

# Pharmazeutische Chemie

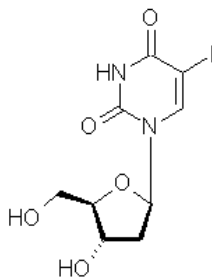
## Teil 4

### Virustatika

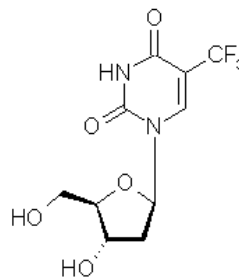
#### Thymidin-Analoga mit Thymidin-Methyl-Substitution

- Durch die Einführung von (-I)-Substituenten erreicht man eine Verschiebung des tautomeren Gleichgewichtes zur Lactimstruktur von Thymidin. Infolgedessen kommt es zu Fehlpaarungen aufgrund des veränderten Wasserstoffbrücken-Donatoren-Akzeptoren-Verhältnisses.

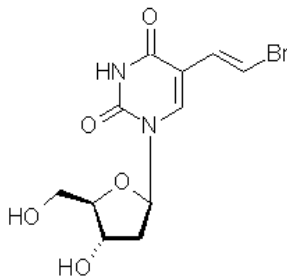
- *Idoxuridin*



- *Trifluridin*



- *Brivudin*

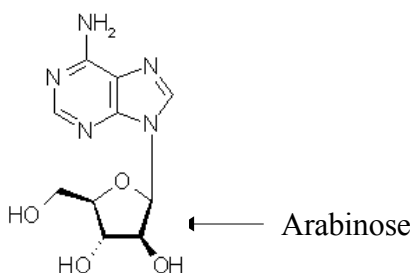


Brivudin zeigt eine hohe Selektivität gegenüber HSV1, da nur die HSV1-Nucleosid-Kinase – sie phosphoryliert die Nucleoside zu Mono- und Diphosphaten – derart große Substituenten toleriert.

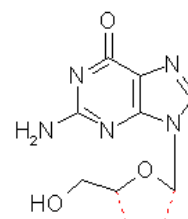
#### Adenosin- und Guanosin-Analoga als Herpes-Virustatika

- Die angeführten Arzneistoffe zeichnen sich in der Regel durch eine Veränderung der Zuckerkomponente aus.

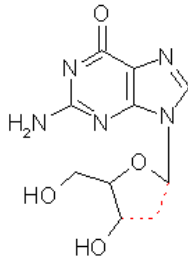
- *Vidarabin*



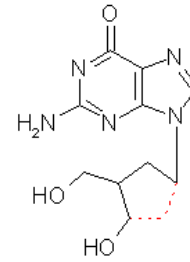
- *Aciclovir*



• *Ganciclovir*

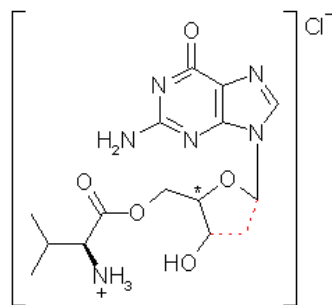


• *Penciclovir*

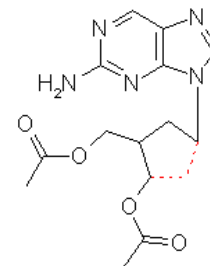


- Sowohl Vidarabin, als auch Aciclovir und Ganciclovir enthalten eine Halbaminalstruktur, die chemisch und metabolisch instabil ist. Penciclovir hingegen besitzt einen Dihydroxyisopentyl-Substituenten zur Stabilitäts-erhöhung.
- Da Zytomegalie-Viren keine Thymidinkinase besitzen, hat Aciclovir hier keine Wirkung. Ganciclovir hingegen wirkt, da es thymidinkinasenunabhängig ist.
- Aufgrund einer hohen Wasserstoffbrücken-Donatoren-Akzeptoren-Dichteneigen die genannten Verbindungen zur Bildung von übergeordneten  $\pi$ -stacking-Strukturen und haben eine entsprechend schlechte Wasserlöslichkeit. Abhilfe schafft hier die Synthese von Valinestern als Prodrugs, die aufgrund spezifischer Valincarrier eine hohe Resorptionsrate aufweisen.

• *Valganciclovir*



• *Famciclovir*



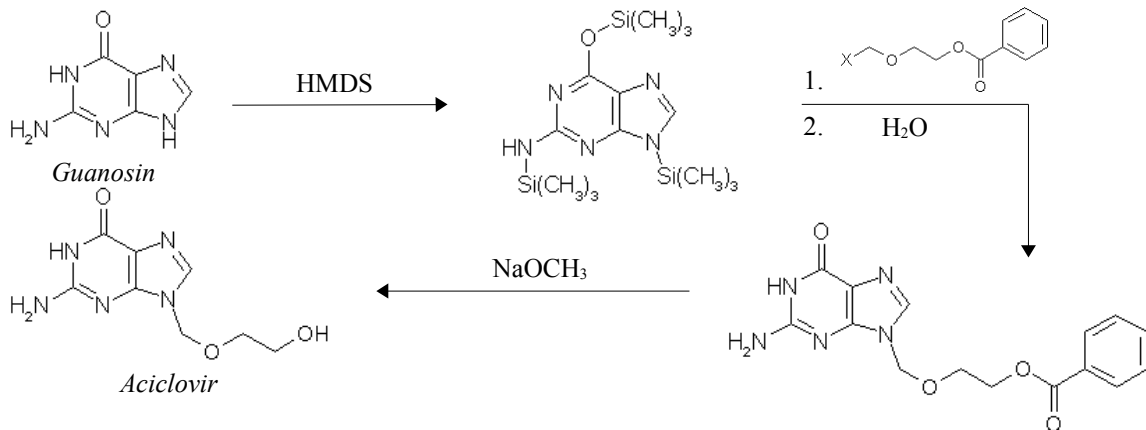
Valganciclovir wird meist als racemisches Gemisch eingesetzt.

Die fehlende Ketogruppe in Position 6 wird durch die Xanthinoxidase in vivo oxidiert.

	Aciclovir	Valaciclovir	Famciclovir
Resorptionsrate	15 – 20%	> 50%	ca. 77%
Halbwertszeit	2,5 – 3h	ca. 3h	ca. 8h
Dosierung	5 · 800mg	3 · 500mg	3 · 250mg

# Synthese und Analytik der Nucleosid-Analoga

- *Silyl-Variante der Hilbert-Johnson-Reaktion*

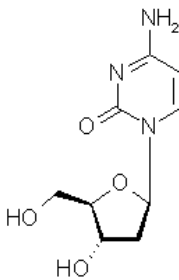


- Analytik mittels HPLC-UV oder Polarimetrie chiraler Substanzen.

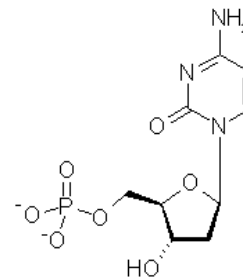
## Desoxycytidin-Analoga

- natürliche Derivate

- *Desoxycytidin*

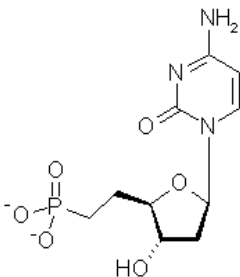


- *Desoxycytidinmonophosphat*



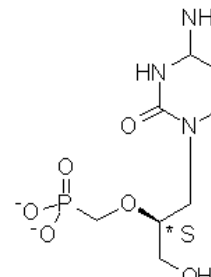
- Arzneistoffe

- *Phosphonate*



Durch Substitution der 5'-Phosphoesterbindung gegen eine Methylenfunktion erzielt man eine Resistenz gegenüber Phosphatasen.

- *Cidofovir*

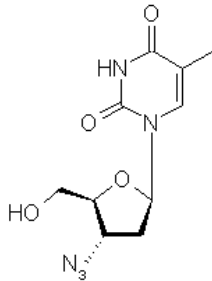


Durch Verlust der Halbaminalstruktur erhält man auch hier eine erhöhte Stabilität. Da jedoch keine Resorption im Magen-Darm-Trakt erfolgt, muss eine parenterale Verabreichung erfolgen. Bei Dauertherapie kann es zu Nierenschäden kommen.

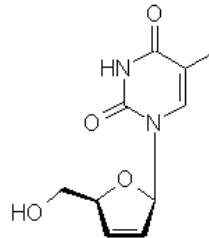
## Nucleosid-Analoga als HIV-Therapeutika

- Bei der HIV-Therapie gilt ein direkter Einsatz einer Kombinationstherapie als Mittel der Wahl um die Entstehung von Resistenzen infolge der hohen Mutationsrate der HI-Viren zu unterbinden. (Vgl. Antibiotikatherapie)

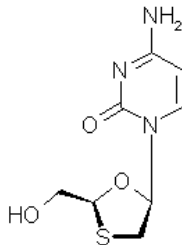
- *Zidovudin*



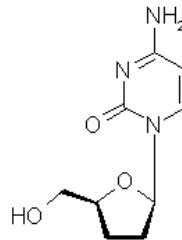
- *Stavudin*



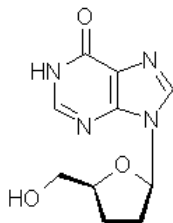
- *Lamivudin*



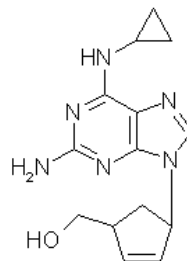
- *Zalcitabin*



- *Didanosin*



- *Abacavir*



Didanosin wird in vivo zu 2,3-Didesoxyadenosin metabolisiert.

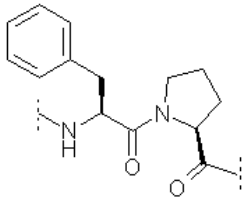
Abacavir hat als cyclopropylsubstituiertes Guanodin-Analogon mit einem Cyclopentenylrest an Stelle eines Zuckers erhöhte Stabilität gegenüber Phosphatasen.

## HIV-Protease-Inhibitoren

### *HIV-Protease*

- Die HIV-Protease wird autokatalytisch vom Primärprotein (gag, pol, env) abgespalten und schneidet anschließend den verbleibenden Reststrang in die virusspezifischen Proteine.
- Die HIV-Protease schneidet Polypeptide an Sequenzen, die von humanen Proteasen nicht erkannt werden. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für spezifische Enzyminhibitoren, da die körpereigenen Enzyme durch den Wirkstoff nicht in Mitleidenschaft gezogen werden sollen.

- Die Schnittstelle, die die HIV-Protease erkennt enthält zumeist eine aromatische Aminosäure (Phe) und einen prolinähnlichen Teil.



### HIV-Protease-Inhibitoren

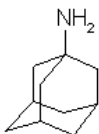
- werden nicht metabolisiert
  - weder von humanen Proteasen
  - noch von viralen

Bioverfügbarkeit	
Saquinavir	4%
Indinavir	> 39%
Ritonavir	60 – 70%
Nelfinavir	17 – 47%

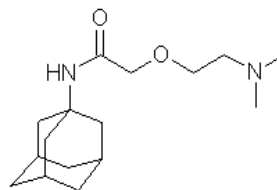
### Aminoadamantan-Derivate

- Aminoadamantane wirken gegen Inflenzaviren durch Blockade des M<sub>2</sub>-Ionenkanals in der Virus-hülle.

- *Amantadin*

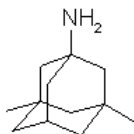


- *Tromantadin*



Nur äußerliche Anwendung für maximal 2 Tage. Es besteht die Gefahr allergischer Reaktionen.

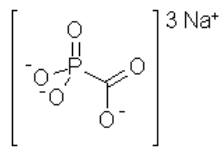
- *Memantin*



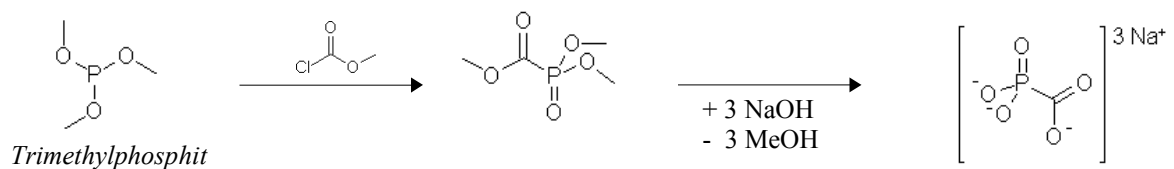
Parkinsontherapeutikum (Glutamat-Antagonist, NMDA-Rezeptor-Inhibitor)

## Pyrophosphat-Analoga

- *Foscarnet-Natrium* (*Phosphonoameisensäure*)



- Foscarnet-Natrium besitzt aufgrund seiner hemmenden Wirkung gegenüber DNA- und RNA-Polymerasen ein relativ breites Wirkspektrum. Trotzdem ist es relativ virusselektiv.
- Seine Wirkung beruht wahrscheinlich auf der kompetitiven Hemmung des zentralen Zinkatoms der
  - reversen Transkriptase bei HI-Viren
  - RNA-Polymerase von Influenza-Viren
  - DNA-Polymerase der Herpes-Viren
- Foscarnet-Natrium wird infolge seiner hohen Ladungsdichte sehr schlecht resorbiert und daher nur parenteral verabreicht oder äußerlich angewandt. Die systemische Anwendung ist problematisch, da der Wirkstoff zum einen an Calciumionen in Knochen und Zähnen bindet und andererseits durch kristalline Ablagerungen die Nieren schädigen kann.
- Foscarnet-Natrium wird daher nur bei zytomegalie-infizierten HIV-Patienten gegeben wenn Ganciclovir bereits nicht mehr wirkt.
- Synthese



## Neuraminidase-Inhibitoren

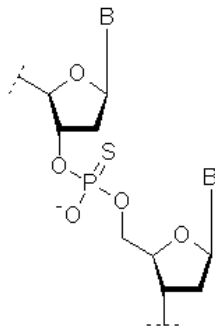
- *Zanamivir*
  - schlechte Resorption aufgrund der sehr polaren Strukturen
    - Carboxygruppe
    - Guanidinstruktur
    - Acetylierung
    - Alkoholische Hydroxygruppe
- *Oseltamivir*
  - deutliche bessere Resorptionseigenschaften aufgrund lipophiler Substitution
    - Esterstruktur statt Carboxygruppe
    - Aminogruppe statt Guanidinstruktur
    - Etherfunktion statt alkoholischer Hydroxygruppe
    - Cyclopentanring statt furanosem Zuckerrest

## Antisense-Oligonucleotide

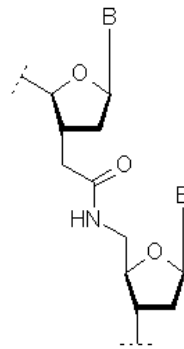
- *Formivirsen*

- Antisense-Oligonucleotide stellen ein zur viralen mRNA komplementäres Strangstück dar und verhindern durch Doppelstrangbildung die virale Proteinbiosynthese.
- Formivirsen wird unter Lokalanästhesie direkt in den Glaskörper injiziert.
- Um die Diphosphoester der Oligonucleotide vor enzymatischer Zersetzung zu schützen wurden verschiedene Ansätze erprobt

- *Thioanaloga*



- *Amidstrukturen*



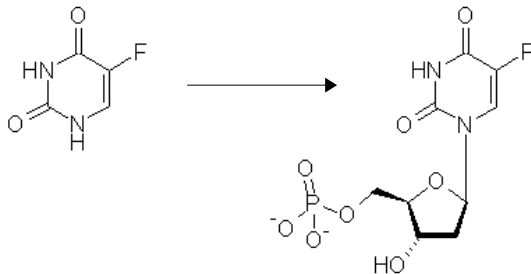
Thioanaloga verfügen neben der erhöhten Stabilität gegenüber Phosphatasen und Esterasen über eine erhöhte Lipophilie.

## Zytostatika

### Pyrimidin-Antimetaboliten

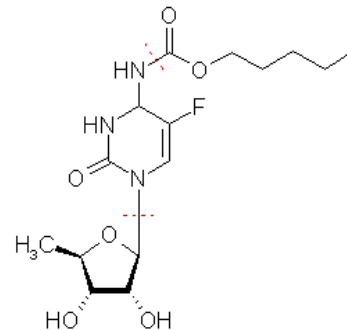
- Thymidin-Analoga

- *5-Fluoruracil*



5-Fluoruracil, genau genommen ein Prodrug, wird in vivo zu 5-Fluordesoxyuridinmonophosphat aktiviert, das die Thymidilat-Synthase hemmt.

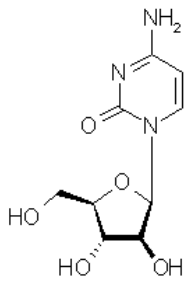
- *Capecitabin*



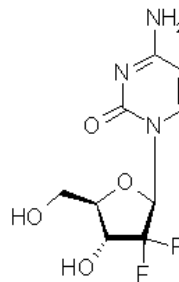
Capecitabin stellt ein Prodrug des 5-Fluorouracil dar. In vivo wird durch eine unspezifische Esterase der Carboxypentylrest abgespalten und die freigesetzte Aminogruppe von einer Desaminase zur Oxogruppe hydrolysiert. Eine Phosphorylase spaltet den „Zuckerrest“ ab.

- Desoxycytidin-Analoga

- *Cytarabin*

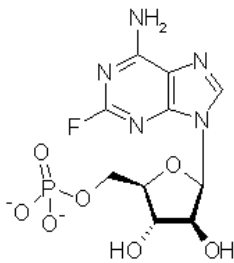


- *Gemcitabin*

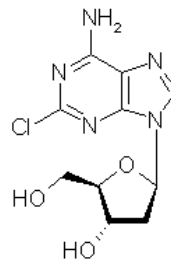


## Purin-Antimetaboliten

- *Fludarabin*

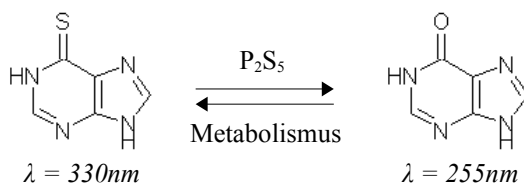


- *Cladribin*



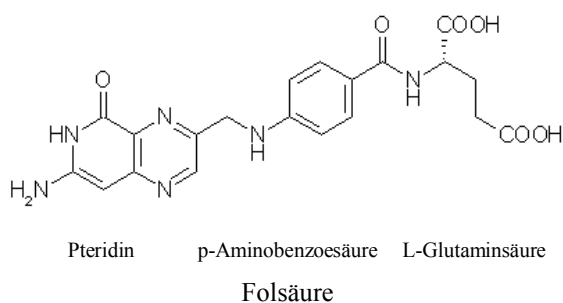
Die Halogensubstitution des Adenins sorgt für eine Resistenz gegenüber der Adenosin-Desaminase. Diese überführt Adenosin in Inosin und trägt somit zum Purinabbau bei, kann den Wirkstoff jedoch nicht verstoffwechseln.

- *Mercaptopurin*



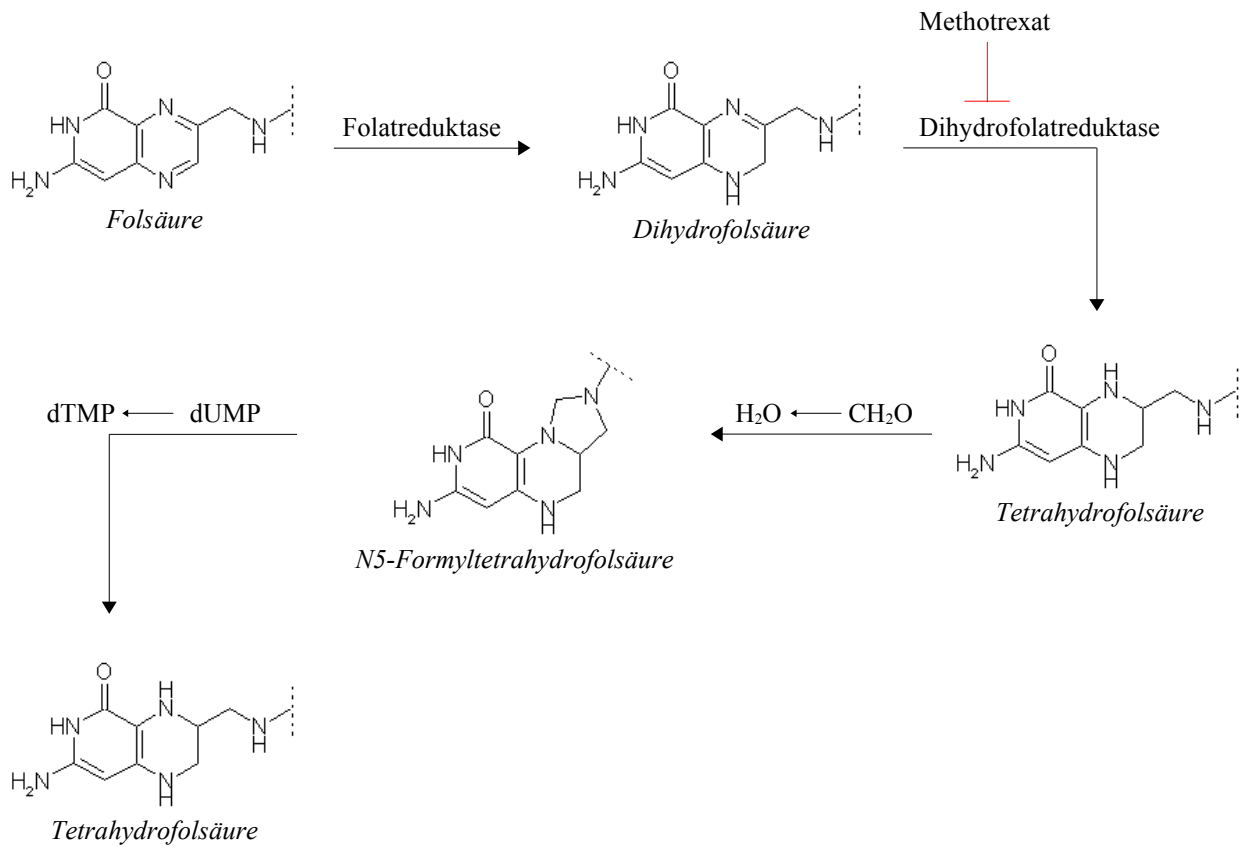
Neben der UV-photometrischen Analytik kann das Thiol-Tautomer mit weichen Schwermetallen wie zum Beispiel Blei gefällt werden.

## Folsäure-Antimetaboliten

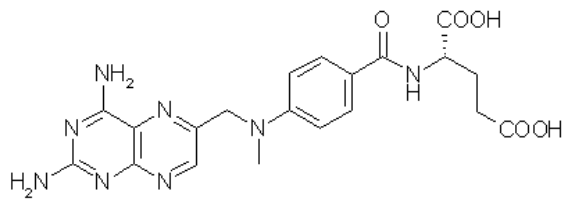




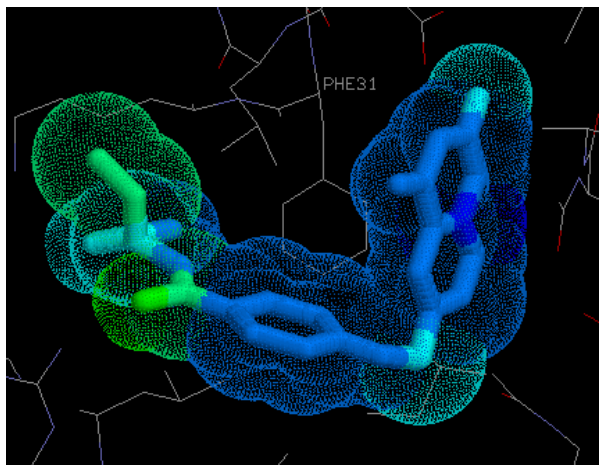
- Biosynthese der Tetrahydrofolsäure



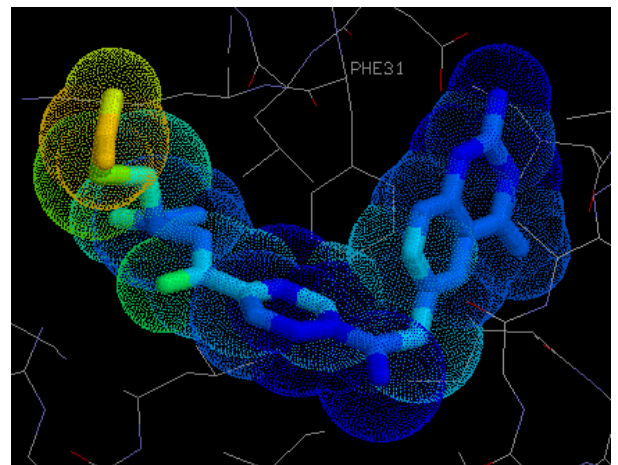
- Methotrexat*



- Methotrexat ist ein Inhibitor der Dihydrofolatreduktase, der über einen alternativen Bindungsmodus zur Wirkung kommt. Die Substitution der Oxogruppe gegen eine Aminogruppe ersetzt eine Wasserstoffbrückenakzeptor durch einen Wasserstoffbrückendonator, was zu einem anderen Bindungsverhalten von Methotrexat als dem des natürlichen Substrates an die Dihydrofolatreduktase führt.



*Natürliches Substrat*

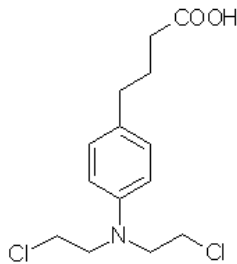


*Methotrexat*

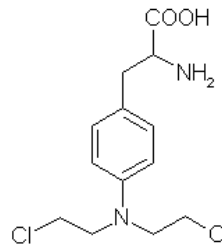
## N-Lost-Derivate

- Ausgehend vom N-Lost wurden Anstrengungen unternommen um die Basizität des Stickstoffes herabzusetzen und so zu gewährleisten, dass die Substanzen den Zellkern erreichen.
- Weiterhin wurde versucht den Substanzen eine bessere Wasserlöslichkeit zu geben, da sie nur parenteral verabreicht werden können. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass eine akzeptable Resorptionsrate erzielt wird.

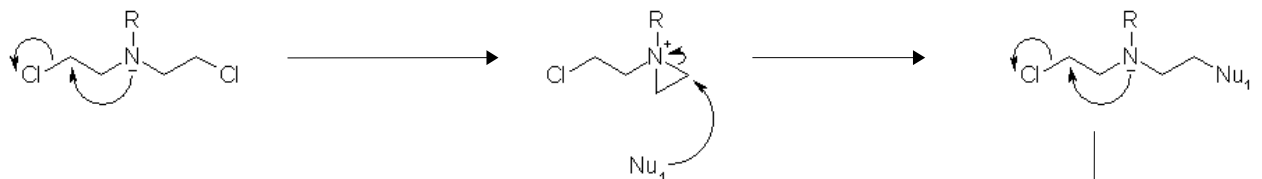
- *Chlorambucil*



- *Melphalan*

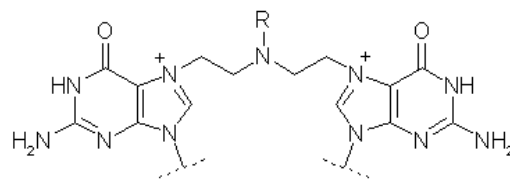
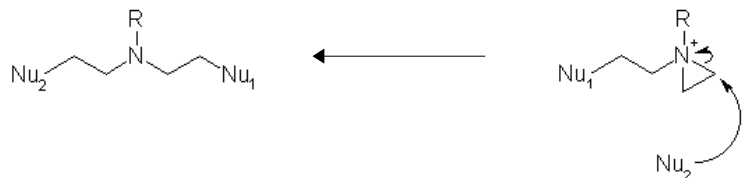


- Die N-Lost-Derivate bilden Aziridinium-Ionen als reaktive Zwischenstufen, die die eigentlichen Alkylantien zur Quervernetzung der DNA darstellen.



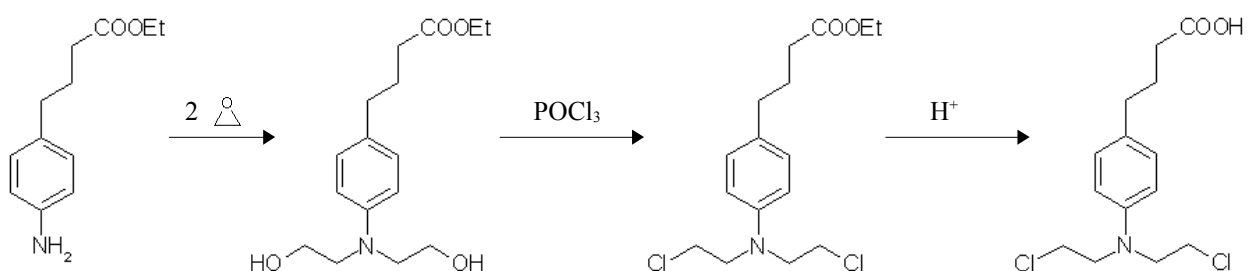
- Reihenfolge der Nucleophile

Guanin	N7
Adenin	N3
	N1
Cytosin	N3
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	
Guanin	O6



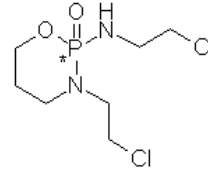
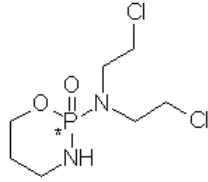
*Verschiebung des Tautomerengleichgewichts*

- Synthese von Chlorambucil

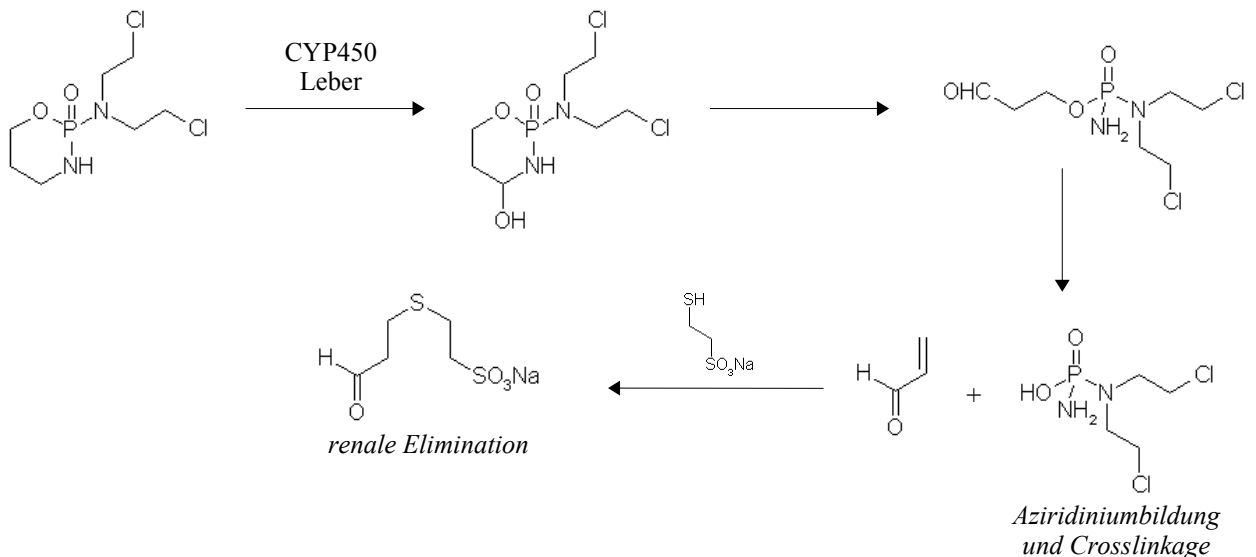


# Oxazaphosphinane

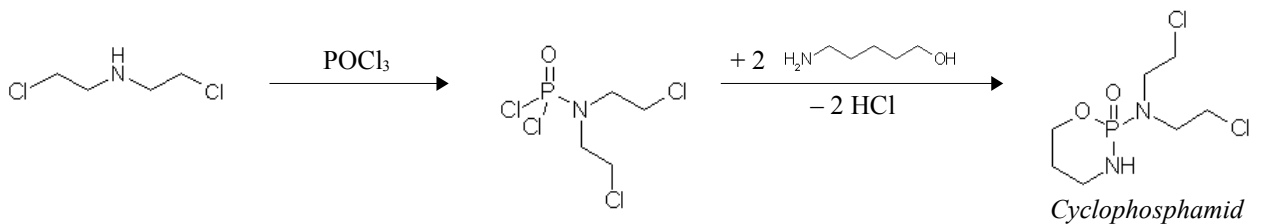
- Oxazaphosphinane werden als racemische Gemische verabreicht.
- Cyclophosphamid*
  - Ifosfamid*



- Der exocyclische Stickstoff der Oxazaphosphinane ist nicht nucleophil genug um zu einem reaktiven Aziridinium-Ion zu reagieren. Erst durch enzymatische Hydroxylierung und anschließende Spaltung des entstehenden Halbaminals unter Abspaltung von Acrolein kommt es zu einer reaktiven Spezies. Um das entstehende Acrolein unschädlich zu machen wird Cyclophosphamid immer in Kombination mit MESNA – Natrium-Mercaptoethylsulfonat – gegeben.



- Synthese von Cyclophosphamid



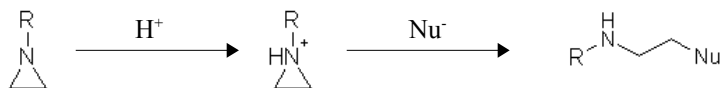
- Wässrige Lösungen von Cyclophosphamid unterliegen einer starken Hydrolyse: ca 12% pro Woche. Sie müssen daher immer frisch zubereitet werden. Die im Laufe der Hydrolyse anfallenden Chloridionen dienen zum einen als qualitatives und quantitatives Charakteristikum und auf der anderen Seite als Reinheitskriterium.

## Kombination von N-Lost-Derivaten mit Sexualhormonen

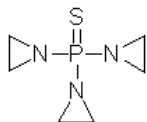
- Die Kombination von Sexualhormonen und N-Lost-Derivaten ist eine spezielle Form des Drug-Targeting. Karzinome der primären und sekundären Geschlechtsorgane exprimieren Steroidrezeptoren in einer hohen Dichte. Durch Kopplung der Zytostatika mit Sexualhormonen wie Estradiol oder Testosteron werden diese aktiv in die Zielzellen inkorporiert.

## Aziridine

- Aziridine reagieren im Gegensatz zu N-Lost-Derivaten durch Protonenkatalyse. Sie alkylieren die DNA einfach und führen somit nicht zu interstrand respektive intrastrand cross-linkage.

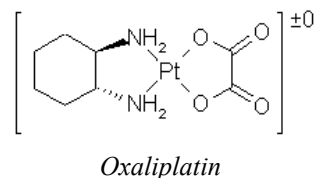
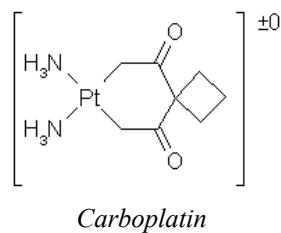
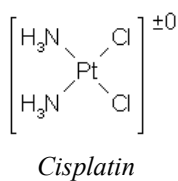


- Thiotepa*



Die Schwefelsubstitution macht dieses Molekül sehr lipophil. Infolge seiner ZNS-Gängigkeit nutzt man Thiotepa zur Behandlung von Gehirntumoren.

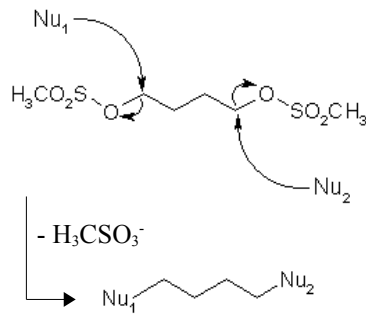
## Platin-Komplexe



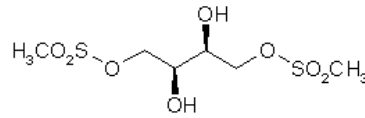
- Vorraussetzungen für die Wirkung der Platin-Komplexe
  - Die Komplexe müssen neutral geladen sein um einen Membrantransfer zu ermöglichen. Sie müssen cis-konfiguriert und der Aminoligand darf maximal monosubstituiert sein.
  - Intrazellulär werden die Nicht-Amino-Liganden gegen Wasser beziehungsweise Hydroxidionen ausgetauscht, die anschließend leicht durch ein Nucleophil ersetzt werden können.
- Während die DNA-Reparaturenzyme Cisplatin noch abspalten können wird dies durch den raumfordernden **Diaminocyclohexyl**-Rest (DACH) des Oxaliplatins verhindert.
- Platin-Komplexe können durch Kochen mit Königswasser zur Oxidation des Platins und anschließende Fällung als Ammoniumhexachloroplatinat-(IV)(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>[PtCl<sub>6</sub>] qualitativ nachgewiesen werden. Eine qualitative Analytik kann durch UV-Absorptionsmessung bei 220nm erfolgen.

## Methansulfonsäureester

- *Busulfan*



- *Treosulfan*

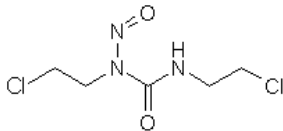


- Analytisch kann man zu quantitativen Bestimmungen die Methansulfonsäureester hydrolysieren und die freiwerdende Methansulfonsäure mit Natronlauge titrieren. Qualitativ bietet sich eine Oxidationsschmelze mit Kaliumnitrat/Natriumhydroxid an, wobei das entstehende Sulfat mit Barium gefällt werden kann.

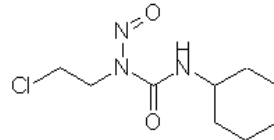
## Nitrosoharnstoff-Derivate

- Nitrosoharnstoff-Derivate sind in der Regel recht lipophile Substanzen, die eine gute ZNS-Gängigkeit aufweisen.

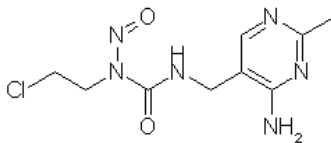
- *Carmustin*



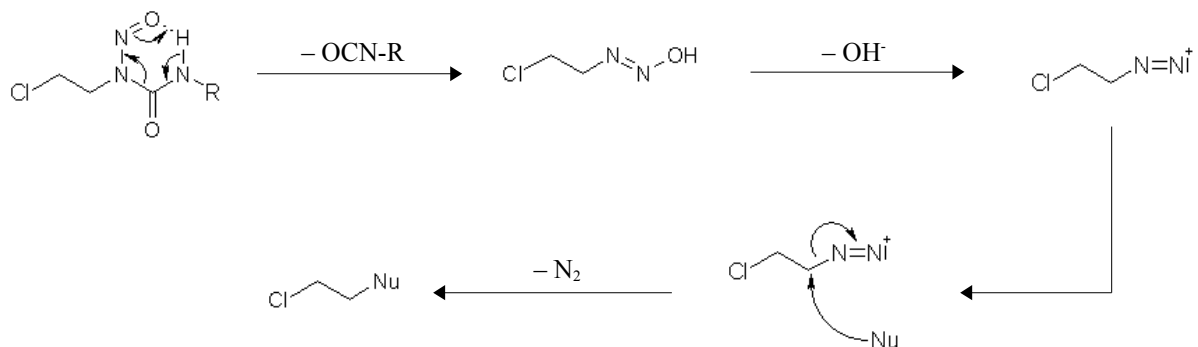
- *Lomustin*



- *Nimustin*

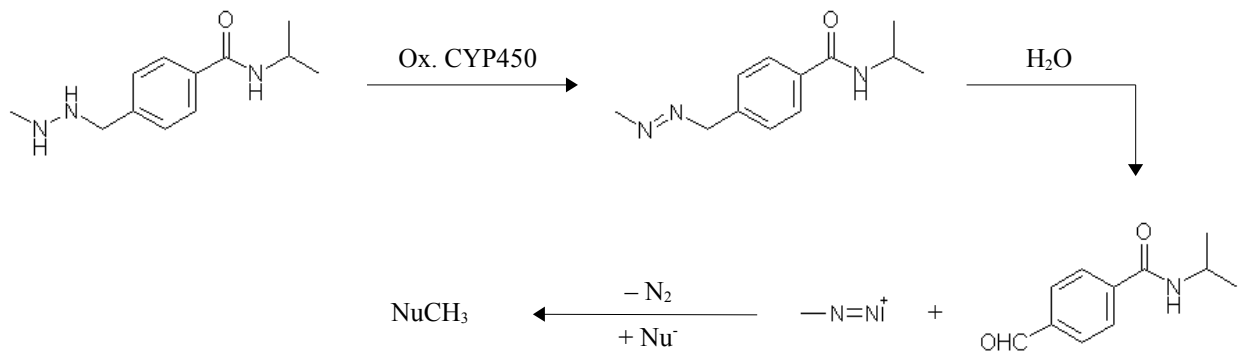


- Aktivierung der Nitrosoharnstoff-Derivate



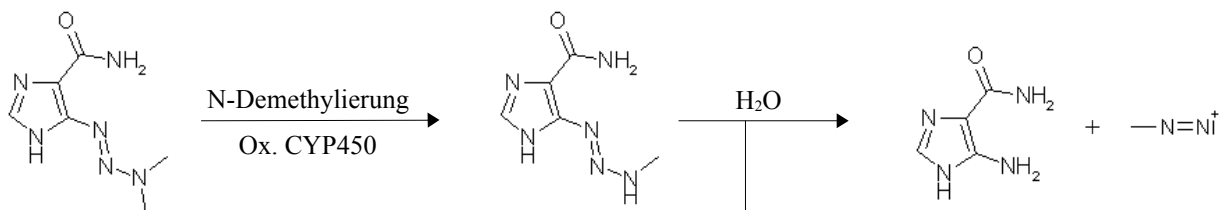
## Hydrazin-Derivate

- *Procarbazin*



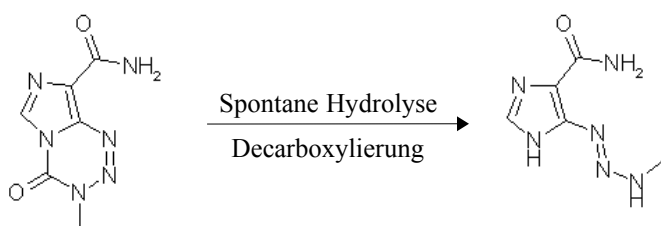
## Triazen-Derivate

- *Dacarbazin*



## Tetrazin-Derivate

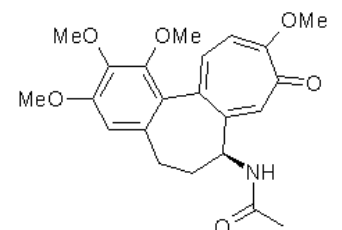
- *Temozolomid*



## Mitose-Hemmstoffe als Zytostatika

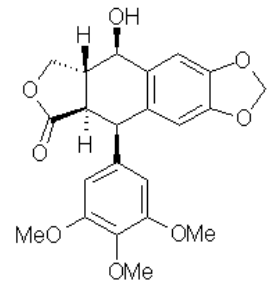
- *Colchicin*

- Colchicin wird heutzutage nur noch zur Polyploidisierung von Pflanzen genutzt.
- Da es die Phagocyten-Aktivität herabsetzt wurde es früher als Therapeutikum für akute Gichtanfälle genutzt.



- *Podophyllotoxin*

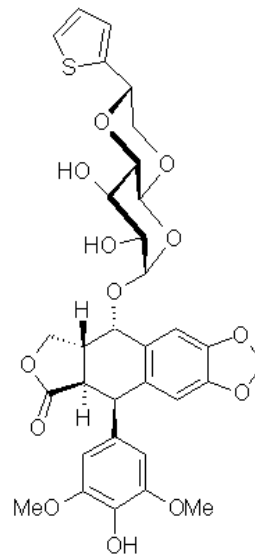
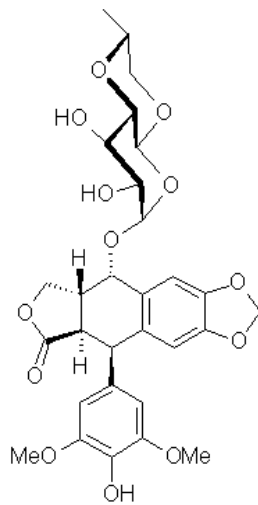
- Podophyllotoxin kommt als Glykosid in Rhizomen verschiedener Podophyllum-Arten vor.
- Da das aus zwei Phenylpropan-Einheiten bestehende Lignan zu toxisch ist um als Wirkstoff Verwendung zu finden wurden semisynthetische Derivate gefunden.



- 9-Epimerisierung
- 4'-Desmethylierung
- Substitution mit acetalgeschützter Glucose (Acetaldehyd, Thiofurfural)

- *Etoposid*

- *Teniposid*

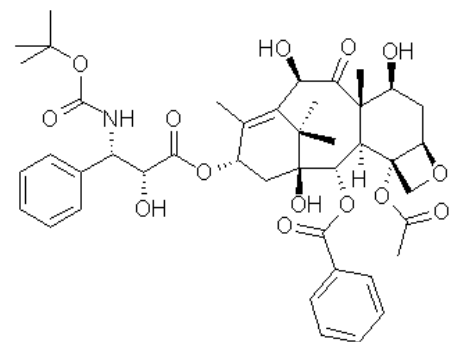
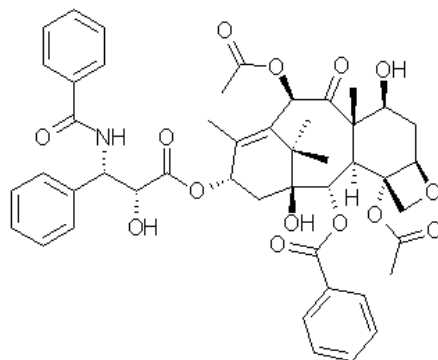


- *Paclitaxel, Docetaxel*

- Die Wirkstoffe sind semisynthetische Derivate des 10-Desacetylbaccatin III, einem Naturstoff der im Gegensatz zu Paclitaxel in größeren Mengen von fast allen Eiben-Arten gebildet wird.

- *Paclitaxel (Taxol®)*

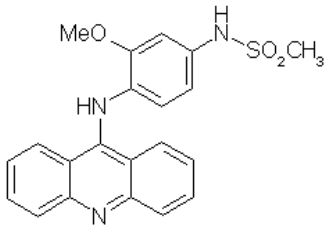
- *Docetaxel (Taxotere®)*



- Für die Wirkung essentiell sind der Taxan-, der Oxetanring und die aromatische Seitenkette.
- Während Paclitaxel noch in 50%iger ethanolischer Lösung parenteral appliziert wird, steht Docetaxel unter Zusatz erheblicher Emulgatormengen bereits in wässriger Lösung zur Verfügung.

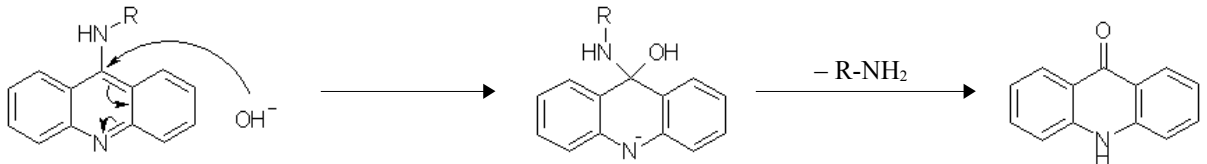
## Acridin-Derivate

- *Amsacrin*



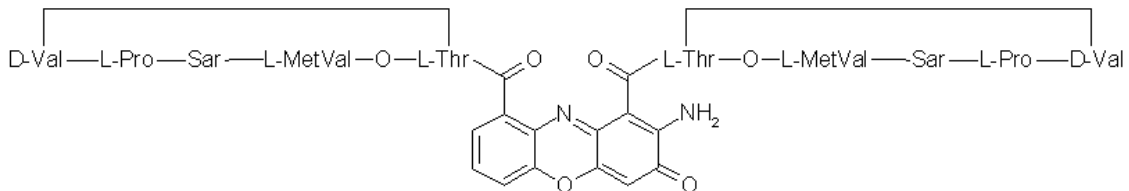
Roter Farbstoff bei physiologischem pH

- Amsacrin enthält innerhalb seines planaren, aromatischen Systems ein vinyloges Amidin, das zum einen für die Farbstoffeigenschaften und die gute Löslichkeit verantwortlich ist, das aber auch für die Instabilität im Alkalischen verantwortlich gemacht wird.



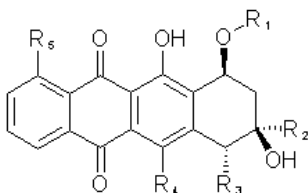
## Actinomycine

- *Actinomycin D*



- Die Actinomycine unterscheiden sich durch Austausch des D-Valins in den zwei Pentapeptid-Substituenten durch andere Aminosäuren.

## Anthracycline

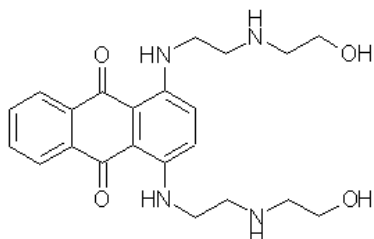


Rest	Daunorubicin	Doxorubicin	Zorubicin	Epirubicin	Idarubicin	Aclarubicin
1	Aminozucker					
2	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>2</sub> OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N <sub>2</sub> O	COCH <sub>2</sub> OH	COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
3	H	H	H	H	H	COOCH <sub>3</sub>
4	OH	OH	OH	OH	OH	OH
5	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	OH

- Die Anthracycline sind DNA-Strangbrecher, die im Zusammenspiel mit Eisen in der Lage sind Sauerstoffradikale zu bilden, die anschließend die DNA-Zucker schädigen. Durch Bildung von Hydroperoxiden mit Fettsäuren schädigen Anthracycline die Herzmuskelzellen. Anthracycline sind aufgrund ihres chinoiden Redoxsystems in Lösung instabil.



- Mitoxantron ist eine stark vereinfachte Anthracyclinstruktur, die ebenfalls als DNA-Strangbrecher eingesetzt wird. Wie bei allen DNA-Strangbrechern interkaliert zunächst der planare Molekülteil unter Koordination der zumindest unter physiologischem pH positiv geladenen Reste und sorgt dann durch Radikalbildung für eine Zerstörung der DNA.



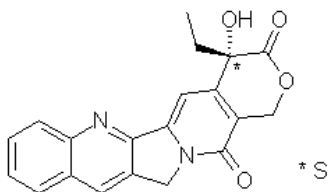
*blau in protonierter Form*

Mitoxantron liegt mit einem  $pK_A$  von circa 8 bei physiologischem pH teilweise protoniert vor. Das Gleichgewicht ist jedoch nicht soweit verschoben, dass ein Membrantransit nicht mehr möglich ist.

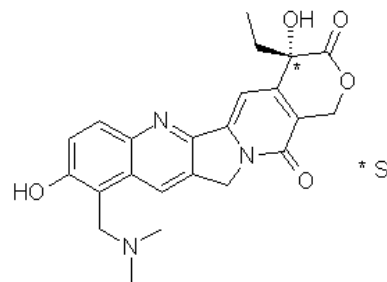
## Camptothecin und semisynthetische Derivate

- Camptothecin und seine semisynthetischen Derivate sind Hemmer der Topoisomerase I. Um den für die Wirkung wichtigen Lactonring zu erhalten und dabei die Löslichkeit zu verbessern, wurden basische Substituenten eingeführt.

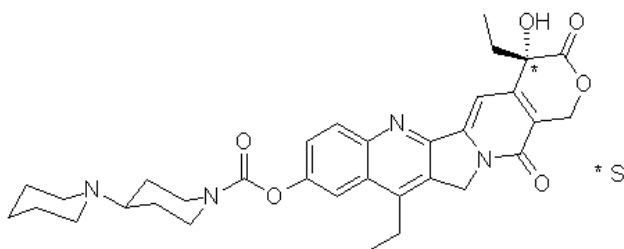
- *Camptothecin*



- *Topotecan*



- *Irinotecan*

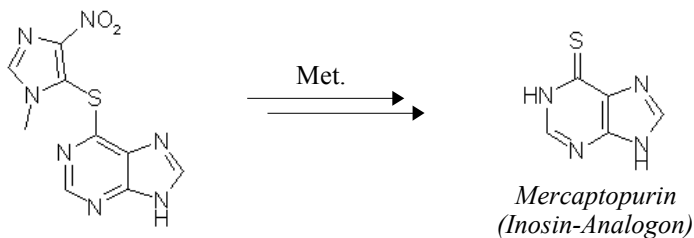


# Immunsuppressiva

## Das Immunsystem

	unspezifisch	spezifisch
Zellulär	Granulocyten Monocyten (Makrophagen) NK-Zellen	T-Lymphocyten B-Lymphocyten Plasmazellen
Humoral	Komplementsystem Lysozym Interferone Akute-Phase-Proteine	Antikörper

## Azathioprin



- Neben den üblichen Zytostatika wird Azathioprin als Prodrug des Mercaptopurins ebenfalls als Immunsuppressivum genutzt.

## Ciclosporin, Tacrolimus

- Ciclosporin bzw. Tacrolimus bindet im Körper an Peptidylprolyl-cis/trans-Isomerasen, die in diesem Fall auch als Immunophilinen oder je nach Ligand als Cyclophilin oder Makrophilin bezeichnet werden.
- Die Hemmung der cis/trans-Isomeraseaktivität ist für die Wirkung jedoch irrelevant. Vielmehr hemmt der Wirkstoff-Immunophilin-Komplex die Synthese einiger für die Reifung von T-Lymphocyten essentieller Zytokine, wie Interleukin I und II.