

Von Horst König^[*]

Professor Rolf Huisgen zum 60. Geburtstag gewidmet

Unzufrieden mit der Empirie von gestern, gedrängt von hohen Erwartungen der Öffentlichkeit und unter dem Druck steigender Kosten sucht die Pharmaforschung nach neuen Wegen. Für den Pharmachemiker folgt daraus ein Umbruch seines Arbeitsfeldes: Molekularbiologische Vorstellungen bestimmen zunehmend seine Syntheseplanung. Neue Wirkstoffklassen fordern über das moderne Repertoire der präparativen organischen Chemie hinaus die Ausarbeitung enzymatischer, biotechnologischer und gentechnologischer Synthesen. Durch die Entwicklung zuverlässiger Modelle der Struktur-Wirkungs-Beziehungen sucht der Pharmachemiker seine Arbeit zu rationalisieren. Der Bereich seiner Aufgaben erstreckt sich von der physikalisch-organischen Chemie über die Synthese bis weit hinein in die Biowissenschaften; der interdisziplinäre Charakter dieser Forschung wird in Zukunft noch stärker ausgeprägt sein. – Dieses komplizierte Bild wird im vorliegenden Beitrag durch einige Beispiele erläutert.

1. Einleitung: Lohnt sich die Pharmaforschung heute noch?

Diese Frage wird vielfach in der öffentlichen Diskussion gestellt, und zwar in zweifachem Sinne. Zum einen wird behauptet, es gäbe schon zu viele Medikamente und neue würden nicht mehr gebraucht, zum anderen zeigt eine Kostenanalyse, daß in den vergangenen Jahren die Entwicklung eines neuen Arzneimittels außerordentlich teuer geworden ist. Nur wenige Produkte haben eine Chance, die durchschnittlichen Entwicklungskosten von zur Zeit 90 Millionen DM in kurzer Zeit wieder einzubringen und damit zur Finanzierung neuer Forschungsarbeiten beizutragen^[1].

Beide Aspekte dieser Frage nach dem Nutzen der Pharmaforschung müssen aber mit ja beantwortet werden. Wir verfügen nämlich erst für etwa ein Drittel^[2] aller Erkrankungen über zufriedenstellende Heilmittel. Für gefährliche und weitverbreitete Krankheiten (wie Krebs, Virusinfektionen, Erkrankungen des Kreislaufsystems, um nur einige zu nennen) wird es noch erheblicher Anstrengungen bedürfen, um die ersten positiven Ansätze bis zu einer befriedigenden Therapie zu entwickeln.

Auf der anderen Seite sind Produkte, die bedeutende therapeutische Fortschritte bringen, in der Regel auch wirtschaftliche Erfolge^[**]. Und schließlich: Wo sonst gelingt es in der Chemie, unter so wenig Verbrauch an kostbarer Energie und knappen Rohstoffen wesentliche Probleme zu lösen? Für die Bundesrepublik Deutschland bedeutet daher Pharmaforschung eine große Chance, das Bildungspotential als wichtigste nationale Ressource zu nutzen.

2. Der Status quo

Mit der Entdeckung des Penicillins und den weiteren spektakulären Erfolgen der Antibiotica begann in den fünfziger Jahren eine Phase des großen Optimismus; neue hoch-

wirksame Medikamente wurden rasch entwickelt, und es schien nur eine Frage der Zeit, bis alle therapeutischen Probleme gelöst wären. In den sechziger Jahren folgte dann eine jähe Ernüchterung. Die breite Anwendung von Medikamenten hatte zwangsläufig auch Nebenwirkungen zu Tage gefördert. Die Wunderwaffe der Antibiotica drohte durch die häufig auftretende Resistenzbildung wieder stumpf zu werden. Eine strenge staatliche Regulierung schien angebracht, und da die Folgen einer Tat stets leichter zu beurteilen sind als die der Unterlassung, war der Genehmigungsprozeß für ein neues Arzneimittel plötzlich eine Angelegenheit von umfangreichen, sogar lastwagenfüllenden Dokumentationen über kostspielige biologische Experimente, die nicht selten nur dazu dienen konnten, die Sorgfalt der prüfenden Behörden und den Eifer der entwickelnden Firma zu dokumentieren, aber wenig zur sachlichen Klärung der Fragen beizutragen^[3].

Diese Entwicklung wurde von dem Wunsch begleitet, die Wirkungen und natürlich auch die Nebenwirkungen eines Arzneimittels wissenschaftlich genau zu begreifen und sich nicht mehr allein mit dem Therapieerfolg zufrieden zu geben. In dieser Phase befinden wir uns auch heute noch. Für den Pharmachemiker folgt daraus, daß biologische Modellvorstellungen stärker als bisher seine Syntheseplanung beeinflussen, wo immer dies möglich ist.

Mit dem leider noch recht euphemistischen Begriff des „Rational Drug Design“^[*] wird neuerdings gerne das Bemühen umschrieben, aufgrund der noch immer spärlichen, aber glücklicherweise rasch wachsenden molekularbiologischen Vorstellungen Medikamente zu entwickeln, die sich am Ablauf natürlicher und krankhafter Körperprozesse in molekularen Dimensionen orientieren. Diese Arbeiten haben zunächst die großen Kenntnislücken aufgedeckt, die wir auch heute noch über die Lebensvorgänge haben.

[*] Prof. Dr. H. König
Pharma-Sparte der BASF Aktiengesellschaft
D-6700 Ludwigshafen

[**] Produkte für seltene Krankheiten stellt die forschende Industrie aus sozialen und ethischen Verpflichtungen bereit. Sie müssen wirtschaftlich von anderen Arzneimitteln mitgetragen werden.

[*] Aus unserer Sicht sollte dieser Begriff mit größter Vorsicht und keinesfalls polemisch gebraucht werden, denn schon Paul Ehrlich entwickelte rationale Vorstellungen über Rezeptoren und pharmakophore Gruppen (Schlüssel-Schloß-Theorie), und seither versucht jede Generation an Pharmaforschern mit allen zu Gebote stehenden Mitteln rational vorzugehen. Die zweite Bedeutung des englischen „rational“, nämlich rationell, sollte von der Arbeitsorganisation her überall angestrebt werden; im Sinne quantitativer Vorhersagbarkeit von Wirkungsstärken und Wirkungsprofilen mit mathematischen Beziehungen gibt es (noch) deutliche Grenzen. Warum dies so ist, illustriert z. B. Abb. 1 durch die verschiedenartigen unter Umständen gegenläufigen Faktoren der Arzneimittelwirkung.

Nach unserer Ansicht passiert die Pharmaforschung zur Zeit eine Durststrecke, in der die alten Prinzipien nicht mehr befriedigen können, die neuen aber erst mühsam erarbeitet werden müssen.

Die Entdeckung neuer Regelmechanismen mit neuartigen Strukturklassen biologischer Signalstoffe bietet hoffnungsvolle Anregungen für die Synthese spezifisch wirksamer Substanzen; diese Forschung offenbart aber auch die Kompliziertheit der Regelsysteme und damit die Schwierigkeit des gezielten korrigierenden Eingriffs.

So haben z. B. die Prostaglandine oder auch die Hypothalamushormone deutlich gemacht, daß an den Steuervorgängen oft in einem lokal eng abgegrenzten Bereich minimale Konzentrationen eines Signalstoffes^[*] beteiligt sind, der in anderen Organen oder Geweben völlig andere physiologische Prozesse auslöst. Es ist leicht einsehbar, daß eine systemische Therapie mit einer solchen Substanz oder analogen Substanzen Probleme der Spezifität aufwirft.

3. Ziel und Rahmenbedingungen moderner Pharmaforschung

Chemisch gesehen besteht der menschliche Organismus aus einer äußerst komplexen Anordnung zahlreicher, zum Teil hochspezialisierter Moleküle, deren Zusammenspiel in den Lebensfunktionen durch ein System elektrophysiologischer und chemischer Signale gesteuert wird. Störungen dieses Molekülverbundes oder der Signalübermittlung erleben wir als Krankheit. Der Pharmaforscher sucht also nach Methoden und Substanzen, welche diese Störungen kompensieren oder – im Idealfall – sogar ursächlich beseitigen. Diese optimale Lösung gelingt bisher nur selten, nicht zuletzt deshalb, weil wir nur langsam lernen, die komplizierten Zusammenhänge auf molekularer Ebene zu entschlüsseln. Das erfolgreichste Beispiel kausaler Therapie sind wohl die Infektionskrankheiten, bei denen in den meisten Fällen mit der Vernichtung des Erregers auch die Störung beseitigt und so die Krankheit geheilt ist.

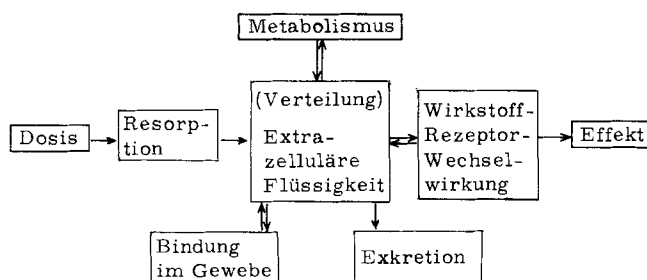


Abb. 1. Wirkstoff und Organismus wirken in vielfältiger Weise aufeinander ein; die Summe aller Effekte entscheidet über den Gebrauchswert eines Arzneimittels.

Abbildung 1 soll die vielfältigen Anforderungen verdeutlichen, die an ein Medikament gestellt werden müssen: Der gewünschte therapeutische Effekt wird in der Regel durch spezifische Bindung des Wirkstoffmoleküls an definierte Strukturen des erkrankten Zielorgans erreicht. Diese Rezeptoren sind meist Protein- oder Glucoprotein-Bestandteile der Zellmembran oder Teilabschnitte eines Enzyms. Sie funk-

[*] Nachweis und Messung empfindlicher Substanzen im Piko- und Nanogramm-Bereich waren häufig nur mit speziell ausgearbeiteten Analysetechniken möglich (z. B. immunchemische Fällungen, Isotopen-Verdünnungsmethoden, Massenspektroskopie).

nieren wie Antennen, die der Zelle Informationen über den Zustand ihrer Umgebung zuführen und so ihre Aktivität steuern. Die Moleküle des Wirkstoffs sollen also zu schwache Signale als Agonisten verstärken oder überschießende als Antagonisten dämpfen. Diese Modulation kann aber in der gewünschten Stärke nur erfolgen, wenn eine gut definierte Konzentration an Wirkstoffmolekülen im Zielorgan erreicht wird.

Nur selten, z. B. bei einer oberflächlichen Wunde oder Infektion, kann man den Wirkstoff direkt an die gewünschte Stelle bringen. In der Regel sind Krankheitsherde im Körperinneren nur über die Blutbahn zugänglich, d. h. durch systemische Verabreichung des Wirkstoffs. Dies gilt natürlich auch für eine generalisierte Infektion, bei der möglichst alle Zellen des Körpers ausreichend mit dem Medikament versorgt werden müssen. Zur Resorption des Wirkstoffs, also zur Aufnahme in den Körper, kann die Galenik durch geeignete Applikationsformen wertvolle Hilfe leisten. Säureresistente Umhüllungen ermöglichen es z. B., daß ein gegenüber Magensaft labiles Medikament den Magen unverändert passiert und anschließend im alkalischen Darmbereich resorbiert werden kann. Depotformen sorgen dafür, daß der Wirkstoff über eine längere Zeit hinweg weitgehend gleichmäßig angeboten wird. Die Freisetzung der Wirkstoffmoleküle aus der galenischen Formulierung kennzeichnet die „pharmaceutical availability“.

Nach der Aufnahme in die Blutbahn, beispielsweise durch direkte Injektion oder durch Passage der Schleimhäute, die wichtige Grenzflächen des Körpers sind, wird der Wirkstoff zunächst in der extrazellulären Flüssigkeit verteilt. Die Bindung in einzelnen Geweben wird durch die Lipophilie mitbestimmt und kann zur Bildung von erwünschten oder unerwünschten Körperdepots führen.

Viele Substanzen werden durch die Enzyme des Körpers chemisch verändert. Entstehen dabei physiologisch unwirksame Produkte, so beeinflusst dieser Prozeß hauptsächlich die Halbwertszeit. Gleiches gilt, wenn die Metabolite des Wirkstoffs ebenfalls im erwünschten Sinne aktiv sind. Dagegen können Umwandlungsprodukte mit unerwünschten Eigenschaften ein Pharmakon unbrauchbar machen. Schließlich müssen Medikamente und Abbauprodukte in einem angemessenen Zeitraum aus dem Körper ausgeschieden werden. Oft führt schon der erste Durchgang des im Blut transportierten Stoffes durch die Leber oder Lunge zu einer massiven metabolischen Umwandlung („first pass effect“). Der Chemiker kann manche Medikamente dagegen schützen, indem er empfindliche Molekülfunktionen abschirmt, z. B. durch Veresterung oder Amidbildung. Das entstehende „Prodrug“ wird dann nach Passage der abbauenden Organe, im Idealfall am Wirkort, in den aktiven Wirkstoff umgewandelt (z. B. enzymatisch hydrolysiert). Ein weiterer Vorteil von Prodrugs gegenüber dem Aktivstoff kann in einer besseren Verteilung (z. B. durch höhere Lipophilie) bestehen. Prodrugs können auch weniger toxisch sein. So versucht man, cytotoxische Verbindungen derart abzuwandeln, daß sie gesundes Gewebe nicht oder nur wenig beeinflussen und erst in der Tumorzelle durch deren andersartigen, vor allem rascheren Stoffwechsel aktiviert werden. Abbildung 2 zeigt ein Beispiel.

Die Verfügbarkeit des aktiven Pharmakons nach der Resorption – die Bioverfügbarkeit („bioavailability“) – beeinflusst seinen Gebrauchswert erheblich: Selbstverständlich

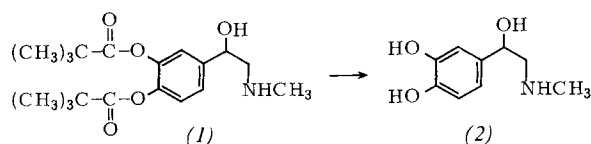


Abb. 2. Durch chemische Maskierung von Wirkstoffen entstehen Prodrugs, die im Körper metabolisch gespalten werden. Beispielsweise ist Dipivaloylphenylephrin (1) besser verträglich und wirksamer als Epinephrin (2), wenn es am Auge topisch gegen Glaukom verwendet wird.

möchte kein Patient in kurzen Abständen immer wieder ein Medikament einnehmen müssen oder gar stündlich eine Injektion erhalten; der Arzt muß jedoch die Therapie gut steuern können. Halbwertszeiten von 4–12 h kommen in der Regel beiden Bedürfnissen entgegen. Vor allem muß eine therapeutisch zuverlässige Konzentration des Arzneimittels im Zielorgan gewährleistet sein.

Dieses Zusammenspiel von Pharmakodynamik, also der Wirkung einer Substanz, und Pharmakokinetik, d. h. ihrer Resorption, Verteilung, Umwandlung und Ausscheidung, macht deutlich, daß in-vitro-Modelle (z. B. an Zellkulturen) leider nur sehr begrenzte Aussagen erlauben und nur über einen kleinen Teil des Anforderungsprofils informieren können. Die Pharmaforschung braucht in-vivo-Modelle also auch dort, wo sie nicht bereits durch den systemischen Charakter der Erkrankung unabdingbar sind (z. B. bei überhöhtem Blutdruck).

4. Entwicklungsstufen eines Arzneimittels

Die Entwicklung eines neuen Arzneimittels ist nur durch intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit vor allem von Chemikern, Biologen, Medizinern und Pharmazeuten möglich.

Abbildung 3 zeigt ein vereinfachtes Schema der Entwicklungsstufen. An die chemische Bearbeitung, z. B. die Isolierung eines Naturstoffes oder die Synthese einer Substanz, schließt sich das Screening an, d. h. eine Auswahl derjenigen Verbindungen, die erwünschte Wirkungen in ausreichender Stärke zeigen. Dabei werden Modelle verwendet, welche die zu behandelnde Krankheit und die vorgeschlagene Therapie möglichst gut zu simulieren suchen.

Die wichtigste Aufgabe der pharmakologischen, biochemischen und toxikologischen Forschung besteht anschließend darin, das Verhältnis zwischen Nutzen und Risiko einer Therapie mit dem potentiellen neuen Medikament abzuschätzen. Erst wenn der Nutzen nach aller Voraussicht erheblich zu überwiegen verspricht, wenn besonders auch die langwierigen und vielseitigen toxikologischen Untersuchungen ohne auffälligen Befund verlaufen sind, darf eine neue Substanz dem Arzt zur ersten Applikation am Menschen anvertraut werden. Der Ausdruck „Abschätzung“ des Nutzen-Risiko-Quotienten ist hier bewußt gewählt, denn die Spezies Mensch läßt sich nur unvollkommen durch Tiermodelle simulieren. Der klinische Forscher tastet sich daher trotz aller umfangreichen Ergebnisse der Biologen nur sehr vorsichtig an die Therapie heran. In dieser dritten Phase wird zunächst die Verträglichkeit des neuen Wirkstoffs in niedriger einmaliger Dosis unter strengster Überwachung an freiwilligen Probanden sichergestellt; erst dann kann vorsichtig die verabreichte Menge gesteigert werden und schließlich die Therapie bei Patienten beginnen. Schließlich müssen breit ange-

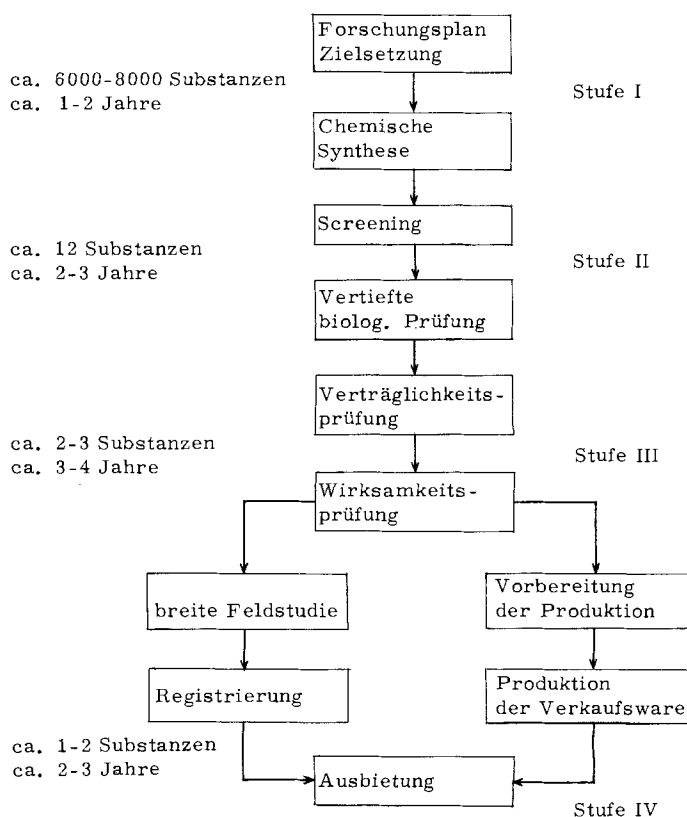


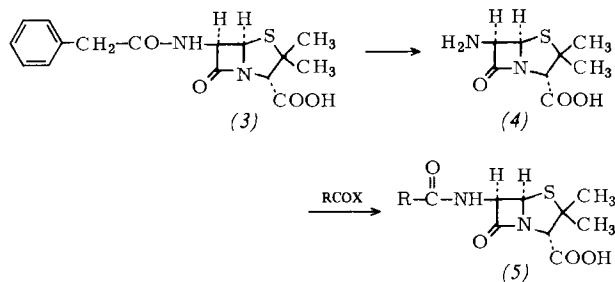
Abb. 3. Viele Disziplinen wirken über einen Zeitraum von etwa zehn Jahren an der Entwicklung eines neuen Arzneimittels zusammen. Nur wenige der geprüften Substanzen vermögen die strengen Anforderungen zu erfüllen. – Stufe IV dient u. a. zur weiteren Überwachung von Therapieerfolg und Nebenwirkungen.

legte Feldstudien beweisen, daß ein Therapieerfolg mit hoher statistischer Wahrscheinlichkeit zu erzielen ist und daß auch bei breiter Anwendung an zahlreichen unterschiedlichen Menschen die Nebenwirkungen vertretbar sind. Selbstverständlich spielt hierbei die Schwere der Erkrankung eine Rolle. Bei einem lebensrettenden Antibioticum z. B. wird man eine vorübergehende Übelkeit tolerieren, bei einem Schlafmittel wäre sie dagegen prohibitiv.

Dieser Entwicklungsgang ist durch das neue Arzneimittelgesetz^[4] genau geregelt. Es schreibt z. B. die Doppelblindprüfung gegen bisher verwendete Medikamente vor (in manchen Fällen auch gegen ein Placebo, also eine wirkstofffreie gleichartige galenische Form). Dabei wissen während der Untersuchung weder Arzt noch Patient, welche Prüfgruppe das alte und welche das neue Arzneimittel erhält, um subjektive Einflüsse auszuschalten.

Während Stufe II und III werden immer mehr Verbindungen aus der Prüfung ausgeschieden. Nach heutigem Stand erreicht im Durchschnitt nur eine von zehntausend nach einer Entwicklungszeit von etwa zehn Jahren die therapeutische Praxis. Der Chemiker hat nach der Synthese die Aufgabe, wachsende Mengen an Wirkstoff für die Prüfung bereitzustellen, dessen gleichbleibende Qualität zu sichern, schließlich ein Herstellverfahren auszuarbeiten, das neben günstigen Kosten vor allem eine hohe Reinheit garantiert. Dazu gehört gegebenenfalls auch die stereochemische Einheitlichkeit. Die Trennung von Enantiomeren und die chirale Synthese finden daher in der Pharmachemie wohl das stärkste praktische Interesse. Die hohe Spezifität von Enzy-

men macht sie besonders unter diesem Aspekt zu wertvollen Hilfsmitteln der Pharmasynthese: Als fixiertes Enzym wird z. B. die Penicillin-Amidase mit Erfolg technisch verwendet, um Penicillin G (3) in 6-Aminopenicillansäure (4) zu spalten, die dann als Synthone für den Aufbau semisynthetischer Penicilline dient, z. B. vom Typ (5).



Die Fermentation von Melasse mit Hefe wird z. B. schon lange zur stereospezifischen Kondensation von Benzaldehyd mit Acetaldehyd bei der Produktion von Ephedrin^[5] genutzt.

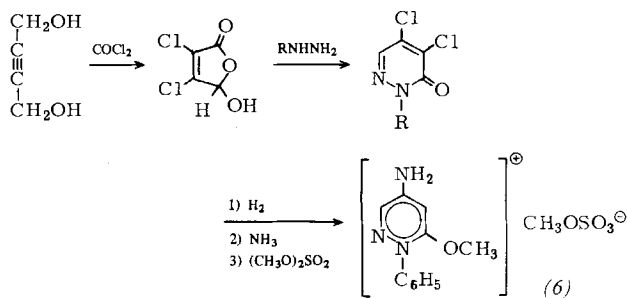
Antibiotica werden in technischen Anlagen durch Pilzstämmen produziert, die aus Wildformen durch Mutation und Adaptation zu extremer Hochleistung fortentwickelt wurden. Für den Aufbau so komplizierter Wirkstoffe wie z. B. der Glykoproteine der Interferon-Familie mit 166 Aminosäuren müssen ebenfalls mehrere Enzyme zusammenwirken. Dazu verwendet man in jüngster Zeit den enzymatischen Apparat von Zellkulturen, z. B. Fibroblasten. Der Einbau von menschlichen Genen in das Genom von Bakterien bietet den Vorteil, die schnelle Generationsfolge und relativ einfache Fermentation der Mikroorganismen für die Produktion zu nutzen. Die Forschungsarbeit auf diesen spektakulären, aber diffizilen Arbeitsgebieten wird daher zum Gutteil auch in der Pharmaindustrie geleistet.

5. Pharmasynthese

Zu Beginn der Entwicklung eines neuen Pharmakons stellt sich dem Chemiker die entscheidende Aufgabe, erfolgversprechende Substanzen zu synthetisieren. Dabei sucht er so weit wie möglich Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu erkennen und zu nutzen. Er orientiert sich also an bekannten Leitstrukturen, soweit vorhanden, und sucht durch deren Variation das Wirkprofil zu optimieren.

5.1. Die Suche nach neuen Leitstrukturen

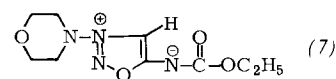
Wie aber findet der Chemiker neue Leitstrukturen? Im Zusammenspiel von leistungsfähiger chemischer Synthese und gut organisierter und vielseitiger biologischer Prüfung bieten neuartige chemische Substanzklassen eine Chance. Die Situation ist mit einer Lotterie zu vergleichen, in der es wenige, aber große Gewinne gibt: Die meisten Substanzen werden im Screening durchfallen. Mit etwas Glück findet man aber Strukturen, die dann den Zugang zu neuen Wirkstoffklassen eröffnen. Ein Beispiel aus der Forschung der BASF sind die Pyridazone. Die Arbeiten an dieser Substanzgruppe gehen auf den Wunsch zurück, 2-Butin-1,4-diol, ein wichtiges Produkt der Reppe-Chemie aus Formaldehyd und Acetylen, weiter zu veredeln.



Butindiol bildet beim Chlorieren Dichlormaleinaldehydsäure, ein hervorragendes C_4 -Synthon für die Heterocyclensynthese. Es ergibt z. B. mit Hydrazinen in sehr guten Ausbeuten Dichlorpyridazone, die vielfach abgewandelt werden können. Auf dieser Stammsubstanz basieren u. a. eine Reihe wertvoller Pflanzenschutzmittel und Farbstoffe. Die Abwandlungsfähigkeit bot auch die Chance, pharmakologisch interessante Verbindungen daraus zu entwickeln. Allerdings hatten wir keinerlei Anhaltspunkte, welche Derivate eine verwertbare Wirkung zeigen könnten. So synthetisierten wir jeweils 10–20 Derivate einer strukturellen Untergruppe der Pyridazone. Bei einem breiten Screening fiel die Klasse der 4-Amino-substituierten Pyridazone durch ihre Aktivität auf. Besonders das 4-Amino-6-methoxy-1-phenyl-pyridazinium-Ion zeigte einen auffallenden antihypotonen Effekt.

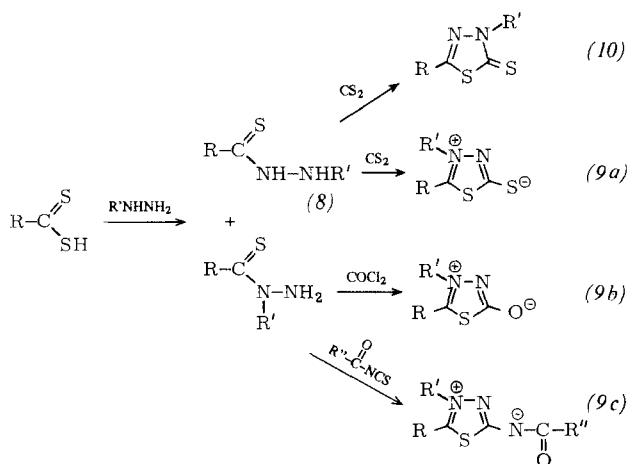
Durch eingehende pharmakologische Analyse ließ sich schließlich erklären, warum diese Substanz einen zu niedrigen Blutdruck so hervorragend zu stabilisieren vermag: Es handelt sich um einen neuartigen Effekt, der aus der Hemmung einer spezifischen Monoamin-Oxidase und einer Reuptake-Hemmung des ausgeschütteten Signalstoffs Noradrenalin in seine Speicher besteht^[6]. Dadurch wird sichergestellt, daß der blutdruckregulierende Reiz des Adrenalins an der Gefäßmuskulatur ausreichend stark ist. Erfreulicherweise hat Amesziummetilsulfat (LU 1631) (6) auch eine sehr gute orale Wirksamkeit, die es gegenüber anderen Antihypotonica auszeichnet. Es hat inzwischen alle Hürden der geschilderten Prüfphasen genommen und soll in Kürze für die Therapie zur Verfügung stehen.

Ein weiteres Beispiel für die erfolgreiche Kombination von rein chemisch motivierter Strukturabwandlung und Random-Screening bieten die mesoionischen Thiadiazolium-Verbindungen vom Typ (9). Bis heute ist nur wenig über die pharmakologischen Aktivitäten mesoionischer Verbindungen bekannt, und unseres Wissens hat bisher nur ein Sydnor-Derivat, das Morsydomin (7)^[7], Eingang in die Therapie gefunden.



Unser Interesse galt den Fünfringen mit einem Schwefel- und zwei Stickstoffatomen, da wir im firmeneigenen Zugang zu den Schlüsselverbindungen (8) und in bekannten Cyclisierungsmethoden eine ausreichende Basis für die notwendigen Variationen sahen^[8].

Die einzige größere Hürde, die Strukturzuordnung, ließ sich durch Photoelektronenspektroskopie (ESCA-Technik)^[9] und ^{13}C -NMR-Spektroskopie überwinden. Das Ergebnis der pharmakologischen Prüfungen kann in folgende Kurzform gebracht werden: Die Verbindungen mit exocyclischem



R = Aryl; R' = Alkyl, Aryl; R'' = Alkyl, Aryl

Stickstoff (9c) oder Sauerstoff (9b) zeigten keine erwünschten Effekte, auch die Thiadiazolthione (10) blieben pharmakologisch stumm. Die Thiadiazoliumsulfide (9a) dagegen fielen wegen ihrer antikonvulsiven Eigenschaften auf. Eine systematische Abwandlung der beiden variablen Strukturelemente, d. h. der Aryl- und der Alkylgruppe, führte bald zu stark wirksamen Substanzen^[10]. Diese Befunde wecken berechnete Hoffnungen für die Entwicklung neuer Antiepileptica.

Es darf nicht übersehen werden, daß solche Wirkstoffe mit neuartiger Struktur zwar einerseits einen therapeutischen Fortschritt bedeuten, andererseits aber auch eine besonders sorgfältige biologische Bearbeitung voraussetzen, da keine Erfahrungswerte vorliegen^[11]. Dies gilt sowohl für die Wirkungsweise als auch für die nie vollständig auszuschließenden Nebenwirkungen. Die Nutzen-Risiko-Analyse muß hier also besonders sorgfältig bearbeitet werden.

5.2. Optimierung von Wirkstoffen

Besser kalkulierbare Erfolgchancen bietet die Anlehnung an bekannte Struktur-Wirkungs-Beziehungen. Dabei steht die Verbesserung bereits bekannter Wirkstoffqualitäten im Vordergrund. Der Vorwurf ist jedoch töricht, hier handele es sich um eine redundante, wenig nützliche Arbeit: So wenig wie die Tin-Lizzy von Henry Ford bereits die optimale Lösung eines Kraftfahrzeugs war, so wenig kann der Prototyp einer Wirkstoffklasse den Anspruch erheben, schon die beste therapeutische Lösung zu bieten. Neben der Optimierung der Wirkstoffqualität, d. h. dem Verstärken erwünschter und dem Unterdrücken unerwünschter Wirkungen, muß auch die bloße Verstärkung der bekannten Wirkprofile als Verbesserung akzeptiert werden^[12]. Die Begründung hierfür ist die geringere Belastung des Körpers mit einem Fremdstoff und damit die größere Wahrscheinlichkeit, daß auch bei seltenen individuellen Stoffwechselanomalien keine ernsthaften Nebenwirkungen auftreten.

5.2.1. Naturstoffe als Leitstrukturen

Bis heute sind Naturstoffe das wichtigste Vorbild für Arzneimittel (siehe Tabelle 1). Alkaloide und Herzglykoside gehören zu den Beispielen einer erfolgreichen Übertragung der Volksmedizin in die moderne Therapie. Besonders segens-

reich hat sich die Suche nach neuen Wirkstoffen aus Mikroorganismen erwiesen, die mit der systematischen Bearbeitung des Penicillins begann und bis heute immer neue Antibiotica für die Bekämpfung von Infektionskrankheiten, aber auch von Krebserkrankungen, erbringt. Die außergewöhnlichen Erfolge der Antibiotica bleiben ungeschmälert, auch wenn eine vorübergehende Gläubigkeit an den „Instant Success“ zunächst zu Fehlverhalten bei Patienten und Ärzten geführt hat. Durch den Schock der Resistenzerscheinungen entwickelte sich ein weitgehend differenziertes und effektvolles Therapieverhalten.

Tabelle 1. Einige Beispiele für Arzneimittel aus Naturstoffen.

Pflanzen		Tiere	
Chinin	Malaria	Steroide	Entzündung
Reserpin	hoher Blutdruck		Konzeption
	psychische Störungen	Peptidhormone	Wachstum
Digitalis	Herzschwäche		
Mikroorganismen		Meeresorganismen	
Penicillin	Infektionskrankheiten	Algen	?
Streptomycin		Quallen	
Daunomycin		Fische	
	Krebs	Korallen	Prostaglandine

Naturstoffe aus dem Organismus von Warmblütlern haben uns zunächst ein wesentlich besseres Verständnis der Regelmechanismen vermittelt, die mit dem normalen und dem krankhaften Verlauf physiologischer Prozesse verknüpft sind. Die Erkenntnis, daß Steroide als Sexualhormone sowie als Steuersubstanzen für Blutdruck und Entzündungsprozesse wirken, hat die Entwicklung von zahlreichen Heilmitteln, aber auch von Konzeptionsregulatoren („Pille“) ausgelöst. Derzeit stehen Prostaglandine und Peptidhormone im Mittelpunkt des Interesses.

Die intensive Suche nach neuen Leitstrukturen für Pharmawirkstoffe in Meeresorganismen ist noch im Gange. Bisher scheinen die spektakulären Erfolge zu fehlen; das ungewöhnliche Biotop mit hohen Halogenid-Konzentrationen – und in größerer Meerestiefe hohen Drücken – scheint vorwiegend zur Produktion hochhalogenierter Derivate von Verbindungen aus bekannten Naturstoffklassen anzuregen^[13]. Sicher bieten sich aber einige Toxine für die Entwicklung neuer pharmakologischer Modelle an; z. B. blockieren Tetrodotoxin (aus einigen Fischarten) und Saxitoxin (aus Dinoflagellaten) selektiv den Transport von Natrium-Ionen an Nervenmembranen und erlauben so das Studium der Na⁺-Kanäle. Anthopleurin-A, ein Peptid (53 Aminosäuren) aus Seeanemonen, erregte durch seinen Effekt auf die Kontraktionskraft des Herzmuskels vorerst wissenschaftliches Interesse^[14].

Der Anreicherung und Isolierung eines pharmakologisch interessanten Naturstoffes folgt in der Regel die Reindarstellung und Totalsynthese, die zum einen die unabhängige Versorgung mit standardisiertem Material gewährleistet, zum anderen aber auch in vielen Fällen Variationen ermöglicht. Da mangelnde Wirkungsstärke und vielerlei Nebenwirkungen gerade bei Naturstoffen oft die Therapie beeinträchtigen, schließt sich meist eine gründliche Abwandlung der Leitstruktur an. Ein typisches Beispiel sind die Morphinalkaloide, deren analgetische Wirkung durch die Nebenwirkungen auf das Atemzentrum und den Verdauungstrakt, vor allem aber durch die Suchtgefahr beeinträchtigt wird.

Zahlreiche Abwandlungen und auch Vereinfachungen des Morphingerüsts zeigten immer wieder, daß die Schmerzdämpfung anscheinend von der Teilstruktur einer Phenyl-

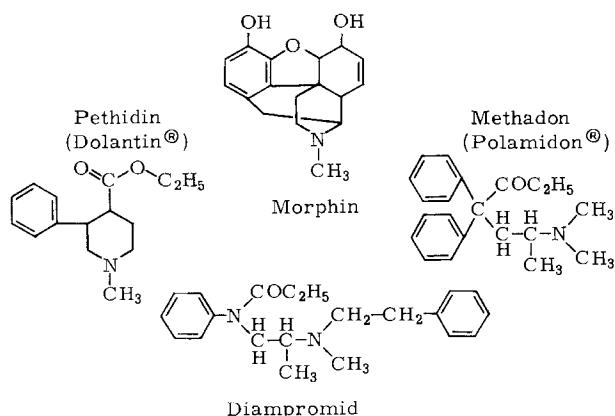


Abb. 4. Abwandlungen des Morphingerüsts unter Erhaltung der analgetischen Wirkung gelangen nur, wenn das Strukturelement Phenyl—C_{quart.}—C—C—NR₂ beibehalten wurde; allenfalls kann das quartäre C-Atom wie in Diampromid durch ein tertiäres N-Atom ersetzt werden.

gruppe abhängt, die über ein quartäres Kohlenstoffatom und eine Zweikohlenstoffbrücke an einen tertiären Aminstickstoff gebunden ist (Abb. 4)^[15]. Diese Spezifität ließ Rezeptoren vermuten^[16], für die jedoch bis in die jüngste Zeit kein natürlicher Mediator bekannt war.

5.2.2. Neue Signalstoffe als Leitsubstanzen: Peptide

Die Suche nach den eben erwähnten Mediatoren brachte 1975^[17] den überraschenden Befund, daß Substanzen aus einer völlig anderen Verbindungsklasse, nämlich kleine Peptide, die Aufgabe der körpereigenen Schmerzlinderung übernehmen. Die beiden Pentapeptide Methionin-Enkephalin (11a) und Leucin-Enkephalin (11b) enthalten nun jeweils einen endständigen Tyrosin-Rest, der sehr gut dem auffallenden Strukturelement der Morphine entspricht, das anscheinend die Rezeptoraffinität beider Strukturklassen bewirkt (Abb. 5).

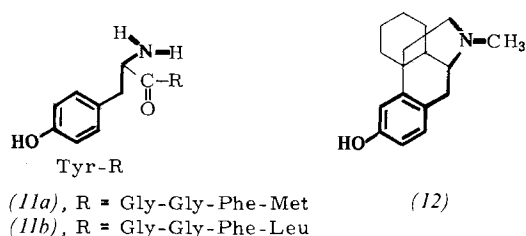


Abb. 5. Der Vergleich der Enkephaline (11) mit dem Morphin-Derivat Levorphanol (12) läßt gemeinsame Strukturelemente erkennen.

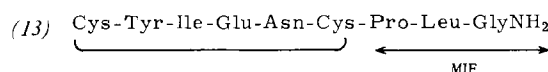
Im vergangenen Jahrzehnt wurden neben den Enkephalinen weitere Peptide bekannt, die aus nur wenigen Aminosäuren aufgebaut sind und trotzdem wichtige und sehr unterschiedliche Lebensprozesse steuern. Dabei zeichnen sich einige Gemeinsamkeiten ab: Mehrere aktive Peptide können bei Bedarf aus größeren „Vorratspeptiden“ enzymatisch freigesetzt werden. Es finden sich dann ähnliche Teilsequenzen in unterschiedlichen Mediatoren^[18] (Tabelle 2).

Tabelle 2. Die aus 91 Aminosäuren bestehende Kette des β -Lipotropins enthält die Sequenzen mehrerer Peptidmediatoren, deren Anfangs- und Endpunkte durch die üblichen Aminosäuresymbole angegeben sind.

Peptid	Aminosäuresequenz
β -Lipotropin	1 37 47 58 61 65 76 77 79 91 NH ₂ -Glu-Ala-Met-Asp-Tyr—Met—Thr-Leu-Lys—Glu-OH
Methionin-Enkephalin	61-65
α -Endorphin	61-76
γ -Endorphin	61-77
δ -Endorphin	61-79
β -Endorphin	61-91
β -MSH [a]	37-58
ACTH (4-10) [b]	47-53

[a] Melanocytin stimulierendes Hormon (Melanotropin). [b] Teilsequenz (Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly) des Adrenocorticotropen Hormons. Neuere Untersuchungen weisen auf ein noch größeres Peptid („Big ACTH“) als gemeinsamen Vorläufer von ACTH und β -Lipotropin hin [19].

Ein weiteres Beispiel: Der Gegenspieler von MSH, der inhibierende Faktor MIF, ist Bestandteil der Oxytocin-Struktur und wird daraus durch ein Enzym abgespalten^[20]. Oxytocin (13) wirkt auf Uterus und Milchdrüsen, MIF auf die Pigmentbildung und interessanterweise auch gegen den Dopamin-Mangel bei Parkinsonismus.



Für die therapeutische Praxis erweisen sich manche Eigenschaften dieser Naturstoffe als Nachteil: Die Signalwirkung wird häufig durch kurzfristigen Auf- und raschen Abbau lokaler Konzentrationen des Mediators gesteuert. Die natürliche Halbwertszeit vieler Signalstoffe ist daher nur sehr kurz. Meist werden sie auch leicht durch die Enzyme des Verdauungstraktes abgebaut und scheiden damit für eine orale Anwendung aus. Überraschend finden sich Rezeptoren für denselben Mediatorstoff oft in mehreren Organen^[21] und steuern auch unterschiedliche physiologische Vorgänge. Man könnte spekulieren, daß hier evolutionäre Entwicklungsstufen möglichst vielseitig genutzt werden. Die Spezifität der Signale wird in diesen Fällen durch den lokalen Aufbau des Signalstoffes gewährleistet.

Für den synthetisch arbeitenden Chemiker ergeben sich hier eine Herausforderung und eine Chance. Durch Modifizierung der natürlichen Strukturen kann er versuchen, den raschen Abbau durch die Körperenzyme zu verzögern und damit die therapeutisch notwendigen Halbwertszeiten zu erreichen. Zugleich ist es denkbar, daß dadurch die Strukturabwandlung der Transport zu nur einem der mit gleichartigen Rezeptoren besetzten Zielorgane erreicht werden kann oder eine bevorzugte Bindung an einen der Rezeptoren durch dessen unterschiedliche Feinstruktur sichergestellt wird. Beispielsweise werden Morphin-Derivate von den Opiat-Rezeptoren im Zentralnervensystem (μ -Rezeptoren) stärker als von den Opiat-Rezeptoren im Darm (δ -Rezeptoren) gebunden, die größere Affinität zu Enkephalinen zeigen. Mit län-

gerer Lebensdauer und stärkerer Bindung an den Rezeptor ist auch eine bessere Wirkungsstärke zu erreichen^[1].

Als Beispiel für eine erfolgreiche synthetische Bearbeitung können wir wieder die Enkephaline heranziehen. Sie zeigen alle Wirkungen, die man für einen Mediator des Opiat-Rezeptors erwarten muß: Sie sind analgetisch und verhalten sich in der Rezeptorbindung antagonistisch zu den Narkotika der Morphinreihe, sie beeinflussen wie diese das Verhalten und bergen damit auch die Gefahr der Suchterregung. Interessanterweise werden Enkephaline anscheinend bei der Akupunktur freigesetzt, was die anästhesierende Wirkung dieser sehr alten chinesischen Technik erklären könnte. Das Pentapeptid Methionin-Enkephalin wurde nun systematisch abgewandelt^[22], (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3. Die chemische Variation des Enkephalingerüsts stabilisiert gegen enzymatischen Abbau und verstärkt die Wirkung.

Struktur	Analgetische Wirkung [a]
Morphin	
Tyr — Gly — Gly — Phe — Met	33
Tyr — D-Ala — Gly — Phe — Met	1
Tyr — D-Ala — Gly — Phe — Met — ol	100
Tyr — D-Ala — Gly — Phe — Met — (ol) - ol	1600
Tyr — D-Ala — Gly — MePhe — Met — (ol) - ol	9600
(14)	
<chem>OC1=CC=C(C=C1)CC(N)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)N[C@@H](CS(=O)C)C(=O)O</chem>	
(14)	

[a] Die Substanz wird bei der Maus direkt in eine bestimmte Region des Gehirns appliziert.

Die Einführung von D-Alanin anstelle eines Glycins brachte bereits eine 100fache Wirkungssteigerung. Auch die Reduktion des C-terminalen Methionins zum Alkohol und die Oxidation des Thioethers zum Sulfoxid steigerten die Aktivität jeweils um eine Größenordnung. Schließlich wurde noch eine Peptidbindung durch N-Methylierung des Phenylalanins für den enzymatischen Abbau geblockt. Alle Veränderungen zusammen ergaben Verbindung (14) (Substanz 33-824 der Sandoz Ltd.) mit einer um den Faktor 10^4 größeren analgetischen Wirkung als Methionin-Enkephalin. Angesichts der Fortschritte der Peptidsynthese animieren solche Erfolge zu einer intensiven Bearbeitung auch anderer Peptidmediatoren.

Auch für die Regulation des Blutdrucks spielen Peptide nach neuen Erkenntnissen^[23] eine wichtige Rolle. So wird das Protein Angiotensinogen, ein Globulin, vom Enzym Renin zum Decapeptid Angiotensin I abgebaut. Dieses wird durch das „Converting Enzyme“, welches das C-terminale Dipeptid Histidylleucin abspalzt, zu Angiotensin II akti-

viert^[24]. Durch Verengung von Blutgefäßen steigert dieses Octapeptid den Blutdruck (Abb. 6).

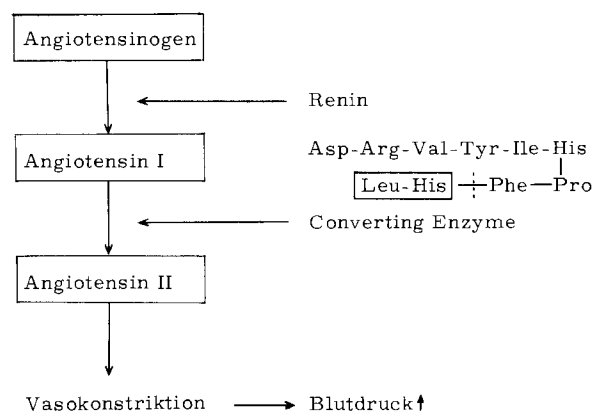


Abb. 6. Das Renin-Angiotensin-System der Blutdruckregulation bietet mehrere Möglichkeiten für den therapeutischen Eingriff. Neben Antagonisten der Angiotensine zeigen vor allem Enzyminhibitoren klinisch verwertbare Wirkungen.

Eine Forschungsgruppe bei Squibb konnte aus Schlangengift das Pentapeptid Pyr-Lys-Trp-Ala-Pro isolieren^[25], das dieses Converting Enzyme inhibiert und durch Unterbindung der Vasokonstriktion den Blutdruck senkt. Die Synthese von Abwandlungsprodukten des Angiotensins hatte ebenfalls die Blockade des aktivierenden Enzyms zum Ziel. Durch systematische Vereinfachung erhielt man schließlich N-(3-Mercapto-2-methylpropionyl)-L-prolin (15) (SQ 14225) (Abb. 7). Wie systematische Variationen auch der

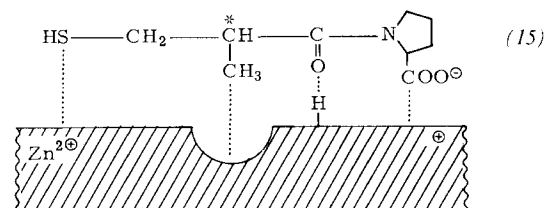


Abb. 7. Modelle der Rezeptor-Substrat-Wechselwirkungen dienen als Leitlinie für die Entwicklung einfacher Moleküle wie (15) (SQ 14225) als Inhibitoren für das Angiotensin-Converting-Enzyme (schraffiert angedeutet).

Stereochemie zeigten^[26], enthält das synthetische Produkt (15) anscheinend ausreichende Strukturmerkmale, um sich an das Zentrum des Converting Enzyms zu binden. Dabei spielt neben lipophilen und ionischen Wechselwirkungen sowie Wasserstoffbrücken die Bindung der Mercaptogruppe an das Zinkatom des Enzyms eine besondere Rolle. Das Prolin-Derivat (15) ist am Menschen auch oral wirksam und befindet sich unter dem Namen Captopril® in aussichtsreicher klinischer Prüfung^[27].

In jüngster Zeit mehren sich pharmakologische und medizinische Befunde, welche die blutdrucksenkende Wirkung der Inhibitoren des Angiotensin-Converting-Enzyms vor allem auf eine Beeinflussung des Bradykininspiegels zurückführen^[28]. Bradykinin ist ebenfalls ein Peptid aus wenigen Aminosäuren und ein natürlicher Mediator. Außerdem scheinen bestimmte Prostaglandine bei der beobachteten Blutdrucksenkung durch (15) beteiligt zu sein^[29]. Möglicherweise bewahrheitet sich hier wieder einmal, daß wissenschaftliche Hypothesen auch dann zu einem Erfolg führen können, wenn sie nur teilweise richtig sind, aber zu neuartigen Experimenten anregen.

[*] Das Konzept der Rezeptordifferenzierung erwies sich in den vergangenen Jahren als außerordentlich fruchtbar. So wurden Medikamente entwickelt, die an den unterschiedlichen α - und β -Rezeptoren des Adrenalins und Noradrenalins angreifen (z. B. β -Blocker in der Herz-Kreislauf-Therapie). Die Suche nach Substanzen, welche selektiv die H_2 -Rezeptoren des Histamins blockieren, führte nach anfänglichen Rückschlägen jetzt zu einem der besonders erfolgreichen Präparate (Tagamet® SKF).

Ein wichtiges Kapitel der Forschung über Peptidmediatoren sind die Arbeiten an den Release-Faktoren. Diese Faktoren werden in einer bestimmten Region des Zwischenhirns, dem Hypothalamus gebildet und gelangen auf Leitbahnen zur Hypophyse (Hirnanhangdrüse), wo sie entweder als Auslöser oder Inhibitoren der Produktion von Hypophysenvorläufer-(HVL-)Hormonen dienen (siehe Abb. 8).

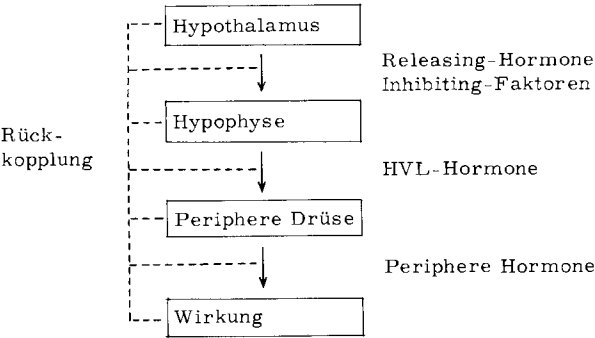


Abb. 8. Hypothalamus-Peptide und Hypophysenhormone wirken im hormonellen Regelsystem als Signalkaskade zusammen.

Die Signalkaskade geht von der Hypophyse weiter zu peripheren Drüsen, deren Hormone schließlich zur Steuerung der physiologischen Prozesse dienen. Die Hypothalamusstoffe zeichnen sich durch ihre relativ einfache chemische Struktur aus.

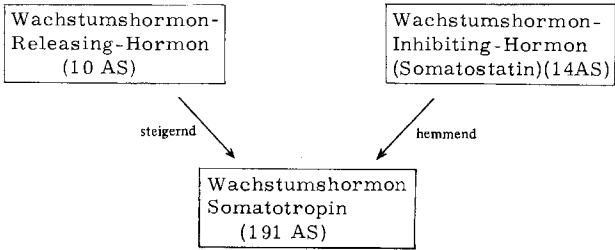
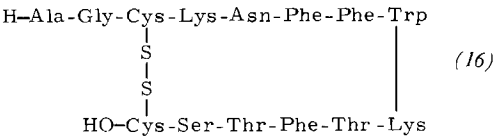


Abb. 9. Die Ausschüttung von Hypophysenhormonen wird durch Release- und Inhibierungsfaktoren gesteuert; Beispiel: Wachstumshormon (AS = Aminosäure).

Das Wachstumshormon mit seinen 191. Aminosäuren^[30] wird unter dem Einfluß des Decapeptids Wachstumshormon-Releasing-Hormon^[31] vermehrt gebildet; dessen Gegenspieler, das Somatostatin (16)^[32], besteht aus 14 Aminosäuren. Das Wachstumshormon selbst kann neuerdings entweder durch vielstufige und schwierige Totalsynthese^[33] oder durch Genmanipulation auf biotechnologischem Wege^[34] gewonnen werden. Seine Regelsubstanzen bieten jedoch therapeutisch und wirtschaftlich interessante Alternativen.



Somatostatin (16) ist wieder ein instruktives Beispiel für den Stand der Chemie und Biologie der Peptidhormone. Das cyclische Disulfid (16) kommt in zwei völlig verschiedenen Organen vor: im Hirn und im Pankreas. Es hemmt neben der Ausschüttung des Wachstumshormons, die wir schon ken-

nengelernt haben, auch die Sekretion des Insulins und seines Gegenspielers Glucagon und hat somit beim Zuckerstoffwechsel eine wichtige Funktion^[35]. Überdies hemmt es die Magensaftsekretion. Diese Fülle an biologischen Wirkungen schränkt die Anwendung des Naturstoffes erfahrungsgemäß ein^[36]. In der Tat wurden in den bisherigen Prüfungen auch nicht vernachlässigbare Nebenwirkungen beobachtet.

Als erstes publiziertes Beispiel für die Produktion eines menschlichen Hormons durch einen Mikroorganismus leitete Somatostatin (16)^[37] eine neue Phase der Gentechnologie ein. Hier war es offenbar erstmals gelungen, ein synthetisiertes menschliches Gen in das Genom von *Escherichia coli*-Bakterien zu inkorporieren und durch einen geeigneten Operator auch zu exprimieren. Auch die Totalsynthese^[38] des natürlichen Somatostatins bereitet keine grundsätzlichen Schwierigkeiten. Von größerer praktischer Bedeutung dürfte jedoch die synthetische Abwandlung des Somatostatins sein, die intensiv durchgeführt wird und oral wirksame Verbindungen mit hoher Spezifität zum Ziel hat^[39].

Tabelle 4. Peptide stark unterschiedlicher Größe und Struktur nehmen Hormon- oder Mediatorfunktionen in zahlreichen Organen wahr.

	Peptide	Anzahl Aminosäuren
	Hypothalamus Releasing Hormone	
für Luteinisierungshormon	LRH	10
für Follikelstimulierendes Hormon	FRH	10
für Thyreotropin	TRH	3
für Wachstumshormon	GRH	10
	Pankreas-Hormone	
	Insulin	51
	Glucagon	29
	(Somatostatin)	(14)
	Hypophysenhormone	
Adrenocorticotropes Hormon	ACTH	39
Melanocytenstimulierendes Hormon	MSH	13
	Oxytocin	9
	Vasopressin	9
	Endorphine	>5
	Enkephaline	5
	Gewebshormone	
	Bradykinin	9
	Angiotensin II	8
	Gastrin	17
	Secretin	27
	„Immun-Hormone“	
	Factor Thymique Serique	9
	Thymosin α ₁	28
	Thymopoietin II	49
	Fragment (32-36)	5

Tabelle 4 zeigt eine Auswahl der zahlreichen Peptidhormone mit sehr unterschiedlichen Strukturen und Molekülgrößen. Diese Peptide werden heute in vielen Laboratorien bearbeitet. Neben den Hypothalamusfaktoren, den Pankreashormonen, den Hormonen der Hypophyse und den Enkephalinen und Endorphinen sind es in jüngster Zeit vor allem die Gewebshormone und die an den Immunprozessen beteiligten Peptide, die im Vordergrund des Interesses stehen. Gerade dieses letzte Gebiet weist noch einige große Fragezeichen auf; mit hoher Wahrscheinlichkeit sind aber Peptide zur Steuerung der Immunkompetenz nötig. Die Vielzahl der an der Abwehr gegen Fremdstoffe beteiligten Zellen erfordert jedenfalls noch erhebliche Anstrengungen,

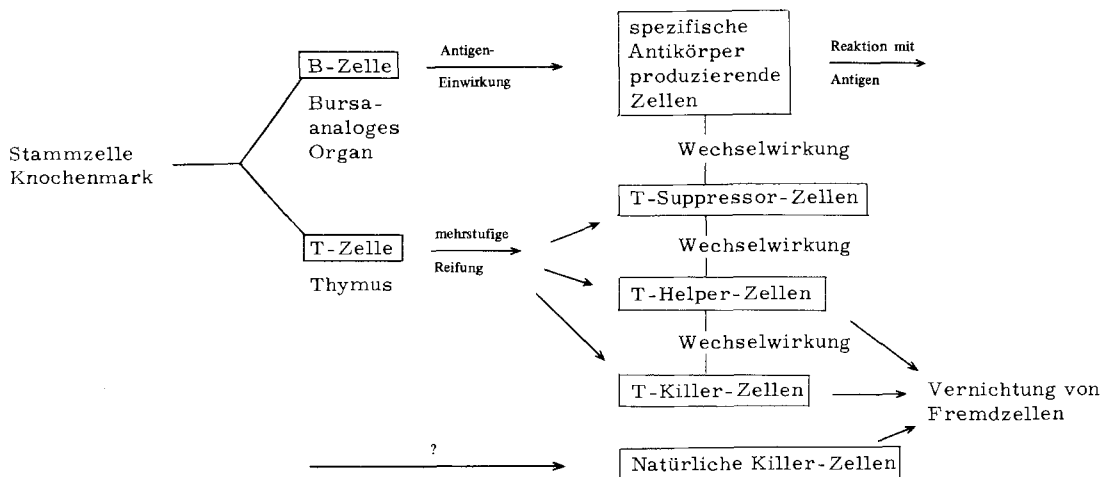


Abb. 10. Die Ausreifung differenzierter immunkompetenter Zellen und ihre Wechselwirkung ist kompliziert und noch nicht völlig aufgeklärt. Das Schema ist stark vereinfacht.

bevor die Stimulierung von z. B. Killer- und Helfer-Zellen für die Routinetherapie genutzt werden kann (Abb. 10).

Ein besonders interessantes Anwendungsgebiet wären naturgemäß Krebserkrankungen und auch Autoimmundefekte, die bei der Polyarthritis und bei selteneren, aber oft lebensbedrohlichen Krankheiten eine Rolle spielen.

6. Molekularbiologische Modelle für die Wirkstoffentwicklung: Prostaglandine

Ungewöhnlich intensive Forschungsarbeiten schlossen sich der Erkenntnis an, daß Prostaglandine beinahe ubiquitär im Warmblüterorganismus entstehen können und an zahlreichen normalen und pathologisch-physiologischen Vorgängen beteiligt sind. Durch die Beiträge zahlreicher Arbeitskreise^[40] wurden Einblicke in Entstehung, Wirkung und Abbau dieser kurzlebigen Substanzen gewonnen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5. Prostaglandinwirkungen

auslösend:	Entzündung, Schmerz
regelnd:	Neurotransmission im vegetativen peripheren Nervensystem, Körpertemperatur, Geburtsvorgang, Magensaftsekretion, Bronchialweite, Funktion der Blutplättchen, Mikrozirkulation

Danach entstehen aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit 20 Kohlenstoffatomen, vor allem der Arachidonsäure (Abb. 11), durch enzymatische Peroxidation die cyclischen Peroxide PGG_2 und PGH_2 ^[41], die selbst physiologisch wirksam sein können, aber rasch in die primären Prostaglandine der E-, F-, B-, A- und D-Reihe umgewandelt werden^[42].

Da so wichtige Indikationsgebiete wie die Blutdruckregulation oder Entzündungs- und Schmerzprozesse wesentlich von Prostaglandinen beeinflusst werden, begann bald eine intensive synthetische Bearbeitung. Es gelang nicht nur, in brillanten Synthesen die natürlichen Prostaglandine mit ihrer komplizierten Stereochemie aufzubauen^[43], sondern auch durch gezielte Abwandlung den metabolischen Abbau (Abb. 12) zu hemmen und die Wirkungsspezifität zu verbessern.

Trotzdem erwiesen sich die weite Verbreitung der Prostaglandine und die Vielzahl ihrer Wirkungen bis heute als ein großer Nachteil für die therapeutische Anwendung.

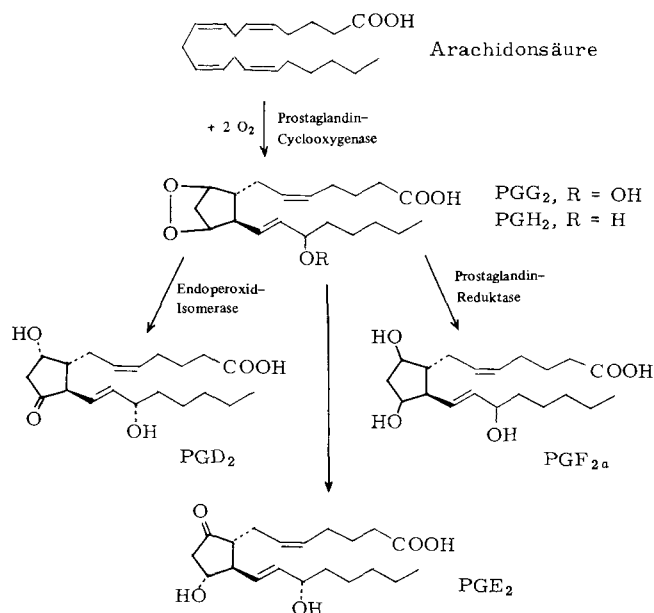


Abb. 11. Die primären Prostaglandine PGD_2 , PGE_2 und PGF_{2a} entstehen biogenetisch über die „Arachidonsäure-Kaskade“. Sie werden nicht gespeichert, sondern stets neu synthetisiert und erreichen Plasma- oder Gewebekonzentrationen im Bereich ng/ml.

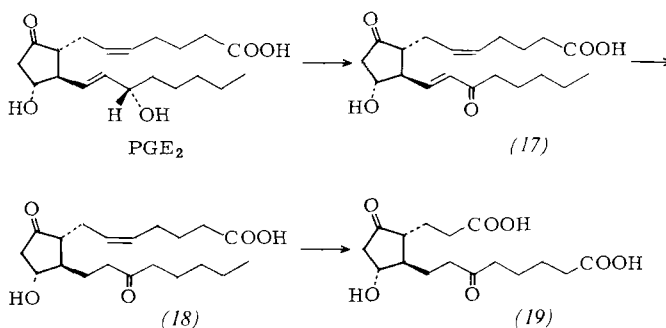


Abb. 12. Der menschliche Organismus baut Prostaglandine wie PGE_2 durch Oxidation mit 15-Hydroxy-prostaglandin-Dehydrogenase zu (17) (und Reduktion der Doppelbindung an C-13 zu (18)) ab. Bereits die 15-Oxoverbindungen (18) sind praktisch unwirksam. Die Halbwertszeiten liegen zwischen einigen s und wenigen min. Sterische Hinderung, z. B. durch benachbarte Methylgruppen, vermag diesen Prozeß merklich zu verzögern. β - und ω -Oxidation wandeln (18) in (19) um, den Hauptmetaboliten im Harn.

In einer Phase beginnender Resignation wurde neue Hoffnung durch die Beobachtung erweckt, daß in der Arachidonsäure-Kaskade aus den cyclischen Peroxiden sehr kurzlebige Folgeprodukte entstehen, die anscheinend an der Regulation des Blutdrucks und der Thrombocytenaggregation maßgeblich beteiligt sind. Das sehr kurzlebige Prostacyclin^[44] entsteht dabei vor allem in der innersten Endothelschicht von Arterien und wirkt dort gefäßerweiternd und damit blutdrucksenkend (Abb. 13). Da es zugleich Thrombocyten (Blutplättchen) an der Adhäsion an den Gefäßen und an der Aggregation untereinander hindert, gewährleistet Prostacyclin unter normalen physiologischen Umständen einen ungestörten Blutfluß. Als Gegenspieler entsteht aus den gleichen Vorläufern in den Blutplättchen das Thromboxan A₂^[45], das die Gefäße zur Kontraktion und die Thrombocyten zur Aggregation veranlaßt. Die Bedeutung dieses Verhaltens wird bei Gefäßverletzungen verständlich. Am Ort der Läsion tritt das Blut ins umliegende Gewebe aus, dabei treffen die Blutplättchen auf die Strukturen der tieferen Gewebsschichten, z. B. Collagen, die sie zur Aggregation anregen.

Da der Gegenspieler Prostacyclin durch Zerstörung der Endothelschicht lokal nicht wirksam werden kann, überwiegt die Wirkung des Thromboxans; das Gefäß kontrahiert, und gleichzeitig aggregieren die Blutplättchen. Beide Effekte ermöglichen einen Verschuß der Gefäßläsion. Unter dem schützenden Thrombus vermag die Gefäßwand zu regenerieren.

Die Balance zwischen Prostacyclin und Thromboxan A₂ scheint bei einigen schwerwiegenden Erkrankungen gestört zu sein. So werden erhöhte Aggregationsneigungen bei arteriellen Verschußkrankheiten sowie im Gefolge oder sogar als Ursache von Arteriosklerose oder Infarkten beobachtet^[46]. Weit verbreitete Risikofaktoren, wie Rauchen, Streß, Übergewicht, hoher Blutdruck und Diabetes, machen Erkrankungen dieser Art zu häufigen Ursachen von Invalidität und Tod.

Ähnlich wie bei den Prostaglandinen der E- und F-Reihe ist eine intensive Suche nach Strukturanaloga im Gange, die vor allem als Antagonisten des Prostacyclins mit längerer Wirkungsdauer oder aber als Antagonisten des Thrombo-

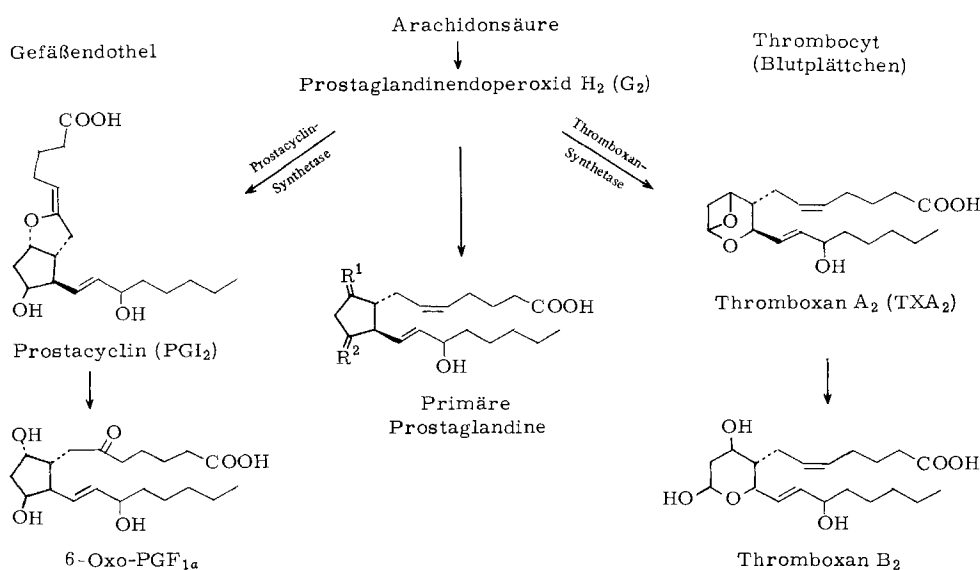
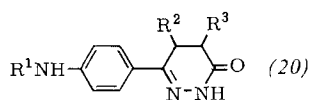


Abb. 13. In der Arachidonsäure-Kaskade werden die Gegenspieler Prostacyclin und Thromboxan A₂ an unterschiedlichen Orten gebildet und nach kurzen Halbwertszeiten zu unwirksamen Folgeprodukten metabolisiert.



xans verwendet werden sollen^[47]. Nach ersten klinischen Befunden^[48] kann durch Prostacyclin-Infusion eine Besserung von thrombotischen Verschußkrankheiten erzielt werden.

Tabelle 6. Dihydropyridazinone (20) hemmen die Thrombocytenaggregation und senken den Blutdruck. EC 50% = effiziente Konzentration, die 50% des meßbaren Effektes auslöst; ED 20% = effiziente Dosis, die 20% des meßbaren Effektes auslöst.

R ¹	R ²	R ³	Hemmung der Thrombocytenaggregation [a]			Blutdrucksenkung [b]	
			Collagen		ADP		
			EC 50% [mg/ml]	R.W.	EC 50% [mg/ml]	ED 20% [mg/kg]	R.W.
H	H	H	14.75	33	46.44	0.180	1.89
CH ₃ CO	H	H	1.09	453	1.00	0.197	1.73
C ₂ H ₅ CO	H	H	0.74	667	0.64	0.060	5.67
CH ₃ CO	H	CH ₃	6.31	11	46.40	15	0.02
CH ₃ CHClCO	CH ₃	H	0.031	15 900	0.099	0.0079	43.0
Acetylsalicylsäure			494	1.00	—	—	—
Dihydralazin			149	3.32	310	0.34	1.00

[a] Human-Thrombocyten, in vitro, R. W. = relative Wirksamkeit, Acetylsalicylsäure = 1. [b] Ratten, Urethannarkose, intraperitoneale Applikation, R. W. = relative Wirksamkeit, Dihydralazin = 1.

Interessanterweise zeigen nun Produkte aus einer völlig anderen Strukturklasse analoge Wirkung: Substituierte 6-Aryl-4,5-dihydro-3(2*H*)-pyridazinone, vor allem *p*-Aminophenyl- und *p*-Acylaminophenyl-Derivate vom Typ (20) fielen zunächst wegen ihrer guten blutdrucksenkenden Wirkung auf (Tabelle 6).

Systematische Abwandlung der chemischen Struktur und zugleich vertiefte biologische Prüfung ermöglichten nicht nur eine deutliche Steigerung dieser blutdrucksenkenden Wirkung (durch Erweiterung peripherer Gefäße), sondern führten auch zu hervorragenden Hemmwirkungen auf die Thrombocytenaggregation. Acetylsalicylsäure, die wegen ihrer Inhibierung der Prostaglandin-Endoperoxidsynthese ebenfalls zur Thrombocytenaggregation therapeutisch angewendet wird, konnte um mehr als vier Zehnerpotenzen übertroffen werden.

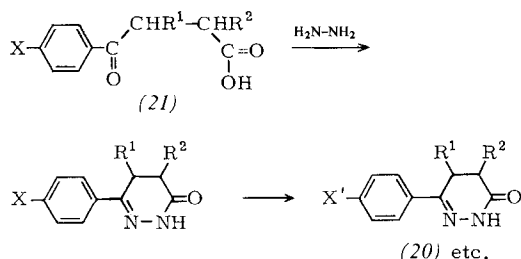


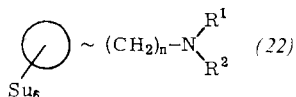
Abb. 14. Zahlreiche biologisch aktive substituierte 6-Aryl-dihydropyridazine, z.B. vom Typ (20), sind durch Cyclisierung von γ -Oxocarbonsäuren (21) mit Hydrazin und Abwandlung des aromatischen Substituenten zugänglich.

Die ausgearbeiteten Synthesewege für (20) und ähnliche Verbindungen (Abb. 14) sind sehr flexibel und ermöglichen auch die Suche nach Verbindungen, bei denen entweder die Hemmung der Thrombocytenaggregation oder die Blutdrucksenkung überwiegt^[49].

Bei diesen Arbeiten können in-vitro-Prüfmodelle an isolierten Thrombocyten^[50] und den in der Arachidonsäure-Kaskade (Abb. 11 und 13) beteiligten Enzymen^[45,51] für die Auswahl geeigneter Substanzen mit Vorteil genutzt werden.

7. Struktur-Wirkungs-Beziehungen in der Syntheseplanung

Auch am Beispiel der Verbindungen (20) wurde deutlich, daß sich der Auffindung einer neuen Leitstruktur in der Regel die Phase der Wirkungsoptimierung anschließt. Die präparativen Methoden setzen dabei kaum mehr Grenzen, dagegen zwingen wirtschaftliche Überlegungen zu einem möglichst rationellen Vorgehen. Ein Rechenbeispiel soll dies verdeutlichen: Die konsequente Variation eines Ringsystems (22), für dessen 6 Positionen 50 verschiedene Substituenten (Su) verwendet werden sollen und das über eine Methylkette variabler Länge (n) an ein Dialkylamin gebunden ist,



würde bei n zwischen 1 und 10 und bei 30 verschiedenen Alkylsubstituenten des Amins bereits zu $50^6 \times 10 \times 30^2 = 140625 \times 10^9$ chemischen Individuen führen. Da mehrere tausend Mark für die Synthese und ein mindestens gleich

großer Betrag für die biologische Prüfung der ersten Stufe angesetzt werden müssen, ist ein solches Vorgehen selbst bei einer relativ einfachen Struktur unmöglich. Daher fehlt es nicht an Versuchen, durch Orientierungshilfen die Zahl der zu prüfenden Substanzen einzuschränken. Seit einigen Jahren werden die unterschiedlichsten Methoden^[52] für die Ausarbeitung quantitativer Struktur-Wirkungs-Beziehungen herangezogen^[*].

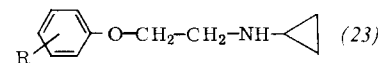
Bis heute bewährt sich am besten das relativ einfache Hansch-Modell mit seinen Varianten^[53]. Es geht von der plausiblen Überlegung aus, daß Wirkstoffe schon auf dem Weg zum Rezeptor immer wieder lipophile Membranen und hydrophile Zonen (z. B. Plasma) passieren müssen und daß auch die Bindung am Rezeptor von hydrophoben Wechselwirkungen mitbestimmt wird.

Die biologische Wirkung wird daher im Hansch-Modell vor allem mit dem Verteilungskoeffizienten P (zwischen H₂O und Octanol) oder dem ihm verwandten Faktor π korreliert.

$$\lg \frac{1}{BR} = k + a \lg P + b (\lg P)^2 + c \sigma + d E_s$$

BR = Biologische Aktivität (ED₅₀ molar), k, a, b, c, d = Konstanten, P = Verteilungskoeffizient H₂O/Octanol, σ = Hammett-Konstante (elektronischer Faktor), E_s = Taft-Parameter (sterischer Faktor)

Als zusätzliche Größen werden die Hammett-Konstante als elektronischer Faktor und der Taft-Parameter als sterischer Faktor einbezogen. Bei verhältnismäßig geringen Strukturvariationen ermöglicht die Hansch-Gleichung schon mit wenigen geprüften Individuen unter Umständen gute Voraussagen. Ein Paradebeispiel sind die Inhibitoren der Monoamin-Oxidase aus der Substanzklasse der *N*-(Phenoxyethyl)cyclopropylamine (23)^[**] (Abb. 15).



Gefundene Gleichung:

$$\lg 1/c = 0.154 \pi + 0.674 E_s + 1.716 \sigma + 4.226$$

$$r = 0.942, n = 16$$

Voraussagen:

R	ber.	beob.
4-N=NC ₆ H ₅	7.28	7.56
4-NH ₂	4.57	4.40

Abb. 15. Innerhalb enger Strukturklassen gelingen mit der Hansch-Gleichung und ihren Varianten vor allem bei spezifischen in-vitro-Modellen gute Voraussagen. c = Konzentration der Testsubstanz, die das Enzym Monoamin-Oxidase zu 50% hemmt. r = Vertrauensfaktor, n = Zahl der berücksichtigten Substanzen.

Bei der Planung von Substanzkollektiven für ein Prüfmodell wird man sich daher zum Beispiel des Craig-Diagramms bedienen. Es ordnet die funktionellen Gruppen nach ihren Beiträgen zum Verteilungskoeffizienten P ($\cong \pi$) und zum σ -Wert in vier Quadranten ein, die durch die Achsen π und σ gebildet werden (Abb. 16).

[*] Hansch-, Free-Wilson-, Diskriminanz-, Cluster-Analyse, Pattern recognition, Drug receptor mapping; quantenchemische Berechnungen.

[**] Diese Enzyme bauen Catecholamine, z. B. Adrenalin, ab. Hemmer der Monoamin-Oxidase werden als Antidepressiva klinisch genutzt.

Man wählt aus jedem Quadranten zunächst einige wenige Substituenten aus und prüft, wo die besten Wirkungen auftreten. Die weitere synthetische Bearbeitung empfiehlt sich

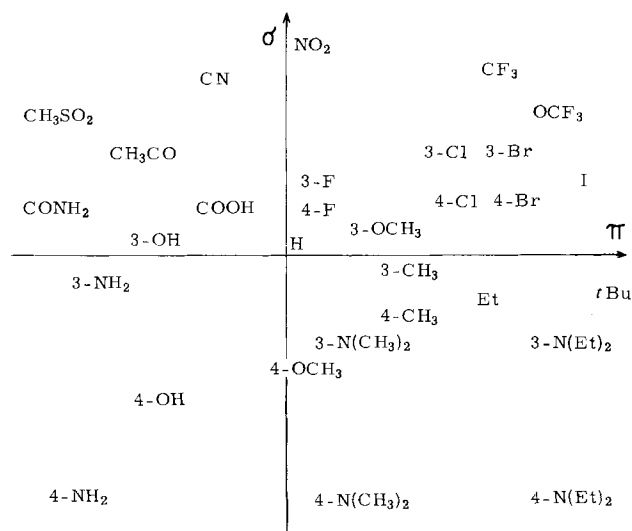


Abb. 16. Das Craig-Diagramm [54] ermöglicht bei Variation der funktionellen Gruppen an aromatischen Substrukturen von Wirkstoffen die systematische Suche nach den wirkungssteigernden Parametern (siehe Text).

dann im Umfeld dieser Funktionen. Auch das Topliss-Schema^[55] erleichtert den Auswahlprozeß durch ähnliche Überlegungen. Bei aromatischen Strukturen wählt man zunächst die Verbindung mit unsubstituiertem Benzolring und die 4-Chlorverbindung aus. Wenn die 4-Chlorverbindung stärker wirksam ist als die Stammverbindung, kann dies entweder an der größeren Lipophilie oder an der Elektronenverarmung im Benzolring liegen. Steigt die Wirkung in der 3,4-Dichlorverbindung weiter an, so ist dies ein Indiz für die Annahme, daß die Lipophilie stärker zur Wirkung beiträgt. Der logische Weg führt dann zur Dibromverbindung oder dem Iodderivat. Ist die 3,4-Dichlor- weniger wirksam als die 4-Chlorverbindung, so kann man mit der 4-Nitroverbindung überprüfen, ob der Einfluß des σ -Wertes dominiert. Ähnliche Überlegungen werden für den Fall angestellt, daß die 4-Chlorsubstitution schon zu einem Wirkungsabfall führt oder eine Äquieffizienz beobachtet wird. Die Bedeutung quantitativer Struktur-Wirkungs-Modelle, z. B. der Hansch-Gleichung, liegt sicherlich zuallererst in einer begründeten Prioritätssetzung für die Synthese und dann in der Absicherung, daß im Bereich des erwarteten Wirkungsmaximums alle sinnvollen Verbindungen hergestellt wurden.

Eine weitere Verbesserung setzt an diesem Punkt konsequenterweise eine tiefgreifende Strukturabwandlung voraus, durch die man dann aber auch den Gültigkeitsbereich der Gleichung für die soeben optimierte Substanzklasse verläßt.

Für die rationale Entwicklung neuer Wirkstoffe läßt sich also etwa folgende Strategie formulieren:

- 1) ein klares Ziel definieren,
- 2) eine Leitsubstanz auf der Basis biochemischer Überlegungen suchen,
- 3) ein kooperatives, multidisziplinäres Team zusammenstellen,
- 4) relevante biologische Tests verwenden,
- 5) weitere Leitsubstanzen durch sorgfältig geplante Variation erarbeiten,

- 6) die Signifikanz der Ergebnisse überprüfen und möglichst in allen Reihen Hansch-Analyse, Topliss-Schema oder Free-Wilson-Analyse zur Optimierung verwenden,
- 7) die Ergebnisse der Struktur-Wirkungs-Analyse mit den Vorstellungen über die molekulare Wirkungsweise abgleichen und Rückschlüsse für weitere chemische Variationen daraus ziehen.

Die Anwendung dieser Prinzipien kann zwar den Erfolg nicht garantieren, aber zumindest die Chance verbessern und die Abhängigkeit vom reinen Zufall in der Arzneimittelforschung reduzieren.

8. Ausblick

Bis vor kurzem war auch in der organischen Chemie nur sehr wenig über das Wechselspiel zweier Moleküle bei gegenseitiger Annäherung bekannt und darüber, wie Lösungsmittel oder andere Bestandteile des Mediums im Detail auf den Reaktionsverlauf einwirken. Grenzoritalbetrachtungen und das Studium von Nahordnungen im Reaktionskomplex sowie Membran- und Grenzflächenmodelle brachten aber deutliche Fortschritte. Die gegenseitige Beeinflussung eines Wirkstoffmoleküls und seines Rezeptors ist wegen der meist flexiblen Strukturen von Biopolymeren und des komplizierten Reaktionsmediums, bei dem intra- und extrazelluläre Flüssigkeiten berücksichtigt werden müssen, noch weit schwieriger zu erfassen.

Wir dürfen daher nur eine allmähliche Verringerung des Forschungsaufwandes bei der Suche nach neuen Leitstrukturen und deren Optimierung erhoffen. Auf absehbare Zeit wird also die präparative Leistungsfähigkeit^[12] des Pharmachemikers zusammen mit seiner Bereitschaft, sich in den Nachbardisziplinen der Biologie und Medizin zu informieren, für seine Arbeit die größte Bedeutung haben. *Paul Ehrlich* kannte bereits die vier großen G der Wirkstoffforschung: Geld, Geschick, Geduld und Glück. In der Tat entscheidet sich für den Pharmachemiker meist erst nach Jahren, ob seine Arbeit erfolgreich war. Dafür kann ihn die Hoffnung entschädigen, kranken Menschen mit der eigenen Forschungsarbeit helfen zu können, aber auch die Freude an der Synthese: Weit weniger als in anderen Arbeitsgebieten der industriellen Forschung schränken die Kosten von Ausgangsmaterialien und Reagentien von vornherein die Synthesplanung ein. Da die Tagesdosis von Medikamenten meist im Bereich einiger Milligramm bis höchstens weniger Gramm liegt, bieten auch schwierig zugängliche und damit notwendigerweise teure Substanzen noch eine vertretbare Problemlösung; bei lebensrettenden Arzneimitteln sollten Preisüberlegungen ohnehin erst ganz zuletzt berücksichtigt werden. Unabhängig davon werden aber große Anstrengungen unternommen, um die Herstellung von Arzneimitteln ständig weiter zu vereinfachen. Penicillin z. B. steht heute zu einem Bruchteil seines ursprünglichen Preises für die Therapie zur Verfügung.

Es bleibt noch viel zu tun, um weitere Krankheiten erfolgreich bekämpfen zu können. Auf Spekulationen sollte im Pharmabereich verzichtet werden; die Gefahr der Enttäuschung für den erwartungsvollen Patienten ist zu groß. Einige Arbeitsgebiete mit interessanten wissenschaftlichen Fortschritten dürften aber beispielhaft erwähnt werden.

Die intensive Suche nach effektiven und gut verträglichen Medikamenten zur Behandlung von Virusinfektionen und

bösartigen Tumoren verzeichnet möglicherweise mit den jüngsten Ergebnissen der Interferon-Forschung einen neuen Durchbruch. Die klinische Erprobung dieser Glykopeptide wurde erst durch Fortschritte in der Zellkulturtechnik möglich. Auch gentechnologische Methoden werden zur Zeit erprobt, um den möglichen Bedarf für die routinemäßige therapeutische Anwendung sicherzustellen.

Auf dem Gebiet der Spurenelemente zeichnen sich neue Erkenntnisse ab^[56], die vielleicht schon bald die Entwicklung neuer Medikamente auslösen könnten.

Auch die biologische Rolle der fettlöslichen Vitamine wird neuerdings tiefer erforscht und bietet überraschende Ansatzpunkte. So scheinen Verbindungen, die sich vom Vitamin A ableiten^[57], wesentlich an der Differenzierung von Epithelzellen beteiligt zu sein und damit u. a. die Chance zur Therapie und Prophylaxe epithelialer Tumore zu bieten. (Hierher gehören z. B. Krebserkrankungen von Lunge, Darm, Blase, Niere, Brust, Haut.)

Die Umsetzung solcher Beobachtungen in neue Arzneimittel beginnt mit der Synthese neuer Wirkstoffe. Für talentierte und ausdauernde Chemiker wird die Pharmaforschung auch in Zukunft ein reizvolles Arbeitsgebiet sein.

Eingegangen am 18. Juni 1980 [A 337]

- [1] J. Thesing: Industrielle Arzneimittelforschung, Medizinisch-Pharmazeutische Studiengesellschaft e. V., Frankfurt/Main 1977. Aus einer 10-Jahresstudie deutscher Firmen. – Aus dem angelsächsischen Raum sind ähnliche, zum Teil höhere Kosten bekannt.
- [2] E. Biekert: Pharma-Dialog 54. Arzneimittelforschung 1978 – Arbeit unter erschwerten Bedingungen. Herausgegeben vom Bundesverband der pharmazeutischen Industrie, Frankfurt/Main 1978.
- [3] J. F. Sadusk, Pharm. Ind. 35, 541 (1973). 1973 lieferte z. B. die Norwich Pharmacol Co. zur Zulassung von „Dantrium“ 1.5 to Unterlagen an die Food and Drug Administration, die Zulassungsbehörde in den USA.
- [4] Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 24. August 1976; Bundesgesetzblatt I S. 2445 (1976).
- [5] C. Neuberg, L. Liebermann, Biochem. Z. 121, 311 (1921).
- [6] Beiträge zur Herbsttagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft 1979, München; D. Lenke, J. Gries, R. Kretschmar: Pharmacological Studies on the Mechanism of Action of Ameszium Metilsulfate (LU 1631), a New Compound with Sympathomimetic Action. H.-D. Lehmann, J. Schuster, H. Gieritz: Haemodynamic Effects of a New Sympathomimetic: Ameszium Metilsulfate (LU 1631). M. Traut: Inhibition of Noradrenaline Uptake and of Monoamine Oxidase by Ameszium Metilsulfate (LU 1631). K. W. Wilsmann: Comparative Pharmacodynamic Studies in Healthy Volunteers on LU 1631 – A New Type of Sympathomimetic Drug.
- [7] K. Masuda et al., Jap. Pat. 06 265 (1970), Takeda; K. Hashimoto, N. Taira, M. Hirata, M. Kokubun, Arzneim.-Forsch. 21, 1329 (1971); Corvaton®, Cassella-Riedel.
- [8] R. Grashey, M. Baumann, W.-D. Lubos, Tetrahedron Lett. 1968, 5881; W. D. Ollis, C. A. Ramsden, Chem. Commun. 1971, 1222; J. Goerdeler, Q. Rep. Sulfur Chem. 5, 169 (1970).
- [9] P. Thieme, M. Patsch, H. König, Justus Liebig's Ann. Chem. 764, 94 (1972).
- [10] A. Amann, H. König, P. Thieme, H. Gieritz, R. Kretschmar, DOS 2408288 (1974), BASF; Chem. Abstr. 83, 193341 g (1975).
- [11] G. Zbinden: Wissenschaft und regulatorische Tendenzen in der Arzneimitteldiskussion. Symposium der Fachgruppe „Medizinische Chemie“, GDCh-Hauptversammlung, Berlin 1979. Med.-Pharm. Studienges., Mainz 1980.
- [12] O. May: Molekülvariationen: Basis für therapeutischen Fortschritt. Med.-Pharm. Studienges., Mainz 1980.
- [13] P. J. Scheuer: Marine Natural Products, Chemical and Biological Perspectives. Academic Press, New York 1978.
- [14] J. de Barry, M. Fosset, M. Lazdunski, Biochemistry 16, 3850 (1977).
- [15] O. Schaumann, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 196, 109 (1940); Pharmazie 4, 364 (1949); Angew. Chem. 66, 765 (1954).
- [16] C. B. Pert, S. H. Snyder, Science 179, 1011 (1973).
- [17] J. Hughes, T. W. Smith, H. W. Kosterlitz, L. A. Fothergil, B. A. Morgan, H. R. Morris, Nature 258, 577 (1975).
- [18] D. de Wied, Life Sci. 20, 195 (1977).
- [19] R. Mains, B. Eipper, J. Biol. Chem. 74, 4115 (1976); R. Guillemin, T. Vargo, J. Rossier, S. Minick, N. Ling, C. Rivier, W. Vale, F. Bloom, Science 197, 1367 (1974); R. Mains, B. A. Eipper, N. Ling, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74, 3014 (1977).
- [20] R. Walter, E. C. Griffiths, K. C. Hooper, Brain Res. 60, 449 (1973).
- [21] Immunhistochemische Methoden ermöglichen durch ihre extreme Empfindlichkeit und hohe Spezifität die Lokalisierung und Zuordnung von Peptidmediator produzierenden Zellen sowie Transportwegen und Rezeptoren: J. S. Hong et al., Brain Res. 134, 383 (1977); R. J. Miller et al., J. Biol. Chem. 253, 531 (1978); R. J. Miller, P. Cuatrecasas, Naturwissenschaften 65, 507 (1978).
- [22] D. Roemer, H. H. Buescher, R. C. Hill, J. Pless, W. Bauer, F. Cardinaux, A. Closs, D. Hansen, R. Huguenin, Nature 268, 547 (1977).
- [23] D. Regoli, W. K. Park, F. Rioux, Pharmacol. Rev. 26, 69 (1974); L. Piesche, H. Hilse, E. Scheer, Pharmazie 29, 233 (1974).
- [24] L. T. Skeggs, J. R. Kahn, K. Lentz, N. P. Shumway, J. Exp. Med. 106, 439 (1957).
- [25] M. A. Ondetti, N. J. Williams, E. F. Sabo, J. Pluscec, E. R. Weaver, O. Kocy, Biochemistry 10, 4033 (1971).
- [26] M. A. Ondetti, B. Rubin, D. W. Cushman, Science 196, 441 (1977).
- [27] H. Gauras, H. R. Brunner, G. A. Turini et al., N. Engl. J. Med. 288, 991 (1978).
- [28] R. Greenberg et al., Eur. J. Pharmacol. 57, 287 (1979).
- [29] U. B. Olsen et al., Eur. J. Pharmacol. 54, 229 (1979).
- [30] T. A. Bewley, J. S. Dixon, C. H. Li, Int. J. Pept. Protein Res. 4, 281 (1972); H. D. Niall, M. L. Hogan, R. Sauer, I. Y. Rosenblum, F. C. Greenwood, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 68, 866 (1971).
- [31] A. V. Schally, Y. Baba, R. M. G. Nair, C. D. Bennett, J. Biol. Chem. 246, 6647 (1971).
- [32] P. Brazeau, W. Vale, R. Burgus, N. Ling, M. Butcher, J. Rivier, R. Guillemin, Science 179, 77 (1973).
- [33] C. H. Li, D. Yamashiro, J. Am. Chem. Soc. 92, 7608 (1970); A. Pecile, E. Müller: Growth and Growth Hormone. Excerpta Medica, Amsterdam 1972.
- [34] D. V. Goeddel, H. L. Heyneker, T. Hozumit, R. Arentzen, K. Itakura, D. G. Yansura, M. J. Ross, G. Miozzari, R. Crea, P. H. Seeburg, Nature 281, 544 (1979).
- [35] D. Koerker, W. Ruch, E. Chidecel, J. Palmer, C. J. Goodner, J. Ensink, C. C. Gale, Science 184, 482 (1974).
- [36] S. Efendic, T. Hokfelt, R. Luft, Adv. Metab. Disord. 9, 367 (1978); M. Brown, W. Vale, Biomedicine 28, 93 (1978).
- [37] K. Itakura, T. Hirose, R. Crea, A. D. Riggs, H. L. Heyneker, F. Bolivar, H. W. Boyer, Science 198, 1056 (1977).
- [38] J. E. F. Rivier, J. Am. Chem. Soc. 96, 2986 (1974); D. Sarantakis, W. A. McKinley, Biochem. Biophys. Res. Commun. 54, 234 (1973); H. U. Immer, K. Sestanj, V. R. Nelson, M. Götz, Helv. Chim. Acta 57, 730 (1974).
- [39] D. F. Veber, R. Saperstein, Annu. Rep. Med. Chem. 14, 209 (1979).
- [40] Zusammenfassungen: H. König, Klin. Wochenschr. 53, 1041 (1975); P. C. Weber, W. Siess, B. Cherer, ibid. 57, 425 (1979); W. Bartmann, Angew. Chem. 87, 143 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 337 (1975).
- [41] M. Hamberg, J. Svensson, T. Wakabayashi, B. Samuelsson, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 71, 345 (1974).
- [42] T. Miyamoto, S. Yamamoto, O. Hayaishi, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 71, 3645 (1974); N. Ogino, T. Miyamoto, S. Yamamoto, O. Hayaishi, J. Biol. Chem. 252, 890 (1977).
- [43] Übersichtliche Zusammenfassung: J. S. Bindra, J. Bindra: Prostaglandin Synthesis. Academic Press, New York 1977.
- [44] S. Moncada, R. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane, Nature 263, 663 (1976).
- [45] M. Hamberg, J. Svensson, S. Samuelsson, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72, 2994 (1975).
- [46] F. Gryglewski, R. Korbut, A. Ocetkiewicz, Prostaglandins 15, 637 (1978); A. M. Lefer, M. L. Ogletree, J. B. Smith, M. J. Silver, K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, G. P. Gasic, Science 200, 52 (1978); M. T. Subbiah, Mayo Clin. Proc. 53, 60 (1978); M. L. Ogletree et al., Eur. J. Pharmacol. 56, 95 (1979).
- [47] K. C. Nicolaou, G. P. Gasic, W. E. Barnette, Angew. Chem. 90, 360 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 293 (1978).
- [48] A. Szczeklik, S. Skawinski, P. Glusko, R. Nizankowski, J. Szczeklik, R. J. Gryglewski, Lancet i, 1111 (1979).
- [49] R. Lebkücher, H. König, A. Amann, DOS 2304977 (1973), BASF; Chem. Abstr. 81, 136169s (1974); R. Lebkücher, M. Thyges, H. König, H.-D. Lehmann, J. Gries, D. Lenke, J. Kunze, DOS 2727481 (1977), BASF; Chem. Abstr. 90, 137849m (1979).
- [50] H. J. Weiss, N. Engl. J. Med. 298, 1344 (1978); C. Takeguchi, E. Kohno, C. J. Sih, Biochemistry 10, 2372 (1971); N. Gilmore, J. R. Vane, J. H. Wyllie, Nature 218, 1135 (1968); A. Eckenfels, J. R. Vane, Br. J. Pharmacol. 45, 451 (1972); P. J. Piper, J. R. Vane, Nature 223, 29 (1969); G. V. R. Born, ibid. 194, 927 (1962); G. V. R. Born, M. J. Cross, J. Physiol. 170, 397 (1964); M. A. Packham, E. S. Warrior, M. F. Glynn, A. S. Senyi, J. F. Mustard, J. Exp. Med. 126, 171 (1967).
- [51] F. P. Nijkamp, S. Moncada, H. L. White, J. R. Vane, Eur. J. Pharmacol. 44, 179 (1977); J. R. Vane, Adv. Prostaglandin Thromboxane Res. 4, 27 (1978); E. F. Lüscher, Agents Actions 8, 282 (1978); S. Moncada, R. Gryglewski, S.

- Bunting, J. R. Vane, *Nature* 263, 663 (1976); P. Needleman, M. Minkes, A. Raz, *Science* 193, 163 (1976); S. Moncada, R. Gryglewski, S. Bunting, J. R. Vane, *Prostaglandins* 12, 715 (1976).
- [52] Y. C. Martin: *Quantitative Drug Design*. Marcel Dekker, New York 1978.
- [53] J. K. Seydel, K. J. Schaper: *Chemische Struktur und biologische Aktivität von Wirkstoffen*, Methoden der QSWA. Verlag Chemie, Weinheim 1979; R. W. Fuller, M. M. Marsh, J. Mills, *J. Med. Chem.* 11, 397 (1968); E. Kutter, C. Hansch, *ibid.* 12, 647 (1969).

- [54] P. N. Craig, *J. Med. Chem.* 14, 680 (1971).
- [55] J. G. Topliss, *J. Med. Chem.* 15, 1006 (1972).
- [56] Dieser Themenkreis wurde kürzlich auf einem Symposium in Bielefeld behandelt.
- [57] H. Mayer, W. Bollag, R. Hanni, R. Ruegg, *Experientia* 34, 1105 (1978); M. B. Sporn, N. M. Dunlop, D. L. Newton, J. M. Smith, *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 35, 1332 (1976); M. B. Sporn, *Nutr. Rev.* 35, 65 (1977); R. Lotan, G. Neumann, D. Lotan, *Cancer Res.* 40, 1097 (1980).

Die Synthese ungewöhnlicher organischer Verbindungen aus Azoalkanen

Neue synthetische Methoden (33)

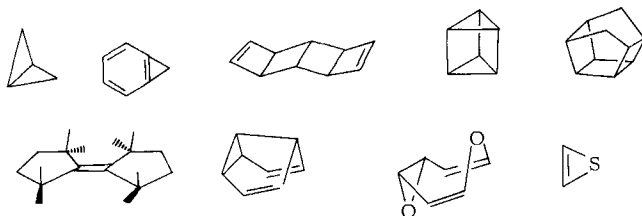
Von Waldemar Adam und Ottorino De Lucchi^[*]

Professor Alfred Roedig zum 70. Geburtstag gewidmet

Die thermische oder photochemische Stickstoffabspaltung aus Azoalkanen ist eine effektive und bequeme Methode zur Synthese ungewöhnlicher organischer Verbindungen, z. B. gespannter, sterisch gehinderter, fluktuierender, antiaromatischer oder anderer interessanter Moleküle. Der Wert dieser Synthesemethode besteht darin, daß die Azogruppe als Mittel zur Knüpfung der kritischen (normalerweise der letzten) Bindung in einem komplizierten Molekül dient. Der vorliegende Beitrag gibt einen Überblick über Synthesen anellierter, überbrückter und spiroverknüpfter Verbindungen aus Azoalkanen. Unsere Auswahl aus der Vielzahl der publizierten Synthesen hat sich an der Kompliziertheit und Neuartigkeit der Produkte orientiert. – Die Azoalkane werden normalerweise durch Cycloaddition von Azodienophilen an geeignete Substrate hergestellt.

1. Einleitung

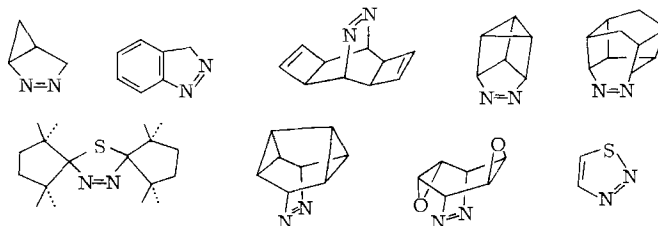
Komplizierte und ungewöhnliche organische Verbindungen wie die gespannten, sterisch gehinderten, fluktuierenden und antiaromatischen Moleküle in Schema 1 haben besonders während der letzten zwanzig Jahre steigendes Interesse bei den Organikern gefunden^[1]. Einerseits sind diese Verbindungen eine enorme präparative Herausforderung, die zur Vermehrung und Verfeinerung der Synthesemethoden beitragen kann, andererseits geben die Verbindungen reichlich Gelegenheit für mechanistische und strukturelle Untersuchungen und ermöglichen es damit, die physikalisch-organischen Kenntnisse zu bereichern.



Schema 1

Obwohl sich die Moleküle in Schema 1 in ihrer Struktur stark voneinander unterscheiden, haben sie doch einen gemeinsamen synthetischen Ursprung: Der entscheidende Schritt ist stets die thermische und/oder photochemische

Abspaltung von Stickstoff aus den entsprechenden Azoverbindungen (siehe Schema 2). Nutzen und Vorteil dieser synthetischen Methode können nicht hoch genug veranschlagt werden.



Schema 2

Criegee's elegante Synthese von Bicyclo[2.1.0]pentan (2)^[2] aus dem Azoalkan (1) stand am Anfang dieser Entwicklung^[3]. Bicyclo[2.1.0]pentan (2), zu dieser Zeit das Molekül mit der größten Spannung, animierte nicht nur zur Suche nach weiteren ausgefallenen organischen Verbindungen, sondern diese Reaktionsfolge war auch der wesentliche modus operandi für die Synthese solcher ungewöhnlicher organischer Verbindungen. Während der letzten zwanzig Jahre sind viele interessante Moleküle auf dem einfachen Weg von Criegee erhalten worden.

In diesem Beitrag berichten wir über die Fortschritte auf diesem Gebiet. Nach einem Überblick über die Methoden zur Synthese von Azoalkanen^[4] wird gezeigt, welche Vielfalt an ungewöhnlichen Verbindungen aus Azoalkanen durch

[*] Prof. Dr. W. Adam (NIH Career Awardee, 1975–1980), Dr. O. De Lucchi
Department of Chemistry, University of Puerto Rico,
Rio Piedras, Puerto Rico 00931 (USA)
und Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-8700 Würzburg

[*] Unter „Azoalkanen“ werden hier auch ungesättigte Verbindungen verstanden.