

# Pharmazeutische Chemie

## Teil 1 - Neurotransmitter

### Reizleitung

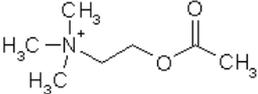
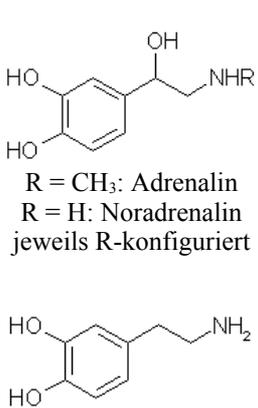
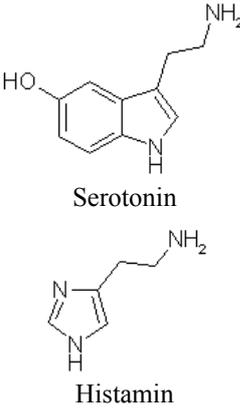
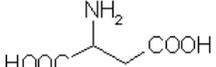
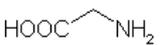
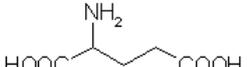
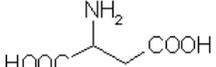
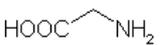
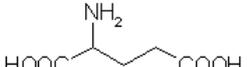
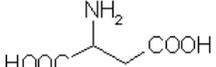
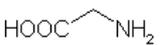
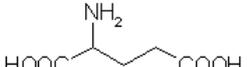
- elektrisch (*transnerval, schnell*)
- chemisch (*internerval bzw. zwischen Nerven- und Muskelzellen, langsam*)

### Cotransmitter

- Die Ausschüttung von Neurotransmittern wird von Cotransmittern begleitet. Diese üben einen modulierenden Effekt – sowohl stimulierend, als auch inhibierend – aus.

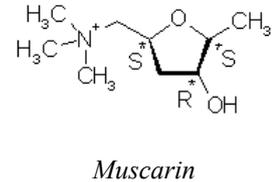
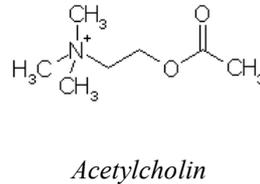
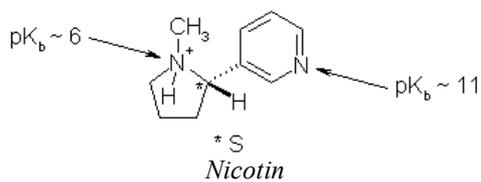
Neurotransmitter	Cotransmitter	
Acetylcholin	Somatostatin	} Peptide
	Cholecystokenin	
	Neurostenin	

### Neurotransmitter

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Acetylcholin (Ach)</i></li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Enkephaline</i> (<i>Enkephaline sind Pentapeptide und wirken als Opioid-Rezeptor-Agonisten/Antagonisten.</i>)</li> </ul> <table border="0"> <tr> <td>Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH</td> <td>Leu-Enkephalin</td> </tr> <tr> <td>Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH</td> <td>Met-Enkephalin</td> </tr> </table>	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH	Leu-Enkephalin	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH	Met-Enkephalin		
Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH	Leu-Enkephalin						
Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH	Met-Enkephalin						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Biogene Amine</i> (<i>Enthalten eine basische N-Ethyl-Funktion.</i>)</li> </ul> <p><b>Catecholamine</b></p>  <p>R = CH<sub>3</sub>: Adrenalin R = H: Noradrenalin jeweils R-konfiguriert</p> <p><b>Dopamin</b></p>  <p><b>Serotonin</b></p> <p><b>Histamin</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Aminosäuren</i></li> </ul> <table border="0"> <tr> <td><b>Neutrale Aminosäuren</b></td> <td><b>Saure Aminosäuren</b></td> </tr> <tr> <td>   <b>GABA</b>                      (<math>\gamma</math>-Aminobuttersäure)                 </td> <td>   <b>Asparaginsäure</b> </td> </tr> <tr> <td>   <b>Glycin</b> </td> <td>   <b>Glutaminsäure</b> </td> </tr> </table>	<b>Neutrale Aminosäuren</b>	<b>Saure Aminosäuren</b>	 <b>GABA</b> ( $\gamma$ -Aminobuttersäure)	 <b>Asparaginsäure</b>	 <b>Glycin</b>	 <b>Glutaminsäure</b>
<b>Neutrale Aminosäuren</b>	<b>Saure Aminosäuren</b>						
 <b>GABA</b> ( $\gamma$ -Aminobuttersäure)	 <b>Asparaginsäure</b>						
 <b>Glycin</b>	 <b>Glutaminsäure</b>						

## Strukturanalogie von ACh und Nicotin bzw. Muscarin

Die Rezeptorbindung erfolgt über die quartären Ammonium-Reste und die freien Elektronenpaare am Sauerstoff bzw. Stickstoff. Sie ist für nicotinsche und muscarinische Rezeptoren unterschiedlich.



## Rezeptortypen

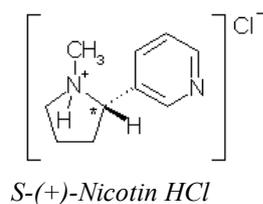
### *Ionotroper Rezeptor*

- schneller Effekt (Millisekunden)
- nicotinischer ACh-Rezeptor

### *Metabotroper Rezeptor*

- relativ langsamer Effekt (Sekunden, Minuten)
- GPCR (G-Protein-gekoppelter Rezeptor) mit Effektorsystem (Enzym z.B. Adenylatcyclase oder Ionenkanal)
- muscarinischer ACh-Rezeptor

## Optischer Drehsinn von Nicotin und seinem Hydrochlorid



## Dosisabhängige Wirkung von Nicotin

### *niedrige Dosis*

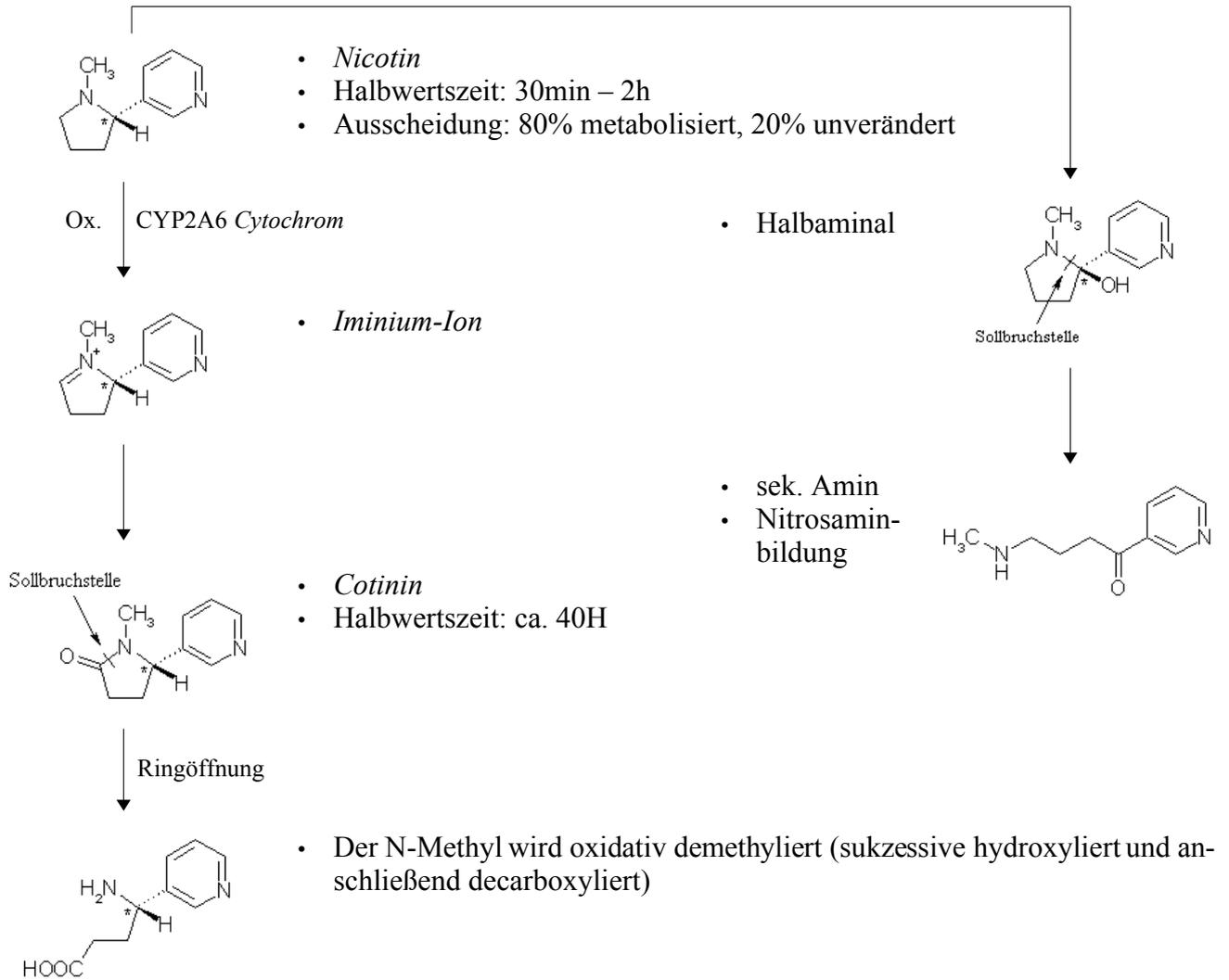
agonistische (gewünschte) Wirkung

### *hohe (letale) Dosis*

antagonistische Wirkung aufgrund der Dauerstimulation nicotinischer ACh-Rezeptoren

# Metabolismus von Nicotin

*Nebenmetabolit (möglicherweise cancerogen)*

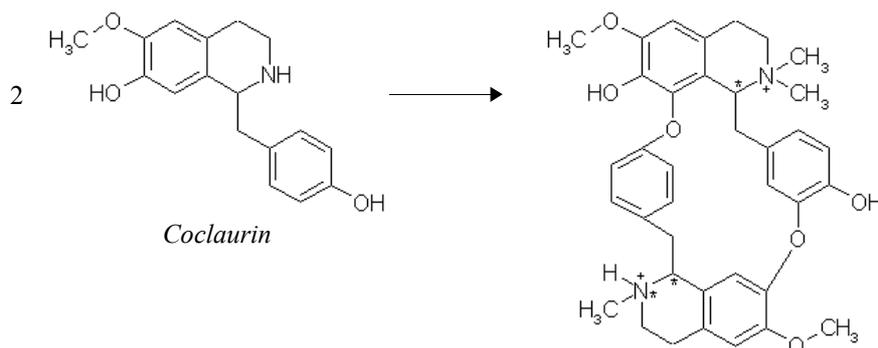


## Peripher stabilisierende Muskelrelaxantien

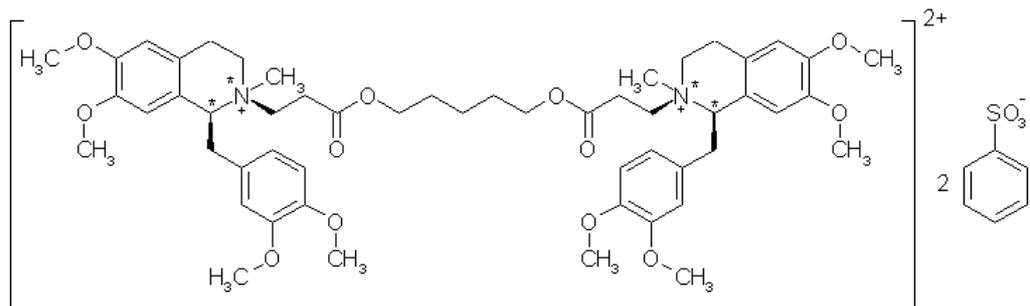
### Tetrahydrobenzylisochinolin-Derivate

Bisquartäre Ammoniumverbindungen, die aufgrund ihrer zweifach positiven Ladung nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren und somit nicht im ZNS wirken.

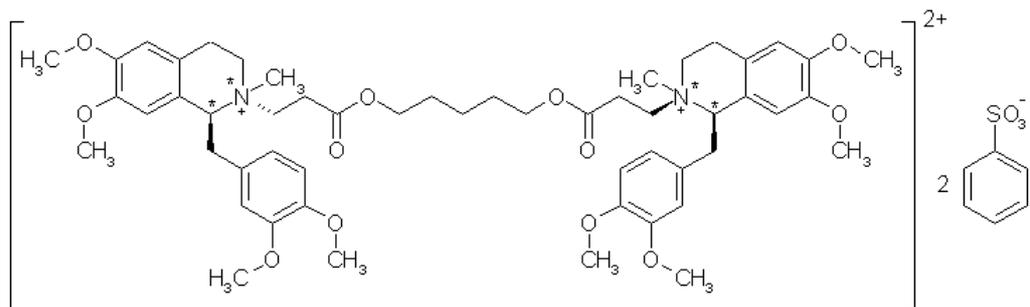
### *d*-Tubocurarin (rechtsdrehend)



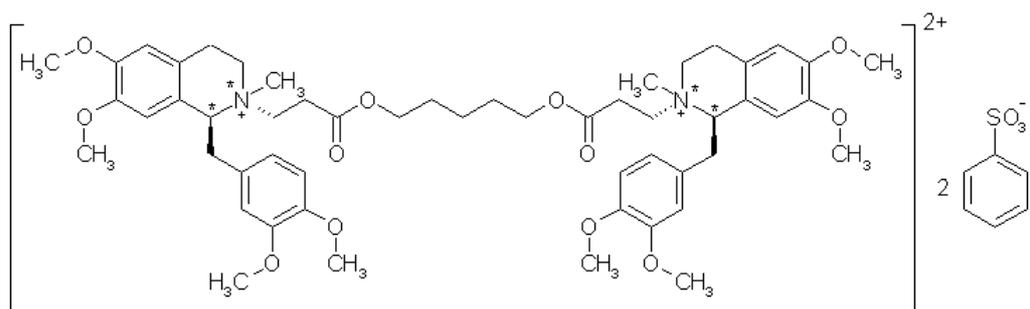
*Atracuriumbesilat (Atracuriumbenzensulfonat)*



cis,cis-Atracuriumbesilat



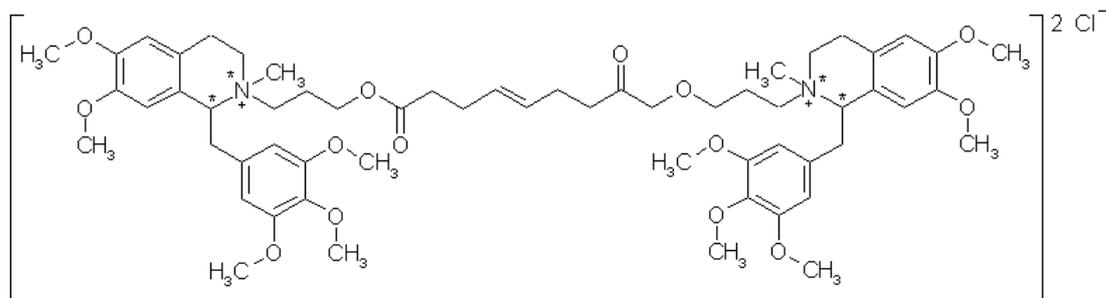
cis,trans-Atracuriumbesilat



trans,trans-Atracuriumbesilat

Die Synthese erfolgt aus 2 Teilen Papaverin, 1 Teil 1,5-Pentandiol und 2 Teilen Acrylsäurechlorid bei anschließender Methylierung mit Methylbenzylsulfonat.

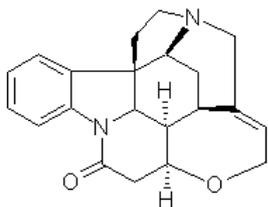
*Mivacuriumchlorid*



Da die Struktur ein Homocholin enthält, wird Mivacuriumchlorid von der Acetylcholinesterase abgebaut und hat daher nur eine kurze Wirkdauer. Die Synthese erfolgt aus 5'-Methoxypapaverin, 4-Octendicarbonsäure und dem bereits erwähnten Homocholin. Die Analytik dieser bisquaternären Ammoniumverbindungen erfolgt mittels HPLC und UV-Detektion. Weiterhin gilt, dass es sich um lichtempfindliche Substanzen handelt, deren Metabolite keinerlei physiologische Wirkung zeigen.

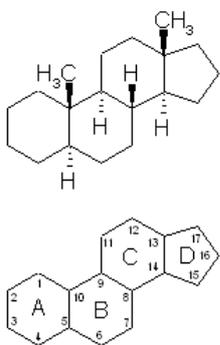
## Indolalkaloide

### Strychnin



Man beachte die strukturelle Ähnlichkeit zu **Toxiferin C**.

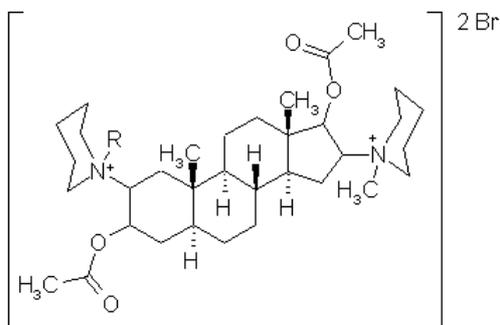
## Basisch substituierte Steroide



### 5 $\alpha$ -Androstan-Grüngerüst

trans-trans-trans	Steroide
cis-trans-trans	Gallensäuren
cis-trans-cis	Cardenolide

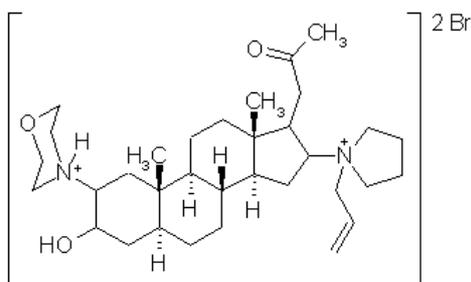
### Vecuronium-Bromid, Pancuronium-Bromid



R = H      Vecuronium  
R = CH<sub>3</sub>    Pancuronium

Da die Struktur dem Acetylcholin analoge Elemente enthält, werden beide Wirkstoffe schnell von unspezifischen Esterasen metabolisiert.

### Rocuronium-Bromid

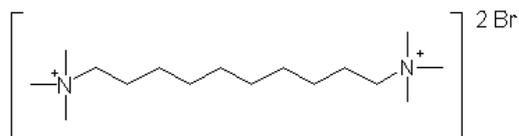


Da Rocuronium-Bromid nur ein acetylcholinanaloges Strukturelement aufweist, ist es gegenüber unspezifischen Esterasen und in wässriger Lösung wesentlich stabiler und hat dementsprechend höhere Halbwertszeiten.

Alle basisch substituierten Steroide werden *partialsynthetisch* hergestellt; d.h. das Steroidgerüst wird der Natur entnommen und weiter derivatisiert. Analytisch betrachtet besitzen sie keinen Chromophor und sind daher durch UV-Absorption nicht zu detektieren. Üblich sind Nachweise mittels DC und IR, wobei auch der indirekte Nachweis über das Bromidanion erfolgt.

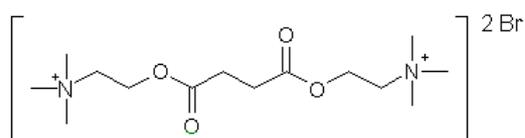
## Peripher depolarisierende Muskelrelaxantien

### Decamethonium-Bromid

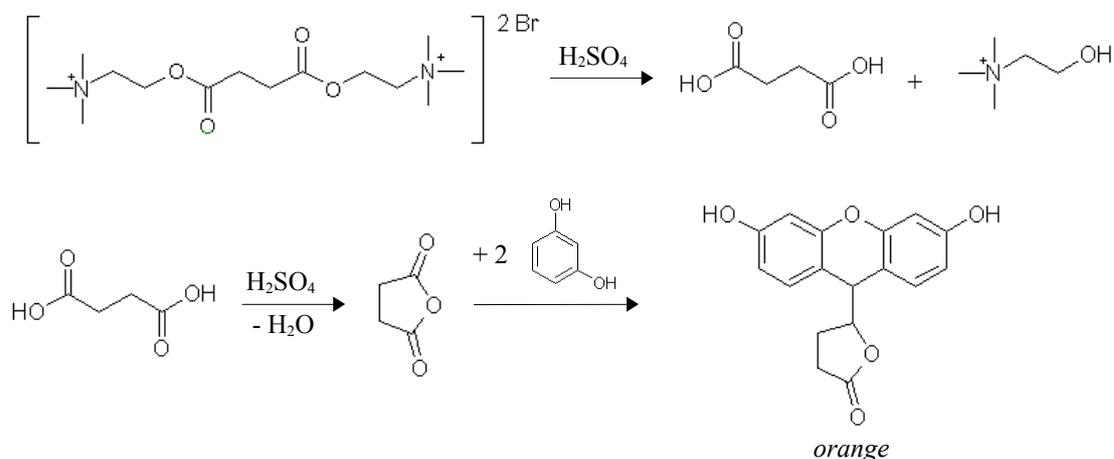


Da Decamethonium keinerlei Sollbruchstellen im Sinne natürlicher Enzyme aufweist, hat es unwahrscheinlich hohe Halbwertszeiten. Man nutzt es daher nur noch in seltenen Fällen.

### Suxamethonium

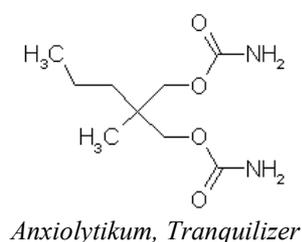


Bei Suxamethonium wurden bewußt Sollbruchstellen eingeführt um den Metabolismus zu beschleunigen und so geringere Halbwertszeiten (10-15 min.) zu erreichen. Analytisch bietet sich die UV-Absorption an, da sowohl Decamethonium, als auch Suxamethonium bei 214nm absorbieren. Qualitative und quantitative Bestimmung erfolgt jedoch auch indirekt über das Bromidanion. Ein möglicher Farbnachweis erinnert an die Fluorescein-Synthese.

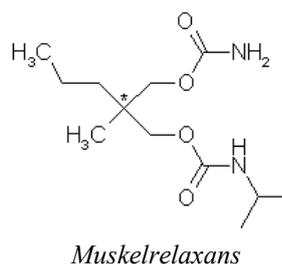


## Zentral wirksame Muskelrelaxantien (Myotonolytika)

### Meprobamat

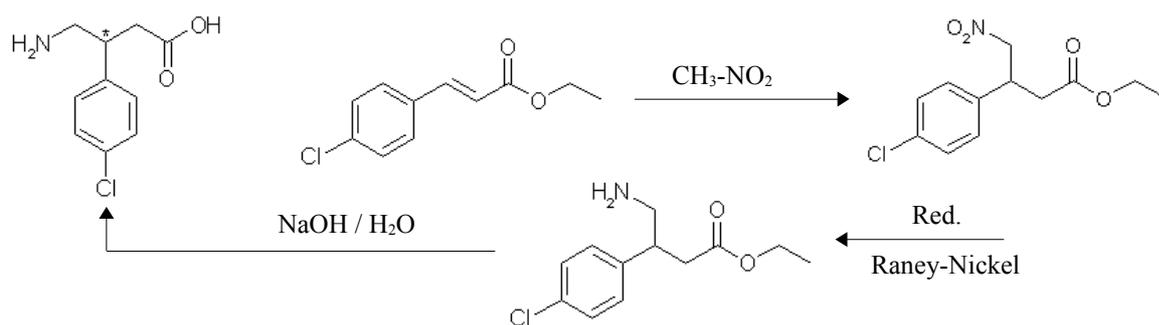


### Carisoprodol



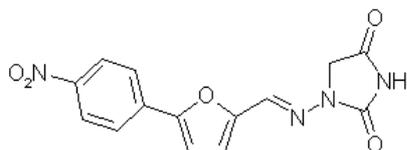
## Baclofen

GABA-Derivat ( $\gamma$ -Aminobuttersäure ist die wichtigste, zentral dämpfende Substanz im ZNS.)



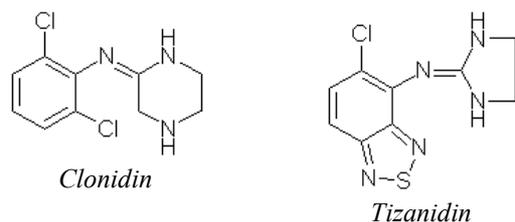
## Dantrolen

Dantrolen besitzt eine intensive, orange Farbe aufgrund seines relativ großem  $\pi$ -Systems.



## Tizanidin

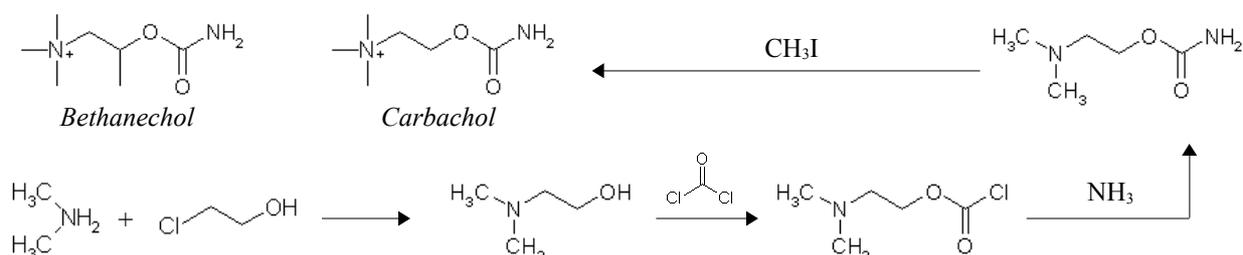
Die Struktur ist mit Clonidin verwandt, einem Hypertonikum. Sie ist nicht planar, da der Piperazin-Ring und die Chlorsubstituenten des Benzolrings bzw. der anellierte Heterocyclus interferieren.



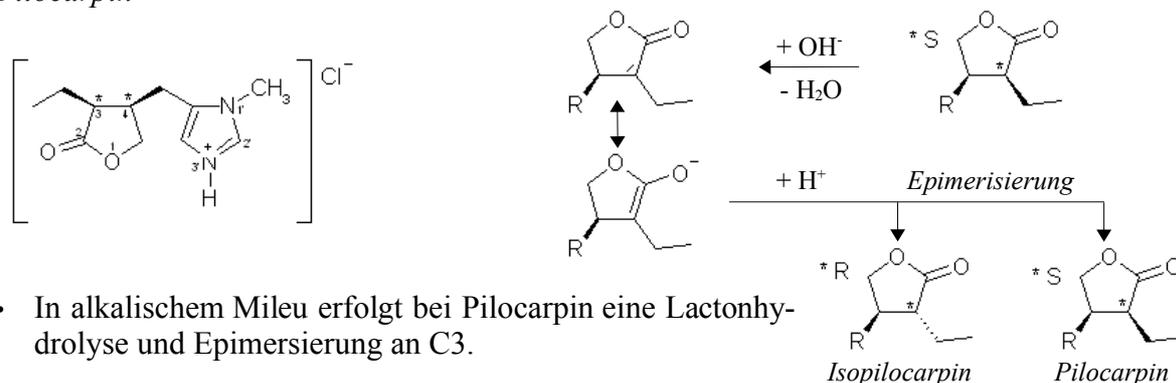
## Direkte Parasympathomimetika

### Carbachol, Bethanechol

Die Urethanstruktur wird von unspezifischen Esterasen kaum erkannt; die Substanzen haben daher lange Halbwertszeiten.



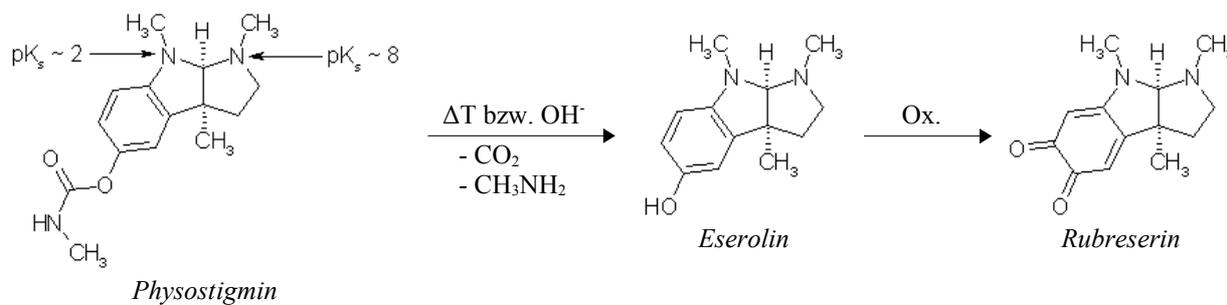
## Pilocarpin



- In alkalischem Milieu erfolgt bei Pilocarpin eine Lactonhydrolyse und Epimerisierung an C3.

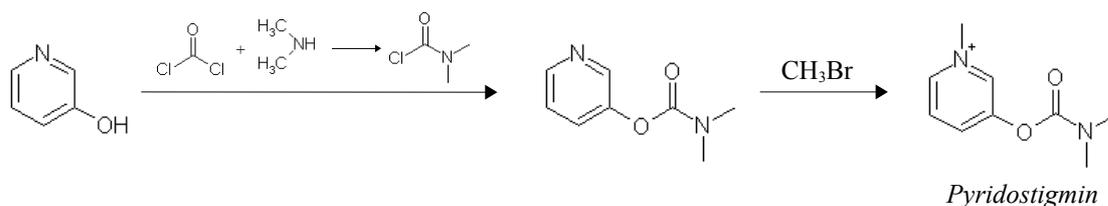
## Indirekte Parasympathomimetika – Acetylcholin-Esterase-Hemmer

### Physostigmin



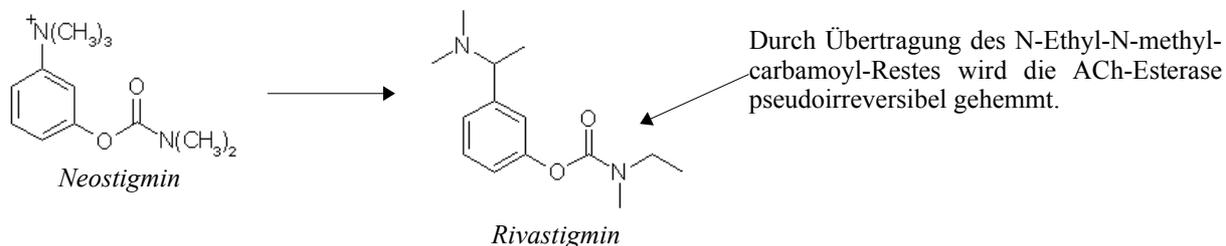
- Nur Physostigmin ist ZNS-gängig!
- Ein möglicher Nachweis von Carbaminsäureestern sind die bei Hydrolyse oder Erhitzen freiwerdenden Amine und nachfolgende Oxidation (Eserolin-Farbreaktion).

### Pyridostigmin



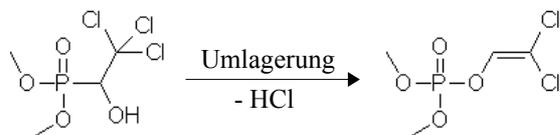
### Rivastigmin

Entwicklung aus Neostigmin. Durch Entfernung der quartären Ammoniumgruppe und Ersatz einer Methylcarbamatgruppe durch einen Ethylsubstituenten wurde die Lipophilie gesteigert. Um eine bessere Resorption zu erhalten wurde der Anilinstickstoff um eine Methylengruppe vom Aromaten getrennt.

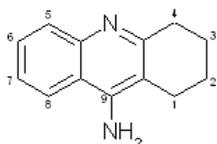


## Metrifonat, Dichlorvos

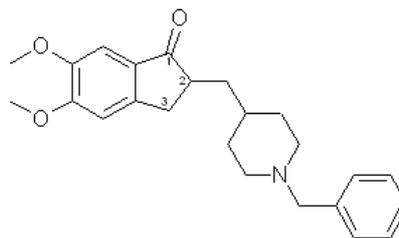
Der Phosphonsäureester Metrifonat dient als Prodrug und wird im Körper durch Umlagerung und HCl-Abspaltung in den eigentlichen Wirkstoff Dichlorvos, ein Phosphorsäureester, umgewandelt.



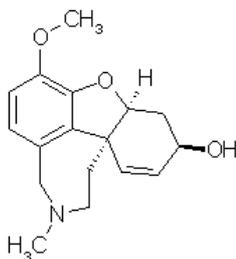
## Tacrin (Tetrahydroaminoacridin)



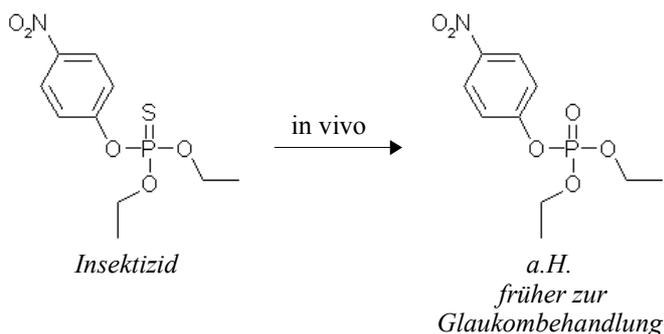
## Donepezil



## Galanthamin

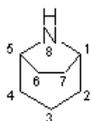


## Parathion (E605), Paraoxon

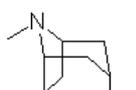


## Parasympatholytika – Muscarin-Rezeptor-Antagonisten

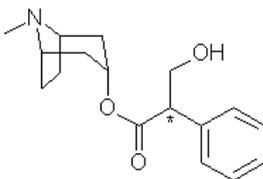
### Tropa-Alkaloide



8-Aza-bicyclo[3.2.1]octan  
Pyrrolidin + Piperidin



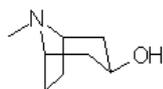
3α-Tropanol  
3α-Tropin



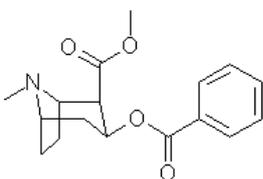
Atropin

### Atropin

Der relativ wuchtige aromatische Rest erlaubt zwar eine Bindung an den Rezeptor, es erfolgt jedoch keine Aktivierung.



3β-Tropanol  
3β-Tropin  
Pseudotropin

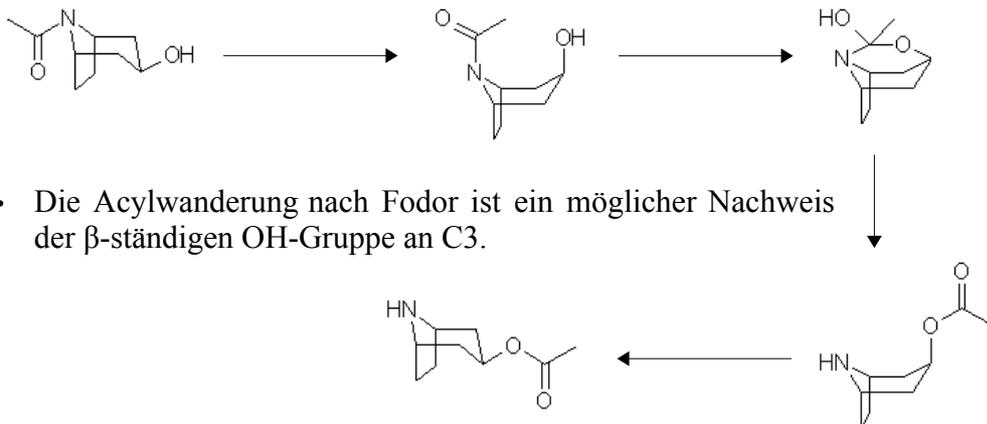


Cocain

### Cocain

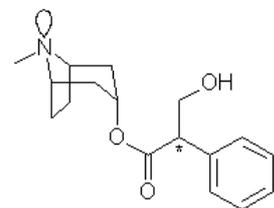
Noradrenalin, Dopamin-Reuptake-Hemmer

### Acylwanderung nach Fodor (1952)

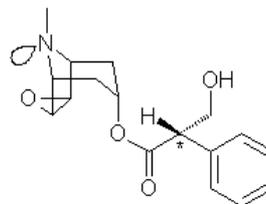


- Die Acylwanderung nach Fodor ist ein möglicher Nachweis der  $\beta$ -ständigen OH-Gruppe an C3.

### Basizität der Tropa-Alkaloide



Atropin  
(S)-Hyoscyamin (300mal wirksamer als das R-Enantiomer)

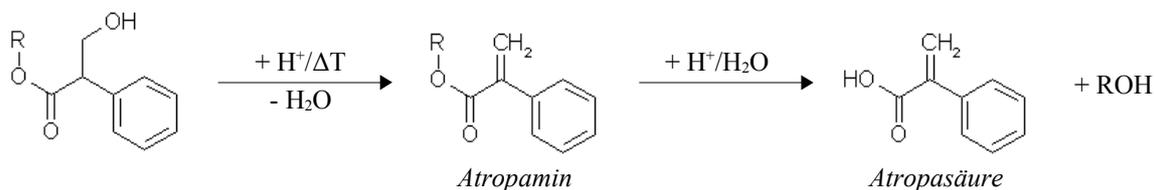


Scopolamin

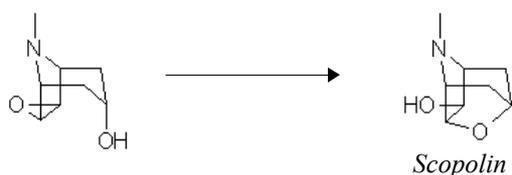
- Atropin hat einen  $pK_s$ -Wert von ca. 10. Das freie Elektronenpaar steht axial, da die Raumforderung der Methylgruppe erfüllt wird.
- Scopolamin hat einen  $pK_s$ -Wert von ca. 6,5. Aufgrund der Epoxygruppe steht hier das freie Elektronenpaar äquatorial und die Basizität ist herabgesetzt.

### Stabilität

- Esterhydrolyse ( $H^+/OH^-$ )
- Atropaminbildung ( $H^+$ )

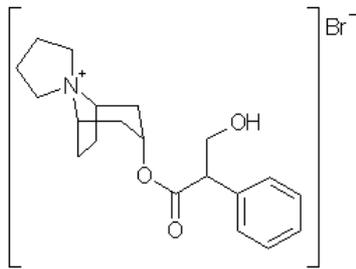


### Nachweis der $\alpha$ -OH-Gruppe bei Scopolamin durch Scopolinbildung



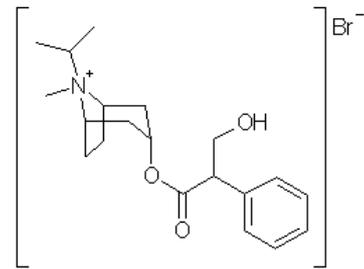
*Semisynthetische Analoga des Atropins*

Tropiumbromid



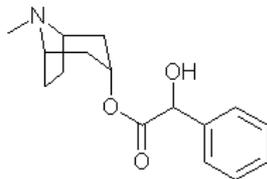
*Spasmolytikum*

Ipratropiumbromid



*Broncholytikum*

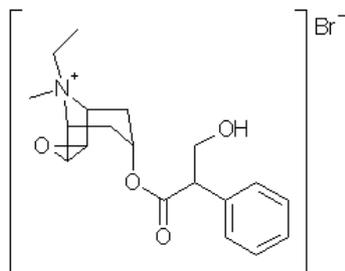
Homatropin



*Atropinester der  
Mandelsäure*

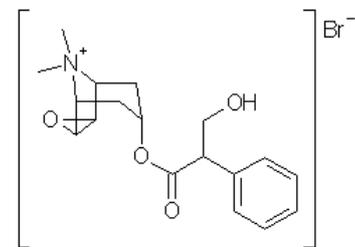
*Semisynthetische Analoga des Scopolamins*

Oxitropiumbromid



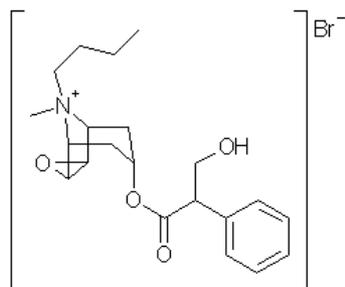
*Broncholytikum*

N-Methylscopolaminiumbromid,



*Spasmolytikum*

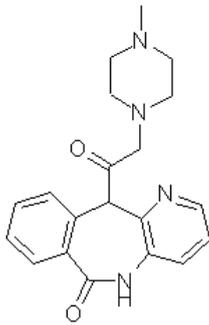
N-Butylscopolaminiumbromid



*Spasmolytikum*

## Parasympatholytika mit Benzodiazepinstruktur

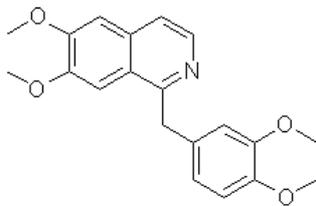
### Pirenzipin



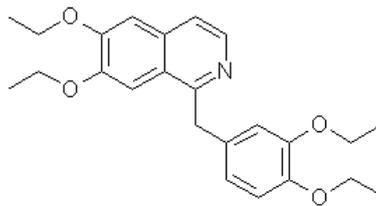
- M<sub>1</sub>-selektiver Muscarin-Rezeptor-Antagonist
- Therapie von Magen-Darm-Ulcera
- Hemmung der Magensäuresekretion

## Muskulotrope Spasmolytika

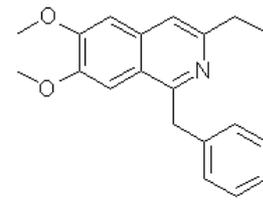
### Papaverin und synthetische Analoga



Papaverin

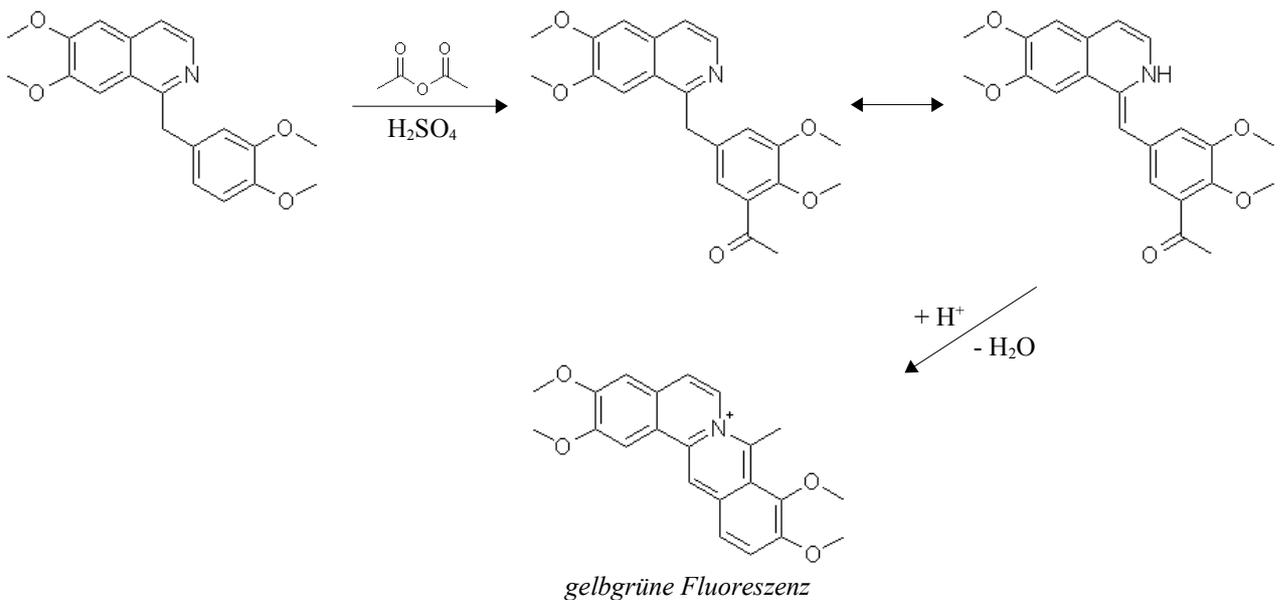


Ethaverin

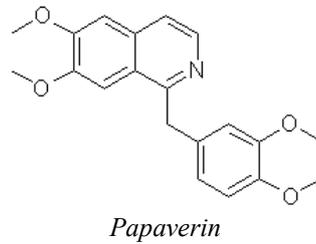
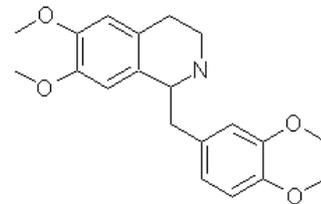
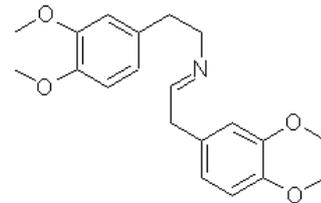
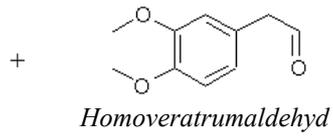
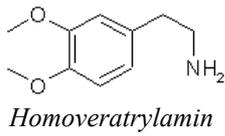
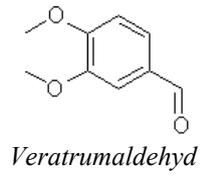
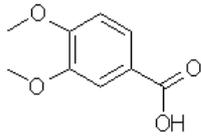


Moxaverin

### Papaverin-Nachweis durch die Coralyn-Probe

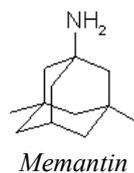
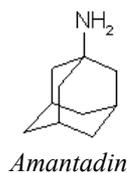


## Synthese von Papaverin

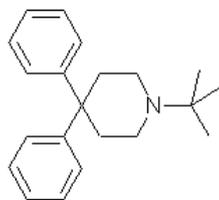


# Morbus Parkinson

- Symptome
  - Motorische Störungen
    - Bradykinesie
    - Akinesie
    - Tremor
    - Rigor
  - Vegetative Störungen
    - Acetylcholinerge Symptome
      - Obstipation
      - Schwitzen
  - Psychische Störungen
    - Imbalanz der Neurotransmittern
      - Dopamin ↓
      - Acetylcholin ↑
      - GABA ↓
      - Glutamat ↑
    - Demenz
- Therapie
  - frühe Therapie mit dem Ziel eines geringeren Dopamin-Abbaus
    - MAO-B-Inhibitoren
      - irreversible Hemmung der Monoaminoxidase B
    - COMT-Inhibitoren
      - kompetitive Hemmung der Catechol-O-Methyltransferase
    - Glutamat-NMDA-Antagonisten
      - Antagonisten des N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Subtyps
        - Amantadin, Memantin
          - Einsatz bei akinetischen Krisen



- Budipin
  - stark eingeschränkter Verkehr aufgrund lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen



- Dopamin-Antagonisten
  - Förderung einer verstärkten Dopamin-Produktion
- Adenosin-Rezeptor-Antagonisten
  - Coffein, Theophyllin zur Linderung von Ermüdungserscheinungen infolge des Dopaminmangels
  - A<sub>2A</sub>-Rezeptor-Antagonisten zeigen im Tierversuch neuroprotektive Wirkung

- spätere Therapie mit dem Ziel einer Dopaminzufuhr von außen zur Erhöhung des ZNS-Dopamin-Spiegels
- L-Dopa in Kombination mit peripheren L-Dopa-Decarboxylase Hemmern
  - mit der Zeit tritt bei den Patienten eine Gewöhnung auf, weshalb mit der Gabe von L-Dopa so lange wie möglich gewartet werden sollte