

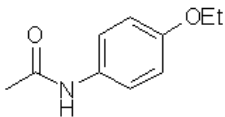
# Pharmazeutische Chemie

## Teil 6

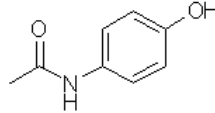
### Nichtopioide Analgetika

#### Anilin-Derivate

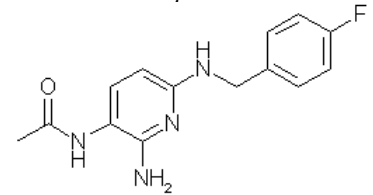
*Phenacetin*



*Paracetamol*

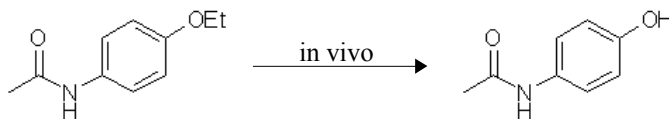


*Flupirtin*



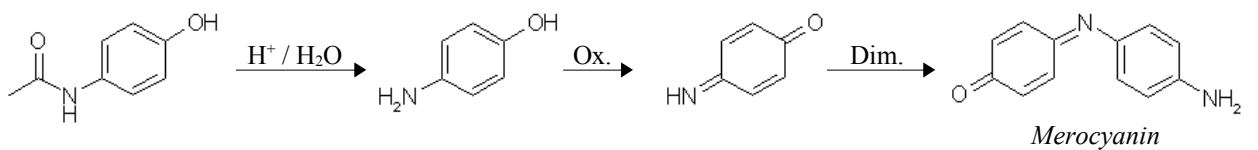
#### *Phenacetin*

- Der ursprünglich eingesetzte Arzneistoff Phenacetin wurde schnell durch Paracetamol verdrängt, da man erkannte, dass Phenacetin in vivo zu Paracetamol metabolisiert wird.

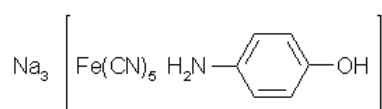


#### *Paracetamol*

- Identitätsnachweis mit  $K_2Cr_2O_7$  und HCl



- Grenzprüfung auf p-Aminophenol, einem möglichen Syntheserückstand mit Nitroprussidnatrium

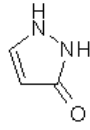


# Pyrazolinone, Pyrazolidindione

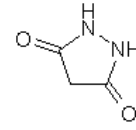
*Pyrazol*



*Pyrazolin-3-on*

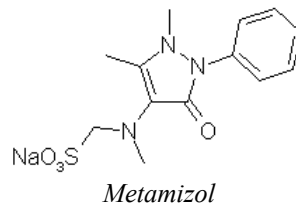
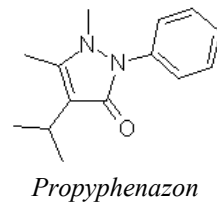
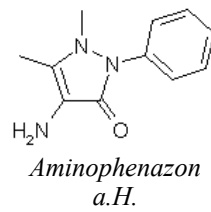
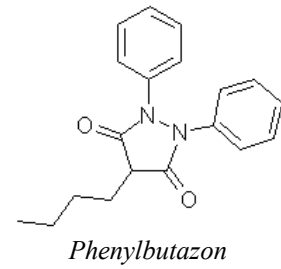
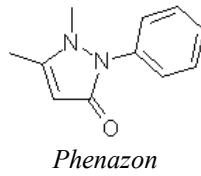


*Pyrazolidin-3,5-dion*

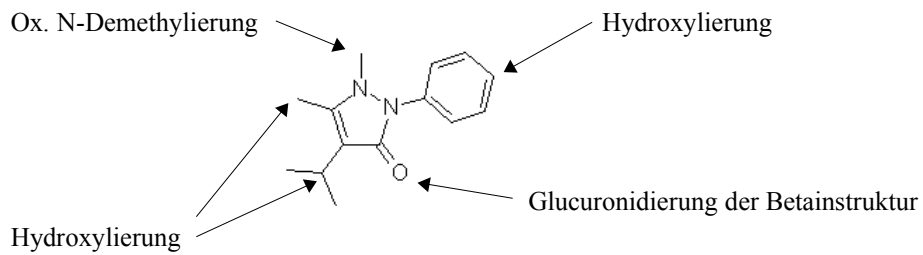


**Pyrazolinone**

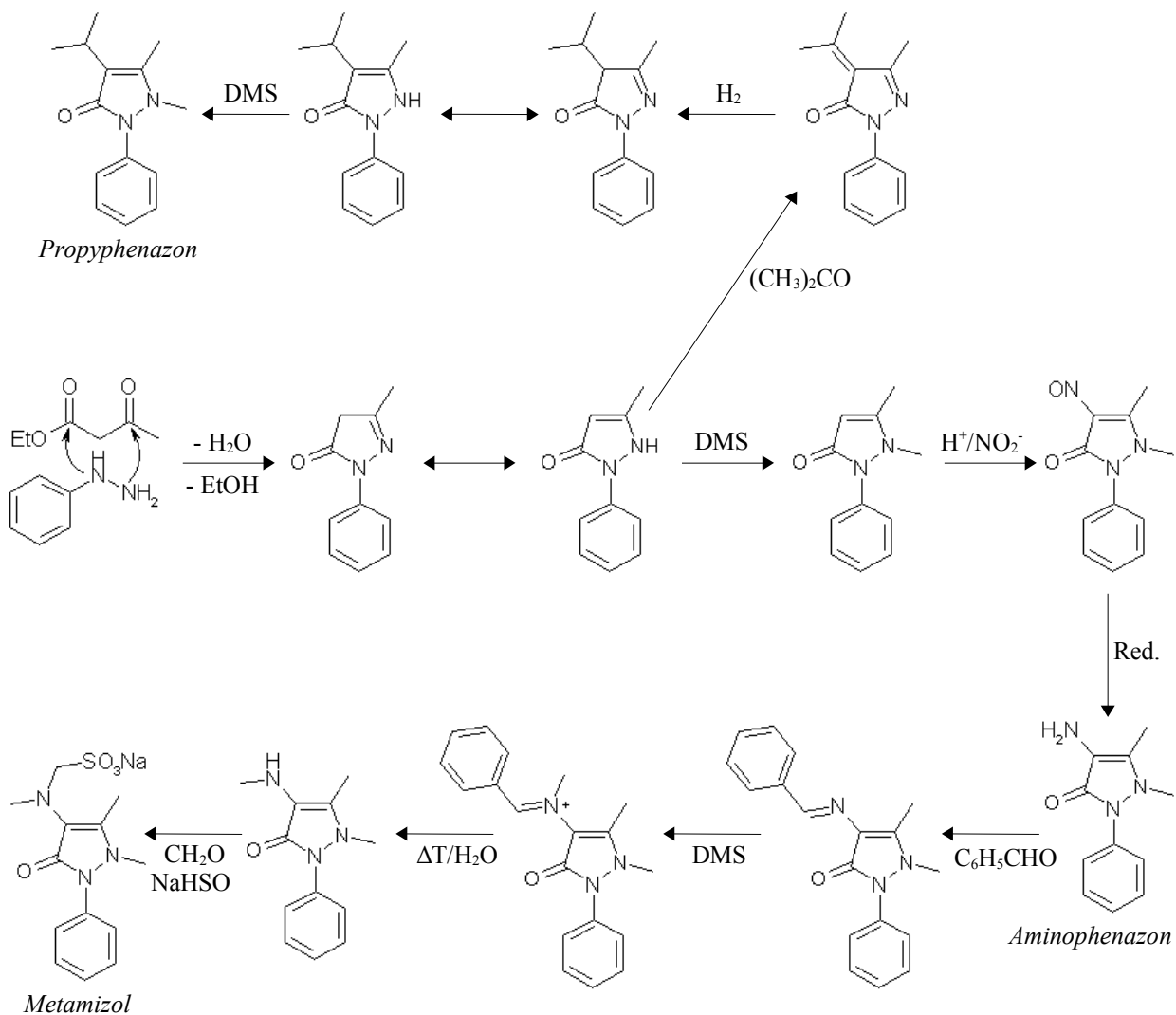
**Butazone**



- Metabolismus von Propyphenazon

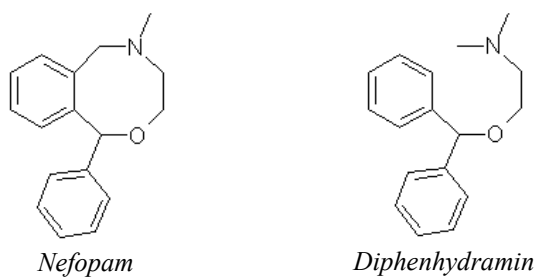


- Synthese von Propyphenazon, Aminophenazon und Metamizol



### Nefopam

- Nefopam gleicht in seiner Struktur einem cyclisierten Diphenhydramin, einem  $\text{H}_1$ -Antihistaminikum.

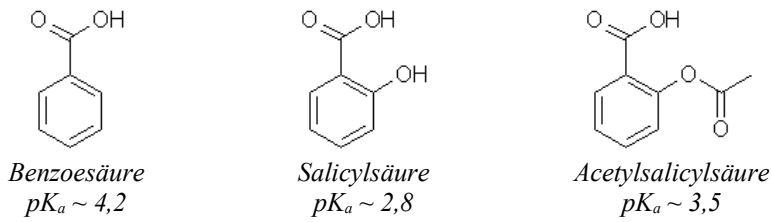


# Salicylsäurederivate

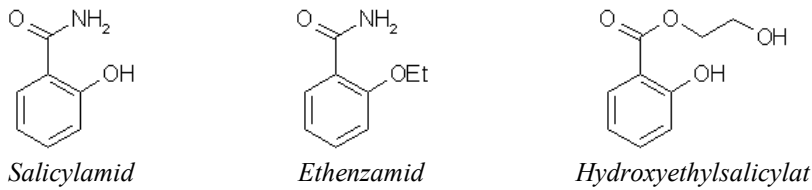
- Biogenese von Salicylsäure



- Steigerung der Acidität durch Stabilisierung des Carboxylatanions

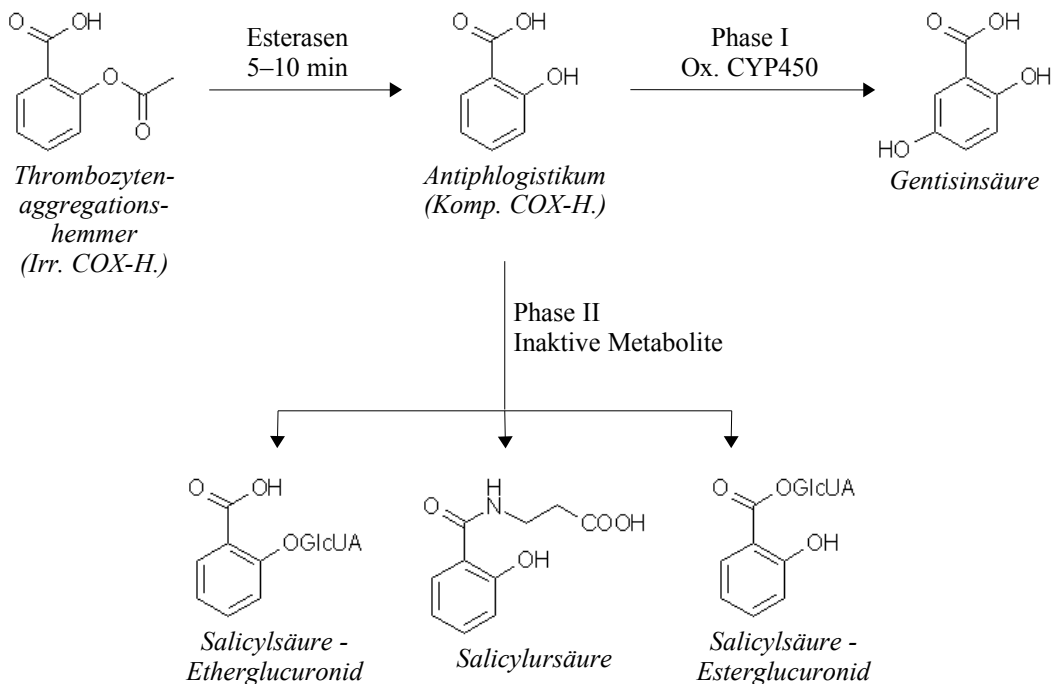


- Prodrugs

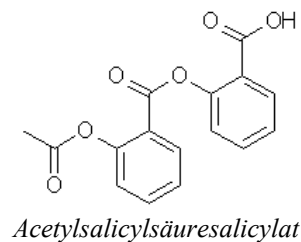
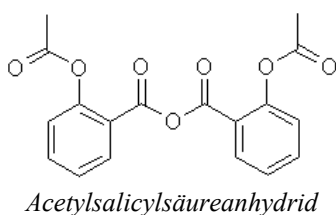
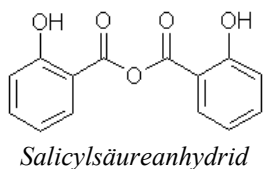


- QSAR der Salicylsäurederivate ergab, dass eine ortho-Hydroxysubstitution optimal und eine para-Substitution bei Aktivitätsminderung möglich ist.

- „In vivo“-Verhalten von Acetylsalicylsäure

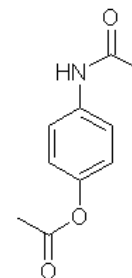
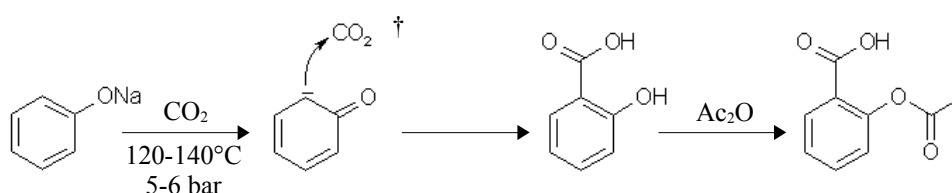


- Mögliche allergene Verunreinigungen von Acetylsalicylsäure



- Cave bei Formulierungen von Acetylsalicylsäure und Paracetamol, da die phenolische OH-Gruppe teilweise acetyliert werden kann.

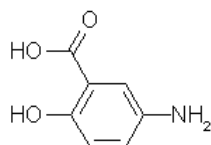
- Kolbe-Schmidt-Synthese von Acetylsalicylsäure



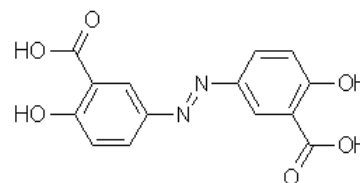
- Der Einsatz von Natriumphenolat ist hier zwingend, da ein Kaliumion aufgrund seiner Größe den Angriff in die para-Position dirigieren würde.

- 5-Aminosalicylsäure und ihre Derivate

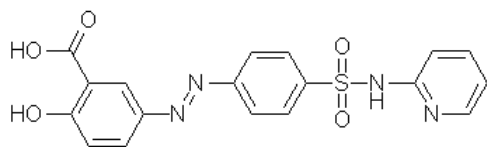
- Mesalazin



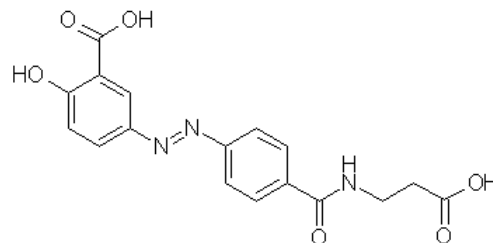
- Olsalazin



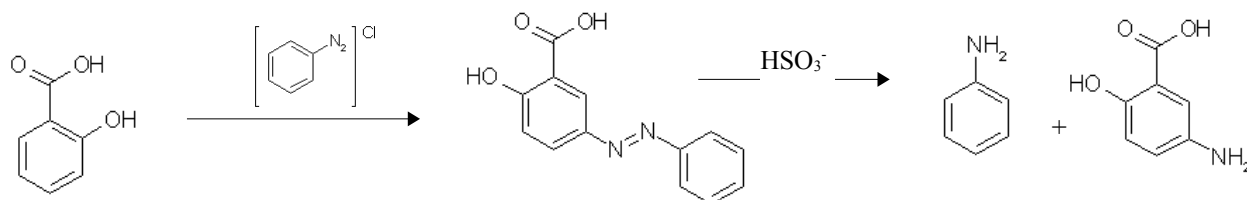
- Sulfasalazin



- Balsalazid

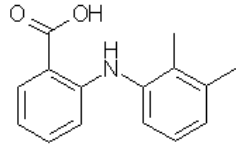


- Synthese von 5-Aminosalicylsäure

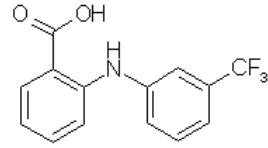


# Anthranilsäurederivate

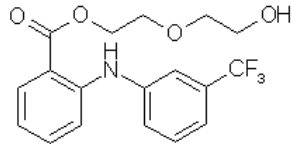
- Mefenaminsäure



- Flufenaminsäure (a.H.)



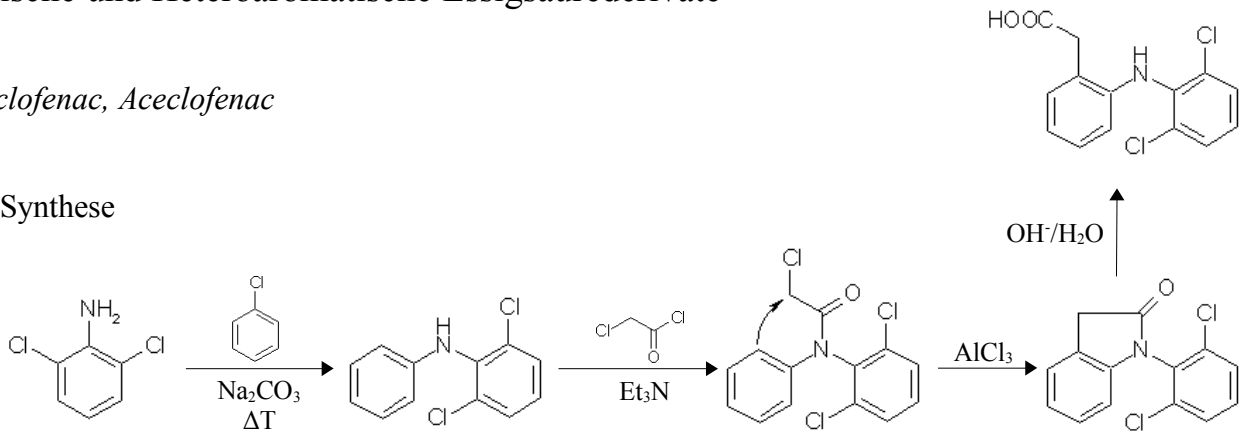
- Etofenamat (Prodrug)



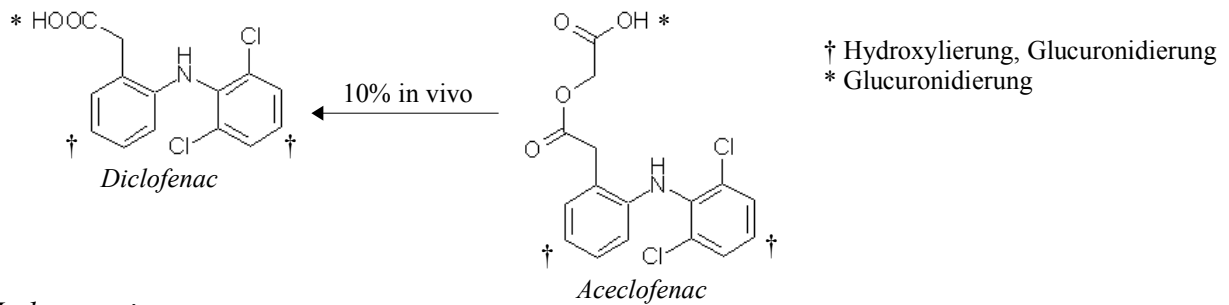
# Aromatische und Heteroaromatische Essigsäurederivate

Diclofenac, Aceclofenac

- Synthese

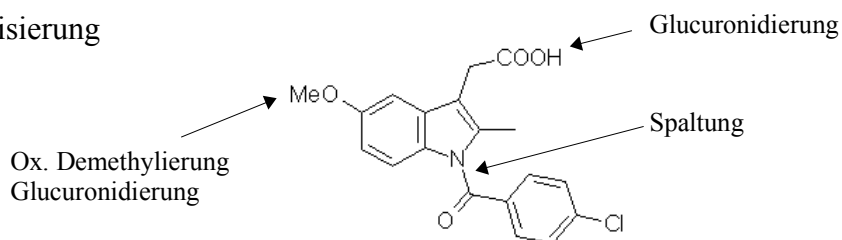


- Metabolisierung

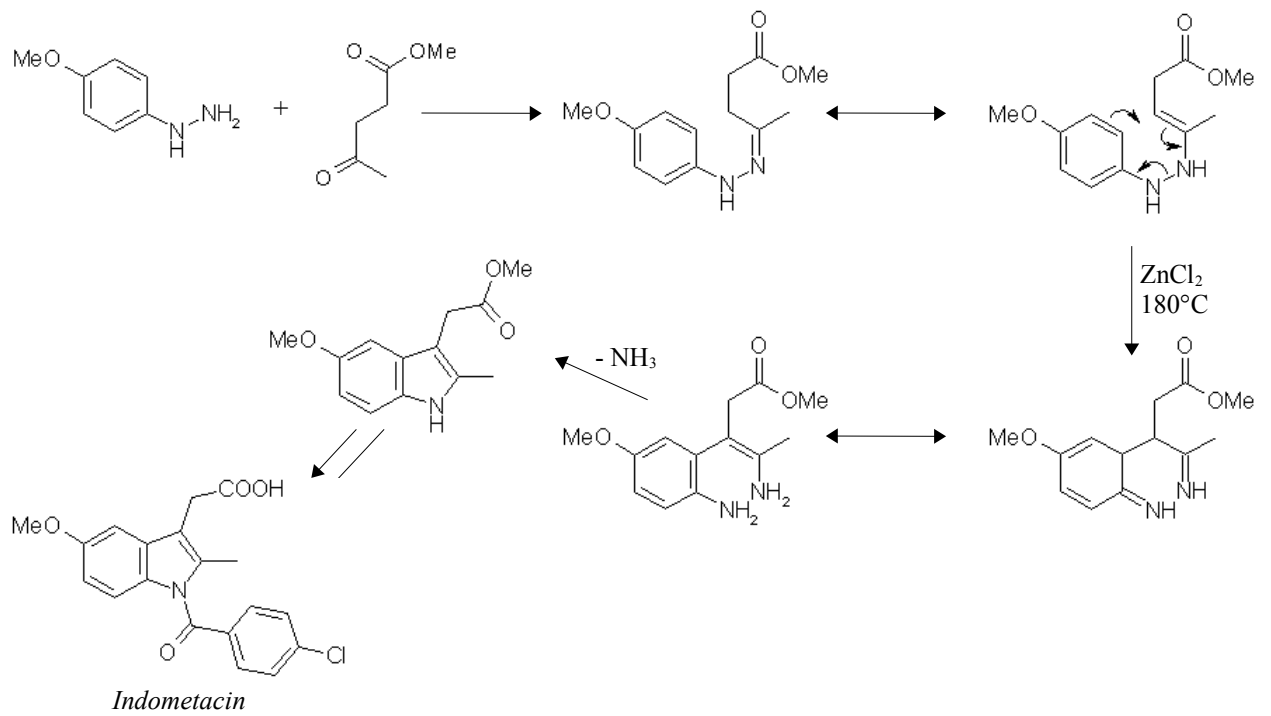


Indometacin

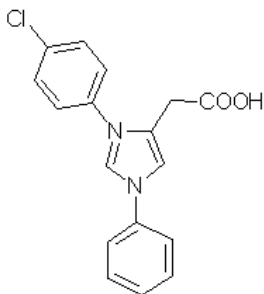
- Metabolisierung



- Synthese (*Fischer-Indol-Synthese*)

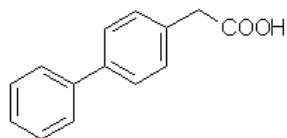


*Lonazolac*

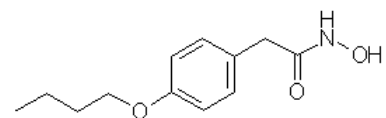


Phenyllessigsäurederivate

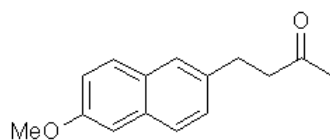
- *Felbinac*



- *Bufexamac (Prodrug)*

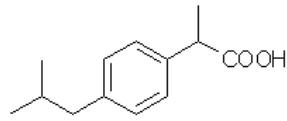


- *Nabumeton (Prodrug)*

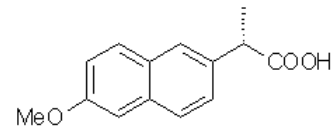


## Phenyl- und Heteroaromatische Propionsäurederivate

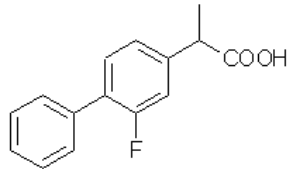
- *Ibuprofen*



- *Naproxen*

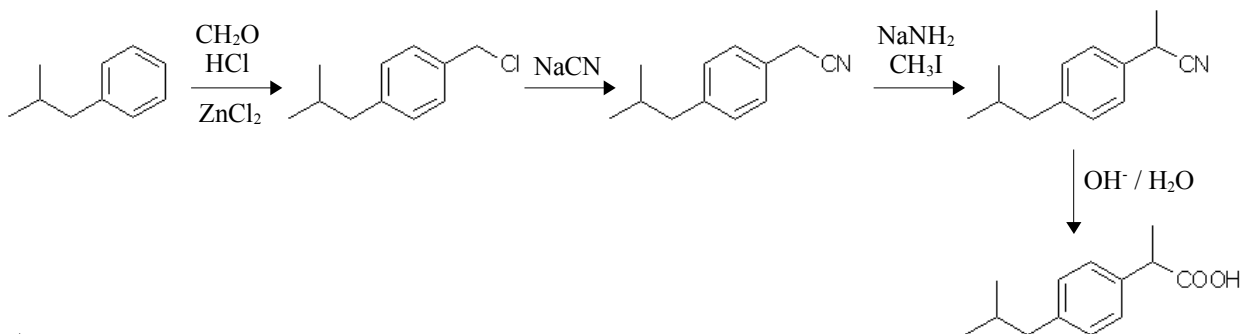


- *Flurbiprofen*



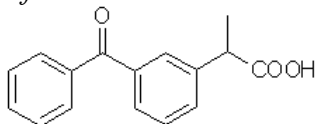
- Flurbiprofen ist ein Beispiel wie die gezielte Halogensubstitution mit Fluor oder Chlor mögliche Hydroxylierungspositionen schützt und so die Halbwertszeit erhöht.

- Synthese von Ibuprofen

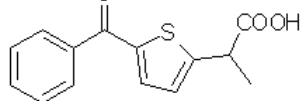


## Diarylketone

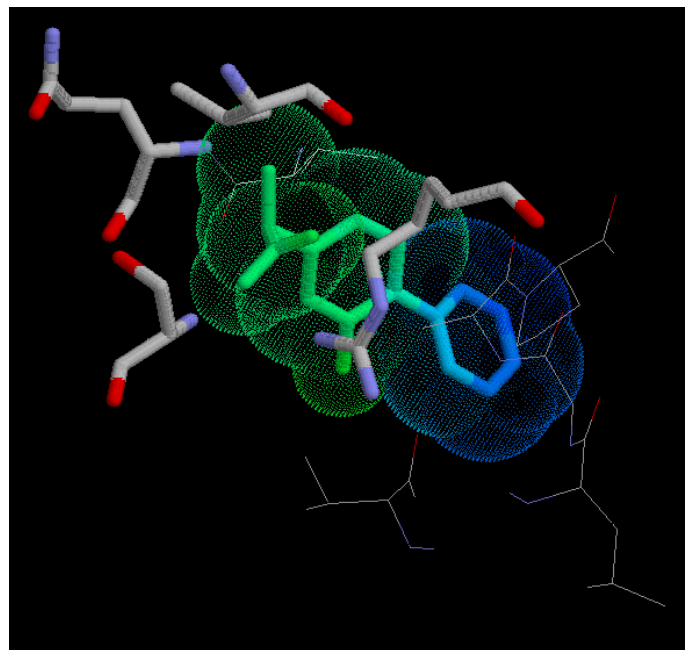
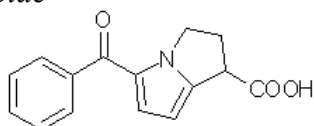
- *Ketoprofen*



- *Tiaprofensäure*



- *Ketorolac*



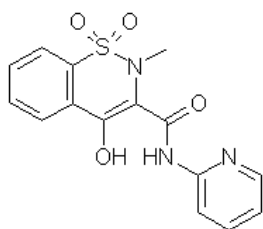
*Flurbiprofen an Cyclooxygenase II*

- Alle Propionsäure-Derivate haben durch die stereochemisch fixierte Methylgruppe eine erhöhte Affinität zur Cyclooxygenase II, da so eine weitere Bindungstasche genutzt werden kann.

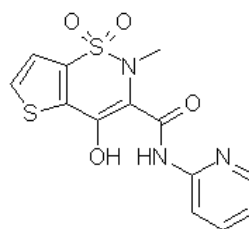


# Oxicame

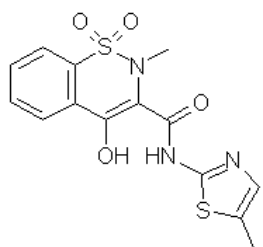
- *Piroxicam*



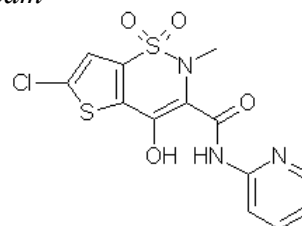
- *Tenoxicam*



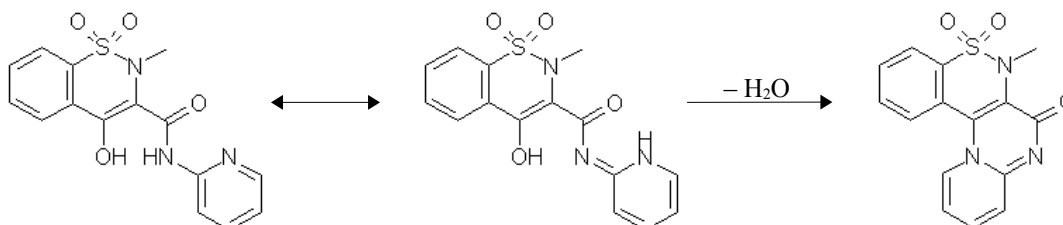
- *Meloxicam*



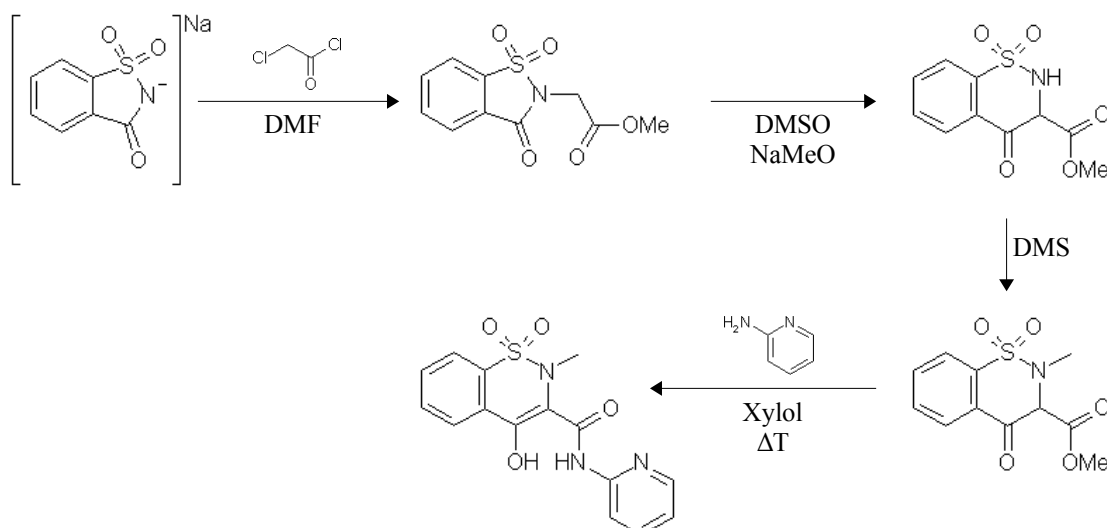
- *Lornoxicam*



- Oxicame werden aufgrund ihres sauren Strukturelementes auch als Enolsäuren bezeichnet. Durch gezielte Chlorsubstitution konnte mit *Lornoxicam* erstmals ein Oxicam mit verhältnismäßig kurzer Halbwertszeit auf den Markt gebracht werden, da hier eine Hydroxylierung in para-Position am Pyridinring wesentlich schneller stattfindet.
- Ein weiterer interessanter Metabolit mit tetracyclischem Grundgerüst wurde für pyridinsubstituierte Derivate gefunden.

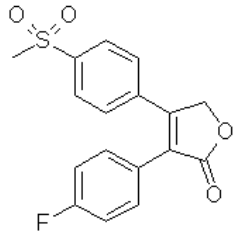


- Synthese der Oxicame

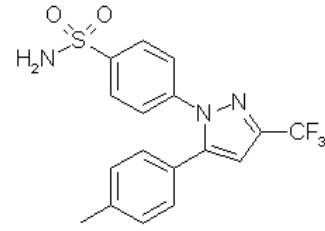


## Coxibe

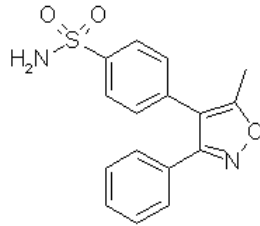
- *Rofecoxib*



- *Celecoxib*

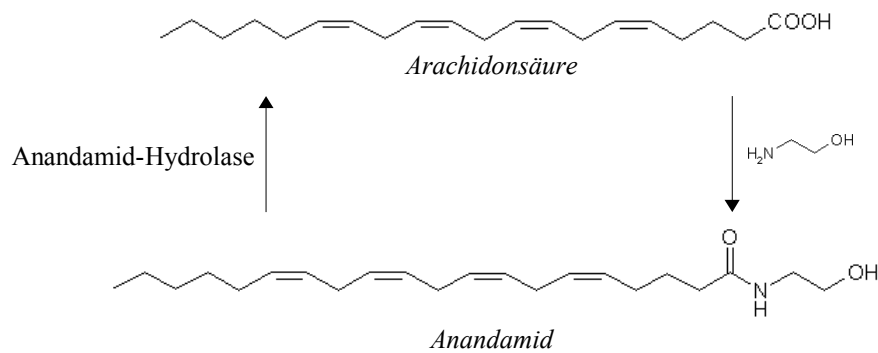
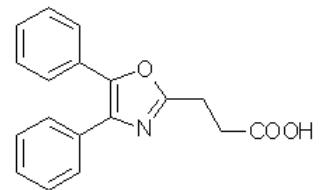


- *Valdecoxib*



## Oxoprozasin

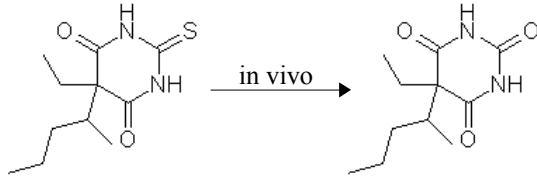
- Dieser strukturell den Coxiben verwandte Arzneistoff hat einen vollkommen anderen Wirkmechanismus. Durch Hemmung der Anandamid-Hydrolase kommt es zu einer Akkumulation von Anandamid. Dieser körpereigene Ligand des Cannabinoid Rezeptors B vermag es analog THC eine analgetische Wirkung zu vermitteln.



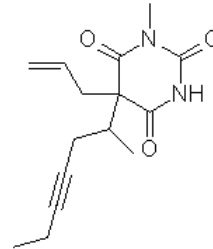
# Injektionsnarkotika

## Barbitursäure-Derivate

- *Thiopental*

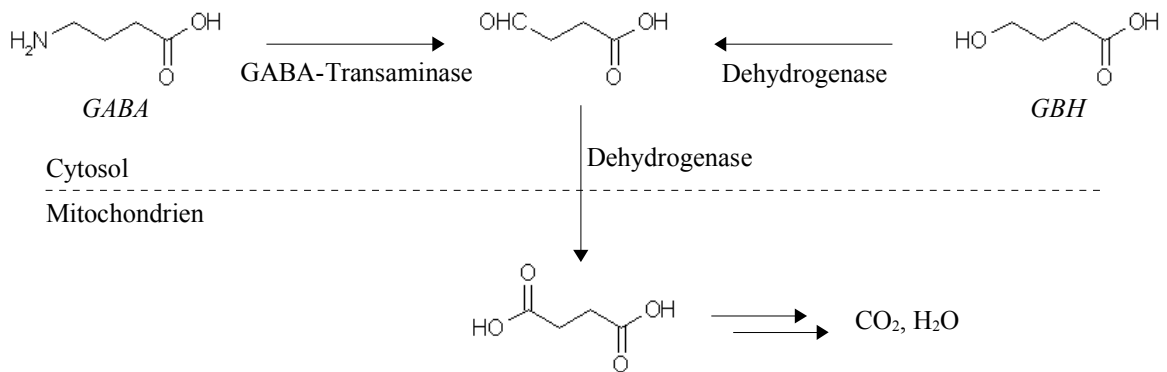


- *Methohexital*



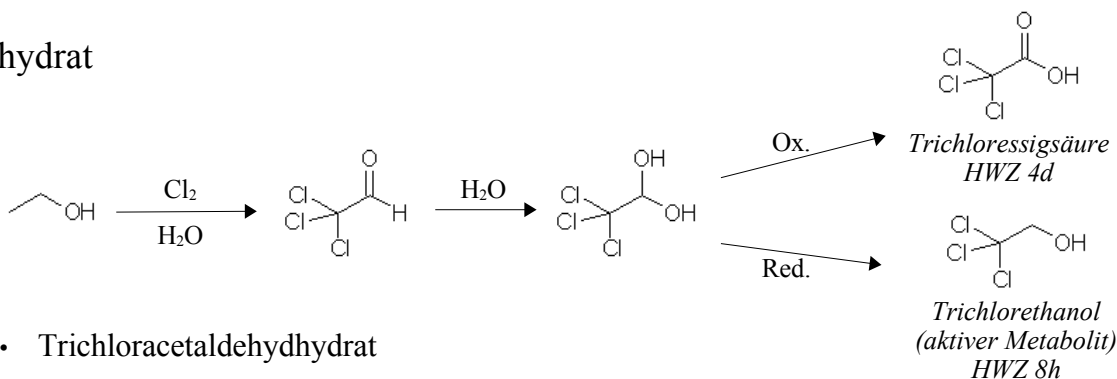
- Die beiden zur Injektionsnarkose verwandten Barbitursäuren zeigen typische Funktionen um die pharmakologischen Eigenschaften zu verbessern.
  - Thiosubstitution und N-Methylierung führen durch eine Erhöhung der Lipophilie oder ein Verhindern der Lactam-Lactim-Tautomerie zu verbesserter ZNS-Gängigkeit.
  - Der Einbau von Allyl- und Acetylen-Gruppen ermöglicht einen schnelleren Metabolismus und somit kürzere Halbwertszeiten.
- Ihre Wirkung entfalten Hypnotika, Tranquillantien oder Sedativa über eine allosterische Erhöhung der GABA-Affinität des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors.

## Liquid Ecstasy – GABA/GBH-Stoffwechsel



## Sedativa

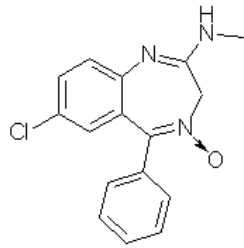
### Chloralhydrat



- Trichloroacetaldehydhydrat

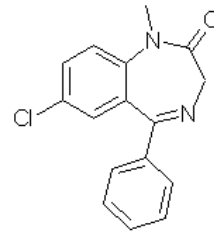
# Benzodiazepin-Derivate

- *Chlordiazepoxid*



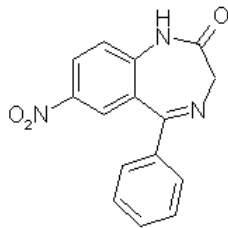
„Amidin“

- *Diazepam*

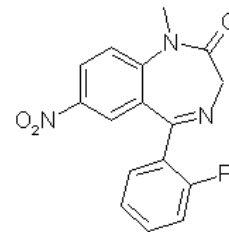


„Lactam“

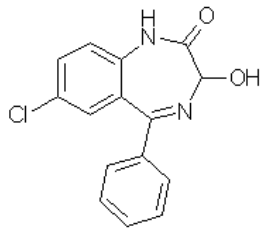
- *Nitrazepam*



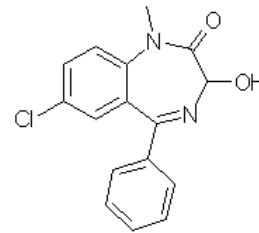
- *Flunitrazepam*



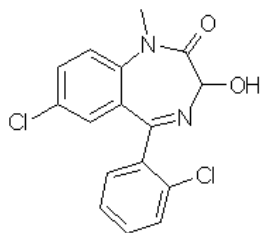
- *Oxazepam*



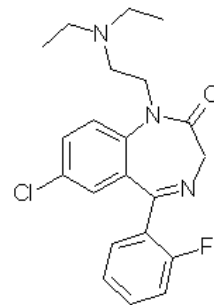
- *Temazepam*



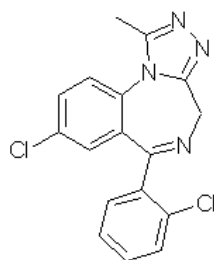
- *Lormetazepam*



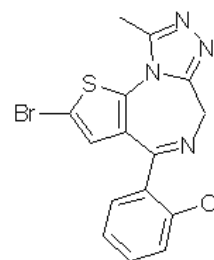
- *Fluvazepam*



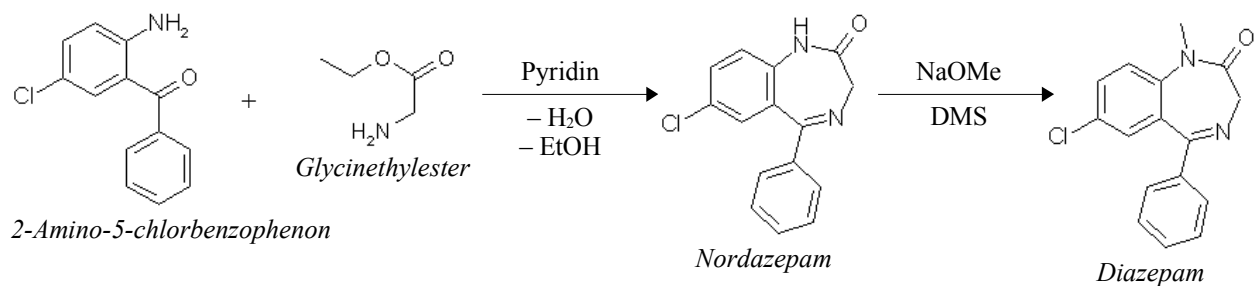
- *Triazolam*



- *Brotizolam*



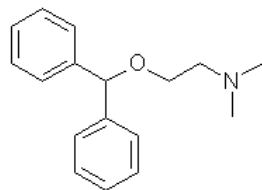
- Metabolisierung
  - N-Demethylierung
  - C<sub>3</sub>-Hydroxylierung zu Oxazepam-Analoga
  - Glucoronidierung
- Synthese am Beispiel des Diazepam



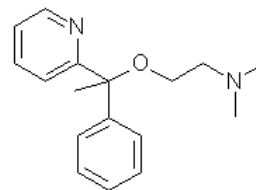
- Analytik
  - Hydrolytische Retrosynthese zum Aminobenzophenonderivat, bei dem eventuelle Alkylreste photolytisch entfernt werden können. Anschließend Nachweis des primären aromatischen Amins.

## Ethanolamin-Derivate

- *Diphenhydramin*



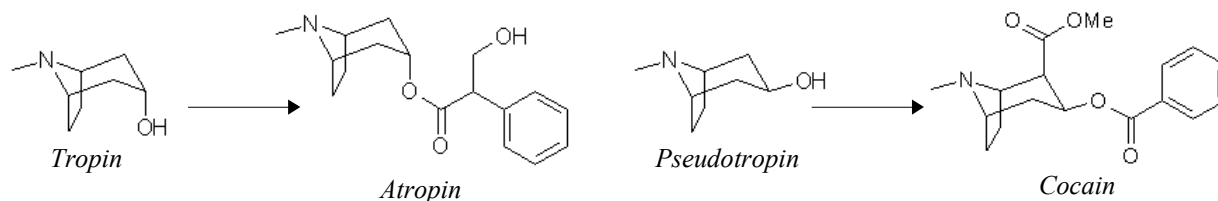
- *Doxylamin*



## Lokalanästhetika

### Atropin, Cocain

- Sowohl Atropin, als auch Cocain entfaltet seine Wirkung durch die Hemmung von Natriumkanälen und des Noradrenalin- respektive Dopaminreuptakes.



- In Analogie zur Cocainstruktur entwickelte *Löfgren* das einfache Muster der klassischen Lokal-  
anästhetika, wie Procain, Tetracain oder Lidocain. Neben einem Aromaten bzw. bioisosteren He-  
terozyklus, findet man eine Ester- oder Amidbindung [X], gefolgt von einer kurzen Alkylkette  
[C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>], die von einem tertiären Amin abgeschlossen wird.

