-Brückenbindungen der Fall.

Die Stärke einer H-Brückenbindung kann variieren. Arzneistoff-Target-Interaktionen sind meist moderate Bindungen mit Bindungsenergien zwischen 17–63 kJ/mol und damit etwa 10-fach schwächer als kovalente Bindungen. Die Bindungsabstände liegen zwischen 2,5 und 3,2 Å gegenüber 1,0–1,5 Å in kovalenten Bindungen.

H-Brücken-Akzeptoren

In Arzneistoffen und Bindestellen sind dies meist neutrale funktionelle Gruppen wie Alkohol-, Ether-, Phenol-, Keton-, Amid- und Aminogruppen. Diese bilden moderate H-Brückenbindungen. Stärkere H-Brückenbindungen findet man bei ionisierten Gruppen. So sind die negativ geladenen Carboxylat- und Phosphatgruppen sehr gute H-Brücken-Akzeptoren. Beispielsweise ist der aktive Metabolit (EXP 3174) des kompetitiven AT_1 -Rezeptor-Antagonisten **Losartan** 10-fach stärker wirksam und im Vergleich zu seiner Muttersubstanz ein nichtkompetitiver Antagonist. Die Ursache ist die Biotransformation der primären Alkoholgruppe von Losartan zur Carbonsäure, die als Carboxylatgruppe wie die Alkoholgruppe eine H-Brücke zu Lysin bildet. Darüber hinaus verstärkt aber eine zweite H-Brücke zu einem Glutaminrest die Bindung, sodass der Imidazolstickstoff im Gegensatz zu Losartan über eine zusätzliche H-Brücke zu Tyrosin fixiert wird (Abb. 1.43). Interessanterweise werden zu Fluoratomem – Fluor ist das elektronegativste Element – nur schwache H-Brücken ausgebildet. Das Fluoratom stellt seine Elektronenpaare kaum zur Verfügung, sodass die Elektronendichte zur Ausbildung von H-Brücken gering ist.

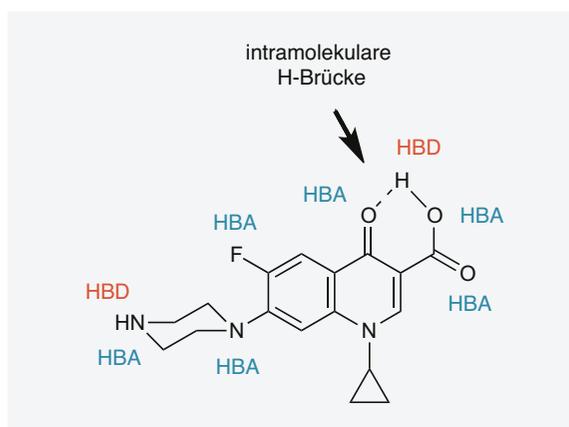


Abb. 1.41 H-Brücken-Donor- und H-Brücken-Akzeptor-Gruppen sowie intramolekulare H-Brückenbindung in Ciprofloxacin

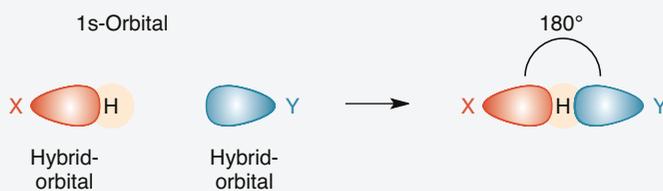
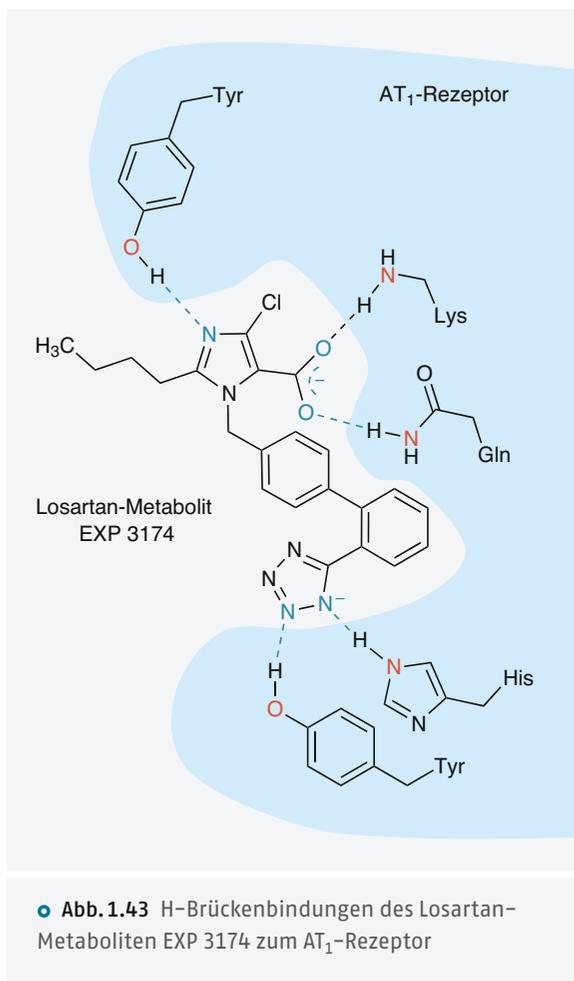


Abb. 1.42 Orbitalüberlappung in einer H-Brückenbindung (die Atome X, H und Y sind nahezu linear angeordnet)

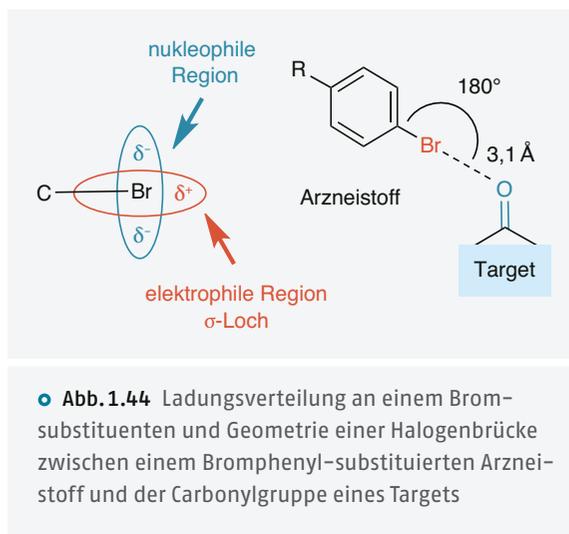


H-Brücken-Donoren

Die Stärke einer H-Brückenbindung nimmt mit steigender positiver Partialladung am Wasserstoffatom zu und wird daher maßgeblich durch die Elektronegativität des H-Brücken-Donors bestimmt. Sehr starke (z. B. $-N^+H_3$) und starke H-Brücken-Donoren (z. B. $-OH$, $-NHR$) besitzen ein elektronenarmes H-Atom, das an Sauerstoff oder Stickstoff gebunden ist. Auch ist ein Proton an einer Ammoniumgruppe ein stärkerer H-Brücken-Donor als das Proton einer sekundären oder tertiären Aminogruppe. Durch die positive Ladung übt das Ammonium-N-Atom einen stärkeren Elektronenzug auf die es umgebenden Atome aus und erhöht entsprechend den Elektronenmangel eines H-Atoms, welches es kovalent gebunden hat. Ebenso ist das Proton an einer Amidgruppe ein besserer H-Brücken-Donor als ein Amino-Proton.

Halogenbrücken

Eine Halogenbrücke (**Halogenbindung**) ist eine anziehende Wechselwirkung zwischen einem elektrophilen Bereich eines Moleküls an einem Halogenatom und einem nukleophilen Bereich eines anderen Moleküls.



Die Bindungskräfte sind nichtkovalent und vorrangig elektrostatischer Natur. Üblicherweise weist man in einer kovalenten Kohlenstoff-Halogen-Bindung – den unterschiedlichen Elektronegativitäten gemäß – dem C-Atom eine positive, dem Halogenatom eine negative Partialladung zu. Warum sollte dann aber ein kovalent gebundenes Halogenatom mit einem Nukleophil reagieren? Die Ursache ist der überraschende Befund, dass die Elektronendichte um das Halogenatom unterschiedlich verteilt ist (Abb. 1.44). Auf dieser anisotropen, also ungleichen Ladungsverteilung um das Halogenatom basiert der Bindungseffekt. Am Halogenatom entsteht dabei ein Bereich, in dem Ladungsarmut herrscht. Dieser Elektronenmangel wird als σ -Loch bezeichnet, da er im äußersten Bereich entlang der σ -Bindung zwischen Kohlenstoff- und Halogenatom auftritt. Als positiv geladener Bereich kann das σ -Loch das Elektronenpaar eines nukleophilen Bindungspartners anziehen. Der Winkel der Halogenbrücke zwischen den Atomen C, Br und O liegt nahe 180° (Abb. 1.44). Mit zunehmender Elektronegativität des Halogenatoms nimmt die Stärke der Halogenbrücke ab ($I > Br > Cl$). Im Falle eines Arzneistoffs befindet sich das Halogenatom an einem Aromaten und bildet typischerweise mit der Carbonylgruppe einer Bindestelle des Targets eine Halogenbrücke. Auch Halogen- π -Wechselwirkungen sind möglich. Die meisten Halogenbrücken treten mit Iod- und Bromderivaten auf. Fluorderivate erleiden dagegen Dipolabstoßungen mit der Carbonylgruppe.

Halogenbrücken bei Interaktionen von Arzneistoffen mit Proteinen waren in der Vergangenheit eher Zufallsentdeckungen, gewinnen aber zunehmend an Bedeutung bei der Identifizierung und Optimierung von Leitstrukturen in der Arzneistoffentwicklung. Zahlreiche auf dem Markt befindliche Arzneistoffe enthalten Halogenaromaten. Die genaue Rolle bezüglich der Halogenbrücken ist meist nicht bekannt, da Halogen-

atome oft zur Feinregulierung der lipophilen Eigenschaften eingeführt wurden. Halogenbrücken der Iodphenylgruppen von **Levothyroxin** und **Liothyronin** sind beispielsweise involviert beim Transport, bei der Rezeptorbindung sowie Deiodierung dieser Schilddrüsenhormone.

Van-der-Waals-Wechselwirkungen

Van-der-Waals-Wechselwirkungen (Dispersions-Wechselwirkungen) sind sehr schwache Kräfte und betragen üblicherweise 2–4 kJ/mol. Sie treten zwischen unpolaren Bereichen eines Arzneistoffmoleküls und seinem Target auf wie beispielsweise aliphatischen Gruppen und sind elektrostatischer Natur. Durch die Änderung des Aufenthaltsortes von Elektronen in sich nahekommenden Orbitalen werden temporäre Dipolmomente erzeugt. Die daraus resultierende elektrische Anziehung ist nur schwach und hat eine sehr geringe Reichweite. Dennoch können zwischen Arzneistoff und Target eine Vielzahl solcher Wechselwirkungen auftreten, sodass die Gesamtheit der Van-der-Waals-Wechselwirkungen wesentlich zur Bindung beitragen kann.

Hydrophobe Wechselwirkungen

Unter hydrophoben Wechselwirkungen versteht man die Selbstassoziation hydrophober Moleküle im wässrigen Milieu unter Verdrängung von Wassermolekülen von den wechselwirkenden Moleküloberflächen. Bildhaft dafür steht etwa die Zusammenlagerung von Öltröpfchen in Wasser durch Van-der-Waals-Kräfte. Hydrophobe Wechselwirkungen liefern auch für Arzneistoffe mit lipophilen Gruppen einen wichtigen Beitrag zu ihrer Bindungsaffinität. Es handelt sich dabei nicht um eine gerichtete chemische Bindung im eigentlichen Sinn, sondern hauptsächlich um einen **Entropieeffekt**.

Ein entscheidender Faktor, der bei der Betrachtung der Wechselwirkungen eines Arzneistoffs mit seinem Target oft übersehen wird, ist die **Rolle des Wassers**. Die makromolekularen Targets des Körpers befinden sich in wässriger Umgebung, und auch der Weg des Arzneistoffs verläuft durch wässriges Milieu, ehe er sein Target erreicht.

Assoziieren unpolare Moleküle oder unpolare Seitenketten als Teil größerer Moleküle, so wird die Kontaktfläche zwischen Wassermolekülen und den hydrophoben Bereichen der Moleküle geringer. Die Wassermoleküle umgeben lipophile Moleküle in Form eines dreidimensionalen Netzwerks, eines Wasserclusters, in dem allerdings die H-Brücken an den Grenzflächen der lipophilen Molekülbereichen zum wässrigen Milieu hin ausgerichtet sind (hydrophobe Hydratation). Die umgebenden Wassermoleküle sind demnach translatorisch und rotatorisch eingeschränkt. Im molekularen Grenzflächenbereich wird somit die Verkettung der Wassermoleküle über H-Brücken und damit die Ausbildung

des regellosen Wasserclusters gestört, was entropisch ungünstig ist. Lagern sich nun hydrophobe Molekülbereiche oder Strukturen aneinander, so werden Wassermoleküle, beispielsweise aus dem Bereich einer Binde-tasche, verdrängt und können nun in die normale, fluktuierende Clusterstruktur integriert werden. Diese Clusterstruktur ist nicht starr, sondern einem ständigen Auf- und Abbau unterworfen, was einem entropisch günstigen Zustand entspricht. So liegt die Lebensdauer der H-Brücken des Wasserclusters im Bereich von etwa 2 Picosekunden (25 °C), kann aber im Grenzflächenbereich um mehrere Picosekunden verlängert sein. Hydrophobe Interaktionen sind also eng mit einem entropischen Beitrag verbunden.

Ist der hydrophobe Oberflächenbereich groß, werden entsprechend viele Wassermoleküle verdrängt, der Entropiegewinn und damit der Beitrag zur Bindungsaffinität ist groß. In gleicher Weise verhält es sich mit hydrophoben Protein-Ligand-Wechselwirkung, die als wesentliche Triebkraft von Konformationsänderungen im Rezeptorbereich gelten.

Der entscheidende Beitrag und die **treibende Kraft für die hydrophobe Wechselwirkung** sind also nicht die direkten Van-der-Waals-Wechselwirkungen zwischen den lipophilen Gruppen des Arzneistoffs und seinem Target, sondern der **Entropiegewinn ΔS_W aus der Freisetzung von Wassermolekülen**, die an den hydrophoben Oberflächen entropisch ungünstig fixiert waren und nun frei beweglich sind. Dadurch vergrößert sich die Unordnung des Systems und damit die Entropie, die nach der Gibbs-Helmholtz-Gleichung zur Abnahme der Gibbs-Energie führt und damit den freiwilligen Ablauf des Vorgangs gewährleistet. Neben dem Entropiegewinn durch die Freisetzung der Wassermoleküle resultiert auch ein Enthalpiegewinn durch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen den freigesetzten Wassermolekülen. Es gibt somit einen entropischen und einen enthalpischen Anteil an der hydrophoben Wechselwirkung.

Wie sehen die unterschiedlichen Energiebeiträge für diesen Vorgang (Abb. 1.45) aus? Solange ein Arzneistoff noch nicht gebunden ist, kann er sich frei bewegen und verfügt entsprechend über eine bestimmte Rotations- und Translationsentropie ΔS_{RT} . Zu berücksichtigen ist auch eine interne Rotationsentropie ΔS_{int} , da er über drehbare Bindungen unterschiedliche Konformationen einnehmen kann. Diese beiden Freiheitsgrade gehen insbesondere bei konformativ flexiblen Molekülen bei der Bindung verloren, was sich in einer Zunahme der Gibbs-Energie im Bereich von etwa 12–60 kJ/mol (37 °C) niederschlagen kann. Dem Entropieverlust steht bei der Bindung an das Target nur ein kleiner Entropiegewinn ΔS_{vib} aus neu gewonnenen niederfrequenten Vibrationen gegenüber, die durch nichtkovalente Wechselwirkungen des Arzneistoffs mit dem Target zustande

kommen. Der Bindungsvorgang ist demnach zwar entropisch ungünstig, wird aber durch den Entropiegewinn bei der Verdrängung der Wassermoleküle bei großer hydrophober Oberfläche letztlich ausgeglichen.

Neben den hydrophoben Interaktionen müssen der Arzneistoff und das Target vorhandene Hydrathüllen abstreifen, da polare Gruppen der Reaktionspartner hydratisiert vorliegen. Erst dann kann die eigentliche Wechselwirkung stattfinden. Von daher entspricht der

Entropie, Enthalpie und freie Enthalpie

Die Entropie S ist eine Zustandsfunktion und ein Maß für die Unordnung in einem System. Eine hohe Entropie beschreibt einen Zustand großer Unordnung. Nach dem 2. Hauptsatz der Thermodynamik laufen nur solche Vorgänge freiwillig ab, bei denen die Entropie zunimmt ($\Delta S > 0$).

Die Enthalpie H ist eine Zustandsfunktion, die es erlaubt, Energieveränderungen bei konstantem Druck zu verfolgen. Die Enthalpieänderung in einem System entspricht der freigesetzten (exotherme Reaktion, $\Delta H < 0$) oder verbrauchten Wärme (endotherme Reaktion, $\Delta H > 0$).

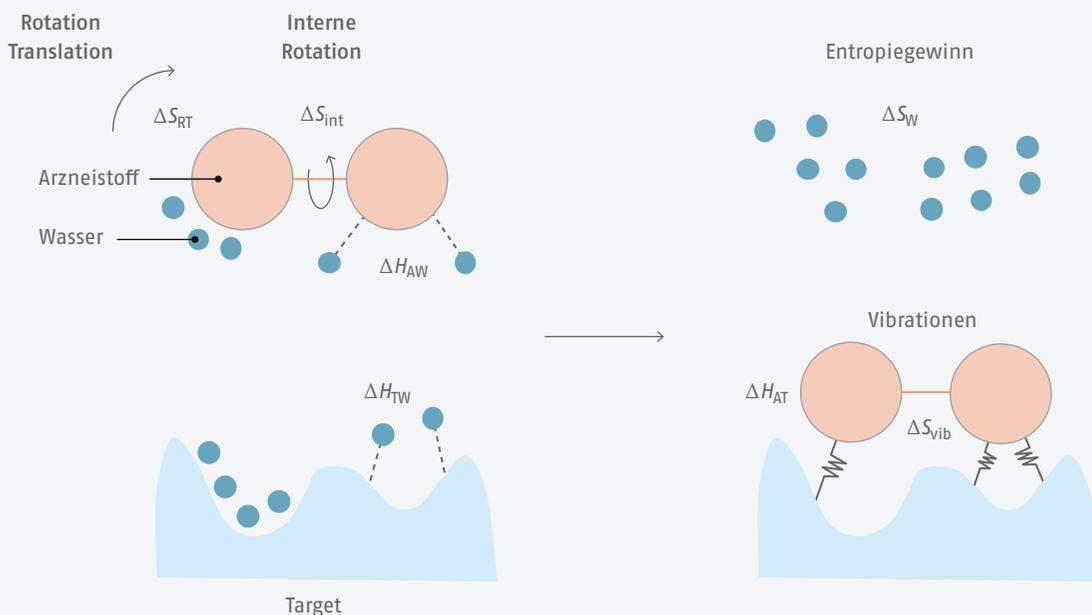
In die thermodynamische Freiwilligkeit einer Reaktion und damit auch in die Vorgänge, die zur Beschreibung der Bindung eines Arzneistoffs an ein Target relevant sind, fließen sowohl eine entropische als auch eine enthalpische Komponente ein. Neben der Enthalpie, die bei dem Vorgang zwischen den Bindungspartnern

ausgetauscht wird, ist es auch ausschlaggebend, ob das System in einen Zustand größerer Unordnung übergeht. Ein Kriterium für die Triebkraft einer chemischen Reaktion ist die freie Enthalpie G (Gibbs-Energie), die nach der Gibbs-Helmholtz-Gleichung berechnet wird:

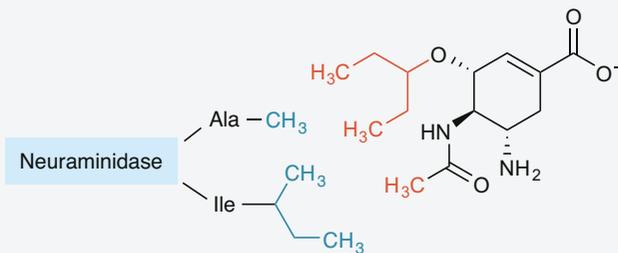
$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$$

ΔG freie Reaktionsenthalpie (kJ/mol) | ΔH Reaktionsenthalpie (kJ/mol) | ΔS Reaktionsentropie (J/mol·K) | T absolute Temperatur (K)

Sämtliche Größen beziehen sich auf Änderungen im System, alle Glieder der Gleichung sind Energiegrößen. Vergrößert sich die Unordnung im System, erhält man für ΔS einen positiven Wert. Dies führt zu einem negativen Wert für ΔG und die Reaktion läuft freiwillig ab (exergone Reaktion, $\Delta G < 0$). Je negativer der Wert für ΔG ist, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit für die Bindung des Arzneistoffs an das Target.



• **Abb. 1.45** Hydrophobe Wechselwirkungen eines Arzneistoffs mit seinem Target. ΔS_{RT} : Rotations- und Translationsentropie, ΔS_{int} : interne Rotationsentropie, ΔS_{vib} : Vibrationsentropie, ΔS_W : Entropiegewinn aus freigesetzten Wassermolekülen, ΔH_{AT} : Wechselwirkungsenthalpie (Arzneistoff, Target), ΔH_{AW} : Dehydratisierungsenthalpie (Arzneistoff, Wasser), ΔH_{TW} : Dehydratisierungsenthalpie (Target, Wasser)



• **Abb. 1.46** Hydrophobe Wechselwirkung des Oseltamivir-Metaboliten mit der Neuraminidase

Energiegewinn aus der Wechselwirkung des Arzneistoffs mit dem Target lediglich der Differenz aus der Wechselwirkungsenthalpie ΔH_{AT} (Arzneistoff, Target) und den Dehydratisierungsenthalpien ΔH_{AW} (Arzneistoff, Wasser) und ΔH_{TW} (Target, Wasser).

Ein Beispiel für den Beitrag der hydrophoben Wechselwirkungen zur Bindungsaffinität ist das Grippemittel **Oseltamivir**, das durch Esterasen zur Oseltamivirsäure hydrolysiert wird. Der Metabolit bindet mit erhöhter Affinität im aktiven Zentrum der Neuraminidase (• Abb. 1.46), da die Struktur gegenüber dem Substrat Sialinsäure zusätzliche hydrophobe Wechselwirkungen erlaubt (► Kap. 12.3.3).

1.2 Arzneistoff-Targets

Wie im vorigen Kapitel gezeigt wurde, besteht ein Arzneistoff aus einer mehr oder weniger einfachen chemischen Struktur – einem meist kleinen Kohlenwasserstoff-Gerüst und einer Handvoll funktioneller Gruppen oder Heterozyklen. Mit seiner Aufnahme in den Körper betritt er nun eine spannende und chemisch faszinierende Welt, vollgepackt mit potenziellen Reaktionspartnern, welche die physiologischen Abläufe des Körpers durch sehr unterschiedliche chemische Reaktionen regulieren. Hier darf er sich jetzt als chemischer Mitspieler betätigen und kann diese Reaktionen – wie auch immer dies seine funktionellen Gruppen erlauben – verstärken, modifizieren, beeinträchtigen oder gar blockieren.

Doch wer sind seine Mitspieler? Da kommen jetzt endlich die sogenannten Targets (*target* = Zielscheibe) ins Spiel. Der Arzneistoff gleicht im Prinzip dem vom Bogen abgeschossenen Pfeil, der möglichst genau auf einem bestimmten Punkt der Zielscheibe landen soll. So wie der Pfeil aber nicht immer nur ins Schwarze trifft, kann auch der Arzneistoff andere Treffer landen. Von daher überrascht es nicht, wenn ein Arzneistoff im Körper verschiedene Wirkungen entfaltet.

Vor dem Hintergrund, dass etwa 1500 Targets bekannt sind, an denen ein Arzneistoff potenziell angreifen kann, ist es sicher bemerkenswert, dass ein Arzneistoff in der Lage ist, gezielt an ein ganz bestimmtes Target zu binden, um dessen physiologische Funktion zu verstärken oder pathophysiologische Funktion zu hemmen.

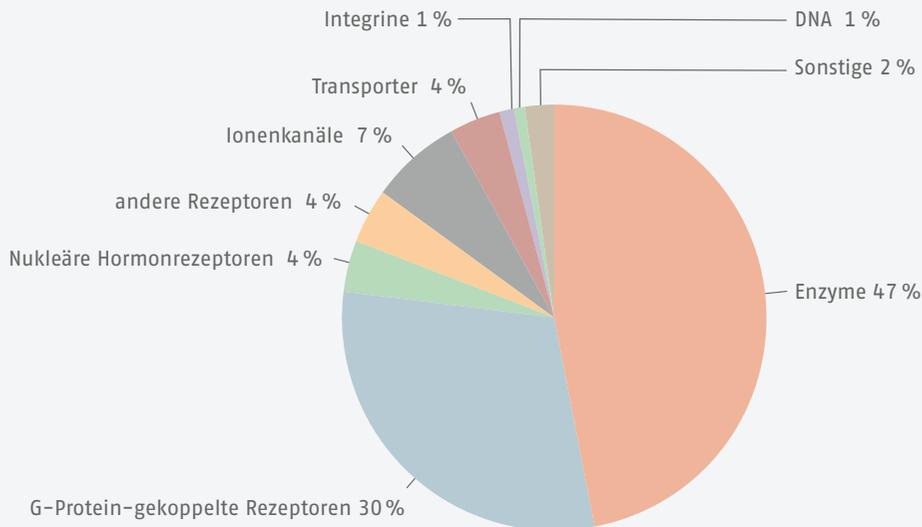
Für die Wirkung eines Arzneistoffs spielt die Zelle als kleinste lebende Einheit des Organismus eine entscheidende Rolle. Unterschiedliche Arzneistoffe wirken entsprechend an Targets in verschiedenen Zellorganellen. Doch die eigentliche Wirkung eines Arzneistoffs entfaltet sich auf der **molekularen Ebene**. Die wesentlichen **molekularen Targets** sind

- Proteine, insbesondere Enzyme und Rezeptoren, daneben auch Ionenkanäle, Transportproteine sowie
- Nukleinsäuren (DNA und RNA).

Dominant sind die klassischen Targets. Fast die Hälfte der auf dem Markt befindlichen Small-Molecule-Arzneistoffe greift an Enzymen an, ein Drittel etwa bindet an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Die verbleibenden etwa 20 % verteilen sich auf Ionenkanäle, Transporter, nukleäre Rezeptoren sowie sonstige Targets. DNA hingegen macht lediglich ein Prozent aus (• Abb. 1.47).

1.2.1 Aminosäuren als Bausteine proteinbasierter Targets

Proteine machen den Löwenanteil der Arzneistoff-Targets aus. Daher sollte man ihre chemischen Bausteine kennen, um die Wirkung von Arzneistoffen an proteinbasierten Targets zu verstehen. Das sind im Humanorganismus 20 Aminosäuren, die genetisch kodiert werden und somit regelmäßig in Proteinen vorliegen. Aus diesem Grund soll zunächst ein Blick auf die chemischen Eigenschaften dieser primären Interaktionspartner der Arzneistoffe geworfen werden. Man bezeichnet sie auch als proteinogene Aminosäuren. Nichtproteinogene Aminosäuren sind beispielsweise die γ -Aminobuttersäure (GABA, ► Kap. 7.10.1) im Gehirn, das



● Abb. 1.47 Targets der auf dem Markt befindlichen Arzneistoffe

Homocystein im Blut oder das Thyroxin der Schilddrüse (► Kap. 8.1.1). Zur Abkürzung der Namen ist der **Dreibuchstaben-Code** üblich, für die Notierung längerer Sequenzen auch der **Einbuchstaben-Code** (● Abb. 1.57 bis ● Abb. 1.63).

Struktur und Eigenschaften

Die natürlich vorkommenden Aminosäuren tragen die primäre Aminogruppe (sekundäre Aminogruppe bei Prolin) fast ausschließlich am α -C-Atom der Carboxygruppe, man spricht daher von **α -Aminosäuren**. Mit Ausnahme von Glycin ist außer einem H-Atom am α -C-Atom noch eine lineare oder verzweigte Kohlenstoffkette gebunden, die auch eine funktionelle Gruppe, einen Aromaten oder Heterozyklus tragen kann. Dadurch ist das α -C-Atom asymmetrisch substituiert. Proteine sind aus L-Aminosäuren aufgebaut, die **S-konfiguriert** sind, ausgenommen Cystein. D-Aminosäuren treten in der Natur wesentlich seltener auf. Man findet sie zum Beispiel in der Zellwand von Bakterien, aber auch als Bestandteil von Arzneistoffen.

Durch den $-I$ -Effekt der zur Carboxygruppe α -ständigen Aminogruppe sind Aminosäuren saurer als vergleichbare aliphatische Carbonsäuren. Der pK_S -Wert für die Carboxygruppe liegt im Bereich 1,7–2,6, der pK_S -Wert der protonierten α -Aminogruppe beträgt 8,9–10,6. Somit liegen in wässriger Lösung weitgehend **Zwitterionen** (dipolare Ionen) vor (● Abb. 1.48). Diese Form überwiegt am isoelektrischen Punkt, der sich aus den pK_S -Werten berechnen lässt. Im sauren Milieu fungiert das Aminosäure-Zwitterion als Base, wobei das Carboxylatanion protoniert wird. In basischer Lösung

reagiert das Zwitterion als Säure unter Deprotonierung der Ammoniumgruppe.

In Abhängigkeit von der Struktur der Seitenkette lassen sich die proteinogenen Aminosäuren einteilen in

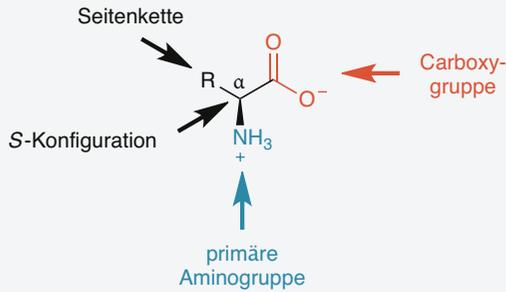
- hydrophobe,
- polare, neutrale,
- aromatische,
- saure,
- basische Aminosäuren.

Definition

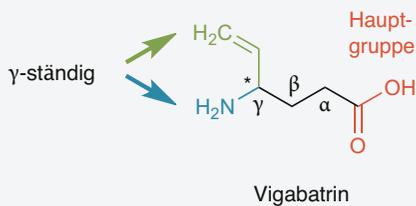
Die **Stellung (Ständigkeit)** eines Atoms oder einer funktionellen Gruppe wird in der Verbundnomenklatur mit griechischen Buchstaben angegeben. Am α -C-Atom ist die Hauptgruppe gebunden, das folgende ist das β -C-Atom usw. bis zum letzten C-Atom der Kette. Bei ungesättigten Fettsäuren ordnet man dem endständigen C-Atom die ω -Stellung zu.

Die Hauptgruppe ist die funktionelle Gruppe eines Arzneistoffs, die im Nomenklaturverfahren den höchsten Rang einnimmt und als Suffix im Namen des Arzneistoffs erscheint. In vielen Fällen ist dies die Carboxygruppe.

Zum Beispiel ist der als Antiepileptikum eingesetzte GABA-Transaminase-Inhibitor (► Kap. 7.13.5) Vigabatrin ein γ -Aminobuttersäurederivat. Die Carboxygruppe ist als Hauptgruppe an das α -C-Atom gebunden, die Amino- und Vinylgruppe sitzen beide am γ -C-Atom (● Abb. 1.49).



• Abb. 1.48 Allgemeine Struktur einer Aminosäure



• Abb. 1.49 γ-Aminosäurederivat Vigabatrin



Definition

Als **isoelektrischen Punkt** eines Moleküls bezeichnet man den pH-Wert, bei dem es vollständig als Zwitterion vorliegt, d. h., die Zahl seiner positiven und negativen Ladungen ist gleich. Berechnen lässt sich der isoelektrische Punkt aus den pK_S -Werten:

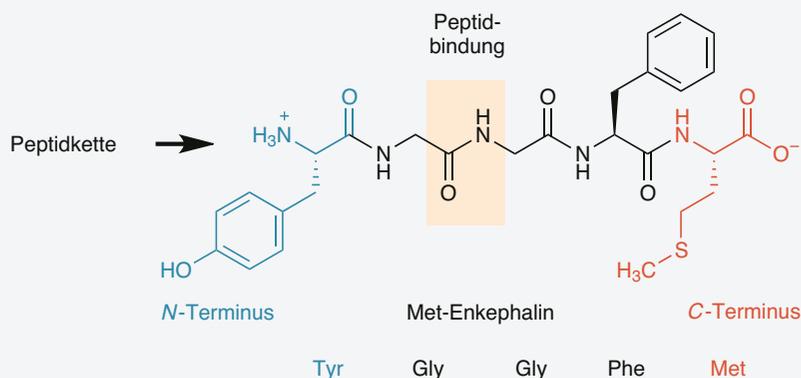
$$pH = \frac{1}{2} (pK_{S1} + pK_{S2})$$

Peptide

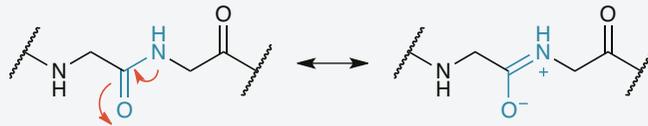
Die beiden funktionellen Gruppen der Aminosäure werden in Proteinen zur Verknüpfung der einzelnen Aminosäuren durch die **Peptidbindung** (Abb. 1.50) – eine **Amidbindung** zwischen der Carboxygruppe und der Aminogruppe – genutzt. Daher können sie auch nicht mehr dissoziieren. Ladungen treten indessen in sauren oder basischen Seitenketten auf, zudem an der **N-terminalen** primären Aminogruppe sowie an der **C-terminalen** Carboxygruppe eines Peptids. Somit liegen diese Gruppen dissoziiert vor. Abb. 1.50 zeigt die Primärstruktur des endogenen Opioidpeptids **Met-Enkephalin**, das an den Opioidrezeptor bindet und als körpereigenes Schmerzmittel wirkt (Kap. 7.3.1).

Baut sich eine Substanz aus 2 Aminosäuren auf, spricht man von einem **Dipeptid**, bei 3 und mehr von einem **Tri-**, **Tetra-**, **Pentapeptid** usw. Met-Enkephalin ist demgemäß ein Pentapeptid. Substanzen mit bis zu 10 über Peptidbindungen verknüpften Aminosäuren bezeichnet man als **Oligopeptide**, größere als **Polypeptide**. Ab etwa 100 Aminosäure-Einheiten spricht man meist von **Proteinen** (griech. *proteion* = grundlegend, an erster Stelle). Konventionsgemäß stellt man diese so dar, dass der N-Terminus links und der C-Terminus rechts liegt. In Met-Enkephalin ist Tyrosin die N-terminale Aminosäure mit der freien Aminogruppe, Methionin die C-terminale Aminosäure mit der freien Carboxygruppe.

Peptidbindung. Die Peptidbindung ist das **strukturelle Charakteristikum** der Peptide und soll am Beispiel der Glycin-Einheiten des Met-Enkephalins (Abb. 1.51) betrachtet werden. Aus der mesomeren Grenzstruktur wird deutlich, dass die C–N-Bindung partiellen Doppelbindungscharakter und damit eine eingeschränkte Rotation aufweist, was sich auch spektroskopisch belegen lässt. Dies hat Konsequenzen für die Eigenschaften von Peptiden und Proteinen. Zum einen resultiert dar-



• Abb. 1.50 Struktur des Oligopeptids Met-Enkephalin



• **Abb. 1.51** Peptidbindung zwischen Glycin-Einheiten – mesomere Grenzstrukturen

aus die relative chemische **Stabilität** der Peptide, beispielsweise gegenüber einem nukleophilen Angriff. Sie sind daher nur unter drastischen Bedingungen hydrolysierbar. Zum anderen ist durch die Delokalisierung des freien Elektronenpaars das N-Atom **nicht basisch**. Verfügt das N-Atom über ein Proton – die einzige Ausnahme ist Prolin – kann dieses als guter **H-Brücken-Donor** fungieren.

Wegen des π -Bindungsanteils ist die C–N-Bindung planar, die Atome der Peptidbindung und die direkt daran gebundenen α -C-Atome liegen in einer Ebene. Die freie Drehbarkeit um die C–N-Achse ist eingeschränkt und nur um die C–C-Bindungsachse zu den α -C-Atomen möglich. Die flankierenden α -C-Atome sind daher entweder *trans* oder *cis* zueinander angeordnet (• Abb. 1.52). Von den beiden möglichen Konformationen liegt in Proteinen normalerweise die *trans*-Konformation vor, da die *cis*-Konformation zur sterischen

Abstoßung führt. Ausnahme sind Peptidbindungen mit benachbarten Prolinresten.

Primärstruktur. Die Aufeinanderfolge der einzelnen Aminosäuren, die **Aminosäuresequenz**, charakterisiert die Primärstruktur. Konventionsgemäß erfolgt die Angabe der Aminosäuren beginnend beim N-Terminus bis zum C-Terminus. Im Dreibuchstaben-Code schreibt man beispielsweise für Met-Enkephalin Tyr-Gly-Gly-Phe-Met.

Sekundärstruktur. Die Faltung der Peptidkette bezeichnet man als Sekundärstruktur. Diese wird durch H-Brücken zwischen den Carbonyl- und NH-Gruppen des Peptid-Rückgrats stabilisiert. Die wichtigsten Sekundärstrukturen sind die α -Helix und die β -Faltblattstruktur. Die α -Helix wird durch H-Brücken innerhalb der Kette stabilisiert, bei β -Faltblattstrukturen

Konstitution, Konfiguration und Konformation

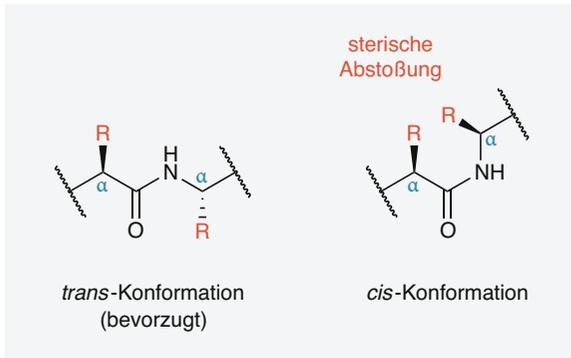
Die **Konstitution** eines Moleküls legt fest, welche Atome durch welche Bindungen aneinander gebunden sind, ohne die räumliche Anordnung der Bindungen zu berücksichtigen. Vielfach werden in der Literatur Isomere, die sich in der Konstitution unterscheiden, auch als **Konstitutionsisomere** bezeichnet. α -Alanin und β -Alanin sind Konstitutionsisomere (• Abb. 1.53). Die räumliche Anordnung eines Moleküls – ohne Berücksichtigung der Drehung um Einfachbindungen – nennt man **Konfiguration**. Können 2 Moleküle mit derselben Konstitution durch Drehung um Einfachbindungen nicht zur Deckung gebracht werden, besitzen sie eine unterschiedliche Konfiguration. Zur Änderung der Konfiguration müssen Bindungen getrennt und neu gebildet werden. Beispiele sind Enantiomere wie L-Alanin und D-Alanin (• Abb. 1.54).

Unter der **Konformation** eines Moleküls versteht man die verschiedenen räumlichen Anordnungen der Atome, die durch Drehung (Rotation, Torsion) um Einfachbindungen resultieren können. **Konformere** lassen sich ineinander umwandeln und gehören zu demselben Molekül, wie beispielsweise die in • Abb. 1.55 gezeigten Konformationen von L-Alanin.

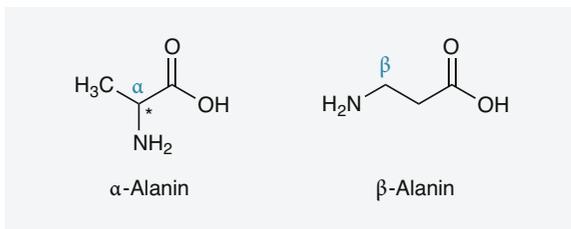
Zur perspektivischen Darstellung der verschiedenen Konformere eines Moleküls eignet sich die **Newman-Projektion** (• Abb. 1.56). Dabei sind folgende Regeln zu berücksichtigen.

- Man blickt entlang der C–C-Bindungsachse eines Moleküls.
- Das hintere C-Atom wird durch einen Kreis, das vordere durch einen Punkt symbolisiert.
- Als Folge der Projektionsschreibweise schließen die von den beiden C-Atomen ausgehenden σ -Bindungen in der Projektion Bindungswinkel von 120° ein.

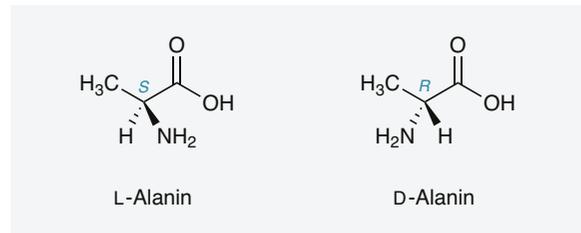
Der Winkel zwischen der Bindung eines Substituenten am vorderen C-Atom und der Bindung eines Substituenten am hinteren C-Atom ist der sogenannte **Torsionswinkel** (Diederwinkel). Durch Veränderung des Torsionswinkels gelangt man zu unterschiedlichen Konformationen. Beispielsweise betragen in der gestaffelten (Atom-Lücke-)Konformation die Torsionswinkel 60° . Dreht man in • Abb. 1.56 das vordere C-Atom um den Torsionswinkel von 60° , führt dies zu einer verdeckten (Atom-Atom-)Konformation, in der alle Torsionswinkel 0° aufweisen. Diese wird der Übersichtlichkeit wegen leicht versetzt gezeichnet, als ob die Bindung etwas gedreht wäre.



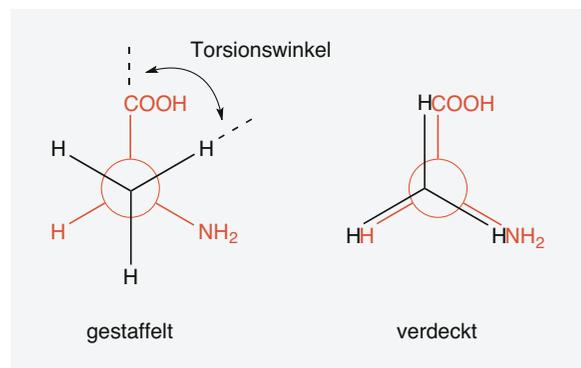
• Abb. 1.52 Konformationen der Peptidbindung



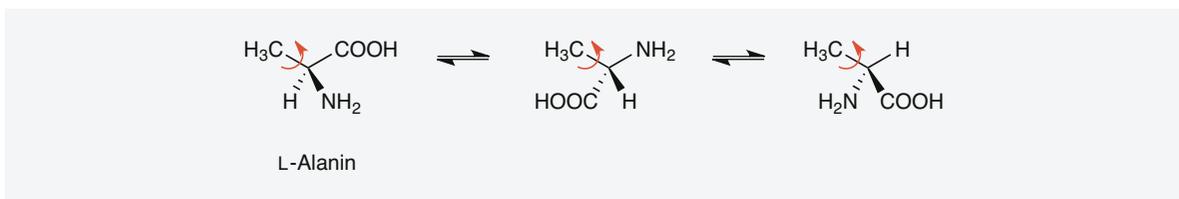
• Abb. 1.53 Konstitutionsisomere



• Abb. 1.54 Aminosäuren mit unterschiedlicher Konfiguration (Enantiomere)



• Abb. 1.56 Newman-Projektion eines gestaffelten und eines verdeckten Konformers von L-Alanin



• Abb. 1.55 Unterschiedliche Konformationen derselben Aminosäure

erfolgt dies durch H-Brücken zwischen parallel oder antiparallel verlaufenden Ketten.

Tertiärstruktur. Aus der räumlichen Anordnung der Peptidkette sowie der Gruppen der Seitenkette resultiert die dreidimensionale Tertiärstruktur, die Lage aller Atome im Raum. Neben H-Brücken sind Disulfidbrücken zwischen Cysteinresten (• Abb. 1.62) sowie ionische und hydrophobe Wechselwirkungen beteiligt. Eine Disulfidbrücke, die innerhalb einer Peptidkette auftritt, bezeichnet man als **intra**chenare Brücke (franz. *chaîne* = Kette). **Inter**chenare Disulfidbrücken verknüpfen 2 getrennte Peptidketten.

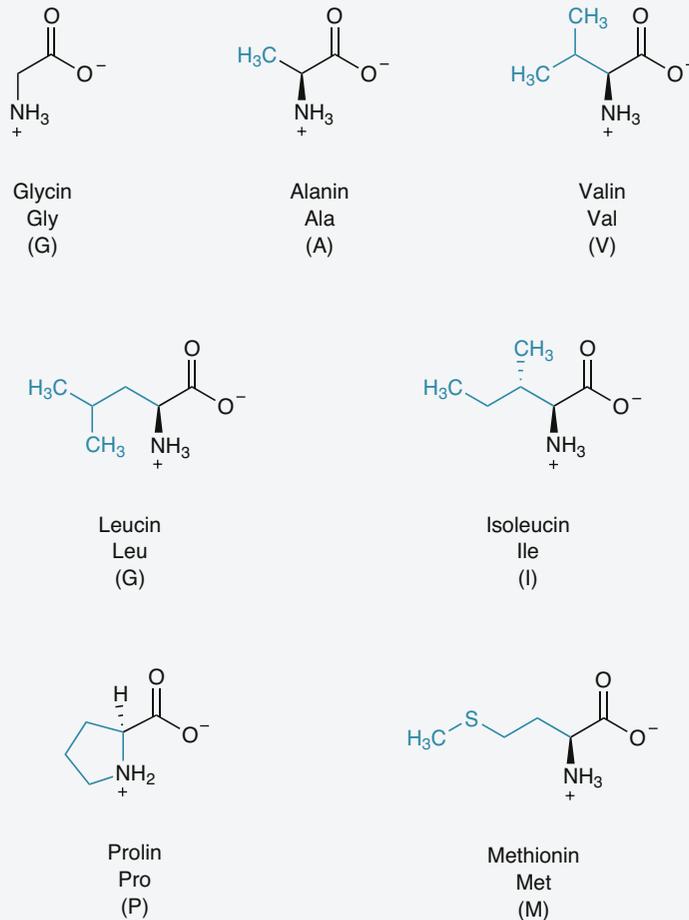
Quartärstruktur. Bestehen Proteine aus mehreren Polypeptidketten, die man als **Untereinheiten** bezeichnet, ergibt die räumliche Gestalt der Untereinheiten die

Quartärstruktur. Sie beschreibt also die Assoziation einzelner Proteine und die Bildung von Aggregaten. Der Zusammenhalt erfolgt durch zwischenmolekulare Kräfte.

Da in Proteinen die Carboxy- und Aminogruppe sowie das α -C-Atom der Aminosäuren in die Peptidkette eingebunden sind, interessiert uns nur die chemische Natur der Seitenkette, die für die Raumstruktur der Proteine Bedeutung haben. Entsprechend basiert die Einteilung der Aminosäuren auf den Eigenschaften ihrer Seitenketten. Man kann 5 Klassen unterscheiden.

Aminosäuren mit hydrophober Seitenkette

Zu dieser Gruppe gehören Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Prolin und Methionin (• Abb. 1.57). **Glycin** beansprucht den geringsten Raum und ist die einfachste



• Abb. 1.57 Aminosäuren mit hydrophober Seitenkette

Aminosäure. Sie führt zu keiner sterischen Behinderung und vermittelt einer Peptidkette Flexibilität.

Alanin, Valin, Leucin und **Isoleucin** enthalten lineare oder verzweigte aliphatische Kohlenwasserstoffketten mit unterschiedlichem Raumbedarf. Die Seitenketten dieser Aminosäuren sind von großer Bedeutung für die Bildung von hydrophoben Taschen in einem Protein und die Interaktion mit Kohlenwasserstoffketten von Arzneistoffmolekülen. Der unterschiedliche Raumbedarf dieser Aminosäuren kann den Zugang eines Arzneistoffs zu einem bestimmten Proteinbereich entweder erlauben oder verhindern, je nachdem, welche Aminosäure vorliegt. Die hydrophobste Aminosäure Isoleucin besitzt am β -C-Atom ein zweites Asymmetriezentrum mit S-Konfiguration.



Praktisch umgesetzt

Bei der für die antirheumatische Therapie als Target relevanten Cyclooxygenase (►Kap. 7.5.1) befindet

sich das katalytisch aktive Zentrum am Ende eines hydrophoben Kanals. Bei der Cyclooxygenase-1 liegt in einer Seitentasche die hydrophobe Aminosäure Isoleucin vor, welche bei der Cyclooxygenase-2 gegen das weniger voluminöse Valin ausgetauscht ist. Die größere Bindetasche ermöglicht die Entwicklung selektiver Inhibitoren für die Cyclooxygenase-2.

Prolin ist die einzige natürlich vorkommende Aminosäure mit einer sekundären anstelle der primären Aminogruppe. Der Ringschluss zwischen der Seitenkette und der α -Aminogruppe zu einem Pyrrolidinring behindert die freie Drehbarkeit zwischen dem Stickstoff- und α -C-Atom und schränkt die strukturelle Flexibilität des Proteins an dieser Stelle ein. In einer Peptidbindung kann das Prolin-N-Atom keine H-Brückenbindungen eingehen. Dieser Umstand verursacht einen starren Knick oder eine Krümmung in der Aminosäurekette. Gegenüber anderen Peptidbindungen

liegen die vor Prolin (Prolylpeptidbindungen) häufig in *cis*-Form vor. Dabei ist das α -C-Atom der Aminosäure vor Prolin zum α -C-Atom des Prolins *cis*-ständig angeordnet (Abb. 1.58). Bei *cis-trans*-Isomerisierungen von Polypeptidketten kann Prolin als molekularer Schalter fungieren, um die Funktion von Proteinen zu regulieren.

Methionin enthält in der relativ langen, unverzweigten Seitenkette eine Thioethergruppe. Da sich die Elektronegativität von Schwefel und Kohlenstoff nur unwesentlich unterscheiden, ist die Seitenkette ebenfalls unpolar. Bedeutung hat die Aminosäure als Bestandteil des *S*-Adosylmethionins (SAM) im Stoffwechsel als Methylgruppen-Donor. In der Proteinbiosynthese bildet Methionin die Start-Aminosäure jedes Proteins.

Aminosäuren mit polarer, ungeladener Seitenkette

Serin und **Threonin** enthalten in ihren Seitenketten eine Hydroxygruppe, die als H-Brücken-Donor wie auch als H-Brücken-Akzeptor fungieren kann. Daher sind sie für die Tertiärstruktur eines Proteins von Bedeutung. In Threonin liegt am β -C-Atom ein weiteres Asymmetriezentrum vor. Das in Proteinen vorkommende *L*-Threonin ist *2S,3R*-konfiguriert. Serin spielt eine wesentliche Rolle im aktiven Zentrum von Enzymen. Als Alkohol kann es verestert werden. So ist Serin als Nukleophil bei der enzymatischen Hydrolyse von Estern (z. B. Acetylcholinesterase) oder Amiden (z. B. Serinproteasen) beteiligt und dient als Akzeptor für Phosphatgruppen durch Proteinkinasen. Von daher wundert es nicht, dass Serin vielen Arzneistoffen als Zielscheibe dient, um aus der Interaktion mit seinen physiologischen Aufgaben einen therapeutischen Nutzen zu ziehen. Exemplarisch genannt seien hier der bei Alzheimer-Demenz eingesetzte Acetylcholinesterase-Inhibitor **Rivastigmin**, der antibakteriell wirkende β -Lactamase-Inhibitor **Amoxicillin** und der als nicht-steroidales Antirheumatikum verwendete Cyclooxygenase-Inhibitor **Acetylsalicylsäure**.

Asparagin und **Glutamin** sind die Amide der sauren Asparaginsäure und Glutaminsäure. Als Amide sind sie zwar polar, können aber nicht ionisiert werden. Die Amidgruppe kann als Donor oder Akzeptor für H-Brücken dienen.

Aminosäuren mit aromatischer Seitenkette

Phenylalanin, **Tyrosin** und **Tryptophan** (Abb. 1.60) sind mit ihren aromatischen Seitenketten hydrophob und können sich entsprechend an hydrophoben Wechselwirkungen beteiligen. Dies eröffnet Interaktionsmöglichkeiten mit Aromaten in Arzneistoffmolekülen. Tyrosin wegen seiner Phenolgruppe ($pK_s = 9,1$) und Tryptophan wegen des N-Atoms im Indolring sind etwas polarer als Phenylalanin und können beide als

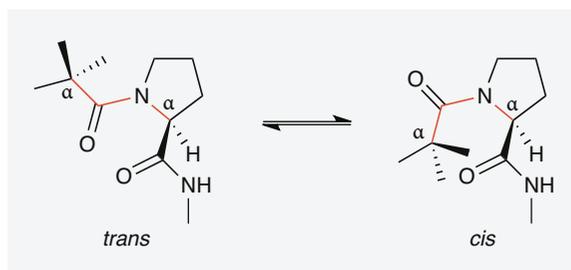


Abb. 1.58 Isomerisierung zwischen der *cis*- und *trans*-Konfiguration einer Prolylpeptidbindung

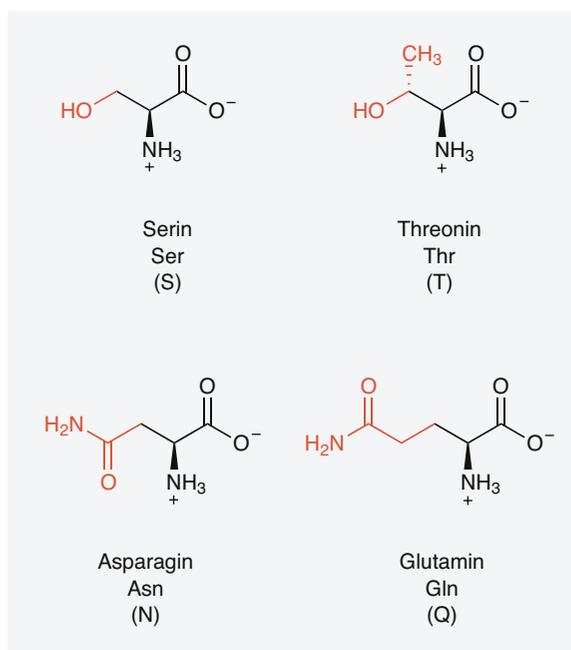
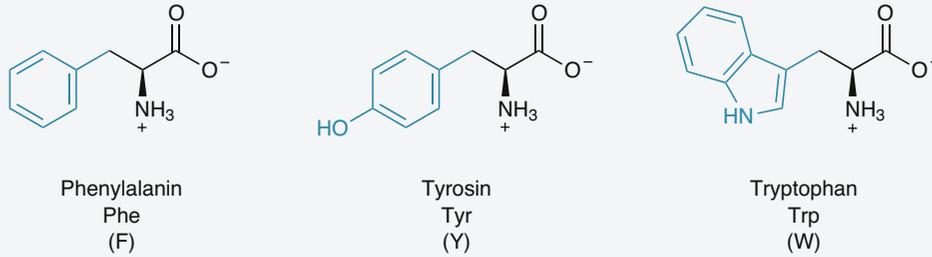


Abb. 1.59 Aminosäuren mit polarer, ungeladener Seitenkette

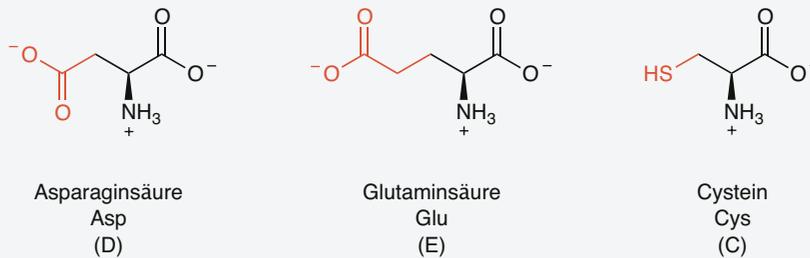
H-Brücken-Donor fungieren. Tyrosin hat zudem Bedeutung als Akzeptor bei der Übertragung von Phosphatgruppen durch Tyrosinkinasen, die als Target der zytostatischen Behandlung von Interesse sind.

Aminosäuren mit saurer Seitenkette

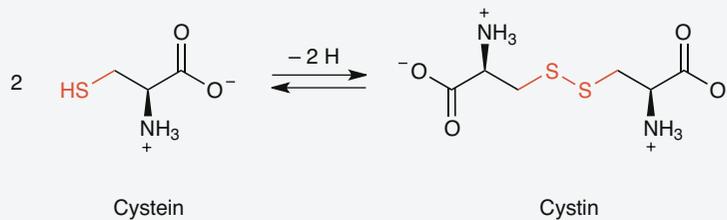
Asparaginsäure und **Glutaminsäure** (Abb. 1.61) verfügen in der Seitenkette über eine zweite Carboxygruppe ($pK_s = 3,9$ bzw. $4,1$), die pH-abhängig eine negative Ladung trägt. Die ionisierten Formen heißen Aspartat bzw. Glutamat und können mit positiv geladenen funktionellen Gruppen von Arzneistoffen oder Metallionen ionische Interaktionen eingehen. Aspartat hat katalytische Bedeutung bei der Spaltung von Peptidbindungen durch Aspartatproteasen. Therapeutisch genutzt wird dies in der AIDS-Therapie durch HIV-



• Abb. 1.60 Aminosäuren mit aromatischer Seitenkette



• Abb. 1.61 Aminosäuren mit saurer Seitenkette



• Abb. 1.62 Disulfidbrücke durch Oxidation von Cystein zu Cystin

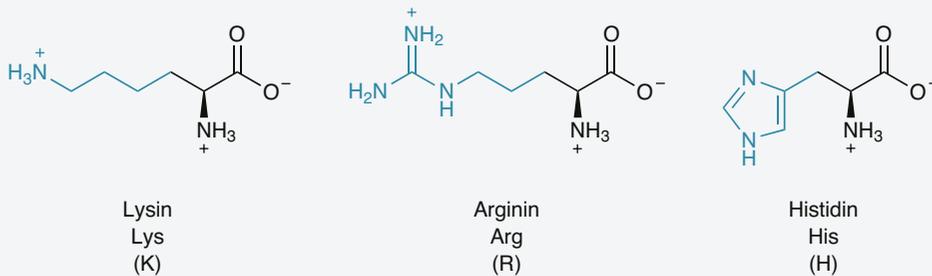
Protease-Inhibitoren. Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im ZNS.

Cystein ist eine L-Aminosäure, die nach der Cahn-Ingold-Prelog-Konvention (►Kap. 1.4.1) wegen der höheren Priorität von Schwefel gegenüber Sauerstoff R-konfiguriert ist. Im Gegensatz zur Alkoholgruppe des Serins reagiert die Thiolgruppe von Cystein sauer ($pK_S = 8,4$). Da hier das H-Atom an das größere S-Atom gebunden ist, ist die Überlappung der Atomorbitale geringer als beim O-Atom und das Proton schwächer gebunden. Das Thiolat-Anion des Cysteins ist nukleophil und spielt eine wesentliche Rolle als Bestandteil von **Glutathion** bei der Phase-II-Biotransformation (►Kap. 2.6.2) und der Entgiftung reaktiver Metaboliten (►Kap. 3.1 bis ►Kap. 3.3). Die Thiolgruppe kann zudem

oxidiert werden, wobei 2 Moleküle Cystein durch eine Disulfidbrücke zum **Cystin** verbunden werden (• Abb. 1.62). Ebenfalls Bedeutung hat die deprotonierte Thiolgruppe von Cystein für koordinative Bindungen an Metallionen, beispielsweise im Cytochrom-P450-System.

Aminosäuren mit basischer Seitenkette

Die primäre Aminogruppe in **Lysin** und die Guanidino-Gruppe in **Arginin** (• Abb. 1.63) liegen unter physiologischen Bedingungen überwiegend protoniert vor ($pK_S = 10,8$ bzw. $12,5$) und stellen eine positive Ladung zur ionischen Wechselwirkung mit negativ geladenen funktionellen Gruppen zur Verfügung. Die Seitenkette von **Histidin** ist mit dem Imidazolring weniger basisch



• Abb. 1.63 Aminosäuren mit basischer Seitenkette

($pK_S = 6,0$). Dieser liegt in physiologisch relevanter Umgebung vorwiegend nicht protoniert vor. Er kann als Protonenakzeptor und Protonendonator fungieren. Ein Beispiel dafür ist seine Beteiligung bei der Spaltung von Acetylcholin im aktiven Zentrum der Acetylcholinesterase. Histidin hat zudem funktionelle Bedeutung im Hämoglobin und als Ligand in Metallionen-Komplexen wie zum Beispiel im aktiven Zentrum der Carboanhydrase.

1.2.2 Enzyme

Zahlreiche Humanenzyme sowie Erregerenzyme aus Bakterien, Pilzen, Parasiten und Viren sind Targets zugelassener Arzneistoffe. Darüber hinaus gibt es mehrere Tausend Enzyme, für die entsprechende Gene kodieren. Dies eröffnet somit noch zahlreiche Möglichkeiten für die Entwicklung neuer Arzneistoffe.

Was macht ein Enzym als Target für die Entwicklung von Arzneistoffen so attraktiv? Enzyme sind die Fabrikanlagen des Körpers. Sie stellen alle wesentlichen Substanzen her, die für die physiologischen Abläufe relevant sind und sind verantwortlich für die Produktion und den Abbau chemischer Botenstoffe wie Neurotransmitter, Zytokine oder Hormone, die als Auslöser von Symptomen der verschiedenen Krankheitsbilder Bedeutung haben. Arzneistoffe können diesen chemischen Steuerungselementen signalisieren, welche Tätigkeiten sie aufnehmen oder unterlassen sollen. So können sie die Ampel auf Rot oder Grün schalten (• Abb. 1.64), je nachdem, ob sie zum Beispiel ein **Enzym für die Biosynthese** eines Botenstoffs hemmen und damit seine Funktion ausschalten, oder ob sie ein relevantes **Enzym für seinen metabolischen Abbau** blockieren und damit seine Wirkung verlängern.

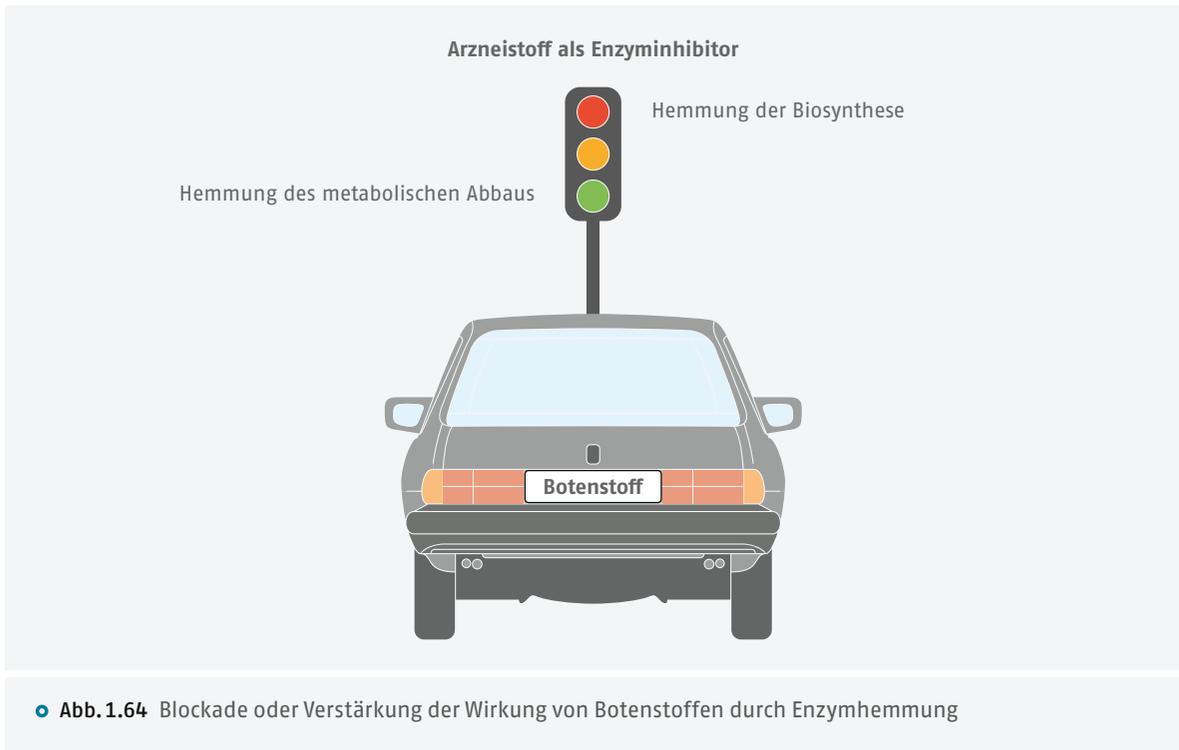
Von besonderem Interesse sind Enzyme von Infektionserregern, die im menschlichen Organismus nicht vorkommen oder sich deutlich von den körpereigenen Enzymen unterscheiden. Diese Anforderung erfüllt beispielsweise die ausschließlich in Bakterien vorlie-

gende Transpeptidase, die für den Aufbau der Bakterienzellwand große Bedeutung hat und sich mit Penicillinen hemmen lässt. Nur bedingt gerecht werden diesem Anspruch hingegen die Enzyme der Biosynthese von Ergosterol, die das Target verschiedener Antimykotika sind. Dieses Sterol kommt zwar nur in den Zellmembranen von Pilzen vor, allerdings kann es durch Hemmung seiner Syntheseenzyme im Humanorganismus zur Beeinträchtigung vergleichbarer Enzyme kommen, die für den Aufbau des Cholesterols benötigt werden.

Chemische Natur der Enzyme

Chemisch betrachtet gehören Enzyme zu den Proteinen, abgesehen von einer kleinen Gruppe katalytisch aktiver RNA-Moleküle. Die Aufgabe der Enzyme besteht darin, den Stoffwechsel des Organismus – die Gesamtheit seiner chemischen Reaktionen – zu ermöglichen, indem sie als **Katalysatoren** agieren. Ohne Enzyme laufen die allermeisten Reaktionen bei der Körpertemperatur von 37°C nur sehr langsam ab. In ihrer Gegenwart kann die Umsetzung eines **Substrats** – so bezeichnet man ein Molekül, das in einer Enzym-katalysierten Reaktion umgesetzt wird – zum entsprechenden Produkt um einen Faktor von typischerweise 10^8 – 10^{10} beschleunigt werden.

Das Substrat wird im **aktiven Zentrum** (katalytischen Zentrum) eines Enzyms gebunden. Dabei entsteht der **Enzym-Substrat-Komplex**. Für die Stabilisierung des aktiven Zentrums bildet eine vielfach gefaltete Polypeptidkette ein geeignetes molekulares Gerüst. Die Spezifität der Substratbindung beruht auf der genauen räumlichen Anordnung der funktionellen Gruppen des Enzyms im aktiven Zentrum. Enzyme binden bevorzugt den sogenannten **Übergangszustand** eines Substrats. Darunter versteht man einen aktivierten Zustand, der energiereicher als der Ausgangszustand ist und dadurch die nötige Reaktivität besitzt.



Kofaktoren

Viele Enzyme benötigen eine zusätzliche chemische Komponente, die man als **Kofaktor** bezeichnet. Das können Metallionen sein wie Zn^{2+} (▣ Tab. 1.3), aber auch niedermolekulare Moleküle, die man **Coenzyme** nennt (▣ Tab. 1.4). Die meisten Coenzyme werden durch Ionenbindung und andere nichtkovalente Bindungskräfte gebunden. Korrekterweise sollte man zu den Coenzymen besser **Kosubstrate** sagen, da sie während der Katalyse strukturell verändert und in modifizierter Form vom Enzym freigesetzt werden. Anschließend werden sie in ihre ursprüngliche Form zurückgeführt und können sich erneut an der Katalyse beteiligen. Ein typisches Beispiel dafür ist das an zahlreichen Redoxreaktionen beteiligte NAD^+ (Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid) und dessen reduzierte Form $NADH$. Sind Coenzyme kovalent an das Enzym gebunden, nennt man sie **prosthetische Gruppen**. Das Enzymprotein allein ist das **Apoenzym** und ergibt zusammen mit dem Kofaktor das **Holoenzym**. Die Mehrzahl der Kofaktoren leitet sich von den wasserlöslichen Vitaminen ab. Durch die Beteiligung eines Kofaktors erweitert sich das Reaktionsspektrum eines Enzyms. Beispielsweise sind die Seitenketten von Aminosäuren für einen Elektronentransfer nur bedingt geeignet, während Kofaktoren wie NAD^+ , FAD (Flavin-Adenin-Dinukleotid) oder Hämgruppen dies ermöglichen.

▣ **Tab. 1.3** Metallionen als Kofaktoren von Enzymen

Metallion	Enzym (Beispiele)
Fe^{2+} , Fe^{3+}	Cytochrom-P450-Monooxygenasen Cyclooxygenase Ribonukleotid-Reduktase
$Co^{+2/+3+}$	Methionin-Synthase
Cu^{+2+}	Superoxid-Dismutase Tyrosinase
Zn^{2+}	Alkohol-Dehydrogenase Angiotensin-konvertierendes Enzym Carboanhydrase
$Mo^{4+/6+}$	Xanthinoxidase
Mn^{2+}	Glutamin-Synthetase Superoxid-Dismutase
Mg^{2+}	HIV-Integrase

■ **Tab. 1.4** Coenzyme und prosthetische Gruppen

Coenzym	Vitamin	Funktion	Beispiel
Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid (NAD ⁺ , NADP ⁺)	Nicotinsäureamid	Wasserstofftransfer	NAD(P)H:Chinon-Oxidoreduktase
Coenzym A (CoA)	Pantothensäure	Acytransfer	Hydroxymethylglutaryl-CoA-Synthase
Tetrahydrofolat	Folsäure	C ₁ -Transfer (Formyl)	Purinnukleotidbiosynthese
Ascorbinsäure	Vitamin C	Redoxsystem Hydroxylierung	Prolylhydroxylase
Phyllochinon	Phytomenadion (Vitamin K ₁)	γ-Carboxylierung von Glutamatresten	Biosynthese von Gerinnungsfaktoren
S-Adenosylmethionin (SAM)	–	Methylgruppen-Transfer	Catechol-O-Methyl-Transferase
Adenosintriphosphat (ATP)	–	Phosphoryl- und AMP-Transfer	Tyrosinkinase
Phosphoadenosinphosphosulfat (PAPS)	–	Sulfonattransfer	Sulfotransferasen
Prosthetische Gruppe			
Thiaminpyrophosphat (TPP)	Vitamin B ₁	Oxidative Decarboxylierung	Pyruvat-Dehydrogenase
Flavin-Mono-Nukleotid (FMN), Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD)	Vitamin B ₂ (Riboflavin)	Wasserstofftransfer	Monoaminoxidase
Pyridoxalphosphat	Vitamin B ₆ (Pyridoxin)	Decarboxylierung Transaminierung	DOPA-Decarboxylase GABA-Transaminase
5'-Desoxyadenosyl-Cobalamin	Vitamin B ₁₂ (Cobalamin)	Intramolekularer Transfer von Methylgruppen	Isomerisierung von Aminosäuren
Biotin	Vitamin H	Carboxylierung	Acetyl-CoA-Carboxylase

Chemische Reaktionstypen der Enzyme

Enzymnomenklatur

Enzyme erhöhen die Reaktionsgeschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung, aber nicht die Lage des Gleichgewichts. Enzyme können somit die Hin- und Rückreaktion einer Gleichgewichtsreaktion katalysieren. Dementspre-

chend kann eine Oxidase gleichermaßen Reduktionen wie Oxidationen katalysieren. Die jeweils katalysierte Reaktion hängt von der Natur des Substrats ab, je nachdem, ob es in der oxidierten oder reduzierten Form vorliegt.

Die Einteilung der Enzyme beruht auf dem Reaktionstyp, den sie katalysieren. Der systematische Name

eines Enzyms setzt sich aus den folgenden Bestandteilen zusammen: Der erste Teil bezeichnet das Substrat, der zweite Teil spezifiziert den katalysierten Reaktionstyp und der Gesamtname endet auf „ase“.

Enzymklassifikation

Neben dem systematischen Namen erhält jedes Enzym eine sogenannte EC-Nummer (EC = Enzyme Commission), einen Code aus 4 durch Punkte voneinander getrennten Zahlen. Die erste Zahl steht für die Hauptklasse, die nachfolgenden Zahlen geben die Subklasse, weitere Unterklasse und Seriennummer an und beziehen sich auf chemische Details der katalysierten Reaktion.

Reaktionstypen der Enzyme

Enzyme lassen sich 6 verschiedenen Reaktionstypen zuordnen.

Oxidoreduktasen. Oxidoreduktasen katalysieren Redoxreaktionen, bei denen Elektronen oder Wasserstoff übertragen wird. Häufig genutzte Kofaktoren sind NAD(P)^+ , FMN oder FAD. **Monoxygenasen** führen lediglich ein O-Atom in das Substrat ein, das zweite wird zu Wasser reduziert. **Dioxygenasen** übertragen beide O-Atome auf das Substrat. Bei Oxidasen fungiert molekularer Sauerstoff als Elektronenakzeptor. **Hydroxylasen** führen eine Hydroxygruppe in ein Molekül ein. **Dehydrogenasen** oxidieren das Substrat unter Abspaltung von Wasserstoff (formal Hydridion und Proton).

Transferasen. In dieser Klasse findet man Enzyme, die den Transfer einer funktionellen Gruppe zwischen 2 Substraten katalysieren. Bedeutende Vertreter dieser Klasse sind die **Kinasen**, welche von ATP eine Phosphorylgruppe typischerweise auf die Alkoholgruppe eines Substrats übertragen. **Transaminasen** übertragen eine Aminogruppe von einer Aminosäure auf eine α -Ketosäure, wodurch diese zur Aminosäure und die ursprüngliche Aminosäure zur α -Ketosäure wird. **Polymerasen**, z.B. die DNA-Polymerase, verknüpfen in einer durch eine Matrize vorgegebenen Reihenfolge einzelne Nukleotide zu einer längeren Nukleinsäurekette.

Hydrolasen. Diese Klasse katalysiert die hydrolytische Spaltung von kovalenten Bindungen. **Esterasen** spalten Ester zu einem Alkohol und einer Säure, Phosphat-abbauende Esterasen sind **Phosphatasen**. **ATPasen** hydrolysieren ATP zu ADP und Phosphat, wobei sie die freigesetzte Energie für eine andere Reaktion nutzen können. **Proteinasen** lösen Peptidbindungen in Proteinen zwischen einzelnen Aminosäuren. **Glykosidasen** greifen glykosidische Bindungen in Glykosiden an und setzen einen Zucker und ein sogenanntes Aglykon frei.

Lyasen. Zu dieser Klasse zählt man alle diejenigen Enzyme, die eine kovalente Bindung – nicht hydrolytisch, nicht oxidativ und ohne Beteiligung von ATP – spalten, wobei meist eine Doppelbindung oder Ringstruktur entsteht. **Synthasen** sind Lyasen, die umgekehrt ohne Spaltung von ATP 2 Moleküle miteinander verknüpfen oder allgemein einen Syntheseprozess katalysieren. **Decarboxylasen** katalysieren die Abspaltung von CO_2 aus einer Carbonsäure. **Adenylatcyclasen** sind Enzyme, die aus ATP zyklisches Adenosin-3',5'-monophosphat (cAMP) bilden.

Isomerasen. Diese Enzyme katalysieren die Umwandlung eines Substrats in eine isomere Struktur. **Racemasen** lagern das H-Atom am einzigen asymmetrisch substituierten C-Atom eines Substrats um. **Epimerasen** wandeln Substrate in Epimere um, d.h., von mehreren Chiralitätszentren ändern sie lediglich die Konfiguration von einem.

Ligasen. Die Klasse umfasst Enzyme, die **unter Spaltung von ATP** oder einer anderen Verbindung mit hohem Gruppenübertragungspotenzial ein C-Atom mit dem O-, S-, N- oder anderen C-Atom eines Moleküls verknüpfen. **Synthetase** ist eine veraltete Bezeichnung für Ligasen.

Enzym-Inhibitoren

Reversible Inhibitoren

Der am weitesten verbreitete Mechanismus für die Wirkung von Arzneistoffen ist die Hemmung eines Enzyms. Dementsprechend beeinträchtigen Arzneistoffe die Funktion eines Enzyms oder hindern es daran, einen der oben genannten Reaktionstypen zu katalysieren.

Die Bindungskräfte zwischen einem Enzym und seinem Substrat sowie dem daraus gebildeten Produkt müssen ausgewogen sein. Auf der einen Seite muss das Substrat für den erfolgreichen Ablauf der Reaktion im aktiven Zentrum stark genug gebunden werden, andererseits muss die Freisetzung des gebildeten Produkts gewährleistet sein. Dies kann der Medizinische Chemiker für das Design von Arzneistoffen nutzen, je nachdem, ob er ein bestimmtes Enzym hemmen oder vollständig ausschalten will. Entsprechend kann er Moleküle entwerfen, die dem natürlichen Substrat oder Produkt ähneln und die geeignete Passform für das aktive Zentrum aufweisen, dort aber stärker binden als diese. Ein solches Molekül muss selbst nicht an der enzymatischen Reaktion teilnehmen. Solange es aber im aktiven Zentrum verweilt, blockiert es den Zugang des Substrats und verhindert seine enzymatische Umwandlung. Diesen Vorgang bezeichnet man als **kompetitive Hemmung**. Der Arzneistoff konkurriert dabei mit dem Substrat um die Besetzung der Bindestelle am Enzym.

Kompetitive Inhibitoren binden durch **nichtkovalente Wechselwirkungen** und die Bindung an das Enzym ist reversibel. Eine **reversible Enzymhemmung** (◉ Abb. 1.65) erlaubt die Einstellung eines Gleichgewichts zwischen gebundenem und nichtgebundenem Arzneistoff, eine Art Jo-Jo-Effekt, wodurch der Arzneistoff im aktiven Zentrum bindet, wieder freigesetzt wird und erneut bindet. Steigt die Substratkonzentration an, konkurriert sie stärker mit dem Arzneistoff um die Bindestelle im aktiven Zentrum, sodass die Enzymhemmung durch den Arzneistoff weniger effektiv ist. Daher müssen reversible Inhibitoren eine hohe Affinität zum Enzym aufweisen, um die Umsetzung des Substrats zuverlässig zu verhindern. Kompetitive Hemmungen lassen sich üblicherweise durch ein erhöhtes Substratangebot aufheben.

Es gibt zahlreiche Beispiele für Arzneistoffe, die als kompetitive Inhibitoren wirken. So hemmen Lipidsenker wie **Lovastatin** kompetitiv die HMG-CoA-Reduktase und damit den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Cholesterolsynthese (► Kap. 9.6.1). Bei der Mehrzahl der therapeutisch verwendeten Enzym-Inhibitoren ist der Hemmtyp kompetitiver Natur.

Unter den reversiblen Inhibitoren findet man auch Arzneistoffe, die **kovalent** im aktiven Zentrum des Enzyms binden. Ihre Bindung ist aber chemisch labil und erlaubt die Trennung des Inhibitors von der Bindestelle. Ein Beispiel ist **Orlistat**, das bei Adipositas verwendet wird und mit einem Serinrest im aktiven Zentrum der Triacylglycerollipase einen Serinester bildet (◉ Abb. 1.36).

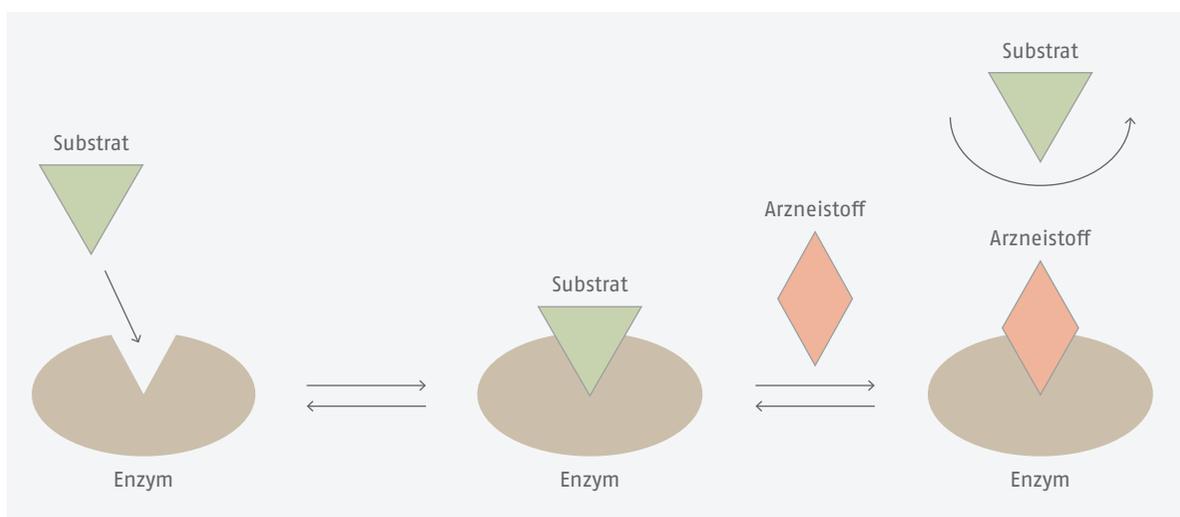
Einige kompetitive Inhibitoren binden zwar im aktiven Zentrum des Enzyms, konkurrieren aber nicht mit dem Substrat. Wodurch kommt dann aber die Hemmung zustande? Wie bereits gesagt sind viele Enzyme

auf die Beteiligung von Kofaktoren angewiesen. Demzufolge kann ein Inhibitor ebenso gut **mit dem Kofaktor interagieren** oder mit diesem um seine Bindestelle im aktiven Zentrum konkurrieren. Ein Beispiel ist der in der Tumorthherapie eingesetzte Tyrosinkinase-Inhibitor **Imatinib**, der an die ATP-Bindestelle im aktiven Zentrum bindet und damit die Phosphorylierung des Substrats verhindert (► Kap. 13.6.3).

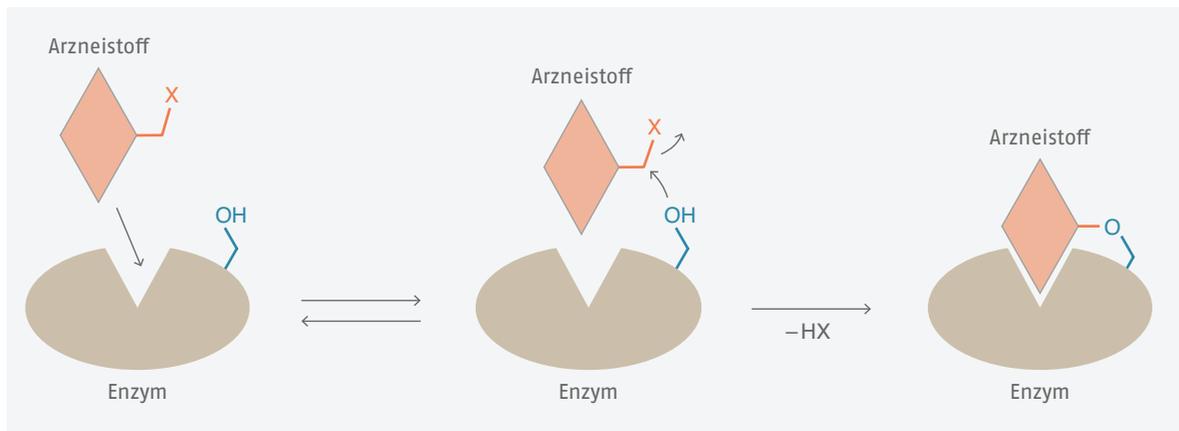
Viele Enzyme sind in der Lage, alternativ auch strukturverwandte Substrate umzusetzen. Der Enzym-Inhibitor kann somit selbst als Substrat fungieren und konkurriert dabei mit dem eigentlichen Substrat um die Bindestelle. Als Antidot bei einer Methanolvergiftung gibt man beispielsweise **Ethanol** als **alternatives Substrat**, das den Abbau von Methanol durch die Alkohol- und Aldehyd-Dehydrogenase zu Formaldehyd und Ameisensäure aufgrund seiner höheren Affinität zu den Enzymen blockiert.

Irreversible Inhibitoren

Eine **irreversible Enzymhemmung** ist in der Regel die Folge einer chemisch stabilen Bindung im aktiven Zentrum des Enzyms. Irreversible Inhibitoren (◉ Abb. 1.66) verfügen über eine elektrophile funktionelle Gruppe (X) und reagieren mit nukleophilen OH- und SH-Gruppen in den Seitenketten einer katalytisch relevanten Aminosäure wie Serin bzw. Cystein. Dabei entsteht eine **kovalente Bindung**. Das Enzym wird durch den Arzneistoff permanent blockiert, da der Arzneistoff oder die übertragene Gruppe nicht wieder abgelöst werden. Das Enzym bleibt bis zu seinem Abbau im Organismus blockiert, und seine Aktivität kann erst durch **De-novo-Synthese** wiederhergestellt werden. Ein Beispiel dafür ist die Hemmung der H⁺/K⁺-ATPase durch das Ulkustherapeutikum **Omeprazol** (► Kap. 10.1.3).



◉ **Abb. 1.65** Reversible Enzymhemmung durch einen Arzneistoff



• **Abb. 1.66** Irreversible Enzymhemmung durch einen Arzneistoff

Allosterische Inhibitoren

Oft findet man neben der Bindestelle im aktiven Zentrum noch eine weitere Bindestelle in einem anderen Bereich des Enzyms, die als allosterische Bindestelle (griech. *allos* = anders) bezeichnet wird. Bindet dort ein Ligand, induziert er eine **Konformationsänderung** des Enzyms, welche auch die Struktur und funktionellen Eigenschaften des aktiven Zentrums verändert. Dies erlaubt bestimmten Molekülen, die Enzymaktivität zu kontrollieren, da durch die veränderte Raumstruktur die Bindung des Substrats meist erschwert oder unterdrückt wird.

Die allosterische Hemmung ist ein **Sonderfall der nichtkompetitiven Hemmung**. Besondere Bedeutung hat dieser Vorgang, wenn die Biosynthese eines Stoffes über mehrere Stufen verläuft und das Endprodukt dazu genutzt wird, den ersten Schritt seiner eigenen Synthese zu stoppen. Man bezeichnet diesen physiologischen Rückkopplungsmechanismus als **Feedback-Kontrolle** oder **Endprodukthemmung**. Dabei wird das jeweils erste Enzym einer Biosynthese durch das Endprodukt der Synthese gehemmt. Ein Beispiel dafür ist die Biosynthese des Neurotransmitters **Noradrenalin** (► Kap. 7.1.1).

Bindet ein allosterischer Inhibitor an ein Enzym, verändert dies die Bindestelle im aktiven Zentrum derart, dass sie vom Substrat nicht mehr erkannt wird (• Abb. 1.67). Man kann das zum Design von Arzneistoffen nutzen, welche die physiologische Kontrolle der Enzymaktivität nachahmen. Ein Arzneistoffbeispiel für eine reversible Enzymblockade ist der Nichtnukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor **Nevirapin** in der AIDS-Therapie (► Kap. 12.3.2).

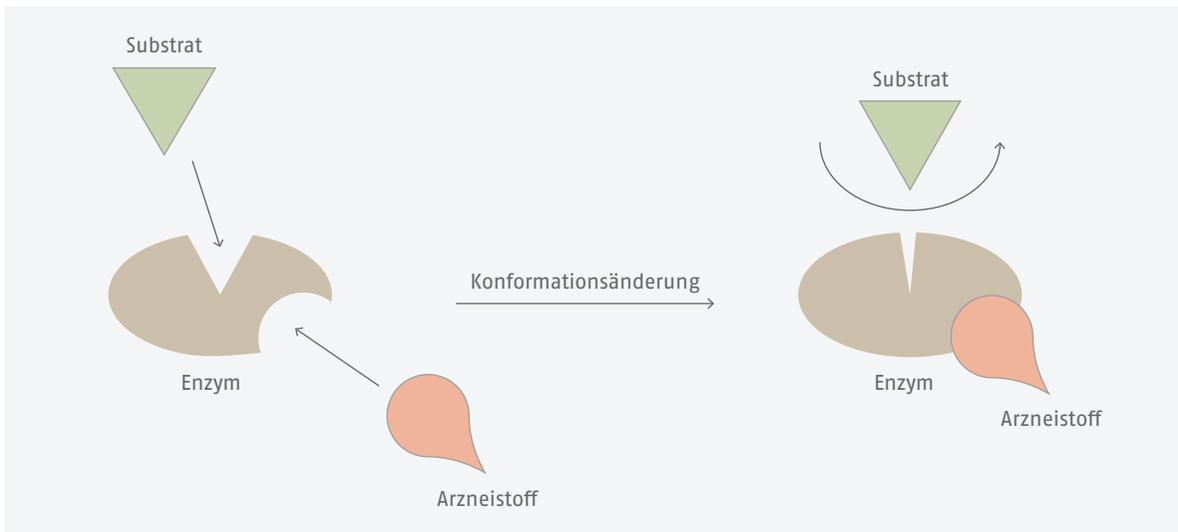
Transition-State-Inhibitoren

Das Verhalten dieser Art von Inhibitoren im aktiven Zentrum eines Enzyms gleicht dem von Personen, die

eine Einladung zum Essen für einen dauerhaften Verbleib in der Wohnung ihres Gastgebers nutzen. Ein Weg zum Design solcher Arzneistoffe besteht darin, den Übergangszustand (*transition state*) eines Substrats mit einer chemisch ähnlichen Struktur nachzuahmen, die jedoch nicht in ein Reaktionsprodukt umgewandelt wird. Solche Moleküle nennt man **Übergangszustands-Analoga** oder **Transition-State-Inhibitoren**. Sie binden über nichtkovalente Kräfte wesentlich stärker an das Enzym als das physiologische Substrat oder Produkt, sodass die Hemmung zu einem irreversiblen Vorgang werden kann. Ein Arzneistoffbeispiel ist das gegen Pilz-erkrankungen eingesetzte **Amorolfin**, dessen Struktur den Übergangszustand einer Ergosterol-Vorstufe nachahmt und durch Hemmung der Δ^8, Δ^7 -Isomerase ihre Isomerisierung blockiert (► Kap. 12.4.1).

Suizidsubstrate

Transition-State-Inhibitoren werden vom Enzym in gutem Glauben als nette Besucher im aktiven Zentrum aufgenommen, entwickeln sich aber nach ihrer Ankunft zu hartnäckigen Dauergästen. Andere anscheinend harmlose Besucher entpuppen sich als tödliche Killer, sobald sie am Target-Enzym gebunden sind. Das Design eines solchen Arzneistoffs bezweckt, dass dieser selbst nur wenig reaktiv ist und im aktiven Zentrum des Enzyms gebunden wird. Im Gegensatz zu einem kompetitiven Inhibitor wird er aber nachfolgend vom Enzym umgewandelt. Anstelle des normalen Produkts entsteht aus dem Arzneistoff eine äußerst reaktive Verbindung, die irreversibel an das aktive Zentrum bindet. In den meisten Fällen bindet das Suizidsubstrat **kovalent**. Weil ein derartig konzipierter Arzneistoff den normalen Mechanismus der enzymatischen Reaktion nutzt, um das Enzym zu inaktivieren, wird er auch als **mechanismusbasierter Inhibitor** bezeichnet. Eine andere Bezeichnung für diesen Inhibitor ist **Suizidsubstrat**, da



• **Abb. 1.67** Allosterische Enzymhemmung durch einen Arzneistoff

das betroffene Enzym den Inhibitor als Substrat umsetzt und durch diese Reaktion quasi Selbstmord begeht. Ein therapeutisch genutztes Suizidsubstrat zur Gichtbehandlung ist das Hypoxanthin-Analogon **Allopurinol**, das von der Xanthinoxidase zum Oxipurinol oxidiert wird und an das Molybdän-Ion im aktiven Zentrum des Enzyms koordinativ bindet (►Kap. 7.7.2). Ein weiteres prominentes Beispiel ist die Hemmung der Thymidilatsynthese im Folsäurestoffwechsel durch 5-Fluorouracil (►Kap. 13.5.2).

Isoenzym-selektive Inhibitoren

In den einzelnen Geweben können verschiedene Formen eines Enzyms vorliegen, die sich chemisch in ihrer Aminosäuresequenz geringfügig unterscheiden, aber die gleiche Reaktion katalysieren. Man bezeichnet sie als **Isoenzyme**. Dies erlaubt dem Medizinischen Chemiker, gewebelelektive Enzym-Inhibitoren zu entwickeln.

Das Design Isoenzym-selektiver Inhibitoren ermöglicht somit deren Einsatz bei unterschiedlichen Erkrankungen, obwohl sie den gleichen enzymatischen Vorgang beeinflussen. Beispielsweise ist die Monoaminoxidase (MAO) für die Biotransformation von Neurotransmittern wie Dopamin, Noradrenalin oder Serotonin verantwortlich und existiert in 2 Isoformen, MAO-A und MAO-B. Die Isoformen unterscheiden sich in ihrer Substratspezifität und Gewebeverteilung. MAO-A baut vorwiegend Noradrenalin und Serotonin ab, MAO-B insbesondere Dopamin. Entsprechend verwendet man den selektiven MAO-A-Inhibitor **Moclobemid** als Antidepressivum (►Kap. 7.16.6), während der selektive MAO-B-Inhibitor **Rasagilin** bei der Parkinson-Erkrankung zum Einsatz kommt (►Kap. 7.14.3).

Enzymaktivatoren

Im Vergleich zur Enzymhemmung spielt die Aktivierung eines Enzyms bei Arzneistoffen nur eine untergeordnete Rolle. Arzneistoffbeispiele sind Nitrate zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit wie **Isosorbiddinitrat**, die über NO die lösliche Guanylylcyclase aktivieren und die Sauerstoffversorgung des Myokards verbessern (►Kap. 9.3.3).

1.2.3 Rezeptoren

Ein komplexer Organismus erfordert zwischen den einzelnen Zellen ein gut funktionierendes Kommunikationssystem. Es wäre ziemlich sinnlos, wenn die Kontraktion der einzelnen Herzzellen zu unterschiedlichen Zeiten erfolgen würde. Das Herz käme einem Wackelpudding gleich und wäre in seiner Pumpfunktion ohne jeglichen Nutzen. Eine reibungslose Kommunikation ist die Voraussetzung, dass alle Herzmuskelzellen gleichzeitig kontrahieren. Dies gilt für alle Organe und Körpergewebe, wenn sie in koordinierter und kontrollierter Weise arbeiten sollen.

Die Kontrolle und Kommunikation gehen hauptsächlich vom Gehirn und Rückenmark – dem zentralen Nervensystem (ZNS) – aus, das über ein mit rasender Geschwindigkeit kommunizierendes Netzwerk von miteinander verschalteten Zellen verfügt, um die empfangenen Informationen an andere Zellen zu übermitteln. Die jeweilige Botschaft wird dabei in Form eines elektrischen Signals über die Nervenzelle bis zum Target weitergeleitet, zu einer Muskelzelle oder anderen Nervenzelle. Um mit einem Arzneistoff in dieses vielschichtige Kommunikationssystem gezielt eingreifen zu können, fehlt hier noch ein wesentliches

Merkmal, das für unser Verständnis der Arzneistoffwirkung große Bedeutung hat. Die Nervenzellen sind nicht direkt mit ihren Targetzellen verbunden. Sie enden kurz vor der Zelloberfläche in einer Distanz von etwa 20 nm, und diesen winzigen Zwischenraum kann der elektrische Impuls nicht einfach überspringen. Es muss somit einen zweckdienlichen Weg geben, die Information des elektrischen Signals über den Spalt zwischen der Nervenendigung und der Targetzelle zu transportieren.

Chemische Natur der Rezeptoren und der Signalübertragung

An dieser Stelle kommt die Chemie zu Hilfe. Die Lösung des Problems besteht nämlich darin, dass die Nervenzelle einen chemischen Botenstoff freisetzt, den man als **Neurotransmitter** bezeichnet. Dieser passiert den Spalt und kann das Signal auf die Targetzelle übertragen. Hier treten jetzt die **Rezeptoren** in Aktion. Sie sind in der Zellmembran eingebettet und nehmen die Botschaft durch Interaktion mit dem Neurotransmitter in Empfang (lat. *recipere* = empfangen). Dieser Prozess löst dann eine Kaskade von sekundären Effekten aus, die entweder zum Ein- oder Ausschalten von Enzymen innerhalb der Targetzelle führen oder einen Ionenstrom durch die Zellmembran in Gang setzen. Diese intrazelluläre Signalkaskade bezeichnet man als **Signaltransduktion**. Sie führt zu einer Reaktion der Zelle in Form einer biologischen Antwort, beispielsweise zur Kontraktion von Muskelzellen.

Für den interzellulären Informationsaustausch kommen infrage

- **membranständige Rezeptoren,**
- **intrazelluläre Rezeptoren (nukleäre Rezeptoren).**

An membranständigen Rezeptoren greifen neben Neurotransmittern beispielsweise auch Peptidhormone und Fettsäurederivate an. Bei einer **endokrinen Signalübertragung** wird der Mediator von der sezernierenden Zelle in die Blutbahn abgegeben, um die Information an meist entfernt gelegene Zellen weiterzugeben. Auf diesem Weg gelangen typischerweise die in endokrinen Drüsen gebildeten **Steroidhormone** zu ihren Targetzellen und binden dort an intrazelluläre Rezeptoren. Auch dies löst in der Folge eine Reihe sekundärer Effekte aus.

Als wesentlichen Punkt gilt hier die Abhängigkeit des jeweiligen Kommunikationssystems von einem **chemischen Überträgerstoff** festzuhalten. Da ein chemischer Vorgang beteiligt ist, kann dieser folgerichtig durch eine andere chemische Verbindung – also durch einen Arzneistoff – beeinträchtigt oder blockiert werden.

Neurotransmitter und Hormone unterscheiden sich deutlich durch ihren Weg, auf dem sie ihre Botschaft im Körper transportieren, und auch in der Art ihrer Freisetzung. Sobald sie aber ihre Targetzelle erreicht haben,

kommt es in beiden Fällen zur Interaktion mit einem Rezeptor und zum Empfang eines Signals. Die Zelle reagiert auf das Signal, indem sie ihre internen chemischen Reaktionen darauf einstellt. Das Resultat ist eine entsprechende biologische Antwort.



Definition

Rezeptoren (lat. *recipere* = empfangen) sind Proteine oder aus mehreren Proteinen zusammengesetzte Komplexe, die ein interzelluläres Signal empfangen, indem sie an einer spezifischen Bindestelle chemische Botenstoffe (Mediatoren, Signalstoffe, z. B. Neurotransmitter oder Hormone) binden. Der am Rezeptor gebundene Stoff wird auch als **Ligand** (lat. *ligare* = binden) bezeichnet. Infolge der Ligand-Rezeptor-Wechselwirkung ändert der Rezeptor seine Konformation, wodurch Signalprozesse im Zellinneren ausgelöst werden. Der Begriff des Rezeptors geht ursprünglich auf Paul Ehrlich zurück, der diesen 1900 erstmals in immunologischem Kontext verwendete. John Newport Langley postulierte 1905 auf der Basis seiner Untersuchungen zu Pilocarpin und Atropin als erster die Rezeptortheorie der Arzneistoffwirkung.

Rezeptortypen und Rezeptorsubtypen

Rezeptoren identifiziert man über die spezifischen Botenstoffe, die sie jeweils aktivieren. So bezeichnet man den Rezeptor, der durch Histamin aktiviert wird, als Histamin-Rezeptor, den durch Serotonin aktivierten Rezeptor als Serotonin-Rezeptor.

Für einige Neurotransmitter findet man auch mehrere Rezeptoren. Zum Beispiel unterscheiden sich adrenerge Rezeptoren in der Lunge von denen am Herzen. Die chemischen Unterschiede ergeben sich durch Abweichungen in der Aminosäuresequenz. Liegt innerhalb der Bindestelle eine unterschiedliche Aminosäuresequenz vor, eröffnet dies dem Medizinischen Chemiker die Möglichkeit, durch entsprechendes Wirkstoffdesign die unterschiedlichen Rezeptoren selektiv zu adressieren. Wie bei Enzymen verschiedene Isoformen auftreten kann man bei Rezeptoren analog verschiedene **Typen** und **Subtypen** unterscheiden, die man üblicherweise durch Buchstaben oder Zahlen kennzeichnet. So bindet der Neurotransmitter Acetylcholin an 2 Typen von Rezeptoren, die entweder durch das Nicotin der Tabakpflanze (Nicotinrezeptoren, n-Cholinozeptoren, ligandengesteuerter Ionenkanal) oder durch das Muscarin aus dem Fliegenpilz (Muscarin-Rezeptoren, m-Cholinozeptoren, G-Protein-gekoppelter Rezeptor) stimuliert werden. Von beiden Rezeptortypen existieren wiederum Subtypen (► Kap. 7.2.1).

Im Hinblick auf das Schlüssel-Schloss-Prinzip entspricht der physiologische Botenstoff eher einem Generalschlüssel, der in verschiedene Schlösser passt, während man durch das Design eines Rezeptorsubtypselektiven Arzneistoffs den passenden Schlüssel für ein bestimmtes Einzelschloss erhält. Derartige Arzneistoffe lösen folglich auch nur einen Teil der durch den physiologischen Botenstoff vermittelten Effekte aus, wodurch unerwünschte Wirkungen reduziert oder vermieden werden können. So liegen für den Neurotransmitter Serotonin zwar zahlreiche Rezeptorsubtypen vor, mit dem Arzneistoff Sumatriptan kann man jedoch selektiv die Serotonin-Rezeptorsubtypen 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D} stimulieren (►Kap.7.17.1). Dadurch lassen sich die beim Migräneanfall auftretenden Symptome beseitigen.

Membranständige Rezeptoren

Membranständige Rezeptoren sind meist Transmembranproteine. Bindet an der Außenseite der Membran ein Botenstoff, löst er eine intrazelluläre Reaktionskaskade aus. In Abhängigkeit von der Struktur und dem Mechanismus der Signaltransduktion kann man unterscheiden in

- G-Protein-gekoppelte Rezeptoren,
- liganden- und spannungsgesteuerte Ionenkanäle,
- Kinase-Rezeptoren.

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (*G-protein-coupled receptors*, GPCR) bilden die weitaus größte Familie der membranständigen Rezeptoren und gehören zu den wichtigsten Arzneistoff-Targets der Medizinischen Chemie. Entdeckt und beschrieben wurden diese Rezeptoren von Brian Kobilka und Robert Lefkowitz (Nobelpreis für Chemie, 2012). Es handelt sich um **metabotrope Rezeptoren**, die intrazelluläre Stoffwechselprozesse beeinflussen. Hierzu zählen die Rezeptoren für Dopamin, Noradrenalin, Acetylcholin (Muscarin-Rezeptor), Histamin, Serotonin (ausgenommen 5-HT₃-Rezeptoren), GABA (GABA_B-Rezeptor) sowie Opiode. Die **biologische Antwort** der Signaltransduktion des G-Protein-gekoppelten Rezeptors erfolgt im **Sekundenmaßstab**. Das ist langsamer als beim ligandengesteuerten Ionenkanal, welcher nur wenige Millisekunden benötigt, aber schneller als bei den Kinase-Rezeptoren, welche mehrere Minuten in Anspruch nehmen.

Struktur

Diese Rezeptoren aktivieren ein Signalprotein, das man als **G-Protein** bezeichnet (Alfred Goodman Gilman, Martin Rodbell, Nobelpreis für Medizin, 1994). Der Name bezieht sich auf die Bindung der Guaninnukleotide **Guanosindiphosphat**- oder **Guanosintriphosphat**. Die Aminosäurekette des Proteins, deren N-Terminus extrazellulär lokalisiert ist, windet sich über 7 α -Helices

durch die Membran. Diese hydrophoben Transmembranomänen sind durch jeweils 3 extra- und intrazelluläre Schleifen miteinander verbunden (◉Abb. 1.68). Die Bindestelle für das G-Protein ist auf der intrazellulären Seite des Proteins gelegen und beinhaltet einen Teil des C-terminalen Endes der Aminosäurekette. Das heterotrimere G-Protein besteht aus einer α -, β - und γ -Untereinheit. Die α -Untereinheit bindet im Ruhezustand GDP.

Mechanismus der Signaltransduktion

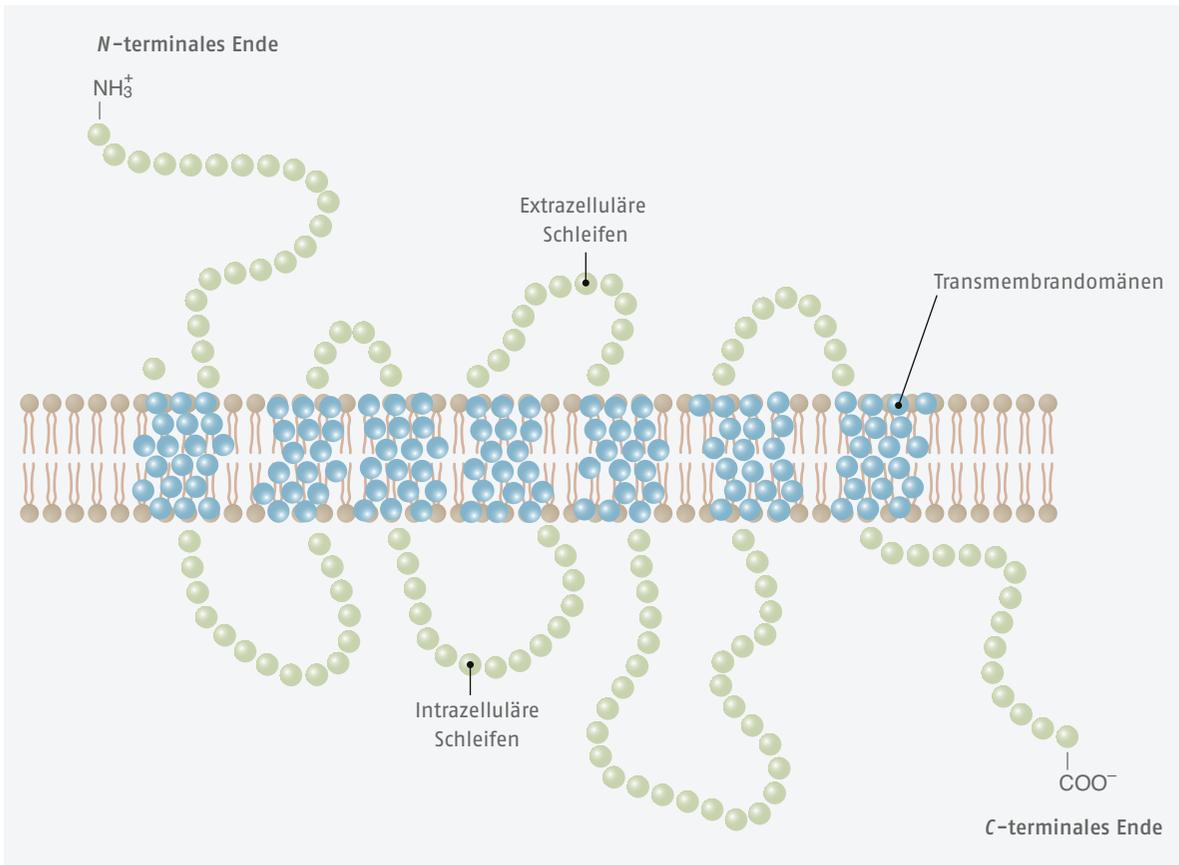
Auslösen der Signaltransduktion. Die spezifischen Bindestellen für die Liganden befinden sich im Innern der Transmembranomäne oder auf der extrazellulären Seite. Bindet dort ein geeigneter Ligand wie beispielsweise ein Neurotransmitter an den Rezeptor, wird seine Konformation derart verändert, dass intrazellulär eine neue Bindestelle freigelegt wird und dort ein G-Protein bindet. In der Folge kommt es an der α -Untereinheit des G-Proteins zum Austausch von GDP gegen GTP (◉Abb. 1.69). Dies löst eine erneute Konformationsänderung im G-Protein aus und schwächt die Verknüpfung seiner Untereinheiten, sodass die α -Untereinheit vom G-Protein-Komplex abdissoziiert. Solange GTP gebunden ist, bleibt das G-Protein aktiv. Dieser erste Schritt der Signaltransduktion ist allen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gemeinsam. Je nach Aufbau der α -Untereinheit der G-Proteine können nun verschiedene Effektorproteine stimuliert (G_s) oder inhibiert (G_i) werden. Der Ligand-Rezeptor-Komplex aktiviert auf diese Art immer wieder neue G-Proteine, wodurch das Signal wesentlich verstärkt wird.

Abschalten der Signaltransduktion. Wenn der von außen gebundene Ligand abwandert, kann der Rezeptor abgeschaltet werden. G-Proteine verfügen zudem über eine Inaktivierungsautomatik. Die α -Untereinheit des G-Proteins besitzt GTPase-Aktivität und kann das angelagerte GTP durch Abspalten von Phosphat in GDP überführen. Daraufhin löst sich die α -Untereinheit vom Effektorprotein und vereint sich wieder mit den abgetrennten Untereinheiten zum inaktiven heterotrimeren G-Protein.

Effektorproteine und Second Messenger

In der Zelle können nun sehr unterschiedliche Signalwege eingeschlagen werden, je nachdem, welche G-Protein-Familie beteiligt ist und welches Effektorprotein durch die entsprechende α -Untereinheit reguliert wird. Nach der Funktion des G-Proteins kann man die Rezeptoren unterteilen in

- G_s -gekoppelte Rezeptoren, die eine stimulierende Kaskade mit erhöhtem cAMP-Spiegel,
- G_i -gekoppelte Rezeptoren, die eine inhibierende Kaskade mit erniedrigtem cAMP-Spiegel oder



● Abb. 1.68 G-Protein-gekoppelter Rezeptor mit 7 Transmembrandomänen

- G_o-gekoppelte Rezeptoren, die eine andere Wirkung (*other* = andere) auslösen.

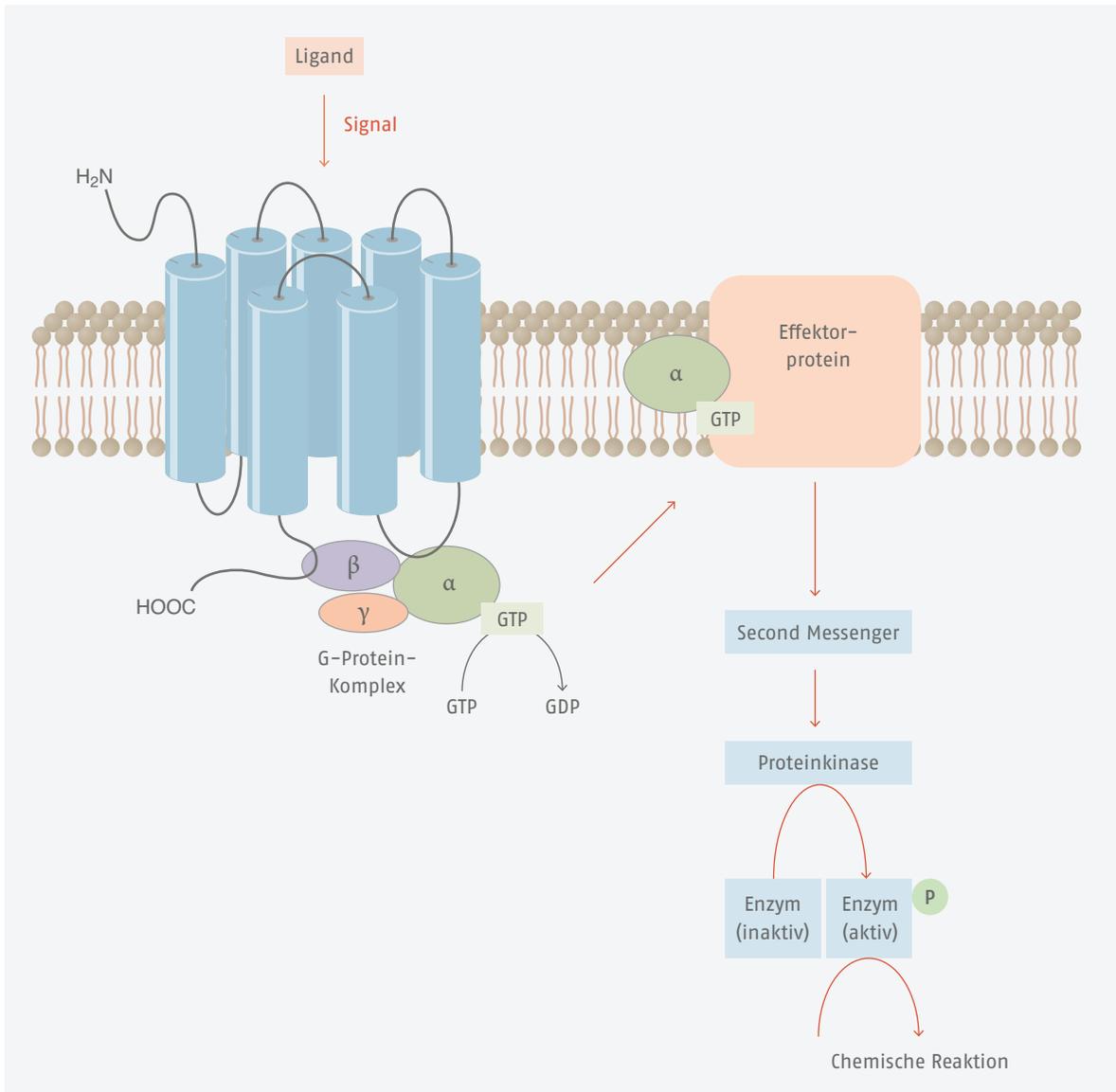
Aufgrund der Primärstruktur der α -Untereinheit mit mehr als 20 Isotypen können G-Proteine auch in Familien wie G_q- oder G_t-gekoppelte Rezeptoren eingeteilt werden, z. B. in

- G_q-gekoppelte Rezeptoren, die Phospholipase C aktivieren (q wurde willkürlich gewählt) oder
- G_t-gekoppelte Rezeptoren, welche die cGMP-abhängige Phosphodiesterase aktivieren (t steht für Transducin der Netzhaut).

Fortführung der Signaltransduktion durch Effektorproteine und Second Messenger. Im zweiten Schritt erfolgt die eigentliche Aufgabe der Signaltransduktion, die Weiterleitung des vom G-Protein-gekoppelten Rezeptor aufgenommenen Signals (● Abb. 1.69). Dazu bindet die α -Untereinheit an das bereits genannte **Effektorprotein**, bei dem es sich typischerweise um ein membranständiges Enzym oder um Ionenkanäle handelt. Im Falle eines Enzyms katalysiert dieses die Bildung eines Moleküls, das als **Second Messenger** bezeichnet wird, da es als

sekundärer Botenstoff innerhalb der Zelle fungiert. Der Second Messenger steuert über allosterische Wechselwirkungen die Aktivität **sekundärer Effektorenzyme**, die fast ausschließlich Proteinkinasen sind. Die Kinasen phosphorylieren wiederum Serin- oder Threoninreste bestimmter **Funktionsproteine** – inaktive Enzyme, die durch Phosphorylierung aktiviert werden – innerhalb der Zelle und lösen dadurch eine chemische Reaktion aus, die zur **biologischen Wirkung** des übermittelten Signals führt.

G_s-Proteine. Die α_s -Untereinheit eines G_s-gekoppelten Rezeptors bindet an die regulatorische Bindestelle des Membranenzym **Adenylatcyclase** (Adenylylcyclase), das in diesem Fall als Effektorprotein fungiert. Das Enzym katalysiert die Synthese von zyklischem Adenosin-3',5'-monophosphat (**cAMP**) aus Adenosintriphosphat (ATP) unter Abspalten von Diphosphat (● Abb. 1.70). Das gebildete cAMP fungiert als Second Messenger und diffundiert ins Zytoplasma der Zelle. Solange die α_s -Untereinheit gebunden ist, bleibt das Enzym aktiv und kann mehrere Hundert Moleküle cAMP synthetisieren, wodurch der cAMP-Spiegel in der



• **Abb. 1.69** Funktion eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors. Nach Bindung eines Liganden an den Rezeptor wird ein G-Protein gebunden und GDP gegen GTP ausgetauscht. Die GTP-besetzte α-Untereinheit des G-Proteins bindet an ein Effektorprotein und aktiviert oder hemmt die Bildung eines Second Messengers. Dieser aktiviert eine Proteinkinase, wodurch Enzyme phosphoryliert werden und eine chemische Reaktion auslösen.

Zelle erhöht und das Signal an dieser Stelle verstärkt wird.

Im nächsten Schritt aktiviert cAMP die **Proteinkinase A**, welche zur Gruppe der Serin-Threoninkinasen gehört und die Phosphorylierung von Serin- und Threoninresten in Funktionsproteinen katalysiert. Dabei handelt es sich meist um Enzyme. Je nach Funktionsprotein können nun zahlreiche Wirkungen im Stoffwechsel und bei der Genexpression ausgelöst werden. Im Signaltransduktionsweg können zwischen der Aktivierung der Proteinkinase A und Aktivierung (oder

Desaktivierung) des eigentlichen Targetenzymen noch einige weitere Enzyme beteiligt sein.

Beispiele für G_s -gekoppelte Rezeptoren sind

- β-Rezeptoren,
- Histamin- H_2 -Rezeptor.

cyclo-AMP

Zyklisches Adenosin-3',5'-monophosphat (cyclo-AMP, cAMP) ist ein Phosphatdiester und wurde 1956 erstmals von Earl Wilbur Sutherland (Nobelpreis für Medizin, 1971) beschrieben. Es entsteht aus Adenosin-5'-triphosphat (ATP) durch eine intramolekulare nukleophile Substitution des Diphosphats durch die 3'-OH-Gruppe der Ribose (Abb. 1.70). Dabei wird diese unter Spaltung einer energiereichen Phosphorsäureanhydrid-Bindung mit der verbliebenen Phosphatgruppe verestert. Das dafür zuständige Enzym **Adenylatcyclase** ist in der Zellmembran lokalisiert. Der Abbau erfolgt durch die **Phosphodiesterase**, wobei unter Hydrolyse einer Esterbindung Adenosin-5'-monophosphat (AMP) entsteht. Die Aktivitäten der beiden Enzyme werden durch Neurotransmitter, Hormone und externe Botenstoffe reguliert.

Das cAMP fungiert als **hydrophiler Second Messenger** verschiedener Enzyme bei der intrazellulären Signaltransduktion und dient insbesondere zur Aktivierung von Proteinkinasen.

Ein Botenstoff – viele Wirkungen

Das Stresshormon **Adrenalin** wird freigesetzt, wenn der Organismus Energieträger wie Glucose bereitstellen möchte. Dazu bindet Adrenalin an **β -Rezeptoren**, was in der Folge über die aufgeführten Mechanismen zur Synthese von cAMP und Aktivierung der Proteinkinase A führt. Daraufhin phosphoryliert die katalytische Untereinheit der Proteinkinase A mehrere Enzyme. In **Leberzellen** wird durch verschiedene Phosphorylierungsschritte der intrazelluläre Abbau von Glykogen (**Glykogenolyse**) durch Abspalten von Glucose-1-phosphat gefördert, hingegen wird die Glykogen-Synthese durch Phosphorylierung inaktiviert, um in den Leberzellen als Gesamtergebnis aus Glykogen Glucose zu erzeugen. Je nach Art der Zellen kann Adrenalin unterschiedliche Wirkungen hervorrufen. So wird in **Fettzellen** nach Phosphorylierung die Lipase aktiviert und die **Lipolyse** gefördert. In **Herzmuskelzellen** werden membranständige Ca^{2+} -Kanalproteine phosphoryliert und die Offenwahrscheinlichkeit der Ca^{2+} -Kanäle erhöht, wodurch vermehrt Ca^{2+} -Ionen in die Herzmuskelzellen einströmen. Als Folge steigt deren Kontraktionskraft (**positiv inotrope Wirkung**).

G_i -Proteine. Während G_s -Proteine die Adenylatcyclase aktivieren, hemmen G_i -Proteine das Enzym. Auch wenn dazu andere Rezeptoren genutzt werden, verläuft der Mechanismus, der zur Enzymhemmung führt, genauso wie der bei der Enzymaktivierung. Der einzige Unterschied besteht darin, dass in diesem Fall eine inhibitorische α_i -Untereinheit freigesetzt wird, welche an die Adenylatcyclase bindet und das Enzym hemmt. Als Resultat sinkt der intrazelluläre cAMP-Spiegel.

- Rezeptoren, die G_i -Proteine binden, sind
- der muscarinische M_2 -Rezeptor des Herzmuskels,
 - α_2 -Adrenozeptoren,
 - Dopamin- D_2 -Rezeptoren,
 - Serotonin-5-HT_{1B/1D}-Rezeptoren,
 - Opioidrezeptoren.

G_q -gekoppelte Proteine. Bei diesem Signaltransduktionsweg wird vom G_q -Protein eine α_q -Untereinheit freigesetzt, die an die membranständige **Phospholipase C** als Effektorprotein bindet. Das Enzym katalysiert die Hydrolyse von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP_2) – dies ist ein integraler Bestandteil der Zellmembran – zu den beiden Second Messengern Diacylglycerol (**DAG**) und Inositol-1,4,5-trisphosphat (**IP_3**).

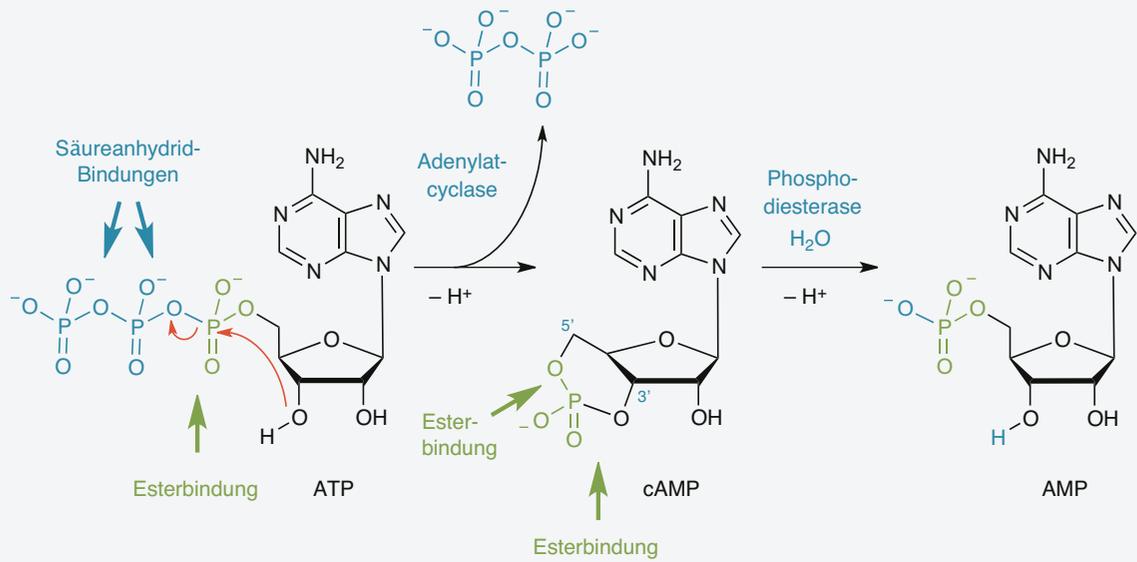
- Beispiele für G_q -gekoppelte Rezeptoren sind
- α_1 -Adrenozeptoren,
 - muscarinische M_1 -, M_3 - und M_5 -Rezeptoren,
 - Histamin- H_1 -Rezeptoren,
 - AT_1 -Rezeptoren.

DAG und IP_3

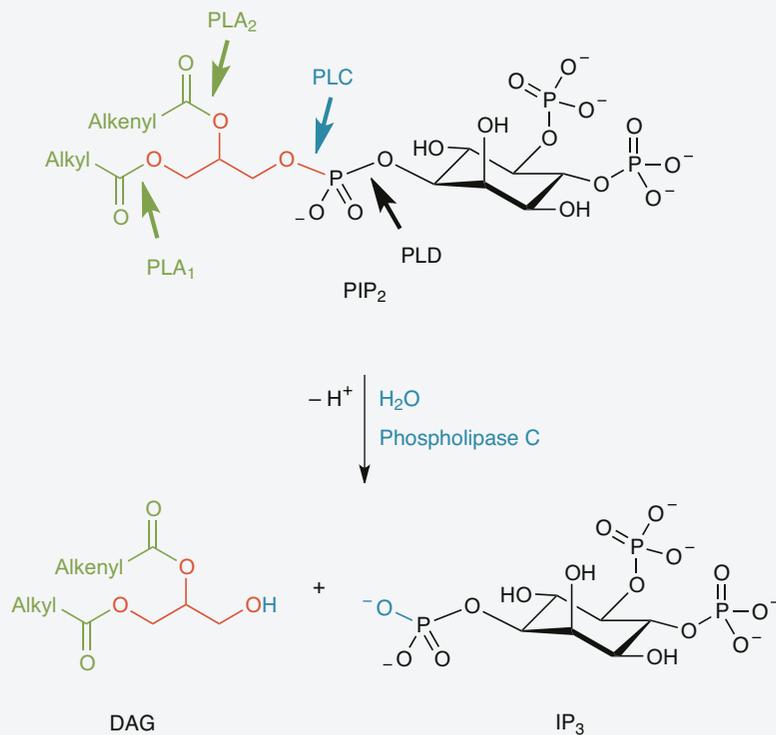
1,2-Diacylglycerol (DAG) ist ein hydrophober, membranassoziierter Second Messenger. Er verbleibt entsprechend in der Membran und aktiviert die Proteinkinase C.

Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP_3) ist ein hydrophiler Second Messenger, diffundiert durch das Zytoplasma und stimuliert das Freisetzen von Ca^{2+} -Ionen aus dem endoplasmatischen Retikulum. Dadurch beeinflusst er zahlreiche zelluläre Funktionen wie die Tonuserhöhung der glatten Muskulatur und die Anregung von Drüsensekretionen.

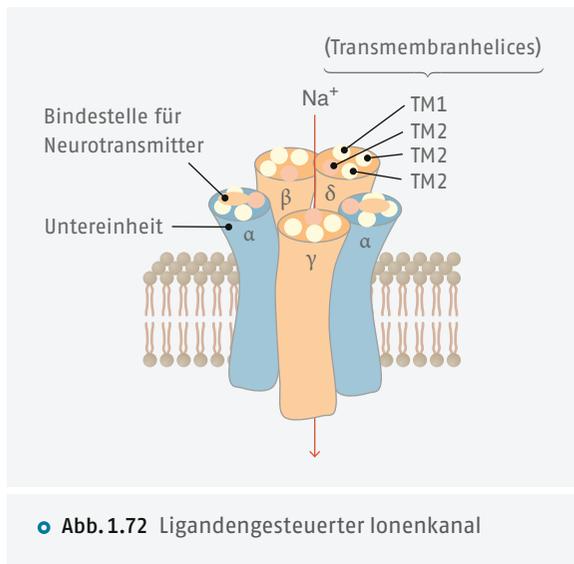
Gebildet werden die beiden Second Messenger aus einem Phospholipid, Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP_2), unter Katalyse der **Phospholipase C (PLC)**. Im Gegensatz zu den Phospholipasen A_1 , (PLA_1), A_2 (PLA_2) oder D (PLD) spaltet sie die Phospholipide an der Esterbindung zwischen Phosphorsäure und Glycerol (Abb. 1.71).



• Abb. 1.70 Bildung und Abbau von cAMP



• Abb. 1.71 Bildung der Second Messenger DAG und IP₃



• Abb. 1.72 Ligandengesteuerter Ionenkanal

Ligandengesteuerte Ionenkanäle

Einige Neurotransmitter binden an Rezeptoren auf der Oberfläche ihrer Targetzelle und veranlassen dort das Öffnen eines Ionenkanals. Ionenkanäle, die sich durch Liganden aktivieren lassen, werden als **ligandengesteuerte Ionenkanäle** oder **ionotrope Rezeptoren** bezeichnet. Doch was sind Ionenkanäle und wozu werden sie benötigt?

Struktur

Bedingt durch ihren Aufbau aus einer Phospholipiddoppelschicht stellt die Zellmembran für polare Moleküle oder Ionen eine hydrophobe Barriere dar und verhindert, dass geladene Teilchen diffundieren können. Jedoch ist die Zelle auf die Durchlässigkeit für bestimmte Stoffe angewiesen, beispielsweise ist der Durchtritt von Na⁺- oder K⁺-Ionen durch die Zellmembran für das Aufrechterhalten der Nervenfunktion essenziell. Hier kommen Transmembranproteine zu Hilfe, die entsprechende Ionenkanäle bilden. Viele Kanäle sind **heteropentamer**, also aus 5 Glykoprotein-Untereinheiten aufgebaut (• Abb. 1.72). Beispielsweise enthält der nicotinsche Acetylcholin-Rezeptor des Skelettmuskels 4 verschiedene Untereinheiten (eine β-, γ-, δ- und zwei α-Untereinheiten). Er hat eine trichterförmige Struktur, wobei sich der Trichter von der Außenseite zur Membran hin verengt. Jede Untereinheit besteht aus 4 Transmembranhelices (TM1 bis TM4), die so in der Zellmembran verankert sind, dass sie in ihrem Zentrum eine ringförmige Kanalpore durch die Zellmembran bilden. Die Innenwandung der Ionenpore wird jeweils von den amphiphilen TM2-Helices der 5 Untereinheiten gebildet. An der engsten Stelle des Ionenkanals verfügen die TM2-Helices über **hydrophobe Aminosäuren** wie Valin und Leucin, die im **geschlossenen Zustand** den Durchtritt von Ionen verhindern. Für hydratisierte

Ionen mit ihren sperrigen Hydrathüllen ist die verbleibende Öffnung zu eng. Im Gegensatz zum spannungsgesteuerten K⁺-Kanal liegen keine hydrophilen Abschnitte vor. Die Ionen können zum Passieren nicht einfach ihre Hydrathülle ablegen.

Funktion

Kontrolliert wird der Öffnungszustand dieser Kanäle durch Rezeptorproteine, die sensitiv für Liganden sind und durch diese gesteuert werden. Der Rezeptor ist ein integraler Bestandteil des Ionenkanals und befindet sich auf einer seiner Untereinheiten. Im Ruhezustand ist der Ionenkanal geschlossen. Bindet ein Ligand an der extrazellulären Bindestelle, erfolgt eine Konformationsänderung, welche die 5 TM2-Helices zu einer Drehung veranlasst. Dadurch werden die hydrophoben Aminosäuren aus dem Zentrum entfernt, das Innere der Pore erweitert und mit **hydrophilen Aminosäuren** ausgekleidet. Im **offenen Zustand** ist die Innenseite des Kanals somit polar und erlaubt den raschen Einstrom von Ionen mit ihrer Hydrathülle. Treibende Kraft für den Ionendurchtritt ist der **elektrochemische Gradient**, der sich zusammensetzt aus dem Konzentrationsgradienten – unterschiedliche Ionenkonzentrationen außer- und innerhalb der Zelle – als **chemische Triebkraft** sowie dem Membranpotenzial der elektrischen Potentialdifferenz zwischen der Außen- und Innenseite der Zellmembran als **elektrische Triebkraft**. Oft wird dabei zumindest teilweise die Hydrathülle der Ionen abgestreift. Der spezifische Ionendurchtritt wird als Signal registriert und weiterverarbeitet. Um das Signal zu beenden, zeigen viele ligandengesteuerte Ionenkanäle das Phänomen der Desensitivierung. Sie ändern erneut die Konformation, sodass trotz Stimulation durch einen Neurotransmitter Ionen nicht mehr durchtreten können. Zugleich dient der Mechanismus als Schutz vor einem übermäßig langen Öffnen des Kanals.

Die Funktionsweise des Ionenkanals erklärt, warum eine relativ geringe Anzahl von Neurotransmitter-Molekülen, die aus einem Neuron freigesetzt wird, in der Targetzelle dennoch eine beachtliche Wirkung erzielen kann. Durch Öffnen der Ionenkanäle werden für jedes beteiligte Neurotransmitter-Molekül mehrere Tausend Ionen mobilisiert. Die **Antwort** erfolgt extrem schnell und ist eine Sache von **Millisekunden**. Deswegen sind bei der Transmission an Synapsen üblicherweise Ionenkanäle involviert.

Die Ionenselektivität dieser Kanäle ist unterschiedlich. So gibt es **Kationenkanäle** für Na⁺-, K⁺- oder Ca²⁺-Ionen, aber auch **Anionenkanäle** für Cl⁻. Die Ionenselektivität der einzelnen Ionenkanäle hängt davon ab, durch welche Aminosäuren diese ausgekleidet sind.

Beispiele für Kationenkanäle:

- nicotinscher Acetylcholin-Rezeptor,

- Serotonin-5-HT₃-Rezeptor,
- ionotroper Glutamat-Rezeptor.

Anionenkanäle (Cl⁻-Kanäle):

- GABA_A-Rezeptor,
- Glycin-Rezeptor.

Das Öffnen der ligandengesteuerten Kationenkanäle resultiert in einer Depolarisation, während das Öffnen der Anionenkanäle meist zu einer Hyperpolarisation führt. Dies erklärt die erregende Wirkung der Kationenkanäle und die hemmende Wirkung der Anionenkanäle.

Spannungsgesteuerte Ionenkanäle

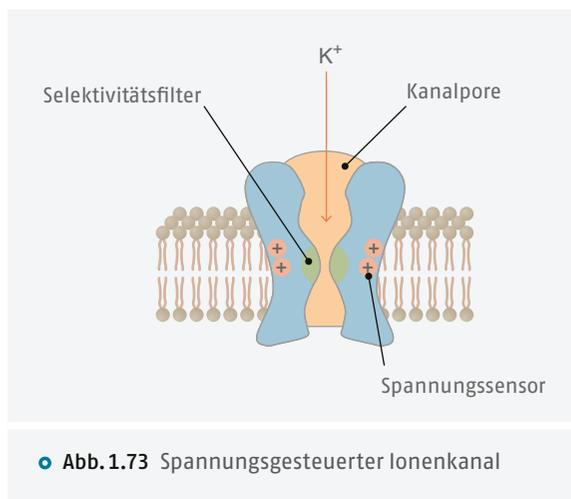
Unter den Ionenkanälen gibt es auch solche, die nicht durch einen Liganden kontrolliert werden, sondern vom Membranpotenzial der Zelle abhängig sind. Diese Superfamilie der **spannungsgesteuerten Ionenkanäle**, die beim Entstehen des Aktionspotenzials eine wesentliche Rolle spielen, umfasst u. a. die spannungsgesteuerten Na⁺-, K⁺- und Ca²⁺-Kanäle.

Der Aufbau dieser Membranproteine, die gewebespezifisch aus verschiedenen Untereinheiten zusammengesetzt sind, erfolgt jeweils nach ähnlichen Strukturprinzipien. Statt einer Bindestelle für einen Liganden benötigen spannungsgesteuerte Ionenkanäle entsprechend einen **Spannungssensor** (Abb. 1.73). Dieser befindet sich in der Lipidmembran und besteht aus einer Transmembranhelix, die aus positiv geladenen Arginin- und Lysinresten aufgebaut ist. Ändert sich die Membranspannung, kommt es im Kanalprotein zu einer Kaskade von Konformationsänderungen und zum Öffnen der Kanalpore, wodurch der Ioneneinstrom ermöglicht wird. Bei **Depolarisation** der Membranspannung bewegt sich der Spannungssensor in Richtung des Extrazellulärraums, bei **Repolarisation** in Richtung des Intrazellulärraums, sodass der geöffnete Kanal wieder geschlossen oder deaktiviert werden kann.

Hydrathülle und Hydratation

Ionen sind in wässriger Lösung von einer Hydrathülle umgeben. Man bezeichnet dies als Hydratation. Während innerhalb einer Gruppe des Periodensystems der Ionenradius mit steigender Ordnungszahl zunimmt (Tab. 1.5), zeigen die hydratisierten Ionen ein gegenläufiges Verhalten. Bei größeren Ionen wird die positive Kernladung durch die neu dazukommenden Schalen stärker abgeschirmt, sodass sie Wassermoleküle weniger stark anziehen und eine kleinere Hydrathülle besitzen.

Die meisten Kationen haben gewöhnlich 6–8 Moleküle Wasser angelagert. Dabei wenden sich die O-Atome des Wassers mit ihrer negativen Partialladung dem Kation zu. Das Li⁺-Ion verfügt aufgrund



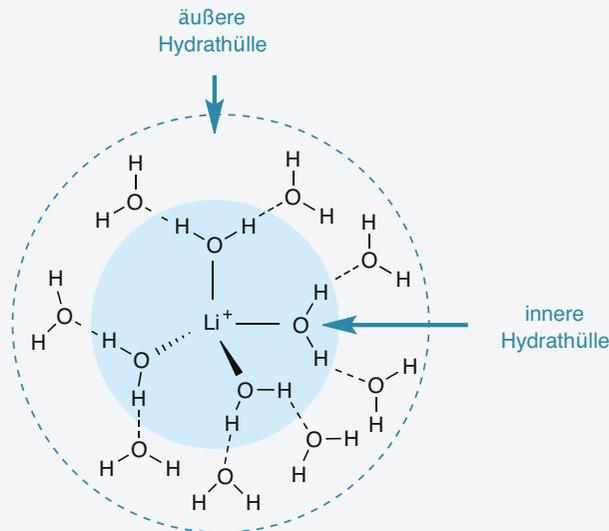
● Abb. 1.73 Spannungsgesteuerter Ionenkanal

1

seiner Stellung in der zweiten Periode lediglich über 4 Außenorbitale, ist sp³-hybridisiert und koordiniert bevorzugt 4 Moleküle Wasser. Die **innere Hydrathülle** umfasst ein [Li(H₂O)₄]⁺-Ion, das als tetraedrischer Aqua-Komplex vorliegt (Abb. 1.74). Außerdem existiert eine **äußere Hydrathülle**, da über H-Brücken zusätzliche Wassermoleküle gebunden werden. Dieses [Li(H₂O)₁₂]⁺-Ion kann seinerseits noch weitere Wassermoleküle über H-Brücken anlagern, wodurch der Ionenradius des kleinen Li⁺-Ions im hydratisierten Zustand auf fast das Sechsfache ansteigt. Damit ist er größer als der Ionenradius des nicht hydratisierten sowie des hydratisierten K⁺-Ions (Tab. 1.5).

Die inneren Hydrathüllen sind bei den Aqua-Komplexen der sp³d²-hybridisierten Zentralionen wie [Na(H₂O)₆]⁺ und [Mg(H₂O)₆]²⁺ oktaedrisch aufgebaut. Dazu kommen dann noch die äußeren Hydrathüllen. Dagegen sind die 8-fach koordinierten [K(H₂O)₈]⁺- und [Ca(H₂O)₈]²⁺-Ionen quadratisch-antiprismatisch konfiguriert (Abb. 1.75). Neben dem s- und den 3 p-Orbitalen werden zusätzlich 4 d-Orbitale benötigt, sodass in diesem Fall eine sp³d⁴-Hybridisierung vorliegt. Nicht nur der deutlich größere Hydratationsradius, sondern auch die unterschiedliche räumliche Anordnung der koordinierten Wassermoleküle sind ausschlaggebend dafür, dass die kleineren Na⁺-Ionen nicht durch den K⁺-Kanal passen oder die kleineren Mg²⁺-Ionen nicht einfach durch den Kanal des größeren Ca²⁺-Ions schlüpfen, sondern eine antagonistische Wirkung zeigen.

Anionen sind ebenfalls von Wassermolekülen umgeben, wobei in diesem Fall die H-Atome mit ihrer positiven Partialladung dem Anion zugewandt sind.



● Abb. 1.74 Innere und äußere Hydrathülle des Li^+ -Ions

Im Vergleich zu den ligandengesteuerten Ionenkanälen sind die spannungsgesteuerten viel selektiver für einzelne Ionen. Doch wie kann der Kanal die gewünschte Selektivität erzielen, beispielsweise für Ionen aus der vierten Periode wie K^+ oder Ca^{2+} , die im Vergleich zu anderen Ionen einen relativ großen Ionenradius (▣ Tab. 1.5) aufweisen? Wieso können K^+ -Ionen den K^+ -Kanal passieren, nicht jedoch Na^+ -Ionen, die ja deutlich kleiner sind? Die Beantwortung dieser Frage wurde mit dem Nobelpreis für Chemie belohnt (Roderick MacKinnon, Peter Agre, 2003).

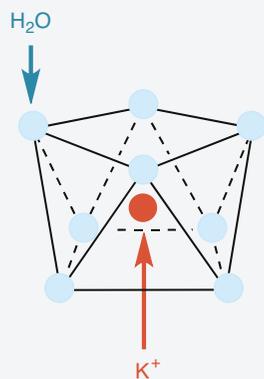
Unter physiologischen Verhältnissen liegen Ionen hydratisiert vor, wodurch sich die Größenverhältnisse umkehren, da die kleineren Ionen stärker hydratisiert sind und den größeren Hydratationsradius aufweisen (▣ Tab. 1.5). Anders als bei den ligandengesteuerten Ionenkanälen müssen Ionen vor dem Durchtritt durch den spannungsgesteuerten Kanal ihre **Hydrathülle** abstreifen. Dieser Vorgang erfolgt an der engsten Stelle der Kanalpore, die nahe am extrazellulären Eingang liegt. Hier befindet sich der **Selektivitätsfilter**, dem die Aufgabe zukommt, nur einem bestimmten Ion den Durchgang zu gewähren. Die Pore ist so klein, dass Ionen in hydratisierter Form nicht passieren können. Sie trennen sich aber nur ungern von ihrer Hydrathülle, da die hydratisierte Form für das Ion einen thermodynamisch günstigen Zustand bedingt. Bei K^+ -Ionen kann der Verlust der Hydrathülle durch das Binden an das Kanalprotein kompensiert werden. Die Geometrie und Abstandsverhältnisse im Selektivitätsfilter des K^+ -Kanals sind nämlich mit denen der quadratisch-antiprismatisch konfigurierten Hydrathülle des K^+ -Ions

(● Abb. 1.75) vergleichbar. Die Wand des Selektivitätsfilters wird durch die Aminosäuresequenz Glycin–Tyrosin–Glycin–Valin ausgekleidet. Die 4 Kanaluntereinheiten des K^+ -Kanals binden mit den beiden Carbonyl-O-Atomen ihres Tyrosin- und inneren Glycinrests koordinativ an das K^+ -Ion (● Abb. 1.76). Dabei bilden sie eine Ringstruktur, die perfekt die Anordnung der 8 Wassermoleküle in der Hydrathülle des $[\text{K}(\text{H}_2\text{O})_8]^+$ ersetzt. Der durch die Koordination des K^+ -Ions gewonnene Energiebetrag ist größer als der, welcher für die Dehydratisierung aufzuwenden ist. Ein größeres Ion passt hingegen nicht in diese **quadratisch-antiprismatische Geometrie** des Selektivitätsfilters und kann daher nicht passieren. Ist das Ion indessen zu klein, ist die Energiebilanz nach der Dehydratisierung nicht ausgeglichen, da der Selektivitätsfilter die tetraedrisch oder oktaedrisch konfigurierten Hydrathüllen der kleineren Li^+ - bzw. Na^+ -Ionen nicht imitieren kann. Der Abstand zu den Carbonyl-O-Atomen ist im Vergleich zu den O-Atomen der Hydrathülle zu groß und stimmt nicht mit der Geometrie der Aqua-Komplexe überein, sodass diese Ionen trotz gleicher Ionenladung ebenfalls nicht passieren können.

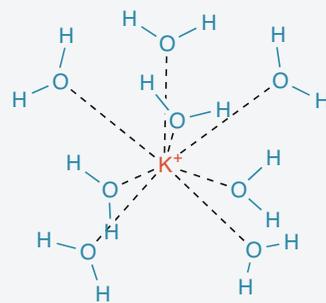
Spannungsabhängige Ionenkanäle haben essenzielle Bedeutung in Nerven- und Herzmuskelzellen. Werden diese durch ein Aktionspotenzial erregt, ändert sich für die einzelnen Ionen die Membranpermeabilität. Durch Depolarisation der Membran öffnen sich die spannungsgesteuerten Na^+ -Kanäle und es kommt zum schnellen Einstrom von Na^+ -Ionen. Dadurch wird das Membranpotenzial lokal positiv. Die spannungsgesteuerten K^+ -Kanäle öffnen sich und lassen – allerdings

Tab.1.5 Ionenradien und Hydratationsradien ausgewählter Kationen

Kation	Ionenradius (pm)	Hydratationsradius (pm)	Kation	Ionenradius (pm)	Hydratationsradius (pm)
Li ⁺	60	340			
Na ⁺	95	276	Mg ²⁺	65	590
K ⁺	133	232	Ca ²⁺	94	234



quadratisches Antiprisma



Kaliumion mit Hydrathülle

Abb.1.75 Quadratisches Antiprisma sowie quadratisch-antiprismatisch angeordnetes Octaqua-Kaliumion

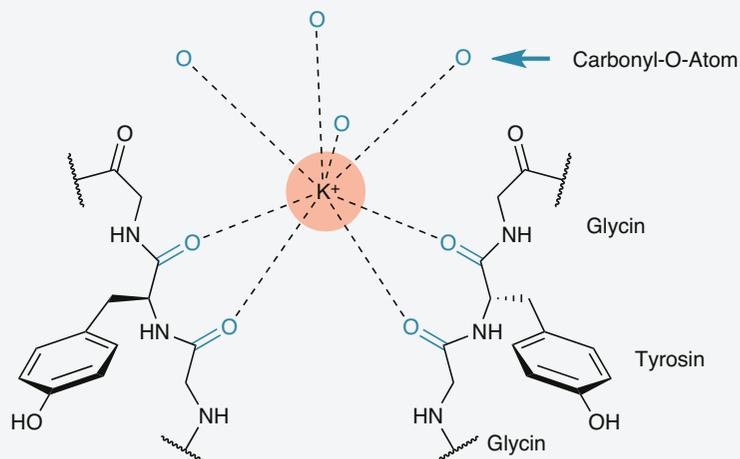


Abb.1.76 Selektivitätsfilter des K⁺-Kanals mit quadratisch-antiprismatischer Geometrie. Dargestellt sind nur 2 Untereinheiten mit der jeweiligen Aminosäuresequenz Glycin-Tyrosin-Glycin und 4 Koordinationsstellen für das K⁺-Ion, das durch die 4 Carbonyl-O-Atome der beiden weiteren Untereinheiten insgesamt 8-fach koordiniert ist.

etwas langsamer – K^+ -Ionen aus der Zelle ausströmen, wodurch das Membranpotenzial wieder in Richtung Ruhepotenzial zurückkehrt (Repolarisation). Die Erregung von Na^+ -Kanälen lässt sich beispielsweise durch Antiepileptika wie **Carbamazepin**, der epitheliale Na^+ -Kanal durch Lokalanästhetika wie **Lidocain** oder durch das Diuretikum **Amilorid** blockieren. Durch Blockade der K^+ -Kanäle verlängern Klasse-III-Antiarrhythmika wie **Sotalol** das Aktionspotenzial. Auch Ca^{2+} -Ionen können über Ca^{2+} -Kanäle die Zellen erregen. Verringern lässt sich der Ca^{2+} -Einstrom durch Ca^{2+} -Kanalblocker (L-Typ) wie **Nifedipin**.

Kinase-Rezeptoren

Kinase-Rezeptoren sind dadurch gekennzeichnet, dass sie Enzyme direkt aktivieren und kein G-Protein erfordern. Sie bestehen aus einer extrazellulären Liganden-Bindestelle, einer einzelnen Transmembrandomäne und einer zytosolischen Kinase-Domäne. Die Kinase-Rezeptoren lassen sich unterteilen in die Familien der

- Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität,
- Rezeptoren mit Serin-/Threoninkinase-Aktivität.

Bindet ein Ligand, führt dies in beiden Fällen zur Aktivierung der Kinase. Das Signal wird durch Autophosphorylierung des Rezeptors weitergegeben. Alternativ können auch die Hydroxygruppen der entsprechenden Aminosäuren von Rezeptor-assoziierten Proteinen phosphoryliert werden. Für das Bereitstellen der Phosphorylgruppe wird ATP benötigt.

Kinase-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle als Targets von Arzneistoffen in der Tumorthherapie und werden in ► Kap. 13.6 ausführlich besprochen.

Intrazelluläre Rezeptoren

Nicht alle Rezeptoren sind in der Zellmembran lokalisiert. Einige befinden sich im Innern der Zelle, im Zytosol oder im Zellkern, und werden daher als **intrazelluläre Rezeptoren** oder **nukleäre Rezeptoren** (Kernrezeptoren) bezeichnet. Da sie besondere Bedeutung für die Genregulation haben und direkt an die DNA binden, bezeichnet man sie auch als ligandenaktivierte **Transkriptionsfaktoren**. Die chemischen Botenstoffe dieser Rezeptoren sind typischerweise Hormone und umfassen

- Steroidhormone wie Glucocorticoide, Aldosteron, Estrogene, Progesteron und Testosteron,
- Schilddrüsenhormone,
- Retinsäuren und Vitamin D.

Ferner zählen auch die Fibrate als Liganden der PPAR α -(*peroxisome proliferator-activated receptor*-)Familie dazu. Um die intrazellulären Rezeptoren zu erreichen, müssen diese Botenstoffe die Zellmembran passieren. Damit dies durch einfache oder erleichterte Diffusion

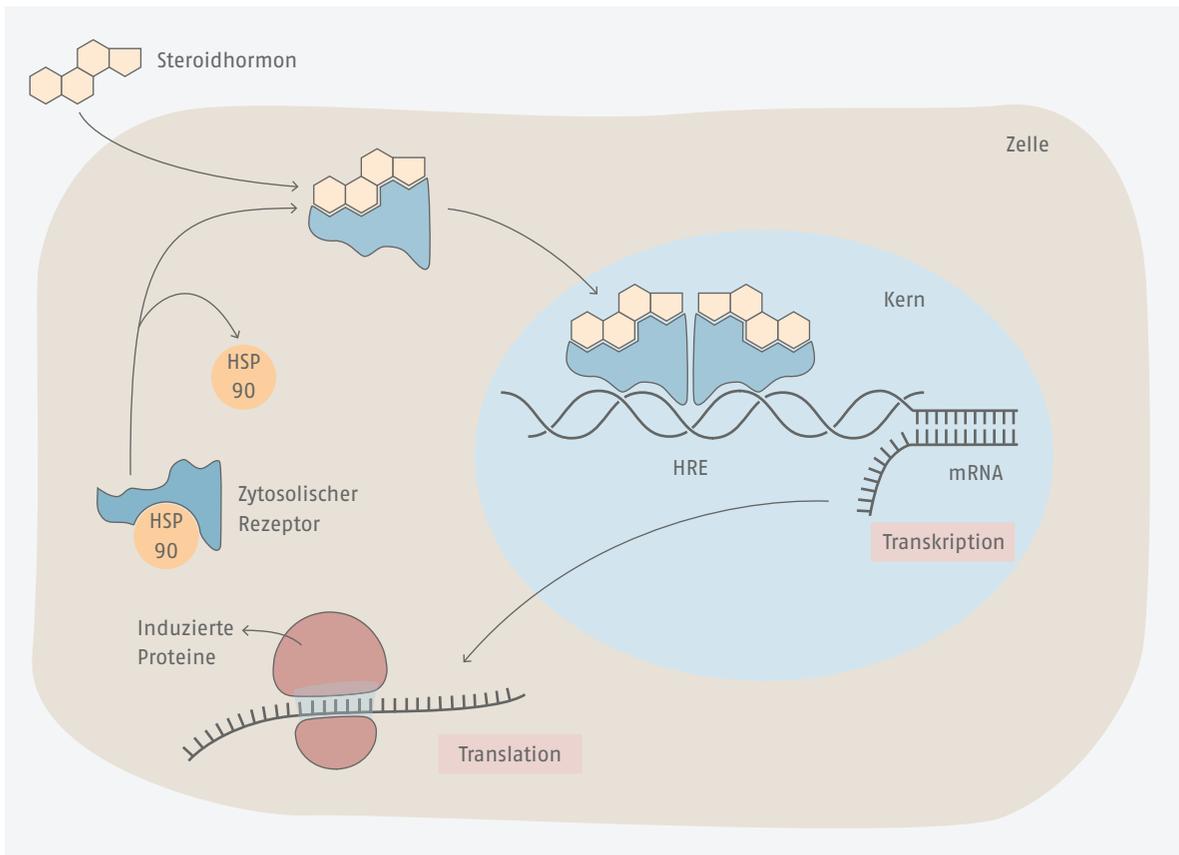
geschehen kann, sind ausreichend hydrophobe Eigenschaften erforderlich.

Im Vergleich zu den membranständigen Rezeptoren benötigt die **biologische Antwort** nach Aktivierung der intrazellulären Rezeptoren relativ viel Zeit und dauert **Stunden bis Tage**.

Intrazelluläre Rezeptoren sind nach ähnlichen Strukturprinzipien aufgebaut und umfassen

- am N-Terminus die Transaktivierungsdomäne, eine variable Region, die für die Regulation der Genexpression essenziell ist,
- eine DNA-Bindungsdomäne,
- eine Liganden-Bindestelle für niedermolekulare Botenstoffe am C-Terminus.

Die Liganden-Bindestellen weisen bei den einzelnen Vertretern der Rezeptorfamilien sehr unterschiedliche Aminosäuresequenzen auf und sind spezifisch für die verschiedenen Hormone. Wird nun ein Hormon von seinem Rezeptor an der Liganden-Bindestelle gebunden, erfolgt eine Konformationsänderung und Dimerisierung des Rezeptors. Der Aktivierungsmechanismus der intrazellulären Rezeptoren unterscheidet die Gruppe der Steroidhormonrezeptoren, die als **Homodimer** an die DNA binden, von der Gruppe von Rezeptoren, die mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) ein **Heterodimer** bilden. Steroidhormon-Rezeptoren liegen in der nichtstimulierten Zelle als Monomere im Zytosol vor (◉ Abb. 1.77). Dort sind sie an Hitzeschockproteine (Hsp90 mit einer Molekülmasse von 90 kDa) gebunden, um die DNA-Bindungsdomäne zu blockieren und den inaktiven Zustand zu stabilisieren. Diese dissoziieren ab, wenn das Hormon an den Rezeptor bindet. Der Hormon-Rezeptor-Komplex wandert nun in dimerer Form in den Zellkern ein, was **Translokation** genannt wird. Dort bindet er über seine Zinkfinger-Motive (s. u.) an spezifische Nukleotidsequenzen der DNA, die in der Promotorregion des Zielgens lokalisiert sind. Man bezeichnet sie als **Hormon-Response-Elemente** (HRE), z. B. Glucorticoid-Response-Element (GCE). Die einzelnen Response-Elemente, die ein bestimmter Rezeptor erkennt, sind ähnlich, unterscheiden sich aber bei den jeweiligen Steroidhormonen in ihrer Sequenz. Es liegen palindromische Sequenzen von jeweils 6 Basenpaaren vor. Auf beiden komplementären Strängen im Bereich dieser Sequenzen findet sich also in 5'→3'-Richtung gelesen dieselbe Basenreihenfolge. Jedes Monomer des dimeren Hormon-Rezeptor-Komplexes erkennt eine Sechsersequenz. Die Interaktion mit den DNA-Basen erfolgt über die **DNA-Bindungsdomäne**. Sie enthält ein Motiv aus 2 Helices mit jeweils 4 benachbarten Cysteinresten, die koordinativ an ein Zn^{2+} -Ion binden und einen tetraedrischen Komplex bilden. Wegen der fingerförmigen Struktur bezeichnet man das Motiv als Zink-



• Abb. 1.77 Aktivierung eines intrazellulären Rezeptors durch ein Steroidhormon

finger. Mithilfe von 2 Zinkfingern lagert sich die DNA-Bindungsdomäne in die große Furche der DNA ein und greift eine Sechser-Sequenz der DNA-Basen ab. Nach Andocken von Koaktivatoren wird die RNA-Polymerase aktiviert und die Transkription gestartet. Es entsteht mehr mRNA, und die darin als Basensequenz gespeicherte genetische Information wird an den Ribosomen durch Translation in die Aminosäuresequenz des neuen Proteins übersetzt.

Agonisten und Antagonisten

Wie weiter vorn gezeigt wurde, werden die meisten Rezeptoren durch bestimmte chemische Botenstoffe aktiviert. Das interzelluläre und intrazelluläre Kommunikationssystem muss entsprechend reibungslos ineinandergreifen, damit Funktionen und Leistungen der Zelle nicht beeinträchtigt werden. Kommt es im zellulären Regulationsprozess und in der Signalverarbeitung zu Störungen, kann dies verschiedene Erkrankungen zur Folge haben wie Bluthochdruck, Muskelschwäche, Depression oder Schilddrüsenüberfunktion, nur um einige zu nennen.

Werden beispielsweise zu hohe Konzentrationen an chemischen Botenstoffen freigesetzt, würde der überstimulierte Signalweg die Zielzelle zu einer übersteigerten Rezeptorantwort veranlassen. Werden umgekehrt Botenstoffe in unzureichendem Ausmaß produziert, verringern sich die Aktivitäten der zellulären Signaltransduktionswege oder kommen zum Erliegen, sodass die Zelle nicht mehr wie gewünscht arbeitet. An dieser Stelle spielt das Verhalten des Arzneistoffs am Rezeptor eine entscheidende Rolle. Einerseits kann er als Ersatz für den chemischen Botenstoff fungieren und dessen physiologische Aufgabe übernehmen. Andererseits kann er ihn auch davon abhalten, seine Information weiterzutragen, indem er den Rezeptor blockiert. In beiden Fällen muss der Arzneistoff ausreichend hohe Affinität zum Rezeptor aufweisen. Der Rezeptor liegt in einem thermodynamischen **Gleichgewicht zwischen der inaktiven und aktiven Konformation** vor, das meist weitgehend auf der inaktiven Seite liegt. Oft verfügen Rezeptoren auch in Abwesenheit eines Liganden über eine gewisse Grundaktivität, man bezeichnet sie als **konstitutiv aktiv**. Für das Verhalten eines Arzneistoffs am Rezeptor trifft man folgende Unterscheidung.

- Ein **Agonist** bindet wie der physiologische Botenstoff an den Rezeptor und aktiviert ihn, d. h., er stabilisiert die Konformation des aktiven Zustands. Ein Agonist besitzt sowohl **Affinität** als auch **intrinsische Aktivität**.
- Ein **Antagonist** bindet an den Rezeptor, aktiviert ihn aber nicht, d. h., er ändert nicht das Konformationsgleichgewicht. Demnach verhindert er die physiologische Wirkung des Botenstoffs. Ein Antagonist besitzt Affinität, aber **keine intrinsische Aktivität**.
- Ein **inverser Agonist** stabilisiert die inaktive Konformation des Rezeptors und blockiert dadurch seine Funktion vollständig. Er wirkt wie ein Antagonist.

Manche Arzneistoffe verhalten sich am Rezeptor weder als reine Agonisten noch als reine Antagonisten. Ihre Wirkung ist geringer als die eines vollen Agonisten. Entsprechend bezeichnet man sie als **partielle Agonisten**.



Definition

Die **Affinität** eines Arzneistoffs ist ein Maß für sein Bestreben, mit dem Rezeptor eine Bindung einzugehen und bezieht sich auf die Bindungsstärke. Je höher seine Bindungsaffinität, desto mehr Arzneistoff ist am Rezeptor gebunden.

Die **intrinsische Aktivität** bezeichnet die Fähigkeit eines Arzneistoffs, nach Binden an den Rezeptor eine biologische Wirkung hervorzurufen. Sie bezieht sich auf die Größe der Maximalwirkung.

Die **Wirkstärke (Potenz)** bezieht sich auf die Konzentration eines Arzneistoffs, die erforderlich ist, um eine definierte biologische Wirkung auszulösen. Je geringer die erforderliche Konzentration, desto potenter ist der Arzneistoff.

Um als Agonist am Rezeptor zu fungieren, sollte ein potenzieller Arzneistoff der Struktur des physiologischen Botenstoffs ähneln. Sind die relevanten Aminosäuren der Rezeptor-Bindestelle für die Interaktion mit den funktionellen Gruppen des Botenstoffs und ihre Positionen bekannt, sind an das Design eines Agonisten folgende Anforderungen zu stellen.

- Der Arzneistoff muss die geeigneten funktionellen Gruppen besitzen.
- Die funktionellen Gruppen müssen im Molekül die korrekte Position einnehmen.
- Er muss von seiner Größe in die Bindestelle des Rezeptors passen.

Physiologischer Botenstoff

Vom **Estrogenrezeptor** gibt es die beiden Subtypen ER α und ER β . Der physiologische Ligand ist das Steroidhormon **Estradiol**. Dessen Interaktion mit der Liganden-

Bindestelle des Estrogenrezeptors (ER α) erfolgt über H-Brücken der alkoholischen Gruppe zum Imidazolring des His524 und der phenolischen Gruppe zum Glu353 sowie zur Guanidiniumgruppe von Arg394 (◉ Abb. 1.78). Hierbei ist ein Wassermolekül beteiligt. Neben diesen 3 H-Brückenbindungen geht das hydrophobe Kohlenwasserstoffskelett des Steroids hydrophobe Wechselwirkungen mit anderen Bereichen des Rezeptors ein, wobei insbesondere Leucin-Reste involviert sind. Die hydrophobe Bindestasche des Rezeptors ist relativ geräumig, mit Ausnahme des Bereichs, in dem der Phenolring bindet, sodass dieser die Orientierung der anderen Molekülbereiche festlegt.

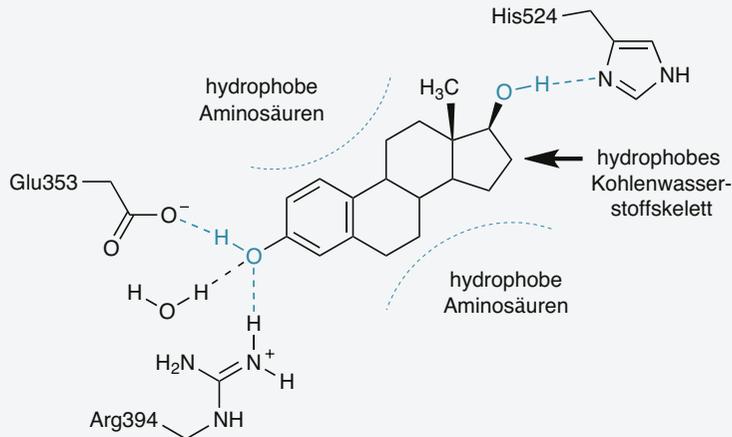
Bindet Estradiol an den Rezeptor, erfolgt eine Konformationsänderung und eine Helix (H12) des Rezeptors legt sich wie ein Deckel auf den Eingangsbereich der Bindestasche (◉ Abb. 1.79). Zum einen wird dadurch Estradiol an der Bindestelle festgehalten, gleichzeitig aber auch ein hydrophober Bereich freigelegt, der als Aktivierungsfunktion-2 (AF-2) bezeichnet wird und als Erkennungsstelle des Koaktivators fungiert. Nun kommt es zur Dimerisierung des Rezeptors und zu den weiteren Aktivierungsschritten.

Agonist

Ein Agonist muss in gleicher Weise wie Estradiol an den Rezeptor binden, um einen identischen Verschluss der Bindestasche durch die Helix auszulösen. Dazu ist ein zu Estradiol vergleichbarer Strukturaufbau erforderlich. Insbesondere sollten die für die H-Brückenbindung relevanten Hydroxygruppen einen vergleichbaren Abstand aufweisen. Diese Voraussetzungen werden von **Diethylstilbestrol** (◉ Abb. 1.80) erfüllt. Die Substanz wurde ursprünglich als Hormonersatzpräparat bei menopausalen Beschwerden eingeführt, wegen karzinogener Wirkung in den 1970er Jahren aber vom Markt genommen. In den 1990er Jahren wurden Patienten mit fortgeschrittenem Brust- und Prostatakrebs mit Diethylstilbestrol behandelt. Diethylstilbestrol bindet als nicht-steroidaler Agonist analog zu Estradiol an den Rezeptor, auch wenn der Abstand der beiden Hydroxygruppen um 1,2 Å größer ausfällt als bei Estradiol. Unter Beteiligung der beiden Ethylgruppen geht Diethylstilbestrol zusätzliche hydrophobe Wechselwirkungen mit dem Rezeptor ein und besitzt im Vergleich zu Estradiol eine 3–5-fach höhere Bindungsaffinität.

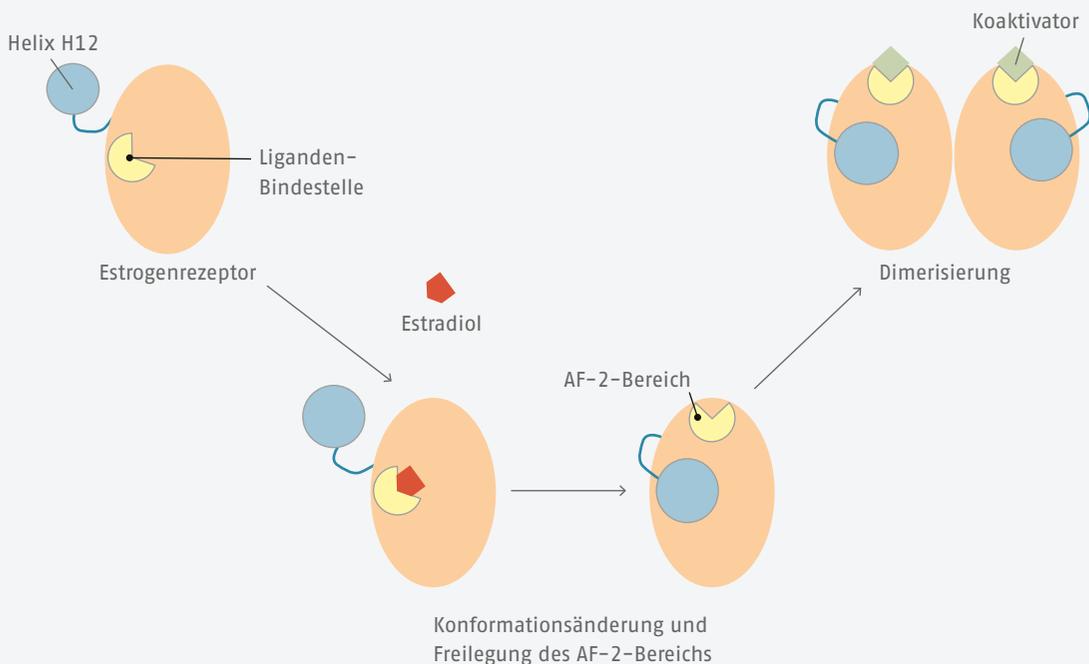
Antagonist

Für das Design von Antagonisten gibt es verschiedene Strategien. Beispielsweise kann ein Antagonist die korrekte Passform für die Bindestelle aufweisen, darf aber keine Konformationsänderung auslösen oder muss die Struktur der Bindestelle derart verzerren, dass keine Aktivierung stattfinden kann. Meist sind Antagonisten etwas größer als Agonisten und können



• Abb. 1.78 Bindungsinteraktionen von Estradiol mit dem Estrogenrezeptor

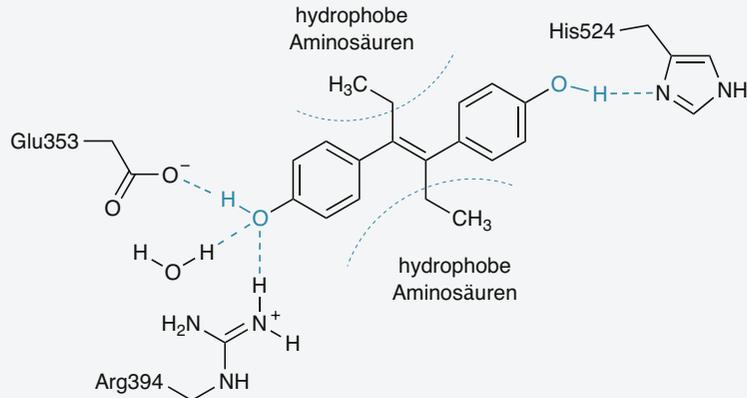
1



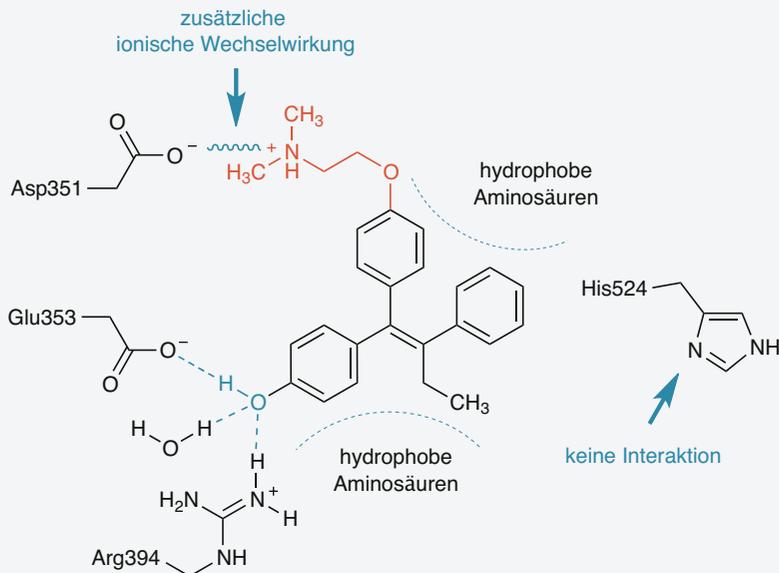
• Abb. 1.79 Aktivierung des Estrogenrezeptors durch Estradiol

noch mit weiteren Aminosäureresten an der Binde-
stelle des physiologischen Botenstoffs interagieren, oft
auch mit Aminosäureresten von Nachbarregionen.
Tamoxifen dient zur Therapie des hormonabhängigen
Mammakarzinoms und gehört zur Gruppe der selektiven
Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERM). Während
Tamoxifen auf Estrogenrezeptoren im Uterusge-
webe agonistische Effekte zeigt (► Kap. 13.8.1), wirkt
es im Brustgewebe am Estrogenrezeptor (ER α) als

Antagonist, worauf die antiestrogene Wirkung in der
Tumorthherapie beruht. Verantwortlich für die hohe
Bindungsaffinität ist der aktive Metabolit **4-Hydro-
xytamoxifen**. Dieser bindet wie Estradiol H-Brücken
zu Glu353 und Arg394, nicht jedoch zu His524, da die
entsprechende Hydroxygruppe fehlt. Das Kohlen-
stoffgrundgerüst entspricht ebenfalls dem hydro-
phoben Charakter von Estradiol. Warum wirkt die
Substanz dann antagonistisch? Entscheidend ist die



• Abb. 1.80 Bindungsinteraktionen zwischen Diethylstilbestrol und dem Estrogenrezeptor



• Abb. 1.81 Bindungsinteraktionen zwischen dem protonierten 4-Hydroxytamoxifen und dem Estrogenrezeptor

basische Seitenkette von 4-Hydroxytamoxifen. Die Dimethylaminogruppe liegt protoniert vor und kann mit dem Asp351 eine ionische Wechselwirkung eingehen (•Abb.1.81), die bei Estradiol nicht möglich ist. Durch diese Interaktion ragt die Seitenkette des Moleküls aus der Bindetasche heraus und die Helix H12 ist nicht mehr in der Lage, sich wie ein Deckel auf die Bindetasche zu legen. Als Resultat bleibt die Aktivierungsfunktion AF-2 und damit die Erkennungsstelle für den Koaktivator verschlossen, wodurch die Dimerisierung des Rezeptors und die weiteren Aktivierungsschritte unterbleiben.

1.2.4 Transporter

Die größte Barriere, die essenzielle Synthesebausteine wie Aminosäuren, Zucker oder Nucleinbasen auf ihrem Weg in die Zelle überwinden müssen, ist die Zellmembran. Um den gezielten Transport dieser polaren Moleküle, die ohne Hilfe die hydrophobe Zellmembran nicht passieren können, zu ermöglichen, liegen in der Zellmembran spezielle Moleküle vor, die als Schleuser funktionieren. Gegenüber Ionenkanälen, die als Kanalpore den passiven Transport entlang eines Konzentrationsgradienten vermitteln, verfügen diese als **Transporter**

bezeichneten Proteine z. T. über spezielle Mechanismen, womit sie die von der Zelle benötigten Substanzen auch entgegen ihrer Gradienten transportieren können. Die Transporter besitzen eine Bindestelle, mit deren Hilfe sie ein spezifisches Gastmolekül für den Transport erkennen und binden. Bietet man ihnen anstelle der physiologischen „Fahrgäste“ einen strukturverwandten Arzneistoff an, kann man die Transporter austricksen. Wenn der Arzneistoff stark genug an das Protein bindet, wird der normale Transport außer Kraft gesetzt.

Von besonderer Bedeutung sind **Transporter für Neurotransmitter** wie Noradrenalin und Serotonin, die für die ökonomische Rückführung dieser Botenstoffe aus dem synaptischen Spalt zurück in das präsynaptische Neuron sorgen. Mit Antidepressiva wie **Amitriptylin** oder **Citalopram** (► Kap. 7.16.2) lassen sich entsprechende Transporter blockieren, die zur **Superfamilie der Solute-Carrier-Transporter** (SLC, ► Kap. 2.4.3, ► Kap. 2.7) gehören. Beispiele sind SERT (Serotonin-Rückaufnahme-Transporter, SLC6A4) oder NET (Norepinephrin-Transporter, SLC6A2).

Ein Transporter für Sterole sorgt im Dünndarm für die Cholesterolaufnahme aus der Nahrung und lässt sich durch den lipidsenkenden Arzneistoff **Ezetimib** (► Kap. 9.6.2) inaktivieren.

Erfolgt der Transport gegen einen Konzentrationsgradienten, muss dazu Energie aufgewandt werden, beispielsweise durch Hydrolyse von ATP. Der ATP-getriebene Transport durch **Ionenpumpen** ist besonders wichtig für die Aufrechterhaltung der Ionengradienten von Na^+ , K^+ , Ca^{2+} und H^+ . Während die Konzentration von Na^+ (10 mmol/L) im Zellinnern niedrig und die von K^+ (155 mmol/L) hoch ist, sind umgekehrt die extrazellulären Konzentrationen von Na^+ (145 mmol/L) hoch und von K^+ (4 mmol/L) niedrig. Der für die Aufrechterhaltung des Konzentrationsgradienten verantwortliche Transporter ist die **Na^+/K^+ -ATPase**, der unter Verbrauch von einem Molekül ATP 3 Na^+ -Ionen (drei positive Ladungen) nach außen und nur 2 K^+ -Ionen (zwei positive Ladungen) nach innen befördert und damit direkt zum Membranpotenzial beiträgt. Wird der Transport durch Herzglykoside wie **Digitoxin** (► Kap. 9.3.1) gehemmt, erhöht sich die intrazelluläre Na^+ -Konzentration, wodurch dem **$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher** SLC8A13 das für den Transport von Ca^{2+} notwendige Konzentrationsgefälle fehlt. Das erhöhte Angebot an Ca^{2+} steigert die Kontraktionskraft. In der Ulkustherapie blockiert man durch Protonenpumpen-Inhibitoren wie **Pantoprazol** die **H^+/K^+ -ATPase** (► Kap. 10.1.3). Schleifendiuretika wie **Furosemid** (► Kap. 9.2.3) hemmen die Wiederaufnahme von Na^+ ins Blut, indem sie den dafür zuständigen Kotransporter, den **$\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -Symporter** (SLC12A1) blockieren. Diuretika wie **Hydrochlorothiazid** hemmen den **Na^+/Cl^- -Symporter** SLC12A3. Ebenfalls ein

Kotransporter, der Glucose im Symport mit Na^+ transportiert und nach seiner englischen Bezeichnung als SGLT2-Transporter (SLC5A2) abgekürzt wird, lässt sich durch Antidiabetika wie **Dapagliflozin** (► Kap. 8.2.8) hemmen.

Insgesamt hat der Transport durch Membranproteine eine größere Relevanz für die Resorption, Verteilung, Biotransformation und Elimination eines Arzneistoffs. Daher wird auf die einzelnen Transportproteine ausführlicher in ► Kap. 2.4 eingegangen.

1.2.5 Nukleinsäuren

Obwohl der überwiegende Teil der Arzneistoff-Targets aus Proteinen aufgebaut ist, gibt es doch mehrere Gruppen wichtiger Arzneistoffe, die mit Nukleinsäuren interagieren. Allerdings haben sie gerade mal ein Prozent Marktanteil. Was ist der Hintergrund?

Die Nukleinsäuren gelten als Schlüsselmoleküle des Lebens. Da sie für das Funktionieren des Humanorganismus eine so wesentliche Rolle spielen und sich die DNA normaler Zellen von der DNA entarteter oder infizierter Zellen kaum unterscheidet, sind DNA-interagierende Arzneistoffe prinzipiell als toxisch einzustufen. Von daher wundert es nicht, dass man Nukleinsäuren als Targets für Arzneistoffe hauptsächlich bei der Therapie lebensbedrohlicher Erkrankungen mit **antibakteriellen Antibiotika**, **Virostatika** und **Zytostatika** findet. Oft ist die Selektivität der Wirkung nur dadurch bedingt, dass Tumorzellen oder Virus-infizierte Zellen eine hohe DNA-Syntheserate aufweisen, die Arzneistoffe von den schnell proliferierenden Zellen aufgenommen werden und diese Zellen selektiv in ihrer Replikation hemmen. Die selektive Toxizität beruht in diesem Fall also eher auf einem kinetischen als auf einem qualitativen Unterschied.

Arzneistoffe mit DNA oder RNA als Target hemmen entweder deren Synthese oder greifen direkt an den Nukleinsäuren an. Zur ersten Gruppe gehören typischerweise **Antimetaboliten** oder Enzym-Inhibitoren. Eine direkte Interaktion mit den Nukleinsäuren erfolgt beispielsweise in der Tumorthherapie durch Alkylanzien, Platin-Komplexe, Interkalatoren oder Topoisomerase-Inhibitoren (► Kap. 13.1–13.4), in der antiinfektiven Therapie durch Gyrasehemmer oder Kettenterminatoren (► Kap. 12.1.10, ► Kap. 12.3.1). Dabei ist anzumerken, dass oft mehr als ein einziger Mechanismus greift und DNA-interagierende Arzneistoffe üblicherweise die Transkription, RNA-interagierende die Translation hemmen. Das Gesamtergebnis ist in beiden Fällen die Hemmung des Zellwachstums und der Zellteilung.

Antimetaboliten

Antimetaboliten (griech. *anti* = anstelle von) sind Abwandlungsprodukte physiologischer Metaboliten, die eine hohe strukturelle Ähnlichkeit mit diesen aufweisen. Dadurch werden sie vom Organismus als falsche Substrate mit den physiologischen Bausteinen verwechselt und verdrängen sie, ohne ihre Funktion auszuüben.

Viele Antimetaboliten sind Enzym-Inhibitoren und hemmen oft spezifisch einzelne Metabolisierungsschritte. Ein Beispiel ist der Arzneistoff **Fluorouracil**, der als strukturmodifiziertes Thymin oder Uracil die DNA-Synthese hemmt bzw. als falscher Baustein in die RNA eingebaut wird.

Bausteine der Nukleinsäuren

Vom chemischen Aufbau her sind Nukleinsäuren Polymere aus Nucleotiden. Viele Nucleinsäure-Moleküle bestehen aus bis zu 100 Millionen Nucleotiden, die wiederum aus einer heterozyklischen Base, einem Zucker und Phosphorsäure aufgebaut sind. Nach der Art des Zuckers unterscheidet man

- Desoxyribonucleinsäuren (DNA) mit 2'-Desoxyribose,
- Ribonucleinsäuren (RNA), welche Ribose enthalten.

Der rein chemischen Unterscheidung entspricht biologisch die unterschiedliche Funktion der Nucleinsäuren. So ist die DNA Trägerin des genetischen Materials, die RNA setzt die genetische Information der DNA in die Biosynthese von Proteinen um.

Nucleinbasen

In den Nucleinsäuren findet man **Pyrimidinbasen** und **Purinbasen** (Abb. 1.83). Pyrimidinbasen sind **Cytosin**, **Thymin** und **Uracil**, Purinbasen sind **Adenin** und **Guanin**. In der DNA liegen die 4 Basen Cytosin, Thymin, Adenin und Guanin vor, die deshalb als **DNA-Basen** bezeichnet werden. **Uracil** findet man anstelle von Thymin praktisch nur in RNA.

Zucker

Die Zuckerbausteine der Nucleinsäuren sind Pentosen und liegen als Furanose vor. Der Zucker der DNA trägt im Gegensatz zur **D-Ribose** der RNA keinen Substituenten in der 2'-Position. Dort befindet sich keine Hydroxygruppe, daher das Präfix „Desoxy-“ und die Bezeichnung **2'-Desoxy-D-ribose**. Die C-Atome der Zucker werden zur Unterscheidung von der Bezifferung der Basen mit 1' bis 5' bezeichnet.

Nucleoside

Die Zucker sind in Position 1' N-glykosidisch mit einer Purin- oder Pyrimidinbase verknüpft, sodass ein N,O-

Acetal vorliegt. Diese Verbindungen heißen Nucleoside und werden mit Trivialnamen bezeichnet (Abb. 1.83), die von denen der Basen abgeleitet sind. Bei Pyrimidinbasen enden sie auf -idin, bei Purinbasen auf -osin. Bei den Nucleosiden der DNA, die anstelle von Ribose mit Desoxyribose gebildet werden, stellt man das Präfix „Desoxy-“ voran, z. B. Desoxycytidin.

Nucleotide

Durch Veresterung der 5'-Position des Zuckers in den Nucleosiden mit Phosphorsäure erhält man die Nucleotide. Die **Nomenklatur** ergibt sich aus dem Namen des Nucleosids und der Anzahl sowie Lokalisation der Phosphatgruppen am Zucker, beispielsweise Adenosin-5'-monophosphat. Das Nucleosid wird mit dem ersten Buchstaben (C, T, U, A, G) abgekürzt (Abb. 1.83). So steht C für Cytidin. Die Bausteine der DNA sind die Desoxyribonucleotide und werden durch Vorsetzen von „d“ gekennzeichnet, also dAMP für Desoxyadenosinmonophosphat. Aus Gründen der Einheitlichkeit kürzt man das in der DNA vorkommende Thyminid mit „dT“ ab, da ein Desoxyzucker vorliegt.

Als 5'-Monophosphate sind die Nucleotide mit pK_s -Werten im Bereich von 1,5–6,5 für die beiden Dissoziationsstufen stärker sauer als die Phosphorsäure, sodass unter physiologischen Bedingungen die Dianionen vorliegen.



Merke

Nucleoside bestehen aus einer heterozyklischen Base und einem Zucker, Nucleotide aus einer heterozyklischen Base, einem Zucker und einer Phosphatgruppe.

In Abb. 1.82 ist Adenosin das Nucleosid. Es besteht aus Adenin (Base) und Ribose (Zucker). Adenosinmonophosphat (AMP) ist das Nucleotid, das den Nucleinsäurebaustein im Ganzen bezeichnet.

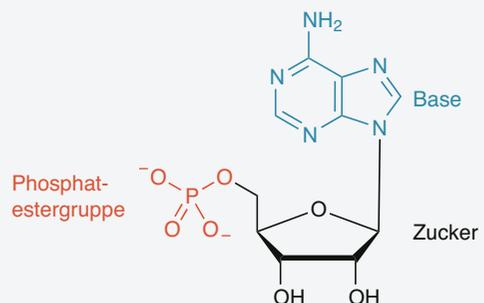
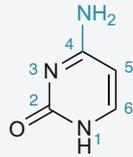


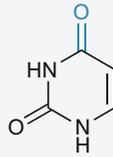
Abb. 1.82 Adenosinmonophosphat (AMP)

Pyrimidin-Derivate

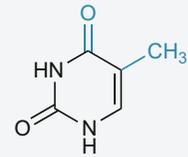
Basen



Cytosin

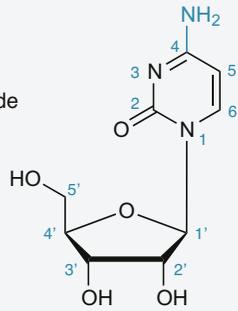


Uracil

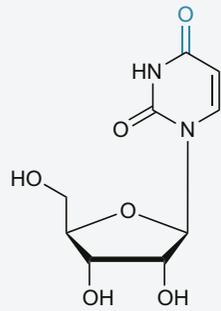


Thymin

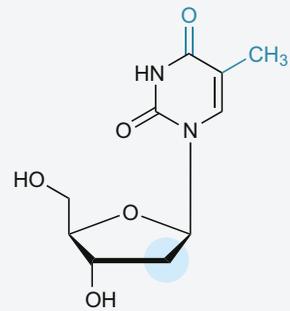
Nukleoside



Cytidin (C)



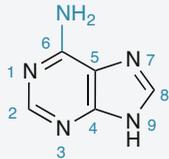
Uridin (U)



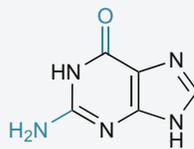
Thymidin (dT)

Purin-Derivate

Basen

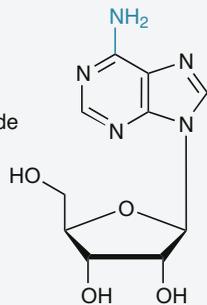


Adenin

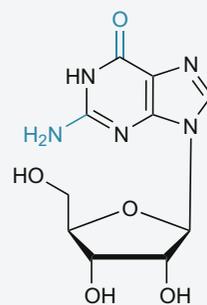


Guanin

Nukleoside



Adenosin (A)



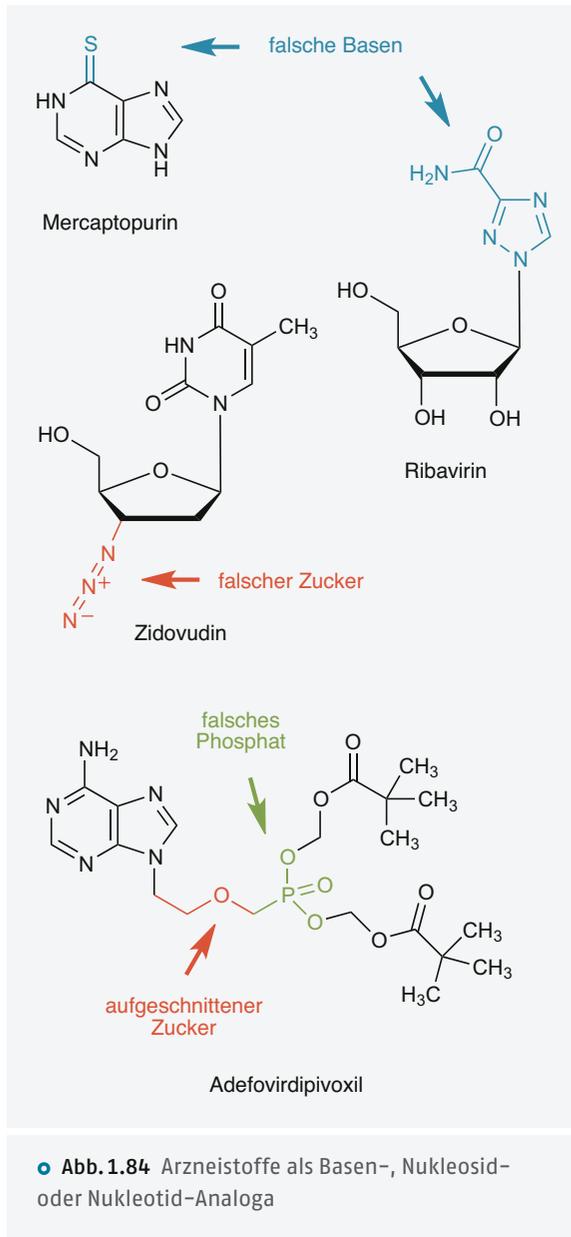
Guanosin (G)

• Abb. 1.83 Nukleinbasen und Nucleoside

Arzneistoffe als Antimetaboliten

Strukturvariationen gibt es zu den Basen, Nucleosiden und Nucleotiden. Das bei Leukämie eingesetzte Mercaptopurin liegt in verschiedenen tautomeren Formen vor und kann als **Basen-Analogon** von Adenin aufgefasst werden. Verschiedene Arzneistoffe fungieren als

Nucleosid-Analoga (• Abb. 1.84). Sie besitzen entweder einen falschen Zucker oder eine falsche Base, manchmal sind auch beide Bausteine modifiziert. Beispiele sind das zur AIDS-Therapie verwendete **Zidovudin**, das einen falschen Zucker aufweist, wohingegen das gegen Hepatitis-C-Viren eingesetzte **Ribavirin** eine falsche



Base besitzt. **Nucleotid-Analoga** werden seltener verwendet. Ein Beispiel ist das Prodrug **Adefovirdipivoxil**. Es wird bei Hepatitis B eingesetzt. In diesem Molekül ist der Zucker aufgeschnitten, zudem liegt ein falsches Phosphat vor. Nach Esterhydrolyse entsteht die freie Phosphorsäure.

Struktur der Nucleinsäuren

Primärstruktur

Kettenstruktur der DNA. Ähnlich wie bei den Proteinen kann man bei den Nucleinsäuren eine Primärstruktur, Sekundärstruktur und Tertiärstruktur unterscheiden. Die Primärstruktur ist die Abfolge der Nucleotide, die man als **Nucleotidsequenz (Basensequenz)** bezeichnet. Die Sekundärstruktur ist jede stabile Struktur, die von

den Nucleotiden angenommen wird. Die Tertiärstruktur beschreibt die Bildung von superhelikalen Strukturen zu kompakten DNA-Formen.

Die Nucleotid-Bausteine sind als **Phosphorsäurediester** miteinander verkettet, wobei die 5'-OH-Gruppe eines Nucleotids jeweils mit der 3'-OH-Gruppe des nächsten über eine Phosphatgruppe verknüpft ist (Abb. 1.85). So ergibt sich für die Polynucleotidstränge ein Rückgrat aus alternierenden Phosphat-Desoxyribose-Einheiten, und die Basen als Träger der Individualität und Information können als variable Seitenkette aufgefasst werden. Konventionsgemäß schreibt man die Kette so, dass das 5'-OH-Ende, welches noch eine Phosphatgruppe trägt, links oben, das 3'-OH-Ende unten steht. Das Rückgrat der DNA ist hydrophil, die Phosphatgruppen liegen dissoziiert vor.

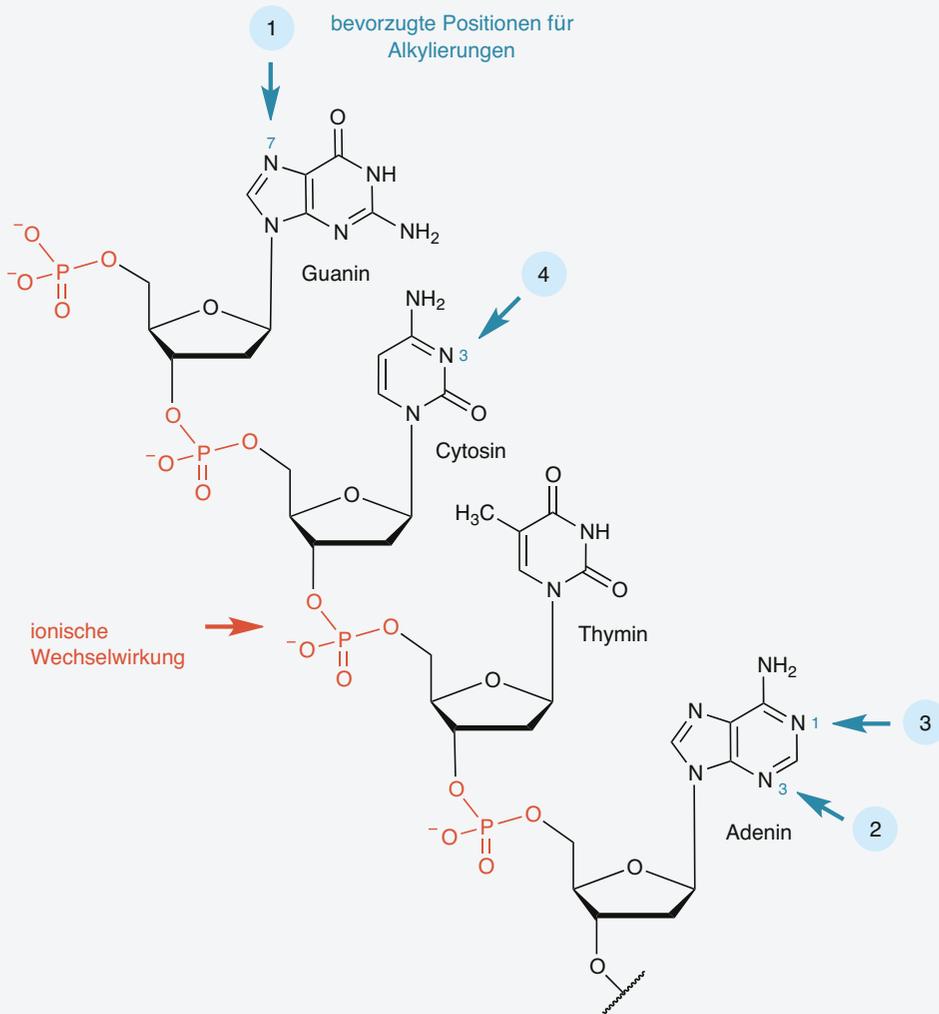
RNA. Die Ribonucleinsäuren sind vergleichbar aufgebaut. Im Unterschied zur Primärstruktur der DNA liegt die Pyrimidinbase **Uracil** statt Thymin vor, und der Zucker ist **Ribose** anstelle der Desoxyribose. Nach ihrer Funktion unterscheidet man verschiedene Klassen:

- Messenger-RNA (mRNA) als Informationsüberbringer von der DNA (Transkription) zu den Ribosomen,
- Transfer-RNA (tRNA) als Träger der korrekten Aminosäure bei der Translation,
- Ribosomale RNA (rRNA) als Strukturbestandteil der Ribosomen.

Nucleinsäuren als Target für Arzneistoffe. Elektrophile Reaktionspartner wie Alkylanzien reagieren mit Nucleinsäuren bevorzugt durch **kovalente Bindung** an N-7 von Guanin, des Weiteren an N-3 und N-1 von Adenin sowie an N-3 von Cytosin (Abb. 1.85). Die meisten Wechselwirkungen zwischen Arzneistoffen und Nucleinsäuren kommen aber durch **H-Brücken** zu Basen, Pentose-Einheiten oder Phosphatgruppen zustande. Einige Arzneistoffe gehen **ionische Wechselwirkungen** mit den Phosphatresten der Nucleinsäuren ein, beispielsweise zytostatisch wirksame Anthracycline wie **Doxorubicin** mit der DNA über ihren protonierten Aminozucker (Kap. 13.4.1). Gleichmaßen können Makrolid-Antibiotika wie **Erythromycin** über ihren protonierten Aminozucker mit Phosphatgruppen der ribosomalen 50S-Untereinheit in Wechselwirkung treten. Antibiotika wie **Doxycyclin** koordinieren Mg^{2+} -Ionen, die wiederum mit den Phosphatresten der ribosomalen RNA interagieren (Kap. 12.1.13).

Sekundärstruktur

Basierend auf den Kristallstrukturen von Rosalind Franklin entwickelten James Watson und Francis Crick (Nobelpreis für Medizin 1962, gemeinsam mit Maurice Wilkins) 1953 ein Strukturmodell – die berühmte DNA-Doppelhelix. Sie ist die Grundlage der modernen Mole-



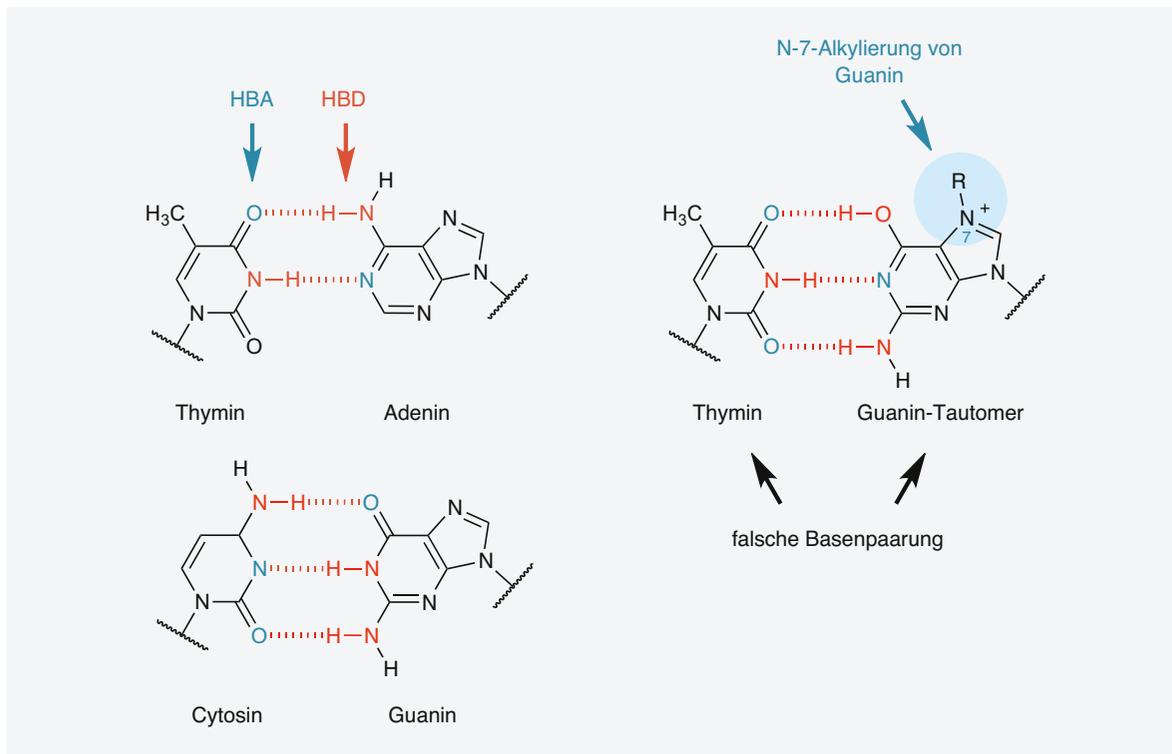
• **Abb. 1.85** DNA-Strang und Angriffspunkte von Arzneistoffen. Für die bevorzugten Positionen der Alkylierung ergibt sich folgende Reihenfolge: N-7 von Guanin > N-3 von Adenin > N-1 von Adenin > N-3 von Cytosin

kularbiologie und Genforschung geworden. Beispielhaft lassen sich die Polymerase-Kettenreaktion (PCR), die Knockout-Maus oder auch die CRISPR/Cas9-Methode (von Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats und CRISPR-assoziiertes Protein) als „Genschere“ zur zielgenauen Genveränderung (Genome Editing) aufführen.

Basenpaarung. Dem Strukturmodell gemäß treten je 2 gegenüberliegende Basen durch H-Brücken miteinander in Beziehung. Dabei paart immer eine Pyrimidinbase mit einer Purinbase, **Adenin mit Thymin** über 2 H-Brücken, **Cytosin mit Guanin** über 3 H-Brücken (Abb. 1.86). Nur in dieser spezifischen Anordnung liegt jeweils ein H-Brücken-Donor einem H-Brücken-Akzeptor gegenüber. Als Folge sind die N-glykosidi-

schen Bindungen voneinander gleich weit entfernt, die Sprossen der DNA-Leiter haben somit immer die gleiche Länge, die mit einem Paar aus 2 Pyrimidin- oder Purinbasen nicht zu erreichen wäre. Da jede Base den entsprechenden Partner bestimmt, wird durch den einen Strang die vollständige Sequenz der Basen im anderen Strang festgelegt, die beiden Polynucleotidstränge sind **komplementär**. Die Komplementarität ist der Schlüssel für den Erhalt der genetischen Information bei der DNA-Replikation.

Aufgrund der spezifischen Basenpaarung ist beim Einsatz von Nucleosid-Analoga mit einem falschen Zucker festgelegt, mit welchem Partner der Arzneistoff beim Einbau in den DNA-Strang paart. Beispielsweise paart das Cytidin-Analogon **Lamivudin**, das in der AIDS-Therapie eingesetzt wird, nach Bioaktivierung



● **Abb. 1.86** Basenpaarung durch H-Brücken (HBA: H-Brücken-Akzeptor, HBD: H-Brücken-Donor), falsche Basenpaarung von Thymin mit dem Guanin-Tautomer

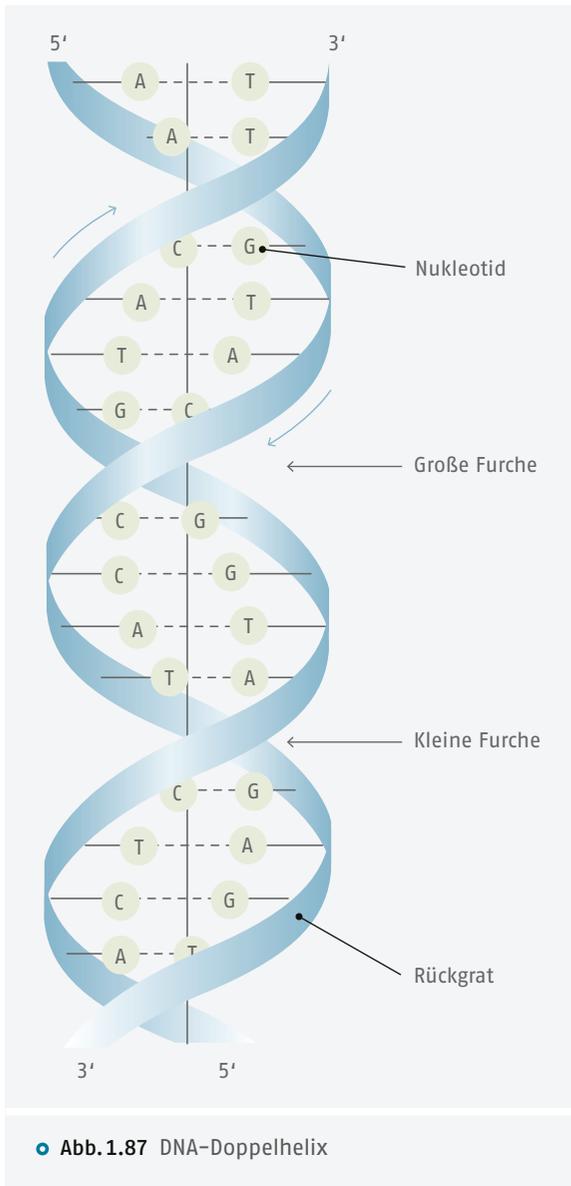
zum entsprechenden Nucleotid mit Guanin. Durch den falschen Zucker werden dann die weiteren Stoffwechselschritte gestört. Beim Einsatz von Alkylanzien wie **Cyclophosphamid** in der Tumorthherapie bildet sich nach Alkylierung von N-7 des Guanins eine tautomere Struktur, die wegen der veränderten Eigenschaften als H-Brücken-Donor/-Akzeptor eine andere Base als Partner benötigt und anstelle von Cytosin mit Thymin paart. Durch die falsche Basenpaarung kommt es zu Replikationsfehlern.

Doppelhelix. Die Kristallstrukturanalyse weist mehrere DNA-Formen (A, B, C, D, Z) aus. Man geht davon aus, dass die humane DNA unter physiologischen Bedingungen in der Helixkonformation der B-Form vorliegt. Die DNA ist dabei aus 2 spiralförmigen DNA-Ketten aufgebaut (● Abb. 1.87). Sie winden sich helical um die gleiche Achse und bilden eine rechtsgängige Doppelhelix. Etwa 10 Basenpaare machen eine Windung aus, wobei die DNA-Basen nach innen und nahezu orthogonal zur Helixachse ausgerichtet sind. Diese **Stapelung der Basen innerhalb einer Nucleinsäurekette** (Basennachbarschaft) der Doppelhelix trägt wesentlich zur Stabilität der Konformation bei. Entscheidend sind dabei die Stapel-Kräfte (*stacking forces*) zwischen benachbarten Basen. Diese werden durch die planaren,

quasi-aromatischen Ringstrukturen der aufeinandergestapelten heterozyklischen Basen verursacht, deren π -Elektronensysteme miteinander in Van-der-Waals-Wechselwirkung treten. Für die konformative Stabilität der Doppelhelix sind die H-Brücken dagegen nur in untergeordnetem Maß relevant.

Die hydrophile Rückgratkette aus alternierenden Desoxyribose- und Phosphatgruppen liegt auf der Außenseite der Doppelhelix, ist also zum umgebenden Wasser orientiert. Durch die räumliche Anordnung der Stränge entstehen eine **große Furche** und eine **kleine Furche** zwischen den beiden Strängen.

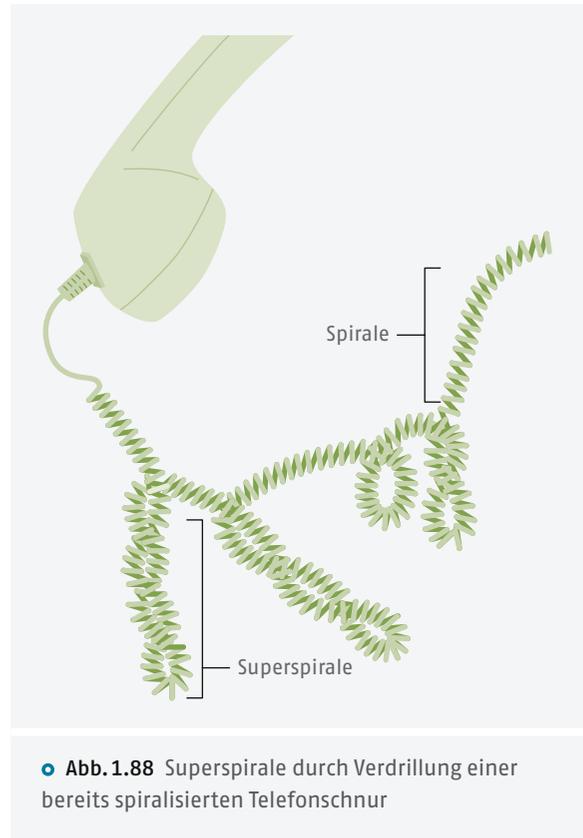
Einige **DNA-Interkalatoren** erhalten über die große oder kleine Furche Zugang zur DNA und schieben sich in der Doppelhelix zwischen benachbarte Basenpaare ein, beispielsweise das schon genannte **Doxorubicin**. Dies verursacht eine Störung der gestapelten Basenpaare, wodurch das Rückgrat verformt und die Ganghöhe der Helix vergrößert wird. Alkylanzien können die beiden DNA-Stränge durch kovalente Bindung verknüpfen, wodurch Strangbrüche ausgelöst werden. Zytostatisch wirksame Platinkomplexe wie **Cisplatin** führen zur Quervernetzung (**Cross-Link**) bevorzugt innerhalb eines Strangs (► Kap. 13.2). Die Folge ist in allen Fällen eine Blockade der Replikation und Transkription.



Tertiärstruktur

Die Tertiärstruktur der DNA findet in der Medizinischen Chemie oft weniger Beachtung. Sie ist dennoch von großer Bedeutung für die Wirkung antibakterieller Antibiotika aus der Gruppe der Chinolone (►Kap. 12.1.10), zudem für verschiedene Zytostatika (►Kap. 13).

Die DNA einer einzelnen menschlichen Zelle ergibt aneinander gereiht einen DNA-Faden von etwa 2 m Länge. Wie bekommt man dann die DNA so dicht gepackt, damit sie überhaupt in eine Zelle passt? Der amerikanische Biochemiker Jerome Vinograd konnte die Frage 1965 beantworten, doch im Zeitalter der Smartphones und Schnurlostelefone hätte sich die Lösung des Problems wohl deutlich schwieriger gestaltet. Es war nämlich die Untersuchung der Verdrillung

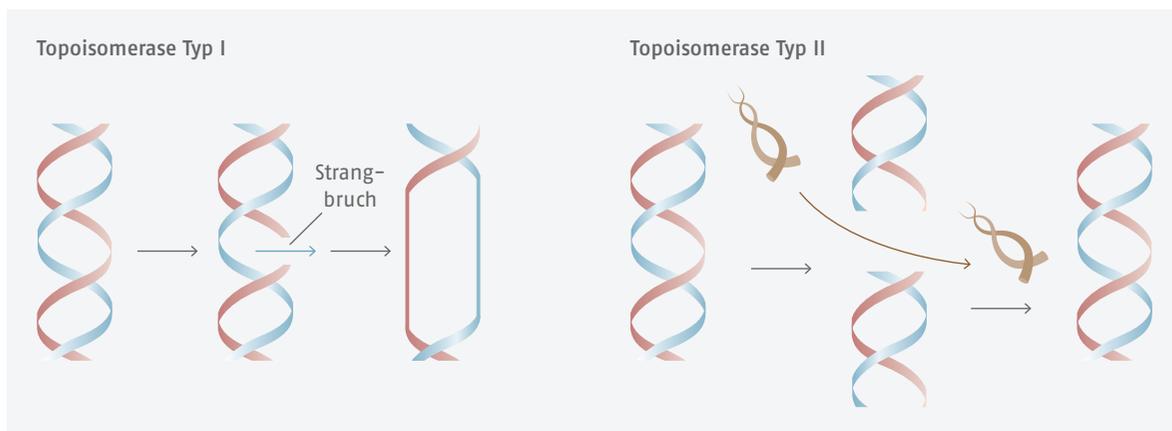


einer Wendel-Telefonschnur (• Abb. 1.88), bei der durch Spiralisierung einer Spirale eine Superspirale entsteht, die ihn und seine Mitarbeiter zum Verständnis der **DNA-Superhelix** führte. Durch **Superspiralisierung** entstehen entsprechend kompakte DNA-Formen. Die für diesen Prozess verantwortlichen Enzyme sind die **Topoisomerasen**, von denen es 2 verschiedene Formen gibt:

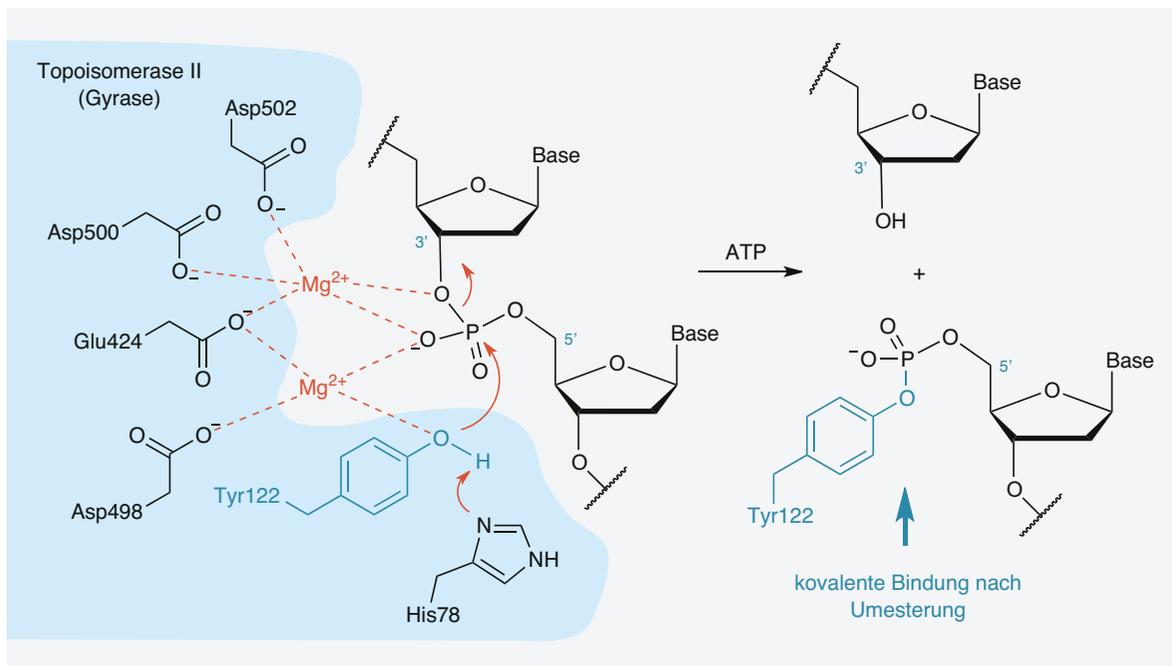
- Topoisomerase vom Typ I, die vorübergehend nur einen der beiden DNA-Stränge spaltet,
- Topoisomerase vom Typ II, die beide Stränge spaltet.

Um die Anzahl der Windungen der Doppelhelix zu ändern, wird zunächst ein Einzel- bzw. Doppelstrang geöffnet. Der intakte komplementäre Strang bzw. eine andere DNA-Doppelhelix kann nun hindurchschlüpfen, bevor nach Superspiralisierung oder Entspiralisierung die Stränge wieder verknüpft werden (• Abb. 1.89). Die bakterielle Topoisomerase II wird auch als **Gyrase** bezeichnet. Sie kann unter ATP-Verbrauch und Beteiligung von Mg^{2+} -Ionen ringförmige DNA-Moleküle superspiralisieren.

Um den DNA-Strang zu öffnen, greift die phenolische Gruppe eines Tyrosinrests in der Seitenkette der Gyrase die Phosphodiesterbindung nukleophil an. Die Topoisomerase I bildet durch **Umesterung** eine kovalente Bindung zum 3'-Phosphatende des DNA-Strangs.



• Abb. 1.89 Einzel- und Doppelstrangbruch durch Topoisomerase vom Typ I bzw. Typ II



• Abb. 1.90 Mechanismus der DNA-Öffnung durch Topoisomerase II

Im Falle der Topoisomerase II resultiert vorübergehend eine 5'-Phosphotyrosin-Bindung.

• Abb. 1.90 zeigt den Mechanismus des Gyrase-katalysierten DNA-Strangbruchs. An der Reaktion sind 2 Mg^{2+} -Ionen beteiligt. Durch Koordinierung wird Tyrosin 122 der Gyrase polarisiert, wobei ein Histidinrest das phenolische Proton übernimmt. Ein weiteres Mg^{2+} -Ion stabilisiert koordinativ das 3'-O-Atom, sodass das 3'-Oxyanion gegenüber dem 5'-Sauerstoff zur besseren Abgangsgruppe wird. Abschließend wird das 3'-Oxyanion durch eine saure Gruppe im aktiven Zentrum des Enzyms protoniert.

Die als Gyrasehemmer bezeichneten Antibiotika wie **Ciprofloxacin** bilden einen ternären Chinolon-DNA-Gyrase-Komplex und verhindern dadurch, dass die DNA-Stränge wieder verknüpft werden (► Kap. 12.1.10). Der Arzneistoff ist somit durch eine direkte DNA-Interaktion beteiligt. In der Tumorthherapie werden sowohl Hemmstoffe der Topoisomerase von Typ I als auch vom Typ II eingesetzt, Beispiele sind **Topotecan** bzw. **Etoposid** (► Kap. 13.4.1).

1.3 Optimierung der Target-Interaktionen

Das vorausgehende Kapitel behandelte die verschiedenen Arzneistoff-Targets. Ist einmal ein Target für einen potenziellen Arzneistoff identifiziert und validiert worden und stehen entsprechende Testverfahren, sogenannte Assays zur Verfügung, kommt der Medizinischen Chemie die Aufgabe zu, geeignete Substanzen zu entdecken, die mit dem Target interagieren und diese durch Synthese bereit zu stellen. Letztendlich geht es in der Pharmaforschung um die Entwicklung neuer Arzneistoffe. Doch der Weg bis zu ihrer Einführung in die Therapie ist steinig und mühsam und kann bis zu 2 Jahrzehnte in Anspruch nehmen. Unter **Drug Design** versteht man den gezielten Entwurf eines neuen Arzneistoffs im Rahmen der rationalen Arzneistoffentwicklung, der auf dem Entdecken und Optimieren von Leitstrukturen basiert. Die sogenannte **Leitstruktur (lead)** ist der Prototyp für das Design und die Entwicklung eines neuen Arzneistoffs. Oft sind noch verschiedene Strukturmodifikationen nötig, um beispielsweise die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften zu optimieren sowie unerwünschte Wirkungen und Toxizität zu minimieren.

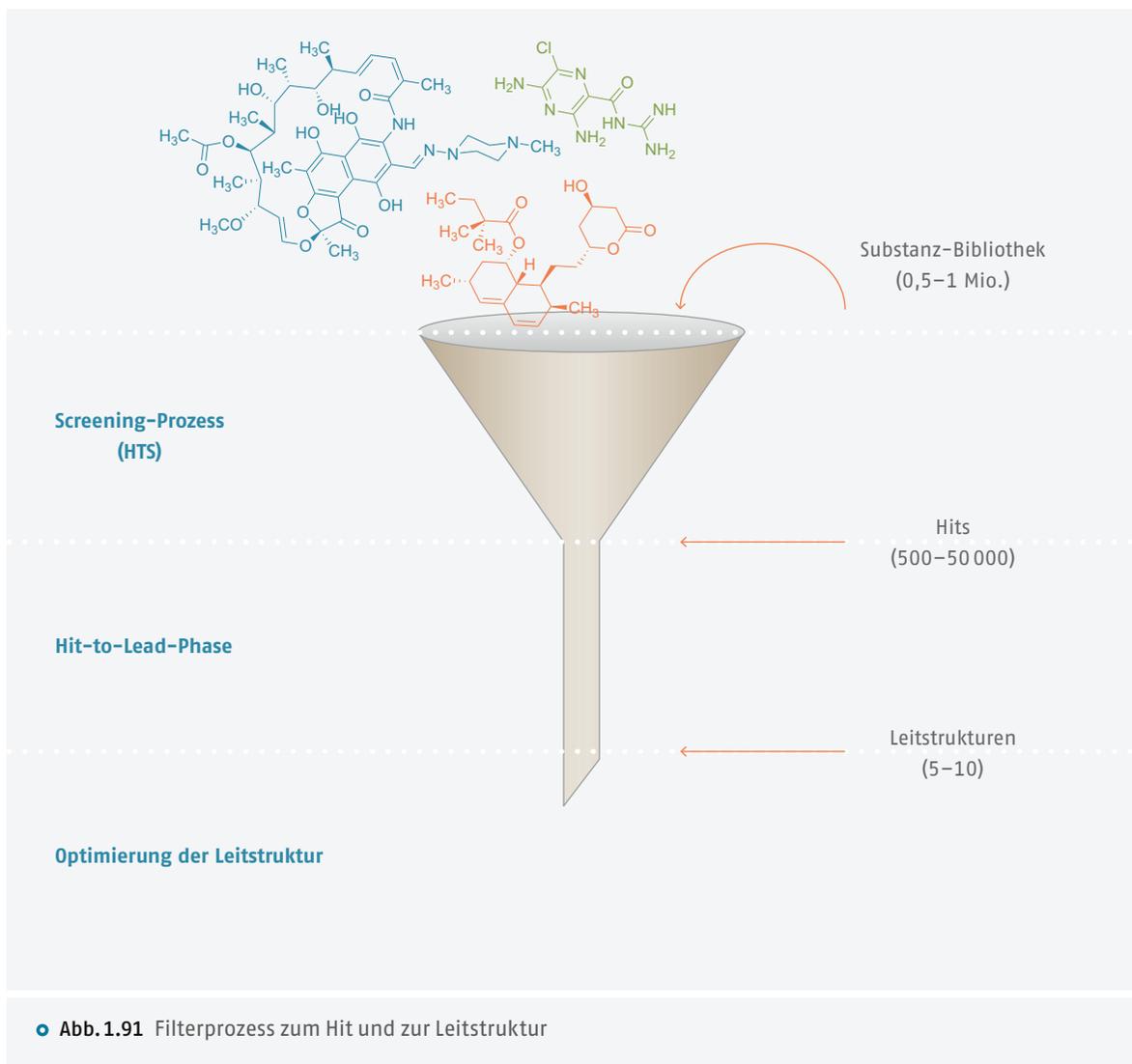
1.3.1 Screening, Hit und Leitstruktur

Zunächst benötigt man also geeignete Testsubstanzen. Dazu bedient man sich verschiedener Screening-Programme. Dank der rasanten Entwicklung in der Robotertechnik und der Assay-Technologie lassen sich heutzutage eine hohe Anzahl von Substanzen in kurzer Zeit im Rahmen eines **High-Throughput-Screenings (HTS, Hochdurchsatz-Screening)** bewältigen. Es handelt sich um eine automatisierte Methode, bei der mithilfe von Testrobotern im Hochdurchsatz ganze **Substanzbibliotheken** – das sind Sammlungen von Proben chemischer Verbindungen, die sogar mehrere Millionen Moleküle umfassen können –, mitunter bis zu 100 000 Substanzen pro Tag, untersucht werden. Man unterscheidet zwischen **targetbasiertem Screening** und **phänotypischem Screening**. Dabei untersucht man die Wirkung einer Substanz auf einen isolierten Bestandteil eines biologischen Signalwegs mit definierter Zielstruktur, im anderen Fall auf ein komplexes System in lebenden Zellen oder Geweben.

Im Verlauf des Screening-Prozesses filtert man Substanzen mit ausreichender Aktivität heraus (• Abb. 1.91), die gute Chancen haben, den weiteren Entwicklungsprozess erfolgreich zu durchlaufen. Liegt die Aktivität einer Testsubstanz oberhalb eines vorgegebenen Schwellenwerts, bezeichnet man die Substanz als **Hit**. Ein Hit ist also ein primärer Treffer in einer Testreihe. Je

nach Target und Arzneistoffklasse kann die angestrebte Trefferrate von 0,1–10 % variieren. Diese Hits testet man im weiteren Verlauf z. B. auf ihre Membranpermeabilität, zytotoxischen Eigenschaften und Biotransformationsprofil, um bereits einfache Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufzustellen. Für die Nominierung einer **Leitstruktur** muss ein definiertes Anforderungsprofil erfüllt sein. Gegenüber dem Hit hat die Leitstruktur somit bereits erste Schritte einer Optimierung durchlaufen. Damit ist sie aber noch lange kein fertiger Arzneistoff, da ihr in Bezug auf Wirkstärke, Selektivität oder ihre pharmakokinetischen und toxikologischen Eigenschaften die nötige Qualität fehlt. Den Feinschliff dazu verpasst die Medizinische Chemie. Zur Optimierung der Leitstruktur zu einem geeigneten **Arzneistoffkandidaten** werden oft umfangreiche chemische Modifikationen – immer im Feedback mit geeigneten biologischen Assays – durchgeführt, damit sie den Anforderungen an einen qualitativ hochwertigen Arzneistoff gerecht wird. Auch wenn das Design von Arzneistoffen auf bereits existierendem Wissen basiert und sich moderner Technologien bedient, leisten Kreativität und Intuition, aber auch Glück immer noch einen entscheidenden Beitrag zu einer erfolgreichen Arzneistoffentwicklung.

Welche Quellen stehen für mögliche Leitstrukturen zur Verfügung, und wie kommt man an bisher noch nicht bekannte Strukturen heran? Geht man von einer molaren Masse eines Small-Molecule-Arzneistoffs von unter $500 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ aus, stehen Zahlen von bis zu 10^{200} denkbaren Molekülen im Raum. Die Atome des Universums würden für deren Synthese nicht ausreichen! Demgegenüber steht eine verschwindend geringe Zahl von etwa 20 Millionen an bisher **synthetisierten Substanzen**. Doch welche der theoretisch möglichen Strukturen sind überhaupt als potenzielle Arzneistoffe brauchbar? In der frühen Pharmaforschung und bis weit in das 20. Jahrhundert kam oft der glückliche Zufall zu Hilfe. Beispielhaft stehen Substanzklassen wie die Penicilline, Sulfonamide oder Benzodiazepine. Überraschende Entdeckungen ordnet man der Kategorie **Serendipität** zu. Geprägt wurde dieser Begriff von Horace Walpole nach einem persischen Märchen, in dem 3 Prinzen von Serendip – eine alte Bezeichnung für das heutige Sri Lanka – viele unerwartete und glückliche Entdeckungen machten. Insbesondere lieferte die **Volksmedizin** zahlreiche Pflanzen mit interessanten Inhaltsstoffen als Vorlage für weitere Entwicklungen. Gerade **Naturstoffe** können sehr wertvoll sein, da sie oft selbst in biologische Abläufe eingreifen und von daher eine prinzipiell geeignete chemische Grundstruktur mitbringen. Später standen auch Mikroorganismen, tierische Gifte und marine Quellen zur Verfügung. Auch körpereigene, **physiologische Moleküle** kommen infrage, indem man ihre chemische Struktur oder die



des bei ihrer Biosynthese oder Biotransformation gebildeten Übergangszustands nachahmt. Zu Leitstrukturen gelangt man auch durch **klinische Beobachtungen** der Nebenwirkung eines bereits existierenden Arzneistoffs, die sich für eine angestrebte Hauptwirkung profilieren lässt. Da die enorme Testkapazität heutzutage aber weit aus größere Zahlen von Substanzen chemischer Diversität erforderlich macht, bediente man sich in der Vergangenheit auch der **kombinatorischen Chemie**. Damit lässt sich gegenüber der klassischen Einzelsynthese relativ schnell eine Vielzahl unterschiedlicher chemischer Substanzen zum Aufbau einer Substanzbibliothek synthetisieren.

Mittlerweile findet die moderne Leitstruktursuche in hohem Maße am Computer unter Anwendung modernster Hard- und Software statt. Mit dem Begriff des **Molecular Modelling**, dem molekularen Modellieren, beschreibt man eine ganze Reihe von Techniken und Ansätzen, die zur Erzeugung, Manipulation und/

oder Visualisierung von Molekülstrukturen und physikochemischen Eigenschaften dienen. Es lassen sich 2 prinzipielle **In-silico-Methoden** unterscheiden:

- ligandbasiertes Wirkstoffdesign,
- strukturbasiertes Wirkstoffdesign.

Das **ligandbasierte Wirkstoffdesign** setzt man meist dann ein, wenn Strukturinformationen bezüglich des Zielproteins oder Targets fehlen. Es basiert auf der Annahme, dass strukturell ähnliche Moleküle auch ähnliche Bioaktivitäten haben. Man muss also die Aktivität von bekannten Molekülen am untersuchten Target kennen und nutzt diese Information, um auf strukturverwandte Moleküle mit vergleichbarer Bioaktivität zu schließen und Pharmakophor-Modelle abzuleiten.

Dem **strukturbasierten oder rationalen Wirkstoffdesign** liegt das Schlüssel-Schloss-Prinzip zugrunde. Hier werden dreidimensionale (3D) Strukturdaten des Targets benötigt – idealerweise mit einem gebundenen

Liganden – die durch Röntgenstrukturanalyse oder NMR-Spektroskopie aufgeklärt wurden. Ist das Target, i. d. R. ein Protein, identifiziert, schließt sich typischerweise ein Screeningverfahren zum Auffinden einer Leitstruktur an, deren 3D-Struktur dann nochmals weiter optimiert werden kann. Um die Trefferquote in den meist sehr aufwändigen, teuren Hochdurchsatzscreenings zu erhöhen, lässt sich die Auswahl der Substanzen durch ein **virtuelles Screening** erleichtern, das zudem oft kostengünstiger und auch schneller ist. Dazu sucht man in großen Moleküldatenbanken unter Verwendung von **computergestützten Methoden** nach neuen Wirkstoffen. Informationen zu vielen Millionen Molekülen sind in zum Teil frei zugänglichen Datenbanken hinterlegt. So unterhält das Cambridge Crystallographic Data Centre eine Datenbank mit mittlerweile mehr als 1 000 000 Kristallstrukturen organischer kleinerer Moleküle. Die Brookhaven-Proteindatenbank (PDB) enthält mehr als 170 000 Strukturmodelle, die überwiegend von Proteinen, zum kleineren Teil auch von Nukleinsäuren stammen.

In der Regel kommt ein automatisches Docking (*docking* = einpassen) konformativ flexibler Ligandmoleküle in das Rezeptormodell mit Unterstützung spezieller Software (DOCK, MOE, GOLD, Autodock, FlexX etc.) zur Anwendung. Mit Docking umschreibt man letztlich bildlich das von Emil Fischer postulierte Schlüssel-Schloss-Prinzip.

Liegt keine originäre 3D-Struktur des Targets vor, so ist man manchmal auf eine **Homologie-Modellierung** in Anlehnung an ein strukturell verwandtes Target, beispielsweise einen Rezeptor, angewiesen. Mitunter ist dann allerdings die experimentelle Bestätigung des Bindungsverhaltens schwierig.

In den letzten Jahren hat zunehmend auch das **fragmentbasierte Wirkstoffdesign** an Bedeutung erlangt. Bei dieser Methode werden in die Bindungsregion positionierte Fragmenthits bestimmter Struktur schrittweise vergrößert oder verknüpft oder zu größeren Leitstrukturen vereinigt.

Das strukturbasierte Wirkstoffdesign leistete und leistet beispielsweise wesentliche Beiträge zur Entwicklung von Kinase-Inhibitoren, da zahlreiche Röntgenkristallstrukturen humaner Kinasen dokumentiert sind, z. B. in der Proteindatenbank des Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB). So kennt man beispielsweise die Kristallstruktur des Epidermalen-Wachstumsfaktor-Rezeptors mit dem Inhibitor Gefitinib. Ein anderes Beispiel ist das Design von Liganden für G-Protein-gekoppelte Rezeptoren.

Mittels der **Röntgenstrukturanalyse** (Röntgenkristallographie) oder auch der **mehrdimensionalen kernmagnetischen Resonanzspektroskopie** lässt sich das Bindungsverhalten geeigneter Molekülkandidaten überprüfen.

Zur Durchführung einer Röntgenstrukturanalyse ist es zunächst notwendig, einen Proteinkristall zu züchten, was sehr schwierig sein kann. Häufig wird auch versucht, das Protein mit gebundenem Liganden zu kristallisieren. Hat man einen Kristall erhalten, so wird dieser mit einem monochromatischen Röntgenstrahl aus einer Röntgenröhre beschossen. Aus dem beobachteten Diffraktionsmuster lässt sich mittels computergestützter Berechnungen eine Kristallstruktur ableiten oder ein 3D-Modell erstellen.

1.3.2 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Hat man eine neue Leitstruktur entdeckt, richtet sich das Interesse der Medizinischen Chemie auf die Frage, wie und warum die chemische Struktur dieser Substanz auf ihre biologische Wirkung Einfluss nimmt. Art und Intensität der Interaktion zwischen Wirkstoff und Target werden entscheidend durch seine physikochemischen Eigenschaften bestimmt. Diese wiederum resultieren ihrerseits aus der Art der in einem Arzneistoff vorliegenden funktionellen Gruppen sowie ihrer Verknüpfung und räumlichen Anordnung, zusammen mit den weiteren Atomen, aus denen sich der Arzneistoff aufbaut. Daraus folgt, dass zwischen den strukturellen Eigenschaften eines Arzneistoffs und seinem pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Verhalten ein Zusammenhang besteht, den man prinzipiell qualitativ und quantitativ in Studien zu **Struktur-Wirkungs-Beziehungen** (*structure-activity relationships*, SAR) zu erfassen versucht. Derartige Studien beinhalten die systematische Modifizierung eines Moleküls in enger Verbindung mit automatisierten und oft miniaturisierten biologischen Assays zur zielgerichteten Optimierung eines potenziellen Arzneistoffs. Anhand **quantitativer Struktur-Wirkungs-Beziehungen** (QSAR, *quantitative structure-activity relationships*) versucht man, Zusammenhänge zwischen der Struktur einer chemischen Verbindung und ihrer biologischen Aktivität zu finden und diese mittels bestimmter Parameter zu quantifizieren.

Die zu untersuchenden Substanzen sollten möglichst aus einer chemisch-strukturell einheitlichen oder analogen Serie stammen, dennoch aber eine gewisse strukturelle Vielfalt besitzen. Sie sollten zudem das gleiche molekulare Target (Rezeptor, Enzym, Ionenkanal etc.) oder die gleiche Bindestelle am Target aufweisen und auch mechanistisch gleichartig wirken. Die Korrelation zwischen den physikochemischen Eigenschaften und der biologischen Aktivität bezieht sich dabei immer auf relative Wirkstärken in einem ganz bestimmten Modell.

Es gilt also herauszufinden, welche funktionellen Gruppen und Partialstrukturen eines Moleküls für die gewünschte biologische Aktivität oder auch für

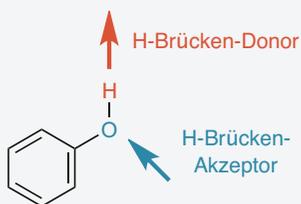
unerwünschte Wirkungen Bedeutung haben und welche nicht. Für das exakte Ableiten von Struktur-Wirkungs-Beziehungen benötigt man Informationen zur chemischen Struktur des Targets. Ist das Target bereits identifiziert und sind **Kristallstrukturanalysen** möglich, lassen sich durch **computergestützte Verfahren** wichtige Bindungsinteraktionen ermitteln und Vorstellungen zur Struktur neuer Liganden für die 3D-Struktur des Targetproteins entwickeln. Stehen diese Daten nicht zur Verfügung, muss man auf **empirische Verfahren** zurückgreifen, indem man nach klassischen Methoden arbeitet und eine bestimmte Zahl von strukturanalogen Verbindungen synthetisiert. Diese werden in bestimmten Positionen der ursprünglichen Struktur variiert, um anschließend die Wirkung dieser Molekülveränderung auf die biologische Aktivität zu prüfen. Dazu benötigt man ein relativ einfaches Testsystem, um den Einfluss

pharmakokinetischer Parameter auf die biologischen Daten auszuschließen.

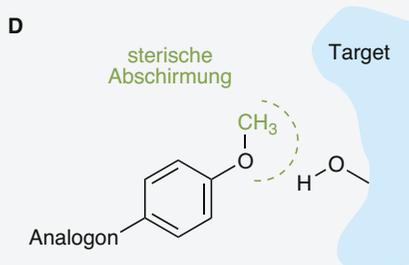
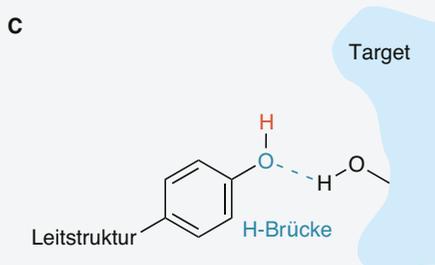
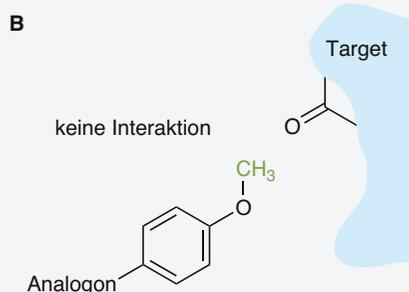
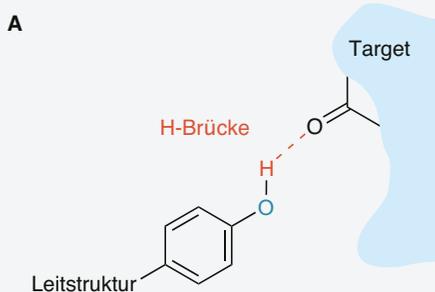
Phenol- und Alkoholgruppen

Die Bedeutung einer bestimmten funktionellen Gruppe hinsichtlich der Wechselwirkung mit dem Target soll an einer phenolischen Verbindung aufgezeigt werden. Das O-Atom kann als H-Brücken-Akzeptor, das H-Atom als H-Brücken-Donor fungieren (● Abb. 1.92). Durch Alkylierung oder Acylierung würde man das H-Atom dieser Möglichkeit berauben. Dagegen liegt es bei einer Methoxygruppe (● Abb. 1.93, A) auf der Hand, dass eine potenzielle H-Brücke verloren geht, wenn man das Proton entfernt (● Abb. 1.93, B). Falls der Sauerstoff als H-Brücken-Akzeptor fungiert (● Abb. 1.93, C), wird er in gewissem Maße auch im Ether-Analogon noch dazu befähigt sein. Aufgrund der sterischen Abschirmung (● Abb. 1.93, D) durch die Methylgruppe wird die H-Brückenbindung sicher nicht vollständig zerstört, wird aber nur noch in deutlich geschwächter Form vorliegen.

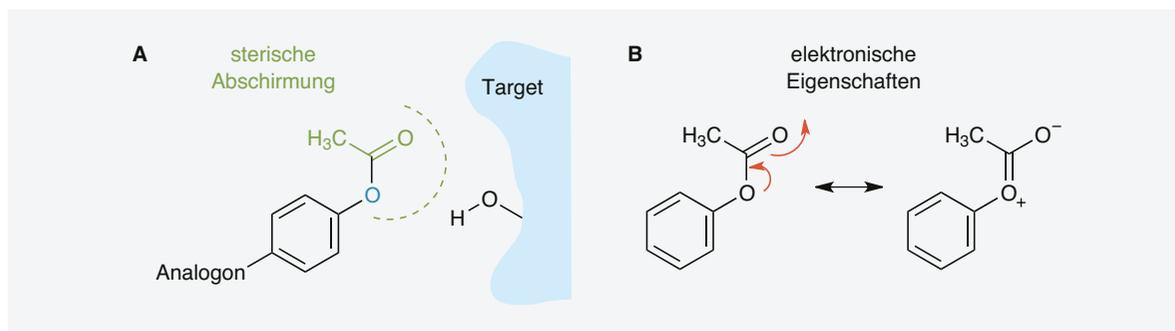
Auch ein Ester-Analogon kann nicht als H-Brücken-Donor interagieren. Es kann zwar noch als H-Brücken-Akzeptor wirken, aber der zusätzliche Raumspruch der Acylgruppe ist hier noch größer als beim Ether und behindert die ursprüngliche H-Brückenbindung (● Abb. 1.94, A). Zudem unterscheiden sich die elektronischen Eigenschaften eines Esters von denen des Phenols. Die Elektronendelokalisation im Ester (● Abb. 1.94, B) macht das freie Elektronenpaar des



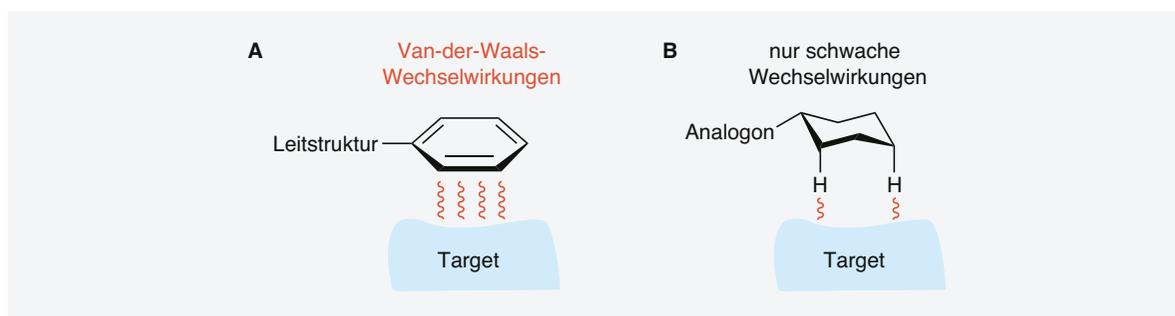
● Abb. 1.92 H-Brückenbindungspotenzial eines Phenols



● Abb. 1.93 H-Brückenbindungen eines Phenols zum Target im Vergleich zum Phenolether



• **Abb. 1.94** Sterische und elektronische Faktoren eines Esters, die zur Zerstörung von H-Brückenbindungen eines Phenols führen



• **Abb. 1.95** Bindungsvergleich eines Aromaten mit einem Cyclohexanring

ursprünglichen Phenolsauerstoffs als H-Brücken-Akzeptor weniger geeignet. Da man Phenole und Alkohole relativ leicht in Ester oder Ether überführen kann, waren diese Reaktionen eine der ersten Maßnahmen zur Derivatisierung von Naturstoffen wie Morphin.

Aromaten und Doppelbindungen

Aromaten sind planare, hydrophobe Strukturen und führen üblicherweise über π - π -Interaktionen zu stärkeren Van-der-Waals-Wechselwirkungen mit aromatischen Strukturelementen einer Bindestelle (• Abb. 1.95, A). Konstruiert man Analoga mit einem Cyclohexanring anstelle des Aromaten, können nur noch die axialen Protonen schwach interagieren (• Abb. 1.95, B). Darüber hinaus ist der Raumspruch größer als beim Aromaten. Ein Cyclohexanring ist daher weniger geeignet, falls flache und enge Bindestellen vorliegen. Schließlich sind im Gegensatz zum Aromaten keine Kation- π -Interaktionen mit einer Ammoniumgruppe möglich. Da bei den meisten Leitstrukturen aromatische Strukturen nur schwer in einen Cyclohexanring überführbar sind, muss ein entsprechendes Analogon in der Regel vollständig neu synthetisiert werden.

Gleichermaßen wie Aromaten sind auch Doppelbindungen planar und hydrophob und können ebenfalls mit den hydrophoben Regionen der Bindestelle über

π - π -Wechselwirkungen interagieren. Hier kann man vergleichend die Aktivität entsprechend gesättigter Analoga bestimmen, da diese konformativ flexibler sind. Alkene lassen sich zudem leichter reduzieren als Aromaten, sodass es oft möglich ist, die gesättigten Analoga direkt aus der Leitstruktur zu synthetisieren.

Amine

Amine sind äußerst wichtige Funktionalitäten bei Arzneistoffen und spielen daher in der Medizinischen Chemie eine bedeutende Rolle. Das freie Elektronenpaar am N-Atom kann als H-Brücken-Akzeptor fungieren. Primäre und sekundäre Amine haben durch ihre NH_2 - bzw. NH -Gruppen zudem H-Brücken-Donoreigenschaften. Ausschließlich als H-Brücken-Donor wirken aromatische und heteroaromatische Amine, da das freie Elektronenpaar am Stickstoff im π -Elektronensystem des Aromaten delokalisiert wird. Durch eine Protonierung ginge diese Resonanzstabilisierung verloren.

In den meisten Fällen liegt das Amin in protonierter Form vor, wenn es mit der Bindestelle eines Targets interagiert. Es hat dann keine H-Brücken-Akzeptoreigenschaften mehr, kann aber als Donor fungieren und als Kation stärkere H-Brücken bilden als in nichtionisierter Form. Alternativ kann es mit Carboxylat-Gruppen der Bindestelle eine starke ionische Wechselwir-

kung eingehen (Abb. 1.96). Ob ionische oder H-Brücken-Interaktionen mit dem Target stattfinden, kann man anhand von Amid-Analoga testen. Diese sind nicht mehr basisch und können unter physiologischen Bedingungen nicht protoniert werden. Zudem wirkt sich der Raumanpruch der Acylgruppe ungünstig auf H-Brücken-Interaktionen aus. Meist lassen sich Leitstrukturen einfach in sekundäre und tertiäre Amide überführen. Aus tertiären Aminen lässt sich nicht direkt ein Amid erhalten. Handelt es sich bei einem der Alkylsubstituenten um eine Methylgruppe, kann man diese oft mit Vinyloxycarbonylchlorid (VOC-Cl) entfernen (Abb. 1.97). Es entsteht ein sekundäres Amin, das zum Amid acyliert werden kann. Diese Methode wurde erfolgreich zur Synthese von Morphin-Analoga verwendet.

Wie bei den gezeigten Beispielen lassen sich die Bindungsinteraktionen von zahlreichen anderen funktionellen Gruppen einer Leitstruktur durch Überführung in geeignete Analoga überprüfen.

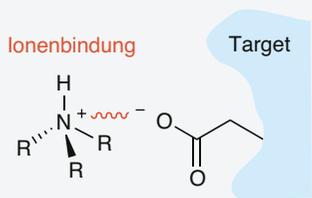


Abb. 1.96 Ionische Wechselwirkung zwischen einem protonierten Amin und dem Target

1.3.3 Identifizieren eines Pharmakophors Eliminieren von Partialstrukturen

Kennt man die aktivitätsbestimmenden Funktionalitäten eines Arzneistoffs, so kann man im nächsten Schritt an die Erstellung eines Pharmakophormodells gehen.

Der Begriff **Pharmakophor** wurde ursprünglich 1909 von Paul Ehrlich für einen bestimmten Molekülbereich geprägt, der als Träger (griech. *phoros*) der biologischen Aktivität eines Arzneistoffs (griech. *pharmakon*) verantwortlich gemacht wird. Der Pharmakophor beschreibt die räumliche Anordnung der für die biologische Wirkung eines Arzneistoffs verantwortlichen funktionellen Gruppen. Dabei wird die Gesamtheit der sterischen und elektronischen Eigenschaften erfasst, die für die optimale Interaktion mit der biologischen Targetstruktur benötigt werden. Ein Pharmakophor repräsentiert den größten gemeinsamen strukturellen Nenner für eine Gruppe von Wirkstoffen. Dabei handelt es sich nicht um ein reales Molekül oder eine reale Assoziation von funktionellen Gruppen, sondern um ein rein abstraktes Konzept, welches die gemeinsamen Interaktionsgruppen einer Wirkstoffgruppe gegenüber ihrem Target definiert. Dazu gehören beispielsweise funktionelle Gruppen, die als H-Brücken-Donor oder H-Brücken-Akzeptor fungieren, ionisierte, geladene Gruppen, aromatische Ringe oder hydrophobe Bereiche eines Wirkstoffs, aber auch Bindungslängen und Bindungswinkel.

Funktionelle Gruppen in der Leitstruktur, die nicht zum Pharmakophor gehören, können belanglos sein. Einige werden jedoch benötigt, damit das Molekül intakt bleibt und die pharmakophoren Gruppen in der geeigneten Lage gehalten werden. Andere dagegen kön-

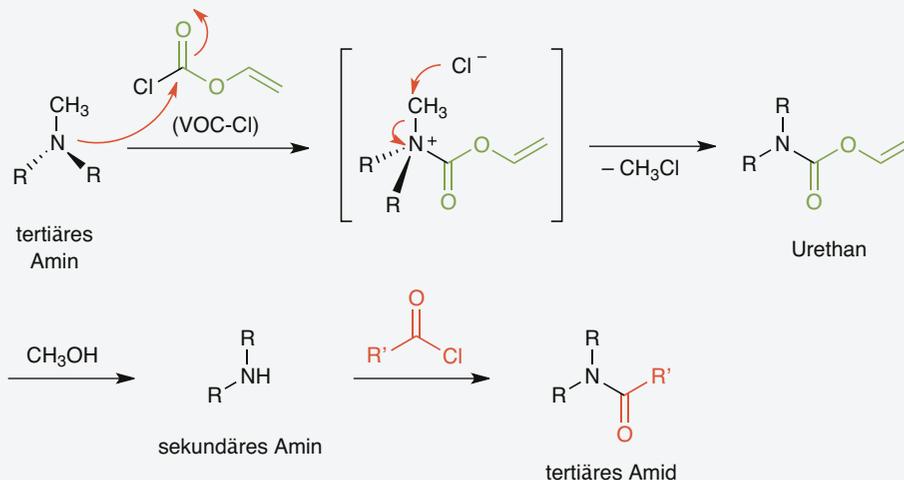
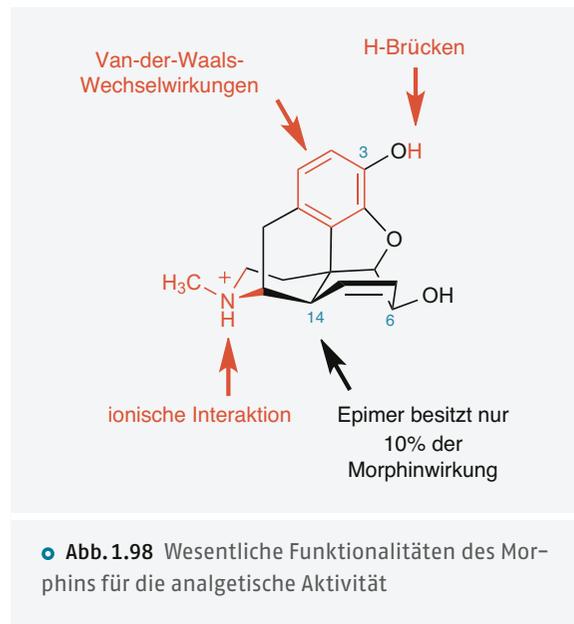


Abb. 1.97 Demethylierung eines tertiären Amins und Überführung in ein tertiäres Amid. VOC-Cl: Vinyloxycarbonylchlorid

nen mit der Bindung des Pharmakophors interferieren und müssen aus der Leitstruktur entfernt werden. Auch wenn bestimmte Gruppen keinen besonderen Beitrag für die Interaktion mit dem Target leisten, ist es dennoch von Bedeutung dies zu wissen, da man sie modifizieren kann, um beispielsweise pharmakokinetische Probleme zu lösen. Eine Möglichkeit zur Modifizierung der Leitstruktur besteht darin, Teilstrukturen zu entfernen und den Effekt dieser Veränderung auf die Wirkstärke zu bestimmen. So lässt sich ermitteln, welche essenziell und welche überflüssig sind.

Als klassisches Beispiel soll das Analgetikum **Morphin** dienen, das zentral als Agonist an Opioidrezeptoren wirkt und hauptsächlich die μ -Rezeptoren aktiviert. Hier synthetisierte man nach seiner Entdeckung verschiedene Analoga. Während man Veränderungen an der alkoholischen 6-OH-Gruppe oder 7,8-Doppelbindung unter Erhalt der analgetischen Aktivität durchführen konnte, verminderte sich die Aktivität signifikant bei Alkylierung der phenolischen 3-OH-Gruppe. Diese und andere Ergebnisse ließen darauf schließen, dass die Phenolgruppe, der aromatische Ring und die protonierte, tertiäre Aminstruktur für die Interaktionen mit der Bindestelle des Arzneistoffs entscheidend sind (Abb. 1.98). Zudem erkannte man die Bedeutung der Stereochemie. Das als Racemat vorliegende, synthetisch hergestellte Morphin war nur halb so wirksam wie das natürlich vorkommende. Nach Enantiomerentrennung zeigte das nicht in der Natur vorkommende Spiegelbild keine analgetische Wirkung. Auch Epimerisierungen an einzelnen Asymmetriezentren sind ungünstig und können die Form des Moleküls stark verändern, wodurch die Interaktion mit der Bindestelle beeinträchtigt wird. So führt der Wechsel von der *R*-Konfiguration an C-14 in die *S*-Konfiguration zu einem Epimer, das nur noch 10% der Aktivität des Morphins aufweist. Dies belegt, dass sich die biologische Aktivität nicht nur über das Vorliegen bestimmter Funktionalitäten definieren lässt, sondern auch von deren relativen Lage zueinander abhängt, somit vom Pharmakophor.

Anhand der drastischeren Abwandlungen der Morphinstruktur soll gefragt werden, ob das komplette Kohlenstoffgerüst für die Wirkung nötig ist. Morphin besteht aus 5 Ringen (Abb. 1.99), dem aromatischen Phenylring (A), 2 ungesättigten Sechsringen (B, C), einem Piperidinring (D) sowie einem Dihydrofuranring (E). Um die Struktur systematisch zu vereinfachen, beispielsweise einen oder mehrere Ringe aufzuschneiden oder zu eliminieren, synthetisierte man die entsprechenden Analoga. Falls das starre Ringsystem eine biologisch aktive Konformation fixiert, ist das Aufschneiden eines Rings nachteilig. Normalerweise sind flexible Analoga gegenüber Leitstrukturen mit Ringsystemen trotz der chemischen Ähnlichkeit meist weniger wirksam und auch weniger selektiv. Lagern sie an die Binde-



stelle an, werden Freiheitsgrade der Rotation um drehbare Bindungen eingefroren, was entropisch ungünstig ist. Zudem kann sich ein konformativ flexibles Molekül an unterschiedliche Bindestellen anpassen. Letztlich sollte man durch das sukzessive Beschneiden der Leitstruktur Morphin zum Pharmakophor gelangen (Abb. 1.99).

Eliminieren von Ring E

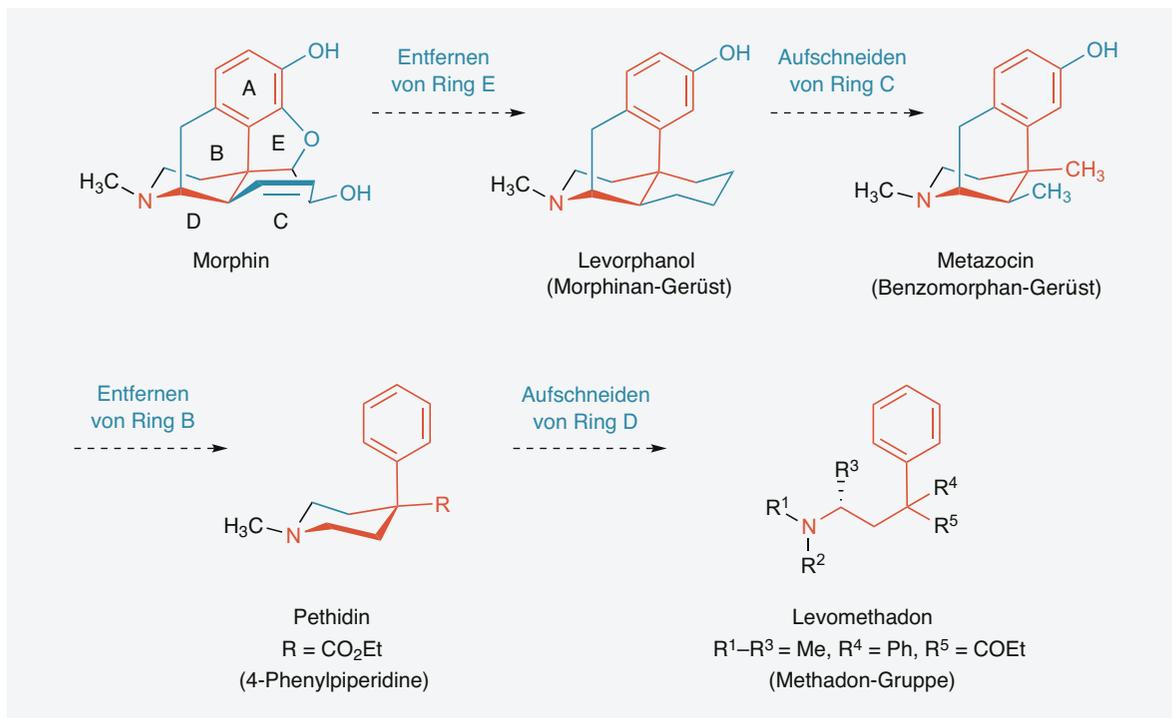
Schneidet man den Dihydrofuran-Sauerstoff heraus, ebenso die 6-OH-Gruppe und reduziert die Doppelbindung, gelangt man zum **Morphinan**-Gerüst mit analgetisch aktiven Vertretern. Dies zeigt, dass die Sauerstoffbrücke nicht essenziell ist. Da die für das Vorliegen der Wannenform erforderlichen Elemente fehlen, liegt der C-Ring in der Sesselform vor. Das linksdrehende **Levorphanol**, das die gleiche absolute Konfiguration wie Morphin aufweist, ist etwa 5-fach potenter als Morphin, aber auch die Nebenwirkungen werden verstärkt, während das Suchtpotenzial erhalten bleibt. Dagegen ist das spiegelbildliche **Dextrorphan** kaum analgetisch aktiv, besitzt aber antitussive Eigenschaften. Sein Phenolmethylether **Dextromethorphan** wird entsprechend als Antitussivum (Kap. 7.4.1) verwendet.

Eliminieren von Ring D

Entfernt man Ring D, führt dies zum vollständigen Wirkungsverlust, was die Bedeutung des basischen N-Atoms für die analgetische Aktivität betont.

Aufschneiden von Ring C

Schneidet man den Cyclohexenring auf, sodass nur noch die Methylgruppen verbleiben, gelangt man zu **Metazocin**, das aus einem trizyklischen **Benzomor-**



• **Abb. 1.99** Sukzessives Eliminieren von Teilstrukturen und Aufschneiden der Leitstruktur Morphin zur pharmakophoren Gruppe. Der Pharmakophor (rot) ist die für die biologische Aktivität erforderliche Minimalstruktur.

phan-Gerüst aufgebaut ist. Durch diese Maßnahme lässt sich in gewisser Weise die suchterregende Wirkung vermindern. Therapeutische Bedeutung erlangte **Pentazocin**, das anstelle der *N*-Methylgruppe in Metazocin eine *N*-Allylgruppe aufweist, in Deutschland aber nicht mehr im Handel ist.

Eliminieren von Ring B

Das weitere Abspecken des Morphins führt nach Eliminieren der Methylengruppe des anellierten Cyclohexanrings zu den 4-Phenylpiperidinen. Diese sind weiterhin analgetisch wirksam. Der Prototyp ist das **Pethidin**, in dem der Phenylring als größerer Substituent die äquatoriale Lage einnimmt.

Aufschneiden von Ring D

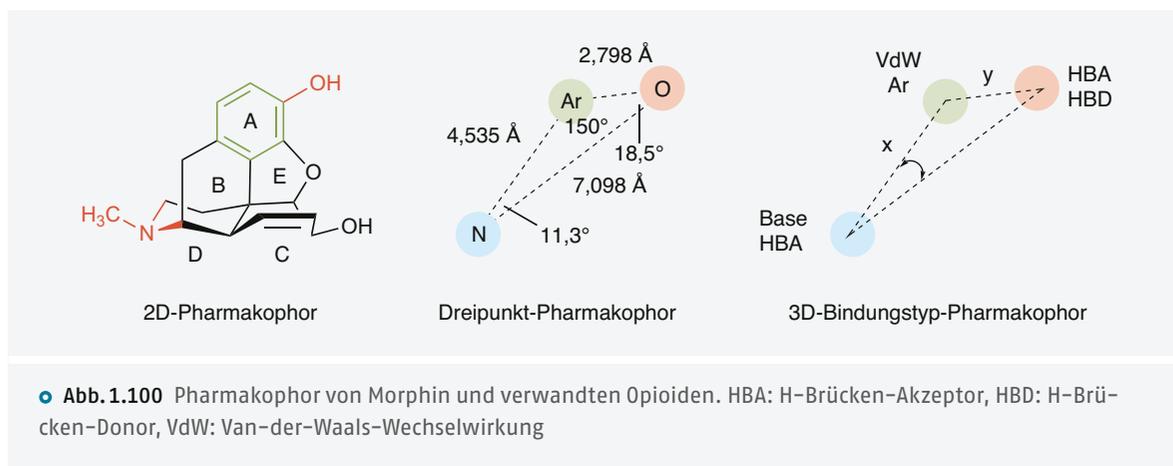
Öffnet man zuletzt noch den Piperidinring, gelangt man zur Methadon-Gruppe mit dem *R*-konfigurierten **Levomethadon** als Prototyp. Neben dem aufgeschnittenen Piperidinring ist im Vergleich zu Pethidin zudem das Ester-Sauerstoffatom entfernt und ein zusätzlicher Phenylring enthalten. Die analgetische Wirkung bei oraler Gabe ist 4-mal so stark wie die des Morphins.

Die in •Abb.1.99 dargestellten Substanzen sind alle analgetisch wirksam und binden an den μ -Opioidrezeptor, aber mit unterschiedlicher Potenz.

Der gemeinsame Pharmakophor ist in Rot dargestellt und repräsentiert die Minimalstruktur, die für die biologische Aktivität erforderlich ist. Der nach Eliminieren der Ringsysteme erhaltene Pharmakophor wurde erstmals durch frühe Hypothesen zur sogenannten analgetischen Gruppe des Pethidins als **Schaumann-Prinzip** definiert (Otto Schaumann, 1939). Wie man sieht, ist die Phenolgruppe zwar ein wichtiger Faktor für die Rezeptorbindung des Opioid-Pharmakophors, wird aber für die In-vivo-Aktivität verschiedener Opiode nicht zwingend gebraucht.

Dreidimensionaler Pharmakophor

Der Begriff Pharmakophor lässt sich auf verschiedene Weise definieren und erweitern. Weit verbreitet sind zweidimensionale Strukturen, da sie schnell erfassbar und intellektuell zu verarbeiten sind. Dennoch weist ein **2D-Pharmakophor** Limitationen auf, da die dreidimensionale Gestalt eines Moleküls daraus nicht hervorgeht. Folgerichtig wurde der Begriff auf die dreidimensionale Anordnung der funktionellen Gruppen ausgedehnt. Der **3D-Pharmakophor** spezifiziert die relativen Positionen der wesentlichen Funktionalitäten im Raum, die für die biologische Aktivität eines Arzneistoffs relevant sind. Man definiert ihn meist durch 3 oder 4 Punkte unter Angabe der Bindungslängen und Winkel. Für **Morphin** lässt sich ein Dreipunkt-Phar-



makophor definieren (○ Abb. 1.100) mit einem Phenol-Sauerstoff, einem aromatischen Ring sowie einem Amin-Stickstoff. Das Grundgerüst muss dabei nicht spezifisch angegeben werden. Um die Zusammenhänge zwischen der chemischen Struktur und der biologischen Aktivität weiter zu generalisieren, verwendet man einen 3D-Bindungstyp-Pharmakophor (○ Abb. 1.100). Dieser ermöglicht den Vergleich von Molekülen mit gleichem Pharmakophor und gleichen Bindungsinteraktionen, die dazu aber unterschiedliche funktionelle Gruppen gebrauchen. Anstelle der funktionellen Gruppen werden die charakteristischen Bindungen definiert. In Fall des Morphins kann die Phenolgruppe als H-Brücken-Donor oder -Akzeptor fungieren, der Aromat kann Van-der-Waals-Wechselwirkungen eingehen und das Amin als H-Brücken-Akzeptor wirken oder, wenn es protoniert vorliegt, eine Ionenbindung eingehen.

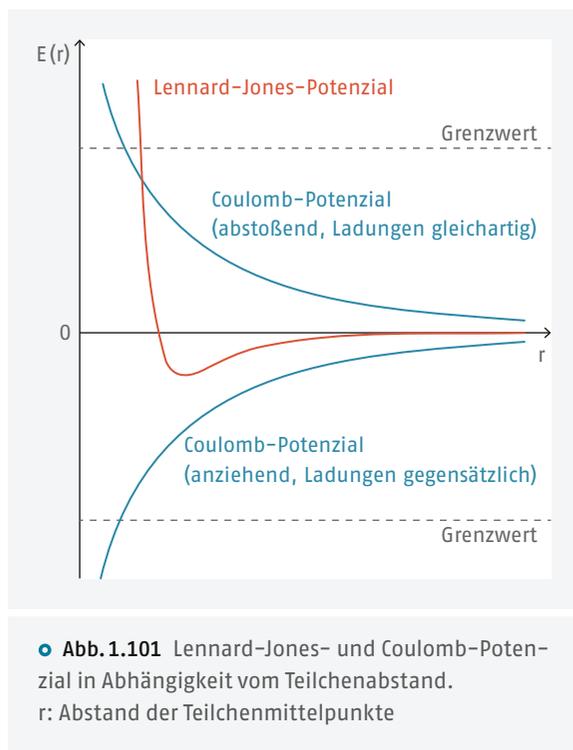
Für starre zyklische Strukturen wie Morphin lässt sich ein 3D-Pharmakophor relativ leicht identifizieren. Bei flexibleren Strukturen ist dies nicht mehr so klar, da das Molekül in einer Vielzahl von unterschiedlichen Konformationen vorliegen kann, in denen die relevanten Funktionalitäten zueinander verschiedene Positionen einnehmen und die Gestalt des Moleküls ändern. Normalerweise wird von der Bindestelle nur eine dieser Konformationen erkannt. Man bezeichnet sie als **aktive Konformation**. Um sie zu erkennen, kann man beispielsweise starre Analoga synthetisieren und prüfen, ob die Aktivität erhalten bleibt. Auch kann man sich mithilfe rigider Modellverbindungen an die aktive Konformation herantasten. Schließlich können eine **Röntgenstrukturanalyse** des an das Target gebundenen Wirkstoffs oder mehrdimensionale **NMR-Techniken** die gewünschten Informationen liefern. Darüber hinaus stehen zahlreiche **Software-Programme** zur Verfügung, mit deren Hilfe sich mehrere Verbindungen an der Bindestelle des Targets überlagern lassen, um daraus die 3D-Struktur zu berechnen.

3D-QSAR

Die 3D-QSAR-Technik kann im Rahmen dieses Buches nur gestreift werden, sodass für detailliertere Einblicke auf weiterführende Literatur verwiesen wird.

Während klassische QSAR-Methoden überwiegend mit bestimmten Strukturmerkmalen oder atomaren und molekularen Parametern (Free-Wilson-Analyse, Hansch-Analyse) operieren, basieren 3D-QSAR-Methoden auf den molekularen Wechselwirkungsfeldern dreidimensionaler Strukturen. Mittlerweile sind mehrere 3D-QSAR-Techniken etabliert, von denen die vergleichende molekulare Feldanalyse **CoMFA** (*comparative molecular field analysis*) eine sehr populäre Standard-3D-QSAR-Methode darstellt. Das Verfahren wurde von Richard D. Cramer und Mitarbeitern zu Beginn der 1980er Jahre entwickelt und 1988 anhand der Bindung von Steroiden an Carrierproteine beschrieben. Das Ziel dieser mathematischen Modelle besteht darin, vorteilhafte sowie weniger vorteilhafte Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen herauszuarbeiten und ein auf der Anordnung funktioneller Gruppen basierendes **Pharmakophormodell** zur Beschreibung und Vorhersage von Bindungsaffinitäten zu entwickeln. CoMFA fußt auf der Vorstellung, dass unterschiedliche Bindungsaffinitäten auf unterschiedliche nichtkovalente elektrostatische und sterische Wechselwirkungen zwischen Bindungsart und Ligand zurückgeführt werden können und ein linear-additiver quantitativer Zusammenhang gegeben ist.

In die Gesamtenergie eines Moleküls fließen unter molekülmechanischen Gesichtspunkten mehrere Standardenergieterme ein, von denen die Coulomb-Energie und die Lennard-Jones-Energie die Interaktionen zwischen nichtkovalent verknüpften Atomen charakterisieren. Mittels CoMFA versucht man, die Affinität der Liganden zu einer Zielstruktur anhand **dreidimensionaler nichtkovalenter elektrostatischer Wechselwirkungen** (Coulomb-Gesetz) und sterischer Van-der-Waals-Wechselwirkung (Lennard-Jones-Potenzial) zu



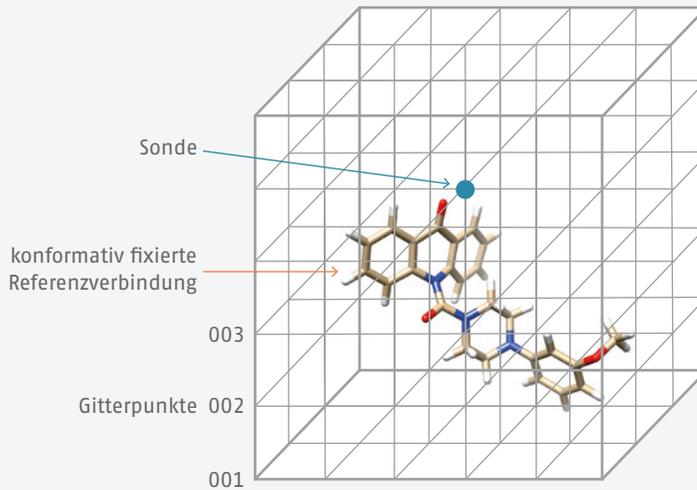
beschreiben. Aus den berechneten und addierten Wechselwirkungstermen resultiert das Kraftfeld (Feldanalyse). CoMFA ist demnach eine feldbasierte, ausrichtungsabhängige Methode, bei der molekulare Felder mit biologischen Aktivitäten unter Verwendung einer sehr komplexen **multivariaten Statistik** korreliert werden, einem statistischen Verfahren, mit dem man Zusammenhänge zwischen zahlreichen Variablen untersuchen kann.

CoMFA bedient sich eines virtuellen, ausreichend dimensionierten 3D-Gitterkäfigs, in den die einheitlich ausgerichteten Liganden eingebettet werden (• Abb. 1.102). Jeder der orthogonalen Gitterpunkte (Auflösung meist 1–2 Å, in x-y-z-Richtung) entspricht einem hypothetischen Rezeptoratom. Am Anfang steht das Erstellen von 3D-Strukturen, die man aus Datenbanken erhält (PDB) oder mittels spezieller Software erzeugt sowie das Errechnen einer geeigneten, energie-minimierten Konformation und deren optimierte Ausrichtung für jeden Liganden. Idealerweise handelt es sich um eine rezeptorgebundene Konformation, die aber oft nicht verfügbar ist. Als Referenzverbindung bzw. Templat für die Überlagerung der einzelnen Konformationen kann ggf. die aktivste Verbindung einer Serie fungieren. Da alle Moleküle eines Datensatzes an den Gitterpunkten miteinander verglichen werden, müssen neben einem möglichst identischen Bindungsmodus auch alle zu untersuchenden 3D-Strukturen im Raum möglichst konformativ gleich ausgerichtet und überlagert werden (Alignment). Dieser Prozess ist oft

schwierig und zeitintensiv, aber eine wichtige Voraussetzung für die Vergleichbarkeit der Strukturen.

Man vergleicht nun die Wechselwirkungen der Moleküle mit einem sogenannten Sondenatom – beispielsweise mit den Van-der-Waals-Eigenschaften eines sp^3 -hybridisierten C-Atoms der Ladung +1 – an jedem Punkt des Gitters in x-, y- und z-Richtung. An jedem Gitterpunkt wird nun die Energie der sterischen Wechselwirkung mit dem **Lennard-Jones-Potenzial** und die Energie der elektrostatischen Wechselwirkung mit dem **Coulomb-Potenzial** für jedes Molekül mittels des Sondenatoms der Reihe nach gemessen, tabellarisch notiert und mathematisch ausgewertet. Das Lennard-Jones-Potenzial beschreibt den Energieverlauf zwischen 2 Teilchen in Abhängigkeit von ihrem Abstand zueinander. Nähern sich die Teilchen an, dann überwiegen bei extrem kleinen Abständen die abstoßenden Kräfte, da sich die inneren Elektronenhüllen (Rumpfelektronen) der wechselwirkenden Atome durchdringen. Infolgedessen steigt die potenzielle Energie rasch an und die positive Abstoßungsenergie wird sehr groß (• Abb. 1.101). Bei mittleren Abständen überwiegen Anziehungskräfte und die potenzielle Energie nimmt negative Werte an. Nähert sich der Abstand r von Sonde und Molekül dem Wert Null, strebt allerdings – wie aus den steilen Potenzialverläufen ersichtlich (• Abb. 1.101) – die potenzielle Energie gegen Unendlich. Dies gilt als ein Nachteil der Methode. Das Coulomb-Potenzial beschreibt elektrostatische Wechselwirkungen. Es nimmt bei Annäherung gleicher Ladungen für Abstände, die gegen Null streben, ebenfalls unendlich große Werte an. Handelt es sich um gegensätzliche Ladungen, streben die Potenzialwerte gegen negativ unendlich. Um unrealistisch große Potenzialwerte zu vermeiden, wird den Gitterpunkten, an denen der berechnete Wert höher als der festgelegte Schwellenwert ist, ein willkürlicher Grenzwert („cut off“) zugewiesen.

Letztlich resultiert eine aus sehr vielen Spalten und vergleichsweise nur wenigen Reihen bestehende Matrix der einzelnen Gitterpunktswerte bzw. Feldvariablen je Molekül (• Abb. 1.102). Sie lässt sich in ihrer Gesamtheit nicht mehr durch eine simple Regressionsanalyse mit der biologischen Aktivität korrelieren. Anziehende (elektronenreiche) oder abstoßende (elektronenarme) 3D-Felder (unabhängige Variablen) werden unter Verwendung des Verfahrens der Partielle-Kleinste-Quadrate-Schätzung (PLS, *partial least squares*) – einer robusten linearen Regressionsmethode – mit den vorliegenden biologischen Aktivitäten (abhängige Variablen) verglichen. PLS ermittelt aus einem unüberschaubar großen Datensatz diejenigen molekularen Feldwerte, die am besten mit den biologischen Daten korrelieren. Eine Kreuzvalidierung dient zur Kontrolle der statistischen Signifikanz (Kreuzvalidierungskorrelationskoeffizient q^2). Um die Vorhersagekraft des aus dem

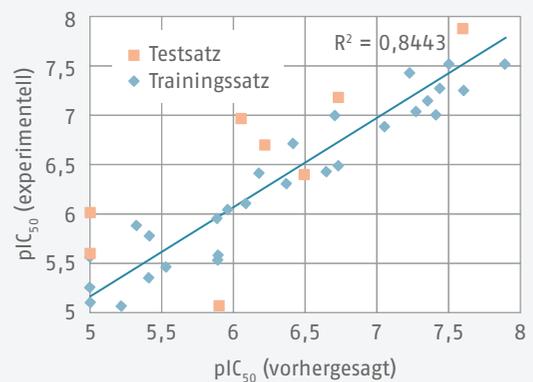
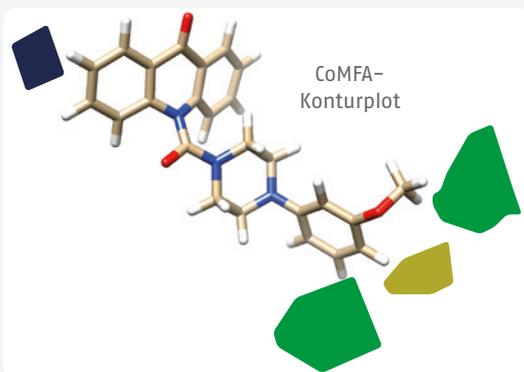


Gesamtheit der Feldbeiträge als mehrdimensionale Datenmatrix

Verbindung	Aktivität a	Berechnete Energien der Gitterpunkte								
		Sterische Felder S Gitterpunkte 001–999					Elektrostatische Felder E Gitterpunkte 001–999			
Verbindung 1	a1	S001	S002	S003	...	S999	E001	E002	...	E999
Verbindung 2	a2									
Verbindung 3	a3									
etc.	etc.									

PLS-Analyse und Kreuz-Validierung

QSAR-Gleichung



• **Abb. 1.102** Konformation eines potenziellen Inhibitors im CoMFA-Gitter zur Kalkulation molekularer Wechselwirkungsfelder (lediglich ein Molekül gezeigt). Korrelation experimentell bestimmter und vorhergesagter pIC_{50} -Werte.

Trainingsset abgeleiteten 3D-QSAR-Modells zu bewerten, werden nun die biologischen Aktivitäten eines Sets von Verbindungen (Testset) vorhergesagt. Hierfür wird das Modell auf eine kleinere Testmenge angewendet und die Ergebnisse mit den tatsächlichen Werten verglichen (prädiktiver Korrelationskoeffizient R^2). Für CoMFA-Untersuchungen setzt sich der Trainingsatz aus dreidimensionalen Strukturen kleiner Moleküle zusammen, deren Bindungsaffinitäten sich über einen größeren Wertebereich unterscheiden und die zudem ähnliche Pharmakophore aufweisen. Der Testdatensatz sollte Moleküle enthalten, die den Trainingsmolekülen ähnliche Pharmakophore aufweisen und deren 3D-Strukturen durch die Bereiche abgedeckt werden, in denen sich auch die überlagerten Moleküle des Trainingsdatensatzes befinden.

Das Resultat einer solchen PLS-Analyse ist die 3D-QSAR-Gleichung. Sie kommt einer Art Regressionsgleichung mit vielen Tausend Koeffizienten für ein repräsentatives Molekül des Trainingssets gleich und ermöglicht ggf. Vorhersagen für Verbindungen außerhalb des untersuchten Trainingsatzes.

Im Rahmen von CoMFA können Gitterpunktbereiche, die aufgrund der Wechselwirkungsfelder zu einer verstärkten oder verminderten biologischen Aktivität A beitragen, vorteilhaft durch farbige Konturdiagramme visualisiert werden (Abb. 1.102). Sie können für das Design neuer Wirkstoffe nützlich sein. Diese Regionen liegen außerhalb der ihnen zugrunde liegenden Molekülbereiche, da wie erwähnt, die beiden Potenzialfunktionen bei zu starker Annäherung gegen unendlich große Werte streben.

In CoMFA-Konturkarten werden die Regionen mit hoher und niedriger sterischer Toleranz üblicherweise mittels grünen bzw. gelben Polyedern dargestellt. Elektrostatische Felder werden als blaue und rote Polyeder dargestellt. Eine niedrige Elektronendichte nahe der blauen oder roten Polyeder erhöht bzw. verringert die Aktivität. Aus dem Vergleich der Strukturen im Trainingsatz können Rückschlüsse auf strukturelle Änderungen und damit verbundene veränderte Bindungsaffinitäten gezogen werden.

Eine ebenfalls ligandenbasierte Methode stellt das von Gerhard Klebe 1994 beschriebene **CoMSIA-Verfahren** (*comparative molecular similarity indices analysis*, vergleichende molekulare Ähnlichkeits-Index-Analyse) dar, mit dem man einige Nachteile der CoMFA-Technik auszugleichen versucht. Bei dieser Methode werden in die mathematische Auswertung weitere Felder (sterisch, elektrostatisch, hydrophob, H-Brücken-Donor und -Akzeptor) miteinbezogen. Die Verwendung von Gauß-Funktionen anstelle von Lennard-Jones- und Coulomb-Funktionen liefert mitunter genauere Informationen an Gitterpunkten zur Berechnung molekularer Felder.

1.3.4 Strategien zur Arzneistoffoptimierung

Hat man den Pharmakophor einer Leitstruktur identifiziert, beginnt die Feinabstimmung mit der Synthese strukturanaloger Verbindungen. In den seltensten Fällen besitzt die Leitstruktur bereits die Eigenschaften, die ein Arzneistoff idealerweise aufweisen sollte. Wesentliche Ziele der Modifizierung einer Leitstruktur sind

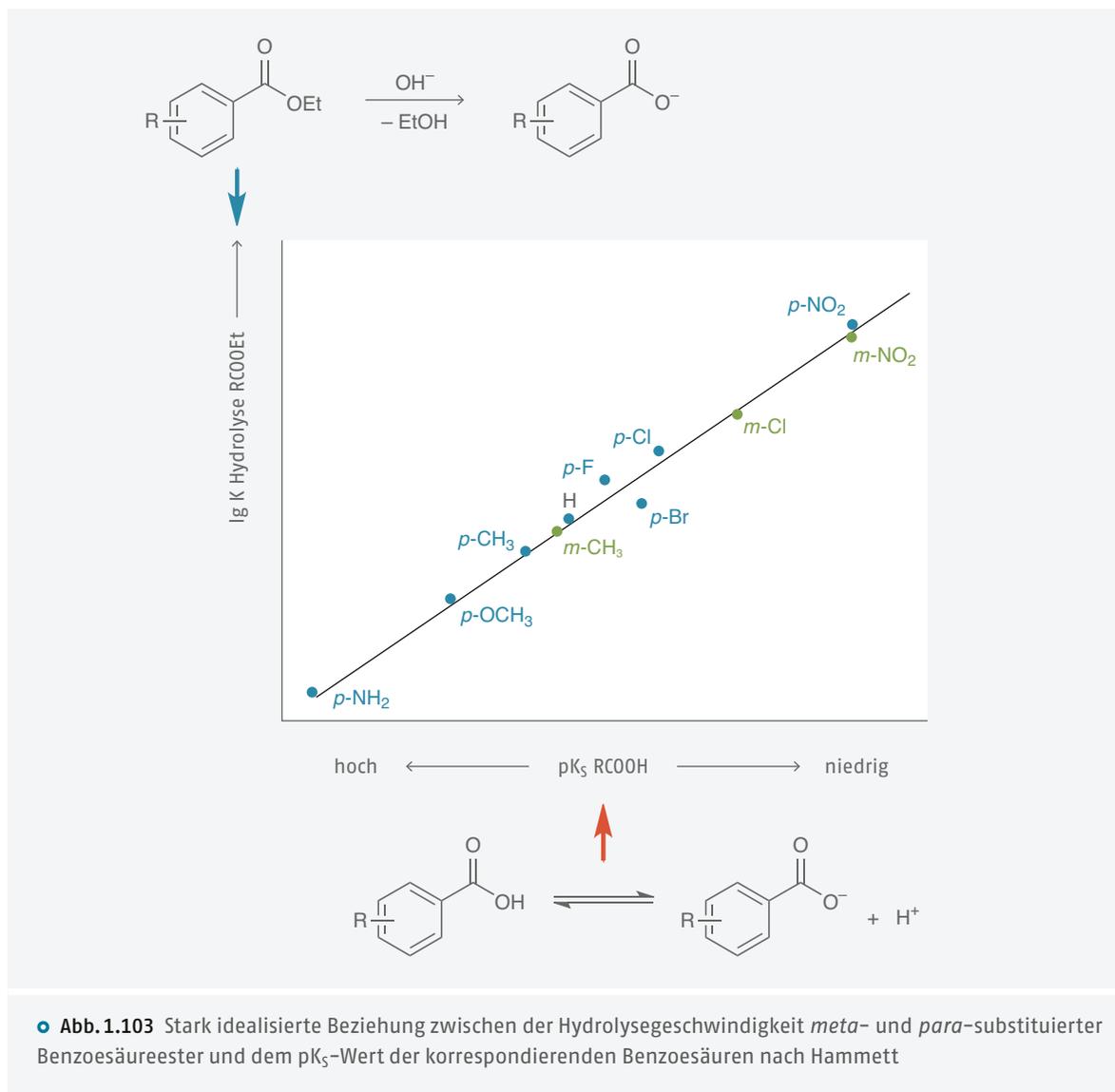
- verbesserte physikochemische Eigenschaften,
- eine höhere Wirkstärke und Selektivität,
- optimierte Bioverfügbarkeit und Wirkungsdauer,
- weniger Nebenwirkungen und Interaktionen,
- erleichterter präparativer Zugang.

Parameter für quantitative-Struktur-Wirkungs-Beziehungen (QSAR)

Da die biologische Aktivität einer Substanz stark durch ihre physikochemischen Eigenschaften bestimmt wird, hat man versucht, die Variation der biologischen Aktivität innerhalb einer Serie von Analoga insbesondere durch ihre elektronischen, sterischen und lipophilen Eigenschaften zu erfassen, zumal diese Parameter auch quantitativ zu beschreiben sind. Dazu müssen die molekularen Eigenschaften im Rahmen von **quantitativen Struktur-Wirkungs-Beziehungen (QSAR)** in geeignete mathematische Gleichungen einfließen.

Elektronische Eigenschaften

Die elektronischen Effekte der einzelnen Substituenten haben einen deutlichen Einfluss auf die Polarität und Ionisierung eines Arzneistoffs. Diese Parameter können wiederum darüber entscheiden, wie leicht ein Arzneistoff Zellmembranen passieren und wie stark er mit der Bindestelle interagieren kann. Frühe Bemühungen, eine mathematische Beziehung zwischen der Struktur und der Reaktivität zu entwickeln, kommen in der **Hammett-Gleichung** zum Ausdruck, die auf der Hypothese der Additivität von elektronischen Effekten beruht. Louis P. Hammett formulierte 1937, dass bei verschiedenen *meta*- und *para*-substituierten Benzoesäureestern die Geschwindigkeit der Hydrolyse eine Funktion der elektronischen Effekte der Substituenten am Phenylring darstellt. Bei den korrespondierenden Benzoesäuren beeinflussen die Substituenten deren pK_s -Wert, also die Säurestärke. Trägt man die logarithmierten Werte der Geschwindigkeitskonstanten K der basenkatalysierten Esterhydrolyse gegen die logarithmierten Säurekonstanten (H_2O , $25^\circ C$) der entsprechend substituierten Benzoesäuren auf, so erhält man angenähert eine Gerade (Abb. 1.103). Über die Korrelation von Reaktivität und Kinetik einerseits sowie von Struktur und Thermodynamik andererseits konnte Hammett also einen quantitativen Zusammenhang zwischen Struktur und Reaktivität ableiten und letztlich Aussagen zur



Kinetik strukturell ähnlicher Verbindungen treffen. Man erkennt, dass beispielsweise der Ester der stark aciden *para*-Nitrobenzoessäure deutlich rascher verseift wird als der Ester der wesentlich schwächer sauren *para*-Methoxybenzoessäure. Es zeigte sich, dass die Beeinflussung der Säurestärke durch den jeweiligen Substituenten, ausgedrückt durch die Dissoziationskonstante K_s, mit der Geschwindigkeit der alkalischen Esterhydrolyse korreliert. Da Gleichgewichtskonstanten und Geschwindigkeitskonstanten mit der Gibbs-Energie ΔG bei konstanter Temperatur in Beziehung stehen (ΔG° = -RT ln K), spricht man auch von einer linearen Freien-Enthalpie-Beziehung.

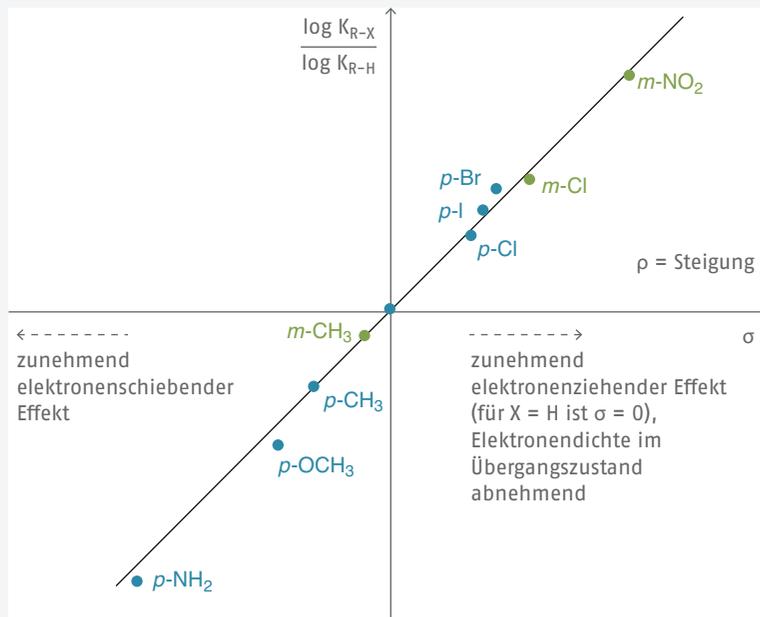
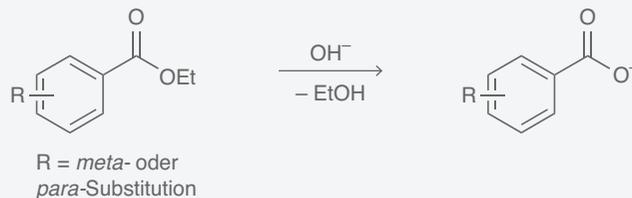
Hammett verwendete in der Folge statt der eigentlichen pK_s-Werte die **Substituenten-** oder **Hammett-Konstante σ**. Sie definiert die Elektronenakzeptor- und Elektronendonator-Eigenschaften eines zur Seitenkette

meta- oder *para*-ständigen Substituenten am Aromaten relativ zu H, ausgedrückt als Differenz der pK_s-Werte des substituierten Benzoessäurederivats und der Benzoessäure selbst (Gleichung 1.1).

$$\rho \cdot \sigma = \log \left[\frac{K_s(\text{R-C}_6\text{H}_4\text{COOH})}{K_s(\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH})} \right] \quad \text{Gleichung 1.1}$$

$$= \text{pK}_s(\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}) - \text{pK}_s(\text{R-C}_6\text{H}_4\text{COOH})$$

Je stärker elektronenziehend ein Substituent (z. B. NO₂, CN, CF₃) ist, desto positiver ist sein σ-Wert im Vergleich zu H. Umgekehrt haben elektronenschiebende Gruppen (NH₂, OH, OMe) einen negativen σ-Wert (Abb. 1.104). Ein Substituent mit einem σ-Wert von Null entspräche einem „-H“ und wäre demnach elektronisch kaum rele-



• Abb. 1.104 Hammett-Diagramm

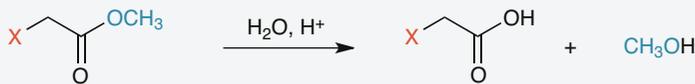
vant. Für den unsubstituierten Aromaten ($X = H$) gilt definitionsgemäß σ_H gleich Null. Die Hammett-Konstante σ berücksichtigt sowohl induktive als auch mesomere Effekte eines Substituenten X . Daher hängt der Wert für einen bestimmten Substituenten von seiner Stellung am Aromaten ab, und man muss entsprechend der *para*- oder *meta*-Position σ_{para} - bzw. σ_{meta} -Werte unterscheiden. Reaktionen, die mit der Hammett-Beziehung korrelierbar sind, weisen eine für die jeweilige Reaktion charakteristische Steigung für die Ausgleichsgerade auf, die man als **Reaktionskonstante ρ** (griech. *rho*) bezeichnet. Diese ist für die jeweils betrachtete Reaktion, wie die Dissoziation einer Säure oder die alkalische Hydrolyse *meta*- oder *para*-substituierter Benzoesäureethylester (• Abb. 1.104), **spezifisch** und ein Maß für die Empfindlichkeit der Reaktion gegenüber elektronischen Einflüssen. Der Wert für ρ ist von der Temperatur und dem Lösemittel abhängig. Ein positiver Wert für ρ bedeutet, dass die betrachtete Reaktion durch den Substituenten in ähnlicher Weise beeinflusst wird wie die Dissoziationskonstante der entsprechenden Benzoesäuren. Demnach wird sie durch elekt-

ronenziehende Substituenten begünstigt. Liegt dagegen eine hohe Elektronendichte am Reaktionszentrum vor, resultieren negative Werte für ρ . Die Reaktionskonstante ρ hat einen relativen Bezug. Man setzt ρ für die Dissoziation der Benzoesäure gleich eins, was eine Skalierung für die Substituentenkonstante ermöglicht.

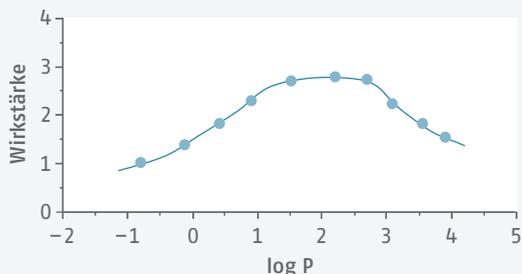
Die Hammett-Gleichung berücksichtigt nur elektronische Effekte. Da bei der *ortho*-Position zusätzlich die sterische Hinderung ins Spiel kommt, ist die Hammett-Gleichung hier nicht anwendbar. Bei mehr als einem Substituenten verhalten sich die σ -Werte annähernd additiv ($\Sigma\sigma$), sofern sie sich nicht gegenseitig beeinflussen. Die Bedeutung der Hammett-Gleichung liegt letztlich in der analogen Betrachtung von Gleichgewichts- und Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten anderer chemischer Reaktionen.

Sterische Eigenschaften

Ein sperriger Substituent kann durch Abschirmung die ideale Interaktion zwischen einem Arzneistoff und seiner Bindestellen behindern. Alternativ kann er aber auch für die geeignete Orientierung des Arzneistoffs



• Abb. 1.105 Hydrolyse α -substituierter Essigsäuremethylester



• Abb. 1.106 Beziehung zwischen $\log P$ -Werten und Wirkstärke in einer fiktiven homologen Reihe

sorgen und dadurch dessen Aktivität erhöhen. Robert W. Taft modifizierte die Hammett-Gleichung 1952, indem er **sterische Effekte** miteinbezog und so die Anwendbarkeit der Gleichung erweiterte (**Taft-Gleichung**). Der Wert des **sterischen Faktors** E_S lässt sich beispielsweise ermitteln, indem man die saure Hydrolyse α -substituierter Essigsäuremethylester gegen den unsubstituierten Essigsäuremethylester ($X = H$) als Referenzester vergleicht (• Abb. 1.105). Kleinere Substituenten als die Methylgruppe führen zu einer schnelleren Hydrolyse und einem positiven E_S -Wert, größere vermindern die Hydrolyserate und führen zu einem negativen E_S -Wert. Von Nachteil ist, dass die Bestimmung der E_S -Werte auf einem intramolekularen sterischen Effekt beruht, wohingegen Arzneistoffe mit der Bindestelle am Target intermolekular in Wechselwirkung treten. Zudem sind außerhalb dieses Modells viele weitere Faktoren zu berücksichtigen.

Lipophilie

Arzneistoffe müssen beim Übertritt aus einem wässrigen Medium in ein anderes Kompartiment Zellmembranen passieren, die den Charakter einer lipophilen Barriere besitzen. Von daher bestimmen die **lipophilen** und **hydrophilen Eigenschaften** eines Arzneistoffs in erheblichem Maß sein pharmakokinetisches Verhalten. Auch an der Rezeptorinteraktion kann die Lipophilie eines Arzneistoffs entscheidenden Anteil haben. Corwin Hansch, der oft als Vater der QSAR bezeichnet wird, erkannte, dass es sich auch bei der Lipophilie um einen additiven Molekülparameter handelt. Er konnte in den

Physikochemische Parameter

Elektronische Effekte (Hammett-Gleichung):

$$\log(K_{R-X}/K_{R-H}) = \rho \cdot \sigma$$

K Gleichgewichtskonstante für beliebige Reaktionen | $R-X$ aromatische Substanz mit Substituent X | $R-H$ unsubstituierte aromatische Leitstruktur | ρ Reaktionskonstante für einen bestimmten Reaktionstyp aromatischer Substanzen | σ elektronischer Parameter des Substituenten (Hammett-Konstante)

Sterische Effekte (Taft-Gleichung):

$$E_S = \log K_{R-X} - \log K_{R-Me}$$

E_S sterischer Parameter | $R-X$ Substanz mit Substituent X (aliphatischer Ester) | $R-Me$ Leitstruktur (Referenzester, z. B. Methyl ester)

Lipophilie-Effekte (Hansch-Gleichung):

$$\pi = \log P_{R-X} - \log P_{R-H}$$

π Lipophilie-Konstante | $\log P$ Verteilungskoeffizient im System Octanol/Wasser | $R-X$ Substanz mit Substituent X | $R-H$ unsubstituierte Leitstruktur

Hansch-Analyse:

$$\log 1/c = -k_1 \pi^2 + k_2 \pi + k_3 \sigma + k_4 E_S$$

c molare Konzentration der Testsubstanz | k_1, k_2, k_3, k_4 Regressionskoeffizienten

frühen 1960er Jahren erstmals die biologische Wirkung mit den physikochemischen Eigenschaften quantitativ in Beziehung bringen. Seine Gleichungen bauen auf der von Hammett auf, berücksichtigen aber zusätzliche Parameter wie Lipophilie und Wirkstoffkonzentration (c). Die Lipophilie bestimmte er über den Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten ($\log P$, ► Kap. 2.1.1) und definierte auf Basis der Hammett-Gleichung eine **Lipophilie-Konstante** π . Diese errechnet sich z. B. für eine Methylgruppe aus der Lipophiliedifferenz von Benzen und Toluol, wobei die Lipophilie-Konstante für H null ist. Gegenüber der unsubstituierten Leitstruktur ergeben sich für Analoga mit lipophileren Substituenten (Me, Pr, Cl) positive, bei hydrophileren Substituenten (NH_2 , OH, CN) dagegen negative π -Werte. Die π -Werte

verhalten sich additiv, wodurch der log-P-Wert einer mehrfach substituierten Substanz aus der Summe des log-P-Werts für die unsubstituierte Substanz und der π -Werte der einzelnen Substituenten errechnet werden kann.

In homologen Reihen von Substanzen, die sich in der Zahl der CH_2 -Spacer unterscheiden, wird die biologische Aktivität innerhalb eines begrenzten Bereichs der log-P-Werte in einer linearen Beziehung zur Lipophilie stehen. Beispielsweise mag die biologische Wirkung in einer Reihe von Strukturen mit einem bis 5 Spacern ansteigen. Bei weiterer Verlängerung der Kette zu sehr hohen log-P-Werten wird der Graph eine parabolische Beziehung anzeigen (Abb. 1.106). Mit der Zunahme der log-P-Werte wird ein Optimum erreicht, danach kommt es zum abrupten Abfall der Aktivität.

Korrelation der physikochemischen Parameter

In Tab. 1.6 sind die physikochemischen Eigenschaften einiger Substituenten aufgelistet. Wie lässt sich aber aus der Vielzahl der physikochemischen Parameter für die einzelnen Substituenten darüber entscheiden, welches Analogon im nächsten Schritt zu synthetisieren ist? Corwin Hansch und Toshio Fujita entwickelten 1964 ein mathematisches Modell, das einen Zusammenhang zwischen der biologischen Aktivität und den physikochemischen Parametern einer Struktur herstellt und als die Basis aller quantitativen Struktur-Wirkungs-Analysen gilt. In der **Hansch-Analyse** berücksichtigt man hinsichtlich der biologischen Aktivität zwei oder mehr Parameter, die mit dem reziproken Wert für die molare Konzentration der Testsubstanz – bei höherer Wirkstärke sind geringere Konzentrationen nötig – verknüpft werden. Durch Einführung der jeweiligen Koeffizienten ($k_1, k_2, k_3, k_4, \dots$) für die Wirkung der verschiedenen physikochemischen Parameter gelangt man zu den gewünschten Gleichungen, je nachdem, welche Faktoren innerhalb einer bestimmten Serie von Interesse sind. Durch den quadratischen Term für die Lipophilie entspricht die Gleichung einer parabolischen Funktion. Wird ein Parameter nicht benötigt, weil er für die Struktur-Wirkungs-Beziehungen nicht relevant ist, kann er entfallen. Die Gleichung kann jederzeit durch andere Terme wie Gestalt, Größe oder Topographie erweitert werden. Die Koeffizienten ($k_1, k_2, k_3, k_4, \dots$) müssen durch **multiple Regressionsanalyse** ermittelt werden. Die Komplexität der Gleichung, die für die Vorhersage der molekularen Eigenschaften eines Arzneistoffkandidaten erforderlich ist, wächst mit jedem zugefügten Parameter. Ohne die geeignete Computersoftware ist es daher nahezu unmöglich, die benötigten Rechenoperationen für eine ausreichend hohe Zahl von Substanzen innerhalb des Zeitrahmens eines bestimmten Projekts durchzuführen. Man findet viele Beispiele in der Literatur für eine erfolgreiche Anwendung der Hansch-Analyse.

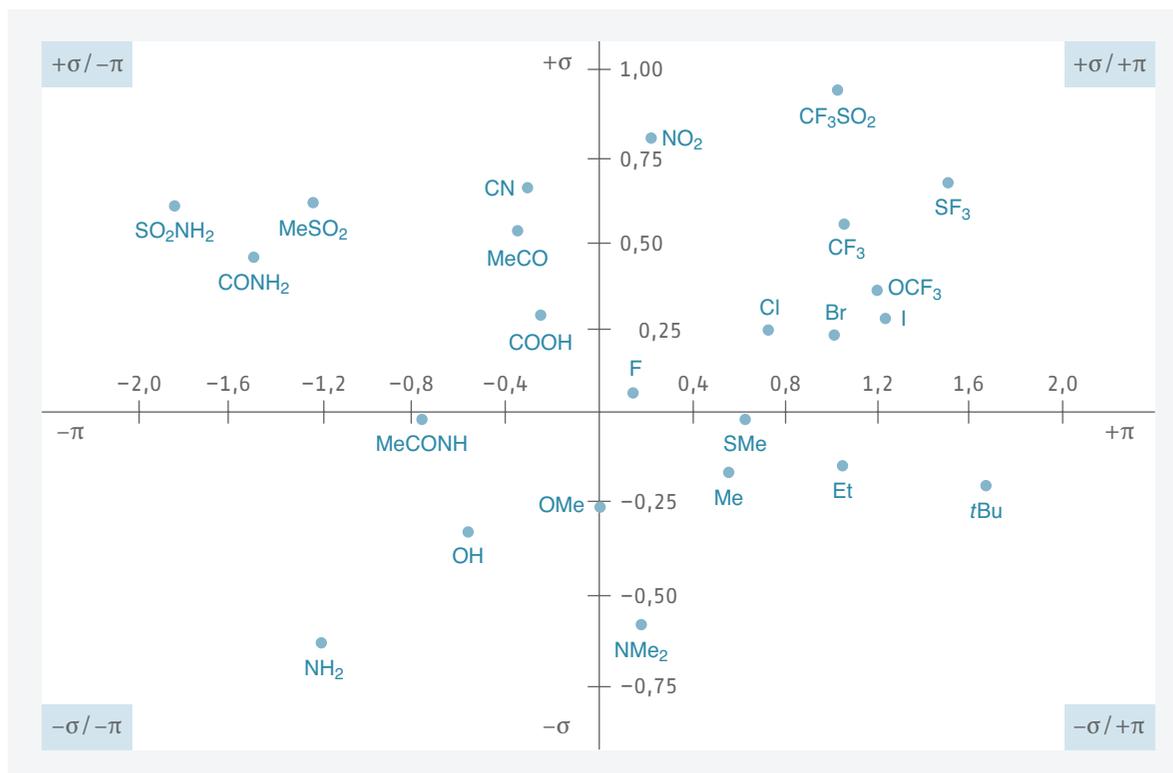
Tab. 1.6 Physikochemische Parameter von Substituenten zur Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen. σ : elektronischer Parameter, E_s : sterischer Parameter, π : lipophiler Parameter

Substituent	σ_{para}	σ_{meta}	E_s	π
-H	0,00	0,00	0,00	0,00
-Me	-0,17	-0,07	-1,24	0,56
-Et	-0,15	-0,07	-1,31	1,02
-Pr	-0,13	-0,07	-1,60	1,55
-iPr	-0,15	-0,07	-1,71	1,53
-OMe	-0,27	0,12	-0,55	-0,02
-OH	-0,37	0,12	-0,55	-0,67
-NH ₂	-0,66	-0,16	-0,61	-1,23
-F	0,06	0,34	-0,46	0,14
-Cl	0,23	0,37	-0,97	0,71
-Br	0,23	0,39	-1,16	0,86
-I	0,18	0,35	-1,40	1,12
-CF ₃	0,54	0,43	-2,40	0,88
-COMe	0,50	0,38		-0,55
-NHCOMe	0,0	0,21		-0,97
-NO ₂	0,78	0,71	-2,52	-0,80
-CN	0,66	0,56	-0,51	-0,57

lyse. Allerdings bleiben in diesem Modell wesentliche Aspekte der Interaktion eines Arzneistoffs mit seinem Rezeptor weitgehend unberücksichtigt, beispielsweise die konformativen Eigenschaften.

Modifizierung von funktionellen Gruppen am Aromaten

Der klassische Weg der Strukturoptimierung ist die Modifizierung der Leitstruktur an einer bestimmten Position des Moleküls. Wie bereits erläutert können sich



• Abb. 1.107 Craig-Diagramm mit σ - und π -Werten der verschiedenen Substituenten

durch Austausch einer bestimmten funktionellen Gruppe gegen eine andere die elektronischen, lipophilen und sterischen Eigenschaften ändern. Daher will das Design der neu zu synthetisierenden Strukturen wohlüberlegt sein, da komplexe Änderungen mehrerer Eigenschaften resultieren können. Tauscht man beispielsweise eine Methyl- gegen andere Alkylgruppen aus, ändert dies die Größe und Lipophilie. Substituiert man Methyl gegen Chlor, würde dies die elektronischen Eigenschaften verändern und zudem die Biotransformation am Aromaten und auch am Substituenten selbst beeinflussen. Sind saure oder basische Substituenten vom Austausch betroffen, können sich die Ladungsverhältnisse ändern, bei H-Brücken-Donoren und -Akzeptoren auch diese Eigenschaften.

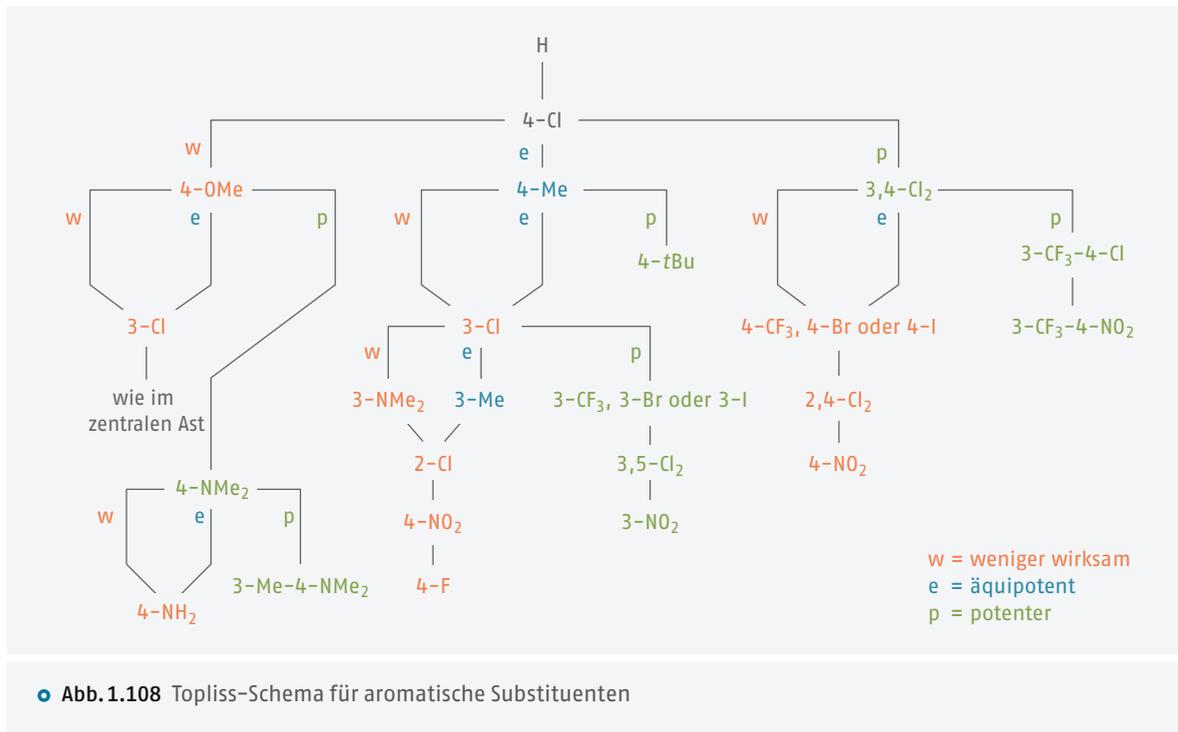
Craig-Diagramm

Zwar lassen sich σ - oder π -Werte für die elektronischen bzw. lipophilen Eigenschaften der Substituenten aus Tabellen entnehmen, doch ist es meist bequemer, diese durch ein entsprechendes Diagramm visualisiert darzustellen. Im **Craig-Diagramm** werden die σ -Werte auf der y-Achse gegen die π -Werte auf der x-Achse graphisch aufgetragen und verteilen sich auf 4 Quadranten (• Abb. 1.107). Man kann auch andere Parameter darstellen oder das Konzept dreidimensional ausweiten. Ein solches Craig-Diagramm weist mehrere Vorzüge auf.

- Das Diagramm verdeutlicht, dass zwischen den σ - und π -Werten kein allgemeiner Zusammenhang besteht. Die verschiedenen Substituenten sind über alle 4 Quadranten verteilt.
- Man kann mit einem Blick feststellen, welche Substituenten einen positiven σ - und π -Wert aufweisen, welche für beide Parameter negative Werte besitzen und welche Substituenten einen positiven und einen negativen Wert haben.
- Es ist leicht ersichtlich, welche Substituenten ähnliche π -Werte zeigen. So liegen die Trifluormethylsulfonyl-, Trifluormethyl-, Brom- und die Ethylsubstituenten auf derselben Vertikale des Diagramms. Theoretisch sind diese Gruppen gegeneinander austauschbar, wenn die Lipophilie der wesentliche Faktor für die biologische Wirkung ist. Auf vergleichbare Weise liefert eine Horizontale die funktionellen Gruppen mit gleichen elektronischen Effekten, z. B. COOH, Cl, Br und I.

Topliss-Schema

Eine effiziente Methode, auf praktische Weise die Wirkstärke einer Leitstruktur unter Variation der aromatischen Substituenten ohne Computerhilfe zu optimieren, ist die Entscheidungsfindung durch das Topliss-Schema (John G. Topliss, 1972). Dieses Konzept berücksichtigt Parameter wie elektronische Effekte und



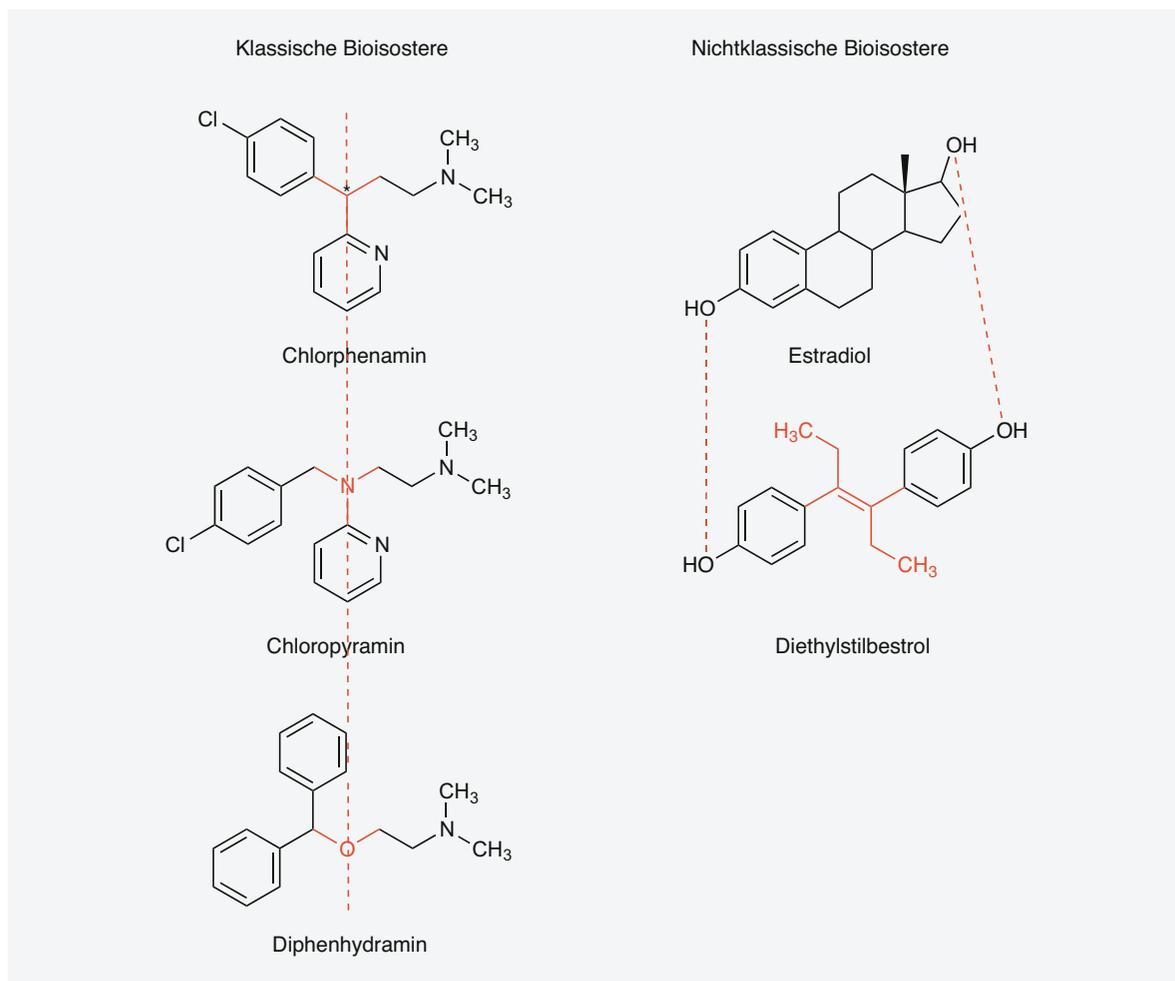
Lipophilie und geht bei der Auswahl des neu zu synthetisierenden Analogons schrittweise vor. Man kommt dabei mit einer minimalen Zahl an neu zu synthetisierenden Substanzen aus. Es gibt ein Topliss-Schema für aromatische Substituenten (• Abb. 1.108) und eins für die Substituenten einer aliphatischen Seitenkette. Geht man von einer Leitstruktur mit einem unsubstituierten Aromaten aus, testet man zuerst das 4-Chlor-Analogon, das prinzipiell potenter (p), äquipotent (e) oder weniger stark (w) als der unsubstituierte Aromat wirken kann. Das Resultat bestimmt die Entscheidung, welches Analogon als nächstes synthetisiert werden soll. Ist das 4-Chlorderivat potenter, könnte man das 3,4-Dichlor-Analogon testen. Wirkt es weniger stark, würde man in den Aromaten eine 4-Methoxygruppe einführen. Ist die biologische Aktivität mit der der Ausgangssubstanz vergleichbar, führt der „Entscheidungsbaum“ zum 4-Methylderivat. Hat man dann die jeweiligen Analoga synthetisiert und getestet, gelangt man in diesem „Entscheidungsbaum“ zu einem neuen Entscheidungspunkt und erhält weitere Vorschläge für geeignete Substitutionen. Entscheidungshilfen dieser Art basieren auf empirischen Beobachtungen, die aus sehr unterschiedlichen Datensätzen hervorgehen. Demgemäß kann man von ihnen keine perfekte Anleitung für das Design von Arzneistoffen erwarten.

Welche Logik verbirgt sich hinter dieser Vorgehensweise? Der 4-Chlorsubstituent besitzt einen positiven σ - und π -Wert. Wenn die biologische Aktivität ansteigt, deutet dies darauf hin, dass eine dieser physikochemischen Eigenschaften oder beide von Bedeutung sind.

Sind beide wichtig, sollte ein zweiter Chlorsubstituent die Wirkung weiter steigern. Ist dies der Fall, variiert man die Substituenten, um die σ - und π -Werte nochmals zu erhöhen. Ist dies hingegen nicht der Fall, könnte ein ungünstiger sterischer Einfluss oder eine zu hohe Lipophilie die Ursache sein. In weiteren Strukturmodifizierungen überprüft man die Bedeutung der lipophilen und sterischen Parameter.

Nimmt die Wirkung durch den 4-Chlorsubstituenten hingegen ab, sind entweder negative σ - und/oder π -Werte aktivitätsfördernd oder ein *para*-Substituent ist sterisch ungünstig. Geht man von einem ungünstigen σ -Effekt als Ursache der verminderten Aktivität aus, wählt man als nächstes einen Substituenten mit einem negativen σ -Wert (4-OMe). Verbessert dieser die Wirkung, dienen die weiteren Veränderungen dazu, die relative Bedeutung der σ - und π -Parameter zu prüfen. Verbessert die 4-Methoxygruppe jedoch die Wirkung nicht, muss man von einem ungünstigen sterischen Einfluss ausgehen. Zur Überprüfung testet man als nächstes das 3-Chlorderivat. Die weiteren Modifizierungen sind danach wie im zentralen Ast des „Entscheidungsbaums“ durchzuführen.

Als dritte Möglichkeit könnte das 4-Chlor-Analogon fast genauso aktiv wie die Leitstruktur sein. Dies könnte daran liegen, dass ein positiver π -Wert und ein negativer σ -Wert benötigt werden. Da beim Chlorsubstituenten beide Werte positiv sind, könnte man mit einer Methylgruppe ($+\pi$ -, $-\sigma$ -Wert) die Aktivität verbessern. Trifft dies nicht zu, wird es wohl an einer ungünstigen sterischen Interaktion an der *para*-Position liegen und man



• Abb. 1.109 Klassische und nichtklassische Bioisostere

entscheidet sich als nächstes für das 3-Chlorderivat. Weitere Änderungen zielen auf eine Variation der σ - und π -Werte.

Bioisosterie-Konzept

In der derzeitigen Praxis der Medizinischen Chemie gilt das Konzept der **Bioisosterie** als grundlegende Strategie zur Optimierung von Arzneistoffkandidaten. Unter diesem Begriff erfasst man chemisch ähnliche Substituenten oder Strukturelemente, die ein weitgehend gleiches biologisches Wirkungsspektrum hervorrufen. Der Begriff ist angelehnt an Irving Langmuir, der Moleküle oder Ionen mit gleicher Elektronenzahl und Elektronenkonfiguration als isoelektronisch bezeichnete. Er entwickelte 1919 das Konzept der **Isosterie**, um damit Gruppen, Ionen und Moleküle mit gleicher Gesamtzahl an Atomen, Elektronen und Ladung zu definieren. Beispiele sind CO und N₂ sowie CO₂ und N₂O. Hans G. Grimm formulierte 1925 den **Hybrid-Verschiebungssatz** (Grimm-Regel), aus dem sich fol-

gern lässt, dass beispielsweise ein N-Atom einer CH-Einheit entspricht, ein O-Atom einer NH-Einheit oder CH₂-Einheit und dass ein F-Atom schließlich hydridisoster mit einer OH-, NH₂- oder CH₃-Gruppe wird. Carl Emil Erlenmeyer erweiterte das Prinzip auf Atome, Ionen und Moleküle mit gleicher Anzahl von Außenelektronen. Blickt man auf das Periodensystem der Elemente, findet man Elemente mit der gleichen Zahl an Außenelektronen in Gruppen zusammengefasst. So üben auch einige Elemente innerhalb einer Gruppe ähnliche biologische Effekte aus, wobei sie mit ihrer Mimikry oft toxisch wirken. Der Begriff **bioisoster** wurde 1950 von Harris Friedman geprägt. Er definierte damit Substanzen, welche eine ähnliche biologische Wirkung (oder auch entgegengesetzte Wirkung, Antagonisten) erzeugen. Substanzen können demgemäß isoster sein, aber nicht notwendigerweise auch bioisoster. Bioisostere müssen sich nicht unbedingt aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften ähneln und exakte Strukturanaloga darstellen. Die Gemeinsamkeit

■ Tab. 1.7 Klassische bioisostere Strukturelemente

Bindungen	Beispiele
Einbindig	-CH ₃ , -NH ₂ , -OH, F
	-Cl, -Br, -SH und -OH
	-Br, <i>i</i> Pr
	-I, <i>t</i> Bu
Zweibindig	-CH=CH-, -CH=N-
	>C=NH, >C=O, >C=S
	-CH ₂ -, -NH-, -O-, -S-
	-COCH ₂ -, -CONH-, -COO-, -COS-
Dreibindig	-CH=, -N=
Ringäquivalente	Cyclopentadien, Pyrrol, Furan, Thiophen
	Benzen, Pyridin
	Benzen, Thiophen

basiert eher auf den biologischen Eigenschaften. Alfred Burger unterschied 1970 entsprechend zwischen klassischen und nichtklassischen Bioisosteren. **Klassische Bioisostere** umfassen typischerweise einfache ein-, zwei- oder dreibindige Atome oder Gruppen und Ringglieder aus ■ Tab. 1.7, die der Grimm-Regel oder der Erlenmeyer-Definition genügen. Arzneistoffbeispiele dazu sind **Chlorphenamin**, **Chloropyramin** und **Diphenhydramin**, die den Propylamin-, Diaminoethan- und Ethanolamin-Typ der H₁-Antihistaminika repräsentieren (● Abb. 1.109). Dagegen ist das Konzept bei **nichtklassischen Bioisosteren** auf Strukturelemente erweitert, die eine biochemische Mimikry erlauben, aber keine atomaren Übereinstimmungen aufweisen und sich in ihren elektronischen, sterischen und lipophilen Eigenschaften deutlich unterscheiden können. Dabei dürfen zyklische Strukturen gegen nicht-zyklische Bioisostere ausgetauscht werden, die deren Aufgabe nachahmen. Klassisch wird dieses Phänomen durch Vergleich von **Estradiol** und **Diethylstilbestrol** verdeutlicht (● Abb. 1.109). Hier ist für die Aktivität entscheidend, dass die dafür kritischen Funktionalität

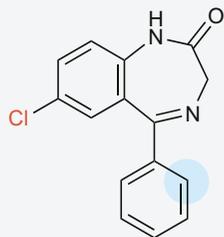
ten durch die bioisostere Struktur in der passenden räumlichen Anordnung fixiert werden.

Klassische Bioisostere

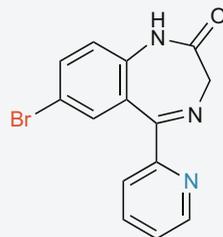
Bioisosterer Ersatz bezieht sich im einfachsten Fall auf den Austausch eines einzelnen Atoms oder einer funktionellen Gruppe in einem Molekül. Die Atomradien von Chlor und Brom betragen 100 und 115 pm. Ihr Austausch im H₁-Antihistaminikum **Chlorphenamin** (● Abb. 1.109) führt zum analog wirkenden **Brompheniramin**. Das gleiche Vorgehen findet man bei den Tranquillanzien **Nordazepam** und **Bromazepam** (● Abb. 1.110), wobei mit dem Austausch des Phenylrings gegen Pyridin im Analogon ein zusätzliches bioisosteres Strukturelement vorliegt. Der Austausch eines Cl-Atoms gegen ein H-Atom bei den Antimykotika **Miconazol** und **Econazol** (● Abb. 1.110) mag trivial erscheinen. So gibt es in der Tat etliche Trittbrettfahrer, die Lücken in den Patenten der Konkurrenz finden und auf diese Weise nicht patengeschützte Analoga auf den Markt bringen. Bei derartigen Arzneimitteln handelt es sich um sogenannte **Me-too-Präparate**. Auf der anderen Seite kann eine einfache bioisostere Modifizierung durchaus sinnvoll sein und die Wirkstärke, Selektivität oder Verträglichkeit der Leitstruktur übertreffen. So sind aus einigen Arzneistoffklassen schlicht und einfach durch Me-too-Forschung therapeutisch wertvollere Vertreter der sogenannten 3. oder 4. Generation hervorgegangen, die dank ihres verbesserten Nutzen-Risiko-Profiles oder ihrer optimierten ADME-Parameter (► Kap. 2) ihre Vorgänger verdrängt haben.

Unter den klassischen Bioisosteren findet man auch eine Reihe von biologisch aktiven Strukturen, bei denen Ringsysteme unter Erhalt der Wirkung ausgetauscht wurden (● Abb. 1.111). Ein Beispiel für eine Benzen-Pyridin-Bioisosterie findet man, wie oben erwähnt, in **Nordazepam** und **Bromazepam**, aber auch in anellierten Systemen wie in den Antidepressiva **Mianserin** und **Mirtazapin** sowie den Antipsychotika **Promazin** und **Prothipendyl**. Die beiden antibiotisch wirksamen Cephalosporine **Cefuroxim** und **Cefoxitin** sind Beispiele für die Bioisosterie von Thiophen und Furan.

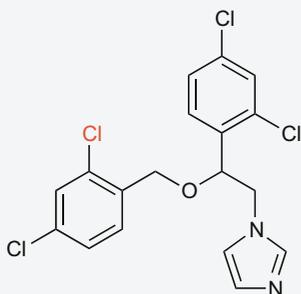
Zu den klassischen Bioisosteren zählt man oft Benzen und Thiophen (● Abb. 1.112), für die es eine Vielzahl von Arzneistoffbeispielen gibt. Die Äquivalenz zwischen -CH=CH- und -S- begründet sich durch den vergleichbaren Durchmesser – der Abstand der beiden Kohlenstoffzentren im Ethen beträgt 134 pm, der Atomradius von Schwefel 104 pm. Zudem sind Molekülgröße und Raumerfüllung von Benzen und Thiophen ähnlich, die molare Masse beträgt 78,11 bzw. 84,14 g·mol⁻¹. Beispiele sind die COX-Inhibitoren **Ketoprofen** und **Tiaprofensäure** sowie die Lokalanästhetika **Lidocain** und **Articain**. Benzen-Thiophen-Bioisostere sind auch



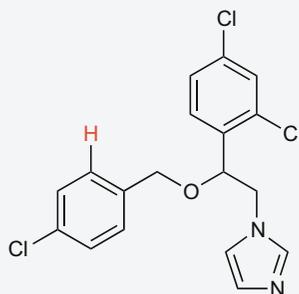
Nordazepam



Bromazepam

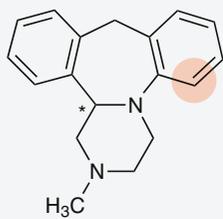


Miconazol

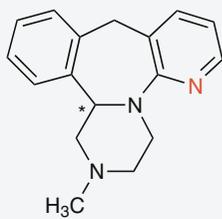


Econazol

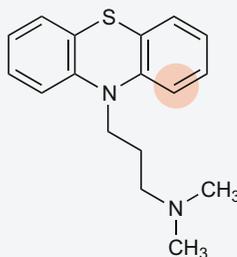
• Abb.1.110 Einfacher bioisosterer Ersatz



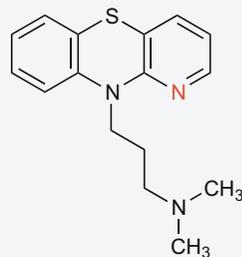
Mianserin



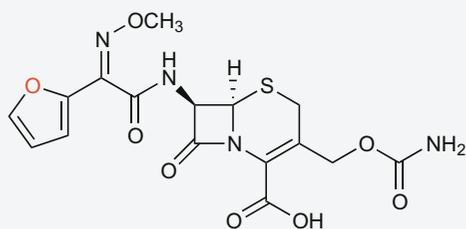
Mirtazapin



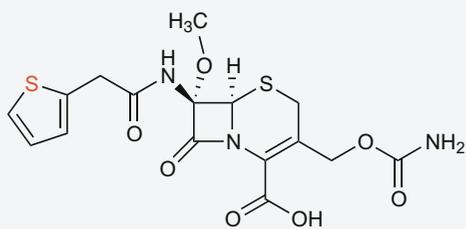
Promazin



Prothipendyl

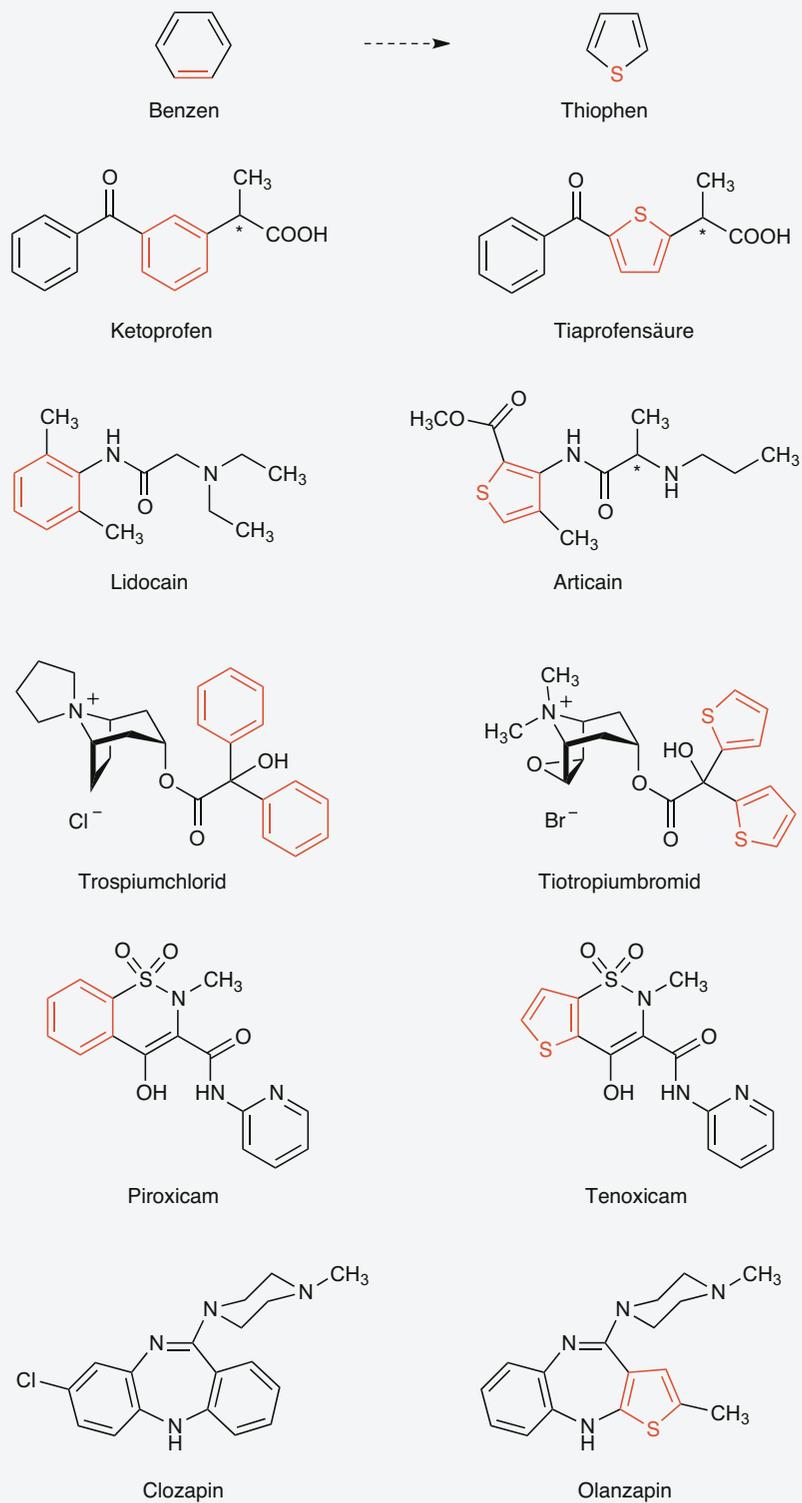


Cefuroxim

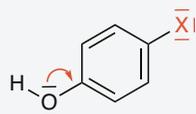


Cefoxitin

• Abb.1.111 Ringäquivalente Strukturen



● **Abb.1.112** Benzen-Thiophen-Bioisosterie



4-halogenierte Phenole

• **Abb. 1.113** Elektronendelokalisierung zwischen der phenolischen OH-Gruppe und einer Gruppe X ist im Falle von X = F nicht möglich

die parasympholytisch wirkenden, quarternisierten Tropanderivate **Trospiumchlorid**, das bei hyperaktiver Blase eingesetzt wird, und das als Broncholytikum verwendete **Tiotropiumbromid**. Dem Konzept begegnet man ebenfalls in anellierten Ringen, wie dies die beiden COX-Inhibitoren **Piroxicam** und das nicht mehr im Handel befindliche **Tenoxicam** verdeutlichen. Beispiele für entsprechende Trizyklen mit bioisostere Benzen-Thiophen-Austausch sind die beiden atypischen Antipsychotika **Clozapin** und **Olanzapin**.

Nichtklassische Bioisostere

Das **Fluoratom** bildet unter den Halogenen eine Ausnahme. So verfügt Fluor als Element der 2. Periode über keine d-Orbitale und hat daher keine Möglichkeit, sich an der Delokalisierung von π -Elektronen zu beteiligen (• Abb. 1.113). Verdeutlichen lässt sich dies anhand der pK_S -Werte von 4-halogenierten Phenolen. Während bei anderen Halogenen die Acidität mit der Ordnungszahl steigt, unterscheidet sich der pK_S -Wert von 4-Fluorphenol nur unwesentlich von dem des unsubstituierten Phenols (▣ Tab. 1.8). Fluor ist beträchtlich kleiner als die anderen Halogene und ähnelt in mancher Hinsicht oft einem H-Atom. Die Ähnlichkeit zwischen H und F ist durch deren geringen Atomradius (25 und 50 pm) und Van-der-Waal-Radius (120 und 147 pm) gegeben, sodass der sterische Anspruch von F gering ist. Dagegen unterscheiden sich die beiden Substituenten deutlich in der Elektronegativität und anderen Eigenschaften. Die Fluorierung von Aromaten erhöht die Lipophilie. Durch die gute Überlappung der 2s- oder 2p-Orbitale des Fluors mit den entsprechenden Orbitalen des Kohlenstoffs ist die C-F-Bindung nicht polarisierbar und trägt zum Anstieg der Lipophilie bei.

Durch Ersatz eines H-Atoms gegen F in lassen sich beispielsweise Biotransformationswege blockieren, was durch die starken elektronenziehenden Eigenschaften von Fluor und die Stärke und Stabilität der C-F-Bindung bedingt ist. Unter physiologischen Bedingungen ist die C-F-Bindung metabolisch so gut wie inert. In vergleichbarer Weise ist die Trifluormethylgruppe metabolisch stabil, während eine Methylgruppe rasch

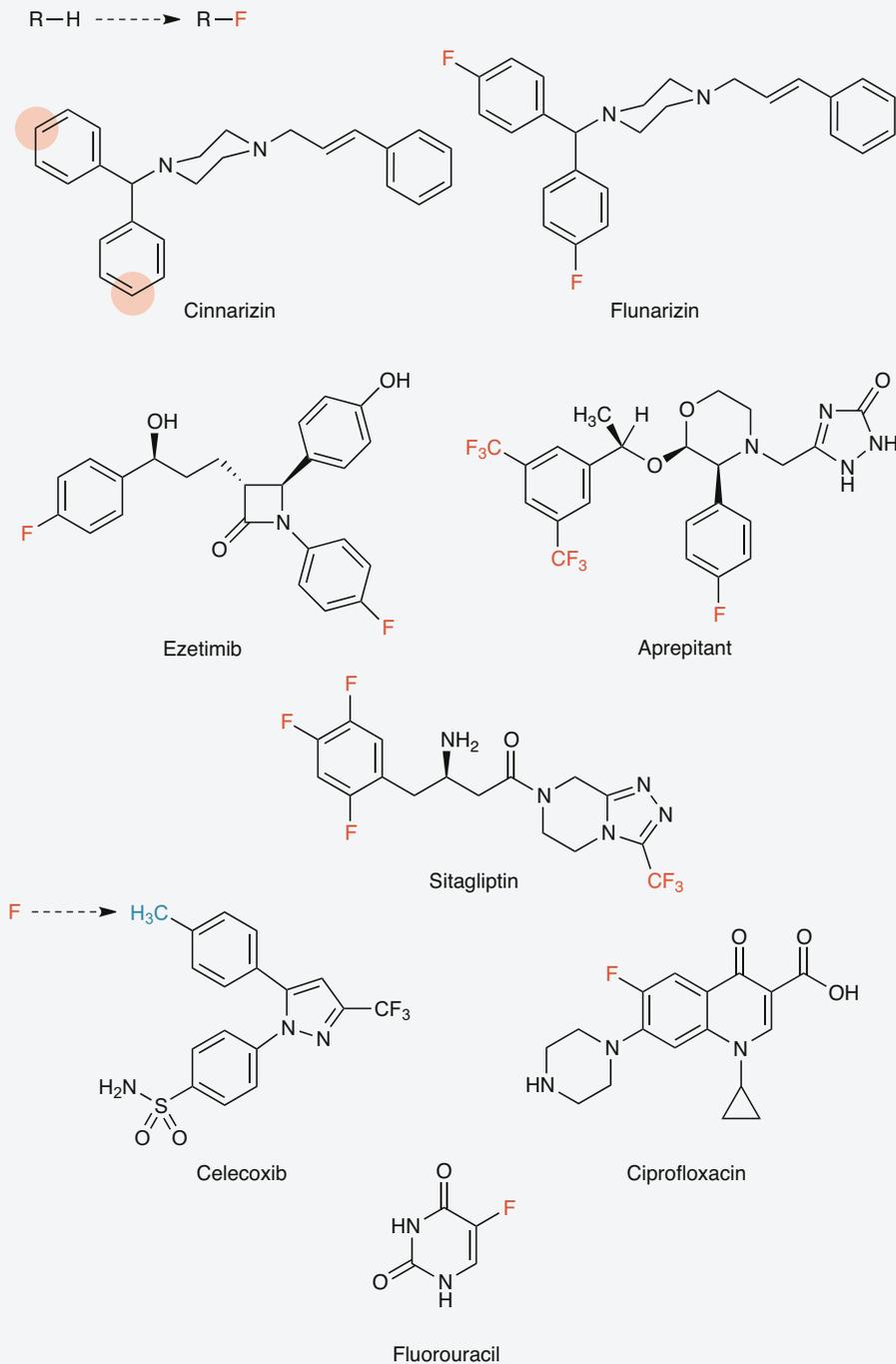
▣ **Tab. 1.8** pK_S -Werte 4-halogenierter Phenole

Substanz	pK_S -Wert
Phenol	9,99
4-Fluorphenol	9,92
4-Chlorphenol	9,38
4-Bromphenol	9,34
4-Iodphenol	9,20

oxidiert wird. Auch die terminale Pentafluorethylgruppe in der Seitenkette des 17 β -Estradiolanalogons **Fulvestrant** dient einer erhöhten metabolischen Stabilität (► Kap. 13.8.1).

Das Antivertiginosum **Cinnarizin** wird überwiegend durch Aromatenhydroxylierung metabolisiert. Durch die Fluorsubstitution der beiden Aromaten in **Flunarizin** ist dies nicht mehr möglich, sodass sich die Halbwertszeit von 5 h auf bis zu 3 Wochen erhöht. Das Einführen von 2 Fluor-Atomen war auch ein entscheidender Schritt für die erhöhte metabolische Stabilität des Cholesterols-Resorptionshemmers **Ezetimib** (• Abb. 1.114). Zu diesem Zweck enthält auch der antiemetisch wirkende NK₁-Antagonist **Aprepitant** einen Fluoraromaten, zudem eine Trifluormethylgruppe. Umgekehrt tauschte man im fluorierten Vorläufer des COX-2-Inhibitors **Celecoxib**, der eine unerwünschte, extrem lange Halbwertszeit besitzt, das F-Atom gegen eine Methylgruppe aus, um eine deutlich raschere Metabolisierung zu gewährleisten. Beim Antidiabetikum **Sitagliptin** tragen die F-Atome nicht nur zur metabolischen Stabilisierung bei, sondern erhöhen auch die Bindungsaffinität gegenüber DPP-4. In der Chinolon-Reihe der antibakteriell wirksamen Gyrasehemmer wie **Ciprofloxacin** erhöht der Austausch von H gegen F die Wirkstärke, fördert die Zellpenetration, vermindert die Plasmaproteinbindung und verbessert das pharmakokinetische Profil. Schließlich kann durch Vorliegen von F anstelle von H eine enzymatische Reaktion gestört werden, da die C-F-Bindung nicht so leicht gelöst werden kann. Das Zytostatikum **Fluorouracil** wird als sogenanntes Suizidsubstrat von der Thymidilat-Synthase wie das physiologische Substrat Uracil umgesetzt. Da das abstrahierbare H-Atom durch den Fluorsubstituenten ausgetauscht ist, wird der Enzymmechanismus unterbrochen.

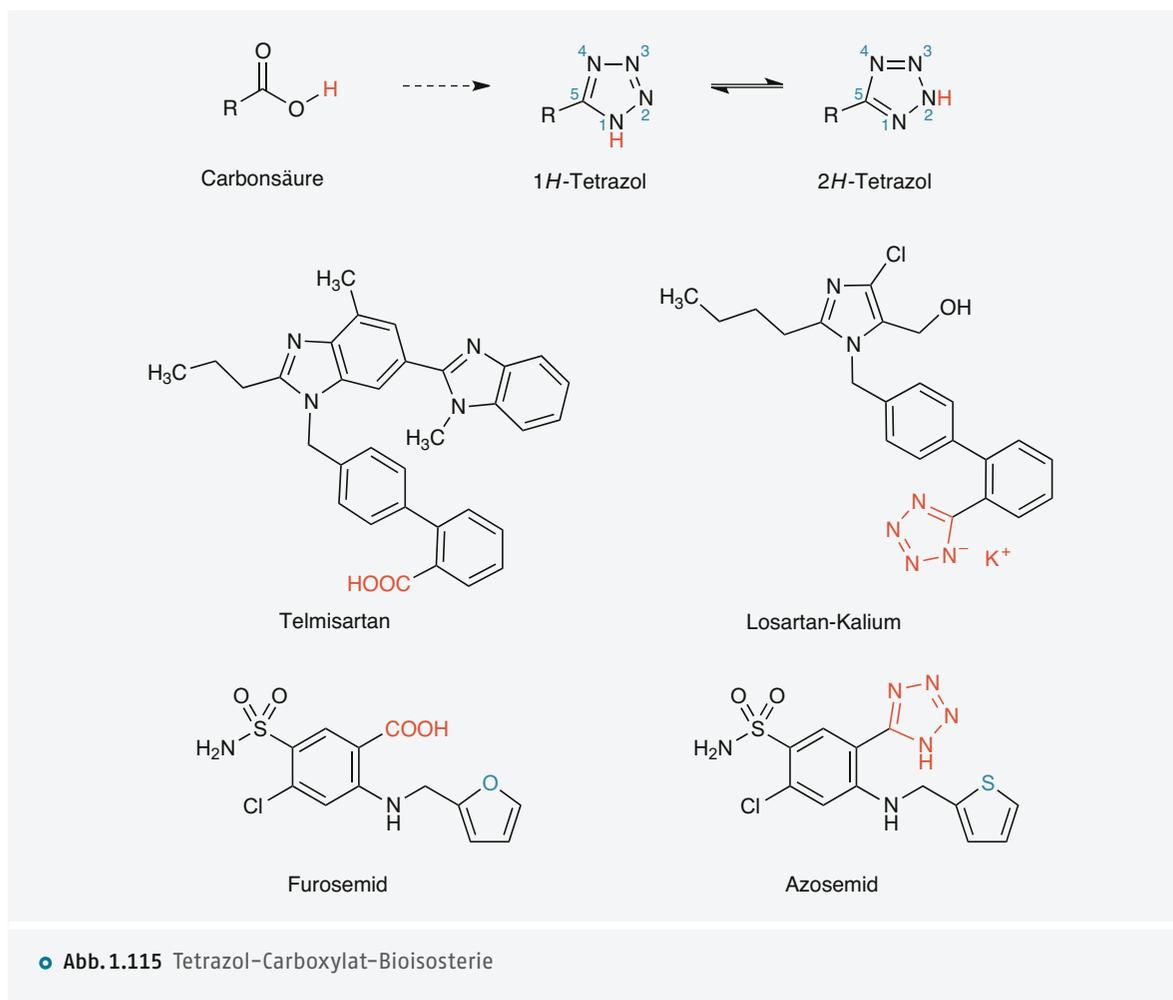
Ein häufiges Problem in der Medizinischen Chemie ist der Bedarf an geeignetem Ersatz für eine **Carboxygruppe**. Insbesondere benötigt man lipophilere Struk-



• Abb. 1.114 Austausch von H-Atomen gegen ein F-Atom oder eine Trifluormethylgruppe

turelemente, um das Diffusionsvermögen eines Moleküls durch Zellmembranen oder die Endothelien der Blut-Hirn-Schranke zu gewährleisten. Zudem erweisen sich verschiedene Acyl-CoA-Estermetaboliten von carbonsäurehaltigen Arzneistoffen als elektrophile Acylierungsmittel (►Kap.3.2.1), und das ist ein weiterer Beweggrund, die Carbonsäurefunktion durch ein Iso-

ster zu ersetzen, das diesen Stoffwechselweg nicht nutzen kann. Ein exzellenter bioisosterer Ersatz für die Carboxygruppe ist der 5-substituierte **Tetrazolring** (•Abb. 1.115). Er kann als 1*H*- und 2*H*-Tautomer vorliegen. Sowohl aliphatische als auch aromatische Tetrazole weisen mit pK_S -Werten von 4,5–4,9 eine vergleichbare Acidität mit der Carboxygruppe auf. Wie diese lie-



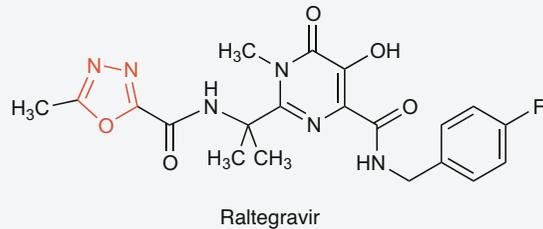
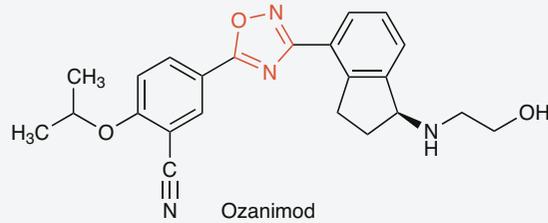
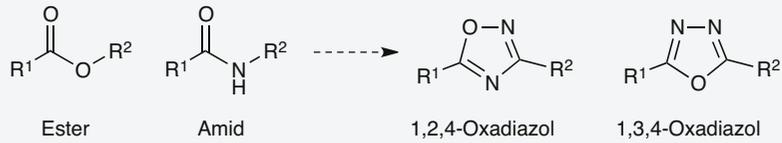
gen Tetrazole bei physiologischem pH-Wert ionisiert vor, sind aber um den Faktor 10 lipophiler. Anwendung findet der Tetrazol-Carboxylat-Austausch bei den meisten Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wie **Losartan**, während in **Telmisartan** eine Carboxygruppe vorliegt. Bei Losartan erhöht sich durch diese Maßnahme im Vergleich zum Carboxylat-Analogon zudem die Potenz um das 10-Fache. Ein weiteres Beispiel ist das Diuretikum **Furosemid**, dessen Carboxygruppe und Furanring im nicht mehr im Handel erhältlichen **Azosemid** bioisoster gegen Tetrazol bzw. Thiophen ausgetauscht sind.

Ein geeignetes Ringäquivalent für funktionelle Gruppen wie Ester, Amide oder Carbamate sind 1,2,4- und 1,3,4-Oxadiazole (Abb. 1.116). Arzneistoffbeispiele sind das zur Behandlung der Multiplen Sklerose eingesetzte **Ozanimod** sowie der zur HIV-Therapie verwendete Integrase-Inhibitor **Raltegravir** mit einem 1,2,4- bzw. einem 1,3,4-Oxadiazolring.

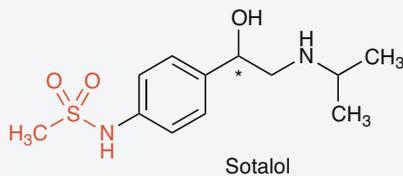
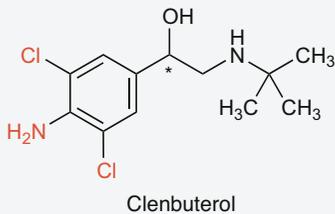
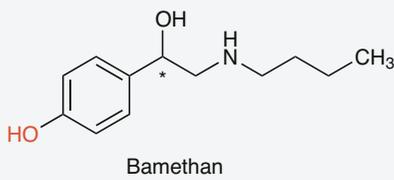
Wird eine metabolisch labile Phenolgruppe für die biologische Aktivität einer Leitstruktur benötigt, bieten sich verschiedene Gruppen als bioisosterer Ersatz an. So

beträgt die Halbwertszeit für das β -Sympathomimetikum **Bamethan** nur 2 h. Durch Austausch der Phenolgruppe gegen eine *ortho*-Chlor-flankierte Anilingruppe im Antiasthmikum **Clenbuterol** oder durch eine Methansulfonamidgruppe in dem als Antiarrhythmikum eingesetzten Betablocker **Sotalol** (Abb. 1.117) konnte man die Halbwertszeit auf 34 bzw. 12 h verlängern.

Ein spezieller Typ von bioisosteren Strukturen sind die **Transition-State-Isostere**, die den Übergangszustand eines Substrats in einer enzymatischen Reaktion nachahmen. Da man davon ausgeht, dass der Übergangszustand im Enzym stärker gebunden wird als das Substrat oder das Produkt, macht das Design von Arzneistoffen Sinn, die sich strukturell vom Übergangszustand herleiten. Jedoch ist der Übergangszustand von Natur aus instabil, von daher werden als Transition-State-Isostere Strukturelemente benötigt, welche die entscheidenden Merkmale des Übergangszustands aufweisen, aber gegenüber der enzymatischen Reaktion stabil sind. Beispielsweise ähnelt der Übergangszustand einer Amidhydrolyse dem in Abb. 1.118 dargestellten tetraedrischen Intermediat. Als geminales Diol ist es



• Abb. 1.116 Oxadiazole als bioisosterer Ersatz für Ester und Amide



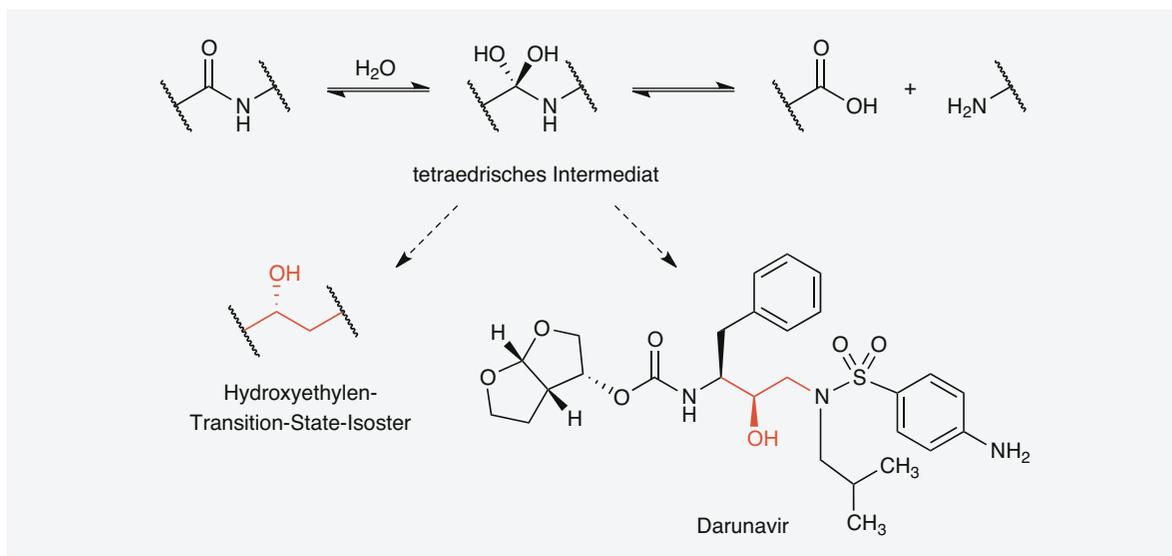
• Abb. 1.117 Bioisosterer Ersatz für eine Phenolgruppe

von Haus aus instabil. Ein Transition-State-Isoster für eine Amidgruppe ist beispielsweise die Hydroxyethylen-Struktur. Sie verfügt über die entsprechende tetraedrische Geometrie, besitzt noch eine der Hydroxygruppen und ist hydrolysestabil. Ein Arzneistoffbeispiel findet man unter den HIV-Protease-Inhibitoren wie **Darunavir**.

Scaffold Hopping

Der Begriff „Scaffold Hopping“ (Grundgerüstwechsel) wurde 1999 von Gisbert Schneider geprägt und stellt eine Erweiterung des Bioisosterie-Konzepts dar. Man versteht darunter eine Strategie, mit computergestützten Methoden das Grundgerüst einer Leitstruktur systematisch zu modifizieren, um einen neuen Wirkstoff mit gleichem Wirkungsmechanismus zu erhalten. Während beim bioisosteren Ersatz Atome oder kleine Funktionalitäten ausgetauscht werden, wird der zentrale Molekülteil durch ein Grundgerüst mit ähnlicher Form und vergleichbarer Wirkung ersetzt. Die Beweggründe für das Scaffold Hopping liegen in der Optimierung pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Eigenschaften einer Leitstruktur. Oft eröffnet es auch den sogenannten Copycats einen komfortablen Weg, einen bestehenden Patentschutz zu umgehen.

Ein erfolgreiches Beispiel für Scaffold Hopping im Bereich der Phosphodiesterase-5-Inhibitoren zur Behandlung der erektilen Dysfunktion ist die Entwicklung von **Vardenafil** (Levitra[®]) aus **Sildenafil** (Viagra[®]). Durch Verschieben eines N-Atoms im bizyklischen



• Abb. 1.118 Transition-State-Isostere

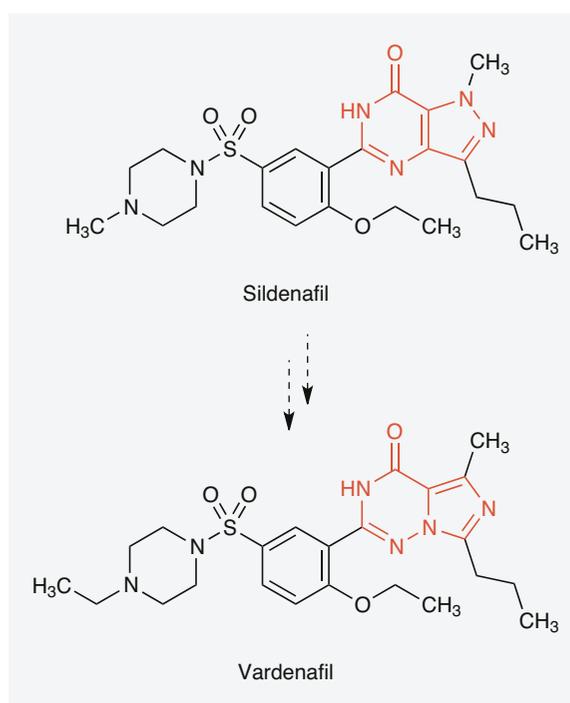
7*H*-Pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on zum Brückenkopf wurde der ursprüngliche Pyrazolring in einen Imidazolring umgewandelt, sodass man zu einem neuartigen Imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-on-Gerüst gelangte (• Abb. 1.119). Vardenafil ist siebenmal wirksamer als der Vorläufer Sildenafil, allerdings ist die Bioverfügbarkeit geringer.

Bei der Entwicklung von Faktor-Xa-Inhibitoren zur Hemmung der Blutgerinnung ging man bei Bristol-Myers-Squibb von einer *ortho*-substituierten Biphenyl-Leitstruktur aus. Deutlich potentere Vertreter erhielt man durch Austausch der Biphenyl-Einheit gegen Phenylcyclopropane. Unter Dutzenden von Biphenylisosteren zeigte das 1-Phenylpiperidin-2-on die arzneistoffähnlichsten Eigenschaften (*drug like properties*) und führte zur Entdeckung von Apixaban (• Abb. 1.120).

Simplifizierung und Rigidisierung einer Leitstruktur

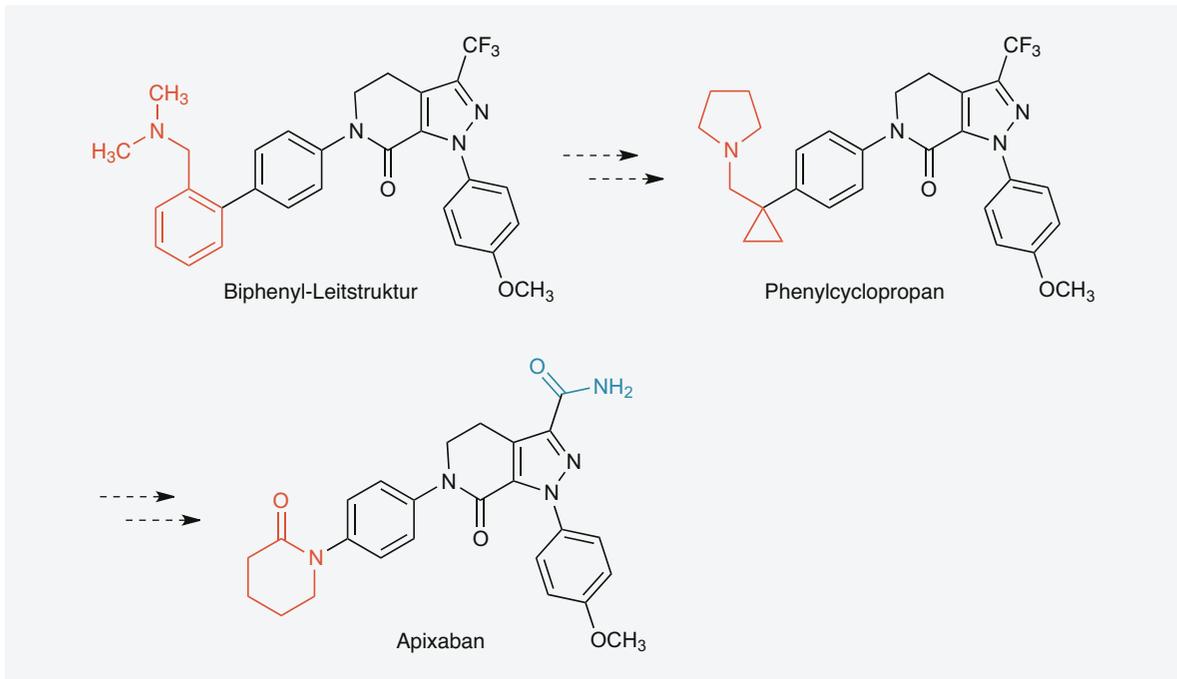
Simplifizierung

Es gibt etliche Beispiele in der Medizinischen Chemie, die aufzeigen, wie aus relativ komplexen Naturstoffen durch systematische Simplifizierung strukturanaloge Substanzen mit identischer Wirkung gewonnen werden (• Abb. 1.99). Der Vorteil simplifizierter Strukturen liegt darin, dass diese einfacher, rascher und kostengünstiger zu synthetisieren sind. Gemeinhin besteht für komplexe Leitstrukturen aus natürlichen Quellen kein leichter Zugang. Das Entfernen nichtessenzieller funktioneller Gruppen kann auch bestimmte Nebenwirkungen ausschalten, wenn die an sich unnötigen Gruppen mit anderen Targets interagieren oder chemische bzw. metabolische Reaktivität aufweisen. Ein Beispiel ist das Tro-



• Abb. 1.119 Entwicklung von Vardenafil durch Scaffold Hopping

pan-Alkaloid Cocain (• Abb. 1.121), das lokalanästhetische Eigenschaften aufweist. Durch Strukturvereinfachung gelangte man zu Lokalanästhetika wie Procain ohne suchterregende Komponente. Allerdings fehlt den synthetischen Vertretern der erwünschte vasokonstriktorische Effekt. Ein weiteres Beispiel ist das Alkaloid



• Abb. 1.120 Entwicklung von Apixaban aus einer Biphenyl-Leitstruktur

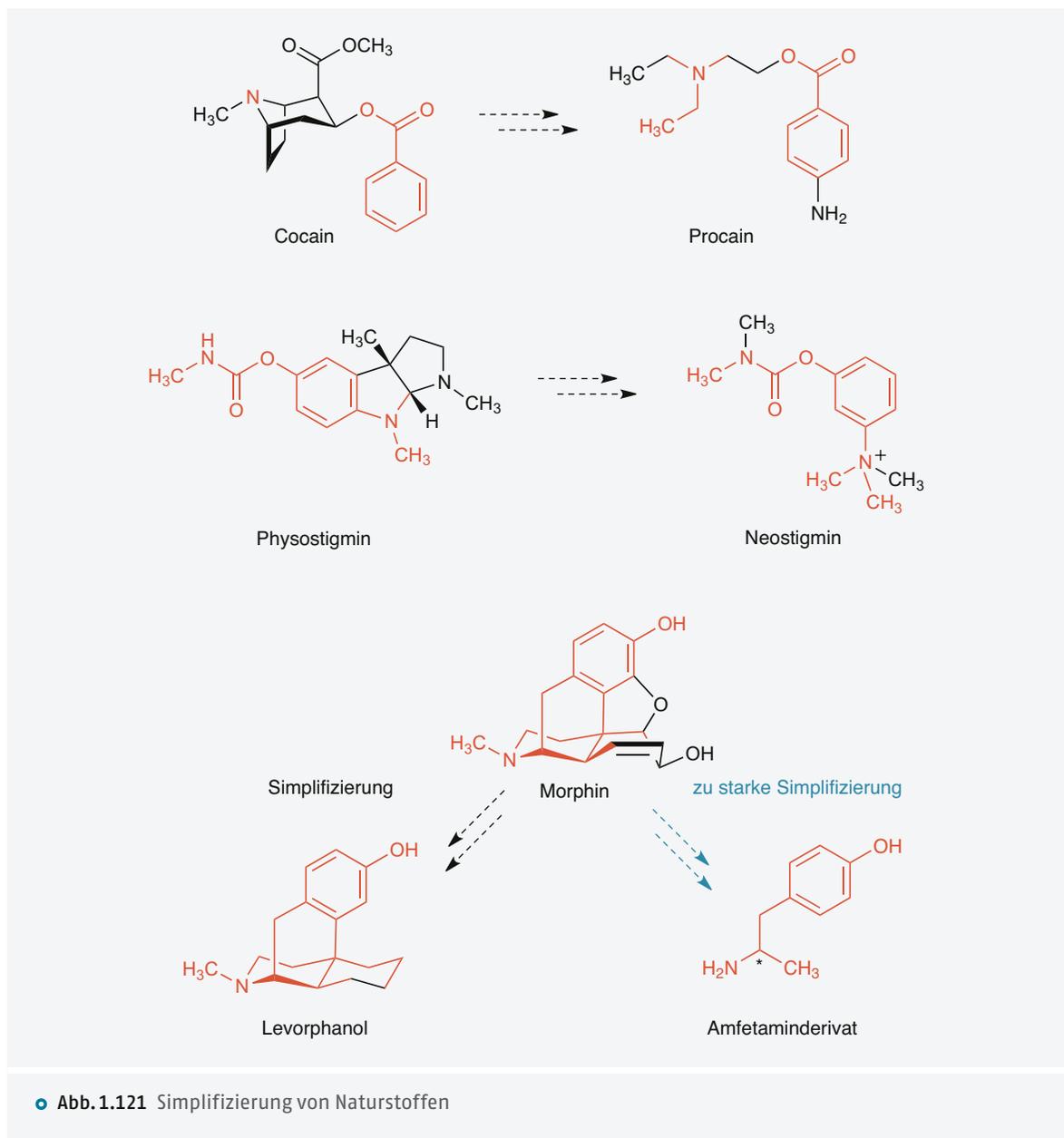
Physostigmin aus der Kalabarbohne, das die Acetylcholinesterase hemmt, wegen der stark ausgeprägten Hemmung der Herzfunktion und Erregung des Darms aber lediglich als Antidot bei Vergiftungen mit Atropin und ähnlichen Substanzen verwendet wird. Das vereinfachte Struktur analogon **Neostigmin** kommt bei Myasthenia gravis zum Einsatz. Es gilt aber auch zu bedenken, dass eine zu starke Simplifizierung einer Leitstruktur Nachteile mit sich bringen kann. Einfachere Moleküle sind flexibler, können im Vergleich zur Leitstruktur mit weiteren Targetproteinen interagieren und somit weitere Wirkungen auslösen. So führt eine zu starke Simplifizierung der Morphinstruktur zu einem Derivat des Weckamins **Amfetamin** (• Abb. 1.121).

Rigidisierung

Durch Rigidisierung eines Moleküls kann sich in einigen Fällen sowohl die Aktivität eines Arzneistoffs als auch seine Selektivität erhöhen. Je flexibler die Struktur eines Rezeptorliganden ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass er auch an anderen Rezeptoren oder mehreren Rezeptor-Subtypen angreift und dadurch auch weitere Effekte hervorruft. Zielsetzung ist somit, durch eine rigide Struktur die aktive Konformation einer Leitstruktur zu erhalten und gleichzeitig die Zahl der weiteren Konformationsmöglichkeiten zu begrenzen. So weisen besonders rigide Strukturen im Gegensatz zu konformativ flexiblen Strukturen meist ähnliche Konformationen in Lösung, im Kristall sowie am Rezeptor auf. Das Antiemetikum **Metoclopramid** ist

beispielsweise ein als Dirty-Drug agierender Arzneistoff und fungiert als Antagonist an D₂-, D₃- und 5HT₃-Rezeptoren sowie als Agonist an 5-HT₄-Rezeptoren. Durch Inkorporation der Diethylaminogruppe in einen Pyrrolidinring entstand das Antipsychotikum **Sulpirid** (• Abb. 1.122) mit bevorzugter Blockade der D₂-Rezeptorfamilie. Beim 5-HT₄-Agonisten **Prucaloprid**, das bei chronischer Obstipation eingesetzt wird, ist die Diethylaminogruppe über einen Piperidinring fixiert und dadurch konformativ eingeschränkt. Darüber hinaus wurde das 2-Methoxyphenyl-Strukturelement zu einem anellierten Dihydrobenzofuran-System rigidisiert.

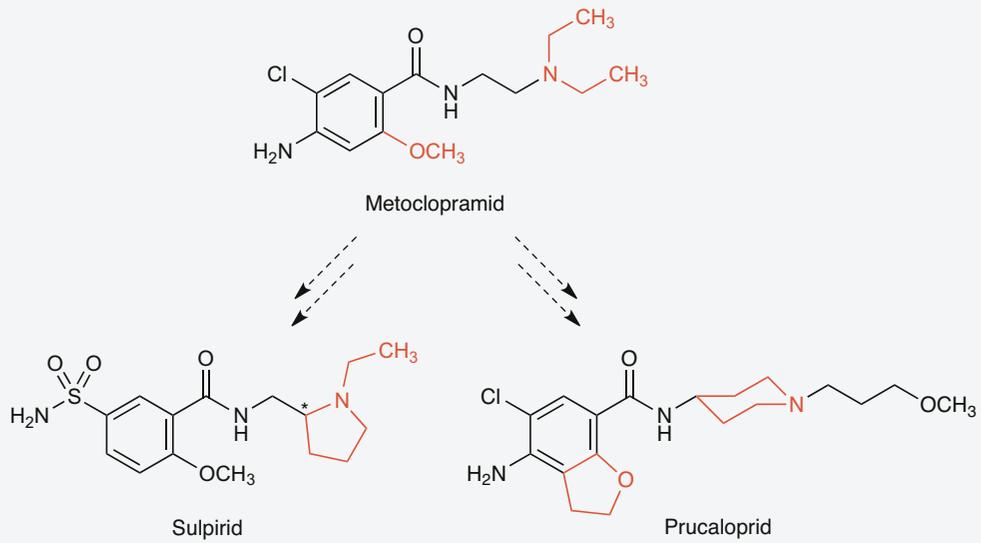
Ein Beispiel für die Entwicklung Rezeptor-Subtyp-selektiver Substanzen geht von **Tretinoin** (• Abb. 1.123) aus, das zu den nichtaromatischen Retinoiden der 1. Generation gehört und bei Akne und anderen hyperkeratotischen Hautkrankheiten eingesetzt wird. Als all-*trans*-Retinsäure ist Tretinoin mit seinen alternierenden Doppel- und Einfachbindungen ein sehr flexibles Molekül und kann als sogenannter *pan*-Agonist mit verschiedenen Rezeptor-Subtypen des Retinsäure-Rezeptors (RAR) und Retinoid-Rezeptors (RXR) interagieren. Um die Selektivität zu erhöhen und damit unerwünschte Wirkungen auszuschalten, hat man im Falle des Antipsoriatikums **Tazaroten** die konformative Mobilität durch Einbau der Polyen-Doppelbindungen in 2 Ringssysteme und eine lineare Dreifachbindung eingeschränkt. Beim Aknemittel **Adapalen** liegt zur Versteifung eine Biarylstruktur vor, die zudem mit dem rigiden Adamantankörper substituiert ist.



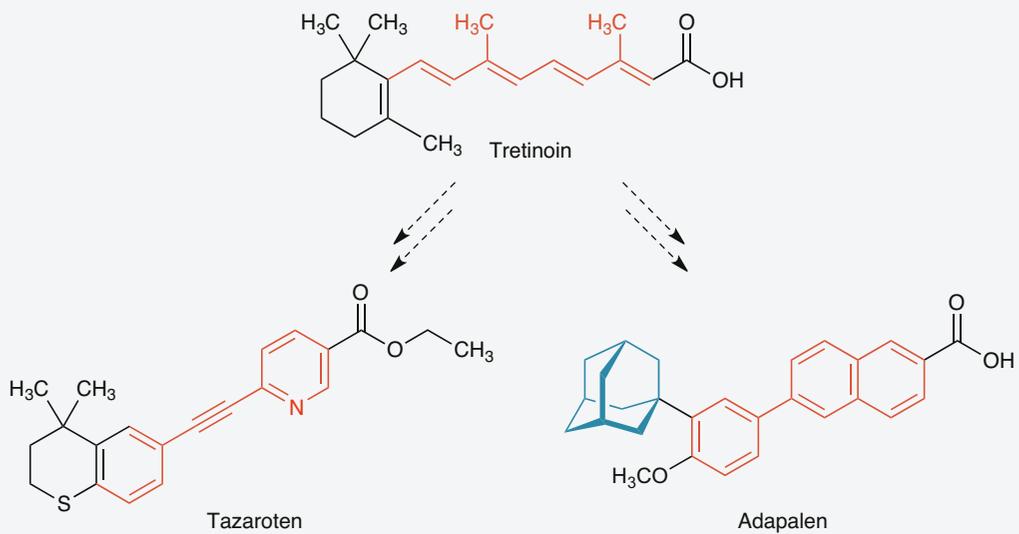
Konformationsblocker

Eine weitere Strategie zur Einschränkung der Konformationsmöglichkeiten einer Substanz besteht im Einsatz von Konformationsblockern, die durch sterische Blockade die konformative Umwandlung eines Moleküls verhindern. So lässt sich in bestimmten Fällen durch Einbringen einfacher Substituenten die freie Rotation um eine Einfachbindung behindern. Beispielsweise führen die beiden *ortho*-ständigen Cl-Atome im Antiphlogistikum **Diclofenac** zur sterischen Kollision und forcieren die nicht koplanare Anordnung der beiden Aromaten (•Abb. 1.124). Die freie Rotation des Aromaten ist nicht mehr möglich, sodass die beiden

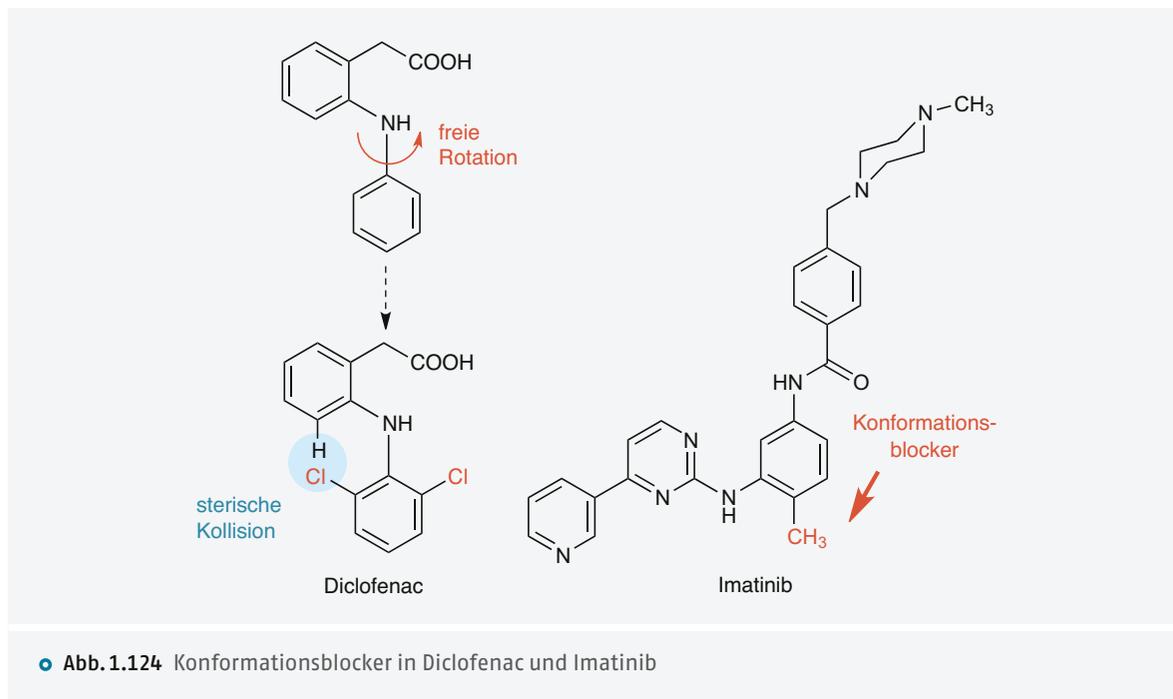
Aromaten zueinander gewinkelt vorliegen. Dadurch wird die Bindungsaffinität zum aktiven Zentrum der Cyclooxygenase erhöht. Auch die Selektivität einer Substanz lässt sich mithilfe von Konformationsblockern steigern. Die *ortho*-Methylgruppe im Zytostatikum **Imatinib** führt zur verstärkten Affinität gegenüber Tyrosinkinase, während die dadurch begünstigte Konformation keine Aktivität gegenüber Serin-Threoninkinasen aufweist.



• Abb. 1.122 Rigidisierung von Metoclopramid zu Rezeptor-selektiv wirkenden Arzneistoffen



• Abb. 1.123 Rigidisierung eines Naturstoffs



• Abb. 1.124 Konformationsblocker in Diclofenac und Imatinib

1.4 Stereochemische Aspekte

1.4.1 Definitionen und Begriffe

Die Stereochemie (griech. *stereo* = räumlich) betrachtet die Eigenschaften und Reaktionen chemischer Verbindungen unter Berücksichtigung ihrer räumlichen Struktur. Arzneistoffe sind dreidimensionale molekulare Gebilde, deren biologische Aktivität eng mit stereochemischen Aspekten verknüpft ist, insbesondere hinsichtlich der molekularen Erkennung durch die körpereigenen makromolekularen Targetmoleküle. Letztere können aufgrund ihrer meist proteinogenen Struktur und der darin gespeicherten stereochemischen Information zwischen stereoisomeren Arzneistoffmolekülen unterscheiden. Dabei kommt der Konfiguration und Konformation (►Kap. 1.1) der jeweiligen Agonisten, Antagonisten, Inhibitor- oder Substratmoleküle eine wesentliche Bedeutung zu.

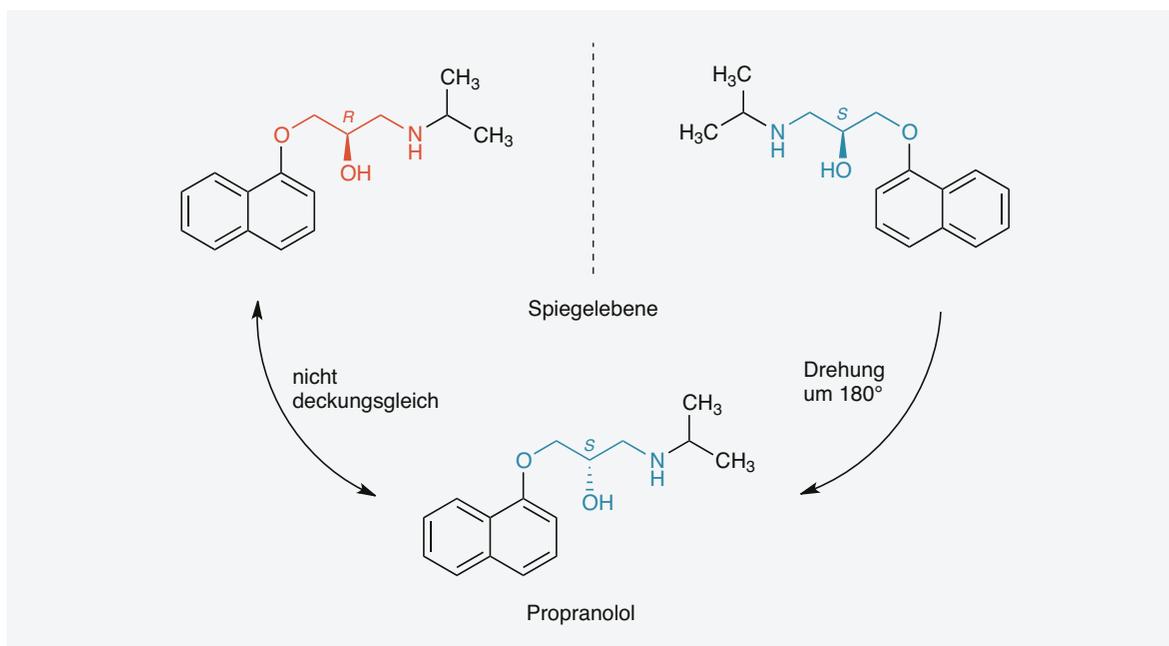
Enantiomere

Kamen früher bei chiralen Arzneistoffen überwiegend Racemate zur Marktreife, werden mittlerweile bevorzugt Enantiomere eingesetzt. Ein **Racemat** (racemisches Gemisch, z. B. *acidum racemicum* = Traubensäure, lat. *racemus* = Weintraube) ist in einem äquimolaren (1:1) Verhältnis aus Molekülen zusammengesetzt, die sich zueinander wie Bild und Spiegelbild verhalten und nicht deckungsgleich sind. Man nennt diese spiegelbildlichen, stereoisomeren Formen **Enantiomere** (griech. *enantion*

= Gegenteil). Nicht spiegelbildliche Stereoisomere bezeichnet man als **Diastereomere** (s. u.). Besteht eine Verbindung nur aus Molekülen eines Enantiomers, bezeichnet man sie als **enantiomerenrein**. Bei Arzneistoffen wird das hinsichtlich des gewünschten Effektes besser oder stärker wirksame Enantiomer eines Enantiomerenpaares als **Eutomer** bezeichnet, das schwächer wirksame oder inaktive Enantiomer als **Distomer**. Über den Quotienten aus der Wirkstärke des Eutomers und des Distomers lässt sich das **eudismische Verhältnis** – in logarithmierter Form der eudismische Index – als Parameter für die Stereoselektivität eines chiralen Targets hinsichtlich seines Liganden heranziehen.

Am Beispiel des Betablockers Propranolol (•Abb. 1.125) wird erkennbar, dass Enantiomere ähnlich unserer rechten und linken Hand durch Drehung, eine einfache Symmetrieoperation, nicht zur Deckung gebracht werden können.

Diese besondere Eigenschaft eines Gegenstandes, beispielsweise eines Moleküls, bezeichnet man als **Chiralität** (griech. *cheir* = Hand). Chiralität bedeutet, dass sich Bild und Spiegelbild nicht zur Deckung bringen lassen. Bei Enantiomeren handelt es sich also um verschiedene Moleküle. Sie weisen unterschiedliche Konfigurationen auf und können ohne Bindungsbruch nicht ineinander umgewandelt werden. Für das Auftreten von Enantiomeren ist **Chiralität** die notwendige und hinreichende Bedingung. Geknüpft ist sie an das Vorhandensein bestimmter **Chiralitätselemente**, wie eines Chiralitätszentrums, einer Chiralitätsachse oder einer Chiralitätsebene. Davon abzugrenzen sind **Symmetrieelemente**



• Abb. 1.125 R- und S-Enantiomere von Propranolol, zur Definition von R und S siehe Text

innerhalb eines Moleküls, die zu Punktsymmetrie oder Spiegelsymmetrie führen und Achiralität bedingen. Für achsensymmetrische Moleküle gilt dies jedoch nicht zwingend, weshalb Chiralität nicht mit dem Fehlen jeglicher Symmetrieelemente im Molekül assoziiert werden darf. Bei den meisten Arzneistoffen geht Chiralität auf ein **Chiralitätszentrum**, also ein tetraedrisches asymmetrisch substituiertes C-Atom mit 4 unterschiedlichen Substituenten, zurück. Man bezeichnet es auch als **stereogenes Zentrum** oder **Asymmetriezentrum**. Das Chiralitätszentrum muss allerdings kein Atom sein, auch ein Raumpunkt kann als Chiralitätszentrum fungieren.

Auch tetraedrische Heteroatome können, sofern sie 4 verschiedene Substituenten aufweisen, als chirales Zentrum fungieren (• Abb. 1.126). An die Stelle des vierten Substituenten kann dabei ein nichtbindendes Elektronenpaar treten. Mit Blick auf den Arzneischatz sind hier in erster Linie Stickstoff-, wesentlich seltener Phosphor- und Schwefelverbindungen von Interesse. Beim sp^3 -hybridisierten, tetraedrischen N-Atom lassen sich – anders als bei den Elementen Phosphor und Schwefel der 3. Periode des PSE – bei Raumtemperatur aufgrund des raschen **Invertierens** des nichtbindenden Elektronenpaares keine Enantiomere fassen. Sofern das N-Atom Teil eines überbrückten, starren Ringsystems ist (z. B. Chinin, Chinidin, • Abb. 1.139), unterbleibt die Inver-

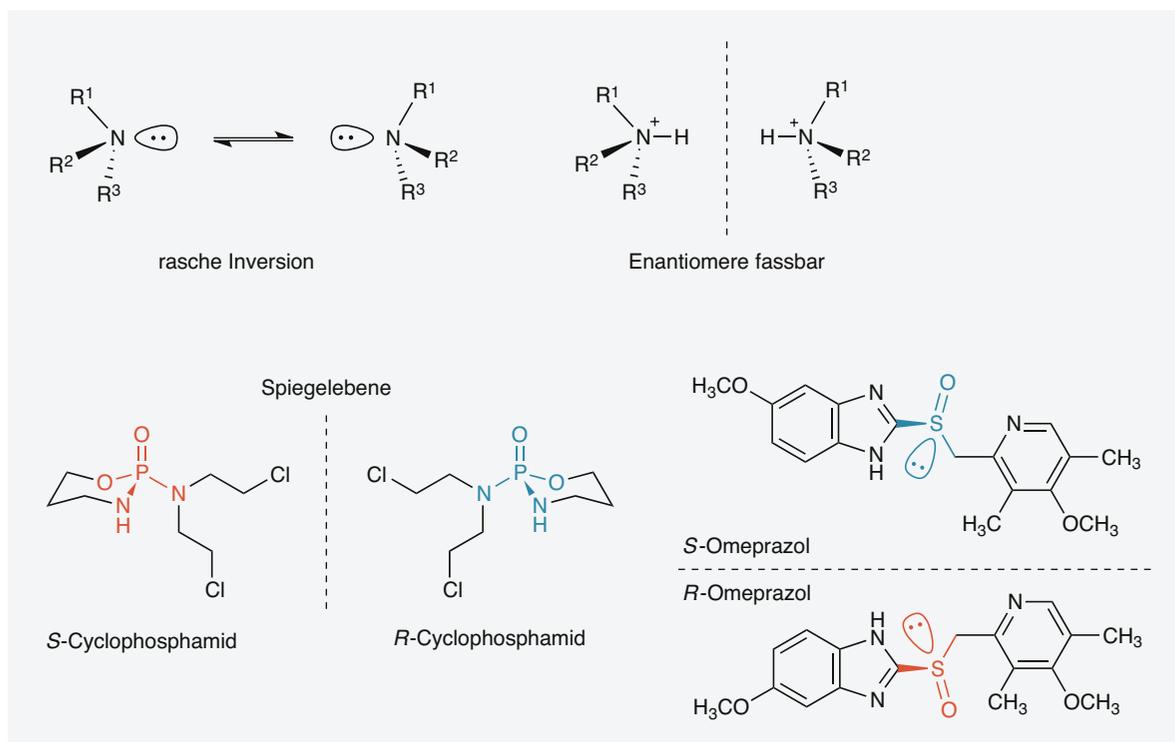
Optische und spezifische Drehung

Die **optische Drehung** einer chiralen Probe ist der Drehwinkel α , ausgedrückt in Grad ($^\circ$), um den die Schwingungsebene von linear polarisiertem Licht nach Durchgang durch die Lösung der Probe gedreht wird. Die optische Drehung optisch aktiver Substanzen hängt ab

- von der Wellenlänge des polarisierten Lichts (meist D-Linie Na-Licht bei 589,3 nm),
- der Temperatur (meist 20 $^\circ\text{C}$),
- dem Lösemittel (i. d. R. wässrig),
- der Schichtdicke der durchstrahlten Lösung oder Flüssigkeit,
- der Konzentration.

Die **spezifische Drehung** $[\alpha]^{20}_D$ der Lösung einer chiralen Substanz ist definiert durch den Drehwinkel α , ausgedrückt in Grad ($^\circ$), der Drehung der Polarisationssebene bei der Wellenlänge der D-Linie des Natriumlichts ($\lambda = 589,33 \text{ nm}$), gemessen bei 20 $^\circ\text{C}$ an einer Lösung der zu prüfenden Substanz, bezogen auf eine Schichtdicke von 1 Dezimeter und einer Massenkonzentration von 1 Gramm Substanz je Milliliter (praxisnäher meist g/100 mL).

Die spezifische Drehung wird durch ihren Zahlenwert ohne Angabe einer Einheit ausgedrückt, wobei aber die **tatsächliche Einheit** Grad mal Milliliter je Dezimeter und Gramm ($^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$) darunter zu verstehen ist.



• **Abb. 1.126** Stickstoff-Inversion sowie Enantiomerenpaare von Cyclophosphamid und Omeprazol mit Heteroatomen als Chiralitätszentrum

sion. Auch durch Protonierung oder *N*-Glucuronidierung können enantiomere Ammoniumsalze gebildet werden (• Abb. 1.126).

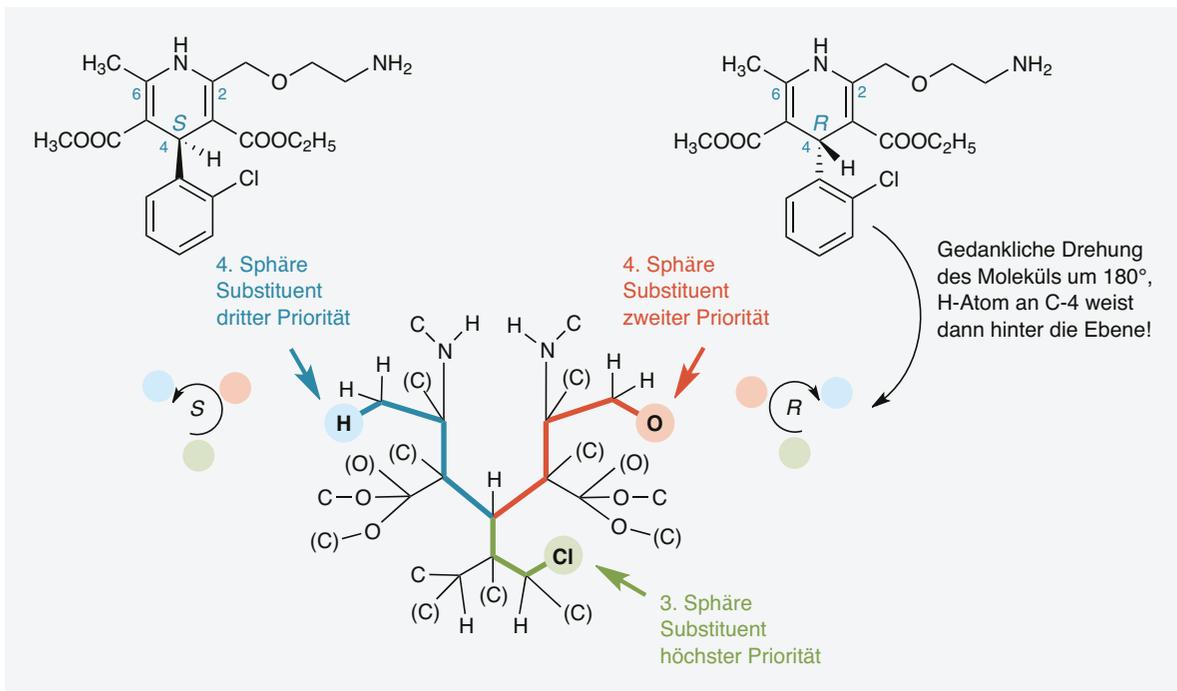
Enantiomere weisen identische chemische und physikalische Eigenschaften, wie Siedepunkt, Schmelzpunkt, Brechungsindex oder Dichte auf, mit einer Ausnahme: Sie sind **optisch aktiv** und vermögen die Schwingungsebene des linear polarisierten Lichts zu drehen. Dieses Verfahren wird als **Polarimetrie** bezeichnet. Der Betrag des Drehwinkels ist unter identischen Bedingungen für die Enantiomere gleich, die Drehrichtung jedoch gegensätzlich. Infolgedessen zeigt ein Racemat keinen Einfluss auf die optische Rotation. Die Angabe der Drehrichtung bei Enantiomeren erfolgt durch ein (+) für rechtsdrehend oder ein (-) für linksdrehend, wobei man stets in Richtung der Lichtquelle blickt. Mit der Angabe (±) kennzeichnet man ein Racemat.

Cahn-Ingold-Prelog-Konvention

Am besten werden Enantiomere über ihre **absolute Konfiguration** – ermittelbar etwa mithilfe der Einkristall-Röntgen-Diffraktometrie – und ihr optisches Rotationsverhalten charakterisiert. Die Angabe der Drehrichtung lässt jedoch keine Rückschlüsse auf die absolute Konfiguration eines Enantiomeren zu. Mit der

absoluten Konfiguration ist die tatsächliche räumliche Anordnung von Atomen oder Gruppen um die stereogene Einheit einer chiralen Verbindung gemeint. Durch **Stereodeskriptoren** beschreibt man sie exakt. Dazu verwendet man die formale Vorgehensweise nach Robert Sidney Cahn, Christopher Kelk Ingold und Vladimir Prelog (**CIP-System**, 1966). Demnach werden die 4 Gruppen an einem Stereozentrum in einer ganz bestimmten Reihenfolge, basierend auf Sequenzregeln, geordnet.

- Prioritäten werden nach abnehmenden **Ordnungszahlen** vergeben, z. B. I > Br > Cl > F > O > N > C > H.
- Freie Elektronenpaare erhalten die fiktive Ordnungszahl 0 und damit die niedrigste Priorität.
- Bei Isotopen gilt: höhere Massenzahl vor niedrigerer Massenzahl (z. B. D > H).
- Sind die Substituenten der ersten Sphäre – also die direkt am Chiralitätszentrum gebundenen Atome – identisch, betrachtet man so lange die Atome der nächsten Sphäre, bis ein Prioritätsunterschied feststellbar ist. Der verbleibende Teil der Kette ist ohne Relevanz (• Abb. 1.127).
- Mehrfachbindungen werden so betrachtet, als sei das jeweilige Atom oder die jeweilige Gruppe doppelt bzw. dreifach vorhanden (Duplikatatome), z. B. Estergruppe COOC, in C[O+O+O] > Aldehyd-



• **Abb. 1.127** Prioritätenfolge und Angabe der Deskriptoren beim Amlodipin (Priorität in Pfeilrichtung abnehmend). Bei Doppelbindungen verbindet man jedes der beiden an der Bindung beteiligten Atome per Einfachbindung mit einem Duplikatatom des jeweils anderen Atoms, C=O wird z.B. zu $-C(O)$ und $-C(O)-C$, Duplikatotope in Klammern.

gruppe CHO, in $C[O+O+H] >$ Alkohol CH_2OH , in $C[O+H+H]$. Duplikatomen ordnet man in der nächsten Sphäre keine Substituenten mehr zu.

- Bei gleichen Substituenten, die selbst chiral sind, gilt: $R > S$ und $R,R > R,S$ sowie $S,S > S,R$.
- Bei unterschiedlich konfigurierten Doppelbindungen gilt $Z > E$.

Zur Festlegung des Stereodeskriptors (*R* oder *S*) positioniert man den Substituenten mit der niedrigsten Priorität – meist ein H-Atom – hinter der Bildebene und legt die Prioritätenfolge der um das Chiralitätszentrum angeordneten Substituenten nach den Sequenzregeln fest. Meist wird das H-Atom in stereogenen Zentren nicht gezeichnet und muss dann gedanklich ergänzt werden. Die jeweils vorliegende Konfiguration wird entweder als *R* (lat. *rectus* = rechts, Prioritäten im Uhrzeigersinn abnehmend) oder *S* (lat. *sinister* = links; Prioritäten entgegen dem Uhrzeigersinn abnehmend) bezeichnet.

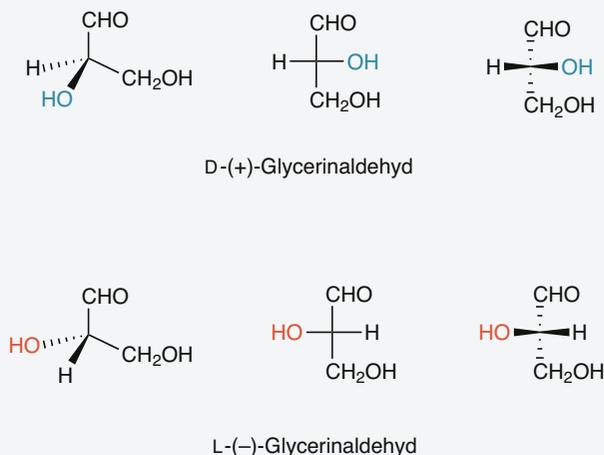
Das CIP-System dient auch der Festlegung der Konfiguration (Stereodeskriptoren *E/Z*) an $C=C$ -Doppelbindungen. Man ordnet die Substituenten an der Doppelbindung nach ihrer Priorität entsprechend den obigen Regeln. Befinden sich die beiden ranghöchsten Substituenten der beiden Atome der Doppelbindung auf derselben Seite, dann liegt eine *Z*-Konfiguration vor

(*Z*, zusammen). Liegen sie auf unterschiedlichen Seiten der Doppelbindung, liegt *E*-Konfiguration vor (*E*, entgegen).

Da beim **Amlodipin**, einem Ca^{2+} -Kanalblocker vom Nifedipintyp, die beiden Seiten des Dihydropyridins ungleich substituiert sind, weist das C-4-Atom ein Chiralitätszentrum auf und es gibt ein Enantiomerenpaar. Am C-4-Atom sind zunächst nur C-Atome gebunden, die wiederum selbst nur an C-Atome binden. Die Festlegung der Prioritätenfolge entsprechend den Sequenzregeln weist den 2-Chlorphenyrling als den ranghöchsten Substituenten in der dritten Sphäre aus (• Abb. 1.127). Das O-Atom der vierten Sphäre hat wiederum Priorität vor dem H-Atom der Methylgruppe in Position C-6.

Fischer-Projektion

Neben der CIP-Konvention wird auch eine etwas ältere Übereinkunft, die **Fischer-Konvention** (*D*- und *L*-Deskriptoren), zur Bezeichnung absoluter Konfigurationen verwendet (• Abb. 1.128). Gängig ist sie bei Zuckern und Aminosäuren. Mittels der Fischer-Projektion transformiert man dreidimensionale Tetraederstrukturen in eine ebene zweidimensionale Darstellung. Bezugssubstanz ist der Glycerinaldehyd, wobei man das rechtsdrehende (+)-Enantiomer willkürlich als *D*-Enantiomer bezeichnete.



• Abb. 1.128 Tetraederstruktur und absolute Konfigurationen gemäß Fischer-Konvention beim Glycerinaldehyd

- Die längste C-Atom-Kette wird vertikal formuliert, wobei das C-1-Atom ganz oben steht und in der Regel die höchste Oxidationsstufe aufweist.
- Durch das unterste **stereogene** C-Atom der Kette wird die absolute Konfiguration festgelegt.
- Asymmetrisch substituierte C-Atome liegen in der Projektionsebene, wobei das zentrale C-Atom nicht formuliert wird.
- Waagerechte Bindungen sind dem Betrachter aus der Projektionsebene heraus zugewandt, dargestellt durch nach außen hin breiter werdende Keile (Keilstrichprojektion).
- Senkrechte Bindungen weisen hinter die Projektionsebene, dargestellt durch nach oben und unten hin breiter werdende quergestrichelte Keile.
- Weist in der Fischer-Projektion die funktionelle Gruppe am untersten stereogenen C-Atom nach rechts, so handelt es sich um ein **D**-Enantiomer (D, *dexter* = rechts), weist sie nach links, so liegt das **L**-Enantiomer vor (L, *laevus* = links).

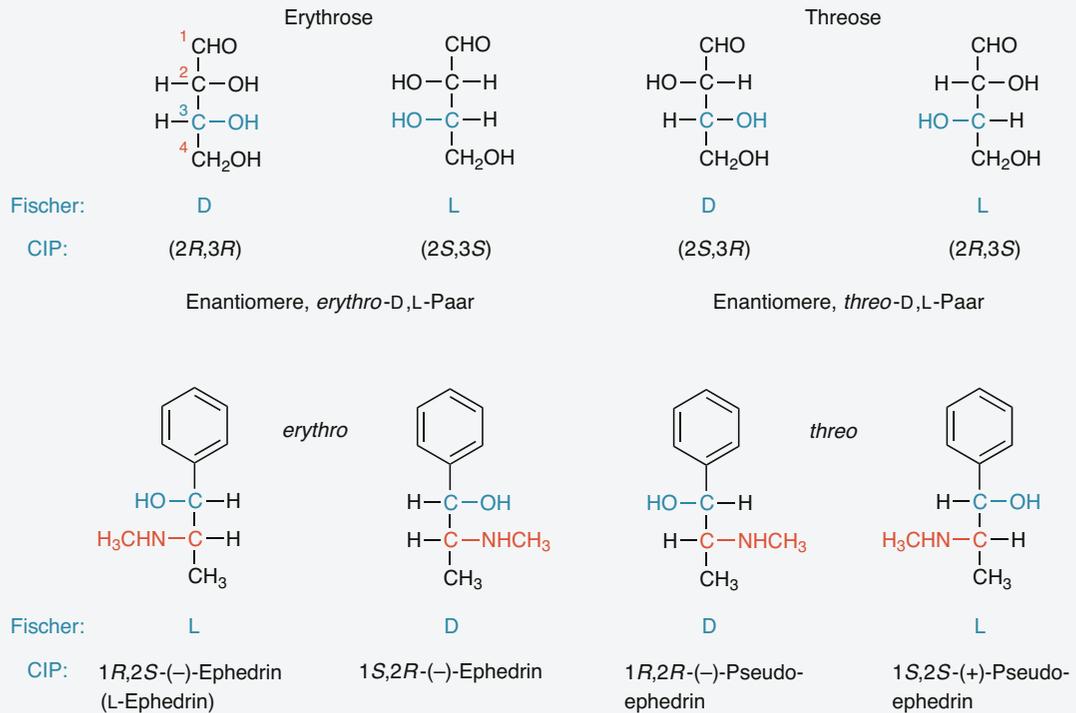
Von der **D**- oder **L**-Konfiguration lässt sich nicht einfach auf den Drehsinn (+) oder (-) des Enantiomers im Polarisimeter schließen. **D**-konfigurierte Verbindungen können linksdrehend und **L**-konfigurierte rechtsdrehend sein.

Möchte man die Konfigurationsverhältnisse bei Kohlenhydraten mit mehreren benachbarten Chiralitätszentren nach der Fischer-Konvention bezeichnen, so erfolgt die Zuordnung entsprechend der Konfiguration des asymmetrisch substituierten C-Atoms, das am höchsten beziffert ist. Es ist der CH₂OH-Gruppe am nächsten positioniert. Weist die Hydroxygruppe nach rechts, ordnet man der **D**-Reihe, weist sie nach links, ordnet man der **L**-Reihe zu. Basierend auf der Konfiguration der Erythrose und Threose spricht man bei Ver-

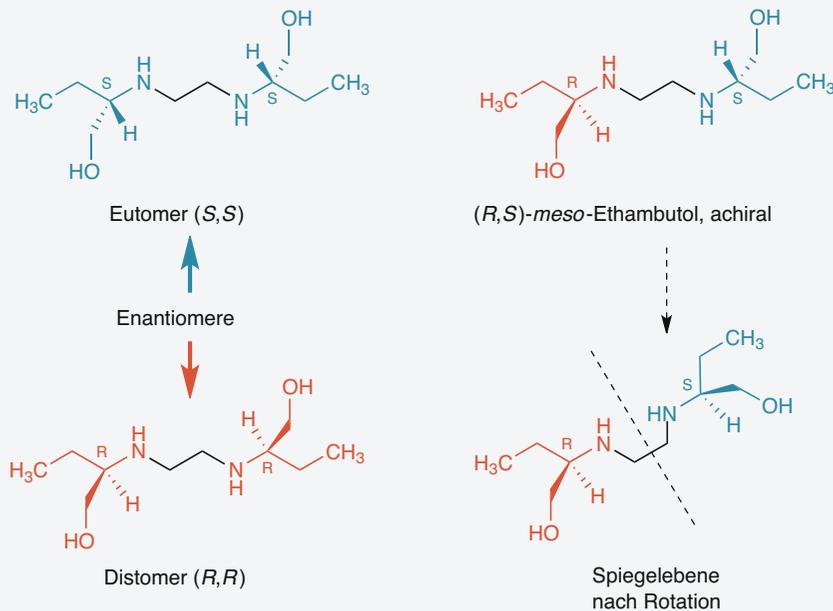
bindungen mit 2 benachbarten asymmetrisch substituierten C-Atomen von *erythro*- oder *threo*-konfigurierten Verbindungen (• Abb. 1.129).

meso-Verbindung

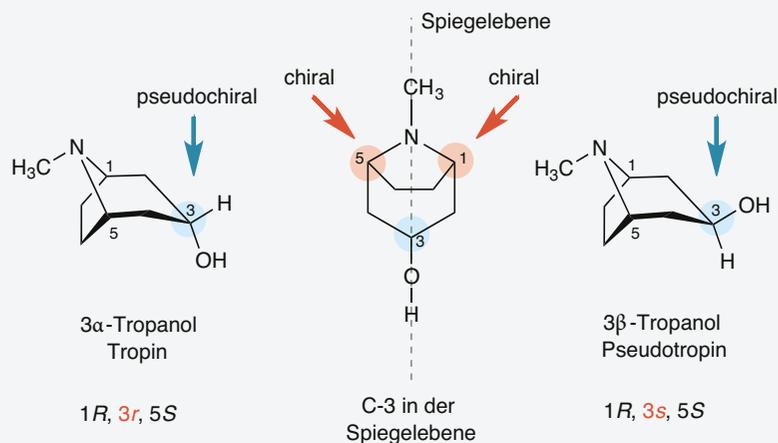
Im Falle einer Anzahl n konstitutionell unterschiedlicher stereogener C-Atome existieren in der Regel 2^n Konfigurationsisomere, sofern keine intramolekulare Spiegelebene vorhanden ist. Im Falle von 3 konstitutionell unterschiedlichen stereogenen C-Atomen ($n = 3$) existieren demnach bereits acht ($2^n = 2^3 = 8$) Konfigurationsisomere und somit 4 Enantiomerenpaare. Ein vorhandenes Chiralitätselement impliziert aber nicht notwendigerweise Chiralität. So weisen *meso*-Verbindungen zwar Stereozentren auf, sind aber dennoch achiral, da sie 2 gleichartig substituierte Chiralitätszentren und eine **intramolekulare Spiegelebene** (in • Abb. 1.130 senkrecht zur Papierebene) besitzen. Verbindungen, die 2 asymmetrisch substituierte C-Atome aufweisen, welche die gleichen Substituenten tragen, kommen demnach nur in 3 stereoisomeren Formen vor. Das bekannteste Beispiel ist die mit 2 Stereozentren ausgestattete **Weinsäure**, bei der lediglich 3 statt 4 Stereoisomere auftreten. Während 2 davon Enantiomere darstellen und optisch aktiv sind, ist die zu diesen diastereomere *meso*-Form optisch inaktiv. Die optische Aktivität hebt sich bei den *meso*-Formen – salopp formuliert – intramolekular auf. Auch das Tuberkulosemittel **Ethambutol** weist 2 gleichartig substituierte Chiralitätszentren sowie eine Spiegelebene auf. Somit kommen auch hier nur 3 stereoisomere Formen vor (• Abb. 1.130). Eutomer ist das rechtsdrehende **S,S**-konfigurierte Enantiomer, das **R,R**-konfigurierte Enantiomer ist nahezu inaktiv. Die optisch inaktive **R,S**-konfigurierte *meso*-Form ist gegenüber der **S,S**-Form 16-fach weniger wirksam.



• Abb. 1.129 D/L-Deskriptoren sowie *erythro*- und *threo*-Formen



• Abb. 1.130 Enantiomerenpaar und achirale *meso*-Form beim Ethambutol



• Abb. 1.131 Pseudochiralität am Beispiel der 3α/3β-Tropanole

1

Pseudochiralität

Pseudoasymmetrie liegt bei Verbindungen vor, die am Pseudoasymmetriezentrum 4 unterschiedliche Substituenten aufweisen, von denen 2 zueinander **enantiomorph** sind, also entgegengesetzten Chiralitätssinn aufweisen. Verbindungen dieser Art sind achiral. So weisen die in • Abb. 1.131 dargestellten Tropanole an den C-Atomen C-1 und C-5 entgegengesetzt konfigurierte Chiralitätszentren auf. Das C-3-Atom mit axialständiger oder äquatorialer Hydroxygruppe liegt in der Spiegelebene des Moleküls und ist daher pseudochiral. Von seinen 4 verschiedenen Substituenten sind demnach 2 konstitutionell identisch aber spiegelbildlich konfiguriert. Für die Konfiguration von Pseudochiralitätszentren verwendet man die Deskriptoren *r* und *s*, wobei für die Prioritätenfolge der im Molekül vorhandenen chiralen Zentren $R > S$ festgelegt wurde. Im 3α-Tropanol von **Atropin** weist das *R*-konfigurierte C-1 gegenüber dem *S*-konfigurierten C-5 die höhere Priorität auf. Somit wird C-3 gemäß den CIP-Regeln mit dem Kleinbuchstaben *r* bezeichnet. Im 3β-Tropanol von **Cocain** ist es dagegen 3*s*-konfiguriert.

Prochiralität

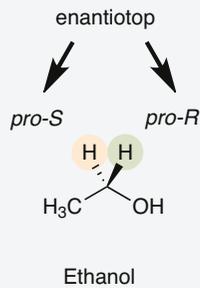
Manche Moleküle, beispielsweise Ethanol, weisen **Prochiralitätszentren** auf. Ein derartiges Zentrum kann durch Austausch eines Substituenten zu einem Chiralitätszentrum werden. Charakterisiert ist es durch 2 identische Substituenten sowie 2 Substituenten, die sich von diesen und natürlich auch untereinander unterscheiden müssen (• Abb. 1.132). Die beiden identischen Substituenten bezeichnet man als **enantiotop**. Ersetzt man einen der beiden enantiotopen Substituenten, würde ein Enantiomer entstehen, folglich sich ein Chiralitätszentrum bilden. Trigonal-planare Moleküle können hin-

gegen **enantiotop** Flächen aufweisen und dadurch prochiral sein (• Abb. 1.132). Tritt über eine der beiden Seiten des planaren, sp^2 -hybridisierten Moleküls ein vierter Substituent hinzu, entsteht ein sp^3 -hybridisiertes Enantiomer. Der Angriff erfolgt also von der *Re*- oder der *Si*-Seite. Die Differenzierung enantiotoper Flächen ist von großer Relevanz bei vielen metabolischen Prozessen.

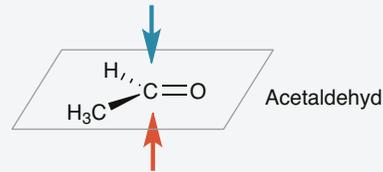
Sofern einer oder beide der ungleichen Substituenten eines Prochiralitätszentrums chiral sind, können Diastereomere gebildet werden (• Abb. 1.133). Am Beispiel des NADH wird der Sachverhalt erkennbar.

Die beiden H-Atome des NADH werden nach CIP mit *pro*-(**prochiral**-)*S* und *pro*-*R* bezeichnet, wobei die Deskriptoren *R* und *S* nach jeweils gedanklichem Austausch eines H-Atoms gegen Deuterium und Berücksichtigung der Prioritätenfolge $D > H$ im nun chiralen Molekül resultieren. Da das NADH bereits Stereozentren in den Zuckereinheiten aufweist, sind die beiden H-Atome **diastereotop**. Die Prochiralität der beiden H-Atome im NADH ist wichtig mit Blick auf den stereochemischen Verlauf der Reaktionen von Dehydrogenasen. So zeigten Versuche mit deuteriertem Ethanol, dass durch die chirale Alkoholdehydrogenase das *pro*-*R*-H-Atom des Ethanols auf den Wasserstoffakzeptor NAD^+ transferiert wird. Das gleiche Enzym reduziert die Brenztraubensäure von der *Re*-Seite unter Bildung von *S*-Milchsäure (• Abb. 1.134).

Prochirale Arzneistoffe wie Phenylbutazon, Diazepam, Valproinsäure oder Phenytoin werden im Rahmen der Biotransformation in Enantiomere umgewandelt. Instrukтив ist die metabolische Umwandlung von Levodopa in *L*-Norepinephrin, da die Begrifflichkeiten noch einmal klar werden (• Abb. 1.135).

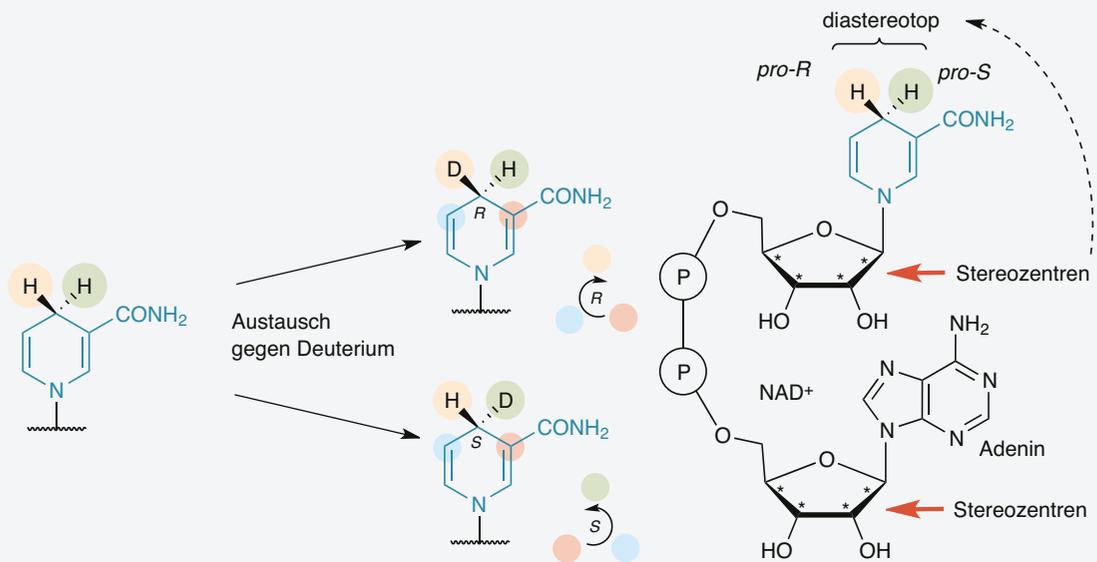


Oberseite
bei Betrachtung von oben
Prioritätenfolge $O > CH_3 > H$
im Uhrzeigersinn
nach rechts: *Re*-Seite



Unterseite
bei Betrachtung von unten
Prioritätenfolge $O > CH_3 > H$
entgegen dem Uhrzeigersinn
nach links: *Si*-Seite

• Abb. 1.132 Prochiralitätszentrum bei Ethanol und prochirale Flächen bei Acetaldehyd



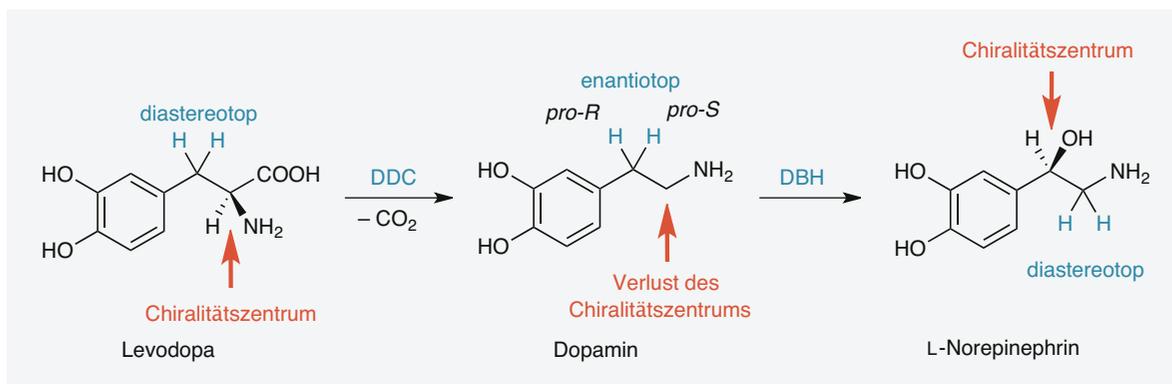
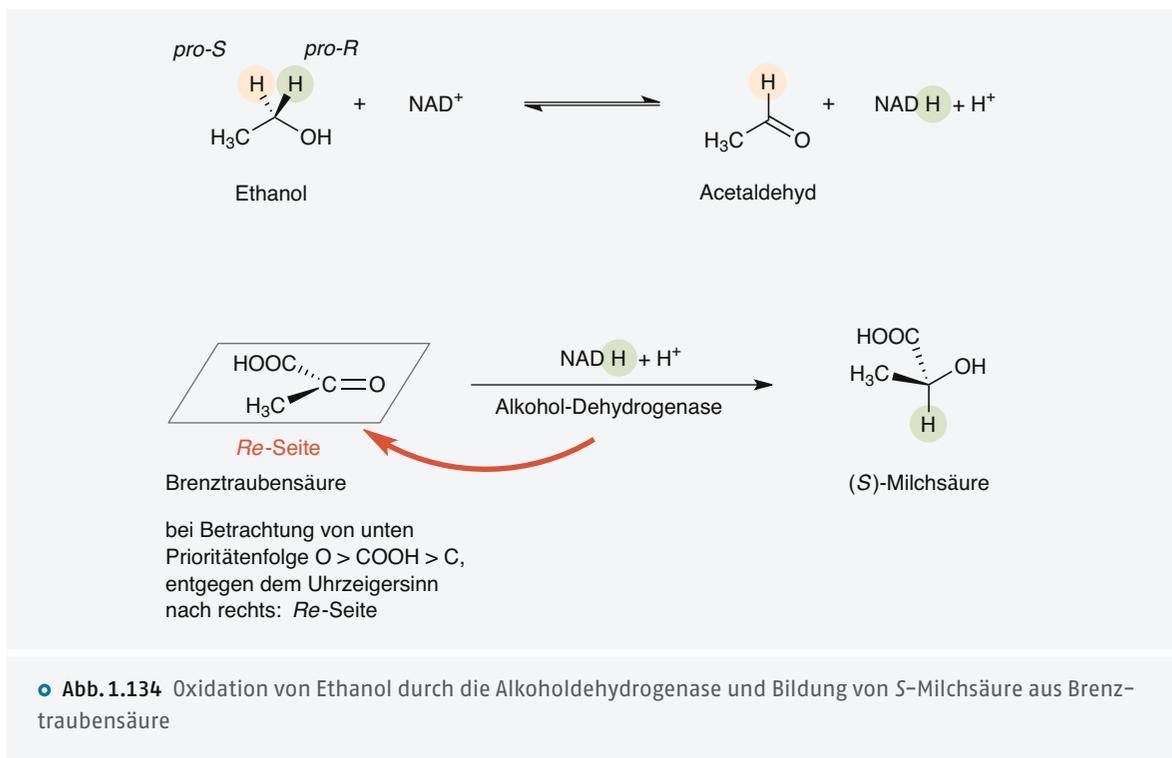
• Abb. 1.133 Prochirales Zentrum beim NADH und Vorgehensweise zur Festlegung der Prioritätenfolge

Planare und axiale Chiralität, Atropisomere

Neben zentraler Chiralität kennt man auch Beispiele von helikaler, axialer sowie planarer Chiralität. Ein Beispiel **planarer Chiralität** findet sich beim H_1 -Antihistaminikum **Ketotifen**. Die Substanz weist ein nichtplanares, sterogenes System auf, wobei dem mittleren Ring, bedingt durch die intrazyklische Methylengruppe, noch eine gewisse konformative Beweglichkeit zukommt. Die Chiralitätsebene läuft beim Ketotifen durch die 4 farblich markierten, koplanaren C-Atome (• Abb. 1.136). Das dem zentralen C-Atom benachbarte C-Atom auf der

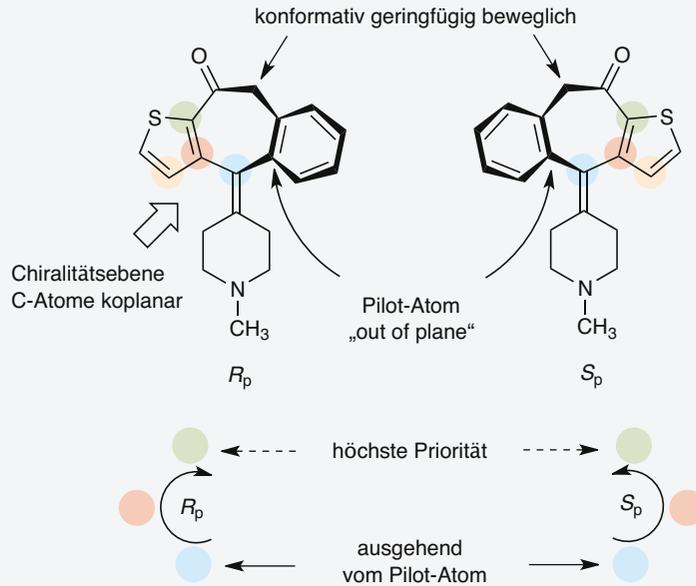
Anellierungsseite des Phenylrings fungiert als Pilot-Atom und befindet sich außerhalb der Ebene. Planare Chiralität lässt sich auch nach dem CIP-System charakterisieren. Man betrachtet ausgehend vom Pilot-Atom (Leit-Atom) die Atome der Ebene entlang der Bindungen. Tritt hierbei eine Verzweigung auf, wählt man das Atom mit der höheren Priorität, wobei der resultierende Pfad dann im Uhrzeigersinn (R_p) oder entgegen diesem verlaufen (S_p) kann.

Wird das Ketotifen im Rahmen der Biotransformation *N*-glucuronidiert, kommt es zur Aufhebung der



Inversion des N-Atoms und zur Bildung eines quartären Ammoniumglucuronids. Dies führt neben der planaren zu **axialer Chiralität**, da nun jeweils 2 ungleiche Substituenten an den Achsenenden auftreten (• Abb. 1.137). Theoretisch sind somit 4 stereoisomere N-Glucuronide des Ketotifens denkbar. Zur Benennung blickt man in die Bildebene entlang der Chiralitätsachse, wobei die dem Auge des Betrachters näheren Substituenten Priorität vor den entfernter liegenden besitzen. Man schaut zunächst auf die beiden vorderen Substituenten, wobei man diese durch einen kräftigen Strich markiert, und zeichnet dann die hinteren Substituenten ein.

Ein Spezialfall axialer Chiralität sind **Atropisomere**. Bei diesen ist aus sterischen oder elektronischen Gründen die ungehinderte Rotation um eine bestimmte Einfachbindung im Molekül erschwert. Atropisomere wandeln sich hinreichend langsam – per Definition mit einer Halbwertszeit von >1000 Sekunden – ineinander um, sodass sich die Enantiomere **isolieren** lassen. Klassisch findet man Atropisomere bei Biaryl- und Heterobiarylderivaten, die sperrige Substituenten in *ortho*-Stellung zur Biphenylverknüpfung und damit axiale Chiralität aufweisen. Atropisomerie tritt potenziell aber auch bei Diarylethern, Benzamiden oder Diarylaminen auf. Ist



• Abb. 1.136 Planare Chiralität bei Ketotifen

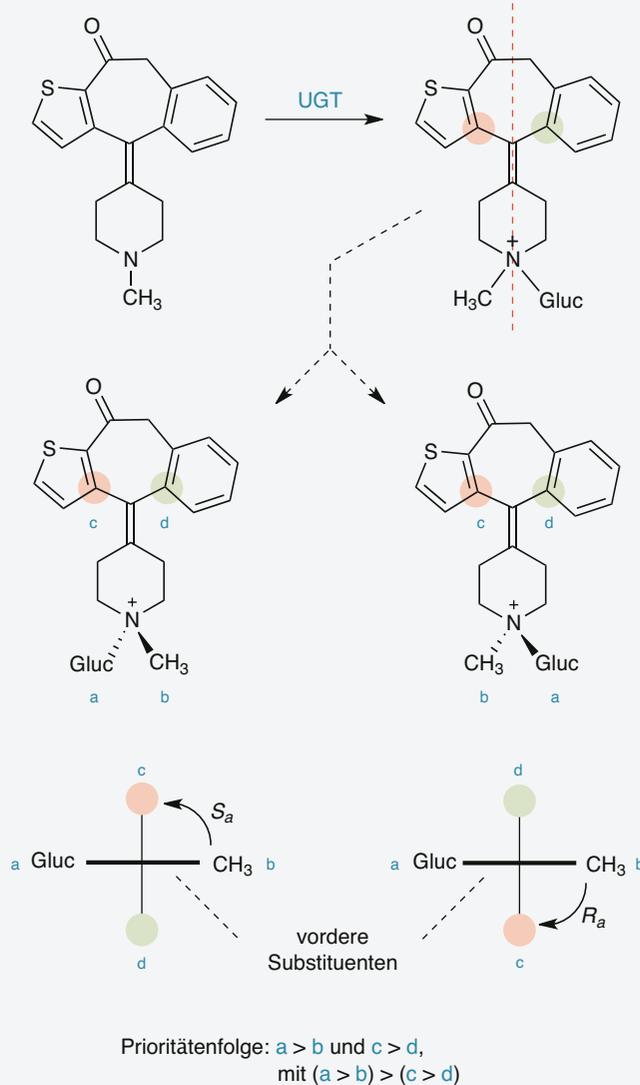
die Isomerisierungsbarriere niedrig, liegen bei Raumtemperatur meist racemische Mischungen vor. Ein bekanntes Beispiel für die Atropisomerie ist das chirale Phosphan (2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, BINAP; • Abb. 1.138), ein exzellenter zweizähliger chiraler Ligand für Rh(I) oder Ru(II), eingesetzt insbesondere bei asymmetrischen Hydrierungen. Der zur Gichtbehandlung verwendete Mitose-Hemmstoff **Colchicin** weist am C-7-Atom ein Stereozentrum auf. Die eingeschränkte Rotation um die Tropolon-Phenyl-Bindung (C-12a-C-12b) bedingt zudem **axiale Chiralität**, wodurch ein Enantiomer und ein diastereomeres (s. u.) Enantiomerenpaar denkbar sind. Colchicin liegt jedoch ausschließlich als thermodynamisch stabiles (ca. 13 kJ/mol für $R_a,7S$ vs. $S_a,7S$) und sterisch bevorzugtes Atropisomer ($R_a,7S$) mit äquatorialer Anordnung der Acetamidogruppe vor. Das enantiomere $S_a,7R$ (+)-Colchicin kommt in der Natur nicht vor, das atropisomere Diastereomer ($S_a,7S$; • Abb. 1.138) hat nur hypothetischen Charakter. Die näher am Auge des Betrachters liegenden Substituenten a und b haben Vorrang vor den Substituenten c und d. Die Bestimmung der Priorität erfolgt nach CIP. Zur Festlegung der Konfiguration bewegt man sich nun von b nach c, entweder im Uhrzeigersinn (R_a) oder entgegen (S_a). Anhand der Atropisomere des Desacetamidocolchicins konnte gezeigt werden, dass nur die $R_a,7S$ -Form die Tubulinpolymerisation hemmt.

Diastereomere

Nicht spiegelbildliche Stereoisomere bezeichnet man als **Diastereomere**. Sie können **chiral oder achiral** sein. Enantiomere weisen demgegenüber bei 2 asymmetrisch substituierten C-Atomen (allgemein n) **in allen Stereozentren invertierte Konfiguration** auf. Keinesfalls können 2 Stereoisomere also zueinander enantiomer und diastereomer zugleich sein. Analog den Enantiomeren können Diastereomere nicht zur Deckung gebracht werden, spiegelbildlich sind sie jedoch auch nicht. Diastereomere unterscheiden sich meist deutlich in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften, wie dem Löslichkeitsverhalten, den Siede- und Schmelzpunkten sowie den NMR- und IR-Spektren, mitunter auch deutlich in der biologischen Wirkung.

So wird das 8*S*,9*R*-konfigurierte Chinolinalkaloid **Chinin** aus der Rinde des Chinarindenbaums (*Cinchona succirubra*) zur Therapie der Malaria tropica eingesetzt, während das zum Chinin diastereomere 8*R*,9*S*-konfigurierte **Chinidin** ein Antiarrhythmikum darstellt (• Abb. 1.139).

Das bereits erwähnte Alkaloid Ephedrin weist 2 **Chiralitätszentren** und damit 4 (2^n) **optisch aktive Formen** auf (• Abb. 1.140). Bei 1*R*,2*S*(-)-Ephedrin/1*S*,2*R*(+)-Ephedrin (• Abb. 1.129) sowie 1*R*,2*R*(-)-Pseudoephedrin/1*S*,2*S*(+)-Pseudoephedrin handelt es sich jeweils um Enantiomerenpaare (• Abb. 1.140). Zueinander verhalten sich die Ephedrine und Pseudoephedrine aber als Diastereomere.



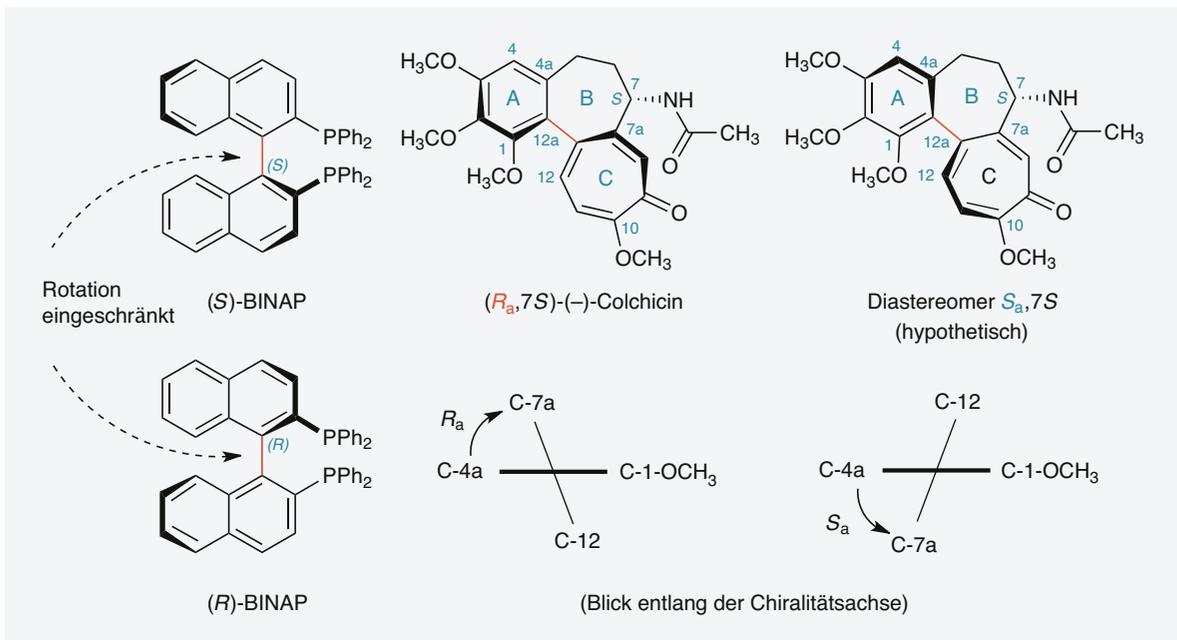
• **Abb. 1.137** Axiale Chiralität beim Ketotifen nach *N*-Glucuronidierung. UGT: UDP-Glucuronosyltransferase, *a*: axiale Chiralität

Epimere und Anomere

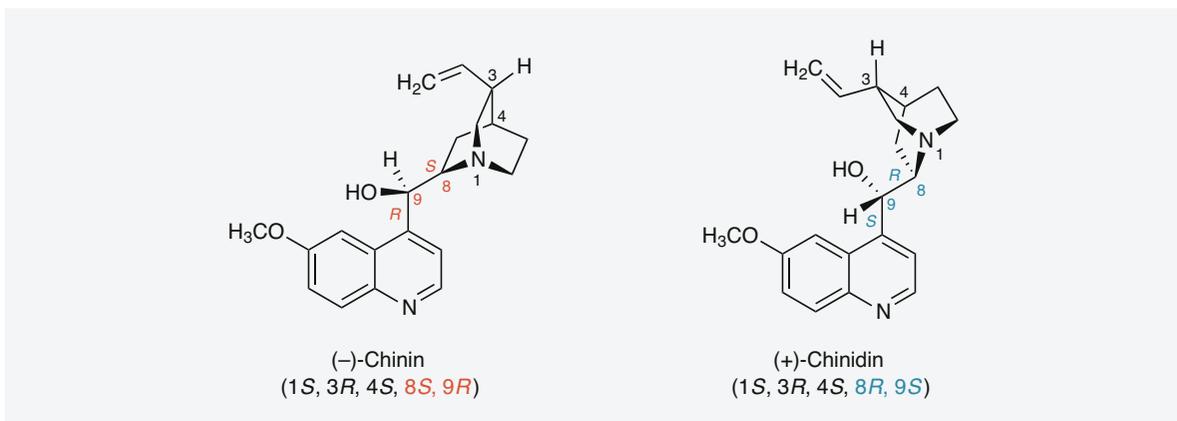
Unterscheiden sich Diastereomere in der Konfiguration an genau einem Chiralitätszentrum, bezeichnet man diese als **Epimere**. So ist beispielsweise **Cytarabin** (► Kap. 13.5.2) das 2'-Epimer des Cytidins (• Abb. 1.141). **Epirubicin** ist das 4'-Epimer des **Doxorubicins** und unterscheidet sich von diesem nur durch die äquatoriale Anordnung der 4'-OH-Gruppe im Aminozucker Daunomasamin (• Abb. 1.141).

Insbesondere von Kohlenhydraten und Glykosiden sind spezielle Diastereomere bzw. Epimere bekannt, die man als **Anomere** bezeichnet. Sie werden als α - und β -Form bezeichnet und unterscheiden sich bei sonst gleicher Konfiguration nur am Chiralitätszentrum des

C-1-Atoms, dem anomeren C-Atom. Dieses entsteht aus dem **prochiralen** Carbonyl-C-Atom der offenkettigen Aldehyd(*al*)-Form des Zuckers (• Abb. 1.142) bei dessen Umwandlung in die zyklische Halb- oder Vollacetal- bzw. Ketalform und ist dem Ringsauerstoff benachbart. Da die C-5-OH-Gruppe von beiden Seiten an die prochirale Carbonylfunktion addieren kann, resultieren 2 Diastereomere. Diese Anomere können sich ineinander umlagern. Löst man α -D-Glucose oder β -D-Glucose in Wasser, so stellt sich ein Gleichgewicht ein, dessen Drehwert etwas zur Seite der β -Form verlagert ist (• Abb. 1.142). Betrachtet man die Sesselformen, so ist bei der α -D-Glucose die acetalische Hydroxygruppe axial angeordnet, bei der β -D-Glucose steht sie äquato-



• Abb. 1.138 Atropisomerie beim 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl und beim Colchicin



• Abb. 1.139 Diastereomerenpaar Chinin und Chinidin

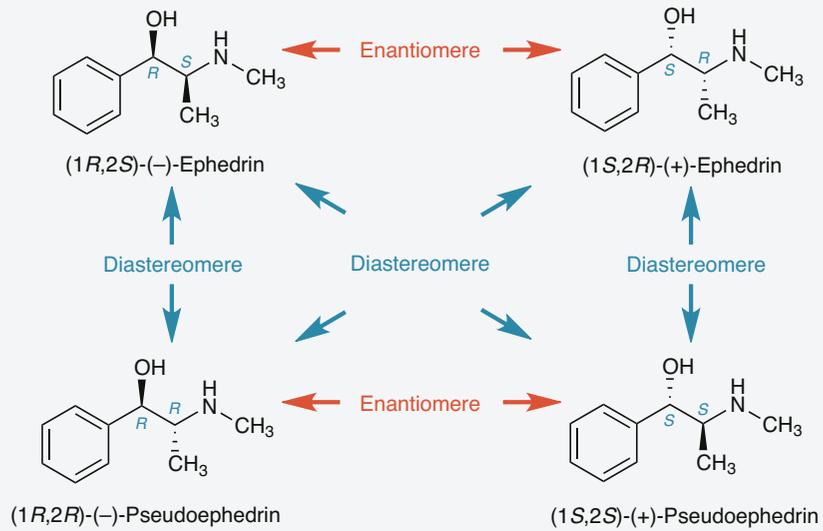
rial. In den Tollens'schen Ringformeln der D-Zucker steht die Hydroxygruppe in der α -Form am C-1-Atom auf der rechten Seite, bei der β -Form steht sie links.

Geometrische Isomere Doppelbindungen

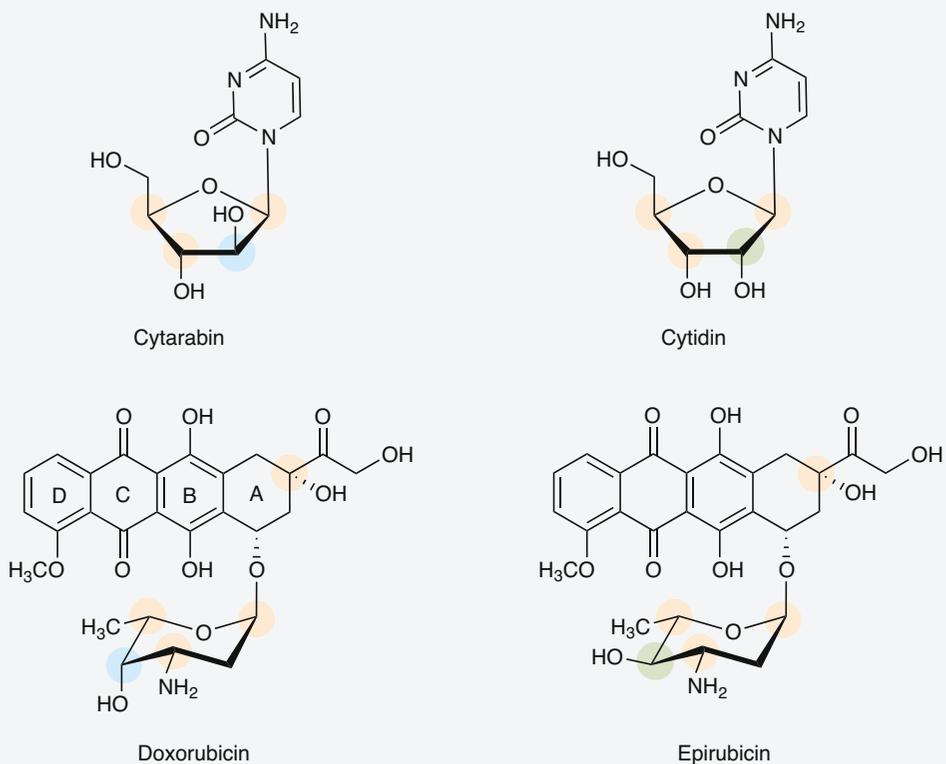
Bei geometrischen Isomeren handelt es sich um einen speziellen Typ von Diastereomeren. **Geometrische Isomerie** tritt auf, wenn Substituenten um eine Bindung mit eingeschränkter Rotation angeordnet sind. Dies ist durch im Molekül vorhandene Doppelbindungen und Ringsysteme möglich.

Sofern sich die Substituenten mit der jeweils höchsten Priorität nach der **CIP-Konvention** auf der gleichen Seite

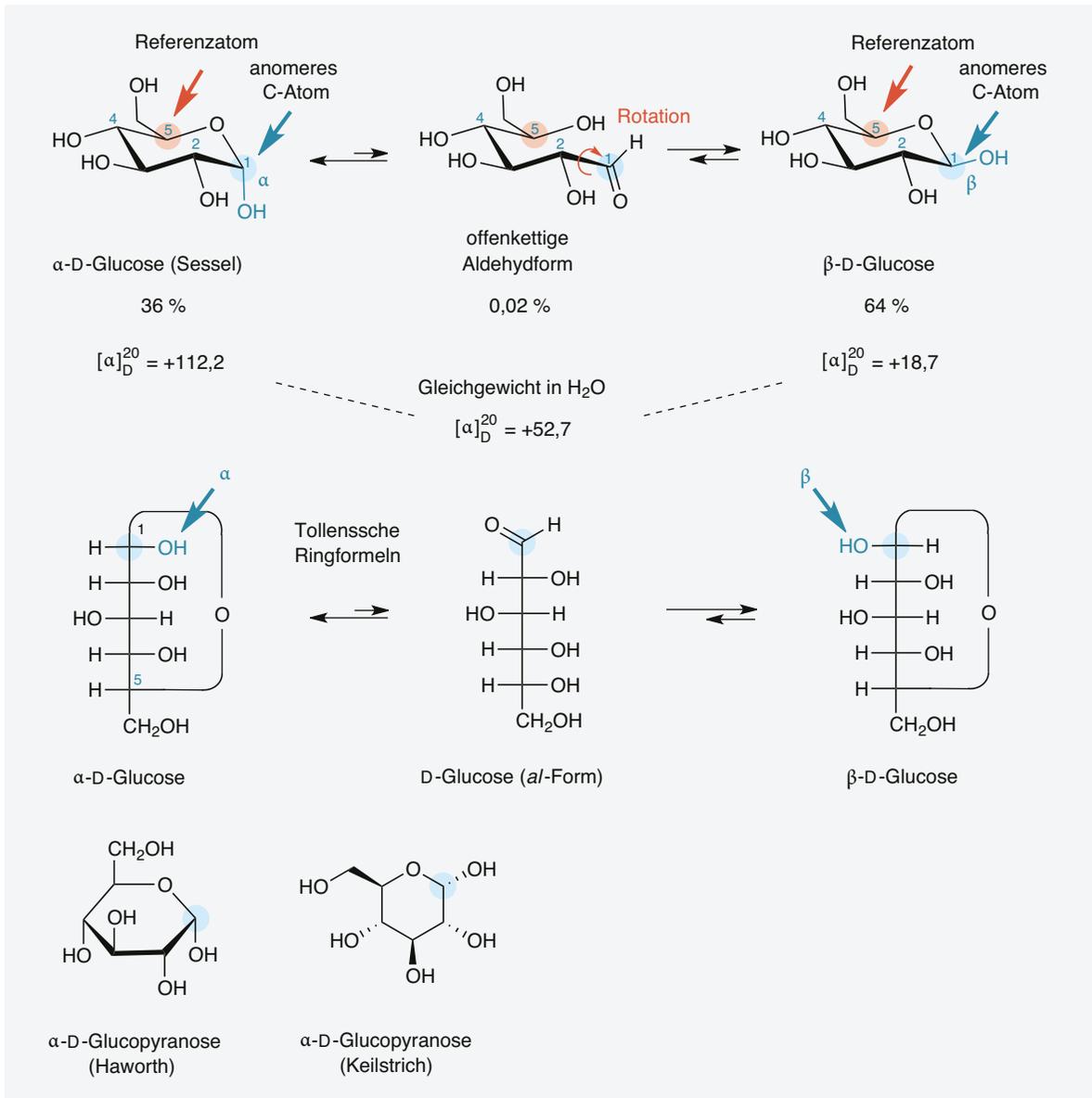
einer Doppelbindung befinden, liegt das **Z-Isomere** ($Z =$ zusammen) vor, andernfalls das **E-Isomere** ($E =$ entgegen). Die **E/Z-Nomenklatur** ist der **cis/trans-Nomenklatur** vorzuziehen. Letztere bezeichnet die geometrischen Isomere als **cis-Isomere** (lat. *cis* = diesseits) bzw. **trans-Isomere** (lat. *trans* = jenseits, hinüber). Allerdings ist sie nur eindeutig, wenn der Substituent genannt wird, auf den sich die Deskriptoren beziehen. Das Antidepressivum **Doxepin** liegt als achirales **E/Z-Isomeren-** bzw. Diastereomerenmisch vor (• Abb. 1.143), wobei der Anteil des **Z-Isomers** bei etwa 15 % liegt. Die antidepressive Wirkung schreibt man dem **E-Isomer** zu, in welchem das H-Atom und die Seitenkette der **C=C-Doppelbindung** im Vergleich zum **Z-Isomer** umgekehrt angeordnet sind.



• Abb. 1.140 Optisch aktive Formen bei Ephedrin und Pseudoephedrin



• Abb. 1.141 Ausgewählte Epimerenpaare

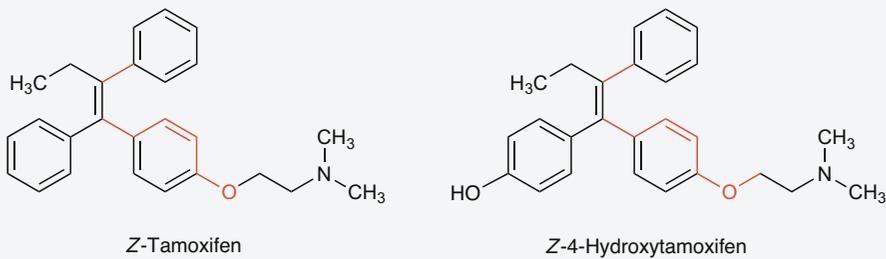
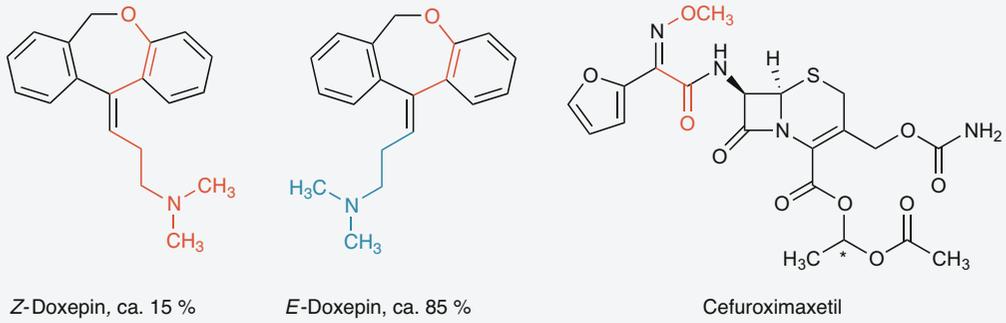


• Abb. 1.142 Anomerie am C-1-Atom bei Kohlenhydraten als Sonderfall der Epimerie sowie Formelschreibweisen

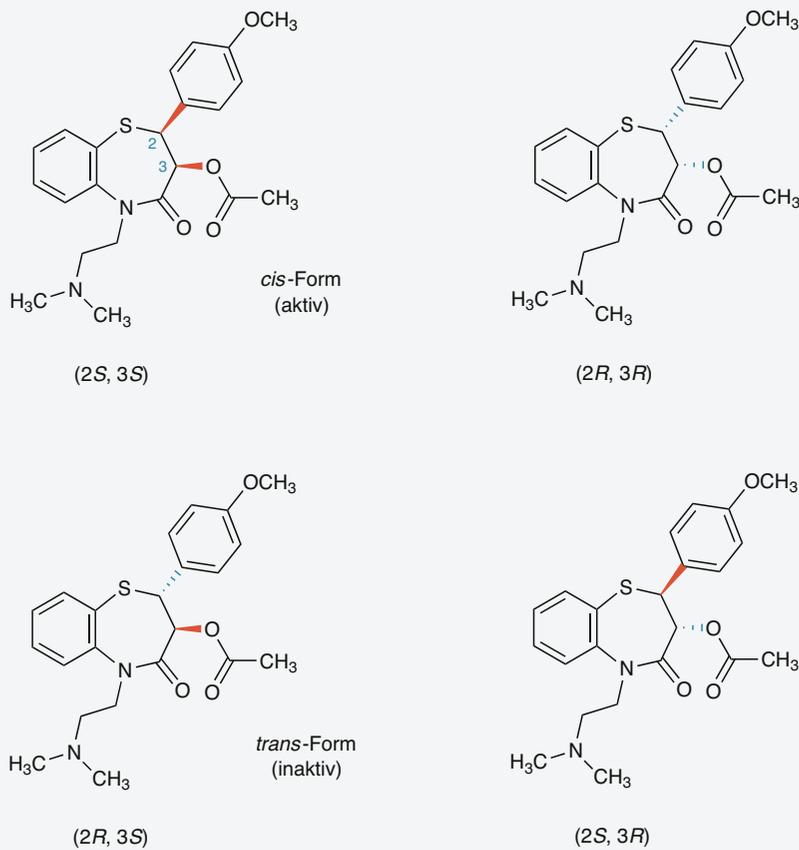
Bei **Tamoxifen** sind gleichermaßen 2 geometrische Isomere möglich. Sein aktiver Metabolit, das 4-Hydroxytamoxifen, ist wie Tamoxifen selbst *Z*-konfiguriert. Konfigurationsisomere vom Typ *E/Z* finden sich übrigens auch bei C=N- und N=N-Doppelbindungen, also auch bei Oximen, Iminen, Hydrazonen und Azoverbindungen. Ein Beispiel ist das β -Lactam-Antibiotikum Cefuroximaxetil, dessen Oximetherstruktur *Z*-konfiguriert vorliegt. Bei der Ermittlung der Priorität der Substituenten nach CIP erhält hier das freie Elektronenpaar am N-Atom die niedrigste Priorität.

Ringsysteme

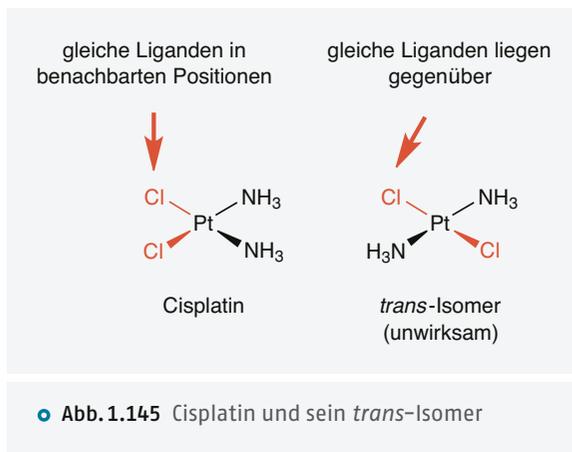
Auch bei zyklischen Substanzen, beispielsweise beim Calciumkanalblocker **Diltiazem**, liegen die Substituenten an den Positionen 2 und 3 entweder auf der gleichen Seite (*cis*) oder auf unterschiedlichen Seiten (*trans*) des Tetrahydrobenzothiazepin-Rings. Diltiazem besitzt Chiralitätszentren an den C-Atomen C-2 und C-3, wodurch 4 stereoisomere Formen denkbar sind. Nur das rechtsdrehende, (2*S*,3*S*)-konfigurierte Enantiomer der *cis*-Form (• Abb. 1.144) zeigt eine potente, koronare gefäßerweiternde Aktivität. Das (2*R*,3*S*)-konfigurierte Diastereomer tritt als Verunreinigung auf.



• Abb. 1.143 *E/Z*-Isomerie bei Arzneistoffen mit C=C- oder C=N-Doppelbindungen



• Abb. 1.144 *cis-trans*-Isomere von Diltiazem



Metallkomplexe

Geometrische Isomerie tritt auch in der Komplexchemie auf. Dazu müssen bei **quadratisch-planaren** oder **oktaedrischen** Komplexen mit d^2sp - bzw. d^2sp^3 -hybridisiertem Zentralion mindestens 2 verschiedene Liganden vorhanden sein. Das Isomer mit den gleichen Liganden in benachbarten Positionen ist das *cis*-Isomer. Beim *trans*-Isomer liegen sich die gleichen Liganden gegenüber. Ein Beispiel ist das Zytostatikum **Cisplatin** (• Abb. 1.145), dessen *trans*-Isomer unwirksam ist. Bei tetraedrischen Komplexen gibt es keine geometrischen Isomere, da die Liganden vom Zentralion alle gleich weit entfernt sind.

Konformationsisomere

Bei den bisher betrachteten Strukturen handelt es sich um Konfigurationsisomere, bei denen ein Isomer nur durch Bindungsbruch in das andere umgewandelt werden kann. Dagegen können **Konformationsisomere** (Konformere) durch Rotation um eine Einfachbindung – bei ausreichender freier Drehbarkeit und meist geringer Energiebarriere – ineinander überführt werden. Letztlich hängt die konformative Flexibilität eines Wirkstoffmoleküls von der Anzahl sowie der Position der im Molekül vorhandenen Einfachbindungen ab. Im Formelbild lassen sich Konformere bevorzugt durch die **Newman-Projektion** darstellen. Dazu betrachtet man das Molekül entlang der zu beschreibenden Bindung und stellt das zum Betrachter weisende C-Atom als Kreis dar. Von dessen Zentrum gehen 3 Bindungen zu den Substituenten aus. Die Bindungen des hinteren C-Atoms werden außerhalb des Kreises dargestellt, da dieses vom vorderen C-Atom verdeckt wird. Die energieärmste, stabilste Konformation ist üblicherweise die **gestaffelte** (*staggered*) Anordnung. Hier sind die Substituenten am weitesten voneinander entfernt. Die verdeckte, **ekliptische** Konformation ist aufgrund der Coulomb-Abstoßung die energiereichste. Weisen die beiden C-Atome unterschiedliche Bindungspartner auf, bei-

spielsweise eine Estergruppe und ein quartäres Amin beim Acetylcholin, sind 2 Anordnungen der gestaffelten Konformation denkbar, die man als *gauche*- und *anti*-Konformation bezeichnet.

Aus sterischer Sicht würde man beim konformativ hochflexiblen Acetylcholin (Ach, • Abb. 1.146) eher der thermodynamisch günstigeren, gestaffelten *anti*-Konformation mit einem Diederwinkel von 180° zwischen quartärem N-Atom und Acetylrest und somit maximaler räumlicher Entfernung der beiden Substituenten den Vorzug geben. In der Tat ist die *trans*- oder *anti*-Konformation die aktive Konformation bei der Bindung an muscarinische Rezeptoren. Nach NMR-spektroskopischen Studien ist jedoch in Lösung die energiereichere *gauche*-Konformation bevorzugt, basierend auf der intramolekularen Anziehung zwischen dem positiv geladenen, quartären N-Atom und dem polarisierten O-Atom der Ester-carbonylgruppe. Die *gauche*-Konformation ist auch die aktive Konformation bezüglich der Bindung an nicotinische Ach-Rezeptoren. Grundsätzlich kann sich demnach die aktive Konformation eines Wirkstoffs von einer energetisch günstigeren Konformation unterscheiden. Letztlich sind hinsichtlich der bevorzugten Konformation bei vielen Wirkstoffen neben sterischen Parametern auch elektronische oder strukturelle Aspekte, intramolekulare H-Brücken, und insbesondere auch die Bindungsverhältnisse am jeweiligen Rezeptor oder dessen Subtypen zu beachten. Häufig kommt es erst im Rahmen von Protein-Ligand-Wechselwirkungen zur Ausbildung einer aktiven Konformation und eines Protein-Ligand-Komplexes.

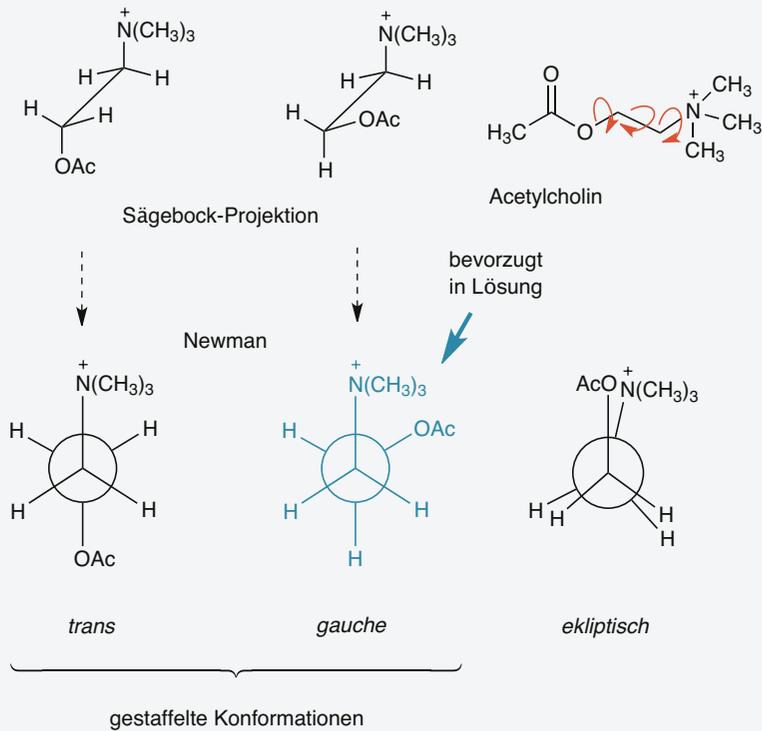
Einen Überblick über die verschiedenen Arten der Isomerie gibt • Abb. 1.147.

1.4.2 Stereochemie und therapeutische Wirkung

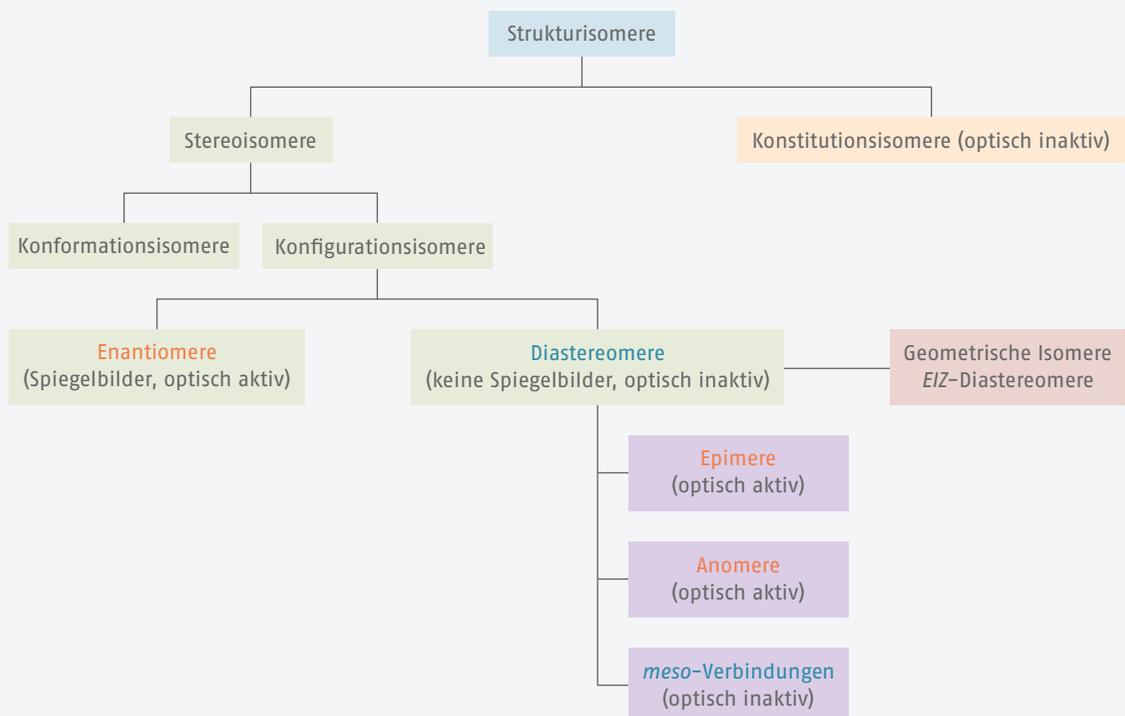
Von jedem chiralen Molekül gibt es genau 2 Enantiomere. Im Sinne der Qualitätsverbesserung in der Arzneimitteltherapie wurden bei chiralen Verbindungen in den letzten Jahren zunehmend **enantiomerenreine** Verbindungen zur Marktreife gebracht, beispielsweise

- Levomethadon als linksdrehendes *R*-Enantiomer des Methadons,
- Levofloxacin als *S*-Enantiomer des Ofloxacins,
- Esomeprazol, das *S*-Enantiomer des Omeprazols,
- Levodopa als *S*-Enantiomer des 3,4-Dihydroxyphenylalanins (DOPA),
- Methotrexat in Form seines *S*-Enantiomers.

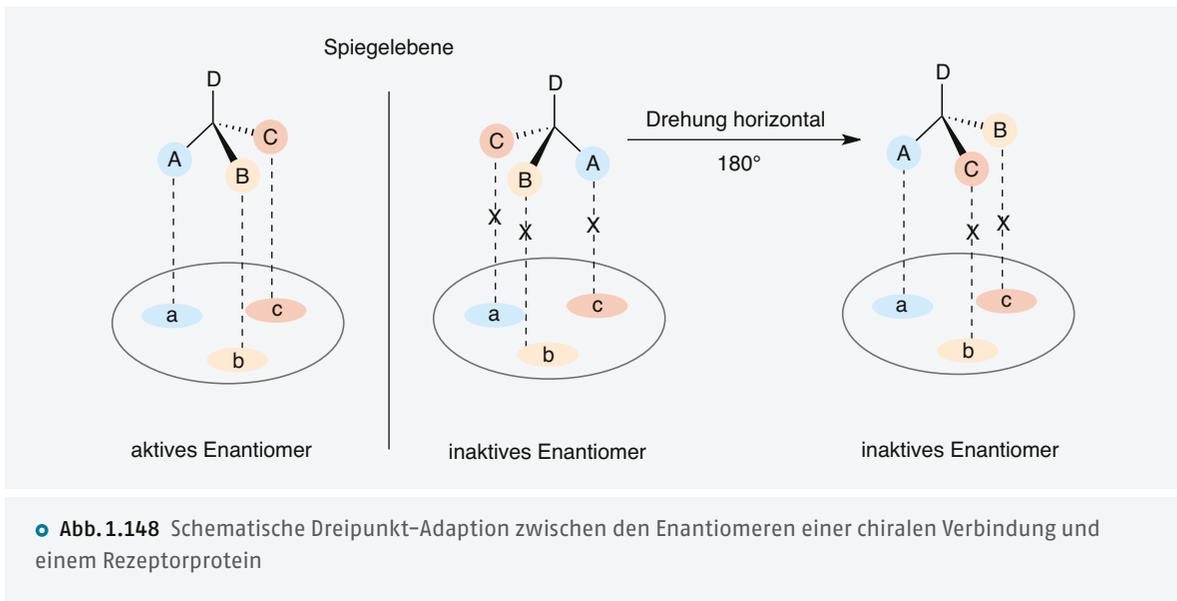
Wurden bis zum Ende der 1990er Jahre neu zugelassene chirale Arzneistoffe überwiegend als Racemat vermarktet, sind es mittlerweile überwiegend die Eutomere. Auch ist in vielen Fällen mit der chiralen Umschaltung



• Abb. 1.146 Konformationen von Acetylcholin, ekliptische Darstellung: Substituenten etwas versetzt gezeichnet



• Abb. 1.147 Isomerie-Arten



eines zunächst vermarkteten Racemates auf das Eutomere, dem „chiral switch“, ein günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis verbunden.

Dagegen wird der ganz überwiegende Teil der natürlich vorkommenden Arzneistoffe von der Natur enantiomerenrein biosynthetisiert, so z. B. das mit 5 asymmetrisch substituierten C-Atomen versehene, linksdrehende Morphin aus dem Schlafmohn (*Papaver somniferum*) oder das S(-)-Colchicin (7S,12R_a, Index a = axiale Chiralität) aus der Herbstzeitlosen (*Colchicum autumnale*, ● Abb. 1.138).

In einer achiralen Umgebung verhalten sich die Enantiomere eines Racemates chemisch gleich. Im lebenden Organismus trifft der chirale Wirkstoff aufgrund des Aufbaus der Proteine aus L-Aminosäuren jedoch auf eine Umgebung aus chiralen, enantiomerenreinen Makromolekülen, darunter G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, Enzyme, Immunglobuline, Transportproteine oder ligandengesteuerte Ionenkanäle. Hierin ist die Ursache für die chirale Erkennung in pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Prozessen zu sehen. Es ist daher plausibel, dass den jeweiligen Enantiomeren oder Diastereomeren eine unterschiedlich gute stereochemische Passform für das molekulare Target zukommt (● Abb. 1.148). So schreibt man entsprechend der nicht ganz unumstrittenen und mit einigen Nachteilen behafteten **Pfeifferschen Regel** chiralen Wirkstoffen mit hoher Wirkstärke zugleich eine hohe Stereoselektivität bezüglich des molekularen Targets zu, ausgedrückt durch entsprechend große Zahlenwerte für das eudismische Verhältnis. Der Begriff **Pharmakophor** beschreibt das dreidimensionale Arrangement der für die biologische Wirkung eines Arzneistoffs verantwortlichen funktionellen Gruppen. Neben den elektronischen Eigenschaften sind es insbesondere ste-

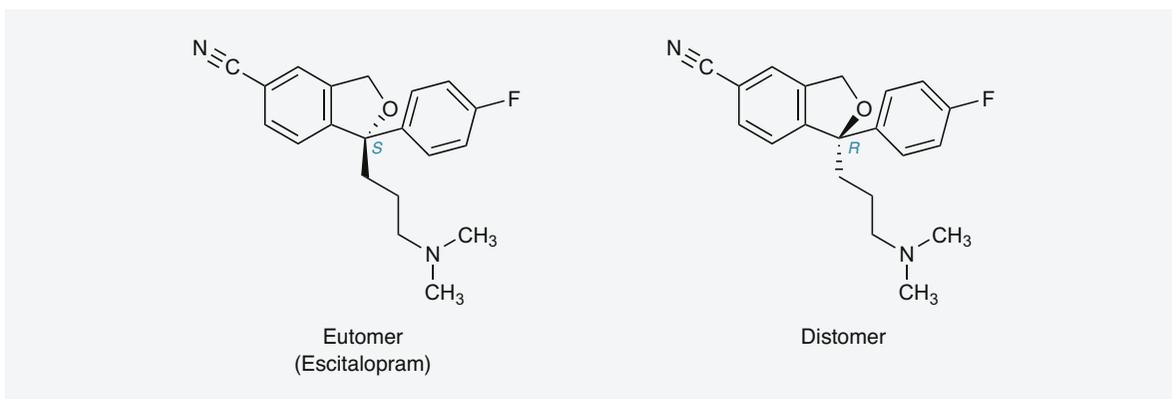
rische Aspekte, die eine optimale Interaktion mit dem molekularen Target ermöglichen. Nach einer Hypothese von Easson und Stedman (Easson-Stedman-Modell) geht man davon aus, dass 3 der 4 Substituenten eines asymmetrisch substituierten C-Atoms zur intermolekularen Wechselwirkung mit der Rezeptoroberfläche in der Lage sein sollten (● Abb. 1.148), wobei eine generelle Gültigkeit allerdings nicht gegeben ist. Oft werden Pharmakophore daher durch 3–4 Punkte in der Anordnung eines Dreiecks oder Tetraeders charakterisiert.

Stereoisomere, beispielsweise Enantiomere, weisen oft unterschiedliche pharmakodynamische Eigenschaften auf und es ist möglich, dass

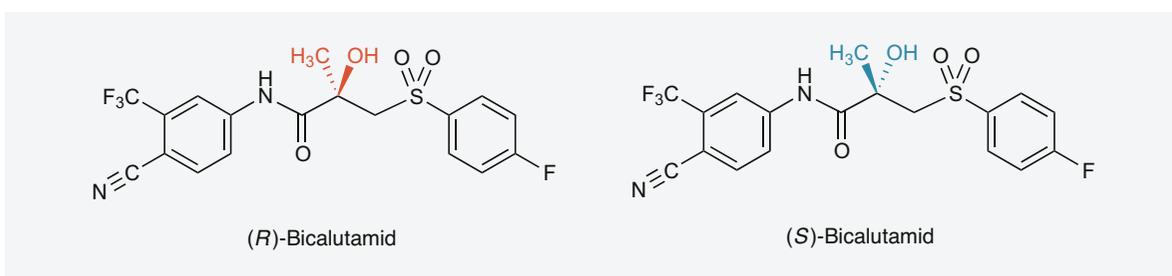
- nur ein Enantiomer den gewünschten therapeutischen Effekt aufweist,
- beide Enantiomere biologisch gleichermaßen aktiv sind,
- die Enantiomere sich bezüglich der pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften wie beispielsweise Metabolisierungsgeschwindigkeit und Metabolitenmuster unterscheiden,
- ein Enantiomer größere Selektivität gegenüber Rezeptoren, Transportern oder Enzymen aufweist,
- einem Stereoisomer unerwünschte Wirkungen zukommen,
- oder die Stereoisomere zumindest teilweise gegensätzliche Effekte ausüben.

Potenzielle Vorteile des therapeutischen Einsatzes eines Enantiomeren gegenüber dem Racemat bestehen in

- der Vermeidung unerwünschter pharmakodynamischer Effekte durch das Distomer und damit einer verbesserten Arzneimittelsicherheit,
- einer verringerten Wirkstoffdosis durch Applikation des Eutomers,



• Abb. 1.149 Enantiomerenpaar beim Citalopram



• Abb. 1.150 Enantiomerenpaar von Bicalutamid

- der selektiveren Erstellung eines pharmakodynamischen Profils,
- eines weniger komplexen pharmakokinetischen Profils,
- der Vermeidung von metabolischem Ballast.

Anhand der folgenden Wirkstoffbeispiele lassen sich einige Szenarien aufzeigen.

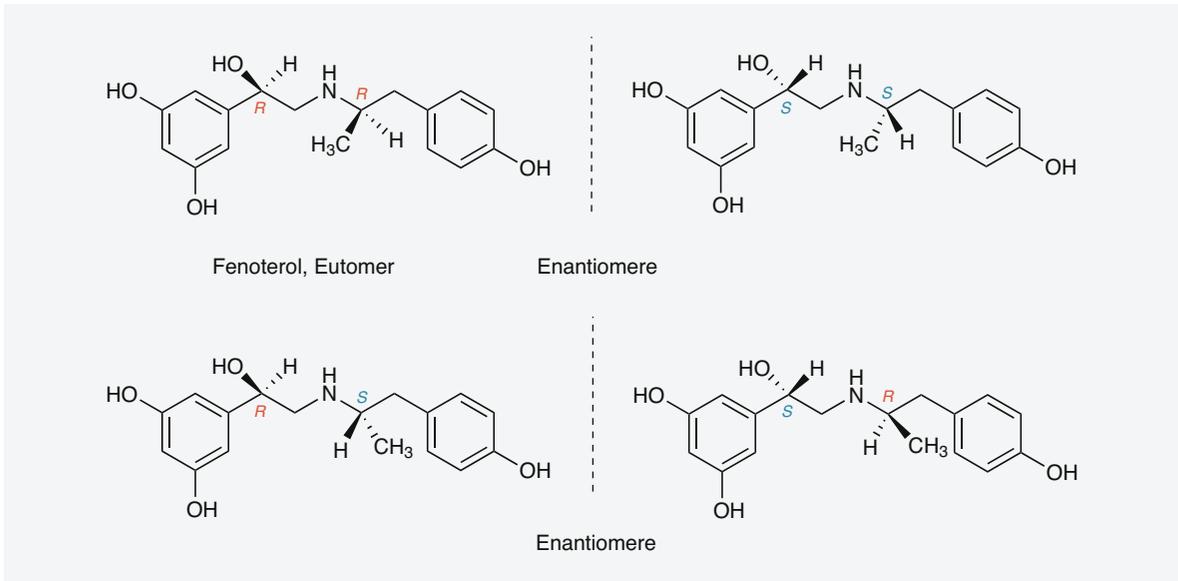
Unterschiedliche Affinität zu Transportern

Escitalopram ist als antidepressiv wirksames S-Enantiomer (• Abb. 1.149) des selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Citalopram im Handel (► Kap. 7.16.2). Es hemmt die Serotonin-Wiederaufnahme weitaus effektiver als die R-Form. Diese Hemmung basiert auf einer stereoselektiven Interaktion mit dem Serotonin-Transporter, da S-Citalopram ca. 40-fach stärker an das Transportprotein bindet als das R-Enantiomer. Escitalopram bindet außerdem nicht oder in nur geringem Maß an andere Rezeptoren, wie 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-, α_1 -, α_2 -, β -Adrenozeptoren, Histamin-H₁-Rezeptoren, Benzodiazepin- und Opioidrezeptoren sowie cholinerge Muscarinrezeptoren. Aufgrund des in der Stereochemie begründeten speziellen Wirkungsmechanismus der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung ist Escitalopram ein ausgesprochen selektiv wirkender Arzneistoff.

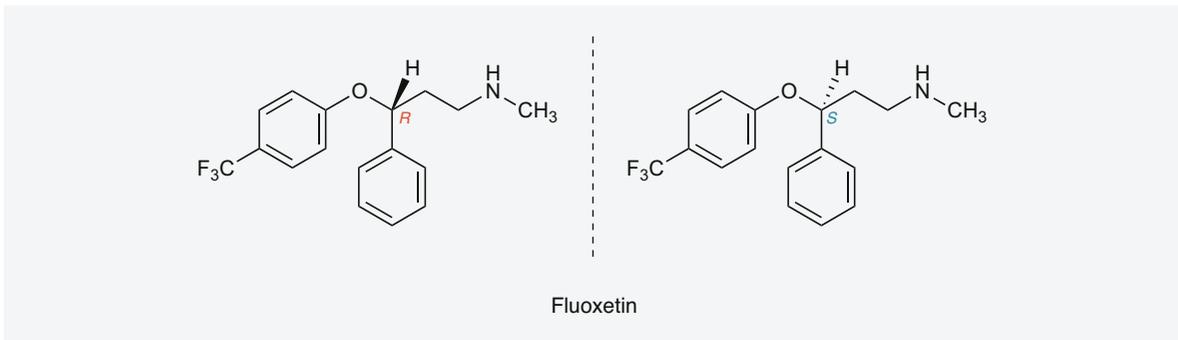
Enantioselektiver Metabolismus

Das hochaffine Antiandrogen **Bicalutamid** (► Kap. 13.8.3) weist ein Stereozentrum am C-2-Atom auf. Zwar ist das Racemat im Handel, doch geht die antiandrogene Aktivität nahezu ausschließlich auf das (-)-R-Bicalutamid (• Abb. 1.150) als Eutomer zurück.

Dessen In-vitro-Bindungsaffinität zum Androgenrezeptor ist ca. 33-fach höher als die des (+)-S-Distomers. Zudem ist die Bindungsaffinität des racemischen Bicalutamids nur etwa halb so groß wie die des (-)-R-Bicalutamids, woraus ersichtlich wird, dass das (+)-S-Enantiomer für die antiandrogene Aktivität nahezu bedeutungslos ist. In vivo ist die antiandrogene Aktivität des R-Bicalutamids im Rattenmodell sogar 60-fach höher. Offenbar trägt bei Bicalutamid neben der stereoselektiven Rezeptorbindung insbesondere der höhere systemisch verfügbare Anteil des R-Enantiomers als Folge einer enantioselektiven Biotransformation erheblich zur antiandrogenen Aktivität bei. In der Tat wird beim Menschen (-)-R-Bicalutamid wesentlich langsamer metabolisiert und eliminiert als das S-Enantiomer, da letzteres nach oraler Gabe einem extensiven First-Pass-Metabolismus unterliegt.



● Abb. 1.151 Optisch aktive Formen des Fenoterols



● Abb. 1.152 Enantiomerenpaar von Fluoxetin

Unterschiedliche Wirkstärke

Beim β_2 -Sympathomimetikum **Fenoterol** mit 2 Chiralitätszentren kommt dem von der Ph. Eur. beschriebenen Racemat mit *R,R/S,S*-Konfiguration eine 9–20-mal stärkere β -sympathomimetische Wirkung zu als dem zu diesem Enantiomerenpaar diastereomeren *R,S/S,R*-konfigurierten chiralen Racemat. Eutomer ist das *R,R*-Enantiomer.

Unterschiedliches Interaktionspotenzial

Beim selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer **Fluoxetin** fungieren beide Enantiomere als effiziente Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, zugleich sind sie aber auch potente CYP2D6-Inhibitoren. Einziger identifizierter aktiver Metabolit ist das chirale Demethylfluoxetin, ebenfalls ein potenter CYP2D6-Inhibitor. Probleme ergeben sich daher in der Kombination mit Arzneimitteln, deren Abbau stark von CYP2D6 abhängt, beispiels-

weise beim Desipramin. Es wird metabolisch aus Imipramin gebildet und durch CYP2D6 metabolisiert. Sowohl *R*-Fluoxetin als auch *R*-Demethylfluoxetin inhibieren CYP2D6 jeweils etwa 5–6-fach stärker als die *S*-Formen. Da CYP2D6 durch das *S*-Enantiomer weniger inhibiert wird als durch das *R*-Enantiomer, verknüpft man mit der *S*-Form weniger starke Arzneimittelinteraktionen.

Unerwünschte Nebenwirkungen

Die als Chelatbildner verwendete nichtproteinogene α -Aminosäure **Penicillamin** (● Abb. 1.153) besitzt *S*-Konfiguration, nach der Fischer-Rosannof-Konvention (*D,L*-Nomenklatur) wird sie als *D*-Penicillamin bezeichnet. Das *R*-Enantiomer ist deutlich toxischer, da der Humanorganismus die *L*-Aminosäure von den proteinogenen Aminosäuren *L*-Valin und *L*-Isoleucin kaum zu unterscheiden vermag und diese

als Proteinbaustein verwendet. Die bei der Therapie mit D-Penicillamin beobachteten allergischen Reaktionen und antagonistischen Wirkungen gegenüber Vitamin B₆ werden hauptsächlich der Verunreinigung mit dem R-Enantiomer (L-Penicillamin) zugeschrieben.

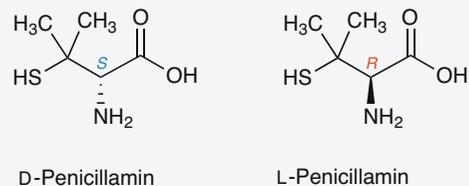
Unterschiedliches Wirk- und Nebenwirkungsprofil

Ein eindrucksvolles Beispiel für das unterschiedliche Wirkprofil von Enantiomeren ist **Methadon** (Abb. 1.154). Methadon ist ein chirales, vollsynthetisches Opioid und ein reiner Agonist am μ -Opioid-Rezeptor. Es wird als klassisches Analgetikum in der Tumorthherapie und auch zur Heroinsubstitution eingesetzt. Die schmerzstillende Wirkung des R-Enantiomers Levomethadon (L-Polamidon[®]) ist etwa doppelt so groß wie die des racemischen Methadons. Folglich kommt dem S- oder Dextromethadon nahezu keine analgetische Potenz zu. Es ist allerdings ein potentes Antitussivum. Zudem ist das kardiale Risikopotenzial des Levomethadons gegenüber dem Dextromethadon verringert. Beide Enantiomere des Methadons hemmen den hERG-Kanal (Kap. 3.5.1), was zu Herzrhythmusstörungen führen und unter Umständen in potenziell lebensbedrohende Torsades-de-pointes-Arrhythmien münden kann. Dextromethadon ruft im Vergleich zum Levomethadon allerdings eine 3–4-fach stärkere hERG-Inhibition hervor, was auf einen enantioselektiven Inhibitionsmechanismus hinweist. Die Hemmung des hERG-Kanals wird im Elektrokardiogramm an einer Verlängerung des QT-Intervalls erkennbar.

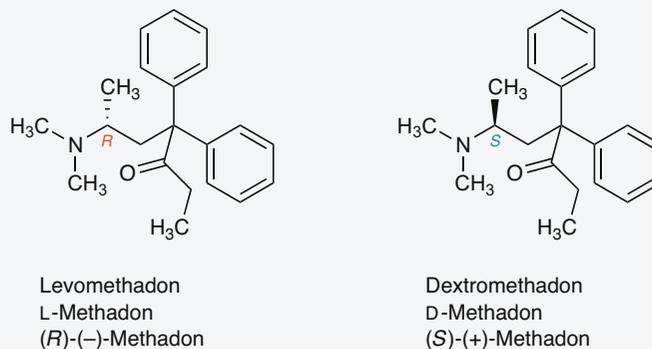
Stereoisomerisierung

Asymmetrisch substituierte C-Atome sind in der Regel konfigurationsstabil. In einigen Fällen beobachtet man aber unter physiologischen Bedingungen eine Stereoisomerisierung des Chiralitätszentrums. Mit dem

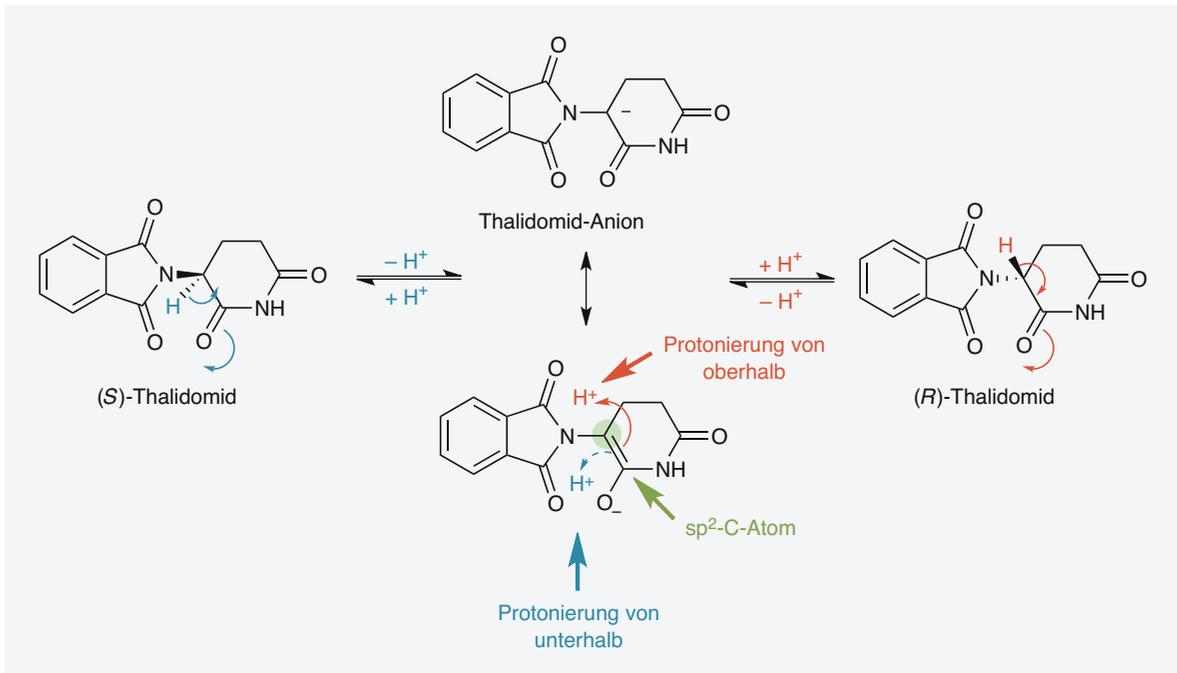
Begriff **Racemisierung** wird ein makroskopischer, statistischer Prozess beschrieben, in dessen Verlauf eine optisch aktive Verbindung irreversibel in ein racemisches Gemisch umgewandelt wird. Der Prozess kann sehr langsam, aber auch extrem schnell verlaufen. Auch der pH-Wert spielt eine wichtige Rolle. So beträgt die Halbwertszeit der Racemisierung beim Oxazepam bei 37°C etwa 4 min. Als **Enantiomerisierung** bezeichnet man die wechselseitige, über einen Übergangszustand oder ein Intermediat verlaufende reversible Umwandlung eines Enantiomers in das jeweils andere. **Thalidomid** (Kap. 13.11) wurde bis zum Ende der 1950er Jahre in Form des Racemates als hervorragend verträgliches Beruhigungs- und Schlafmittel (Contergan[®]) beworben und eingesetzt. Es stellte sich jedoch heraus, dass Thalidomid – in der Frühschwangerschaft bei Morgenübelkeit eingenommen – schwerste Missbildungen bei Ungeborenen, wie Organfehlbildungen oder auch fehlende Organe, hervorrief. Die fruchtschädigende Wirkung schrieb man später dem (–)-S-Enantiomer zu, die sedierende dem (+)-R-Enantiomer. Bei Thalidomid kommt es unter physiologischen Bedingungen allerdings zu einer **bidirektionalen** chiralen Inversion, wobei sich aufgrund der etwas schnelleren Elimination des S-Enantiomers kein Racemat im klassischen Sinne bilden kann. Die chirale Inversion liegt in der Keto-



• Abb. 1.153 Enantiomerenpaar von Penicillamin



• Abb. 1.154 Enantiomerenpaar von Methadon



• Abb. 1.155 Chirale Inversion bei Thalidomid über dessen mesomeriestabilisiertes Anion

Enol-Tautomerie des Thalidomids begründet. So weist das mesomeriestabilisierte Anion als konjugierte Base des Thalidomids ein sp^2 -hybridisiertes C-Atom auf, das gleichermaßen wahrscheinlich von beiden Seiten der trigonal-planaren Struktur protoniert werden kann (• Abb. 1.155). Damit ist letztlich die Zuordnung der sedierenden oder teratogenen Wirkung zu einem Enantiomer und damit eine Differenzierung zwischen „gutem“ und „bösem“ Thalidomid grundsätzlich nicht möglich. Auch durch die gezielte Verabreichung nur eines Enantiomers hätte die Contergan-Katastrophe somit nicht verhindert werden können.

Neben dem Thalidomid finden sich Enantiomerisierungen bei chiralen 3-Hydroxy-1,4-benzodiazepinen wie dem erwähnten Oxazepam oder auch beim Diuretikum Chlortalidon. Liegen zwei oder mehr stereogene C-Atome vor, so kann mitunter eine **Epimerisierung** eintreten, also eine Konfigurationsumkehr an einem der asymmetrisch substituierten C-Atome, sofern dieses aufgrund des Substitutionsmusters konfiguratativ instabil ist. So kommt es im Falle der Arylpropionsäuren Ibuprofen und Naproxen zu einer **unidirektionalen** metabolischen Inversion des R-Enantiomers mit der Bildung des S-konfigurierten Eutomers durch enzymatisch katalysierte **Epimerisierung** und Hydrolyse der Ibuprofen- oder Naproxen-CoA-Thioester (► Kap. 7.5.7).

In der Kammerflüssigkeit des Auges kann nach lokaler Applikation von **Pilocarpin** (3S,4R; ► Kap. 7.2.2) neben ringgeöffneten Produkten das inaktive Epimeri-

sierungsprodukt (3R,4R)-*trans*-Isopilocarpin nachgewiesen werden.

Anhand obiger Beispiele wird deutlich, dass es unabhängig ist, Enantiomere hinsichtlich ihrer Eigenschaften zu untersuchen. Wesentliche Punkte sind dabei

- das optische Rotationsverhalten,
- das In-vivo-Verhalten bzw. die Stabilität gegenüber einer Racemisierung.

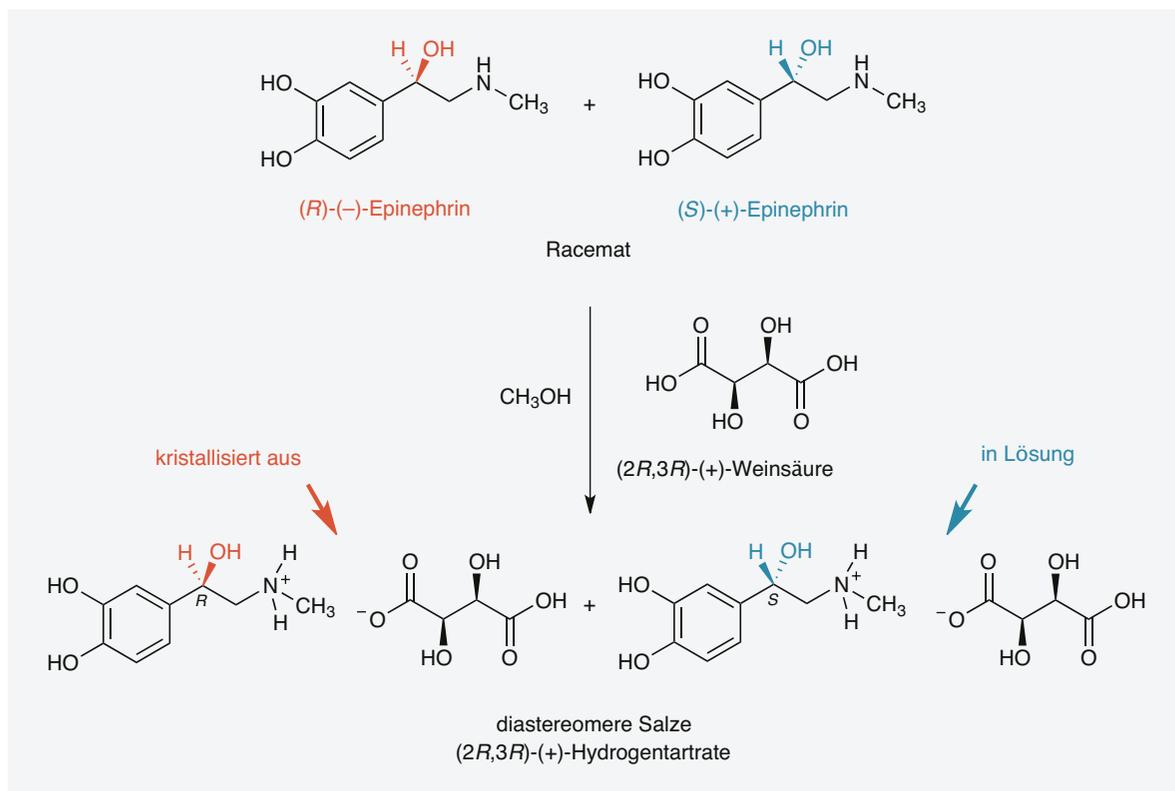
1.4.3 Enantiomerentrennung

Generell eignen sich zur Enantiomerentrennung und -analytik die **indirekte Enantiomerentrennung** nach entsprechender Derivatisierung (nasschemisch) sowie die **direkte Enantiomerentrennung** unter Verwendung chiraler Selektoren. Über die Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen (% ee) lässt sich auf die Enantiomerenreinheit von Wirkstoffen und Syntheseprodukten rückschließen.

Indirekte Enantiomerentrennung

Bildung diastereomerer Salze

Zum Racemat werden enantiomerenreine (R oder S) Fällungsreagenzien gegeben, wodurch **diastereomere Salze** – entweder aus racemischen Säuren und einer optisch aktiven Base oder einer racemischen Base und einer optisch aktiven Säure – erzeugt werden. Da die Schmelzpunkte und Löslichkeiten diastereomerer Salze meist erheblich voneinander abweichen, trennt



• **Abb. 1.156** Racemattrennung durch Bildung diastereomerer Salze am Beispiel des racemischen Epinephrins und dessen Umsetzung mit $(2R,3R)\text{-}(+)\text{-Weinsäure}$

man die diastereomeren Salze aufgrund ihres unterschiedlichen Löslichkeitsverhaltens durch fraktionierte Kristallisation und setzt dann die Enantiomere frei (• Abb. 1.156).

Zur Bildung diastereomerer Salze mit racemischen Basen werden meist Äpfelsäure, Mandelsäure, Weinsäure oder auch Camphersulfonsäure verwendet. Für racemische Säuren kommen beispielsweise Ephedrin, Brucin, Chinin oder Phenylethylamin infrage.

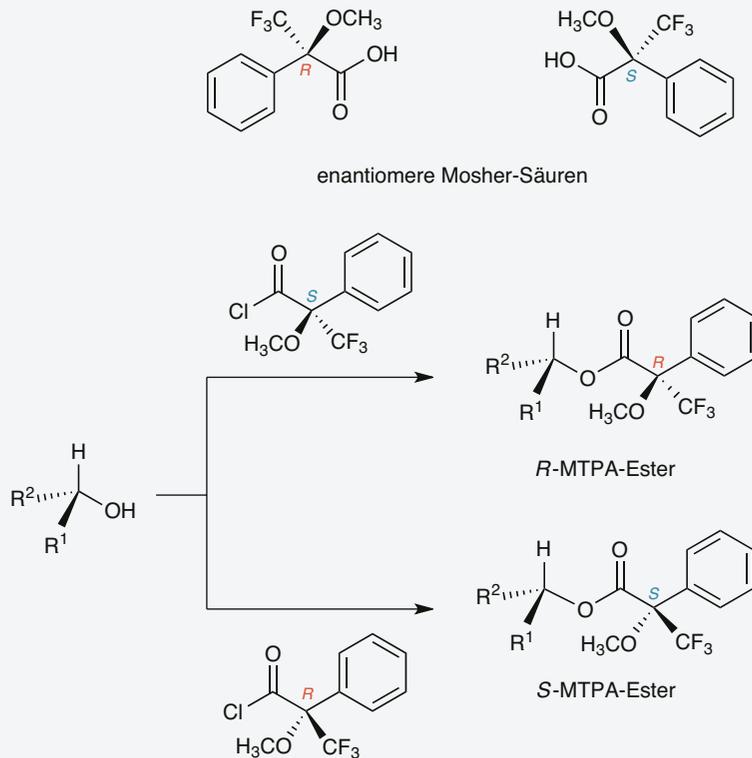
Als Arzneistoffbeispiel sei das Sympathomimetikum Epinephrin (Adrenalin) genannt, dessen Eutomer das *R*-Enantiomer ist. Das bei der Synthese anfallende Racemat wird entsprechend mit $(2R,3R)\text{-}(+)\text{-Weinsäure}$ zu den diastereomeren Salzen umgesetzt (• Abb. 1.156) und durch fraktionierte Kristallisation das *R*-konfigurierte Epinephrinhydrogentartrat gewonnen. Aus diesem kann mit Ammoniak das *R*-konfigurierte Epinephrin gewonnen werden.

Kovalente Derivatisierung

Neben der Bildung diastereomerer Salze können auch kovalente Derivatisierungen zur Enantiomerentrennung herangezogen werden. Möglich wird dies durch **kovalente Derivatisierung** unter Verwendung enantiomerenreiner **chiraler Auxiliare**. Man erzeugt auch hier

Diastereomere, die beispielsweise chromatographisch an achiralem Säulenmaterial getrennt werden können. Ausreichend reaktive Substanzen, wie racemische Alkohole und Amine, können vorteilhaft mit der **Mosher-Säure** (MTPA, α -Methoxy- α -trifluormethylphenyl-essigsäure), einem chiralen Derivatisierungsreagenz, in diastereomere Ester oder Amide überführt werden (James A. Dale, Harry S. Mosher, 1973). Als eigentliches Derivatisierungsreagenz fungiert das reaktive Säurechlorid der Mosher-Säure (• Abb. 1.157), wobei durch Prioritätsumkehr aus dem *S*-Säurechlorid der *R*-Ester entsteht und umgekehrt.

Dabei ist die exakte Kenntnis der Absolutkonfiguration zur Bestimmung des Mengenverhältnisses nicht erforderlich. Für das bereits erwähnte Citalopram (• Abb. 1.149) erwies sich eine diastereomere Salzbildung als schwierig, und die Gewinnung von Escitalopram stellte sich als Herausforderung dar. Ein entscheidender Schritt, größere Mengen an Escitalopram zu erhalten, war die Umsetzung des Diols, das aus der Synthese vor dem Zyklisierungsschritt anfällt (► Kap. 7.16.2) mit der Mosher-Säure. Aus den diastereomeren Estern gelang in Gegenwart einer stärkeren Base ein stereoselektiver Ringschluss zu den reinen Diastereomeren von Citalopram, woraus Escitalopram erhalten wurde.



• Abb. 1.157 Kovalente Modifizierung eines chiralen Alkohols durch Bildung diastereomerer *R*- und *S*-Mosher-Ester

Enzymatische kinetische Racematspaltung

Das Prinzip einer kinetischen Racematspaltung basiert auf der unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeit der Enantiomere bei einer chemischen Umsetzung. Da Enzyme chiral sind, setzen sie zumeist nur ein Enantiomer um und können daher zu einer enzymatischen kinetischen Racemattrennung verwendet werden. Idealerweise setzt sich ein Enantiomer vollständig um, während das andere nicht oder wesentlich langsamer reagiert und sich anreichert. Mittels einer Esterhydrolyase aus dem Hefepilz *Trichosporon* spp. gelingt beispielsweise die enantioselektive Hydrolyse des *R*-Naproxenmethylesters, das *S*-Enantiomer bleibt unverändert (• Abb. 1.158). Hydrolyserate und Selektivität hängen dabei von der Größe der Alkylgruppe des Esters ab.

Das Antiepileptikum **Levetiracetam** besitzt am C-2-Atom ein Chiralitätszentrum. Das linksdrehende *S*-konfigurierte Enantiomer ist das Eutomer, das rechtsdrehende *R*-konfigurierte Distomer hat keine antiepileptische Aktivität. Das enantiomerenreine Amid *S*-Levetiracetam kann beispielsweise durch eine enzymatisch-kinetische Nitrilhydrolyse zum Amid aus dem racemischen Nitril mittels einer enantioselektiven Nitril-Hydratase gewonnen werden (• Abb. 1.159).

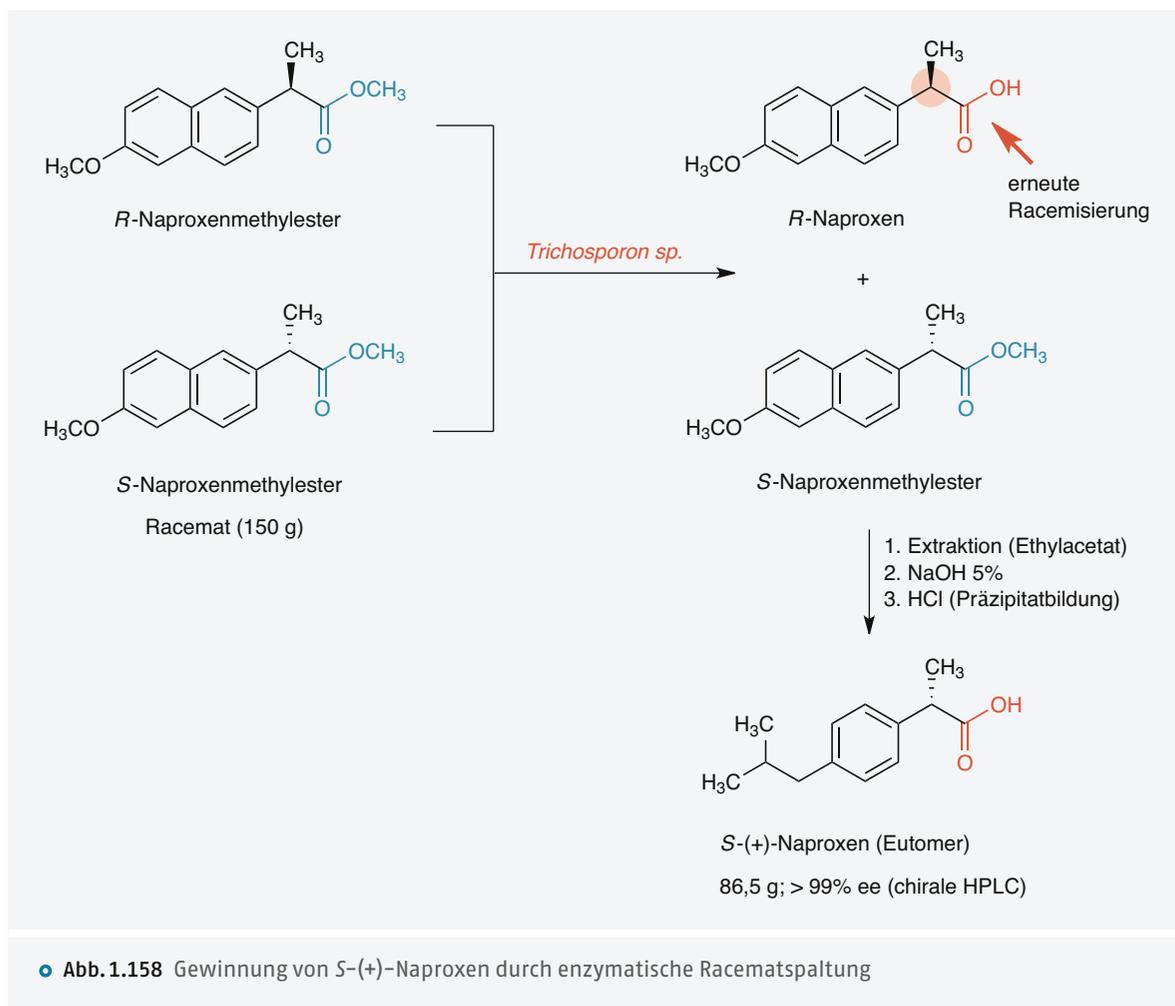
Direkte Enantiomertrennung

Racemattrennung durch Auslesen enantiomorpher Kristalle

Durch Auslesen gelang Louis Pasteur 1845 die Trennung der enantiomorphen Kristalle der (+)- und (-)-Formen des Natriumammoniumtartrats und damit die erste Enantiomertrennung. Mittels eines Mikroskops und einer Pinzette konnte er die Kristalle, deren Kristallhabitus sich ebenfalls wie Bild und Spiegelbild verhielt, mühsam voneinander trennen. Bei gleichen Flächen und Winkeln konnten die Kristalle nicht zur Deckung gebracht werden, die Lösungen der Kristalle erwiesen sich als optisch aktiv. Das Verfahren ist zeitaufwendig und gelingt nur unter optimalen Kristallisationsbedingungen und bei gut erkennbarem Kristallhabitus.

Chromatographische Racemattrennung

Neben diversen Kristallisationstechniken verwendet man für analytische und präparative Zwecke zur **direkten Enantiomertrennung** chromatographische (HPLC, GC) oder auch kapillarelektrophoretische (CE) Methoden, bei denen man die Enantiomere einer speziellen chiralen Umgebung aussetzt. Auf diesem Wege



werden Enantiomere aufgrund von **diastereomeren Wechselwirkungen** unterscheidbar. Bei der HPLC und der GC werden vorwiegend chirale stationäre Phasen eingesetzt. Demgegenüber erfolgt bei der CE die Enantiomerentrennung durch Verwendung chiraler Additive, die dem Trennpuffer zugesetzt werden, beispielsweise Cyclodextrine oder Kronenether. In Abhängigkeit von der eingesetzten Trenntechnik kommen u. a. folgende Verfahren zur Anwendung:

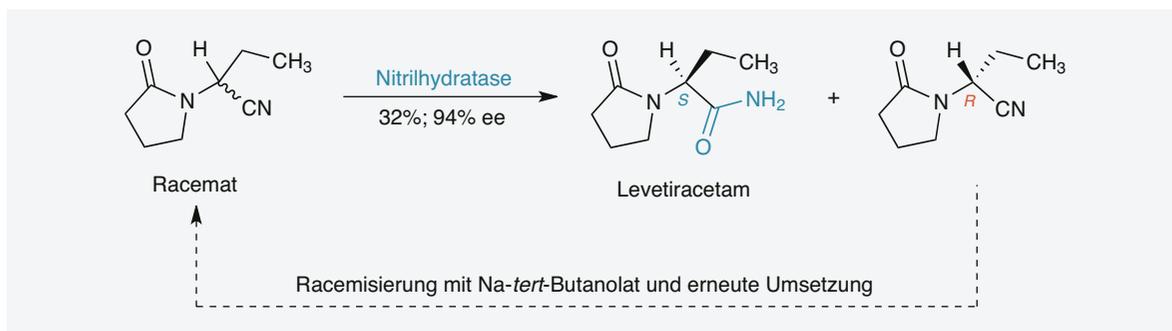
- Enantiomerentrennung mit Polysacchariden,
- Enantiomerentrennung durch Bildung von Einschlussverbindungen,
- Enantiomerentrennung mit Proteinphasen,
- Enantiomerentrennung unter Verwendung von Ligandenaustausch-Phasen,
- Enantiomerentrennung unter Verwendung chiraler π -Donor- π -Akzeptor-Systeme.

Zur Enantiomerentrennung mit **Polysacchariden** werden zahlreiche chemisch modifizierte Amylose- und Cellulose-Derivate als chirale stationäre Phasen eingesetzt, darunter Celluloseester oder Phenylcarbamate

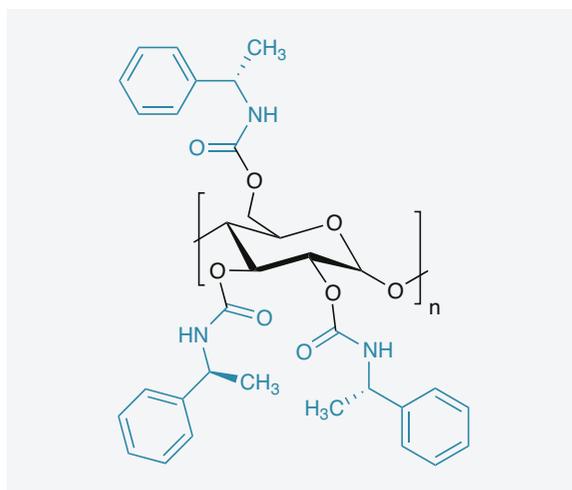
von Cellulose und Amylose (• Abb. 1.160). Natürliche Polysaccharide sind dagegen wegen ihrer geringen Enantioselektivitäten und ungünstigen mechanischen Eigenschaften ungeeignet.

Bei der Enantiomerentrennung durch **Bildung von Einschlussverbindungen** kommt es zur Bildung eines stabilen diastereomeren Clathrats zwischen einem chiralen Clathratbildner (Wirt) und einem der zu trennenden Enantiomere (Gast). Das andere Enantiomer trennt man ab. Das Prinzip dieser Racemattrennung basiert auf den unterschiedlich guten Passformen der Enantiomere im Clathrat und der Bildung von Inklusionskomplexen. Spezifische Wechselwirkungen über funktionelle Gruppen sind hier nicht zwingend notwendig.

Die bekanntesten Phasen für chirale HPLC-Trennungen sind beispielsweise kovalent an Kieselgel gebundene Cyclodextrine, makrozyklische Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin), Polyacryl- und Methacrylamide oder auch substituierte Kronenether als chirale Käfigverbindungen. **Cyclodextrine** sind ringförmige Abbauprodukte von Stärke. Sie bestehen aus 1,4-verknüpften α -D-Glucoseeinheiten (• Abb. 1.161). Letzt-



• Abb. 1.159 Gewinnung von Levetiracetam durch enzymatische kinetische Racematspaltung



• Abb. 1.160 5-1-Phenylethylcarbamate der Amylose

lich sind es die chiralen Zuckerbausteine der Cyclodextrine, die enantioselektive Wechselwirkungen und damit die Racemattrennung ermöglichen. Sie unterscheiden sich in der Anzahl der Glucoseeinheiten. Neben α -Cyclodextrinen (6 Glucosebausteine) werden β -Cyclodextrine (7 Glucosebausteine) oder γ -Cyclodextrine (8 Glucosebausteine) eingesetzt. Die Cyclodextrinoberfläche ist aufgrund der Hydroxygruppen hydrophiler Natur. Das „Käfiginnere“ des Cyclodextrins gleicht dagegen einem hydrophoben Hohlraum, in den die zu trennenden Moleküle eindringen können. Auf diese Weise entstehen Einschlusskomplexe, deren Stabilitätsunterschiede für die Trennung verantwortlich sind. Für chirale GC-Trennungen verwendet man oft natives oder acetyliertes sowie methyliertes β -Cyclodextrin, meist in Form von Gemischen unterschiedlichen Substitutionsgrades. Auch in der Kapillarelektrophorese werden die Cyclodextrine, insbesondere β -Cyclodextrin, als chirale Selektoren intensiv genutzt.

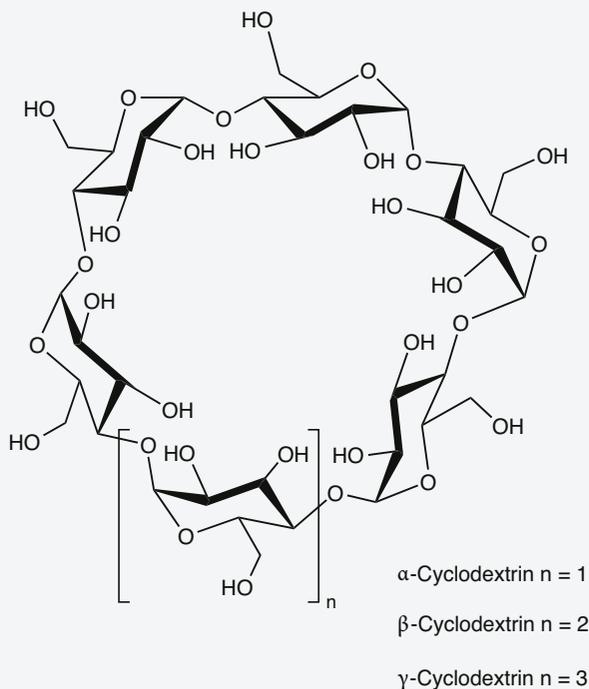
Zur Trennung von chiralen Arzneistoffen lassen sich auch **Proteinphasen** mit Erfolg einsetzen, beispielsweise

Avidin, Albumine, Ovomuroid oder α -1-Glykoprotein. Meist werden sie auf Kieselgel aufgetragen. Mobile Phase ist meist ein Phosphatpuffer-Alkohol-Gemisch. Ein Beispiel ist die Enantiomerentrennung von Citalopram, die an einer Ovomuroid-Phase erfolgen kann.

Bei der Enantiomerentrennung unter Verwendung von **Ligandenaustausch-Phasen** dient meist modifiziertes Kieselgel mit einem kovalent gebundenen Kupfer(II)-Chelator als Basismaterial. Dies kann eine chirale Aminosäure wie L-Hydroxyprolin sein (• Abb. 1.162). Aus Übergangsmetallionen wie Kupfer(II) als Bestandteil des Eluenten, dem Analyten sowie dem Liganden der stationären Phase bildet sich ein ternärer Komplex. Der Analyt sollte also idealerweise ein zweizähliger Ligand mit der Fähigkeit zur Chelatisierung von Kupfer(II) sein. In Frage kommen diverse Aminosäuren, aber auch α -Hydroxysäuren. Es resultieren **diastereomere Komplexe**, die sich in der Komplexstabilität unterscheiden und chromatographisch getrennt werden können. Eine wichtige Anwendung ist die Trennung von α -Aminosäuren. Ph. Eur. lässt durch chirale Ligandenaustausch-Chromatographie beispielsweise bei Levodopa die Enantiomerenreinheit durch Quantifizierung des spezifizierten *R*-Stereoisomers *D*-Dopa überprüfen.

Im Rahmen der Enantiomerentrennung können auch **modifizierte Kieselgele**, die über π -Donor-Akzeptor-Systeme verfügen, eingesetzt werden. Als chirale Selektoren fungieren beispielsweise die Enantiomere des Dinitrobenzoylphenylglycins. Sie werden in der Regel über einen Linker kovalent an Kieselgel gebunden (• Abb. 1.163). Derart modifizierte Kieselgele werden nach ihrem Entdecker William H. Pirkle auch als Pirkle- oder Brush-Typ-Phasen (*brush* = Bürste) bezeichnet. Es liegen konformativ eingeschränkte Diamide vor.

Am Trennmechanismus dürften neben π -Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen auch H-Brückenbindungen sowie Dipol-Dipol-Wechselwirkungen und aufgrund der konformativ eingeschränkte Diamide auch sterische Effekte beteiligt sein. Die Solvenskompatibilität solcher Phasen ist hoch. Man setzt sie beispielsweise

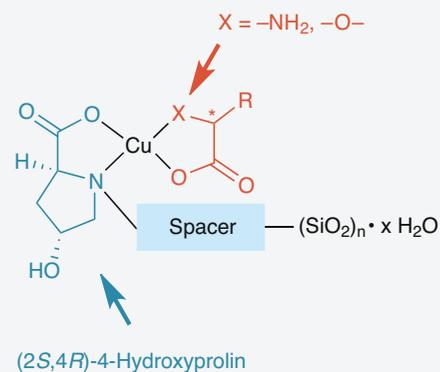


• Abb. 1.161 Cyclodextrine

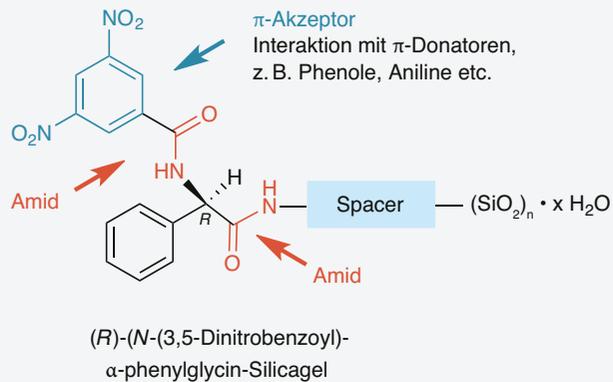
für die Enantiomerentrennung von Betablockern oder nichtsteroidalen Analgetika ein.

Quantifizierung eines Enantiomenverhältnisses

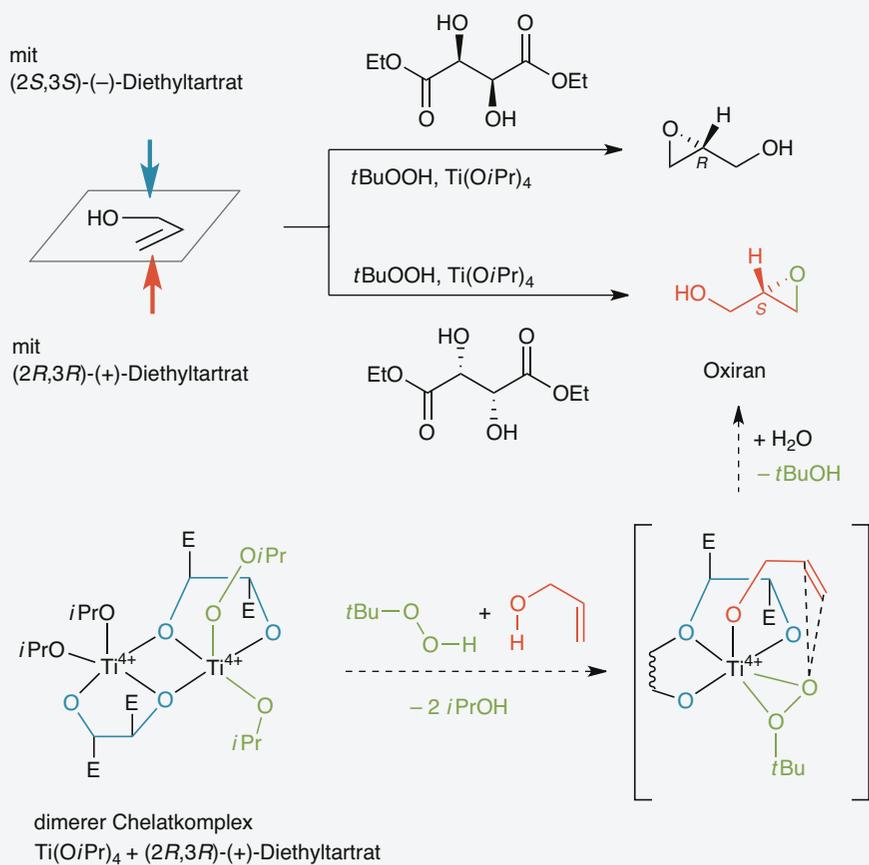
Die **Enantiomerenreinheit** einer Verbindung wurde früher meist durch die **optische Reinheit** ausgedrückt und durch eine Drehwertmessung bestimmt. Sie beschreibt das Verhältnis des gemessenen Drehwerts zum Drehwert des reinen Enantiomers (• Gleichung 1.2). Heutzutage wird die Reinheit eines Enantiomerengemischs meist mit dem Begriff **Enantiomenüberschuss** (*ee*; *enantiomeric excess*) charakterisiert. Er ist definiert als Überschuss eines Enantiomers im Gemisch gegenüber dem Racemat und entspricht der optischen Reinheit unter der Annahme, dass der Drehwinkel linear von der Konzentration abhängig ist (• Gleichung 1.3). In der Regel stimmen die Werte überein. Ein Enantiomenverhältnis wird meist mittels chromatographischer Methoden über die Integration der Peakfläche oder mittels spezieller NMR-Techniken ermittelt. Beträgt der *ee*-Wert 100 %, wird ein Enantiomer enantiomerenrein gebildet. Bei einem *ee*-Wert von null Prozent liegt ein Racemat vor, da beide Enantiomere zu gleichen Teilen entstanden sind. Bei einem *ee*-Wert von 80 % handelt es sich demnach um ein Gemisch der Enantiomere im Verhältnis 90:10.



• Abb. 1.162 Bildung diastereomerer Komplexe im Rahmen der Ligandenaustausch-Phase



• Abb. 1.163 Strukturelle Aspekte einer chiralen Bürstenphase



• Abb. 1.164 Sharpless-Epoxidierung von Allylalkohol und Übergangszustand. E: COOEt

$$\% \text{ optische Reinheit} = \frac{[\alpha]_{\text{gemessen}}}{[\alpha]_{\text{maximal}}} \cdot 100 \quad \text{Gleichung 1.2}$$

$[\alpha]_{\text{gemessen}}$ spezifischer Drehwert der untersuchten Probe | $[\alpha]_{\text{maximal}}$ spezifischer, bekannter Drehwert des reinen Enantiomers unter gleichen Messbedingungen

$$\% \text{ optische Reinheit} = \% \text{ ee} \\ = \frac{[A] - [B]}{[A] + [B]} \cdot 100 = (\% A) - (\% B); \text{ für } [A] > [B] \quad \text{Gleichung 1.3}$$

A, B Enantiomere; A dominierend

1.4.4 Stereoselektive Synthese

Mittels einer stereoselektiven Synthese beabsichtigt man entweder reine Diastereomere oder reine Enantiomere zu erhalten. Entsteht ein Enantiomer ausschließlich, bezeichnet man die Reaktion als **enantiospezifisch**, sofern ein Enantiomer im Überschuss entsteht als **enantioselektiv**. Handelt es sich um ein Diastereomer, nennt man die Reaktion **diastereoselektiv**. Die Synthese einer chiralen Verbindung führt ausgehend von racemischen oder achiralen Edukten stets zu einem Racemat, verläuft also nicht stereoselektiv bzw. nicht enantioselektiv. Demgegenüber zielt die enantioselektive (asymmetrische) Synthese darauf ab, organisch-chemische Reaktionen gezielt zugunsten eines Enantiomers ablaufen zu lassen. Bahnbrechend waren diesbezüglich Rhodium-katalysierte Hydrierungen oder auch die Sharpless-Epoxidierung. In beiden Fällen kommen Metall-Template (Rh, Ti) zum Einsatz. Die besondere Bedeutung der asymmetrischen Synthese findet ihren Ausdruck in der Vergabe des Nobelpreises für Chemie an William S. Knowles, Ryoji Noyori und Barry Sharpless im Jahr 2001 für deren Untersuchungen zu chiral katalysierten Hydrierungs- und Oxidationsreaktionen.

Enantioselektive Synthesen basieren auf der Verwendung chiraler Hilfsreagenzien, chiraler Katalysatoren sowie optisch aktiver, natürlich vorkommender enantiomerenreiner Verbindungen des chiralen Pools.

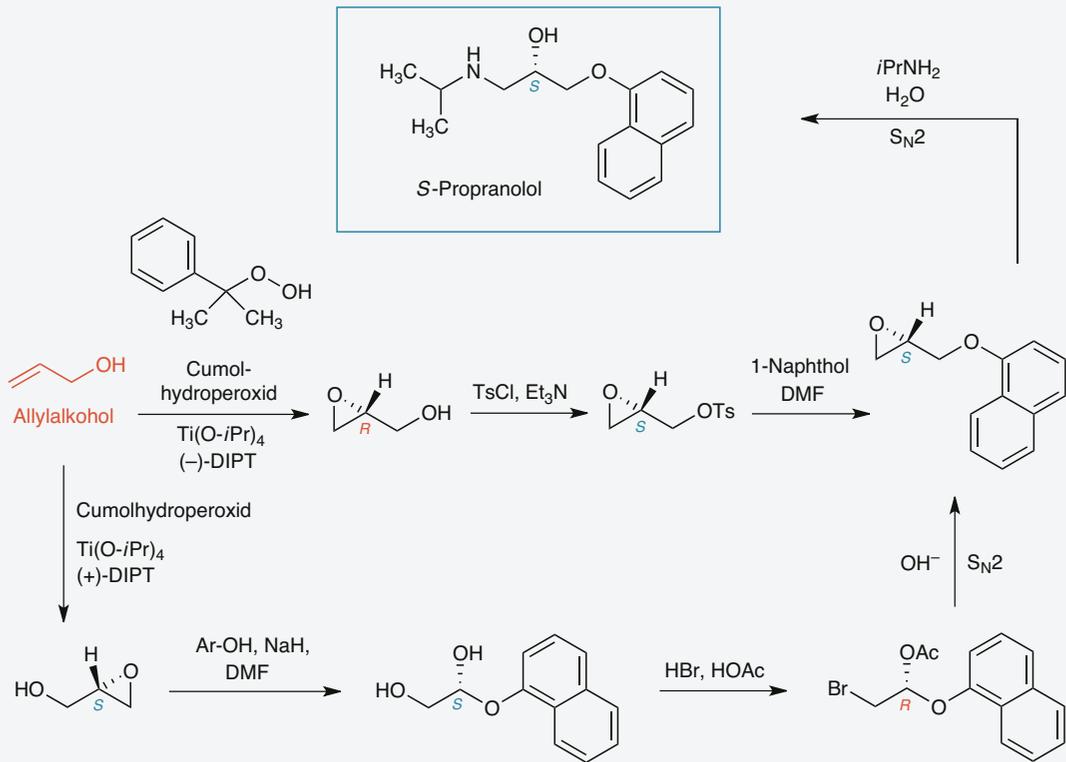
Zum chiralen Pool zählt man natürlich verfügbare enantiomerenreine L-Aminosäuren, Aminoalkohole und Hydroxysäuren, D-Kohlenhydrate und ihre Derivate sowie Alkaloide und Terpene.

Zunächst sei die katalytische asymmetrische Synthese des Betablockers S-Propranolol (Abb. 1.165) betrachtet, der etwa 100-fach wirksamer ist als das R-Enantiomer. Die Synthese gelingt über eine **Sharpless-Epoxidierung** (siehe auch Esomeprazol, Kap. 10.1.3), einem präparativ intensiv genutzten Zugang zu Enantiomeren und zahlreichen Folgeprodukten. Bei dieser enantioselektiven Epoxidierung von

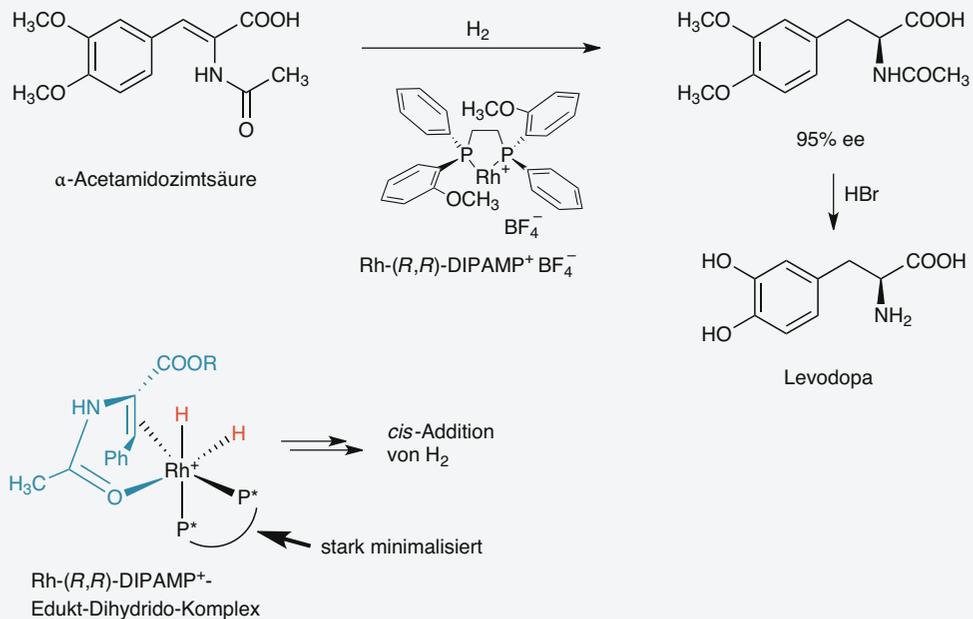
Allylalkoholen bestimmt die absolute Konfiguration des chiralen Auxiliars Weinsäurediethylester die absolute Konfiguration des Produkts (Abb. 1.164). Die Beta-blocker-Grundstruktur eines chiralen 1-Amino-2,3-propanediols ist durch die Ringöffnung eines zunächst gebildeten 2,3-Epoxids (Oxiran) mit Isopropylamin als Nukleophil zugänglich. Als Edukt wird der prochirale Allylalkohol eingesetzt, der nach Sharpless mit Cumolhydroperoxid als oxidierendem Agens epoxidiert und in das R-Oxiran oder dessen Enantiomer umgewandelt wird. Als chirales Hilfsreagenz dient enantiomerenreines (+)- oder (-)-Diisopropyltartrat (DIPT) als Komplexbildner für Tetraisopropylorthotitanat $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (Abb. 1.164).

Ausgehend von R-Oxiranylmethanol tosyliert man zunächst die Hydroxygruppe in Gegenwart von Triethylamin und substituiert anschließend das Tosylat durch 1-Naphthol. Dieser nukleophile Angriff des Phenolations erfolgt regioselektiv am C-1-Atom, da die Tosylgruppe eine gute Abgangsgruppe darstellt. Auch das enantiomere S-Oxiranylmethanol wäre als Edukt geeignet. Nach der Öffnung des Epoxids mit 1-Naphtholat setzt man das erhaltene Diol mit Bromwasserstoff in Eisessig um, wobei der sekundäre Alkohol verestert und die primäre Hydroxygruppe gegen Brom ausgetauscht wird. Das gewünschte, enantiomerenreine Epoxid entsteht durch Ringschluss infolge alkalischer Hydrolyse. Dessen Ringöffnung mit Isopropylamin führt zum S-Propranolol.

Hoch enantioselektive Hydrierungen, beispielsweise von α -Acetamidozimtsäuren oder deren Estern, dienen unter anderem der Synthese nichtproteinogener S-Aminosäuren. Man setzt dabei Rh- oder Ru-Katalysatoren ein. Ein Meilenstein in der Synthese und Anwendung chiraler Hydrierkatalysatoren ist die Synthese von Levodopa (L-DOPA), einer Dopamin-Vorstufe zur Behandlung der Parkinson-Krankheit (Kap. 7.14.1). Die Synthese gelang im Rahmen des Monsanto-Verfahrens (William S. Knowles, 1983; Nobelpreis 2001, s. o.) durch eine Rhodium-katalysierte enantioselektive (asymmetrische) Hydrierung einer prochiralen Z- α -Acetamidozimtsäure unter Verwendung eines enantiomerenreinen bidentaten chiralen Phosphin-Liganden (R,R-DIPAMP: R,R-(-)-1,2-Ethandiylbis[(o-methoxyphenyl)phenylphosphin]). Die sperrigen Gruppen des Liganden favorisieren die cis-Addition von Wasserstoff an der Re-Seite der Doppelbindung und damit die Bildung des S-Enantiomers. Die koordinative Bindung des Metallions erfolgt über die zu hydrierende **olefinische Doppelbindung** als π -Donor, ein in räumlicher Nähe zur Doppelbindung befindliches **Heteroatom** fungiert als σ -Donor. Der Eintritt zweier **Hydrido-Liganden** in den Metall-Substrat-Komplex ist für die Aktivierung des Wasserstoffs und damit den Hydrierungsprozess essenziell (Abb. 1.166). Der abschließende Schritt besteht im Entfernen der Schutzgruppen.



• Abb. 1.165 Asymmetrische Synthese von S-Propranolol



• Abb. 1.166 Synthese von Levodopa durch enantioselective Hydrierung (Monsanto-Verfahren). DIPAMP: R,R-(–)-1,2-Ethandiylbis[(o-methoxyphenyl)phenylphosphin]

2 Chemische Grundlagen der Pharmakokinetik

Der Wirkstoff mit den besten Bindungsinteraktionen am Target ist nicht zwingenderweise auch als Medikament geeignet. Um überhaupt an sein Ziel zu gelangen, muss ein Arzneistoff zahlreiche Hürden überwinden. Die pharmakokinetische Phase, die sich der Freisetzung des Arzneistoffs aus der Arzneiform und seiner Auflösung anschließt, beginnt mit der Aufnahme in die Blutbahn und umfasst sämtliche Faktoren, die den Weg zum Target bis hin zum Verlassen des Körpers beeinflussen. Dieses Kapitel begleitet den Arzneistoff auf seiner Reise durch den Körper und betrachtet die chemischen Prozesse, denen er im Organismus in Abhängigkeit von der Zeit unterliegt.

2.1 Lipophilie und Hydrophilie

2.2 Säure-Base-Eigenschaften

2.3 Liberation

2.4 Resorption

2.5 Verteilung

2.6 Biotransformation

2.7 Elimination

2.8 Prodrugs

2.9 Softdrugs

Bis zu Beginn der 1990er Jahre war das Hauptaugenmerk der Medizinischen Chemie auf die Wirkstärke einer Leitstruktur gerichtet. Den in dieser Hinsicht optimierten Wirkstoffkandidaten reichte man dann an die Pharmazeutische Technologie weiter, die mithilfe einer geeigneten Formulierung dessen Bioverfügbarkeit verbessern sollte. Doch aus einem Ackergaul kann man nun mal kein Rennpferd machen. In der Tat scheiterten 1991 noch 40 % der Wirkstoffkandidaten in klinischen Studien an ihrer unzureichenden Pharmakokinetik/Bioverfügbarkeit. Letztlich kam die Botschaft in der Medizinischen Chemie an, und in der Folge schenkte man den pharmakokinetischen Eigenschaften beim Wirkstoffdesign mehr Aufmerksamkeit. So konnte man 10 Jahre später, im Jahr 2001, die klinische Ausfallrate, die auf ein ungünstiges pharmakokinetisches Profil der Substanzen zurückzuführen war, um das Fünffache auf nur 8 % reduzieren.

Die **Pharmakokinetik** beschreibt das Schicksal eines Arzneistoffs im Körper (Abb. 2.1) und umfasst seine

- Liberation (Freisetzung) aus der Arzneiform (pharmazeutische Phase),
- Aufnahme in den Organismus (Absorption/Resorption),
- Distribution (Verteilung),
- Metabolisierung (Biotransformation),
- Exkretion (Ausscheidung).

Diese Prozesse werden unter dem Akronym **ADME** (*absorption, distribution, metabolism, excretion*) zusammengefasst. Häufig wird der Begriff auch zu **LADME** erweitert, wobei hier die Liberation (Freisetzung) des Arzneistoffs aus der Arzneiform, bei festen Arzneiformen demgemäß die Desintegration der Arzneiform und das Lösen des Arzneistoffs, zur pharmakokinetischen Phase gerechnet wird. Berücksichtigt man auch die Toxizität einer Substanz, kommt dies im Akronym **ADMET** zum Ausdruck.

Entscheidend für die Wirksamkeit eines Pharmakons ist sein Vorliegen am molekularen Target in therapeutischer Konzentration. Ob dies der Fall ist, wird in erster Linie durch Messung der Konzentration des Arzneistoffs im Blutplasma ermittelt. Dabei geht man davon aus, dass der Arzneistoff in der Regel von dort aus in die Gewebe diffundiert und sich dort mehr oder minder gleichmäßig verteilt. Zu beachten ist allerdings, dass in manchen Fällen Arzneistoffe vom Blut aus nicht oder nicht ausreichend schnell in das Zielorgan (z. B. Gehirn oder Knochen) übergehen. Eine wichtige pharmakokinetische Größe stellt in diesem Zusammenhang die **Bioverfügbarkeit** eines Arzneistoffs dar. Sie ist definiert als der prozentuale Anteil, mit dem ein in einer pharmazeutischen Zubereitung applizierter Arzneistoff unverändert den systemischen Kreislauf erreicht. Definitionsgemäß beträgt die Bioverfügbarkeit eines intravenös

(i. v.) applizierten Arzneistoffs 100 %. Zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit eines extravasal – meist peroral – applizierten Arzneistoffs aus seiner Formulierung werden die Flächen der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven (*AUC, area under the curve*) nach extravasaler und i. v. Applikation miteinander verglichen (Abb. 2.2). Der erhaltene Wert ist die **absolute Bioverfügbarkeit**. Der nach oraler Gabe ermittelte Wert wird auch als **orale Bioverfügbarkeit** bezeichnet. In der Praxis versucht man, eine möglichst hohe Bioverfügbarkeit zu erzielen.

2.1 Lipophilie und Hydrophilie

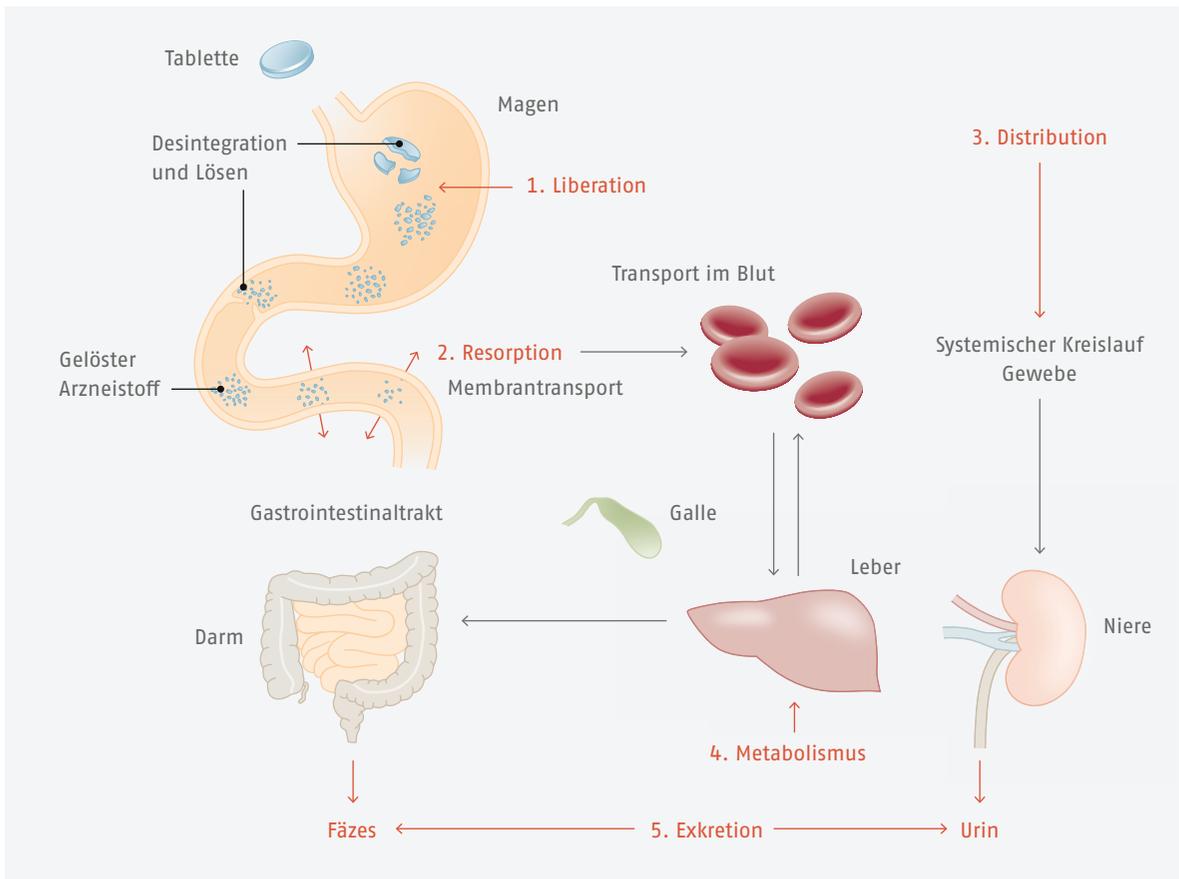
Auf seiner Reise durch den Organismus ist der Arzneistoff zu Gast in verschiedenen Körperkompartimenten, die durch die Lipiddoppelschichten der Biomembranen begrenzt werden. Viele Prozesse im Rahmen der Pharmakokinetik sind demgemäß abhängig von der Fähigkeit des Arzneistoffs, diese Membranen zu durchqueren. Die Permeationsrate eines Arzneistoffs hängt somit ganz wesentlich von seiner Lipophilie ab. Darüber hinaus haben viele Proteine, die an Verteilungsvorgängen von Arzneistoffen beteiligt sind, hydrophobe Bindestellen, was die Bedeutung der Lipophilie noch verstärkt. An dieser Stelle sei daher zunächst ein Blick auf die lipophilen und hydrophilen Eigenschaften von Arzneistoffen geworfen.

Unter **Lipophilie** (griech. *lipos* = Fett, griech. *philos* = liebend) versteht man die Affinität eines Moleküls zu einer lipophilen Umgebung. Die Intensität der Wechselwirkung mit einer polaren – insbesondere wässrigen – Phase, wird entsprechend als **Hydrophilie** (griech. *hydro* = Wasser) bezeichnet.

2.1.1 Verteilungskoeffizient P

Die Lipophilie (bzw. Hydrophilie) einer Substanz lässt sich durch den **Verteilungskoeffizienten P** (*partition coefficient*) beschreiben. Dieser ist definiert als das Verhältnis der Gleichgewichtskonzentrationen eines Stoffs in 2 angrenzenden nicht mischbaren Phasen, von denen die eine lipophil und die andere hydrophil ist. Zur Berechnung des P-Werts wird die Konzentration des Stoffs in der lipophilen unpolaren Phase durch seine Konzentration in der hydrophilen polaren Phase dividiert. Meist wird der Verteilungskoeffizient in dekadisch logarithmierter Form als **log-P-Wert** angegeben. Stark lipophile, hydrophobe Stoffe weisen hohe log-P-Werte auf.

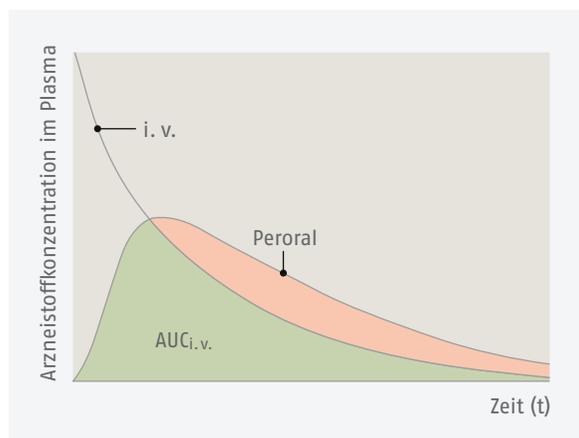
Bei der Bestimmung des log-P-Werts eines Arzneistoffs wird als lipophile Phase häufig das organische Lösemittel Octan-1-ol und als hydrophile Phase H_2O oder eine wässrige Pufferlösung verwendet. Der pH-



• **Abb. 2.1** Schicksal eines peroral aufgenommenen Arzneimittels im Körper

Wert der wässrigen Lösung ist dabei so eingestellt, dass die Substanz in ungeladener Form vorliegt. Bei einem $\log-P$ -Wert von 0 ist die Stoffkonzentration in organischer und wässriger Phase gleich. Der $\log-P$ -Wert ist positiv für lipophile und negativ für hydrophile Substanzen. Ein $\log-P$ -Wert von 2 bedeutet, dass die Konzentration in der organischen Phase 100-mal höher ist als die in der wässrigen Phase, bei einem $\log-P$ -Wert von 4 beträgt dieser Faktor 10 000 (■ Tab. 2.1).

Wird das Verteilungsverhältnis bei einem pH -Wert gemessen, bei dem ein Teil der Moleküle in Abhängigkeit vom pK_S -Wert in ionisierter Form und ein Teil in neutraler Form vorliegt, spricht man vom D -Wert (*distribution coefficient*) bzw. **log-D-Wert**. Ionisiert vorliegende und damit polare Moleküle haben eine größere Affinität zur polaren wässrigen als zur unpolaren organischen Phase. Da bei sauren Arzneimitteln der Anteil an ungeladenen Molekülen mit fallendem pH -Wert steigt, sinkt somit ihr $\log-D$ -Wert bei pH -Erhöhung. Umgekehrt erhöht sich bei basischen Arzneimitteln das Verhältnis von unpolare Neutralform zu ionisierter Form – und damit der $\log-D$ -Wert – mit zunehmendem pH -Wert.



• **Abb. 2.2** Verlauf der Konzentration eines Arzneimittels im Blutplasma nach intravenöser und peroraler Applikation. Bioverfügbarkeit: $F = (AUC_{p.o.} / AUC_{i.v.}) \cdot 100 [\%]$; $AUC_{p.o.}$: Fläche unter der Blutspiegelkurve nach peroraler Applikation, $AUC_{i.v.}$: Fläche unter der Kurve nach intravenöser Applikation

■ **Tab. 2.1** Zusammenhang zwischen P-Wert und log-P-Wert

P-Wert	log-P-Wert	Bedeutung
0,01	-2	Konzentration in der wässrigen Phase ist 100-mal höher als in der organischen
1	0	Konzentrationen in der organischen und wässrigen Phase sind gleich
100	2	Konzentration in der organischen Phase ist 100-mal höher als in der wässrigen
10 000	4	Konzentration in der organischen Phase ist 10 000-mal höher als in der wässrigen



Definition

logP: Dekadischer Logarithmus des Verteilungskoeffizienten einer Verbindung zwischen einer organischen Phase (z. B. Octan-1-ol) und einer wässrigen Phase (z. B. wässriger Puffer) bei einem pH-Wert, bei dem alle Moleküle in neutraler Form vorliegen.

$$\log P = \log \left(\frac{c_{\text{organisch}}}{c_{\text{wässrig}}} \right)$$

logD: Dekadischer Logarithmus des Distributionskoeffizienten einer Verbindung zwischen einer organischen Phase (z. B. Octan-1-ol) und einer wässrigen Phase (z. B. wässriger Puffer) bei einem definierten pH-Wert, bei dem ein Teil der Moleküle in geladener (ionischer) und ein Teil in neutraler Form vorliegt.

$$\log D_{\text{pH}} = \log \left(\frac{c_{\text{organisch}}}{c_{\text{wässrig}}} \right)$$

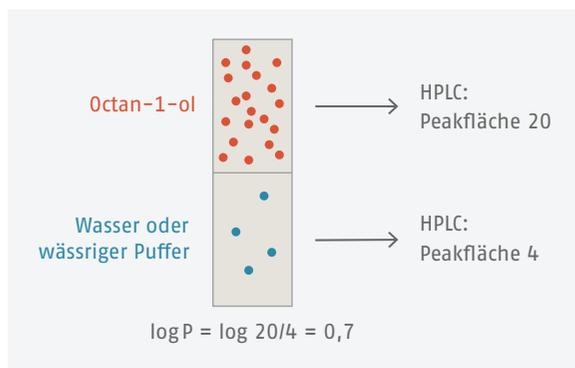
Die Lipophilie eines Moleküls wird durch die Anwesenheit von Heteroatomen und funktionellen Gruppen beeinflusst. Gesättigte Kohlenwasserstoffe besitzen aufgrund der Abwesenheit von polaren Strukturelementen eine sehr hohe Lipophilie. Werden in eine Kohlenwasserstoffkette oder ein Kohlenwasserstoffringsystem Heteroatome eingeführt, die eine höhere Elektronegativität als Kohlenstoff haben, wie zum Beispiel Stickstoff oder Sauerstoff, so bilden sich in den Molekülen permanente Dipole aus. Dies führt zu einer Abnahme der Lipophilie bzw. Zunahme der Polarität. Der Einbau von Substituenten kann sich ebenfalls auf die Lipophilie

eines Moleküls auswirken. Bei aromatischen Verbindungen wie Benzen führen polare Substituenten, beispielsweise Acetyl-, Carboxy-, Carboxamid- oder Sulfonamidgruppierungen, zu einer Abnahme des log-P-Werts. Lipophile Alkyl-, Thioether- oder Trifluormethylgruppen dagegen erhöhen die Lipophilie. Gleiches gilt für Chlor-, Brom- oder Iodatome. Einen nur geringen Einfluss auf die Lipophilie des Benzens haben Carbonsäuremethylester- und Nitrogruppen sowie das Fluoratom (■ Tab. 2.2). Die Überführung von Säuren oder Basen in die ionisierte Form führt zu einer deutlichen Verringerung der Lipophilie. In der Regel ist

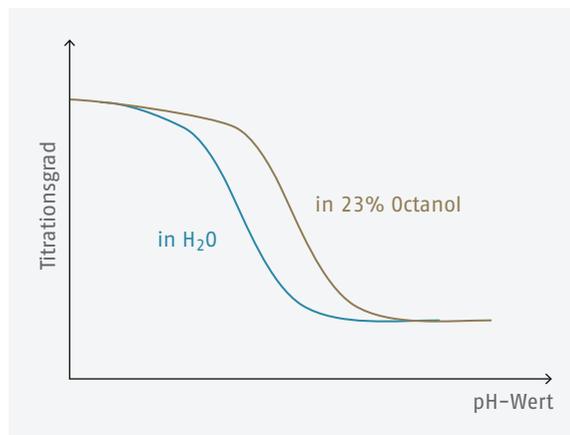
■ **Tab. 2.2** log-P-Werte verschiedener einfach-substituierter Benzenderivate

Substituent am Benzenring	log-P-Werte ¹	Änderung des log-P-Werts im Vergleich zum Benzen
-C(CH ₃) ₃	4,0	+1,8
-Br	3,0	+0,8
-CF ₃	2,9	+0,7
-Cl	2,9	+0,7
-CH ₃	2,7	+0,5
-F	2,3	+0,1
-H (Benzen)	2,2	0
-COOCH ₃	2,1	-0,1
-NO ₂	1,9	-0,3
-COCH ₃	1,7	-0,5
-OH	1,6	-0,6
-COOH	1,6	-0,6
-NH ₂	1,2	-1,0
-SO ₂ CH ₃	0,9	-1,3
-CONH ₂	0,8	-1,4
-SO ₂ NH ₂	0,5	-1,7

¹ Berechnete Werte (nach Chemical Abstracts)



● **Abb. 2.3** Klassische Schüttelmethode zur Bestimmung des log-P-Werts



● **Abb. 2.4** pH-metrische Methode zur Bestimmung des log-P-Werts

der log-P-Wert der ungeladenen Spezies um 2–3 Einheiten höher als der log-D-Wert der ionisierten Form.

2.1.2 Experimentelle Bestimmung des log-P- und log-D-Werts

Die Standardmethode zur experimentellen Bestimmung des Verteilungskoeffizienten ist die sogenannte Schüttelmethode (Shake-Flask-Methode). Dabei wird die Testsubstanz in einem Gefäß mit definierten Volumina an Octan-1-ol und H₂O bzw. wässrigem Puffer versetzt und die Mischung ausgiebig geschüttelt (● Abb. 2.3). Anschließend wird der Gehalt der Substanz in beiden Phasen z. B. durch UV/VIS-Spektroskopie oder HPLC ermittelt. Distributionskoeffizienten können in entsprechender Weise bestimmt werden.

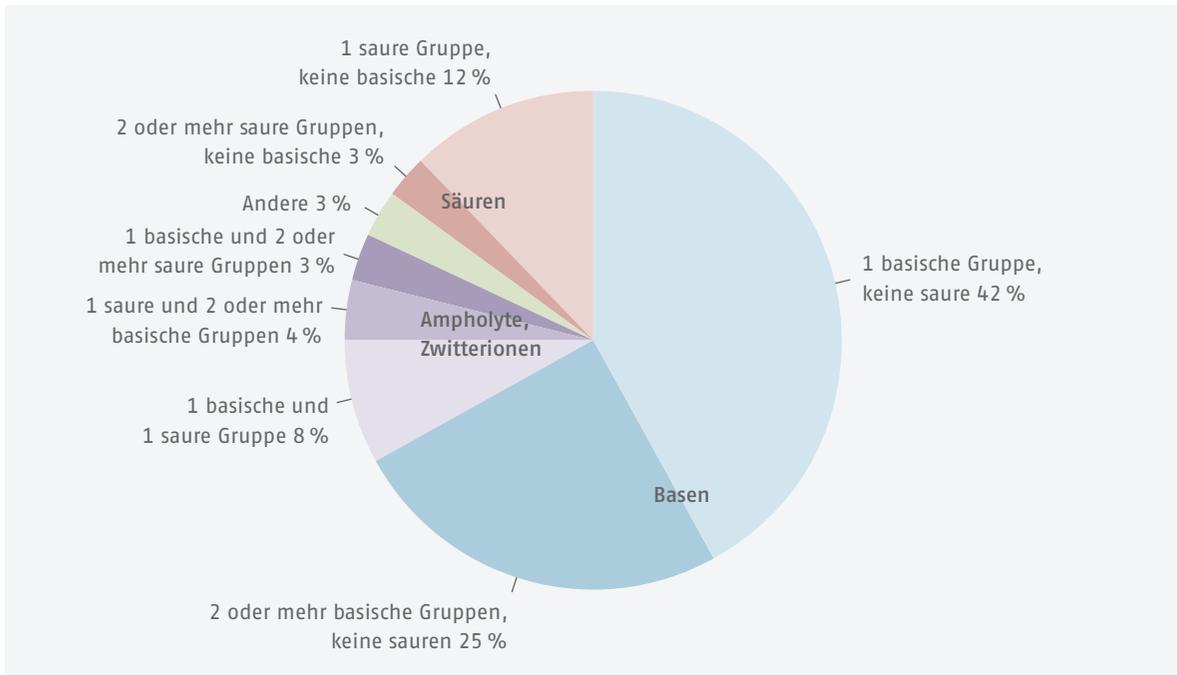
Zur Bestimmung der Lipophilie von sauren oder basischen Verbindungen können auch pH-metrische Methoden eingesetzt werden. Dabei titriert man die Säure oder Base zunächst in wässriger Lösung. Anschließend wird die Messung in Anwesenheit einer bestimmten Menge an Octan-1-ol wiederholt. Die zu beobachtende Verschiebung der Titrationskurve (● Abb. 2.4) ist abhängig vom Ausmaß der Verteilung zwischen Octanol- und Wasserphase. Aus dem Grad der Verschiebung der Titrationskurven lässt sich der log-P-Wert berechnen.

Die Ermittlung von log-P- und log-D-Werten ist ferner mittels Reversed-Phase-HPLC möglich. Diese Methodik basiert auf der unterschiedlichen Verteilung von Testsubstanzen zwischen einer lipophilen stationären Phase und einer polaren mobilen Phase bei der chromatographischen Analyse. Als stationäre Phase wird zumeist octadecylsilyliertes (RP18) Kieselgel verwendet. Die mobile Phase besteht aus H₂O oder wässriger Pufferlösung mit einem gewissen Anteil eines pola-

ren organischen Lösemittels wie Acetonitril oder Methanol. Die Retentionszeit einer Verbindung ist dabei von ihrem Verteilungskoeffizienten abhängig. Je lipophiler eine Substanz ist, desto höher ist die Affinität zur lipophilen stationären Phase und desto größer die Retentionszeit. Bei dieser Bestimmungsweise werden zunächst Referenzsubstanzen vermessen, deren log-P- oder log-D-Werte z. B. mit der Schüttelmethode zuvor bestimmt worden sind. Die Retentionszeiten dieser Substanzen – präziser die Retentionsfaktoren, die das Verhältnis von Netto-retentionszeit und Totzeit darstellen – werden gegen die zuvor ermittelten log-P- oder log-D-Werte aufgetragen. Mithilfe dieser Kalibrationskurve können aus den Retentionsfaktoren der Testverbindungen deren Lipophiliewerte berechnet werden. Eine experimentelle Bestimmung der Lipophilie eines Arzneistoffs ist darüber hinaus mit kapillarelektrophoretischen Verfahren, wie der Mikroemulsions-Kapillarchromatographie oder der Mizellaren-Elektrokinetischen-Chromatographie (MEKC), möglich. log-P- und log-D-Werte können auch aus der Struktur errechnet werden. Dazu stehen verschiedene kommerziell erhältliche Software-Programme zur Verfügung.

2.2 Säure-Base-Eigenschaften

Die überwiegende Zahl der Arzneistoffe liegt unter physiologischen pH-Bedingungen partiell ionisiert vor. Dabei handelt es sich um schwache Säuren (meist Carbonsäuren, Phenole, Sulfonamide, Tetrazole und NH-acide Verbindungen) oder schwache Basen (in der Regel Stickstoffbasen). Die meisten dieser Substanzen, etwa 67%, sind Basen (● Abb. 2.5). Ein deutlich geringerer Teil sind reine Säuren oder amphotere Stoffe, d. h. Ver-



• Abb. 2.5 Anteil an Säuren, Basen und Neutralstoffen bei den therapeutisch verwendeten Arzneistoffen

bindungen mit sauren und basischen Gruppen, jeweils etwa 15%. Nur sehr wenige Arzneistoffe (ca. 3%) sind in der Biophase nicht in eine ionische Form überführbar. Die Biophase ist der Raum, von dem aus ein Arzneistoff direkt mit seiner Bindestelle interagieren kann. In der Regel können nur ungeladene, lipophile Substanzen Lipidbarrieren durch nichtionische Diffusion überwinden. Ionisierte, hydrophile Wirkstoffe vermögen dies üblicherweise nicht. Daher spielen die jeweiligen pK_S -Werte sowie die pH-Verhältnisse auf beiden Seiten der Lipidbarriere eine wichtige Rolle.

2.2.1 Henderson-Hasselbalch-Gleichung

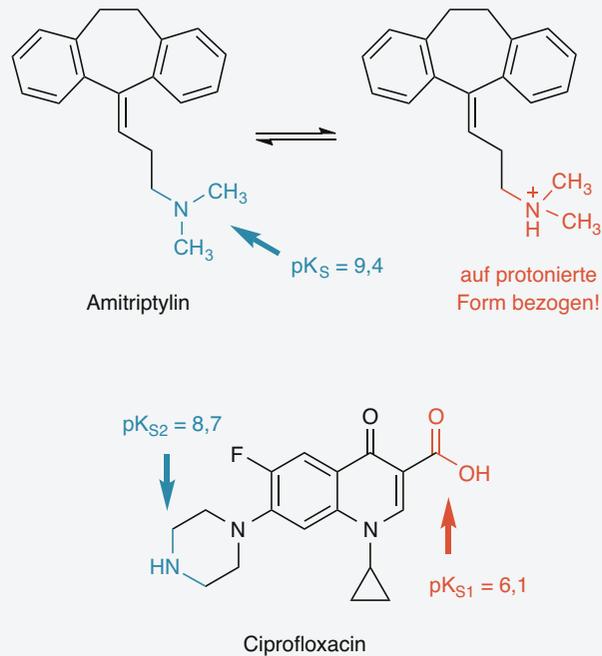
Das Ausmaß der Dissoziation der sauren und basischen Arzneistoffe im Körper – und damit das Verhältnis ihrer ionisierten zur ungeladenen Form – resultiert zum einen aus ihrer Säure- oder Basenstärke, die durch den pK_S -Wert ausgedrückt wird, und zum anderen aus dem pH-Wert, der im menschlichen Organismus je nach Kompartiment zwischen 1 und 8 liegt. Der Zusammenhang zwischen Protolysegrad, pH-Wert und pK_S -Wert schwacher Säuren und Basen wird durch die **Henderson-Hasselbalch-Gleichung** (• Gleichung 2.1, • Gleichung 2.2, • Gleichung 2.3) beschrieben:

Für saure Arzneistoffe:	Gleichung 2.1
$pH = pK_S + \log \frac{c(A^-)}{c(HA)}$	

Für basische Arzneistoffe (protoniert):	Gleichung 2.2
$pH = pK_S + \log \frac{c(B)}{c(BH^+)}$	

Allgemein:	Gleichung 2.3
$pH = pK_S + \log \frac{c(\text{basische Form})}{c(\text{saure Form})}$	

Somit lässt sich das Verhältnis von ionisierter Form und ungeladener Form eines Arzneistoffs bei einem beliebigen pH-Wert berechnen, sofern der pK_S -Wert bekannt ist. Vergleicht man nun den pK_S -Wert des Arzneistoffs mit dem vorliegenden pH-Wert seiner biologischen Umgebung, ergeben sich 3 mögliche Szenarien für das Verhältnis der ionisierten Form zur ungeladenen Form. Es überwiegt jeweils die ionisierte oder die nichtionisierte Form oder beide liegen in der gleichen Konzentration vor. Dieses Verteilungsgleichgewicht der polaren ionischen Form und der unpolaren Neutralform hat wesentliche Bedeutung für die Löslichkeit eines Arzneistoffs und die Penetration durch Lipidmembranen. Ionische Arzneistoffe sind nämlich kaum in der Lage, Lipidmembranen durch passive Diffusion zu durchdringen.



• **Abb. 2.6** Zuordnung von pK_S -Werten auf basische und saure Funktionen

Merke

Auch als Maß für die Stärke einer Base wird der pK_S -Wert angegeben. Es ist wichtig zu wissen, dass sich der pK_S -Wert einer Base auf ihre konjugierte Säure bezieht. Wird beispielsweise für das Antidepressivum Amitriptylin ein pK_S -Wert von 9,4 aufgeführt, ist damit der pK_S -Wert der protonierten Form gemeint (•Abb. 2.6). Dies kann verwirrend für Studierende, Apotheker, Kliniker und Wissenschaftler sein. Es ist daher entscheidend, die Chemie des Arzneistoffs bei der Interpretation eines pK_S -Werts verstanden zu haben. Beim Entnehmen eines pK_S -Werts aus Tabellen oder Datenbanken muss man bedenken, dass der angegebene Wert für die Protonendonor-Form des Moleküls gilt, unabhängig davon, welche Form durch den Namen (z. B. Ciprofloxacin, Ciprofloxacinhydrochlorid) angegeben wird. Liegen bei einem Arzneistoff sowohl saure als auch basische Funktionen vor, so spricht man von einer

amphoteren Verbindung (Ampholyt). Die Säure-Base-Eigenschaften von beiden Gruppen werden durch den pK_S -Wert charakterisiert. Stets muss klar sein, auf welche funktionellen Gruppen sich die angegebenen pK_S -Werte beziehen. Daher sollte man mit den pK_S -Bereichen der wichtigsten sauren und basischen Funktionen (▣Tab. 2.3) vertraut sein. Als Beispiel dient Ciprofloxacin. Der pK_{S1} -Wert von 6,1 lässt sich der Carboxylgruppe zuordnen, der pK_{S2} von 8,7 dem protonierten sekundären Aminstickstoff im Piperazinring. Das zweite N-Atom des Piperazinrings ist ein deutlich schwächer basisches aromatisches Amin, dessen Basizität durch die *para*-ständige Carbonylgruppe noch weiter vermindert wird. Durch die Carbonylgruppe ist zudem der Chinolonstickstoff als Teil eines vinylogenen Amids nicht mehr basisch.

2.2.2 Ionisierte und ungeladene Formen

In der Medizinischen Chemie wird die Henderson-Hasselbalch-Gleichung üblicherweise dazu genutzt, die Ionisierung einer oder mehrerer funktionellen Gruppen innerhalb der Struktur eines Arzneistoffmoleküls zu bestimmen. Für qualitative Aussagen zum Vorliegen ionisierter und ungeladener Formen eines Arzneistoffs

ist die relative Differenz zwischen dem pH- und pK_S -Wert von größerer Bedeutung als der eigentliche pH- oder pK_S -Wert.

Fall 1 – Der pH-Wert entspricht dem pK_S -Wert

Zunächst kann die wichtige Erkenntnis abgeleitet werden, dass die saure und die basische Form in genau der gleichen Konzentration vorliegen, wenn der pH-Wert

■ **Tab. 2.3** pK_S-Bereiche der in Arzneistoffen üblicherweise auftretenden sauren und basischen funktionellen Gruppen

Funktionelle Gruppe	pK _S -Bereich
Carbonsäuren	2,5–5
CH- und NH-acide Gruppen	5–8,5
Sulfonamide	5–10
Sulfonylharnstoffe	5–6
Tetrazole	4,5–6
Phenole	9–10
Phosphorsäuren, Phosphonsäuren	1,5–2,5 (1. Protolysestufe)
	6,5–7,5 (2. Protolysestufe)
Aliphatische Amine, gesättigte Heterozyklen	9–11
Aromatische Amine	2–5
Imine	3–4
Amidine	10–11
Guanidine	12–13
Aromatische Stickstoff-Heterozyklen	1–5

gleich dem pK_S-Wert ist. Unter diesen Bedingungen liegt die entsprechende funktionelle Gruppe zu 50 % ionisiert und zu 50 % ungeladen vor, ungeachtet dessen, ob es sich um eine saure oder basische Funktion handelt. Ist pH = pK_S, so folgt (• Gleichung 2.4)

$$0 = \log \frac{c(\text{basische Form})}{c(\text{saure Form})} \quad \text{Gleichung 2.4}$$

Daraus ergibt sich für beide Seiten der Gleichung (• Gleichung 2.5)

$$1 = \frac{c(\text{basische Form})}{c(\text{saure Form})} \quad \text{Gleichung 2.5}$$

oder $c(\text{basische Form}) = c(\text{saure Form})$. Ist der **Arzneistoff eine Säure** (HA), ist die basische Form die ionisierte (A⁻), die saure Form die ungeladene. Da der **pK_S-Wert einer basischen Funktion** (B) auf deren konjugierte Säure (BH⁺) bezogen ist, liegt die ionisierte Form im Vergleich zur sauren Funktion auf der anderen Seite der Gleichung (• Abb. 2.7, • Abb. 2.9). Ist der **Arzneistoff eine Base**, ist die saure Form die ionisierte, die basische dagegen die ungeladene Form.

Fall 2 – Der pH-Wert ist größer als der pK_S-Wert

Unter basischen Bedingungen kommt es in der Regel zur Deprotonierung saurer Funktionen. Sowohl für saure als auch basische Funktionen verschiebt sich das Gleichgewicht auf die Seite der nicht protonierten Formen (• Abb. 2.7). Im basischen Milieu liegen saure Funktionen überwiegend ionisiert, basische Funktionen dagegen ungeladen vor.

Beispielsweise besitzt das Analgetikum **Ibuprofen** einen pK_S-Wert von 4,9 (• Abb. 2.8). Liegt der Arzneistoff im Urin bei einem sauren pH von 5,9 hauptsächlich ionisiert oder ungeladen vor? Zuerst muss der pK_S-Wert einer geeigneten funktionellen Gruppe zugeordnet werden. Es ist in diesem Fall leicht zu erkennen, dass er sich auf die Carboxygruppe bezieht. Zunächst setzt man nun den vorgegebenen pH- und pK_S-Wert in die Henderson-Hasselbalch-Gleichung (für eine Säure) ein (• Gleichung 2.6):

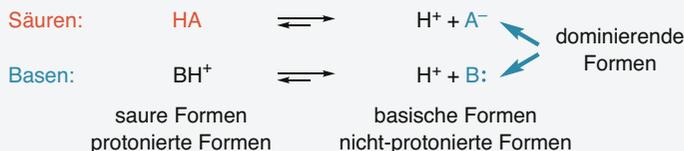
$$5,9 = 4,9 + \log \frac{c(\text{A}^-)}{c(\text{HA})} \quad \text{Gleichung 2.6}$$

Umformen der Gleichung, indem man auf beiden Seiten 4,9 subtrahiert, führt zu folgendem Ergebnis (• Gleichung 2.7):

$$1 = \log \frac{c(\text{A}^-)}{c(\text{HA})} \quad \text{und daraus} \quad \frac{c(\text{A}^-)}{c(\text{HA})} = 10 \quad \text{Gleichung 2.7}$$

Der positive Wert für den logarithmischen Ausdruck macht deutlich, dass die konjugierte Base (A⁻) der Carbonsäure dominiert, d. h., bei pH 5,9 liegt Ibuprofen überwiegend ionisiert vor. In diesem Fall lässt sich einfach errechnen, dass die Konzentration des Anions 10-fach höher als die der ungeladenen Säure ist.

Beim Beispiel eines basischen Arzneistoffs, dem Antimykotikum **Terbinafin** (• Abb. 2.8), lässt sich dessen pK_S-Wert von 7,1 der *tert*-Aminogruppe zuweisen. Unter normalen physiologischen Bedingungen (pH 7,4) ist der pH-Wert größer als der pK_S-Wert. Daher liegt die basische funktionelle Gruppe im basischen Milieu in stärkerem Ausmaß ungeladen vor. Wenn man die entsprechenden Werte in die Henderson-Hasselbalch-



• Abb. 2.7 Gleichgewichtsverschiebung zugunsten der deprotonierten Formen (pH > pK_S)

Gleichung (für eine Base) einsetzt, führt dies zu (• Gleichung 2.8, • Gleichung 2.9)

$$7,4 = 7,1 + \log \frac{c(\text{B})}{c(\text{BH}^+)}$$
 Gleichung 2.8

$$0,3 = \log \frac{c(\text{B})}{c(\text{BH}^+)}$$
 Gleichung 2.9

Ohne den exakten Wert zu berechnen wird durch den positiven Zahlenwert deutlich, dass die basische, ungeladene Form dominiert.

Fall 3 – Der pH-Wert ist kleiner als der pK_S-Wert

Unter sauren Bedingungen werden funktionelle Gruppen aufgrund des erhöhten Angebots an Protonen verstärkt protoniert. Das Gleichgewicht verschiebt sich für saure und basische Funktionen auf die Seite der protonierten Formen (• Abb. 2.9). Somit liegen im sauren Milieu saure Funktionen überwiegend ungeladen, basische Funktionen dagegen ionisiert vor.

Zur Veranschaulichung seien die bereits besprochenen Arzneistoffbeispiele (• Abb. 2.8) unter veränderten pH-Bedingungen betrachtet, für die ein pH-Wert des Magensafts von 1,9 zugrunde gelegt wird. Unter Verwendung der Henderson-Hasselbalch-Gleichung erhält man für das saure Ibuprofen folgenden Ausdruck, nach Subtraktion von 4,9 auf beiden Seiten (• Gleichung 2.10, • Gleichung 2.11):

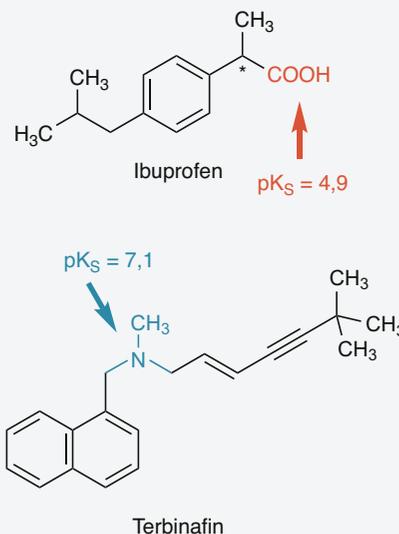
$$1,9 = 4,9 + \log \frac{c(\text{A}^-)}{c(\text{HA})}$$
 Gleichung 2.10

$$-3 = \log \frac{c(\text{A}^-)}{c(\text{HA})}$$
 Gleichung 2.11

Der negative Wert für den logarithmischen Ausdruck zeigt an, dass die nichtionisierte Form von Ibuprofen überwiegt.

Gleichermaßen lässt sich die Henderson-Hasselbalch-Gleichung auf das basische Terbinafin anwenden (• Gleichung 2.12, • Gleichung 2.13).

$$1,9 = 7,1 + \log \frac{c(\text{B})}{c(\text{BH}^+)}$$
 Gleichung 2.12



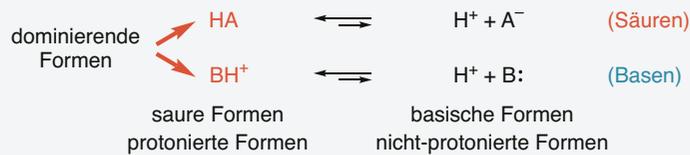
• Abb. 2.8 Saurer und basischer Arzneistoff

$$-5,2 = \log \frac{c(\text{B})}{c(\text{BH}^+)}$$
 Gleichung 2.13

Der negative Zahlenwert ist hier größer, aber es ist derselbe Trend zu erkennen. Wenn der pH-Wert geringer ist als der pK_S-Wert, führt dies zu einem negativen Zahlenwert für $\log c(\text{basische Form})/c(\text{saure Form})$, und somit zum überwiegenen Vorliegen der sauren Form.

2.2.3 Einfluss von Substituenten auf die Säure- und Basenstärke

Die Stärke von Säuren und Basen wird durch die Anwesenheit von elektronenziehenden bzw. elektronenschiebenden Substituenten in Nachbarschaft zur sauren bzw. basischen Gruppe beeinflusst. So ist die schwach saure Benzoesäure (pK_S = 4,2) acider als ihr gesättigtes Analogon, Cyclohexancarbonsäure (pK_S = 4,9), da die Phenylgruppe einen elektronenziehenden Einfluss (-I-Effekt) ausübt. Die Elektronendichte der Carboxygruppe wird dadurch vermindert und damit das Abdis-



• **Abb. 2.9** Gleichgewichtsverschiebung zugunsten der protonierten Formen ($pH < pK_S$)

■ **Tab. 2.4** pK_S -Werte verschiedener Säuren und deren bei pH 7,4 ungeladen vorliegenden Anteile nach abnehmender Säurestärke

Säure	pK_S -Wert ¹	Ungeladener Anteil bei pH 7,4 (in %)
Benzensulfonsäure	-0,6	$\ll 0,010$
<i>p</i> -Nitrobenzoesäure	3,4	0,01
<i>p</i> -Cyanbenzoesäure	3,5	0,01
Ameisensäure	3,7	0,02
<i>p</i> -Chlorbenzoesäure	4,0	0,04
Benzoessäure	4,2	0,06
<i>p</i> -Methylbenzoesäure	4,4	0,09
<i>p</i> -Methoxybenzoesäure	4,5	0,1
<i>p</i> -Hydroxybenzoesäure	4,6	0,2
Essigsäure	4,8	0,2
Cyclohexancarbonsäure	4,9	0,3
<i>p</i> -Aminobenzoessäure	4,9	0,3
<i>N</i> -Acetylbenzonsulfonamid	5,5	1,4
<i>p</i> -Nitrophenol	7,2	38,7
<i>m</i> -Nitrophenol	9,3	98,8
Phenol	9,9	99,7
Benzensulfonamid	10,1	99,8

¹ Berechnete Werte (Chemical Abstracts)

■ **Tab. 2.5** pK_S -Werte verschiedener Basen und deren bei pH 7,4 ungeladen vorliegenden Anteile nach abnehmender Basenstärke

Base	pK_S -Wert ¹	Ungeladener Anteil bei pH 7,4 (in %)
<i>N</i> -Methylguanidin	14,1	$\ll 0,01$
<i>N</i> -Phenylguanidin	11,1	0,02
Piperidin	11,1	0,02
Trimethylamin	9,8	0,4
Imidazol	6,8	79,9
Pyridin	5,2	99,4
Chinolin	4,9	99,7
Anilin	4,9	99,7
Triazol	2,5	99,9
Purin	2,4	$> 99,9$
Pyrimidin	1,2	$\gg 99,9$

¹ Berechnete Werte (Chemical Abstracts); pK_S -Wert der protonierten, geladenen Form

soziieren des Protons erleichtert. In gleicher Weise haben auch Substituenten am Benzenring der Benzoesäure Auswirkungen auf die Acidität. Elektronenziehende Nitro-, Nitril- und Chlor-Substituenten in *para*-Position erhöhen die Säurestärke, während elektronenschiebende Methyl- und Methoxygruppen diese vermindern. Am Stickstoff unsubstituierte Sulfonamide sind nur sehr schwach sauer. Substitution des Stickstoffs mit elektronenziehenden Acetylgruppen oder Aromaten erhöht die NH-Acidität. Im Gegensatz zur Carbonsäure- und zur Sulfonamidgruppe ist die Sulfonsäure-

funktion stark sauer. Der pK_S -Wert der Benzensulfonsäure beträgt $-0,60$.

Sehr viele basische Arzneistoffe haben aliphatische Aminstrukturen, wobei die Aminogruppe häufig mit einer oder zwei Alkylgruppen substituiert ist. Der pK_S -Wert solcher Verbindungen beträgt etwa $9,8$. Die am stärksten basischen Arzneistoffe sind Verbindungen mit Guanidinstruktur (pK_S etwa $12-13$).

Eine Säure mit der Stärke der Essigsäure ($pK_S = 4,8$) liegt beim pH-Wert des Blutes von $7,4$ zu etwa $99,8\%$ als Anion vor. Somit sind nur $0,2\%$ der Substanz ungeladen. Bei der sehr schwachen Säure Phenol ($pK_S = 9,9$) beläuft sich der Anteil der anionischen Form (Phenolat) in dieser Umgebung dagegen nur auf $0,3\%$. Basische Dimethylaminoalkyl-Gruppen ($pK_S = 9,8$) befinden sich bei pH $7,4$ zu 99% im protonierten, ionischen Zustand und zu 1% im nichtionischen. Die Tabellen [Tab. 2.4](#) und [Tab. 2.5](#) zeigen die pK_S -Werte von verschiedenen sauren und basischen Grundstrukturen und deren bei pH $7,4$ ungeladen vorliegende Anteile.

2.3 Liberation

Die meisten Arzneistoffe werden oral in Form von Tabletten, Kapseln oder Dragees eingenommen. Um an den Zielort gelangen zu können, müssen sie zunächst aus diesen festen Arzneiformen freigesetzt werden (Liberation, *drug release*). Dazu ist es notwendig, dass die Formulierung zerfällt und der Wirkstoff sich anschließend im wässrigen Milieu des Gastrointestinaltrakts löst. Deshalb haben die Löslichkeit und die Lösungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffs einen entscheidenden Einfluss auf seine Bioverfügbarkeit.

2.3.1 Löslichkeit

Lipophilie, Kristallgitterenergie und Kristallmodifikationen

Die **Wasserlöslichkeit** ist definiert als die maximal mögliche Konzentration (**Sättigungskonzentration**) eines Stoffs in H_2O unter gegebenen Bedingungen (Temperatur, pH-Wert, An- bzw. Abwesenheit lösungsvermittelnder Substanzen). Sie hängt ab von verschiedenen physikochemischen Eigenschaften des Stoffs, und zwar von seiner Lipophilie ($\log P$), Kristallgitterenergie, Kristallmodifikation, Partikelgröße sowie Ionisierbarkeit (pK_S -Wert).

Die **intrinsische Löslichkeit** S einer Substanz ist definitionsgemäß die Löslichkeit ihrer neutralen, ungeladenen Form. Eine empirische Formel zur Berechnung der intrinsischen Löslichkeit eines Arzneistoffs wurde von Yalkowsky und Banerjee ermittelt ([Gleichung 2.14](#)). Sie beschreibt deren Abhängigkeit von der Lipophilie

des Stoffs ($\log P$ -Wert) und seiner Kristallgitterenergie, die durch den Schmelzpunkt (mp , *melting point*) ausgedrückt wird:

Gleichung 2.14

$$\log S = 0,8 - \log P - 0,01 (mp - 25)$$

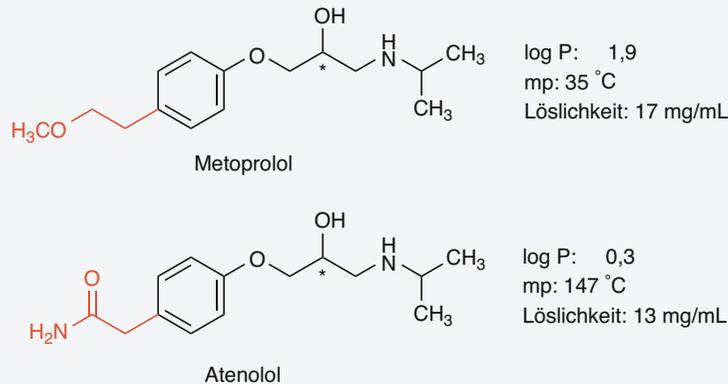
Die Gleichung zeigt, dass die Löslichkeit um den Faktor 10 ansteigt, wenn durch eine Strukturmodifikation der $\log P$ -Wert um eine Einheit oder der Schmelzpunkt um $100^\circ C$ gesenkt wird. Generell kann man davon ausgehen, dass Substanzen mit einem $\log P$ -Wert > 5 aufgrund ihrer sehr hohen Lipophilie nur noch eine sehr geringe Wasserlöslichkeit besitzen.

Dass sowohl die Lipophilie als auch die Kristallgitterenergie die Löslichkeit beeinflussen zeigt sich an den Daten der Betablocker **Metoprolol** und **Atenolol**. Diese unterscheiden sich strukturell nur anhand der Substituenten am Phenylring. Im Falle von Metoprolol ist dies eine lipophile Methoxyethyl-, bei Atenolol eine polare Acetamidgruppe ([Abb. 2.10](#)). Demzufolge ist Metoprolol ($\log P 1,9$) deutlich lipophiler als Atenolol ($\log P 0,3$). Trotzdem ist Metoprolol etwas besser löslich als Atenolol (17 mg/mL vs. 13 mg/mL bei $25^\circ C$). Dies lässt sich damit erklären, dass die Amidgruppe von Atenolol über H-Brücken sehr starke intermolekulare Wechselwirkungen eingeht, woraus eine hohe Kristallgitterenergie resultiert ($mp 147^\circ C$). Entsprechende Interaktionen sind beim Metoprolol nicht möglich, der Schmelzpunkt liegt hier nur bei $35^\circ C$.

Viele Arzneistoffe können in mehreren unterschiedlichen Kristallformen vorkommen, was als **Polymorphie** (Vielgestaltigkeit) bezeichnet wird. Diese verschiedenen Kristallformen eines Arzneistoffs haben häufig unterschiedliche Kristallgitterenergien, was zu unterschiedlichen Schmelzpunkten führt. Die polymorphen Formen unterscheiden sich deshalb auch in ihrer Löslichkeit. Amorphe (nichtkristalline) Formen von Wirkstoffen sind meist am besten löslich. Das Antibiotikum **Chloramphenicolpalmitat** kommt in 3 unterschiedlichen Kristallformen vor (A-, B- und C-Form), wobei die sogenannte B-Form ($mp 89^\circ C$) etwa zweimal so gut wasserlöslich ist wie die A-Form ($mp 95^\circ C$). Aus diesem Grund zeigt die B-Form auch eine deutlich bessere Bioverfügbarkeit als die A-Form. Eine Verbesserung der Lösungseigenschaften eines Arzneistoffs kann demzufolge durch Überführung in eine besser lösliche Kristallmodifikation erreicht werden. Dabei kann es allerdings vorkommen, dass der Arzneistoff gleich nach dem Lösen in Form einer weniger löslichen Kristallmodifikation wieder ausfällt.

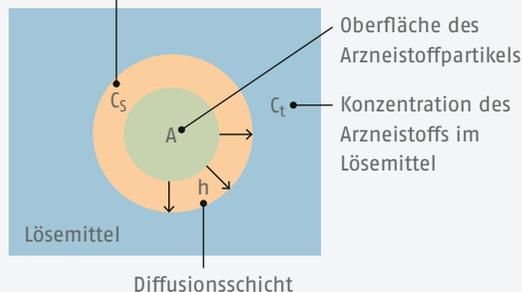
Partikelgröße

Die Löslichkeit von Arzneistoffen ist zudem abhängig von der Partikelgröße. Sehr kleine Partikel sind besser



• Abb. 2.10 Physikochemische Eigenschaften von Metoprolol und Atenolol

Sättigungskonzentration
des Arzneistoffs
im Lösemittel



• Abb. 2.11 Auflösungsprozess eines Arzneistoffpartikels

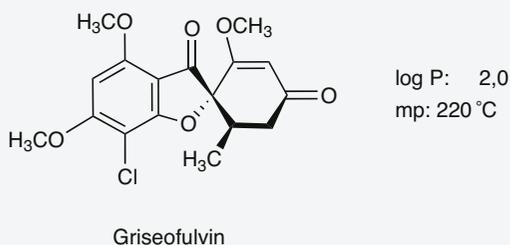
$$\frac{dM}{dt} = \frac{D \cdot A \cdot (c_s - c_t)}{h}$$

Gleichung 2.15

$\frac{dM}{dt}$ Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs | D Diffusionskoeffizient | A Oberfläche der Arzneistoffpartikel | c_s Sättigungskonzentration des Arzneistoffs (Löslichkeit) | c_t Konzentration des Arzneistoffs im Lösemittel zu der Zeit t | h Dicke der Diffusionsschicht um die Arzneistoffpartikel

Die Größe dM/dt gibt dabei an, welche Menge Arzneistoff sich pro Zeiteinheit löst. D ist der Diffusionskoeffizient, der unter anderem von der Viskosität der Lösung abhängt. A ist die Oberfläche der Arzneistoffpartikel (• Abb. 2.11), die umso größer wird, je kleiner die Partikel sind, h die Ausdehnung der Schicht, die an die Partikel angrenzt und in welcher der Arzneistoff in gesättigter Konzentration vorliegt. c_s ist der Wert der Sättigungskonzentration, c_t die Konzentration im Lösemittel zu der Zeit t.

Das sehr schwer wasserlösliche Antimykotikum **Griseofulvin** (• Abb. 2.12) wird peroral in mikronisierter Form verabreicht. Durch die sehr kleine Partikelgröße werden sowohl seine Löslichkeit als auch seine Lösungsgeschwindigkeit verbessert, was letztlich eine ausreichende Bioverfügbarkeit gewährleistet. Bei der Anwendung solch kleiner Partikel kann es allerdings passieren, dass sich der gelöste Wirkstoff an größeren Partikeln, die ja eine geringere Löslichkeit haben, wieder abscheidet. Dadurch würde die Löslichkeit des Stoffs letztendlich wieder vermindert. Eine Verbesserung der Löslichkeit kann auf technologischem Wege auch durch Zusatz bestimmter Hilfsstoffe, wie lösungsvermittelnde Tenside, erzielt werden.



• Abb. 2.12 Physikochemische Eigenschaften von Griseofulvin

löslich als große. Im Rahmen des Auflösungsprozesses von Arzneistoffen spielt neben der Löslichkeit auch die Lösungsgeschwindigkeit eine Rolle. Diese nimmt analog der Löslichkeit mit abnehmender Partikelgröße zu, wie die zu ihrer Beschreibung anwendbare **Noyes-Whitney-Gleichung** (• Gleichung 2.15) zeigt.

Ionisationsgrad

Auf die Löslichkeit saurer und basischer Arzneistoffe hat auch ihr **Ionisationsgrad** einen großen Einfluss. Generell sind Substanzen in geladener Form besser was-

serlöslich als in ungeladener, da sie polarer sind. Die Löslichkeit wird sowohl durch die intrinsische Löslichkeit des neutralen Moleküls als auch durch die Löslichkeit der ionisierten Spezies bestimmt, die viel größer ist. Die folgenden Beziehungen, die aus der Henderson-Hasselbalch-Gleichung abgeleitet werden, beschreiben die Löslichkeit (S) in Abhängigkeit vom pH-Wert (• Gleichung 2.16, • Gleichung 2.17):

$$\text{Für Säuren:} \quad S = S_0 (1 + 10^{(\text{pH} - \text{pK}_s)}) \quad \text{Gleichung 2.16}$$

$$\text{Für Basen:} \quad S = S_0 (1 + 10^{(\text{pK}_s - \text{pH})}) \quad \text{Gleichung 2.17}$$

Dabei ist S_0 die Löslichkeit der neutralen Substanz. Die Löslichkeit ändert sich exponentiell mit der Differenz zwischen pH und pK_s . Wenn der Anteil an Ionen zunimmt, nimmt somit die Löslichkeit zu. Die Löslichkeit lässt sich durch Ändern des pH-Werts der Lösung oder durch Strukturmodifizierung zur Veränderung des pK_s -Werts ändern.

Einfluss des pH-Werts des Gastrointestinaltrakts auf die Löslichkeit von Säuren und Basen

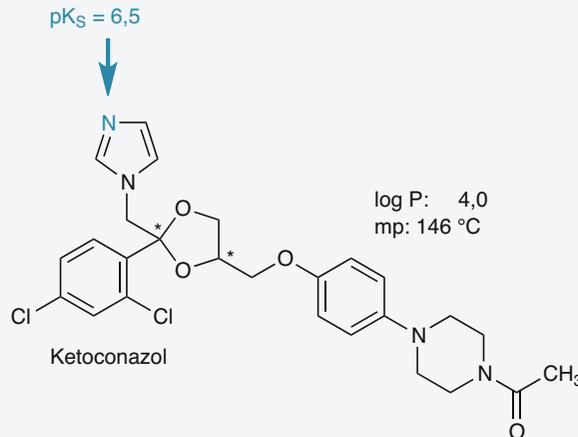
Da sich der pH-Wert in den verschiedenen Bereichen des Gastrointestinaltrakts unterscheidet (■ Tab. 2.6),

ändert sich auch die Löslichkeit schwacher Säuren und Basen im Verlauf der Magen-Darm-Passage. Der pH-Wert der Mundhöhle beträgt 7,0. Im Magen liegt er im nüchternen Zustand zwischen 1 und 2,5. Nach Einnahme von Nahrung kann er kurzzeitig bis auf einen beinahe neutralen Wert von 6,8 ansteigen. Dies ist vor allem auf Nahrungsproteine zurückzuführen, die einen amphoterer Charakter besitzen und deshalb als Puffer wirken. Das saure Milieu des Magens wird durch Säuresekretion relativ schnell wiederhergestellt. An den Magen schließt sich der Dünndarm an, der sich in 3 Bereiche gliedert, das Duodenum (Zwölffingerdarm), das Jejunum (Leerdarm) und das Ileum (Krummdarm). Der pH-Wert im Duodenum liegt zwischen 5,0 und 6,0. Die pH-Erhöhung wird hier durch Hydrogencarbonat enthaltende Verdauungssäfte der Bauchspeicheldrüse bewirkt. Im weiteren Verlauf des Dünndarms steigt der pH-Wert auf 7,0–8,0 an. Im nachfolgenden Dickdarm (Colon) kann der pH im Bereich von 5,0–8,0 liegen. Insgesamt gesehen tritt im Verlauf des Gastrointestinaltrakts ein gradueller Anstieg des pH-Werts ein.

Schwache Basen liegen selbst bei dem höchsten pH-Wert des Magen-Darm-Trakts zu einem großen Anteil in geladener Form vor: Bei einem pH-Wert von 8 beträgt für einen basischen Arzneistoff mit einem pK_s -Wert von 9 der protonierte, geladene Anteil 90% (vgl. Henderson-Hasselbalch-Gleichung). Dies begünstigt die Auflösung

■ Tab. 2.6 pH-Wert verschiedener Abschnitte des Verdauungstrakts und Ladungszustand schwacher Säuren und Basen bei diesen pH-Werten

	pH-Wert	Ladungszustand	
		Schwache Säuren (pK_s 4–6)	Schwache Basen (pK_s 8–10)
Mundhöhle	7,0	COO^-	NR_2H^+
Magen			
nüchtern	1,0–2,5	COOH	NR_2H^+
gefüllt	3,0–6,8	COO^-/COOH	NR_2H^+
Dünndarm			
Duodenum	5,0–6,0	COO^-/COOH	NR_2H^+
Jejunum	5,0–6,6	COO^-/COOH	NR_2H^+
Ileum	7,0–8,0	COO^-	$\text{NR}_2\text{H}^+/\text{NR}_2$
Dickdarm	5,0–8,0	COO^-/COOH	$\text{NR}_2\text{H}^+/\text{NR}_2$



• Abb. 2.13 Physikochemische Eigenschaften von Ketoconazol

schwacher Basen über den gesamten Bereich des Verdauungstrakts. Die Auflösung sehr schwacher Basen, wie zum Beispiel von **Ketoconazol** (• Abb. 2.13, $pK_s = 6,5$), wird dagegen nur bei niedrigen pH-Werten verbessert, wie sie im Magen vorliegen. Durch Gabe von Antazida steigt der pH-Wert des Magens an, wodurch sich der Protonierungsgrad dieser Stoffe vermindert und ihre Löslichkeit verringert. Es empfiehlt sich daher, sehr schwache Basen wie Ketoconazol in zeitlichem Abstand zu säureneutralisierenden Medikamenten und säureneutralisierender Nahrung einzunehmen, damit Magensäure für den Lösungsprozess optimal genutzt werden kann.

Schwache Säuren sind im sauren Magen schwerer löslich als im weniger sauren bzw. alkalischen Darmbereich. Starke Säuren (wie zum Beispiel Sulfonsäuren) sind im gesamten pH-Bereich des Magen-Darm-Trakts nahezu quantitativ und permanent deprotoniert, was ihre Löslichkeit fördert. Sie sind allerdings als Wirkstoffe für perorale Anwendungen ungeeignet, da sie in dieser geladenen Form nicht die Membranen des Magen-Darm-Trakts überwinden können (► Kap. 2.4). Sehr schwache Säuren, wie zum Beispiel Phenole (pK_s etwa 9,5), werden von den pH-Veränderungen innerhalb des Magen-Darm-Trakts nicht beeinträchtigt. Sie durchwandern diesen in ungeladener Form, da ihre Deprotonierung erst in stark basischem Milieu erfolgt. Unter physiologischen Bedingungen liegen somit keine nennenswerten Anteile in ungeladener Form vor.

Beispielsweise liegt das Schleifendiuretikum **Furosemid** (• Abb. 2.14) als schwache Carbonsäure ($pK_s = 3,9$) im sauren pH des Magens protoniert vor. Die ungeladene Form ist praktisch unlöslich. Bei pH 3,9 ist die Hälfte des Moleküls ionisiert. Bei den höheren pH-Werten des Dünndarms steigt der ionisierte Anteil und

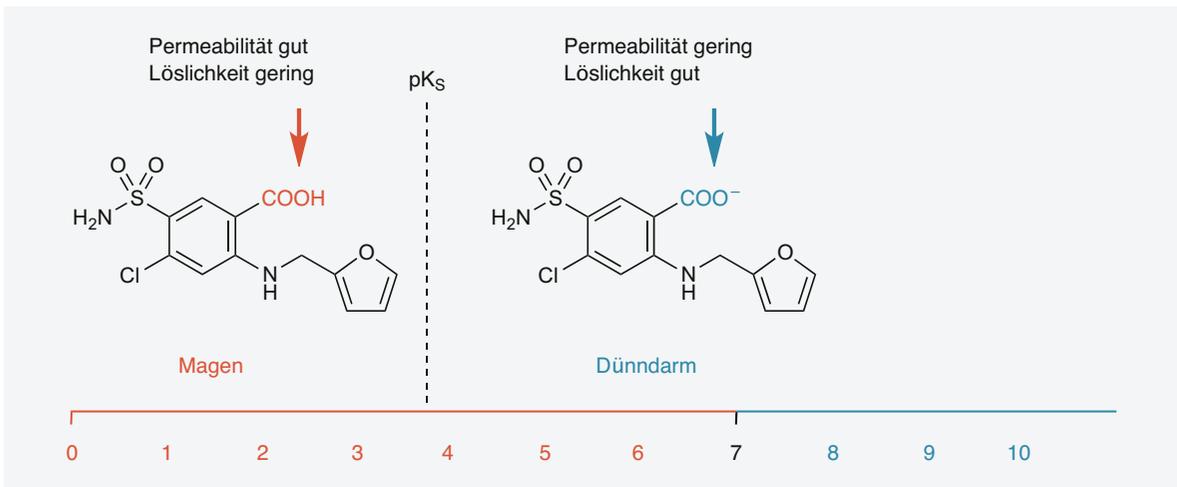
damit die Löslichkeit des Arzneistoffs, die Permeabilität ist in der geladenen Form allerdings geringer.

Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Löslichkeit von Säuren und Basen

Nahrungsaufnahme kann die Löslichkeit eines Arzneistoffs über folgende Mechanismen beeinflussen:

- Änderung des pH-Werts im Gastrointestinaltrakt,
- Änderung der Viskosität der Flüssigkeit des Gastrointestinaltrakts,
- Verzögerung der Magenentleerung,
- Lösung lipophiler Stoffe in Fetten,
- Verbesserung der Löslichkeit durch sezernierte Salze von Gallensäuren.

Nahrungsbestandteile können die Löslichkeit von Arzneistoffen nicht nur durch eine Veränderung des pH-Werts beeinträchtigen. Sie können auch die Lösungsgeschwindigkeit von Substanzen beeinflussen. Beispielsweise können Quellstoffe die Viskosität des Mediums erhöhen und dadurch Auflösungsprozesse verlangsamen (vgl. Noyes-Whitney-Gleichung, • Gleichung 2.15). Das Lösungsverhalten eines Arzneistoffs ist daneben von seiner Verweildauer im Magen-Darm-Trakt abhängig. Eine Verkürzung der Transitzeit zum Beispiel bei Durchfallerkrankungen kann negative Auswirkungen haben. Eine Hemmung der Magen-Darm-Motilität, wie dies bei Aufnahme fettreicher Nahrung der Fall ist, gibt schwer löslichen Arzneistoffen dagegen vermehrt Zeit sich zu lösen. Das Fett der Nahrung verbessert zudem die Löslichkeit lipophiler Stoffe. Darüber hinaus stimulieren Fette die Produktion und Sekretion von Gallenflüssigkeit. Die darin enthaltenen Salze von Gallensäuren erhöhen aufgrund ihrer tensidartigen Eigenschaften die Löslichkeit lipophiler Arzneistoffe zusätzlich. Aus



• Abb. 2.14 Ionisation von Furosemid im Magen-Darm-Trakt

diesem Grund kann die Bioverfügbarkeit schwer löslicher lipophiler Wirkstoffe bei Einnahme mit der Nahrung unter Umständen gesteigert werden.

Experimentelle Bestimmung der Löslichkeit

Im Rahmen der Arzneistoffentwicklung wird die Löslichkeit neuer Arzneistoffkandidaten entweder **kinetisch** oder **thermodynamisch** ermittelt. Bei der kinetischen Methode wird eine konzentrierte Lösung der Substanz in Dimethylsulfoxid (DMSO) einem wässrigen Puffer zugesetzt. Nach einer bestimmten Zeit (z. B. 18 h) wird der ausgefallene Anteil abfiltriert oder abzentrifugiert und der gelöste Wirkstoff zum Beispiel durch Messung der UV-Absorption erfasst. Alternativ kann analog eine Verdünnungsreihe angesetzt werden. Ungelöste Partikel des Wirkstoffs führen bei Bestrahlen mit Laserlicht zur Lichtstreuung, womit die Konzentration ermittelt werden kann, bei der die Substanz gerade noch nicht ausfällt. Dazu trägt man die Lichtstreuung gegen die Konzentration auf (• Abb. 2.15).

Bei der thermodynamischen Löslichkeit wird die feste Substanzprobe mit Puffer versetzt und über einen bestimmten Zeitraum geschüttelt oder gerührt (z. B. 24 h). Nach Abfiltrieren oder Abzentrifugieren ungelöster Partikel wird der gelöste Anteil bestimmt. Die kinetische Löslichkeit lässt sich schneller und einfacher bestimmen als die thermodynamische. Bei polymorphen Substanzen ist der Wert allerdings mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da die am schnellsten ausfallende Kristallform nicht die ursprünglich eingesetzte sein muss, und sich unterschiedliche Kristallformen in ihrer Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit deutlich unterscheiden können.

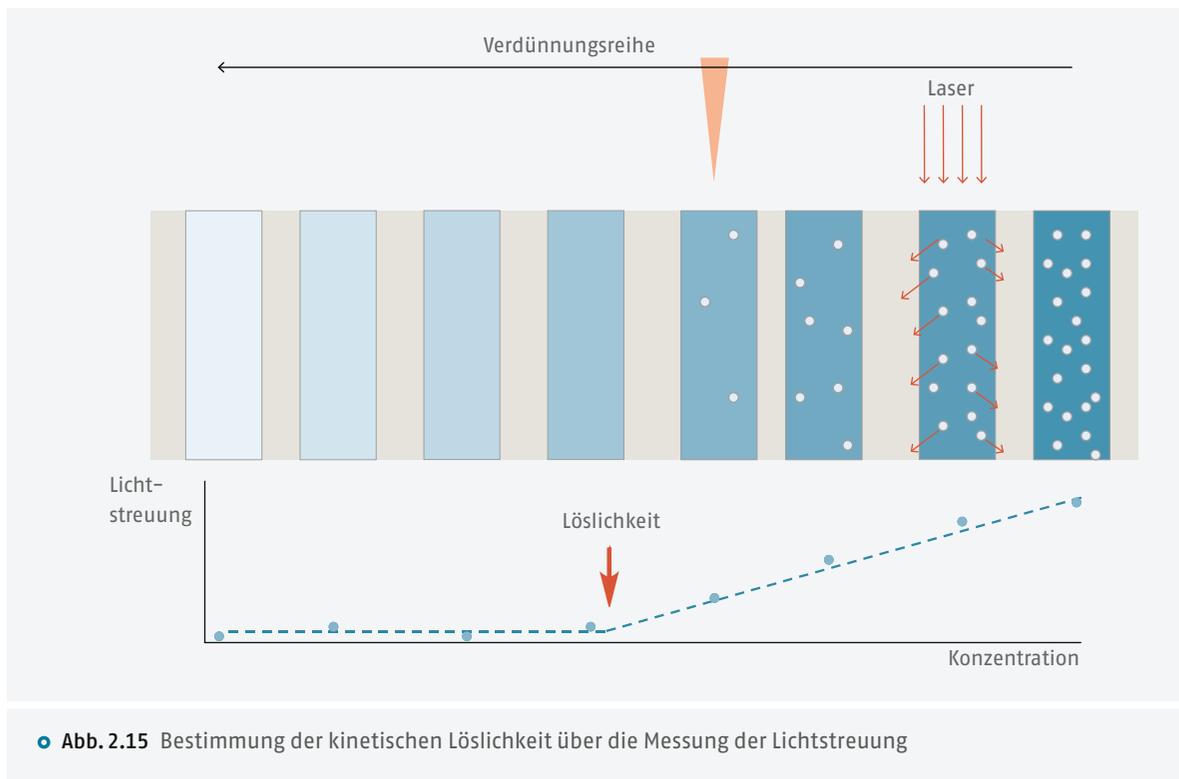
Die **kinetische Löslichkeit** von Wirkstoffen wird häufig folgendermaßen klassifiziert:

- schwer löslich: < 10 µg/mL,
- teilweise löslich: 10–60 µg/mL,
- gut löslich: > 60 µg/mL.

Mehr als 85 % aller peroral eingesetzten Arzneistoffe haben unter physiologischen Bedingungen eine kinetische Löslichkeit > 60 µg/mL. Arzneistoffe mit geringerer Löslichkeit können diesen Mangel zum Beispiel durch eine hohe Potenz kompensieren, weshalb nur geringere Mengen in Lösung gehen müssen (Beispiel: **Testosteron**, Löslichkeit 2,4 µg/mL in H₂O bei 20 °C). Umgekehrt bedeutet dies, dass Arzneistoffe, die hoch dosiert werden, eine entsprechend hohe Löslichkeit besitzen müssen, wie zum Beispiel **Paracetamol** (14 000 µg/mL in H₂O bei 20 °C) und **Acetylsalicylsäure** (3300 µg/mL in H₂O bei 20 °C).

Bei Arzneistoffkandidaten mit mangelhafter Löslichkeit kann man versuchen, die Löslichkeit durch gezielte Strukturmodifizierungen zu verbessern. Diese umfassen:

- Einbau polarer Gruppen (ionisierbar oder nicht ionisierbar),
- Verminderung der Lipophilie durch Entfernen oder Variation lipophiler Strukturen,
- Erniedrigung des Schmelzpunkts, z. B. durch Einführen von Substituenten, die die Planarität des Moleküls beeinträchtigen und dadurch eine kompakte Kristallpackung verhindern,
- Herstellen von Prodrugs.



2.4 Resorption

2.4.1 Resorptionsbarrieren

Der Begriff **Resorption** (Absorption) umfasst alle Vorgänge im Organismus, die zur Aufnahme eines Arzneistoffs vom Ort seiner Verabreichung in die Blut- und Lymphbahnen führen. Sofern Arzneistoffe nicht aktiv injiziert werden, müssen sie Barrieren überwinden, um in die Blutbahn zu gelangen. Mögliche Barrieren sind die Mundschleimhaut, die Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts, die Nasenschleimhaut, die Augenschleimhaut, die Lungenschleimhaut oder die Haut.

Die Barrieren werden aus Zellschichten gebildet, wobei die Zellen selbst von einer Zellmembran begrenzt sind, die aus Phospholipiden besteht (○ Abb. 2.16). Grundbaustein dieser Verbindungen ist Glycerol, das in Position 1 mit einer langkettigen gesättigten Fettsäure (z. B. Stearinsäure) und in Position 2 mit einer langkettigen ungesättigten Fettsäure (z. B. Arachidonsäure) verestert ist. Ebenfalls in Esterform ist an Position 3 eine Phosphatgruppe gebunden, die zudem mit einem polaren Aminoalkohol (Ethanolamin, Cholin), einer polaren hydroxylierten Aminosäure (Serin) oder einem Polyol (Inositol bzw. Inositolphosphat) verestert ist. Insgesamt ergibt sich dadurch eine Struktur, die aus einer polaren Kopfgruppe sowie 2 langkettigen lipophilen Kohlenwasserstoffketten besteht. Das allgemein akzeptierte

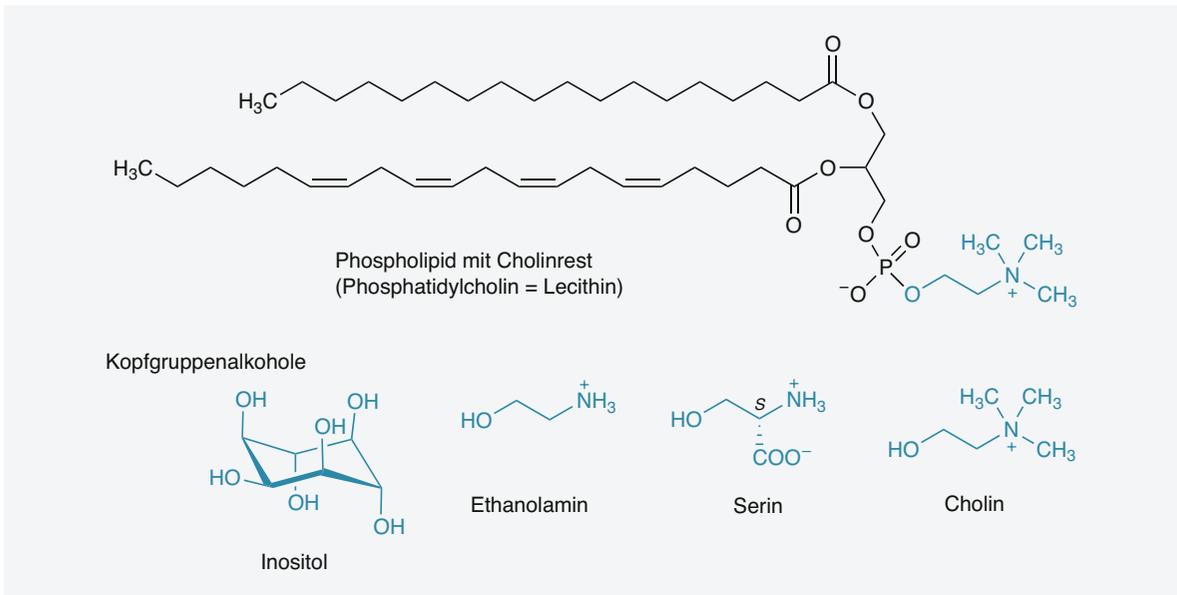
Modell zum Aufbau einer Zellmembran ist das **Flüssig-Mosaik-Modell** (○ Abb. 2.17), in dem die Phospholipide eine Doppelschicht (Bilayer) bilden, wobei sich ihre polaren Strukturelemente in Richtung des wässrigen Zytoplasmas oder des wässrigen extrazellulären Raums orientieren. Die lipophilen Ketten lagern sich direkt aneinander an und erzeugen so eine eigene Phase. In diese flüssige Phospholipiddoppelschicht sind weitere Lipide (Cholesterol und Sphingolipide) sowie integrale Proteine eingelagert, weitere Proteine sind aufgelagert oder kovalent gebunden. Die Membran ist kein starres, sondern ein dynamisches Gebilde, d. h., alle Bausteine können sich jederzeit gegeneinander verschieben.

Auf dem Weg in den Körper muss ein Arzneistoff demnach zunächst die Membranen der Endothelzellen passieren. Dazu sind folgende Mechanismen verfügbar:

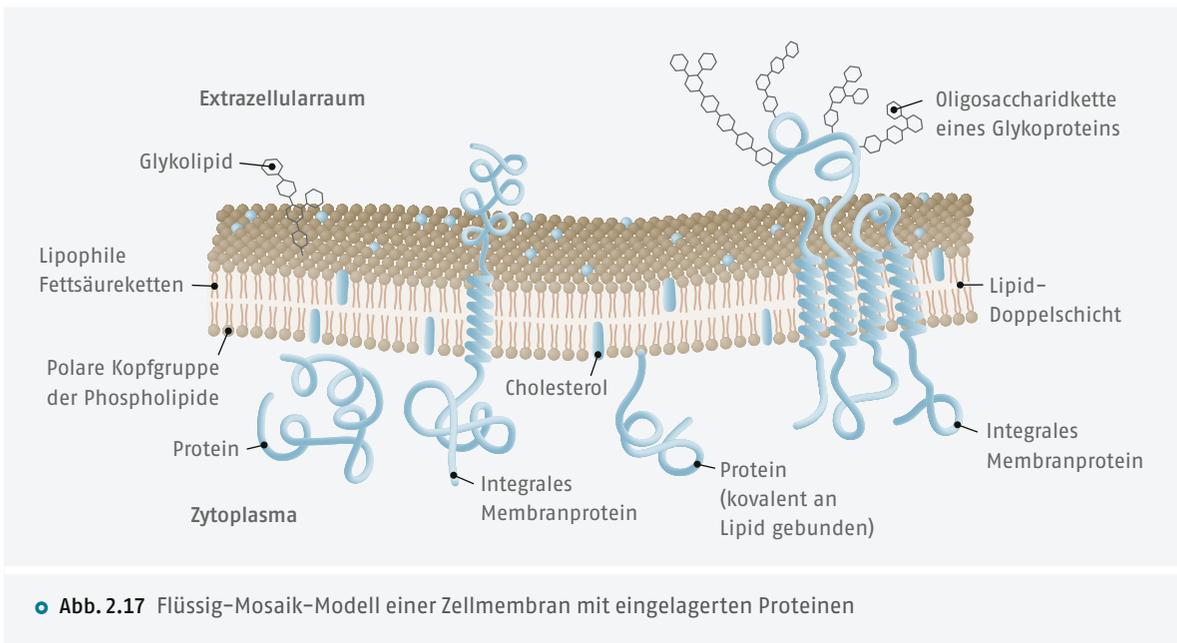
- passive Diffusion durch die Lipiddoppelschicht der Zellen,
- Transport durch Membrantransportproteine,
- Endozytose,
- parazelluläre Diffusion.

2.4.2 Passive Diffusion durch die Lipiddoppelschicht

Der wichtigste Aufnahmemechanismus für Arzneistoffe ist die transzelluläre passive Diffusion. Man schätzt, dass 95 % aller peroral applizierten Arzneistoffe haupt-



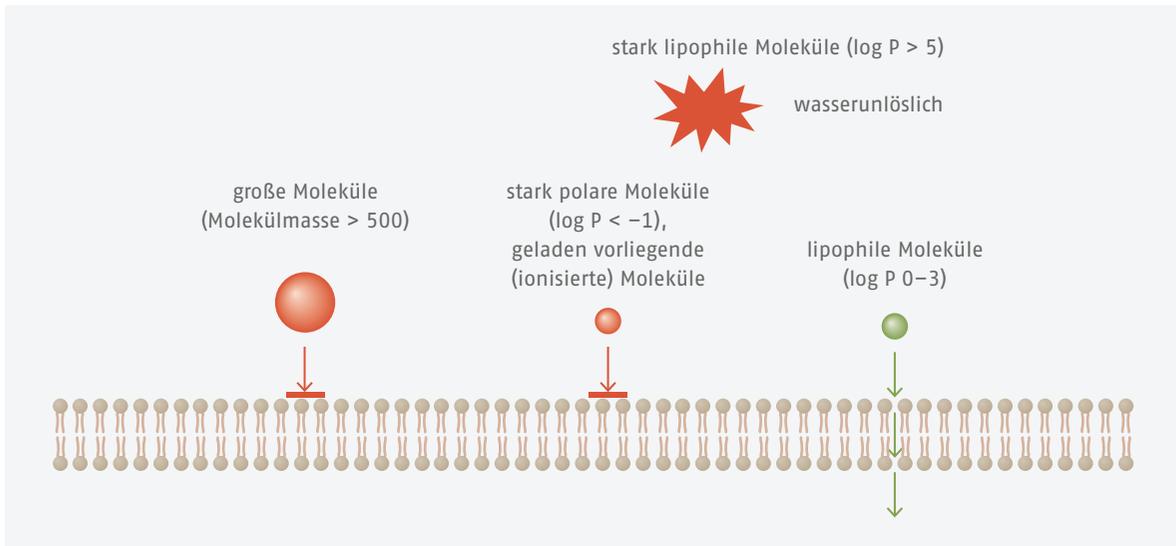
• Abb. 2.16 Phospholipid und Beispiele für Kopfgruppenalkohole



• Abb. 2.17 Flüssig-Mosaik-Modell einer Zellmembran mit eingelagerten Proteinen

sächlich auf diese Weise vom Gastrointestinaltrakt ins Blut gelangen. Die Substanzen bewegen sich bei diesem Prozess angetrieben von der **Brown'schen Molekularbewegung** von einem Bereich hoher Konzentration zu einem Bereich niedriger Konzentration hin und durchwandern dabei die Lipiddoppelschicht der Zellmembranen. Da die Membran durch die spezielle Anordnung der lipophilen Kohlenwasserstoffketten der Phospholipidbausteine im Wesentlichen eine lipophile Barriere darstellt, ist ihre Durchlässigkeit für lipophile Stoffe wesentlich höher als für polare (• Abb. 2.18). Deshalb ist

auch bei Säuren und Basen im Prinzip nur die nichtionierte (ungeladene) Form in der Lage, die Zellmembranen durch Diffusion zu durchdringen. Eine Ausnahme stellt hier der Ionenpaartransport dar. Dabei bilden Ionen mit geeigneten Gegenionen ein Ionenpaar, das nach außen hin elektrisch neutral ist und deshalb durch die Zellmembran hindurch diffundieren kann. Dieser Transportmechanismus wird bei einigen quaternären Ammoniumverbindungen wie den als Spasmolytika eingesetzten **Tropium** und **Isopropamid** beobachtet, spielt aber quantitativ keine große Rolle.



• Abb. 2.18 Durchlässigkeit der Lipiddoppelschicht für verschiedene Molekulararten

Korreliert man die Lipophilie einer Substanz (log-P-Wert) mit ihrer Membranpermeabilität, so ist für eine passive Diffusion ein log-P-Wert von 0–3 optimal. Verbindungen deutlich höherer Polarität ($\log P < -1$) können den hydrophoben Kern der Lipiddoppelschicht nicht mehr gut überwinden. Substanzen mit sehr hoher Lipophilie ($\log P > 5$) sind zwar im Prinzip membranfähig, sie besitzen aber zumeist nur eine äußerst geringe Wasserlöslichkeit und fluten somit gar nicht erst in gelöster Form an der Zellmembran an.

Neben der Lipophilie spielt auch die Molekülmasse von Arzneistoffen eine wesentliche Rolle für die Membrangängigkeit. Mit steigender Molekülgröße nimmt die Permeabilität der Membranen für die Moleküle ab. Als kritische Molekülmasse wird ein Wert von 500 Dalton angesehen.

2.4.3 Transport durch Membranproteine

Polare Moleküle wie Zucker, Aminosäuren und Peptide, ebenso auch Ionen (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^-), können die unpolare Lipiddoppelschicht nicht durch einfache Diffusion durchdringen. Für die Aufnahme in die Zelle wird daher eine Art Fährmann (• Abb. 2.19) benötigt, der diesen Substanzen den Eintritt und das Verlassen der Zellen erleichtert. Je nachdem, welcher chemische Fährmann genutzt wird, ist der Transport nicht immer kostenlos. Folglich ist ein Obolus in Form eines Energiebetrags zu entrichten. In Analogie zum Fährmann Charon, der in der griechischen Mythologie die Toten für einen Obolus über den Fluss Styx beförderte, übernehmen **Transportproteine** (*carrier*) in der Zellmembran die Rolle eines chemischen Fährmanns für die Aufnahme polarer physiologischer Stoffe in die Zelle.

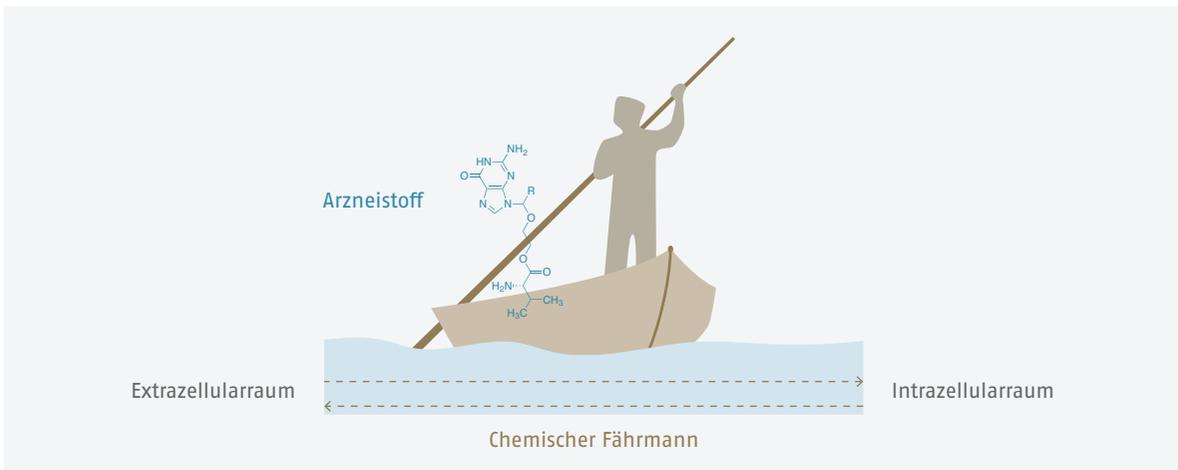
Ebenso wie die körpereigenen Stoffe können sie auch andere Fahrgäste befördern. Mit ihrer Hilfe werden Xenobiotika wie Arzneistoffe in die Zelle geschleust. Es handelt sich dabei um integrale transmembranäre Proteine, die meist eine hohe Spezifität für die zu transportierenden Substanzen aufweisen. Man unterscheidet bei diesen Transportsystemen 2 Klassen:

- Kanalproteine,
- Transporter.

Bei den Transportmechanismen differenziert man überdies in

- passiven Transport (erleichterte Diffusion) durch **Uniporter**,
- aktiven Transport (unter Energieverbrauch) durch
 - primär aktive Transporter: ATP-verbrauchende Pumpen,
 - sekundär aktive Transporter: **Symporter** oder **Antiporter**.

Über porenbildende **Kanalproteine** können Ionen, H_2O sowie kleine hydrophile Moleküle die Zellmembran passieren. Der Fluss der Teilchen erfolgt entlang ihres Konzentrations-, elektrischen Potenzial- bzw. osmotischen Druck-Gradienten. Die Durchtrittsrate liegt in einer Größenordnung von 10^6 – 10^8 Teilchen pro Sekunde und ist damit sehr hoch. Die meisten Ionenkanäle sind üblicherweise geschlossen und öffnen sich nur auf spezifische Signale hin (z. B. liganden- und spannungsgesteuerte Ionenkanäle). Bestimmte K^+ -Kanäle und die Kanäle für H_2O (Aquaporine) sind dagegen generell offen. Die **Aquaporine** erlauben einen ständigen Austausch von H_2O zwischen dem Inneren einer Zelle und dem extrazellulären Raum. Dadurch wird



• **Abb. 2.19** Viele Arzneistoffe benötigen einen chemischen Fährmann, der sie in die Zelle transportiert.

gewährleistet, dass der osmotische Druck innerhalb und außerhalb einer Zelle immer gleich ist. Eine Ausnahme gibt es in bestimmten Bereichen der Niere. Dort fehlen diese Poren, was Konzentrationsunterschiede zwischen Zellen und Umgebung ermöglicht. Für den Transport von Arzneistoffen spielen Aquaporine allerdings keine Rolle.

Transporter katalysieren den spezifischen, gerichteten Transport von Substraten (Ionen oder kleinere Moleküle) über Membranen. Sie binden jeweils nur ein oder einige wenige Substratmoleküle oder Ionen. Danach gehen sie eine konformative Änderung in der Weise ein, dass sich das Transportprotein zur anderen Seite der Membran hin öffnet. Da dieser Prozess eine gewisse Zeit benötigt, bewegen Transporter nur 100–1000 Moleküle bzw. Ionen pro Sekunde. Transporter können eingeteilt werden in **passive Transporter**, die nicht auf eine Energiequelle angewiesen sind (erleichterter Transport), und **aktive Transporter**, welche die Teilchen unter Verbrauch von Energie durch die Membran befördern (primär und sekundär aktiver Transport, • Abb. 2.20).

Passiver Transport

Beim passiven Transport werden die Substanzen entlang ihres Konzentrationsgradienten durch sogenannte **Uniporter** solange über die Membran transportiert, bis ihre Konzentration auf beiden Membranseiten gleich ist. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von erleichtertem Diffusion. Die Glucose-Transporter wie z. B. GLUT1 (• Abb. 2.21) und GLUT2 sind Beispiele für Uniporter. Weitere Uniporter sind die Organic-Cation-Transporter (OCT1-3), die in Leber und Niere vorkommen und kleine Kationen wie die protonierten Formen von Metformin, Amilorid oder Propranolol bevorzugen. Ebenso als Uniporter gelten die ubiquitär auftre-

tenden Equilibrative-Nucleoside-Transporter (ENT), die als Substrate Nucleoside wie Gemcitabin, Cladribin oder Fludarabin aufweisen. Die Uniporter zählen zur großen Gruppe der Solute-Carrier-Transporter (SLC).

Aktiver Transport

Bei den unter Energieverbrauch ablaufenden Transportprozessen können die Substrate auch entgegen ihres Konzentrationsgradienten befördert werden, d. h. von der Region geringerer zur Region höherer Konzentration. Dabei unterscheidet man

- primär aktiven Transport,
- sekundär aktiven Transport.

Primär aktive Transporter gewinnen die für den Transportvorgang benötigte Energie aus der Hydrolyse von ATP zu ADP. Sie werden auch als ATP-verbrauchende Pumpen bezeichnet. Zu ihnen zählen die Ca^{2+} -ATPase und die Na^+/K^+ -ATPase (• Abb. 2.22), welche die niedrigen Ca^{2+} - bzw. Na^+ -Konzentrationen in der Zelle aufrechterhalten, die H^+/K^+ -ATPase, die für den sauren pH-Wert des Magens sorgt, sowie die **ABC-Effluxpumpen** (ABC = ATP-Binding-Cassette). ABC-Effluxpumpen, von denen über 50 bekannt sind, spielen eine wichtige Rolle bei der Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Arzneistoffen. Sie sind unter anderem auf der apikalen (luminalen) Seite (nach außen gerichtet) der Epithelzellen des Gastrointestinaltrakts und der Blut-Hirn-Schranke lokalisiert und wirken dort der Aufnahme von Arzneistoffen in den Körper bzw. das Gehirn entgegen. Eine starke Expression von ABC-Effluxpumpen in Tumorzellen kann zur Resistenz dieser Zellen gegenüber verschiedenen Zytostatika führen, da diese aufgrund des aktiven Transportes aus der Zelle sich dort nicht mehr ausreichend gut anreichern können. Häufig findet man daher entsprechende synonyme Bezeich-