

Einführung

Wirkstoffdesign ist Wissenschaft, Technologie und Kunst zugleich. Eine **Erfindung** entsteht als Folge eines schöpferischen Akts, eine **Entdeckung** ist das Aufspüren einer bereits bestehenden Realität. **Design** schließt beide Prozesse ein, betont aber den gezielten Entwurf, ausgehend vom vorhandenen Wissen und den zur Verfügung stehenden Technologien. Zusätzlich spielen die Kreativität und Intuition des Forschers eine entscheidende Rolle.

Wirkstoffe sind alle Substanzen, die einen bestimmten Effekt hervorrufen, eine Wirkung auf ein System ausüben. Im Kontext dieses Buchs sind es Stoffe, die eine biochemische oder pharmakologische Wirkung aufweisen, in den meisten Fällen Arzneistoffe, die einen therapeutischen Effekt beim Menschen erzielen.

Der Gedanke des rationalen **Entwurfs von Wirkstoffen** ist nicht neu. Schon vor über einem Jahrhundert wurden organische Verbindungen gezielt synthetisiert, um zu neuen Arzneimitteln zu gelangen. Die Schlafmittel Chloralhydrat (1869) und Urethan (1885) und die fiebersenkenden Medikamente Phenacetin (1888) und Acetylsalicylsäure (1897) sind frühe Beispiele, wie ausgehend von einer Arbeitshypothese gezielt Verbindungen mit günstigen therapeutischen Eigenschaften hergestellt wurden. Dass die zugrunde liegenden Hypothesen in allen vier Fällen mehr oder weniger falsch waren (Abschnitte 2.1, 2.2 und 3.1), zeigt zugleich eines der Hauptprobleme beim Design neuer Wirkstoffe auf.

Beim künstlerischen Design, dem Entwurf eines Plakats oder eines Gebrauchsgegenstands, oder beim Ingenieurdesign, dem Entwurf eines Autos, eines Computers oder einer Maschine, ist das Ergebnis meist direkt vorhersagbar. Im Unterschied dazu ist das Wirkstoffdesign bis heute nicht exakt planbar. Zu vielfältig und auch bislang zu wenig verstanden sind die Konsequenzen auch kleinster struktureller Änderungen auf die biologischen Eigenschaften des Wirkstoffs und des Wirkorts.

Bis in unsere Zeit haben Naturwissenschaftler nach der **Methode des Versuchs und Irrtums** gearbeitet,

um neue Arzneistoffe zu finden. Die dabei meist empirisch abgeleiteten Regeln haben zu einer Wissensbasis für das rationale Design von Wirkstoffen geführt, die vom einzelnen Forscher mehr oder weniger erfolgreich in die Praxis umgesetzt werden. Heute stehen für die Wirkstoffsuche neue Technologien zur Verfügung, z. B. die kombinatorische Chemie, die Gentechnik und automatisierte Screeningmethoden mit hohem Durchsatz, die Proteinkristallographie mit dem Fragmentscreening, das virtuelle Screening und die Ansätze der Bio- und Chemoinformatik.

In vielen Fällen verstehen wir bereits die **molekularen Mechanismen** der Wirkung von Arzneistoffen, in anderen Fällen stehen wir an der Schwelle des Verständnisses. Viele dieser Mechanismen werden in diesem Buch vorgestellt. Methodische Fortschritte in der Proteinkristallographie und NMR-Spektroskopie erlauben heute die routinemäßige **Aufklärung der dreidimensionalen Struktur** (3D-Strukturen) von Proteinen und ihrer Ligandkomplexe. Wie auf vielen Abbildungen in diesem Buch gezeigt wird (allgemeine Erläuterung zum „Lesen“ dieser Abbildungen, siehe im Buchdeckel am Ende dieser Monographie), leisten sie einen ganz entscheidenden Beitrag für den gezielten Entwurf von Wirkstoffen. 3D-Strukturen bis hin zu atomarer Auflösung sind von rund 450 000 kleinen Molekülen und mehr als 50 000 Proteinen und Protein-Ligand-Komplexen bekannt. Ihre Zahl nimmt weiter exponentiell zu. Methoden zur Vorhersage der 3D-Strukturen kleiner Moleküle sind ausgereift, semiempirische quantenchemische Rechnungen an Wirkstoffen sind Routine. Die **Sequenzierung des humanen Genoms** ist abgeschlossen und nahezu wöchentlich wird die Aufklärung von Genomen weiterer Organismen bekannt gegeben, darunter viele von wichtigen humanpathogenen Spezies. Das Zeitalter der **strukturellen Genomik** ist eingeläutet und es ist nur eine Frage der Zeit, bis alle Raumstrukturen einer gesamten Genfamilie aufgeklärt sind. Bei ausreichender Sequenzhomologie haben Modellierungsprogramme eine beachtliche Zuverlässigkeit erreicht. Das Erbgut ganzer Genome wird inzwischen durch solche

Strukturvorhersageprogramme gejagt. Zur *de novo*-Vorhersage der 3D-Strukturen von Proteinen gibt es interessante Ansätze und erste korrekte 3D-Strukturvorhersagen sind gelungen.

Das **struktur- und computergestützte Design** neuer Wirkstoffe ist aus der praktischen Arzneimittelforschung inzwischen nicht mehr wegzudenken. Computerprogramme dienen der Suche, Modellierung und dem gezielten Entwurf neuer Wirkstoffe. In unzähligen Fällen haben diese Techniken zur Auffindung und Optimierung neuer Arzneistoffe beigetragen. Eine zu enge und einseitige Ausrichtung auf die Ergebnisse des Computers birgt aber gleichzeitig die Gefahr des Verlusts von bestehendem Wissen über die Zusammenhänge zwischen chemischen Strukturen und biologischen Wirkungen. Eine weitere Gefahr ist die Beschränkung auf die Wechselwirkung des Pharmakons mit einem einzigen biologischen Target, ohne Berücksichtigung weiterer Aspekte, die für einen Arzneistoff unerlässliche Voraussetzungen sind, z. B. die **pharmakokinetischen und toxikologischen Eigenschaften**. So hat sich die Forschung des letzten Jahrzehnts intensiv mit der Erstellung eines empirischen Regelwerks zum Abschätzen von Bioverfügbarkeiten, toxikologischen Profilen und metabolischen Eigenschaften (**ADME-Parameter**) auseinander gesetzt. Noch träumt man davon, den Abbau von Xenobiotika durch das Arsenal der Cytochrome vorhersagen zu können oder für jeden Patienten sein individuelles Verstoffwechselungsprofil zu erstellen. Aber eine solche Einstellung der Patienten auf ihre optimale, individuelle Therapie und Dosierung rückt in den Bereich des Möglichen. Auch wird die Gensequenzierung jedes Einzelnen von uns in absehbarer Zeit mit einem finanziell erschwinglichen und zeitlich vertretbaren Aufwand möglich werden. Dies wird der Wirkstoffforschung ganz neue Perspektiven eröffnen. Ob es das Tor zum **individuellen Arzneimittel** aufstößt, wird eine Frage der Kosten sein. Den Weg zu neuen Arzneistoffen unter diesen sich ständig verändernden Randbedingungen zu beschreiben, Designmethoden vorzustellen und Wirkstoffentwicklungen anhand bekannter Wirkmechanismen und herausgegriffener Fallbeispiele exemplarisch zu diskutieren, ist das Thema dieses Buchs.

Arzneimittelforschung ist ein multidisziplinäres Arbeitsgebiet, in dem Chemiker, Pharmazeuten, Technologen, Molekularbiologen, Biochemiker, Pharmakologen, Toxikologen und Kliniker zusammenarbeiten, um einer Substanz den Weg zum neuen Therapeutikum zu bereiten. Aus diesen Gründen findet die Arzneimittelentwicklung zum überwiegenden Teil in der **Industrie** statt. Nur hier existieren die finanziellen

Voraussetzungen und vor allem die organisatorischen Strukturen, die für ein erfolgreiches Zusammenspiel aller Disziplinen erforderlich sind und die Forschung in der notwendigen Weise zielgerichtet kanalisiert. Die Grundlagen und zukunftsorientierten Innovationen der Arzneimittelforschung werden aber zunehmend, auch aus Kostengründen, im **akademischen Bereich** erarbeitet. Interessanterweise widmen sich in jüngsten Jahren mehr und mehr Forschungsinitiativen an Universitäten der Entwicklung von Arzneistoffen für **Infektionskrankheiten** und **Krankheitsbildern aus der Dritten Welt**, die von der rein kommerziell orientierten Pharmaindustrie der Ersten Welt sträflich vernachlässigt werden. Dies erscheint umso alarmierender, berücksichtigt man, dass unsere gestiegene Lebensqualität und längere Lebenserwartung vor allem auf einen Siegeszug über die verheerendsten Infektionskrankheiten zurückzuführen sind. Es bleibt zu hoffen, dass **Politiker** diese Situation rechtzeitig erkennen und die Voraussetzungen schaffen, sodass die akademische Forschung an dieser Stelle effizient und zielorientiert einspringen kann.

Steigende **Kosten der Forschung und Entwicklung**, ein bereits bestehender hoher Therapiestandard in vielen Indikationsgebieten, ein deutlich verstärktes Sicherheitsbewusstsein und damit zunehmende Anforderungen vonseiten des Gesetzgebers haben dazu geführt, dass die Zahl der in die Therapie neu eingeführten Wirkstoffe (NCE, von engl. *new chemical entity*) in den letzten Jahrzehnten stetig abgenommen hat, von 70–100 in den Jahren 1960–1969, über 60–70 in den Jahren 1970–1979, durchschnittlich 50 in den Jahren 1980–1989, bis hin zu 40–45 in den 1990er-Jahren und im neuen Jahrtausend. Trotzdem sind es neben Indikationsausweitungen bereits länger bekannter Präparate gerade die Neuentwicklungen, die deutliche Fortschritte in der Therapie, z. B. psychischer Erkrankungen, des Bluthochdrucks, der Magen- und Darmgeschwüre und Leukämieerkrankungen gebracht haben. Bei den marktführenden Präparaten findet sich ein überproportional hoher Anteil an Wirkstoffen, die in den letzten Jahren mit rationalen Ansätzen gefunden wurden.

Die Kosten für die Entwicklung und Einführung eines neuen Arzneimittels sind stetig gestiegen, derzeit auf etwa 800–1 600 Millionen US-\$. Nur große Pharmafirmen können sich einen solchen Aufwand noch leisten, mit dem damit verbundenen Risiko eines Fehlschlags in den letzten Phasen der klinischen Prüfung oder der Fehleinschätzung des therapeutischen Potenzials eines neuen Wirkstoffs.

In der Pharmaforschung wird oft von **Paradigmenwechseln** gesprochen. In der Forschung betrifft

dies die **Anwendung neuer Technologien**, in der Struktur des Marktes einen rasch zunehmenden Konzentrationsprozess durch **Firmenübernahmen** und Zusammenschlüsse. Die letzte Dekade hat uns weltweit viele solcher „Elefantenhochzeiten“ beschert. Immer höhere Umsatzzahlen werden von zunehmend weniger Firmen am Markt vorgelegt. Daneben ist aber gleichzeitig eine sehr dynamische, kaum überschaubare Szene von kleinen und mittleren **Biotech-Unternehmen** hoher Flexibilität entstanden. Besonders bei der Gentechnologie, bei der kombinatorischen Chemie, in der Substanzprofilierung und beim rationalen Design konkurriert inzwischen eine Vielzahl solcher Firmen. Große Firmen versuchen risikoreiche Forschungskonzepte an diese kleinen Firmen auszulagern und nehmen deren Dienste bis hin zur Entwicklung von klinischen Kandidaten in Anspruch. Doch Erfolg in dieser Szene führt meist dazu, dass die „Guten“ von den „Großen“ gefressen werden. Viele ehemalige Mitarbeiter aus „**BigPharma**“ haben mit einer innovativen Idee ihr eigenes kleines Unternehmen auf die Beine gestellt. War die Idee gut und erfolgreich, fand sich so mancher dieser „Ausgründer“ nach einigen Jahren des Erfolgs wieder einverleibt in der Organisation eines Unternehmens aus „**BigPharma**“.

Zudem ändert sich die **Verschreibungspraxis** im gesamten **Gesundheitsbereich**. Früher war allein der Arzt, manchmal in Rücksprache mit dem Apotheker, für die Therapie verantwortlich. Heute beeinflussen Kostendruck, Negativlisten, Krankenkassen, die Einkaufsorganisationen der Kliniken bzw. Apotheken und das allgegenwärtige Internet bis hin zur öffentlichen Meinung die Therapie in einem immer größeren Ausmaß.

Der **Arzneimittel-Markt** ist mit weltweit über 600 Milliarden US-\$ Jahresumsatz ein überaus attraktiver Markt. Zudem ist dieser Markt geprägt von einem dynamischen Wachstum, das deutlich über dem anderer Märkte liegt. Das in 2005 umsatzstärkste Arzneimittel, **Sortis®** bzw. **Lipitor®**, erzielte 12,2 Milliarden US-\$ **Jahresumsatz**. Noch höhere Umsätze haben nur die illegalen Rauschdrogen wie Heroin und Cocain.

Arzneimittel nach Maß – werden die neuen Technologien dazu beitragen, diesen Anspruch zu realisieren? Was macht die Arzneimittelforschung so überaus schwierig? Um eine Parabel zu verwenden, es ist wie das Spiel gegen einen übermächtigen Schachcomputer. Die Regeln sind beiden Seiten bekannt, aber die Konsequenzen eines einzigen Zugs in einer komplizierten Mittelstellung sind schwer überschaubar. Ein biologischer Organismus ist ein überaus komplexes System. Die Wirkungen eines Arzneistoffs auf das System und die Wirkungen des Systems auf den Arznei-

stoff sind vielfältiger Natur. Jede strukturelle Änderung, mit dem Ziel, eine bestimmte Eigenschaft zu verändern, wird gleichzeitig die feinabgestimmte Balance anderer Eigenschaften des Wirkstoffs ins Ungleichgewicht bringen.

Das Wissen um die Zusammenhänge zwischen **chemischer Struktur** und **biologischer Wirkung** muss mit neuen Technologien und Erkenntnissen aus der Genforschung verschmolzen werden, um zielgerichtet neue Arzneimittel zu entwickeln. Für die neuen Techniken gilt es, ihre Anwendungsbreite und ihre Grenzen zu definieren. Theorie und Modellierung können nicht losgelöst vom Experiment existieren. Die Ergebnisse von Rechnungen hängen stark von den Randbedingungen der Simulationen ab. Die in einem System erzielten Resultate sind nur bedingt auf andere Systeme übertragbar. Allein der erfahrene Experte ist in der Lage, das besondere Potenzial theoretischer Ansätze in ihrer vollen Tiefe auszuschöpfen. Der Anspruch mancher Software- und Venture-Kapital-Firmen, ihre Lösungen führten automatisch zum Erfolg, muss immer wieder kritisch hinterfragt werden. Auch hier soll dieses Buch helfen, die Spreu vom Weizen zu trennen und neben der **Anwendungsbreite** die **Grenzen** der einzelnen Methoden aufzeigen.

Dieses Buch ist ein **Lehrbuch über Arzneistoffforschung und die Wirkprinzipien von Arzneistoffen**. Von den klassischen Lehrbüchern der Pharmazeutischen Chemie grenzt es sich ab, sowohl durch seinen Aufbau als auch durch seine Ziele. Die Grundlagen, Methoden, Erfolge und Probleme bei der Suche nach neuen Arzneimitteln sind das Thema. Nicht Gruppen von Arzneimitteln werden besprochen, sondern der Weg zum Wirkstoff und die strukturellen Voraussetzungen für seine Wirkung an einem bestimmten Zielprotein. Entsprechend seinem Titel wendet sich das Buch an Studierende und Wissenschaftler der Fachrichtungen Chemie, Pharmazie, Biochemie, Biologie und Medizin, die an der Kunst des Entwurfs neuer Arzneistoffe unter Verwendung der Erkenntnisse über die strukturellen Grundlagen ihrer Wirkung am Wirkort interessiert sind.

Im **ersten Teil** werden nach einer Einführung in die Geschichte der Arzneimittel und der Beschreibung des glücklichen Zufalls als ein kaum planbares, aber stets höchst erfolgreiches Konzept der Wirkstoffforschung Beispiele aus der klassischen Arzneimittelforschung vorgestellt. Eine Diskussion der Grundlagen der Arzneistoffwirkung, der Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen und des Einflusses der dreidimensionalen Raumstruktur eines Arzneimittels auf seine Wirkung runden diesen Teil ab. Im **zweiten Teil** des Buches werden die Suche nach neuen Leitstrukturen und

deren Optimierung auch unter Verwendung von Prodrug-Strategien vorgestellt. Neue Screening-Technologien, aber auch die systematische Abwandlung von Strukturen unter Verwendung von Regeln der Bioisosterie und eines peptidomimetischen Ansatzes, werden diskutiert. Der **dritte Teil** beschreibt experimentelle und theoretische Methoden der Wirkstoffforschung. Die kombinatorische Chemie eröffnet den Zugang zu einer Vielfalt an Testverbindungen. Die Gentechnologie stellt die Zielproteine in reiner Form dar und charakterisiert deren Eigenschaften und Funktionen auf molekularer Ebene, über den zellulären Verband bis hin zum Gesamtorganismus. Sie stellt das Brückenglied zum Verstehen einer Arzneistofftherapie im komplexen Gefüge einer Zelle und im systembiologischen Zusammenhang eines Organismus dar. Die Raumstruktur von Proteinen und Protein-Ligand-Komplexen werden durch die Kristallographie und NMR-Spektroskopie zugänglich. Ihre Bauprinzipien werden immer besser verstanden und lassen sich zunehmend auf die Bindungsgeometrie von Wirkstoffen abbilden. Aber auch die Computermethoden einschließlich molekulardynamischer Simulationen und komplexer Konformationsanalysen schärfen das Verständnis für einen gezielten Arzneistoffentwurf. Der **vierte Teil** stellt Designtechniken zur Modellierung von Pharmakophor- und Rezeptormodellen vor und diskutiert den Einsatz von Methoden der quantitativen Struktur-Wirkungsbeziehungen (QSAR). Es werden Einblicke in die Beschreibung des Transports und der Verteilung von Wirkstoffen in biologischen Systemen gegeben sowie verschiedene Verfahren des strukturbasierten Designs präsentiert. Ein Fallbeispiel aus der Forschung des Autors schließt dieses Kapitel ab. Der **fünfte Teil** dieses Buchs beschäftigt sich mit der Kernfrage des Arbeitsgebiets, wie Arzneistoffe eigentlich ihre Wirkung erzielen. Enzyme, Rezeptoren, Kanäle, Transporter und Oberflächenproteine werden kapitelweise in Familien von Zielproteinen eingeteilt. Über den Wirkmechanismus und die Raumstruktur dieser Proteine wird versucht zu verdeutlichen, warum ein dort angreifender Arzneistoff eine bestimmte Geometrie und chemische Struktur aufweisen muss. Exemplarisch werden Erfolge des struktur- und computergestützten Entwurfs neuer Arzneistoffe in diesen Kapiteln vorgestellt, wobei wechselnd andere Aspekte ins Rampenlicht gerückt werden.

Bedingt durch das **Konzept des Buches** bleiben viele wichtige Arzneistoffe unberücksichtigt oder werden nur kurz erwähnt. Gleiches gilt für Rezeptortheorien, Pharmakokinetik und Metabolismus, die Grundlagen der Gentechnik und statistische Methoden. Die biochemischen, molekularbiologischen und

pharmakologischen Grundlagen der Wirkung von Arzneistoffen werden nur in dem Umfang erläutert, wie es für das Verständnis des Themas Wirkstoffdesign erforderlich ist. Andere Disziplinen, die für die weitere Entwicklung eines Arzneistoffs zum Arzneimittel für die Anwendung am Patienten relevant sind, wie die pharmazeutische Formulierung, die toxikologische und klinische Prüfung, sind nicht Thema dieses Buchs.

Die Auswahl der Beispiele aus einzelnen Therapiegebieten wurde subjektiv unter didaktischen Gesichtspunkten vorgenommen und beabsichtigt, anhand einzelner Fallstudien jeweils andere Facetten der Wirkstoffforschung in den Vordergrund zu rücken. Es wird versucht, eine ausgewogene Darstellung der Methoden des Wirkstoffdesigns und ihrer praktischen Anwendung zu präsentieren. Der interessierte Leser muss dieses Buch nicht chronologisch vom ersten bis zum letzten Kapitel lesen. Ist er rein an Wirkstoffen und Wirkmechanismen interessiert, kann er auch mit Kapitel 22 beginnen. Durch viele Querverweise im Text wird versucht, einem solchen Leser zu helfen, die Passagen, die für das genauere Verständnis an einer bestimmten Stelle erforderlich sind, in anderen Abschnitten zu finden. Das nachfolgende Literaturverzeichnis zitiert besonders empfehlenswerte Monographien und, alphabetisch geordnet, Zeitschriften und Fortsetzungswerke zum Thema, die in den späteren Kapiteln nicht mehr einzeln erwähnt werden.

Literatur

Monographien

- E. Mutschler, Arzneimittelwirkungen, 9. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2008
- M. E. Wolff, Hrsg., Burger's Medicinal Chemistry, 5. Auflage, Band I, John Wiley & Sons, New York, 1995
- T. L. Lemke und D. A. Williams, Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 6. Auflage, Williams & Wilkins, Baltimore, 2008
- L. Brunton, J. Lazo und K. Parker, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11. Auflage, McGraw-Hill, Europe, 2005
- H. Aüterhoff, J. Knabe und H.-D. Höltje, Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, 14. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1999
- H. J. Roth und H. Fenner, Pharmazeutische Chemie III. Arzneistoffe. Struktur – Bioreaktivität – Wirkungsbezogene Eigenschaften, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994
- R. B. Silverman, Medizinische Chemie, VCH Weinheim, 1995
- F. D. King, Hrsg., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, 2. Auflage, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2003