

1 Chemische Grundlagen der Pharmakodynamik

Dieses Kapitel befasst sich mit der zugrundeliegenden Chemie, die sich abspielen muss, damit ein Arzneistoff an einer ganz bestimmten Stelle im Körper die ihm zugedachte Aufgabe erfüllen kann. Seine Aufgabe hat er dann erfüllt, wenn er die erwünschte Wirkung hervorruft und möglichst wenig andere (unerwünschte) Wirkungen aufweist, die in der Regel alle durch chemische Interaktionen ausgelöst werden. Insbesondere soll der grundsätzliche chemische Aufbau eines Arzneistoffes betrachtet werden, um zu erfahren, welche Möglichkeiten sich für ihn daraus ergeben, definierte körpereigene Strukturen chemisch zu beeinflussen. Dafür ist es hilfreich, die chemischen Strukturen der relevanten Bindestellen für einen Arzneistoff und die Art der chemischen Bindung zwischen diesen beiden Partnern zu kennen. Mit dem Begriff Pharmakodynamik beschreibt man die **Wirkung des Arzneistoffes auf den Organismus**.

1.1 Grundlagen der Target-Interaktionen

1.2 Arzneistoff-Targets

1.3 Optimierung der Target-Interaktionen

1.4 Stereochemische Aspekte

1.1 Grundlagen der Target-Interaktionen

Ein **Arzneistoff** – ein Naturstoff, eine synthetische oder partialsynthetische Verbindung – ist ein Molekül, das dazu dient, Krankheiten vorzubeugen, sie zu lindern, zu heilen oder auch zu erkennen. Dazu muss der Arzneistoff dem Patienten in einer bestimmten **Arzneiform** verabreicht werden, z. B. als Tablette. Er ist somit im Gegensatz zu den Hilfsstoffen der arzneilich wirksame Bestandteil eines **Arzneimittels** und wird entsprechend auch als **Wirkstoff** oder abgekürzt als **API** (*active pharmaceutical ingredient*) bezeichnet. Der Unterschied zwischen einem Wirkstoff und einem Arzneistoff aus Sicht des Arzneimittelrechts liegt in der Zweckbestimmung. Ein Wirkstoff wird durch das Inverkehrbringen mit einer zielgerichteten therapeutischen oder diagnostischen Verwendung zum Arzneimittel.

Pharmazeutische/Medizinische Chemie. Bevor der Arzneistoff im menschlichen oder tierischen Körper seine Aufgabe erfüllen kann, muss er mit dem komplexen chemischen System des Organismus zahlreiche Interaktionen eingehen. Mit diesen Interaktionen beschäftigt sich die **Medizinische Chemie**, insbesondere mit den organisch-chemischen und biochemischen Reaktionen des Arzneistoffs mit den eigentlichen Zielmolekülen auf der molekularen Ebene, den sogenannten **Targets** (► Kap. 1.2). Dies ist aber nur ein Aspekt, andere wichtige Aufgaben sind die Synthese und Analytik von Arzneistoffen. Die beiden letzten Aspekte werden manchmal als **Pharmazeutische Chemie** bezeichnet, jedoch befasst sich auch die Medizinische Chemie mit der Synthese. In Deutschland gebraucht man daher beide Begriffe synonym.



Definition

Eine Definition der Medizinischen Chemie wurde von einer speziellen Kommission der IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) herausgegeben: „Medizinische Chemie ist eine auf der Chemie basierende Disziplin, die verschiedene Aspekte der biologischen, medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaften einschließt. Sie beschäftigt sich mit der Entdeckung, Entwicklung, Identifizierung und Synthese biologisch aktiver Verbindungen, ihrem Metabolismus, der Interpretation ihres Wirkungsmechanismus auf molekularer Ebene und der Ermittlung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen.“

1.1.1 Einteilung der Arzneistoffe

Je nach Herstellungsart kann man Arzneistoffe folgendermaßen unterscheiden:

- **Chemisch-synthetische Arzneistoffe**, die man im Fachjargon auch als **Small-Molecule-Arzneistoffe** bezeichnet. Es handelt sich um niedermolekulare, strukturell ausgesprochen heterogene Substanzen mit einer relativ kleinen molaren Masse bis etwa $800 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$. Sie machen den Löwenanteil der auf dem Markt befindlichen Arzneistoffe aus. Auch in Zukunft dürfte die chemisch-synthetische Herstellung dominieren.
- **Naturstoffe und partialsynthetische Arzneistoffe**, die aus Pflanzen, Bakterien, Pilzen oder tierischen Organismen gewonnen werden. Zum Teil werden diese auch chemisch modifiziert, sogenannte semi- oder partialsynthetische Stoffe. Insbesondere Antibiotika fallen in diesen Bereich. Diese Substanzen werden aufgrund ihrer Größe in der Regel den Small-Molecule-Arzneistoffen zugerechnet.
- **Biologicals**, biologische Stoffe, die gentechnisch oder biotechnologisch hergestellt werden und durch eine einfache Strukturformel meist nicht beschrieben werden können. Hierzu gehören u. a. Peptidhormone, Impfstoffe, Enzyme und insbesondere die stetig wachsende Gruppe der monoklonalen Antikörper.

In diesem Lehrbuch werden ausschließlich Arzneistoffe besprochen, die den beiden erstgenannten Kategorien zuzuordnen sind. Anders als die Biologicals lassen sich chemisch hergestellte Arzneistoffe meist gut zu Tabletten oder Kapseln verarbeiten, die für den Patienten leicht einzunehmen sind. Was bei der Anwendung eines Arzneistoffs im menschlichen Körper eigentlich passiert, soll im Folgenden etwas näher betrachtet werden.

1.1.2 Weg eines Arzneistoffs im Organismus

Verabreicht man ein Arzneimittel peroral, muss der darin enthaltene Arzneistoff verschiedene Prozesse durchlaufen, bevor er eine Wirkung auslösen kann. Der Weg eines Arzneistoffs durch den Körper bis hin zu seinem Target und wieder aus dem Körper heraus ist komplex und lässt sich in 3 Phasen untergliedern (◉ Abb. 1.1).

- In der **pharmazeutischen Phase** wird der Arzneistoff aus der Arzneiform freigesetzt. Zudem muss er sich lösen, damit er durch die Magen-Darm-Schleimhaut aufgenommen werden kann.
- Die **pharmakokinetische Phase** umfasst sämtliche Vorgänge, die der Organismus auf den Arzneistoff ausübt, angefangen mit seiner Aufnahme durch die Schleimhäute im Magen und Dünndarm, Übertritt



• **Abb. 1.1** Vorgänge bei oraler Gabe eines Arzneistoffs

in die Blutbahn, Verteilung im Körper, Erreichen des Wirkorts, Abbau durch verschiedene Enzyme bis hin zu seiner Ausscheidung.

- Die **pharmakodynamische Phase** beschreibt, wie der Arzneistoff seine eigentliche Wirkung im Körper an seinem Wirkort ausübt.

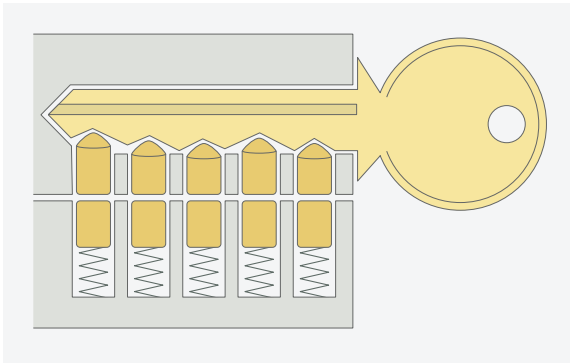
Sämtliche Phasen basieren grundsätzlich auf chemischen Reaktionen und sind daher für die chemische Betrachtungsweise eines Arzneistoffs von Interesse. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass es **nur eine Chemie** gibt. Der menschliche Organismus bedient sich derselben Prinzipien, die man aus dem chemischen Labor kennt. Jede Reaktion des Organismus, die zur chemischen Veränderung des Arzneistoffs führt oder jede Reaktion des Arzneistoffs, die er im Rahmen seines Wirkungsmechanismus im Körper ausübt, hat ihr Pendant unter den Reaktionstypen der organischen Chemie.

Bezüglich der pharmazeutischen Phase sei auf Lehrbücher der Pharmazeutischen Technologie verwiesen. Die Grundlagen aus der Perspektive der Pharmazeutischen und Medizinischen Chemie zum Verständnis der pharmakokinetischen Phase findet man in ►Kap. 2.

1.1.3 Wirkung eines Arzneistoffs

Für das Design und die weitere Entwicklung eines Arzneistoffs muss eine wesentliche Frage geklärt werden. Wie wirkt ein Arzneistoff? Wie hemmt beispielsweise Cisplatin das Wachstum von Tumorzellen? Wodurch beeinflusst Omeprazol die Säureproduktion im Magen? Warum hilft Ibuprofen bei Kopfschmerzen? Um derartige Effekte zu erzielen, muss der Arzneistoff an geeignete Strukturen im Körper binden. Warum aber bindet Citalopram gerade an den Serotonin-Transporter und nicht an die Cyclooxygenase? Genauso gut könnte man fragen, warum ein bestimmter Schlüssel die Tür eines Hauses im Richard-Wagner-Weg 23 öffnet, während man damit in der Frankfurter Straße 86 keinen Zugang hat. Die Passgenauigkeit muss stimmen! Emil Fischer (Nobelpreis für Chemie, 1902) benutzte das Bild eines Schlüssels, der exakt in ein Schloss passt, um die Wechselwirkung eines Substrats mit dem aktiven Zentrum eines Enzyms zu veranschaulichen.

Auf der molekularen Ebene beruht die Wirkung eines Arzneistoffs auf der **chemischen Interaktion mit einem Target** gemäß diesem **Schlüssel-Schloss-Prinzip**. Dazu muss seine Struktur in geeigneter Weise mit der des Targets zusammenpassen. Für die molekulare Erkennung sind somit die komplementären physikochemischen



● **Abb. 1.2** Sicherheitsschloss mit beweglichen Zapfen

Eigenschaften von Arzneistoff und Target relevant. Allerdings sei angemerkt, dass gegenüber einem Schlüssel und Schloss im Falle der Arzneistoff-Target-Interaktion die beiden Bindungspartner flexibel sind. Das Target entspräche demnach eher einem Sicherheitsschloss, bei dem die Zapfen beweglich sind (● Abb. 1.2).

1.1.4 Prinzipien der Target-Interaktion

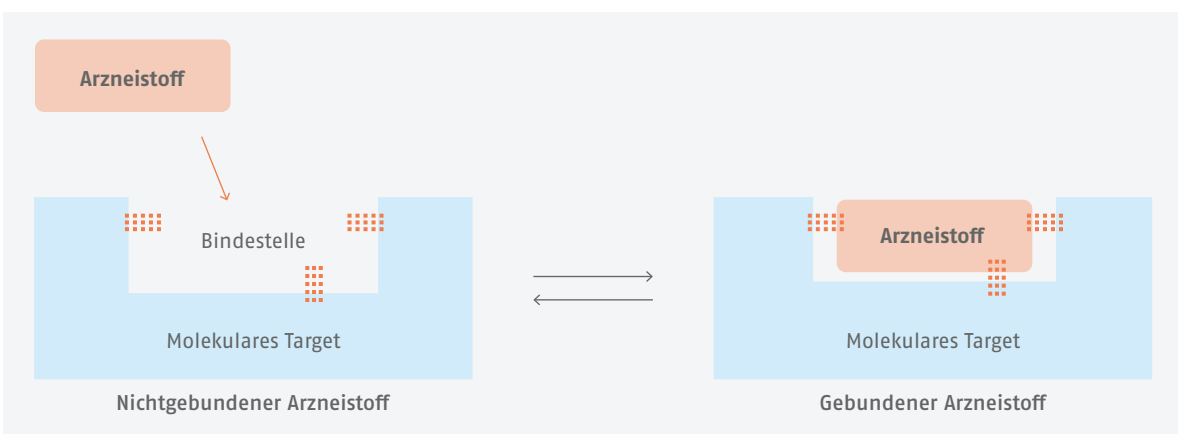
Bindestelle eines Arzneistoffs

Arzneistoffe sind üblicherweise kleine Moleküle mit einer molaren Masse von meist weniger als $800\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Somit sind sie wesentlich kleiner als makromolekulare Targets wie Enzyme oder Rezeptoren. Demzufolge interagieren sie auch nur mit einem kleinen, spezifischen Bereich des Makromoleküls, den man als **Bindestelle** bezeichnet, oder mit ganz bestimmten Strukturelementen der Makromoleküle. Bei diesem Vorgang kommt es zur Ausbildung einer chemischen Bindung, wobei nahezu alle Bindungstypen vorkommen können. Einige Arzneistoffe binden sogar kovalent und sind somit permanent an das Target gebunden. In den meisten Fällen ist jedoch

die Wechselwirkung mit dem Target deutlich schwächer ausgeprägt und verläuft über ionische Bindungskräfte, H-Brückenbindungen, Dipol-Dipol-, Van-der-Waals- und hydrophobe Wechselwirkungen. Keine dieser Bindungen ist so stark wie eine kovalente Bindung, sodass sie zwar ausgebildet, danach aber wieder getrennt werden kann. Dies hat zur Folge, dass sich ein Gleichgewicht einstellt zwischen dem an das Target gebundenen und dem nichtgebundenen Arzneistoff (● Abb. 1.3). Die Bindungskräfte sind dennoch stark genug, um den Arzneistoff für eine bestimmte Zeitdauer am Target zu fixieren, sodass er seine Wirkung auslösen kann. Auf der anderen Seite sind sie schwach genug, dass der Arzneistoff nach getaner Arbeit die Bindestelle wieder verlässt. Die Zeit, die er am Target verbleibt, hängt von der Anzahl der dabei beteiligten Bindungen ab.

Wirkprofil eines Arzneistoffs

Geht man von etwa 20 000–25 000 verschiedenen Proteinen im menschlichen Körper aus, wird der Arzneistoff mit der Herausforderung konfrontiert, mithilfe seiner chemischen Struktur gezielt an lediglich ein bestimmtes dieser Proteine zu binden und zumindest nur an wenig andere. **Spezifisch wirkende Arzneistoffe** vermögen dies mitunter in extrem niedriger Konzentration bei zugleich hoher Affinität zur Bindestelle. Die Bindestelle weist eine definierte Form auf, in die der Arzneistoff hineinpassen muss, um chemische Bindungen einzugehen. Daher hängt die Wirkung von der Struktur des gesamten Arzneistoffmoleküls ab und somit von seinen funktionellen Gruppen und deren räumlicher Lage, aber ebenso von der Größe und Form seines Kohlenwasserstoffskeletts, einer gegebenenfalls speziellen stereochemischen Anordnung sowie von den physikochemischen Eigenschaften. Somit können Substanzen mit ähnlichen Strukturelementen oft am selben Target binden und eine vergleichbare Wirkung hervorrufen. Darüber hinaus soll der Arzneistoff zur Binde-



● **Abb. 1.3** Gleichgewicht zwischen dem an das Target gebundenen und nichtgebundenem Arzneistoff

stelle ausreichende **Selektivität** aufweisen. Oft wird dies jedoch nur bedingt erreicht, sodass außer der gewünschten Hauptwirkung auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW, ► Kap. 3) auftreten können. Insbesondere gilt das für Substanzen, die mit vielen verschiedenen Targets interagieren. Es handelt sich dann um den allerdings geringen Teil von **unspezifisch wirkenden Arzneistoffen**. Weist eine Substanz nur unzureichende Affinität zum Target auf, ist sie unwirksam. Das Ausmaß, mit dem ein Arzneistoff der Forderung nach spezifischer Wirkung gerecht wird, bestimmt weitgehend sein **Wirkprofil**.

1.1.5 Funktionelle Gruppen in Arzneistoffen

Die Aufgaben der funktionellen Gruppen eines Arzneistoffs lassen sich gut am Bild eines „chemischen Ritters“ veranschaulichen. Um seinen Auftrag zu erledigen, muss sich der Ritter in ein feindliches Gebiet begeben. Angenommen, er soll eine Prinzessin aus der Hand des bösen Barons befreien, die dieser in seinem Schloss gefangen hält. Für diese Aufgabe stehen ihm verschiedene Waffen zur Verfügung, zum Beispiel ein Schwert, mit dem er im finalen Kampf den bösen Baron besiegen muss. Doch bevor es überhaupt zu diesem Kampf im feindlichen Schloss kommen kann, muss der Ritter etli-

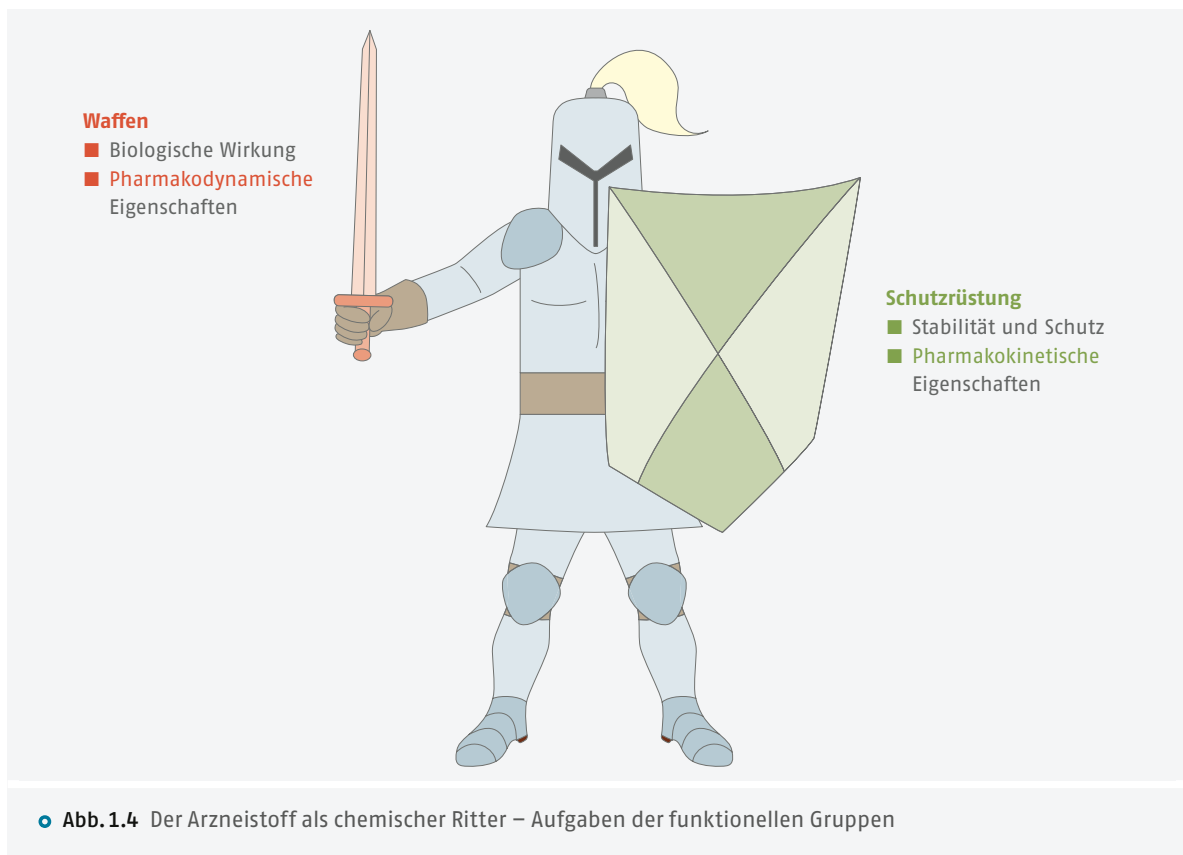
che Hindernisse überwinden. Zudem lauern auf seinem Weg zum Schloss mehrere Gefahren. Entsprechend benötigt er eine geeignete Schutzrüstung. Die **Waffen** und **Schutzrüstung** des Arzneistoffs sind seine diversen Strukturmerkmale. Einerseits können sie mit der Bindestelle des Targets interagieren und eine biologische Wirkung auslösen, andererseits auch dem Arzneistoff den Weg durch den menschlichen Körper erleichtern und ihm ausreichende Stabilität verleihen. Seine Waffen sind daher der entscheidende Faktor für die pharmakodynamischen Eigenschaften, während die Schutzrüstung sein pharmakokinetisches Verhalten bestimmt (◉ Abb. 1.4).



Merke

Das Verständnis einer funktionellen Gruppe ist der **Schlüssel zum Verständnis der Pharmazeutischen und Medizinischen Chemie**. Ohne Kenntnis der Effekte dieser funktionellen Gruppe kann man die Wirkung eines Arzneistoffs auf der molekularen Ebene nicht verstehen. Der erste Schritt bei der Betrachtung eines Arzneistoffs besteht stets darin, sich einen Überblick über die vorhandenen funktionellen Gruppen und deren chemische Eigenschaften zu verschaffen.

1



Aufgaben der funktionellen Gruppen

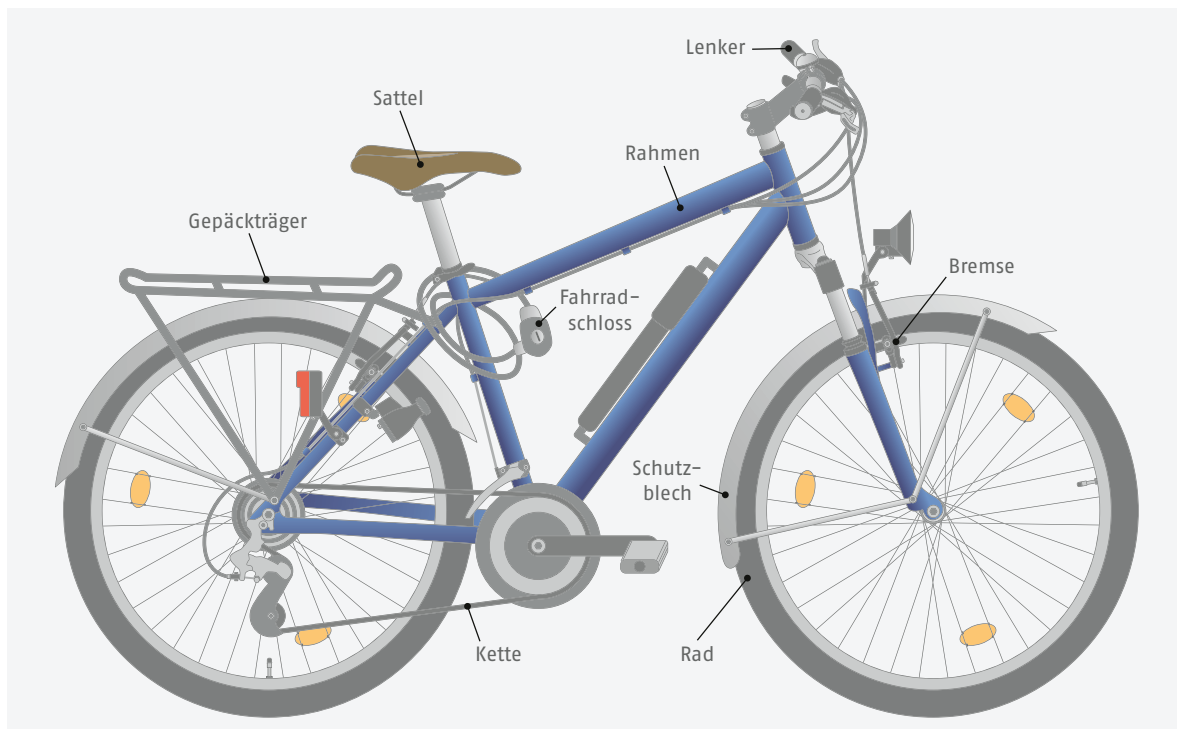
Was ist eine funktionelle Gruppe aus Sicht der Medizinischen Chemie? Als Vergleich soll ein Fahrrad dienen. Essenziell sind beim Fahrrad der Rahmen und die funktionellen Bauteile wie beispielsweise die Räder, Sattel, Lenker, Kette oder Bremsen. Die Funktionalität kann ergänzt werden durch eine Gangschaltung, Schutzbleche, Fahrradschloss oder einen Gepäckträger (◉ Abb. 1.5). In ähnlicher Weise ist ein organisches Arzneistoffmolekül aus einem Kohlenwasserstoffgerüst und verschiedenen funktionellen Gruppen aufgebaut, die für seine Wirkung essenziell sind oder unterstützende Funktionen ausüben. Veranschaulichen soll dies der Arzneistoff **Itraconazol** (◉ Abb. 1.6), der bei Pilz-erkrankungen oral verabreicht wird und aus insgesamt 8 verschiedenen funktionellen Gruppen aufgebaut ist. Wie die Bauteile des Fahrrads erfüllen sie als Bauteile des Arzneistoffs verschiedene Aufgaben. Und so wie ein Fahrrad ohne Räder nicht funktionsfähig wäre, könnte Itraconazol ohne den Triazolring nicht wirken. Dieser bildet nämlich eine koordinative Bindung zum Hämeisen der 14 α -Demethylase und blockiert damit dieses Enzym, das der Pilz zur Synthese von Ergosterol benötigt (► Kap. 12.4.1). Ohne diesen Baustein ist die Pilzmembran nicht funktionsfähig. Allerdings bindet der Triazolring auch an andere Cytochrom-P450-abhängige Enzyme, die für den Abbau der meisten Arzneistoffe sorgen (► Kap. 2.6.1). Von daher kann die gleichzeitige

Gabe anderer Arzneistoffe zu Interaktionen führen (► Kap. 4.5.1).

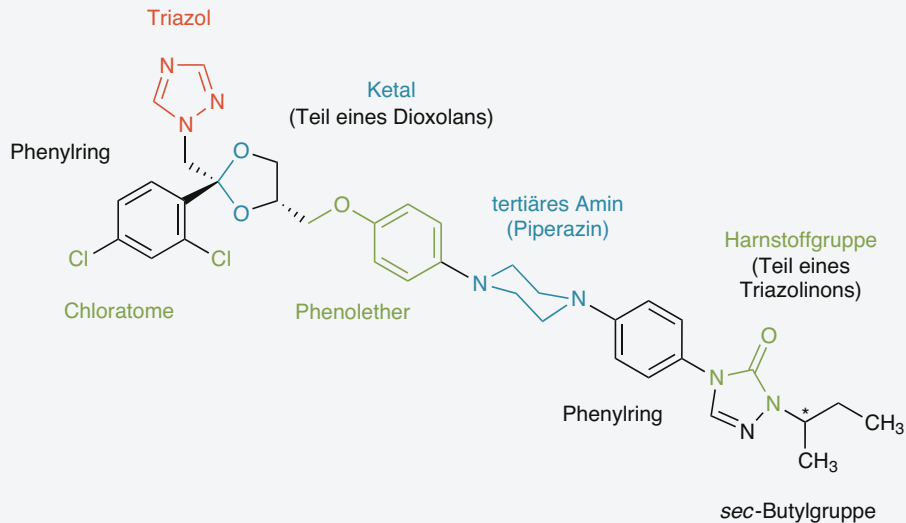
Natürlich kann man auch Fahrrad fahren, ohne etwas über dessen Bauteile zu wissen und seine Funktionsweise zu verstehen. Für Konstrukteure oder Servicemitarbeiter sind Kenntnisse der Fahrradtechnik jedoch unerlässlich. Ebenso kann man auch einen Arzneistoff einnehmen, ohne Kenntnisse über seine funktionellen Gruppen und Wirkung zu haben. Dies gilt aber üblicherweise für den Patienten. Medizinische Chemiker dagegen können keine neuen Arzneistoffe entwerfen, wenn sie sich mit den dazu benötigten Einzelbauteilen nicht auskennen. Genauso wenig können Pharmazeuten ohne Verständnis der funktionellen Gruppen eines Arzneistoffs auch dessen Wirkung nicht wirklich verstehen.

Definition

Funktionelle Gruppen bestehen aus einer Atomgruppe oder einem Atom und sind anstelle eines H-Atoms an das Kohlenwasserstoff-Grundgerüst des Arzneistoffs gebunden. Sie bestimmen das chemische Verhalten eines Arzneistoffs und statten ihn mit spezifischen Eigenschaften aus, die es ihm erlauben, im Humanorganismus die gewünschte Pharmakodynamik und Pharmakokinetik zu entfalten. Letztlich kodieren die funktionellen Gruppen alle pharmazeutischen Eigenschaften.



◉ Abb. 1.5 Essenzielle und ergänzende Bauteile eines Fahrrads



• **Abb. 1.6** Funktionelle Gruppen von Itraconazol

Wie im Praxisbeispiel weiter unten gezeigt, kann jede individuelle Gruppe eines Arzneistoffmoleküls dazu dienen, mehr oder weniger spezifische Aufgaben und Funktionen zu übernehmen. Wie die funktionellen Gruppen B und D (• Abb. 1.7) verdeutlichen, kann die gleiche Funktion – in diesem Fall eine Carboxylatgruppe – unterschiedliche Anforderungen erfüllen, je nachdem, wo sie sich innerhalb der Arzneistoffstruktur befindet. Manchmal überschneiden sich innerhalb eines Arzneistoffmoleküls auch die Zuordnung von Atomgruppen zu einer funktionellen Gruppe und auch deren Aufgaben. So ist die funktionelle Gruppe G Teil der pharmakodynamisch relevanten sekundären Aminogruppe E, besitzt aber gleichzeitig eine eigenständige Aufgabe für das pharmakokinetische Verhalten des Arzneistoffs.



Praktisch umgesetzt

Betrachtet werden die jeweiligen Aufgaben der funktionellen Gruppen A bis D von **Enalapril**, das als Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms bei Hypertonie und Herzinsuffizienz eingesetzt wird, und der funktionellen Gruppen E bis F von **Salbutamol**, einem β_2 -Sympathomimetikum zur Asthma-therapie (• Abb. 1.7).

A: Ethylgruppe, die den Arzneistoff als Ethylester in ein Prodrug überführt, um seine Resorption zu verbessern.

B: Freie Carboxylatgruppe, die in der Leber durch Esterasen aus dem Ethylester-Prodrug gebildet wird. Sie bindet koordinativ an das Zinkion im aktiven Zentrum des Angiotensin-konvertierenden Enzyms, wodurch das Enzym gehemmt wird.

C: Phenylethyl-Seitenkette, die in eine hydrophobe Tasche des Enzyms hineinragt und über Van-der-Waals-Wechselwirkungen die Bindungsaffinität verstärkt.

D: Carboxygruppe, die in deprotonierter Form für eine starke ionische Wechselwirkung mit dem Enzym sorgt und dem Arzneistoff die initiale Interaktion mit dem Target ermöglicht.

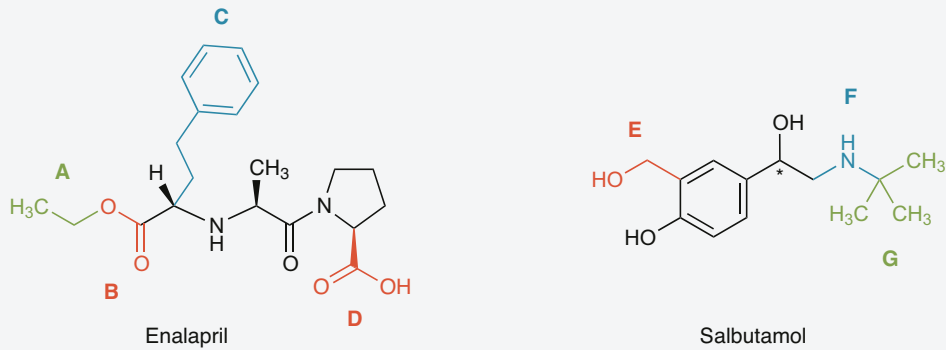
E: Hydroxymethylgruppe, die als Ersatz für eine phenolische Gruppe dient, um den metabolischen Abbau des Arzneistoffs durch die Catechol-O-Methyltransferase zu verhindern.

F: Sekundäres Amin mit großem Alkylrest, der die Selektivität zum β_2 -Rezeptor erhöht und damit Nebenwirkungen am Herzen verhindert.

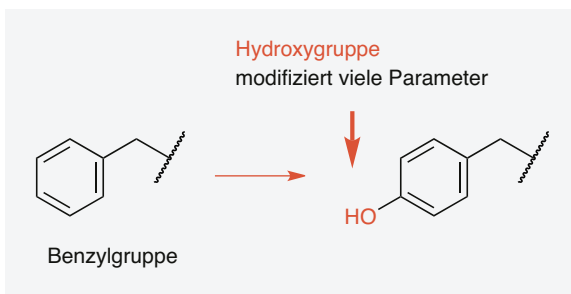
G: Tertiäre Butylgruppe, die zur sterischen Abschirmung dient und den metabolischen Abbau durch die Monoaminoxidase verhindert.

Chemische Eigenschaften der funktionellen Gruppen

Bezüglich ihrer Eigenschaften lässt sich zwar vieles von dem übernehmen, was aus der Organischen Chemie über funktionelle Gruppen bekannt ist. Dennoch sind die Verhältnisse nicht eins zu eins auf die Pharmazeuti-



• Abb. 1.7 Funktionelle Gruppen von Enalapril und Salbutamol



• Abb. 1.8 Einführen einer *para*-Hydroxygruppe in einen Phenylring

sche und Medizinische Chemie übertragbar. Allein aus der Tatsache, dass man bei Arzneistoffen auf das physiologische Milieu begrenzt ist, lässt sich folgern, dass andere Anforderungen an die Lipophilie und Löslichkeit der Substanzen zu stellen sind. In den meisten Fällen kommt außerdem nur ein relativ enger pH-Bereich in Betracht. Als Mitspieler bei chemischen Reaktionen haben es Arzneistoffe mit Enzymen als Biokatalysatoren zu tun, und auch bezüglich ihrer Stabilität ergeben sich daraus andere Herausforderungen.

Im Wesentlichen müssen 3 Eigenschaften der funktionellen Gruppen betrachtet werden, um das pharmakodynamische und pharmakokinetische Verhalten eines Arzneistoffs zu bewerten. Jede funktionelle Gruppe besitzt einen

- elektronischen Effekt,
- sterischen Effekt,
- Lipophilie-Effekt.

Dabei ist zu bedenken, dass durch Hinzufügen nur einer einzigen funktionellen Gruppe zu einem bestimmten Molekül sich sowohl seine elektronischen und sterischen Eigenschaften als auch die Lipophilie und damit sein Löslichkeitsverhalten ändern. Eine funktionelle Gruppe modifiziert also immer mehrere dieser Parame-

ter gleichzeitig. Dies sei am Beispiel eines Arzneistoffs erklärt, der über eine unsubstituierte Benzylgruppe verfügt (• Abb. 1.8). Führt man eine *para*-ständige Hydroxygruppe ein, beeinflusst sie die Elektronendichte im Phenylring durch ihre Interaktion mit den π -Elektronen des Aromaten. Darüber hinaus erhöht die Ausbildung von H-Brücken durch diese Hydroxygruppe die Wasserlöslichkeit der Verbindung. Insgesamt vergrößert sich auch die räumliche Ausdehnung der betreffenden Substanz, da eine Hydroxygruppe größer ist als ein H-Atom. Eine derartige Strukturveränderung führte beim nur schlecht resorbierbaren **Ampicillin** zum wesentlich besser bioverfügbaren **Amoxicillin** durch Carrier-vermittelte Resorption (► Kap. 12.1.2).

Elektronische Effekte

Der elektronische Effekt einer funktionellen Gruppe ergibt sich aus deren Fähigkeit, entweder Elektronen an ein benachbartes Atom bzw. eine funktionelle Gruppe abzugeben oder von diesen Nachbargruppen Elektronen abziehen. Dadurch verändert eine funktionelle Gruppe die Elektronendichteverteilung (Ladungsverteilung) in einem Arzneistoff und beeinflusst sein Reaktionsverhalten. Der elektronische Effekt setzt sich aus 2 Komponenten zusammen,

- dem **mesomeren Effekt (Resonanzeffekt, konjugativer Effekt, Delokalisierung, M-Effekt)** und
- dem **induktiven Effekt (I-Effekt)**.

Das Verständnis, wie sich der elektronische Effekt einer funktionellen Gruppe auswirkt, erlaubt es, reaktive Stellen innerhalb eines Arzneistoffmoleküls zu erkennen und sein Verhalten gegenüber biologischen Molekülen abzuschätzen.

Mesomerer Effekt und Delokalisierung. Mesomerie (Resonanz) tritt auf, wenn π -Elektronen über eine Gruppe von Atomen verteilt werden, in der ein ungesättigtes System – im einfachsten Fall eine Doppelbindung – an ein Atom

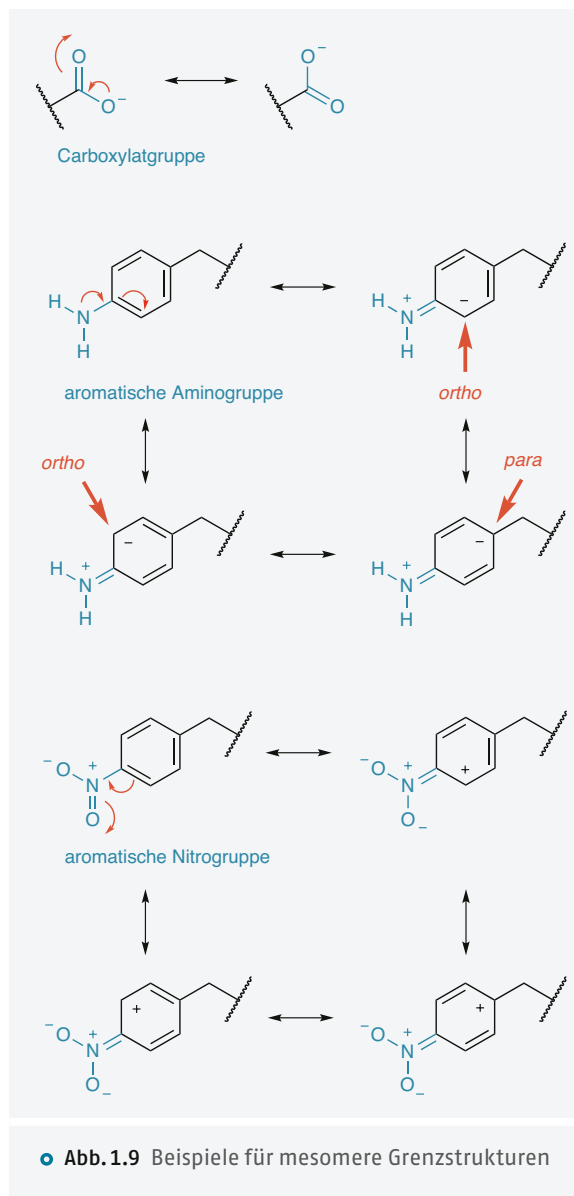
mit einem freien Elektronenpaar angrenzt. Dies führt zu **mesomeren Grenzstrukturen (Resonanzstrukturen)**, in denen die π -Elektronen **delokalisiert**, d.h. über die einzelnen Atome verteilt sind. Mesomere Grenzstrukturen beschreiben die Elektronenverteilung und bringen zum Ausdruck, dass diese nicht genau lokalisiert werden kann. Sämtliche Grenzformeln tragen zur Beschreibung desselben Moleküls bei, dessen Bindungsverhältnisse nicht durch eine einzige Strukturformel dargestellt werden kann. Die eigentliche Struktur ist ein Hybrid aus sämtlichen Resonanzstrukturen. Als klassisches Beispiel fungiert das delokalisierte Molekülorbital des Benzenmoleküls, das sich anhand zweier Grenzstrukturen darstellen lässt. Weitere Beispiele für mesomere Grenzstrukturen sind in **Abb. 1.9** dargestellt.

Wie beim Carboxylat-Anion zu sehen ist, können Resonanzstrukturen bereits innerhalb einer funktionellen Gruppe auftreten. Die negative Ladung wird hier gleichermaßen über beide O-Atome verteilt. Eine derartige Fähigkeit zur Delokalisierung einer positiven oder negativen Ladung ist äußerst wichtig, da sie die Acidität oder Basizität von bestimmten funktionellen Gruppen verstärkt (**Kap. 2.2.3**). Mesomere Grenzstrukturen treten auch dann auf, wenn eine funktionelle Gruppe Elektronen an benachbarte Gruppen abgibt (**+M-Effekt**) oder von ihnen abzieht (**-M-Effekt**). Eine aromatische Aminogruppe kann ihre Elektronen über den Aromaten delokalieren. Dazu stellt das N-Atom ein freies Elektronenpaar zur Verfügung. Die entsprechenden Resonanzstrukturen illustrieren, dass die negative Ladung über die 3 C-Atome des Aromaten verteilt werden kann, die in *ortho*- oder *para*-Position zur Aminogruppe stehen. Im Gegensatz zu einer Aminogruppe kann eine Nitrogruppe Elektronen aus dem Aromaten abziehen. In diesem Fall übernimmt die Nitrogruppe die negative Ladung, und der aromatische Ring weist eine positive Ladung auf. Wie bei der Aminogruppe lässt sich die positive Ladung über die *ortho*- und *para*-ständigen C-Atome delokalieren.

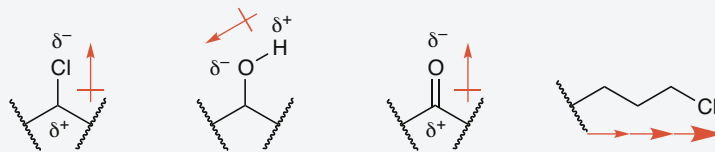


Merke

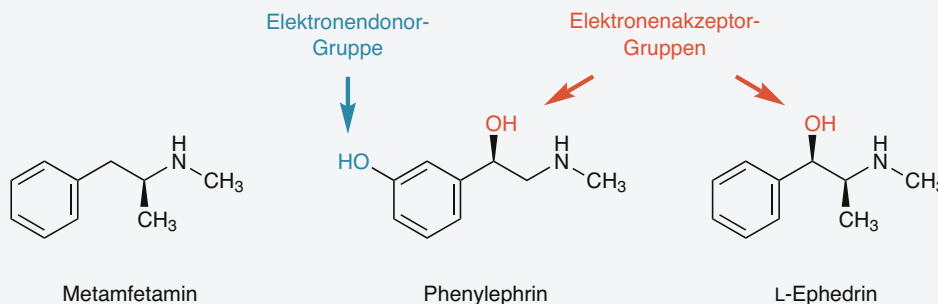
Mesomere Grenzstrukturen (Resonanzstrukturen) haben keine physikalische Realität. Mit ihrer Hilfe lassen sich aber Ladungsverhältnisse veranschaulichen und Reaktionsmechanismen erklären. Die tatsächliche Struktur ist ein Mittelding (griech. *mésos* = Mitte; griech. *méros* = Teil) aus den dargestellten mesomeren Grenzformeln. Auf keinen Fall darf der zwischen den Resonanzstrukturen stehende **Mesomeriepfeil** (Resonanzpfeil, **Abb. 1.9**) mit dem Gleichgewichtspfeil für die Hin- und Rückreaktion eines chemischen Gleichgewichts verwechselt werden.



Induktiver Effekt. Der induktive Effekt einer funktionellen Gruppe beruht auf der **Elektronegativität** (**Tab. 1.1**) der beteiligten Atome. Elektronegative Gruppen polarisieren die Bindung zum benachbarten Atom, indem sie die σ -Elektronen zu sich ziehen. Dadurch ergibt sich eine unterschiedliche Ladung für die Bindungspartner, die dann eine Partilladung aufweisen (**Abb. 1.10**). Da die Schwerpunkte der positiven und negativen Ladung nicht zusammenfallen, resultiert ein Molekül mit einem Dipolmoment. Dipole sind für die Wasserlöslichkeit von großer Bedeutung und erlauben einem Arzneistoff entsprechende Interaktionen mit einem Targetmolekül (**Kap. 1.1.3**). Ist ein Substituent elektronegativer als Kohlenstoff, weist er einen **-I-Effekt** (sprich: negativer induktiver Effekt) auf. Er wirkt elektronenziehend. Verschiebt er die Ladungsdichte zum C-Atom, spricht man vom **+I-Effekt** (sprich: positiver induktiver Effekt). Der induktive Effekt setzt sich längs



• **Abb. 1.10** Induktiver Effekt und Partialladung. Die Pfeile geben die Richtung der Elektronenbewegung an.



• **Abb. 1.11** Elektronischer Effekt einer Hydroxygruppe in Abhängigkeit von benachbarten Gruppen

■ **Tab. 1.1** Relative Werte der Elektronegativität von Elementen nach Linus Pauling, die üblicherweise in Arzneistoffen auftreten.

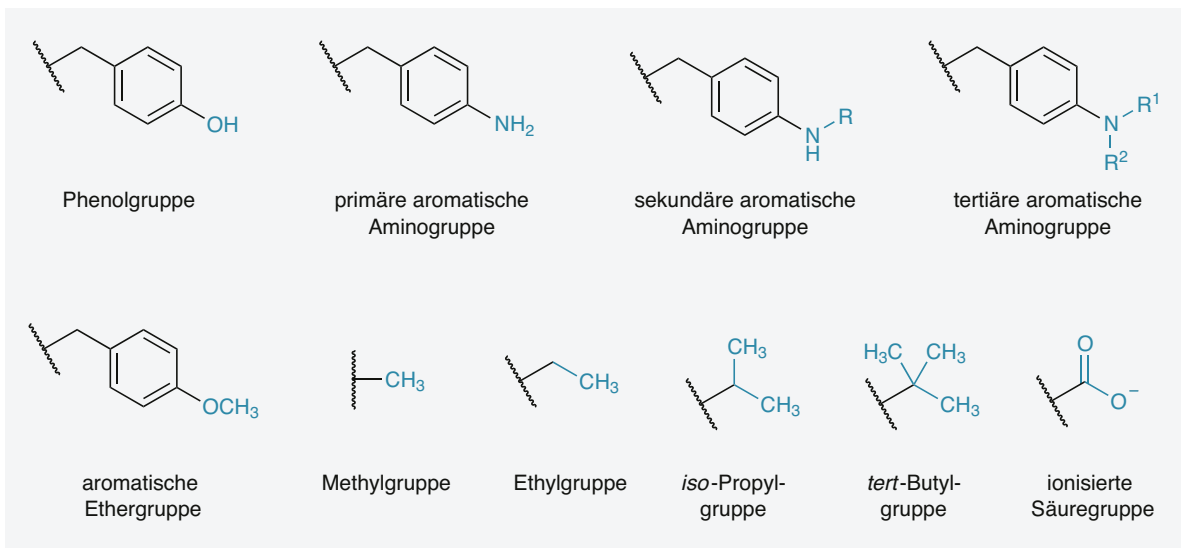
Element	Elektronegativität
F	3,98
O	3,44
Cl	3,16
N	3,04
Br	2,96
I	2,66
S	2,58
C	2,55
H	2,20
P	2,19

einer Kohlenstoffkette fort, nimmt jedoch mit dem Quadrat der Entfernung zwischen den C-Atomen ab, sodass meist nur 3 benachbarte Bindungen betroffen sind.

Definition

Die **Elektronegativität** ist ein Maß für die Fähigkeit eines Atoms, in einer kovalenten Bindung das bindende Elektronenpaar an sich zu ziehen. Je größer der Unterschied in der Elektronegativität der Bindungspartner, umso polarer ist die Bindung. Das Elektronegativitätsmodell wurde von Linus Pauling (Nobelpreis für Chemie, 1954; Friedensnobelpreis, 1963) etabliert. Neben der Pauling-Skala gibt es auch weitere Skalen. Definitionsgemäß ist Fluor das elektronegativste Element mit einem Wert von 3,98 (dimensionslos). Die Elektronegativität nimmt in einer Gruppe des Periodensystems von oben nach unten ab, innerhalb einer Periode von rechts nach links ab. Nur die relativen Werte dienen zum qualitativen Vergleich verschiedener Elemente. Die Elektronegativität ist nicht messbar, es gibt verschiedene Verfahren für ihre Berechnung.

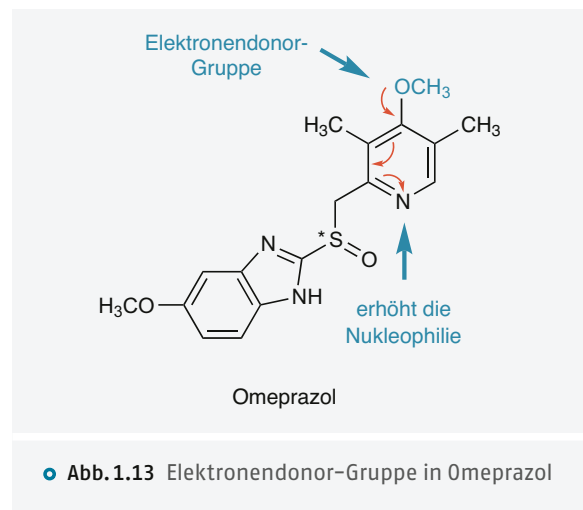
Überlagerung von mesomeren und induktiven Effekten. Die Anwesenheit von benachbarten funktionellen Gruppen kann die chemischen Eigenschaften einer bestimmten funktionellen Gruppe beeinflussen. Um zu



• Abb. 1.12 Elektronendonoren-Gruppen in Arzneistoffen

veranschaulichen, wie sich ein benachbarter Phenylring auf die elektronischen Effekte einer Hydroxygruppe auswirken kann, sollen 2 Arzneistoffderivate des aus der Drogenszene bekannten **Metamfetamin** (Crystal Meth, • Abb. 1.11) betrachtet werden. Das strukturverwandte **Phenylephrin** wird als Sympathomimetikum zur Vasokonstriktion in Augen- und Nasentropfen eingesetzt. Es besitzt eine aromatische und eine aliphatische Hydroxygruppe. **Ephedrin** ist ein indirektes Sympathomimetikum und ist zum Beispiel in Schnupfenmitteln enthalten. Es besitzt nur eine aliphatische Hydroxygruppe. Die aromatische Hydroxygruppe (Phenolgruppe) von Phenylephrin tritt mit dem Phenylring in Resonanz. Der mesomere Effekt (+M-Effekt) überlagert dabei den induktiven Effekt (-I-Effekt) des O-Atoms und gestattet dieser funktionellen Gruppe, als Elektronendonoren-Gruppe zu agieren. Da π -Elektronen leichter zu verschieben sind als σ -Elektronen, überwiegt bei entgegengesetzten Effekten oft der mesomere gegenüber dem induktiven Effekt. Im Gegensatz dazu kann die aliphatische Hydroxygruppe von Ephedrin nicht zu einer Mesomeriestabilisierung beitragen. Daher ergibt sich ihr elektronischer Effekt ausschließlich aus dem induktiven Effekt (-I-Effekt). Da Sauerstoff elektronegativer als Kohlenstoff ist, fungiert eine aliphatische Hydroxygruppe als Elektronenakzeptorgruppe.

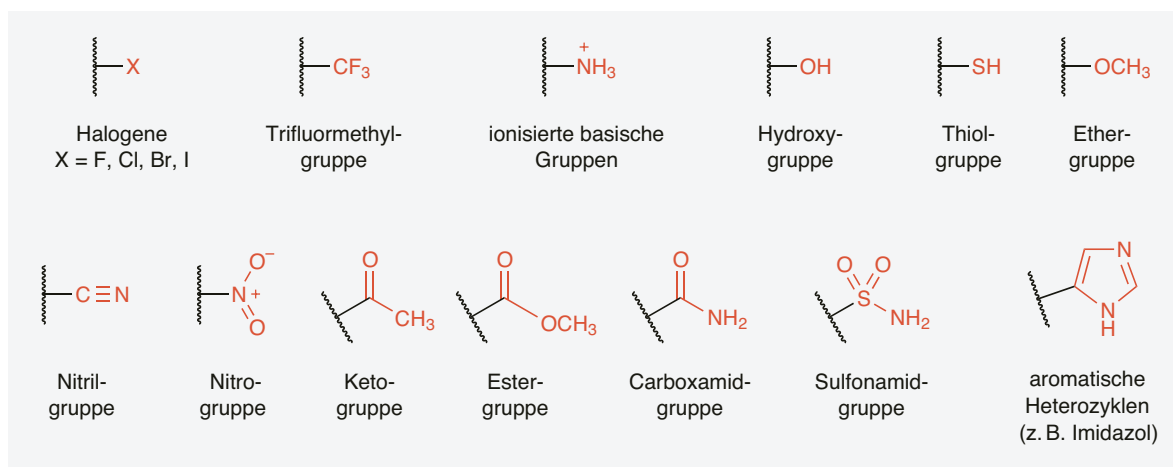
Elektronendonoren-Gruppen. Funktionelle Gruppen mit einem freien, nichtbindenden Elektronenpaar (+M-Effekt) können einem Phenylring oder auch anderen aromatischen Systemen Elektronen zur Verfügung stellen. In Arzneistoffen findet man hauptsächlich Phenole, aromatische Amine (primäre, sekundäre und tertiäre) oder aromatische Ether wie Methoxyaromaten. Durch ihren



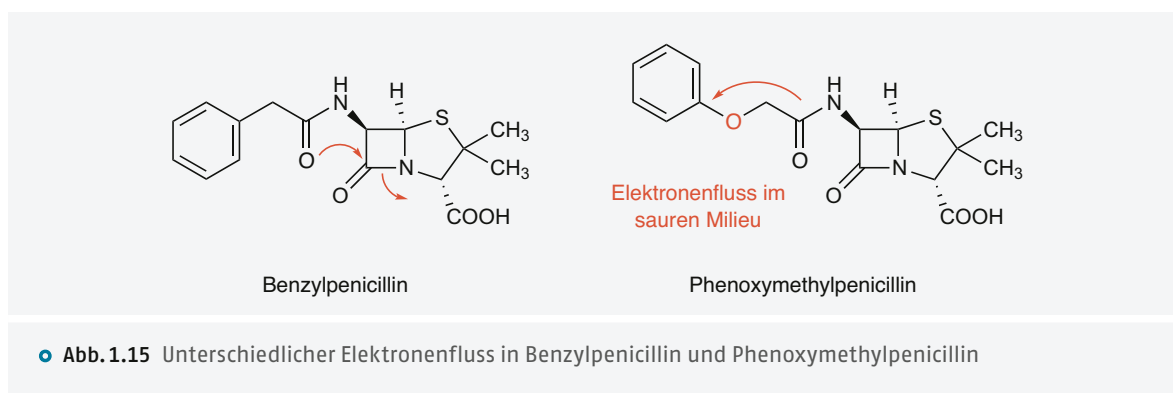
• Abb. 1.13 Elektronendonoren-Gruppe in Omeprazol

induktiven Effekt (+I-Effekt) können auch Alkylgruppen (Methyl, Ethyl, iso-Propyl, tert-Butyl) als Elektronendonoren-Gruppen fungieren. Gleichermäßen zeigen negativ geladene Gruppen wie das Carboxylat-Anion durch einen induktiven Effekt Elektronendonoren-Eigenschaften (• Abb. 1.12).

Einige der Elektronendonoren-Gruppen können auch als **nukleophile Gruppen** fungieren. Sie haben entweder ein freies Elektronenpaar oder sind negativ geladen. Auch kann dadurch die Nukleophilie eines benachbarten Systems erhöht werden. So trug eine Elektronendonoren-Gruppe entscheidend zur Optimierung der Protonenpumpen-Inhibitoren bei. In Omeprazol konnte man durch Einführen einer Methoxygruppe in *para*-Position zum Pyridin-Stickstoff dessen Nukleophilie erhöhen (• Abb. 1.13), sodass für eine ausreichende Bioaktivierung dieses Ulkustherapeutikums gesorgt ist (► Kap. 10.1.3).



• Abb. 1.14 Elektronenakzeptor-Gruppen in Arzneistoffen

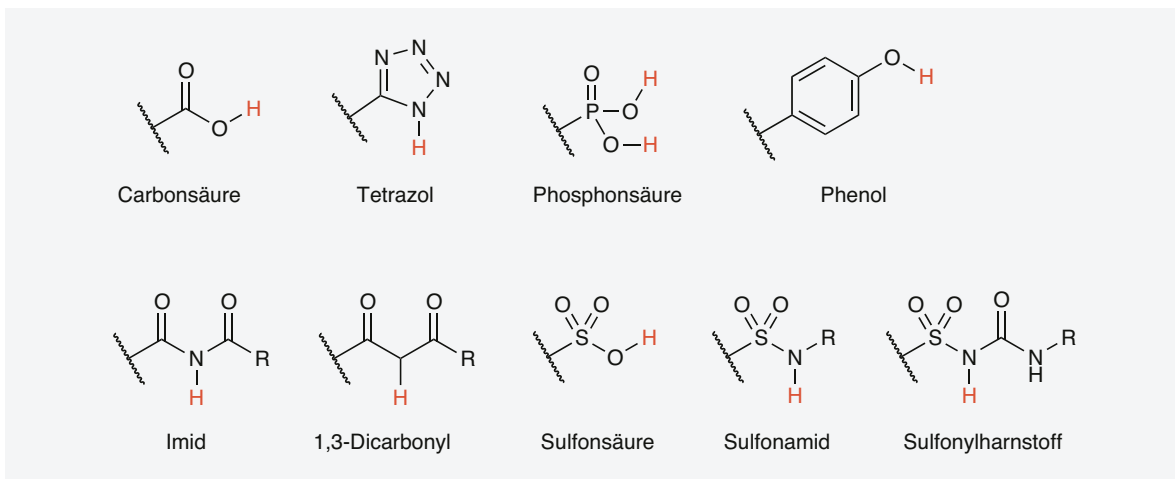


• Abb. 1.15 Unterschiedlicher Elektronenfluss in Benzylpenicillin und Phenoxymethylpenicillin

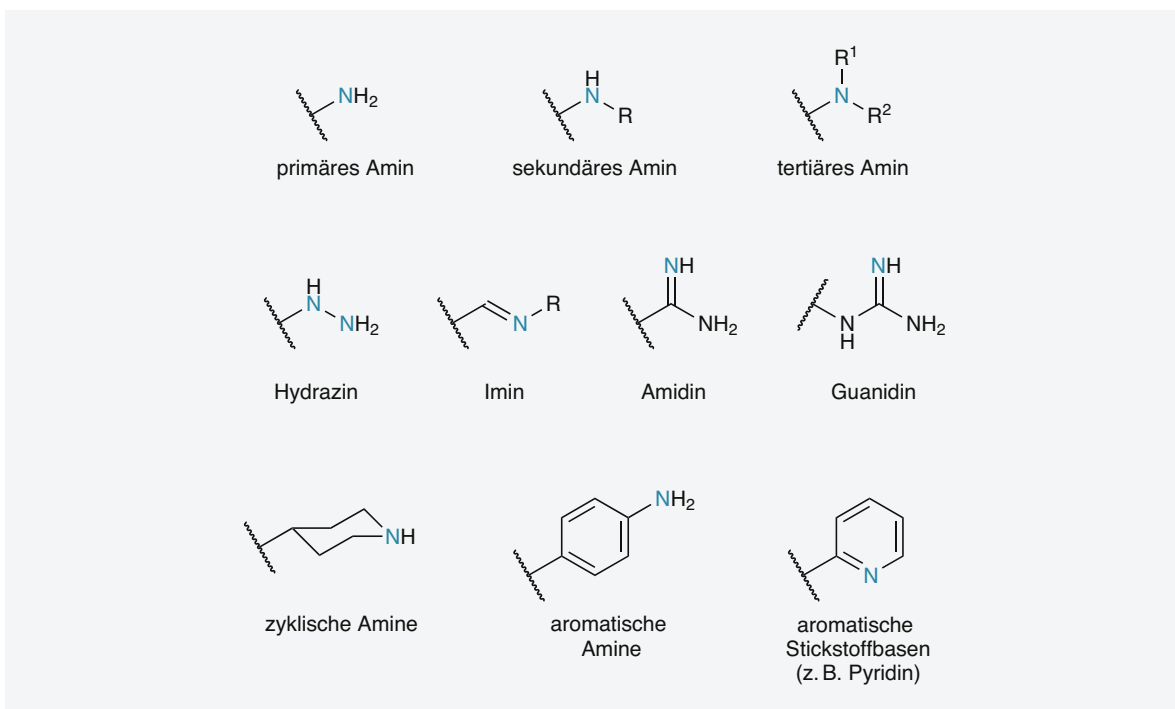
Elektronenakzeptor-Gruppen. Die am häufigsten in Arzneistoffen vorkommenden Elektronenakzeptor-Gruppen sind in •Abb. 1.14 aufgeführt. Halogensgruppen, eine Trifluormethylgruppe oder positiv geladene Funktionalitäten wie ein ionisiertes Amin wirken durch ihren negativen induktiven Effekt (–I-Effekt) elektronenziehend. Wenn Hydroxygruppen, Thiolgruppen und Ethergruppen sich nicht an einem Aromaten oder einem Doppelbindungssystem befinden, agieren sie ebenfalls als Elektronenakzeptor-Gruppen (–I-Effekt). Funktionelle Gruppen mit Doppel- oder Dreifachbindungen wie Nitril-, Nitro-, Keto-, Ester-, Carboxamid- und Sulfonamidgruppen, aber auch aromatische Heterozyklen wie Imidazol (•Abb. 1.14) können Elektronen durch einen mesomeren Effekt (–M-Effekt) an sich ziehen.

Abschließend soll noch ein Fall untersucht werden, in dem eine Elektronenakzeptor-Gruppe einen therapeutischen Nutzen bringt. Der einzige Strukturunterschied zwischen **Benzylpenicillin** (Penicillin G) und **Phenoxymethylpenicillin** (Penicillin V) ist das Ether-O-Atom von Phenoxymethylpenicillin. Dieses O-Atom fungiert zum einen als Elektronendonator (+M-Effekt), zum anderen aber auch als Elektronenakzeptor

(–I-Effekt). In diesem Fall ist beides möglich. Es kann in den benachbarten Phenylring Elektronen schieben und zur Resonanzstabilisierung beitragen, zugleich aber wegen seiner höheren Elektronegativität vom benachbarten Methylenkohlenstoff und den weiteren Atomen, die an diesen gebunden sind, Elektronen abziehen. Daraus resultiert insgesamt ein Elektronenfluss von der rechten Hälfte des Arzneistoffmoleküls (•Abb. 1.15) in den Phenylring. Im sauren Milieu des Magens wird Benzylpenicillin säurekatalysiert abgebaut. Eingeleitet wird dieser Vorgang durch das freie Elektronenpaar der benachbarten Seitenketten-Carbonylgruppe, das am Carbonylkohlenstoff des Lactamrings angreift und diesen öffnet, wodurch das Molekül strukturell zerstört wird (►Kap. 12.1.2). In Phenoxymethylpenicillin hingegen wird die Elektronendichte der Seitenketten-Carbonylgruppe durch das Ether-O-Atom vermindert, sodass die Reaktivität für einen Angriff am Lactamring nicht mehr vorhanden ist. Gegenüber Benzylpenicillin, das intravenös oder intramuskulär verabreicht werden muss, verleiht dieser chemische Kunstgriff eine gewisse Säurestabilität und erlaubt die orale Gabe von Phenoxymethylpenicillin.



• Abb. 1.16 Saure funktionelle Gruppen in Arzneistoffen



• Abb. 1.17 Basische funktionelle Gruppen in Arzneistoffen

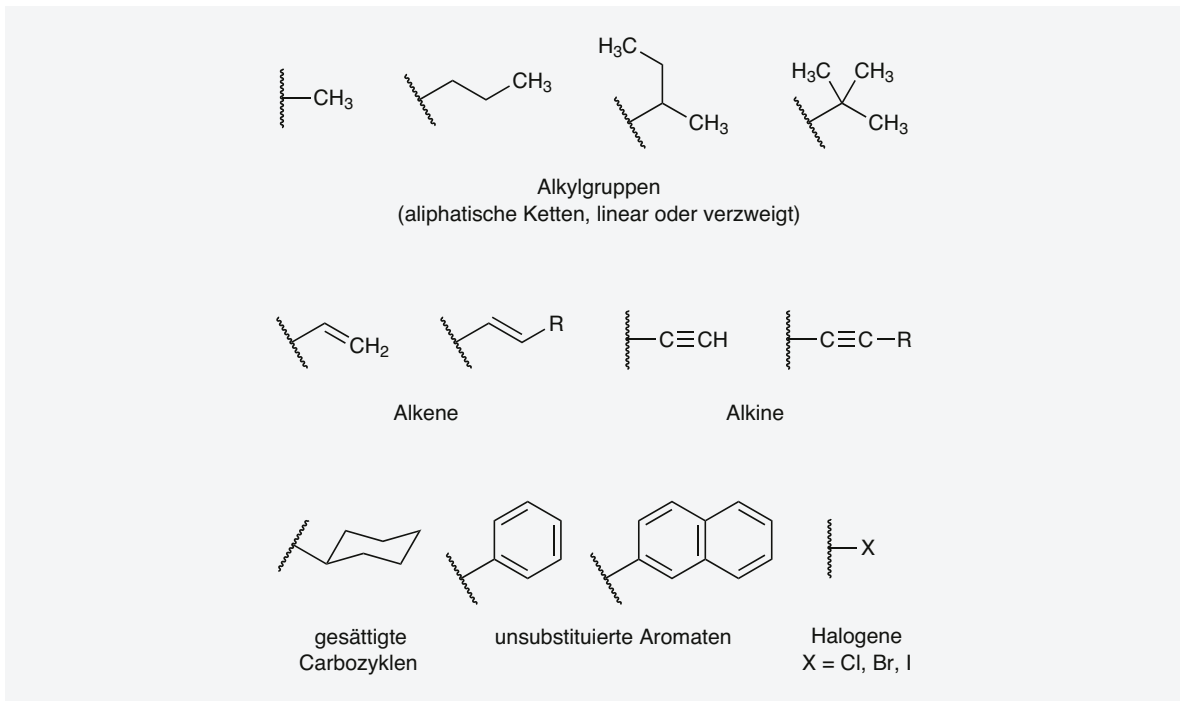
Sterische Effekte

Jede funktionelle Gruppe besitzt eine definierte Größe oder räumliche Gestalt und leistet einen bestimmten Beitrag zur dreidimensionalen Raumstruktur des gesamten Arzneistoffmoleküls. Es ist augenfällig, dass einige funktionelle Gruppen größer und sperriger sind als andere und 2 verschiedene funktionelle Gruppen meist nicht den gleichen Raum einnehmen können. Die Größe und Gestalt jeder funktionellen Gruppe muss den Anforderungen einer Bindestelle des Targets gemäß

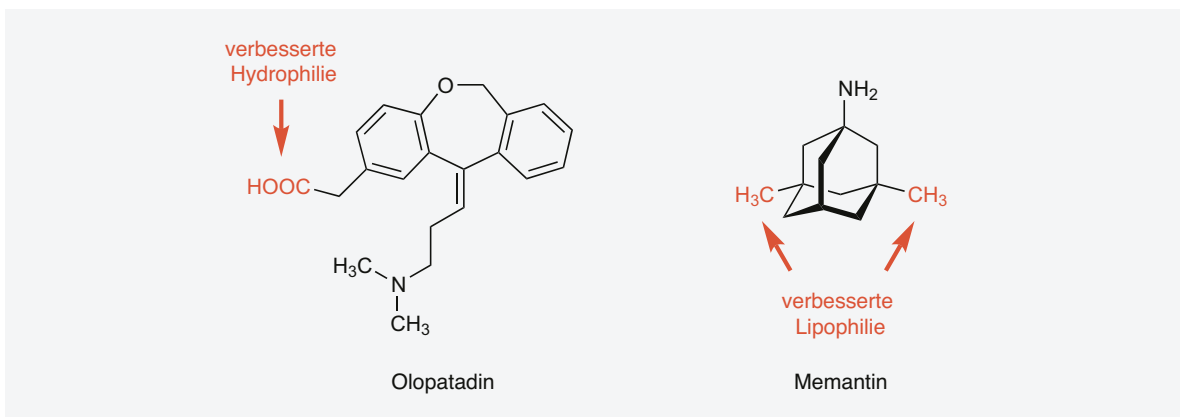
anpassungsfähig sein. Sterische Effekte funktioneller Gruppen macht man sich hauptsächlich im Arzneistoffdesign zunutze, um die

- Selektivität zum Target zu erhöhen,
- Intensität der Interaktion mit dem Target zu verstärken,
- Biotransformationswege zu optimieren.

Sterische Effekte von funktionellen Gruppen werden daher in den entsprechenden Abschnitten zur Optimie-



• Abb. 1.18 Lipophile funktionelle Gruppen



• Abb. 1.19 Arzneistoffe mit verbesserter Hydrophilie oder Lipophilie

zung der Target-Interaktion (► Kap. 1.3) und Biotransformation (► Kap. 2.6) betrachtet.

Lipophilie-Effekte

Die Gesamtlipophilie eines Arzneistoffs ist u. a. entscheidend für seine Löslichkeit und pharmakokinetischen Eigenschaften. Sie setzt sich aus den jeweiligen Beiträgen der im Arzneistoff vorhandenen funktionellen Gruppen zusammen. Wie bei den elektronischen Effekten können benachbarte Gruppen den Beitrag einer funktionellen Gruppe zum Löslichkeitsverhalten modifizieren.

Hydrophile Gruppen. Hydrophile funktionelle Gruppen verstärken in der Regel die Wasserlöslichkeit eines Arzneistoffs. Die beiden wesentlichen Eigenschaften, mittels derer eine funktionelle Gruppe zur Wasserlöslichkeit beiträgt, sind ihre Befähigung, H-Brücken mit dem Lösemittel Wasser zu bilden und insbesondere ihre Fähigkeit zur Ionisation, falls dies die Struktur erlaubt. Saure und basische Gruppen gehen durch Abgabe oder Aufnahme eines Protons in Ionen über. In • Abb. 1.16 und • Abb. 1.17 sind die häufig in Arzneistoffen vorliegenden sauren bzw. basischen funktionellen Gruppen dargestellt.

H-Brückenbindungen werden in ►Kap. 1.1.7 näher betrachtet. Ist für eine funktionelle Gruppe eine solche Wechselwirkung mit Wassermolekülen möglich, erhöht sich entsprechend die Wasserlöslichkeit.

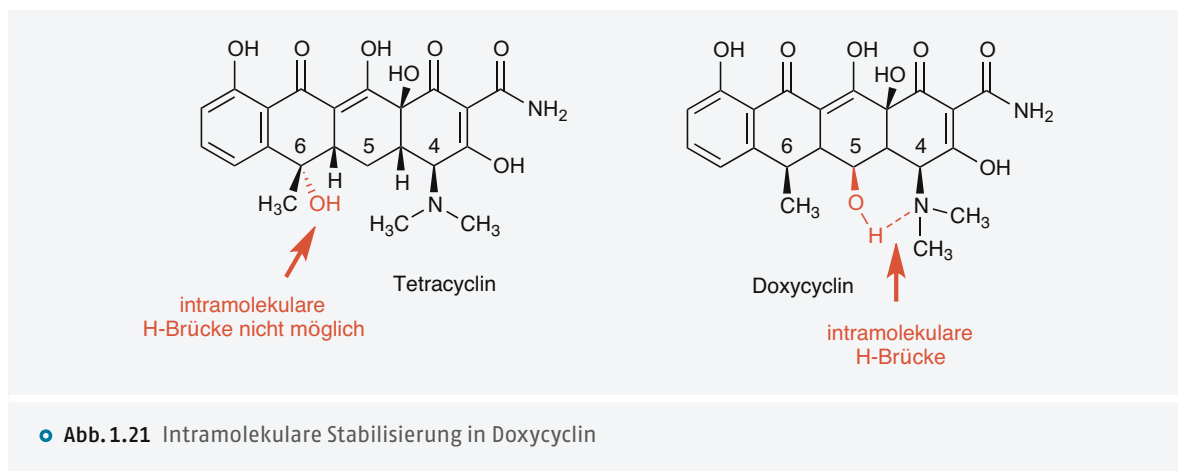
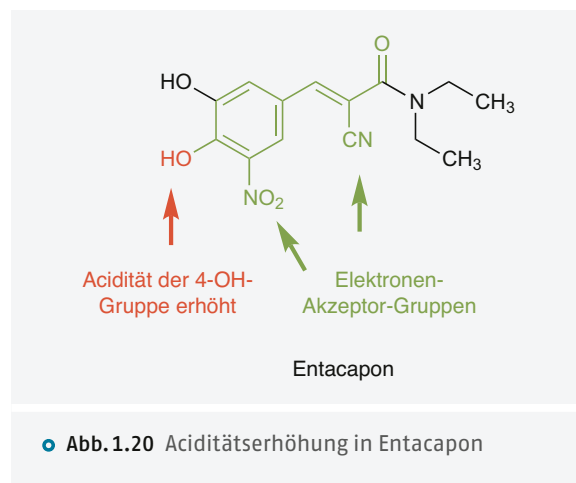
Lipophile Gruppen. Lipophile funktionelle Gruppen (hydrophobe Gruppen) erhöhen die Lipidlöslichkeit eines Arzneistoffs. Diese Gruppen besitzen keine Möglichkeit, Ionen oder H-Brücken zu bilden. Beispiele sind lineare oder verzweigte aliphatische Alkylketten, Alkene, Alkine, gesättigte Carbozyklen, unsubstituierte Aromaten, sowie Iod-, Brom- und Chloratome (◉Abb. 1.18). Ein Fluoratom hingegen kann als H-Brückenakzeptor fungieren und so oft die Wasserlöslichkeit verbessern. Zwar weist Chlor den zweitgrößten Elektronegativitätswert unter den Halogenen auf, besitzt aber gegenüber dem Fluor den größeren Atomradius und damit eine geringere Ladungsdichte. Bei Estern und Ethern hängt die Lipophilie von der Größe der beteiligten Alkylgruppen ab.

Ein Beispiel für die Nutzung des Lipophilie-Effekts funktioneller Gruppen in der Arzneistoffentwicklung (◉Abb. 1.19) ist **Olopatadin**. Durch Einführen einer Essigsäurefunktion in das eher lipophile Antidepressivum **Doxepin**, das auch ein potentes H₁-Antihistaminikum ist, gelangte man zu einer hydrophileren Struktur. Die Substanz wird in Form von Augentropfen als Anti-allergikum eingesetzt und wird durch die verbesserte Hydrophilie in nur geringem Ausmaß systemisch resorbiert. Umgekehrt konnte man mit Methylgruppen die Lipophilie des Antiparkinsonmittels **Amantadin** so weit erhöhen, dass man mit **Memantin** einen Arzneistoff erhielt, der eine stark verbesserte Penetration ins zentrale Nervensystem aufweist und bei Alzheimer-Demenz verwendet wird.

Zusammenspiel der funktionellen Gruppen in Arzneistoffen

Die funktionellen Gruppen eines Arzneistoffs darf man natürlich nicht nur isoliert betrachten, denn oft ist das

Zusammenspiel mehrerer Funktionen für den gewünschten Effekt ausschlaggebend. Exemplarisch soll dies an 3 Arzneistoffen erläutert werden. Ein Zusammewirken liegt auf der Hand, wenn funktionelle Gruppen in einem Arzneistoff über ein konjugiertes System miteinander verbunden sind. So sorgen beim Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitor **Entacapon**, der bei Parkinsonpatienten den Abbau des Arzneistoffs Levodopa verhindert (►Kap. 7.14.1), die aromatische Nitrogruppe und die Acrylnitrilgruppe als Elektronenakzeptoren (-M-Effekte) für eine drastische Aciditätserhöhung der 4-Phenolgruppe (◉Abb. 1.20). Anstelle der für Phenole üblichen Werte im pK_S-Bereich von 9–10 beträgt der pK_S-Wert von Entacapon 4,5. Dies gewährleistet unter physiologischen Bedingungen das Vorliegen des Phenolats in ausreichend hoher Konzentration, um im aktiven Zentrum des Enzyms mit hoher Affinität koordinativ an ein Magnesiumion zu binden und dadurch die Methylierung von L-Dopa zu blockieren. Gleichzeitig wird durch die genannten Elektronenakzeptoren die Nucleophilie der Phenolgruppe so weit vermindert, dass Entacapon vom Enzym auch nicht als Substrat umgesetzt wird.



Aber auch ohne Konjugation kann ein Zusammenspiel erfolgen. Wie bereits gesagt können die Eigenschaften einer funktionellen Gruppe durch Nachbargruppeneffekte modifiziert werden. Die Antibiotika **Tetracyclin** und **Doxycyclin** unterscheiden sich einzig durch die Anordnung der 6-Hydroxygruppe von Tetracyclin, die bei Doxycyclin zur Position 5 verschoben ist (◉ Abb. 1.21). Dies erlaubt ihr, in Doxycyclin zur tertiären Aminogruppe in Position 4 eine intramolekulare H-Brücke auszubilden. Gegenüber Tetracyclin vermindert sich dadurch die Wasserlöslichkeit, da die Hydroxygruppe für H-Brücken mit Wassermolekülen nicht mehr verfügbar ist. Zudem wird das Amin nicht mehr zum Kation protoniert, da es sein freies Elektronenpaar für die intramolekulare H-Brücke benötigt. Der veränderte Lipophilie-Effekt der beiden funktionellen Gruppen führt zur verbesserten Resorption, Penetration in Bakterien und verlängerten Wirkungsdauer. Schließlich stabilisiert der sterische Effekt der 5-Hydroxygruppe in Doxycyclin das Molekül im Vergleich zu Tetracyclin. Abgesehen davon, dass die 6-Hydroxygruppe für dessen Zersetzung durch Säuren und Basen verantwortlich ist (► Kap. 12.1.13), unterliegt Tetracyclin im sauren Milieu einer **Epimerisierung** an C-4 zum nur wenig wirksamen Epitetracyclin. In Doxycyclin wird dagegen durch die H-Brückenbindung die Anordnung der 4-Dimethylaminogruppe in der Molekülebene fixiert und damit auch die Stereochemie an C-4.

Definition

Eine **Epimerisierung** tritt in Molekülen mit zwei oder mehreren Asymmetriezentren auf, wenn sich die Konfiguration an nur einem Asymmetriezentrum ändert. **Epimere** bilden somit ein Paar diastereomerer Moleküle mit unterschiedlicher Konfiguration an lediglich einem von zwei oder mehreren Stereozentren (► Kap. 1.4.2).

Wenn die funktionellen Gruppen eines Arzneistoffs zum Konzert zusammenkommen, bleibt es nicht aus, dass auch Misstöne erklingen. Dies ist beispielsweise der Fall beim Antibiotikum **Erythromycin**. Unter sauren Bedingungen kommt es zu einer intramolekularen Ketalisierung, wobei antibiotisch unwirksame Produkte gebildet werden. Eingeleitet wird dieser Prozess durch einen nukleophilen Angriff der 7-Hydroxygruppe auf die Ketogruppe in Position 10 (◉ Abb. 1.22) unter Bildung eines Halbketals, das in der Folge unter Einbeziehung der Hydroxygruppe an C-13 ein Spiroketal bildet (► Kap. 12.1.16). **Clarithromycin** ist das 7-Methoxyderivat von Erythromycin. In diesem Molekül hat man eine derartige Interaktion der funktionellen Gruppen durch

Veretherung der relevanten Alkoholgruppe unterbunden.

Definition

Ein **Ketal** ist ein geminaler Diether, d. h., die beiden Alkoxygruppen befinden sich am selben C-Atom. Die **Ketalisierung** ist eine säurekatalysierte Addition von 2 Molekülen Alkohol an die Carbonylfunktion eines Ketons unter Wasserabspaltung. Wird anstelle eines Ketons ein Aldehyd verwendet, spricht man von **Acetalisierung** und es entsteht ein **Acetal**. Im ersten Schritt reagiert der Alkohol mit der Carbonylverbindung zu einem **Halbketal (Halbacetal)**, welches im zweiten Schritt protoniert wird und unter Wasserabtritt zum Ketal (Acetal) weiterreagiert (◉ Abb. 1.23). Nach IUPAC werden Ketale als Acetale von Ketonen geführt und sind demnach eine Untergruppe der Acetale.

Acetale (Ketale) werden häufig als Schutzgruppen verwendet, da sie im alkalischen Milieu beständig sind. Mit Säuren erfolgt die Rückreaktion zum Alkohol und der entsprechenden Carbonylverbindung. Für synthetische Zwecke lassen sich umgekehrt auch 1,2- oder 1,3-Diole in Form zyklischer Ketale schützen. Als Beispiel dient die Ascorbinsäuresynthese (► Kap. 14.1.1). Oft wird Aceton verwendet, wobei die gebildeten **zyklischen Ketale** als **Acetonide** bezeichnet werden. Arzneistoffe können zur Verbesserung der lipophilen Eigenschaften ketalisiert oder acetalisiert werden. Arzneistoffbeispiele für Acetonide sind die Glucocorticoide Triamcinolon, Fluocinolon und Fluocinonid. Budesonid und Ciclesonid liegen dagegen als zyklische Acetale ihrer 1,2-Diolstruktur vor (► Kap. 8.3.3). Halbacetale treten auch als Zwischenprodukte bei der Biotransformation von Arzneistoffen typischerweise durch Hydroxylierung einer Methoxygruppe auf und zerfallen zum Alkohol (Phenol) und Formaldehyd.

Definition

Spiroverbindungen (lat. *spira* = Windung, Schlinge) besitzen eine brezelartige Struktur, in der 2 Ringe über nur ein gemeinsames Atom verknüpft sind. Dies wird als **Spiroatom** (Kohlenstoff- oder Heteroatom) bezeichnet.

Arzneistoffbeispiele sind Spironolacton, Fluspirilen, Griseofulvin, Rolapitant, Irbesartan, Trosipiumchlorid oder Rifabutin.

7 Nervensystem und Mediatoren

Das Nervensystem erfasst zahlreiche Reize aus der Außenwelt und dem Körperinneren, und es verarbeitet, koordiniert und steuert die Körperfunktionen. Es dient vorrangig zur schnellen und gezielten Weiterleitung von Informationen, die in erster Linie auf chemischer Ebene, daneben aber auch durch elektrische Impulse erfolgt.

Das Nervensystem wird nach zwei Gesichtspunkten unterteilt. Anatomisch unterscheidet man das Zentralnervensystem (Gehirn und Rückenmark) sowie das periphere Nervensystem aus afferenten (aufsteigenden sensiblen) Nervenfasern zur Wahrnehmung und efferenten (absteigenden motorischen) Fasern zur Steuerung. Nach funktionellen Kriterien unterscheidet man das vegetative (autonome), der Willenskraft entzogene, und das somatische (willkürliche) Nervensystem, das alle dem Willen unterworfenen Prozesse wie z. B. Bewegungen steuert. Beide haben einen zentralen und einen peripheren Anteil.

- | | |
|--|---|
| 7.1 Am Sympathikus angreifende Arzneistoffe | 7.10 Anxiolytika |
| 7.2 Am Parasympathikus angreifende Arzneistoffe | 7.11 Hypnotika |
| 7.3 Opioid-Analgetika | 7.12 Zentrale Muskelrelaxanzien |
| 7.4 Antitussiva und Expektoranzien | 7.13 Antiepileptika |
| 7.5 Nichtopioide Analgetika und Antirheumatika | 7.14 Antiparkinsonmittel |
| 7.6 Prostanoidale als Arzneistoffe | 7.15 Antipsychotika |
| 7.7 Gichtmittel | 7.16 Antidepressiva |
| 7.8 Lokalanästhetika | 7.17 Migränemittel |
| 7.9 Allgemeinanästhetika | 7.18 Antiemetika und Prokinetika |
| | 7.19 H ₁ -Antihistaminika |

7.1 Am Sympathikus angreifende Arzneistoffe

Das vegetative oder autonome Nervensystem steuert die Funktionen der inneren Organe, die dem Bewusstsein nicht unterworfen sind. Insbesondere innerviert es die glatte Muskulatur aller Organe, das Herz und die Drüsen. Morphologisch und funktionell besteht das vegetative Nervensystem aus 3 Komponenten,

- dem **sympathischen Nervensystem**,
- dem **parasymphatischen Nervensystem**,
- dem **enterischen Nervensystem**, das von den erstgenannten Systemen Reize empfangen kann, aber weitgehend unabhängig von diesen die Magen-Darm-Funktionen reguliert.

Sympathikus und Parasympathikus beeinflussen die meist doppelt innervierten Erfolgsorgane im Allgemeinen entgegengesetzt. Eine Aktivierung des **Sympathikus** versetzt den Körper in höchste Leistungsbereitschaft, wie es im Sinne einer **Fight-or-Flight-Response** (Kampf oder Flucht) notwendig ist. Der **Parasympathikus** sorgt hingegen für Regeneration und Aufbau körpereigener Reserven sowie für Verdauung und Entspannung. Somit wirken Sympathikus und Parasympathikus – wie der Tritt auf das Gaspedal bzw. auf die Bremse in einem Auto – auf die verschiedenen Organe und Drüsen des Körpers. Der Vergleich ist aber nicht ganz treffend, da beide Systeme ständig in Betrieb sind und das Gesamtergebnis davon abhängt, welcher der Effekte dominiert.

7.1.1 Adrenerge Neurochemie

Grundlagen der Neurotransmission

Eine einzelne Nervenzelle wird als **Neuron** bezeichnet und stellt die kleinste funktionelle Einheit des Nervensystems dar. Wollen Neuronen Informationen weiterleiten, müssen sie miteinander kommunizieren. Neuronen sind erregbar, d. h., sie können auf physikalische oder chemische Reize mit einer Erregung reagieren. Sie besitzen die Fähigkeit zur De- und Repolarisation und können so elektrische Impulse weiterleiten. Eingehende Nervenimpulse werden als afferent, ausgehende als efferent bezeichnet. Das Neuron besteht aus dem Zellkörper und 2 Arten von Fortsätzen. Mithilfe der **Dendriten**, das sind baumförmige Strukturen des Zellkörpers, empfängt ein Neuron eine Information in Form eines Aktionspotenzials von vorgeschalteten Neuronen. Zur Weiterleitung dieser Nervenimpulse dient ein langer, zylinderförmiger Fortsatz des Neurons – das **Axon** (Neurit). Neuronen gehen aber nicht unmittelbar ineinander über. Stattdessen gibt es spezielle Kontaktstellen,

die als **Synapsen** bezeichnet werden. Eine Synapse besteht aus 3 Elementen (● Abb. 7.1),

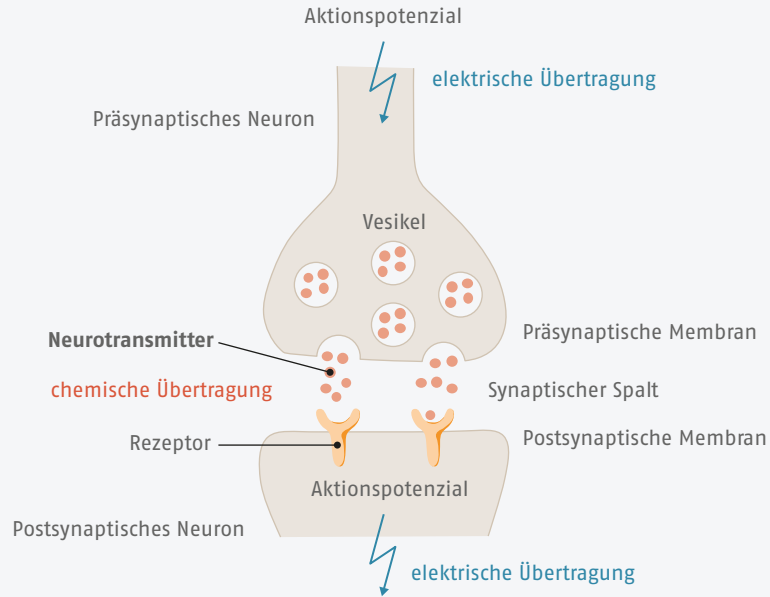
- der präsynaptischen Membran, von der das Signal ausgeht,
- der postsynaptischen Membran, die das Signal empfängt,
- dem synaptischen Spalt, der zwischen diesen Elementen liegt und etwa 10-20 nm breit ist.

Der synaptische Spalt bildet somit eine Barriere, da ein Aktionspotenzial nicht ohne weiteres elektrisch über eine Synapse weitergeleitet werden kann. Um seine Information auf ein anderes Neuron (interneuronale Synapse) oder eine Zielzelle (Muskel-, Drüsen-, Sinneszelle) zu übertragen, muss ein Neuron daher eine chemische Substanz freisetzen, die den synaptischen Spalt überquert und an Rezeptoren der Zielzelle bindet. In den meisten Fällen handelt es sich nämlich um **chemische Synapsen**. Diese wandeln die Informationen, die als elektrisches Signal in Form eines **Aktionspotenzials** ankommen, in ein **chemisches Signal** um. Die dazu verwendeten chemischen Substanzen, welche Informationen effektiv vom Neuron auf ein anderes Neuron oder einen Rezeptor des Erfolgsorgans übertragen, sind als chemische Überträger-substanzen oder **Neurotransmitter** bekannt. Der Neurotransmitter bindet dann an Rezeptoren der postsynaptischen Membran und erhöht dadurch die Durchlässigkeit für Kationen wie Na^+ und K^+ . In der Folge kann ein Aktionspotenzial im anderen Neuron ausgelöst werden.

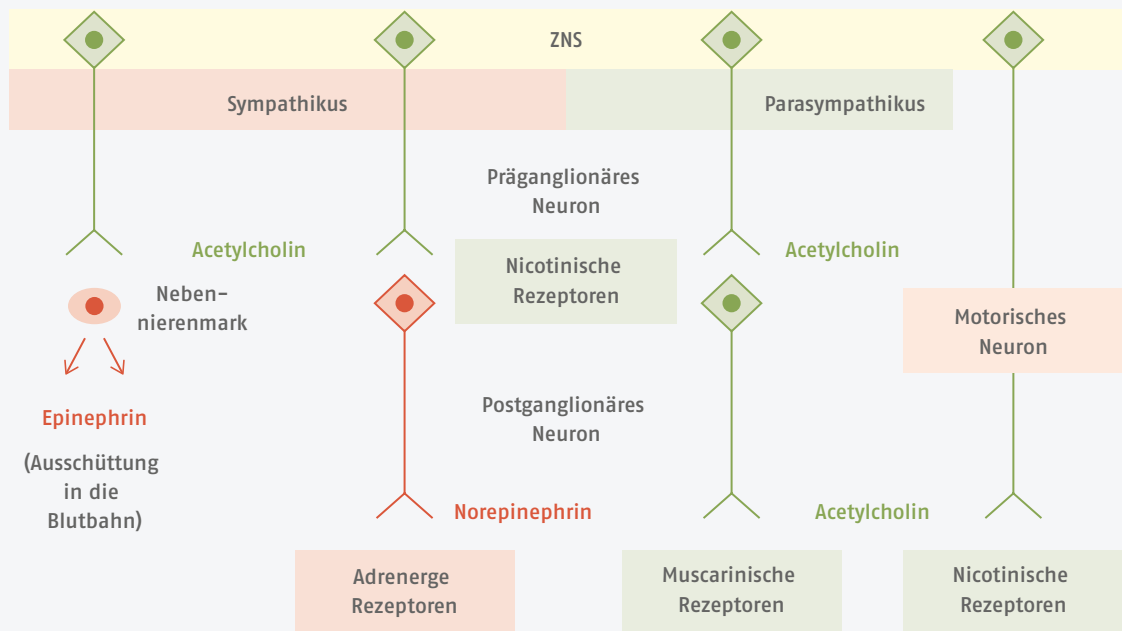
Die efferenten Bahnen des peripheren Nervensystems bestehen aus 2 hintereinander geschalteten Neuronen,

- dem präganglionären Neuron,
- dem postganglionären Neuron.

Ganglien sind Anhäufungen von Synapsen zwischen den Neuronen. Zwischen dem präganglionären und dem postganglionären Neuron dient sowohl in den sympathischen als auch parasymphatischen Ganglien **Acetylcholin** als Neurotransmitter. Alle präganglionären Neurone des Sympathikus sind somit cholinerg. Die Erregung postganglionärer Neuronen führt im Sympathikus zur Freisetzung von **Norepinephrin** (Noradrenalin). Davon ausgenommen sind die Schweißdrüsen, deren postganglionäre Innervation ebenfalls cholinerg erfolgt. Im Parasympathikus wird dagegen postganglionär Acetylcholin freigesetzt (● Abb. 7.2).



• **Abb. 7.1** Informationsübertragung an einer chemischen Synapse



• **Abb. 7.2** Neurotransmitter im peripheren vegetativen Nervensystem

**Merke**

Die Tatsache, dass die Neurotransmission auf chemischem Weg durch Freisetzung von Neurotransmittern erfolgt, eröffnet der Medizinischen Chemie die Möglichkeit, **strukturmodifizierte Vertreter der Neurotransmitter** zu entwickeln und synthetisieren.

Dies erlaubt das Design von Strukturen, die

- als **Agonisten** fungieren und deren Wirkung nachahmen (Mimetika),
- als **Antagonisten** deren Wirkung blockieren (Lytika).

Im Falle des Sympathikus spricht man von

- **Sympathomimetika**, α - und β -Adrenozeptor-Agonisten,
- **Sympatholytika**, α -Adrenozeptor-Antagonisten (α -Rezeptorblocker) und β -Adrenozeptor-Antagonisten (β -Rezeptorblocker).

Adrenerges System

Norepinephrin (Noradrenalin) ist der chemische Neurotransmitter des Sympathikus, der an den sympathischen postganglionären Neuronen freigesetzt wird. **Epinephrin (Adrenalin)** wird im Nebennierenmark zusammen mit wenig Norepinephrin ausgeschüttet. Dadurch hat das adrenerge System bei Gefahr oder Stress die Möglichkeit, rasch Energiereserven bereitzustellen. Das freigesetzte Epinephrin besitzt Hormoncharakter und gelangt über die Blutbahn zu den Erfolgsorganen. Dort kann es an alle adrenergen Rezeptoren binden. Die für die körperliche Aktivität erforderlichen Organe werden aktiviert, während die nicht benötigten Funktionen unterdrückt werden. Norepinephrin und Epinephrin gehören zur Gruppe der **Catecholamine**. Sie werden so genannt, weil sie einen Catecholring (Brenzcatechin, Benzen-1,2-diol) aufweisen, der mit einer Alkylaminkette verknüpft ist (Abb. 7.3).

Biosynthese. L-Tyrosin wird im Neuron durch die Tyrosin-3-Hydroxylase zu **Levodopa** (L-Dopa, 3,4-Dihydroxyphenylalanin) hydroxyliert (Abb. 7.4). Decarboxylierung durch die Dopa-Decarboxylase führt zu **Dopamin** (3,4-Dihydroxyphenylethylamin). In den dopaminergen Neuronen des Zentralnervensystems (ZNS), wo Dopamin als Neurotransmitter fungiert (Kap. 7.14, Antiparkinsonmittel) endet die Biosynthese auf dieser Stufe. In noradrenergen Neuronen und im Nebennierenmark wird Dopamin durch die Dopamin- β -Hydroxylase in **R-Norepinephrin** umgewandelt. Dies ist die Endstufe in den noradrenergen Neuronen, während im Nebennierenmark aus Norepinephrin durch die Phenylethanolamin-N-Methyltransferase **Epinephrin** entsteht. Kontrolliert wird die Bio-

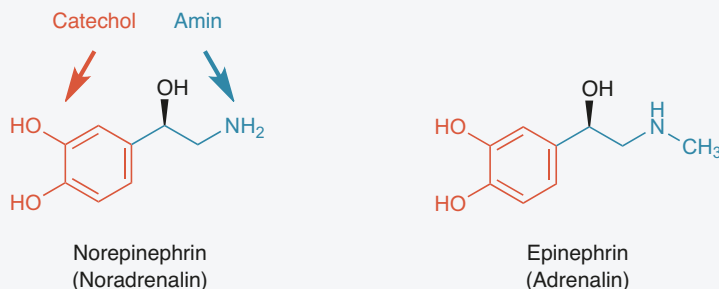
synthese durch die Tyrosin-3-Hydroxylase, die durch eine erhöhte Konzentration an Norepinephrin gehemmt wird. Da die Bildung der endogenen Catecholamine Dopamin, Norepinephrin und Epinephrin durch Decarboxylierung einer Aminosäure erfolgt, gehören sie zu den **biogenen Aminen**.

Speicherung. Die sympathischen **Nervenendigungen** sind die Bereiche eines Axons, die den Neurotransmitter freisetzen. Sie verzweigen sich am Ende zu mehreren Ästen, die perlenartige Anschwellungen aufweisen, sog. **Varikositäten**. Darin befinden sich **Vesikel**, in denen Norepinephrin gespeichert wird. Erst in den Speichervesikeln kommt es zur β -Hydroxylierung des Dopamins zum Norepinephrin (Abb. 7.4). Der Transport der Vorstufe Dopamin in die Vesikel erfolgt wie der vieler weiterer Amine auch über einen **vesikulären Monoamintransporter Typ 2 (VMAT2)**. Mithilfe einer Protonen-ATPase, die unter ATP-Verbrauch Protonen ins Innere der Vesikel pumpt, vermindert sich dort gegenüber dem Axoplasma der pH-Wert und es entsteht ein positiver Ladungsüberschuss. Der VMAT nutzt den elektrochemischen Gradienten zum Transport.

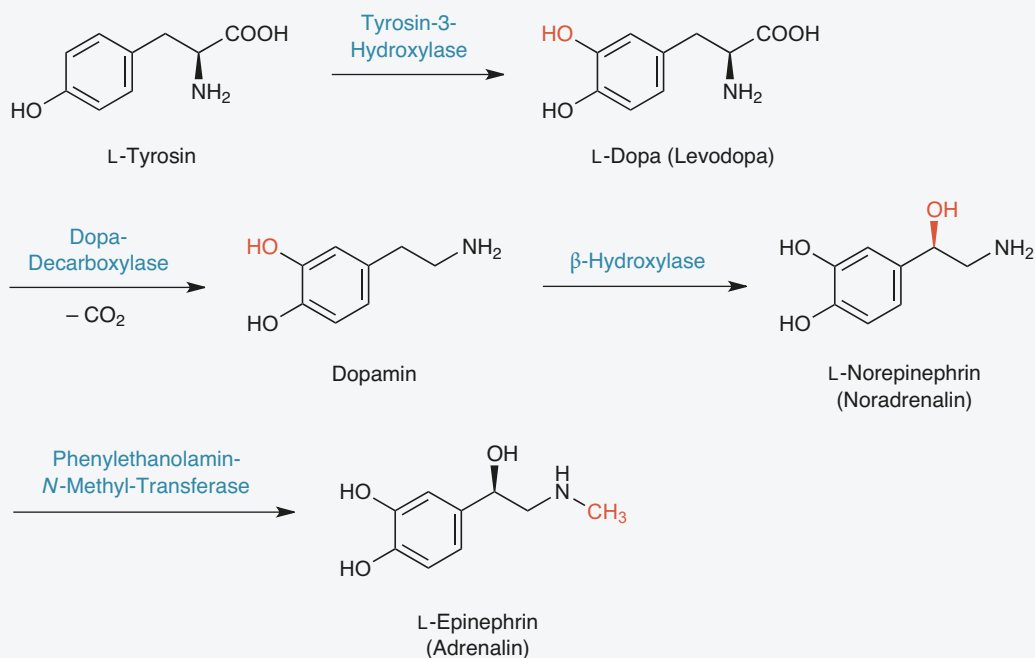
Freisetzung. Bei der Erregung eines Neurons trifft ein Aktionspotenzial ein, das kurzfristig die Membran der Varikosität depolarisiert. Es öffnen sich spannungabhängige Ca^{2+} -Kanäle, wodurch Ca^{2+} aus dem Extrazellulärraum einströmt. Die dadurch getriggerte elektromechanische Kopplung bedingt die Fusion der Vesikelmembran mit der Membran der Varikosität und durch Exozytose wird der Vesikelinhalt in den synaptischen Spalt ausgeschüttet. Kontrolliert wird der Freisetzungsmechanismus über präsynaptische Rezeptoren, die stimulierend oder hemmend wirken können. Von besonderer Bedeutung sind die inhibitorischen α_2 -Rezeptoren, da sie über eine negative Rückkopplung die weitere Ausschüttung des Neurotransmitters drosseln.

Adrenozeptoren und ihre Wirkungen. Norepinephrin und Epinephrin binden als **endogene Agonisten** an adrenerge Rezeptoren, die kurz **Adrenozeptoren** genannt werden. Sie gehören zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR). Je nach Rezeptorsubtyp koppeln sie an verschiedene Signaltransduktionswege. Man teilt in **α -** und **β -Rezeptoren** ein, die sich in weitere Subtypen untergliedern lassen.

Der β_2 -Adrenozeptor war der erste GPCR, dessen Primärstruktur 1986 durch Klonierung aufgeklärt werden konnte. Mithilfe der Röntgenstrukturanalyse konnte seine dreidimensionale Struktur im Komplex mit einem Antagonisten 2007 erstmals dargestellt werden (Robert J. Lefkowitz, Brian K. Kobilka, Nobelpreis für Chemie, 2012).



● **Abb. 7.3** Catecholamine – endogene Agonisten an den Adrenozeptoren



● **Abb. 7.4** Biosynthese der adrenergen Neurotransmitter

An sympathischen Synapsen sind die folgenden Rezeptoren einschließlich ggf. vorhandener Subtypen therapeutisch von Interesse (● Abb. 7.6). Deren Aktivierung löst verschiedene Wirkungen aus.

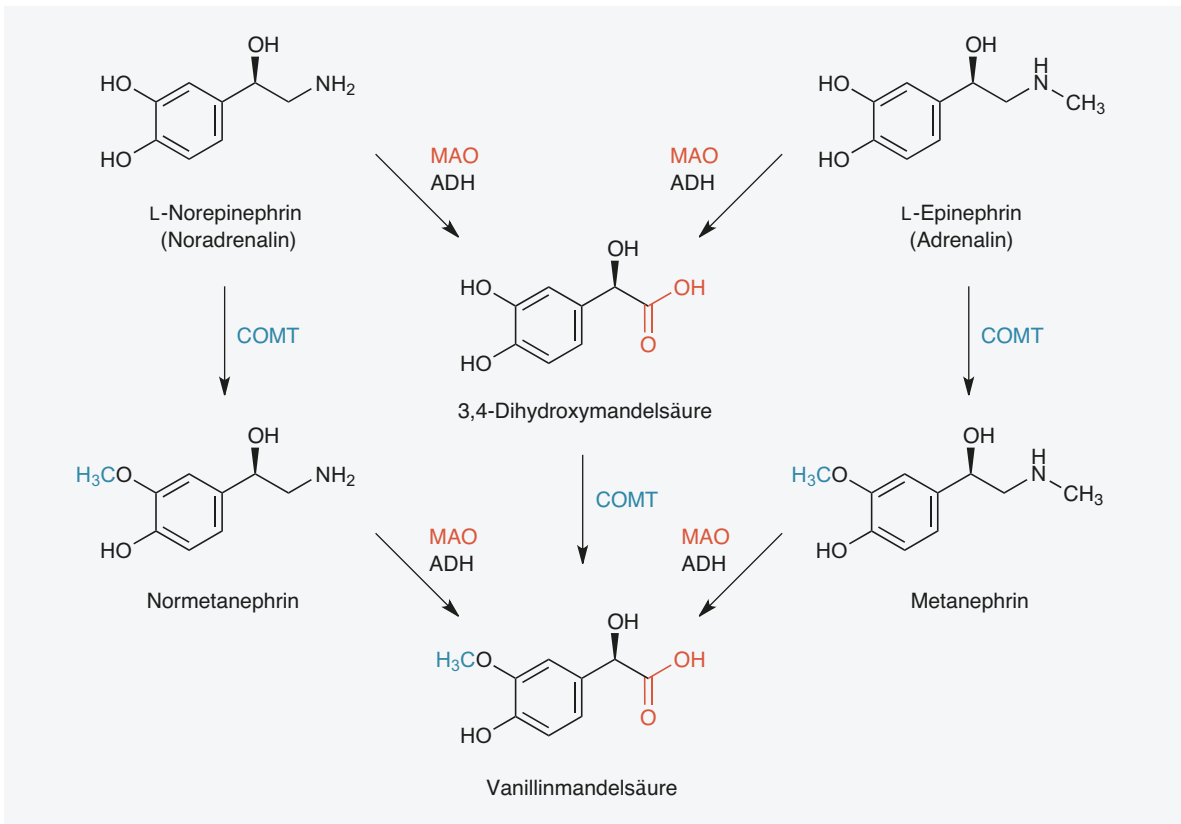
α_1 -Adrenozeptoren vermitteln eine Erregung der glatten Muskulatur und bewirken eine Vasokonstriktion von Haut, Schleimhaut, Venen und Prostata, wodurch es zur **Abschwellung der Schleimhäute** bzw. zum **Blutdruckanstieg** kommt. Selektive Agonisten werden lokal bei Schnupfen und Bindehautentzündung sowie bei Hypotonie eingesetzt, Antagonisten bei Hypertonie und benigner Prostatahyperplasie.

α_2 -Adrenozeptoren hemmen nach Aktivierung als präsynaptische Rezeptoren die Freisetzung von Norepi-

nephrin. Selektive Agonisten dienen als **Antihypertonika** und **Glaukommittel**. Präsynaptische Rezeptoren gehören immer dem α_2 -Typ an, während an den Erfolgsorganen beide Subtypen vorkommen.

β_1 -Adrenozeptoren am Herzen vermitteln positiv inotrope (steigern die Kontraktilität), positiv chronotrope (erhöhen die Herzfrequenz), positiv dromotrope (beschleunigen die Erregungsleitung) und positiv bathmotrope (senken die Reizschwelle) Effekte. Selektive Agonisten kommen bei Kreislaufstillstand und kardiogenem Schock zum Einsatz, selektive Antagonisten bei Hypertonie, Arrhythmien sowie Glaukom.

β_2 -Adrenozeptoren führen nach Stimulation zum **Erschlaffen der Bronchial- und Uterusmuskulatur**.



• **Abb. 7.5** Biotransformation der adrenergen Neurotransmitter. ADH: Aldehyd-Dehydrogenase, COMT: Catechol-O-Methyltransferase, MAO: Monoaminoxidase

Selektive Agonisten werden bei Asthma, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) sowie zur Tokolyse eingesetzt.

Biochemische Wirkung. Die Bindung der endogenen Liganden an die Adrenozeptoren löst eine Konformationsänderung aus, welche die G-Proteine aktiviert und 2 weitere Schritte der Signaltransduktion induziert:

- Stimulation von Schlüsselenzymen wie **Adenylatcyclase** oder **Phospholipase C**,
- Aktivierung oder Hemmung von **Ionenkanälen**.

α_1 -Adrenozeptoren führen über eine Aktivierung der Phospholipase C zur Bildung der Second Messenger Inositoltrisphosphat (IP_3) und Diacylglycerol (►Kap. 1.2.3). In der Folge setzt IP_3 intrazellulär Ca^{2+} frei und erhöht so den Tonus der glatten Muskulatur. Als einzige G_i -gekoppelten Adrenozeptoren inhibieren α_2 -Adrenozeptoren die Adenylatcyclase und senken den cAMP-Spiegel.

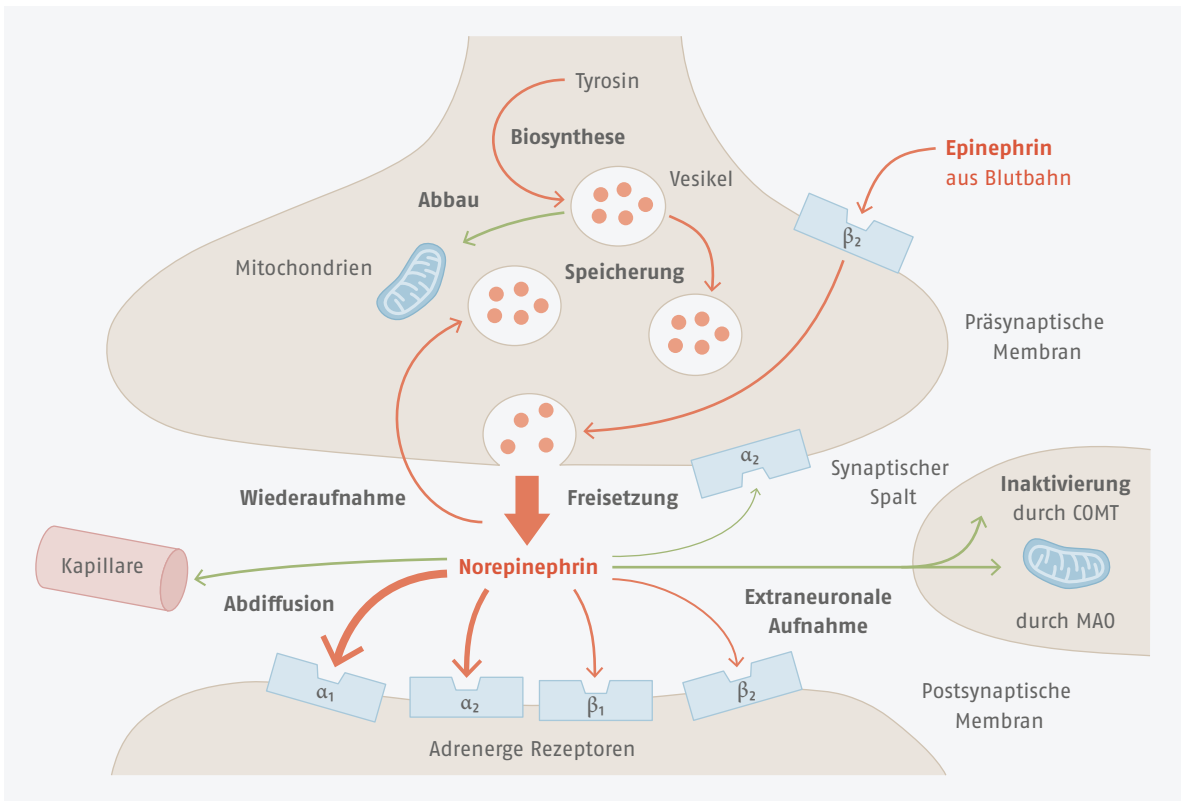
Dagegen bewirkt die Aktivierung von β -Rezeptoren eine vermehrte Bildung von intrazellulärem zyklischem Adenosin-3',5'-monophosphat (cAMP). Im weiteren Verlauf der Signaltransduktion aktiviert dies die cAMP-

abhängige Proteinkinase A. Am Herzen (primär β_1) werden so spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle phosphoryliert, wodurch verstärkt Ca^{2+} -Ionen in die Zelle einströmen und ein positiv inotroper Effekt entsteht. Zudem stimuliert cAMP den Schrittmacherkanal und wirkt positiv chronotrop.

Wiederaufnahme. Die Wirkung des freigesetzten Norepinephrin wird überwiegend (bis zu 90 %) durch Wiederaufnahme in die Vesikel beendet. Der Großteil wird sogar vor Erreichen der Rezeptoren durch einen spezifischen **Norepinephrin-Transporter** (NET, s. Antidepressiva, ►Kap. 7.16.1) wieder in das Neuron aufgenommen und durch den VMAT in die Vesikel verlagert.

Biotransformation. Bei den wesentlichen Abbaureaktionen der Catecholamine in den sympathischen Nervenfasern sind 2 Enzyme beteiligt (•Abb. 7.5).

- Die **Catechol-O-Methyltransferase (COMT)** kommt nur postsynaptisch vor und sorgt im Zytoplasma für eine rasche Veretherung der phenolischen 3-OH-Gruppe. Dadurch wird die Wirkung ausgeschaltet. Gleichzeitig wird die mögliche Bildung reaktiver Chinonmetaboliten (►Kap. 3.2.1) aus der Catechol-



• Abb. 7.6 Adrenerge Neurotransmission

struktur verhindert. Die körpereigenen Neurotransmitter werden entsprechend bei oraler Gabe sofort inaktiviert.

- Die **Monoaminoxidase (MAO)** der Mitochondrien tritt prä- (MAO-A) und postsynaptisch (MAO-A, MAO-B) auf und bildet durch oxidative Desaminierung die Aldehyd-Zwischenstufen, die durch Dehydrogenasen zur Mandelsäure oxidiert werden. Die Ausscheidung erfolgt im Urin in Form ihrer Konjugate mit Glucuronsäure oder Schwefelsäure.

Daneben findet man Metaboliten, die nach oxidativer Desaminierung zu den Aldehyd-Zwischenstufen durch Dehydrogenasen zu den entsprechenden Ethylenglycolderivaten DOPEG (3,4-Dihydroxyphenylethylenglycol) sowie MOPEG (4-Hydroxy-3-methoxyphenylethylenglycol) reduziert werden.

• Abb. 7.6 gibt eine zusammenfassende Übersicht zur adrenergen Neurotransmission.

Struktur und Eigenschaften. Aufgrund ihrer Phenolstruktur und der Alkylaminseitenkette verfügen die beiden physiologischen Catecholamine über schwach saure und auch basische Eigenschaften. Die protonierten Formen zeigen 3 Dissoziationsstufen. Für das Epinephrin-Kation erfolgt in der ersten Dissoziationsstufe überwie-

gend die Deprotonierung der *para*-ständigen Phenolgruppe ($pK_S = 8,7$), wobei eine zwitterionische Struktur ausgebildet wird. In der zweiten Dissoziationsstufe wird die Ammoniumgruppe ($pK_S = 9,9$) deprotoniert, sodass das Phenolat-Anion vorliegt. Die Deprotonierung der phenolischen 3-OH-Gruppe (pK_S ca. 12,0) ist physiologisch ohne Relevanz. Die pK_S -Werte von Norepinephrin sind mit denen des Epinephrins vergleichbar.

Trotz der polaren Funktionalitäten sind die Catecholamine praktisch unlöslich in Wasser. Therapeutisch werden daher die leicht löslichen Hydrochloride oder Hydrogentartrate verwendet. Die geringe Löslichkeit der Base ergibt sich aus der zwitterionischen Struktur. Da das Phenolat als intramolekularer H-Brückenakzeptor und das Ammonium-Kation als entsprechender Donor fungieren, stehen diese Gruppen nicht für Ionen-Dipol-Interaktionen oder H-Brücken mit Wassermolekülen zur Verfügung (• Abb. 7.7). Aufgrund dieser strukturellen Eigenschaften werden die Catecholamine auch schlecht resorbiert und durchdringen kaum die Blut-Hirn-Schranke.

In wässriger Lösung sind die Catecholamine nicht stabil. Insbesondere im Sauren racemisieren sie, was mit einem partiellen Wirkungsverlust einhergeht. Die **Racemisierung** erfolgt nach Protonierung der Alkoholgruppe. Unter Abspaltung von Wasser entsteht ein

planares Chinonmethid. Bei der erneuten Anlagerung von Wasser kann der nukleophile Angriff am sp^2 -hybridisierten Zentrum von oberhalb oder unterhalb der Ebene erfolgen, wodurch Racemisierung eintritt (● Abb. 7.8).

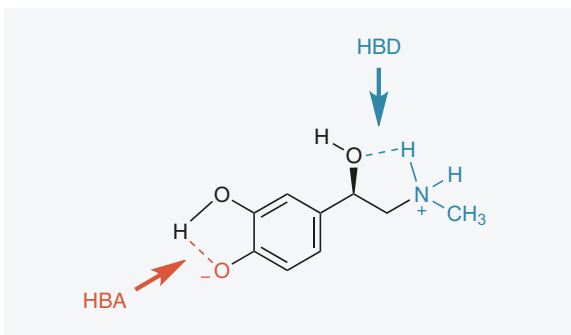
Die Catecholstruktur ist als Phenol stark **oxidationsempfindlich**, besonders in neutraler und alkalischer Lösung. Über Radikalprozesse entstehen in Gegenwart von Sauerstoff oder anderen Oxidanzien die entsprechenden *ortho*-Chinone, die über eine intramolekulare Michael-Addition und weitere Oxidation zum farbigen **Adrenochrom** (● Abb. 7.8) und in der Folge zu Polymerisationsprodukten reagieren. Daher müssen die Catecholamine unter Vakuum oder einem Inertgas unter Lichtschutz gelagert werden.

Stereochemie. Die endogenen Neurotransmitter Norepinephrin und Epinephrin sind linksdrehend. Nach der Fischer-Konvention sind sie L-konfiguriert, nach CIP besitzen sie R-Konfiguration. Diese Form ist bei den Catecholaminen das Eutomer. Je nach Testmodell ist es typischerweise 20- bis 100-fach wirksamer als das S-Enantiomer. Auch die Affinität zu den Transportproteinen ist für die R-Enantiomere höher.

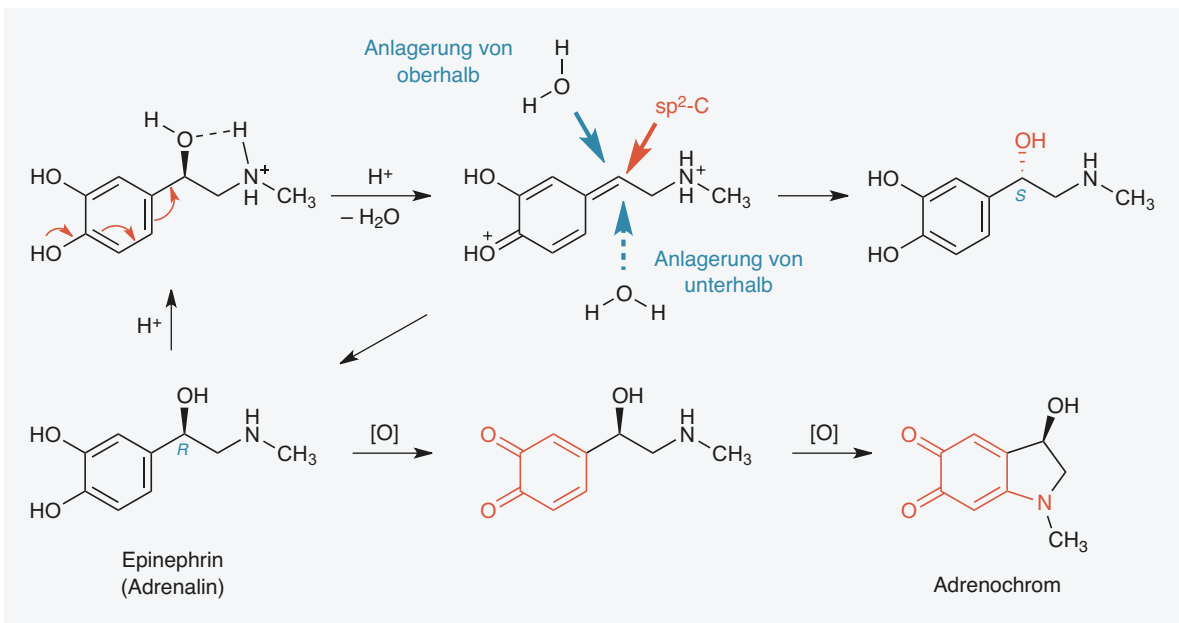
Rezeptorselektivität. Epinephrin besitzt an α - und β -Rezeptoren die gleiche Wirkstärke, während Norepinephrin stärker an den α -Rezeptoren wirkt. Eine Vergrößerung des N-Alkylsubstituenten führt zum Affinitätsverlust an α -Rezeptoren und erhöht die Affinität zu den β -Rezeptoren.

Struktur-Wirkungs-Beziehungen. Für die Bindung der adrenergen Neurotransmitter an die Adrenozeptoren sind folgende Strukturelemente essenziell.

- Der **Aminstickstoff** liegt bei physiologischem pH-Wert normalerweise protoniert als Kation vor und interagiert durch Ionenbindung mit Asp113. Die Zahl der Substituenten am Stickstoff beeinflusst die Aktivität. Primäre und sekundäre Amine sind gut wirksam, tertiäre Amine und quaternäre Ammoniumsalze dagegen nicht.
- **Beide Phenolgruppen** der Catecholamine tragen zur Affinität zu den Adrenozeptoren bei. Sie binden über H-Brücken an Serinreste bzw. Asn293 des Rezeptors. Insbesondere die *meta*-ständige Phenolgruppe kann durch andere Gruppen ersetzt werden, die mit der Bindestelle über H-Brücken interagieren können,



● Abb. 7.7 Zwitterionstruktur von Epinephrin (Adrenalin) mit intramolekularen H-Brücken. HBA: H-Brücken-Akzeptor, HBD: H-Brücken-Donor



● Abb. 7.8 Racemisierung und oxidativer Abbau von Epinephrin

z. B. $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{NHCOR}$, $-\text{NMe}_2$ oder $-\text{NHSO}_2\text{R}$.

- Die **sekundäre Alkoholgruppe** ist aktivitätssteigernd, aber nicht essenziell. Die Wechselwirkung mit dem Rezeptor erfolgt über eine H-Brücke zu Asn312. Fehlt die Hydroxygruppe wie in Dopamin, wird die Interaktion deutlich vermindert.
- Der **aromatische Ring** interagiert über Van-der-Waals-Kräfte mit Phe290 der Bindestelle.

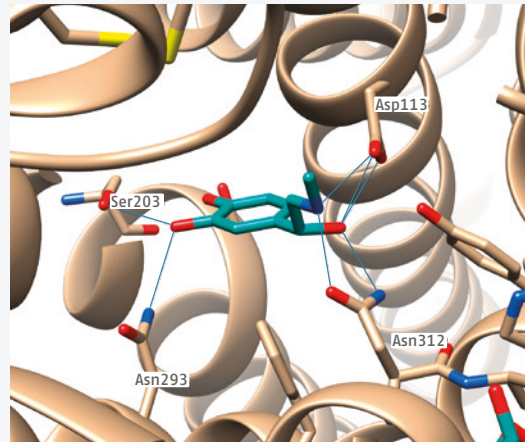
• Abb. 7.9 zeigt die Bindung von Epinephrin an den β_2 -Adrenozeptor.

Norepinephrin (Noradrenalin, Arterenol[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid), ist *R*-konfiguriert und das Eutomer. Im Arzneibuch wird zudem Norepinephrintartrat beschrieben, das als Hydrogentartrat vorliegt. Wegen des hohen First-Pass-Effektes ist Norepinephrin oral unwirksam. Selbst bei intravenöser Applikation beträgt die Halbwertszeit nur etwa 2 min. Norepinephrin wird aufgrund seiner starken vasokonstriktorischen Wirkung in der Notfall- und Schocktherapie verwendet sowie als Zusatz zu Lokalanästhetika.

Epinephrin (Adrenalin, Suprarenin[®], Fastjekt[®]), Ph. Eur., liegt als *R*-Enantiomer vor und ist im Arzneibuch auch als Hydrogentartrat monographiert. Wie bei Norepinephrin fehlt die orale Wirksamkeit. Epinephrin wird intravenös und intratracheal, selten auch intrakardial appliziert und in der Notfalltherapie bei anaphylaktischem Schock und bei Herzstillstand verwendet. Therapeutisch stehen die Vasokonstriktion (α -Rezeptor), die positiv inotrope und chronotrope Wirkung (β_1 -Rezeptor) am Herzen sowie eine Bronchodilatation (β_2 -Rezeptor) im Vordergrund. Die Halbwertszeit beträgt 3–10 min.

Das Präfix „Nor-“

Norepinephrin unterscheidet sich von Epinephrin durch das Fehlen der Methylgruppe am N-Atom. Dies wird durch das Präfix „Nor-“ gekennzeichnet. Es ist allerdings nur ein **halbsystematischer Name**, der durch die IUPAC nicht unterstützt wird. Insbesondere in Naturstoffen bringt man mit „Nor-“ oft den Ersatz einer Methylgruppe gegen ein H-Atom oder das Fehlen einer Methylengruppe in einem Grundgerüst zum Ausdruck, also eine Kettenverkürzung oder Ringkontraktion. Manchmal steht „Nor-“ als Akronym für am Stickstoff unsubstituierte Verbindungen und bedeutet N-Atom ohne Rest (oder Radikal), *no-radical*. Dem Präfix „Nor-“ kommen aber noch weitere Bedeutungen zu. Beispielsweise steht es bei unverzweigten Aminosäuren als Abkürzung für das normale Isomer.



• Abb. 7.9 H-Brückenkontakte von Epinephrin im Komplex mit dem β_2 -Adrenozeptor.
Nach www.rcsb.org/3d-view/4LD0/1

7.1.2 α_1 -Sympathomimetika

Sympathomimetika sind Arzneistoffe, die eine ähnliche Wirkung wie Norepinephrin und Epinephrin hervorrufen. **Direkte Sympathomimetika** wirken wie diese als **Agonisten** an den Adrenozeptoren und imitieren die Wirkung des sympathischen Nervensystems. **Indirekte Sympathomimetika** wirken durch Freisetzung von Norepinephrin. Bei den α_1 -Sympathomimetika lassen sich 2 chemische Gruppen unterscheiden

- Phenylethylamine und
- Imidazoline zur Lokaltherapie.

Phenylethylamine

Design und Entwicklung. Bereits 1901 wurde das von Jokichi Takamine und zeitgleich von Thomas Aldrich aus Nebennierenmark isolierte Epinephrin patentiert und als Adrenalin vertrieben, 1904 gelang die Synthese durch Friedrich Stolz. Das körpereigene Catecholamin diente in der Folge als Leitstruktur für die Entwicklung von **oral wirksamen Phenylethylaminen** (• Abb. 7.10). Durch Entfernen einer der beiden phenolischen OH-Gruppen sind die synthetischen Vertreter

- relativ licht- und oxidationsstabil,
- weniger polar und werden aus dem Gastrointestinaltrakt besser resorbiert,
- metabolisch gegenüber COMT stabiler, da die Catechol-Einheit fehlt.

Wirkungsmechanismus. α_1 -Sympathomimetika aktivieren als **Agonisten** bevorzugt die α_1 -Adrenozeptoren. Die Kontraktion der Blutgefäße führt zum Blutdruckanstieg oder zum Anschwellen der Schleimhäute.

Struktur-Wirkungs-Beziehungen. Eine Zusammenfassung der wesentlichen Struktur-Wirkungs-Beziehungen gibt die [Abb. 7.11](#).

- Die bei weitem höchste adrenerge Wirksamkeit tritt auf, wenn den aromatischen Ring 2 C-Atome von der Aminogruppe trennen.

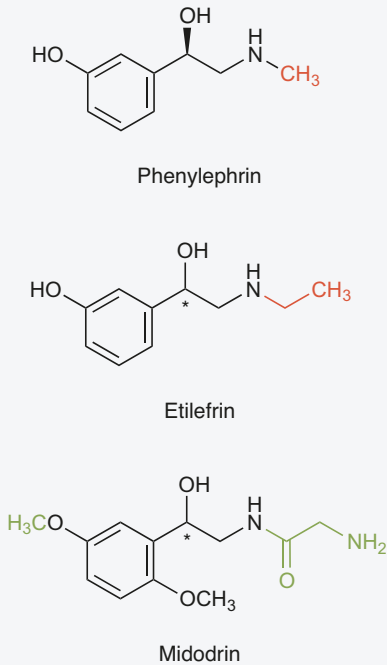


Abb. 7.10 Phenylethylamine mit vorwiegend α -sympathomimetischer Wirkung

- Mindestens eine **Phenolgruppe** in 3- oder 4-Position des Phenylrings ist für die α_1 -Aktivität essenziell. Liegen beide vor, verstärkt dies die Affinität zu den adrenergen Rezeptoren.
- Fehlt die **alkoholische OH-Gruppe**, wird die Affinität zu den Adrenozeptoren stark vermindert. Aufgrund der erhöhten Lipophilie können solche Substanzen gegebenenfalls zentral wirken und als indirekte Sympathomimetika Norepinephrin aus den Speichervesikeln freisetzen.
- Kleine **Alkylgruppen in α -Position** zum Amin vermindern die direkte agonistische Wirkung und verlangsamen den Abbau durch MAO. Da der Abbau über COMT nicht verändert wird, ist dieses Strukturmerkmal mehr für indirekte Sympathomimetika ohne Catecholstruktur von Bedeutung.
- Alkylsubstituenten am Aminstickstoff** sind für die Rezeptorselektivität relevant. Vergrößert man diese, nimmt die Affinität zu den α -Rezeptoren ab, die zu den β -Rezeptoren wird erhöht. Mit einer Isopropylgruppe ist bereits keine α -Aktivität mehr vorhanden.

Phenylephrin (Neosynephrin POS[®]), Ph. Eur., ist als freie Base und zudem als Hydrochlorid monographiert. Die Substanz liegt enantiomerenrein in der *R*-Konfiguration vor. Gegenüber Epinephrin fehlt lediglich die 4-OH-Gruppe. Dadurch racemisiert die Substanz nicht so leicht. Dies geht aus dem Mechanismus der Racemisierung ([Abb. 7.8](#)) hervor, der über ein chinoides System verläuft und durch eine *para*- oder *ortho*-ständige Phenolgruppe begünstigt wird. Die pK_s -Werte betragen 8,9 (Phenol) und 10,1 (sekundäres Amin). Die Wirkstärke an den Adrenozeptoren ist geringer als die von Norepinephrin. Dafür aber ist Phenylephrin ein selekti-

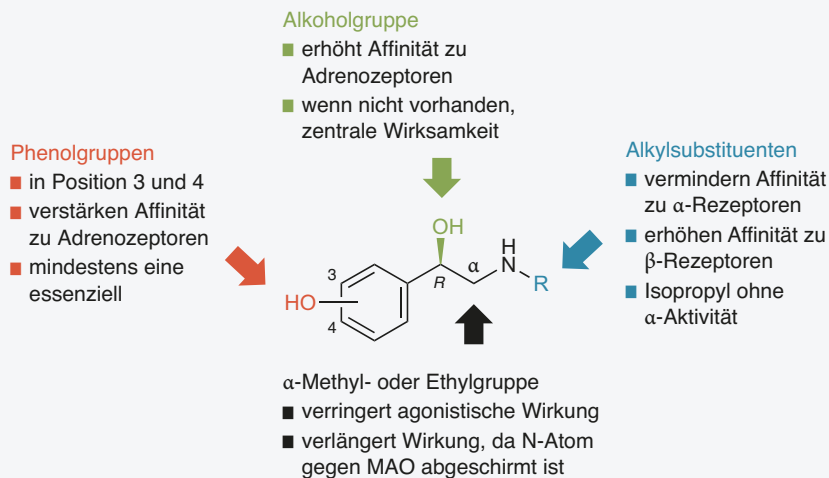
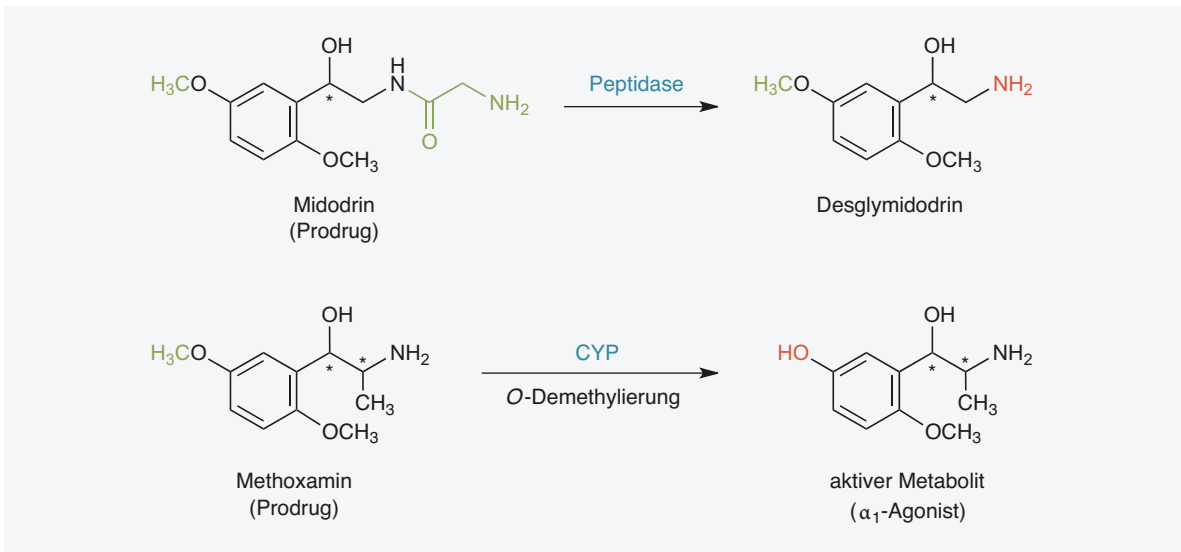


Abb. 7.11 Struktur-Wirkungs-Beziehungen der α -Sympathomimetika mit Phenylethylamin-Struktur



• Abb. 7.12 Bioaktivierung von Prodrugs zu α_1 -Agonisten

ver α_1 -Agonist und besitzt fast keine Aktivität an den β -Rezeptoren. Die Substanz wird hauptsächlich lokal zur Schleimhautabschwellung bei Konjunktivitis oder zur Pupillenerweiterung bei Untersuchungen des Augenhintergrundes verwendet, darüber hinaus oral in Arzneimitteln gegen Erkältung und grippale Infekte. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt aber nur 10%, da Phenylephrin an der Phenolgruppe intestinal zum 3-O-Glucuronid und 3-O-Sulfat konjugiert wird. Parenteral wird Phenylephrin in der Spinalanästhesie eingesetzt, um die Anästhesie zu verlängern und einen Blutdruckabfall während des Eingriffs zu verhindern.

Etilefrin (Effortil[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid), liegt als Racemat vor und unterscheidet sich von Phenylephrin durch die N-Ethyl- anstelle der N-Methylgruppe. Dadurch ist die Substanz kein reiner α_1 -Agonist, sondern hat ein ähnliches Wirkprofil wie Epinephrin. Im Vordergrund steht die β_1 -adrenerge Wirkung am Herzen. Die Stimulation der α_1 -Adrenozeptoren mit peripherer Vasokonstriktion erfolgt erst in höherer Dosierung. Etilefrin wird oral bei Hypotonie eingesetzt. Die Resorption liegt bei 70%, die Plasmahalbwertszeit bei 2 h. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend als Sulfat, daneben unverändert und als 3-Hydroxymandelsäure.

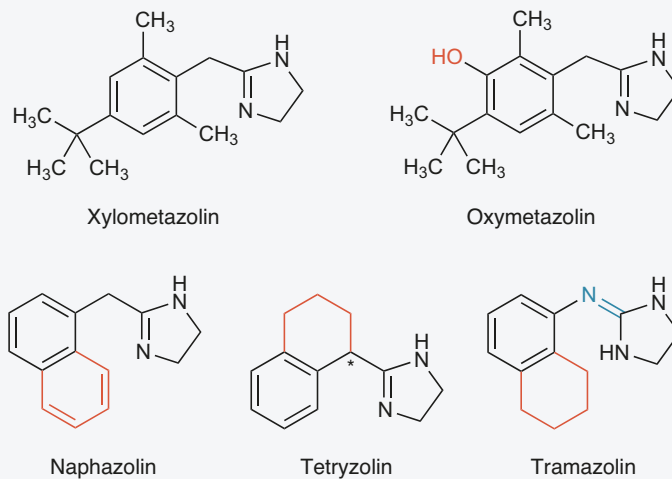
Midodrin (Gutron[®]) wird als Racemat eingesetzt und ist ein Prodrug zur Verbesserung der Resorption. Die Substanz ist ein Substrat des intestinalen Di- und Tripeptid-Transporters hPEPT1 und wird vollständig resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 93%. Midodrin ist am Aminstickstoff mit Glycin acyliert. Die Halbwertszeit für die Hydrolyse durch Peptidasen zum aktiven Metaboliten Desglymidodrin liegt bei 25 min. Dieser oder ein O-demethylierter Metabolit wirkt als selektiver α_1 -Agonist und Vasokonstriktor. Der in

Deutschland nicht verfügbare α_1 -Agonist Methoxamin mit vergleichbarer Struktur wird durch O-Demethylierung zum *meta*-Phenolmetaboliten bioaktiviert (•Abb. 7.12). Midodrin wird insbesondere bei orthostatischer Hypotonie eingesetzt.

Imidazoline zur Lokalthherapie

Design und Entwicklung. Ende der 1930er Jahre kombinierten Wissenschaftler bei Ciba Strukturelemente von Norepinephrin mit dem Imidazolring von Histamin und gelangten zum vasokonstriktorisch wirkenden **Naphazolin** (•Abb. 7.13). Dies wurde später als α -Agonist klassifiziert und erwies sich therapeutisch geeignet zum Abschwellen der Nasenschleimhaut. Die 2-Arylimidazoline enthalten eine CH_2 -Brücke zwischen dem C-2 des Imidazolins und dem Aromaten. Das Strukturelement der Phenylethylamine bleibt somit erhalten, wobei die Aminogruppe und das α -C-Atom in einen Imidazolinring inkorporiert sind. Lipophile Substituenten in *ortho*-Position erwiesen sich entscheidend für die α -Aktivität, sterisch anspruchsvolle, lipophile Gruppen in *meta*- oder *para*-Position des Phenylrings für die α -Selektivität.

Struktur und Eigenschaften. Die Ebene des substituierten Aromaten und des Imidazolinrings bilden einen Winkel von 95°. Als zyklische Amidine sind Imidazoline stärker basisch (pK_s 10–11) als die aromatischen Imidazole (pK_s ca. 7) und liegen bei physiologischem pH-Wert protoniert vor. Die positive Ladung ist über beide N-Atome des Heterozyklus verteilt. Die Imidazoline sind daher kaum in der Lage, Membranen zu passieren. Dadurch ist der Zugang in das ZNS limitiert, sodass zentrale Effekte weitgehend ausbleiben. In wäss-



• Abb. 7.13 Lokal wirkende Imidazoline mit α_1 -sympathomimetischer Wirkung

rigen Zubereitungen ist zu beachten, dass der Imidazolining unter Basenkatalyse langsam hydrolysiert wird. Im sauren Milieu ist er dagegen relativ stabil.

Wirkungsmechanismus. Imidazolinderivate (• Abb. 7.13) sind selektive Agonisten an α_1 -Adrenozeptoren. Sie werden ausschließlich lokal in Form von Sprays, Salben oder Tropfen eingesetzt. Bei Schnupfen und Nasennebenhöhlenentzündung führt die Vasokonstriktion zum Abschwellen der Schleimhäute des Nasen-Rachen-Raums. Da über die Eustachische Röhre eine Verbindung zum Ohr besteht, können auch durch Schnupfen ausgelöste Ohrenscherzen behandelt werden. Durch die abschwellende Wirkung wird die Verbindungsröhre zwischen Ohr und Nase vom Druck entlastet. Am Auge werden die Imidazoline bei Konjunktivitis und wegen ihrer Wirkung auf den Musculus dilatator pupillae als Mydriatika eingesetzt.

⚡ Cave

Die Anwendung der Imidazolinderivate bei Schnupfen sollte nicht länger als 7 Tage erfolgen. Die bei andauerndem Gebrauch auftretenden Symptome wie Schwellung und Schädigung der Schleimhäute werden nach dem ursprünglichen Handelsnamen Privin[®] von Naphazolin als Privinismus bezeichnet.

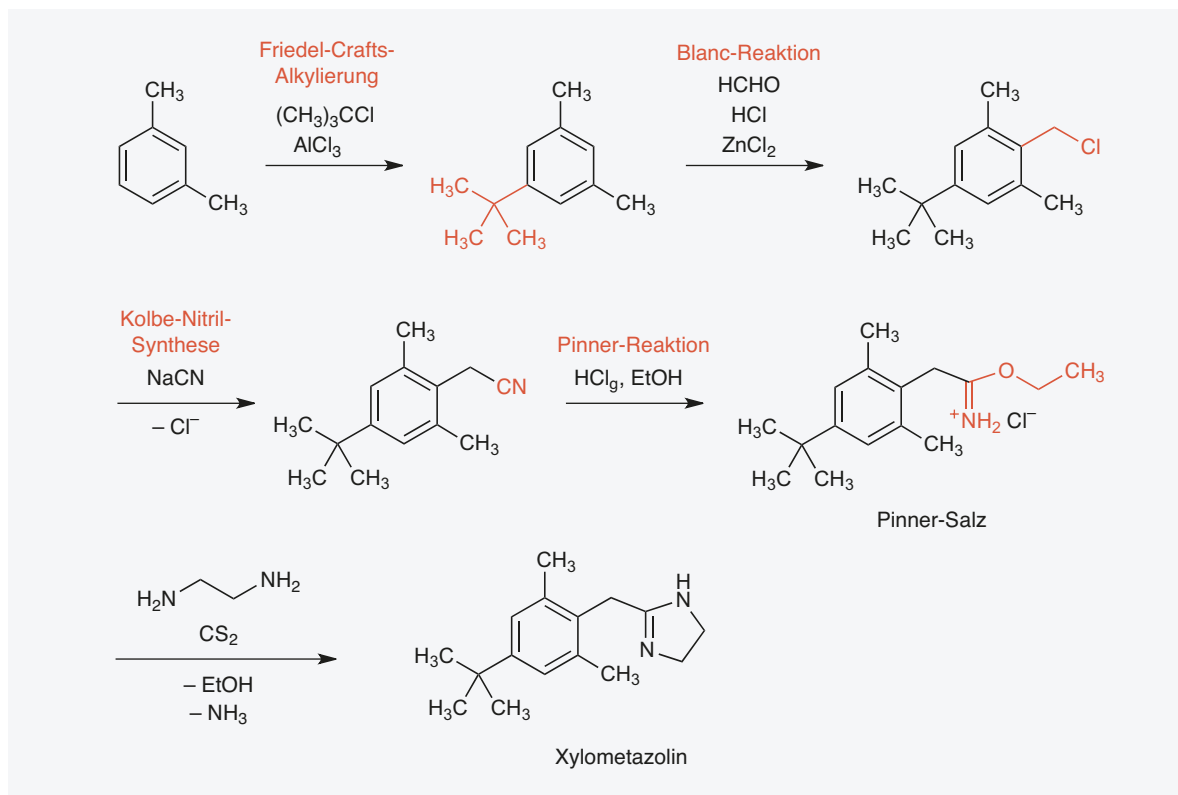
Biotransformation. Da die Aminofunktion in den Imidazolining eingebunden ist, die Phenolgruppen fehlen oder im Falle von Oxymetazolin sterisch abgeschirmt sind, werden Imidazoline weder durch MAO noch

durch COMT metabolisiert. Die Halbwertszeiten erhöhen sich so auf 4–6 h.

Synthetische Aspekte. Zur Synthese von Xylometazolin werden *meta*-Xylol und *tert*-Butylchlorid in einer Friedel-Crafts-Alkylierung umgesetzt (• Abb. 7.14). Aus sterischen Gründen erfolgt die elektrophile Substitution in der *meta*-Position. Die für die weitere Funktionalisierung benötigte Chlormethylgruppe wird mit HCl und Formaldehyd eingeführt. Letzteres wird in Gegenwart von Zinkchlorid als Katalysator aktiviert. Es handelt sich um eine Chlormethylierung nach Blanc, die im Sinne einer S_EAr -Reaktion verläuft. Die Kolbe-Nitrilsynthese mit Natriumcyanid liefert in einer S_N2 -Reaktion das entsprechende Arylmethylnitril. Dieses reagiert in einer Pinner-Reaktion mit trockenem HCl-Gas zum Imidat-Hydrochlorid (Imidsäureester-Hydrochlorid, Pinner-Salz). Die abschließende Umsetzung mit 1,2-Diaminoethan in Schwefelkohlenstoff führt über den nukleophilen Angriff der Aminkomponente am Imid-C-Atom, Deprotonierung sowie Austritt des Alkohols und von Ammoniak zum Xylometazolin.

Xylometazolin (Otriven[®], Olynth[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid), besitzt mit einer *tert*-Butylgruppe sowie 2 Methylgruppen einen sterisch anspruchsvoll substituierten Phenylring. Der pK_S -Wert beträgt 10,6. Xylometazolin ist der wesentliche Vertreter der Gruppe und wird in Nasentropfen und Nasensprays bei Schnupfen eingesetzt.

Oxymetazolin (Nasivin[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid), ist ein aktiver Metabolit von Xylometazolin und wird in gleicher Weise verwendet. Die pK_S -Werte betragen 10,2 (Phenol) und 10,9 (Imidazolin).



• Abb. 7.14 Synthese von Xylometazolin

Naphazolin (Rhinex[®], Proculin[®]), Ph. Eur. (Nitrat), besitzt anstelle der Alkylgruppen zur Erhöhung der Lipophilie einen Naphthalenring. Die Substanz wird auch als Hydrochlorid beschrieben. Der pK_S -Wert beträgt 10,5. Naphazolin wird nasal und in Augentropfen bei allergischer Konjunktivitis angewendet.

Tetryzolin (Ophthalmin-N[®], Berberil N[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid), besitzt aufgrund der zusätzlichen Verknüpfung des Methylen-Linkers mit dem Aromaten, wodurch ein Tetrahydronaphthalen entsteht, ein Asymmetriezentrum. Verwendet wird das Racemat in Augentropfen. Der pK_S -Wert beträgt 10,4.

Tramazolin (Rhinospray[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid-Monohydrat), ist im Gegensatz zu den anderen Vertretern ein 2-Imino-Imidazolidinderivat. Der pK_S -Wert für die Guanidin-Partialstruktur beträgt 10,7. Protoniert wird das sp^2 -hybridisierte, exozyklische N-Atom. Tramazolin ist zwar mit Clonidin strukturverwandt, allerdings ein unspezifischer Agonist an α_1 - und α_2 -Rezeptoren. Tramazolin wird in Form von Augentropfen und Nasensprays eingesetzt. Die Indikationen entsprechen denen der Vertreter mit CH_2 -Brücke.

7.1.3 α_2 -Sympathomimetika

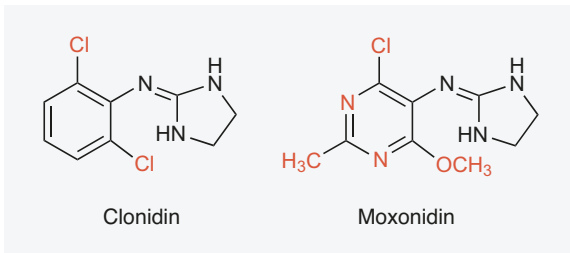
α_2 -Sympathomimetika lassen sich einteilen in

- zentral wirkende Imidazolidine,
- Imidazolidine zur Glaukomtherapie,
- zentral wirkende Catecholamine.

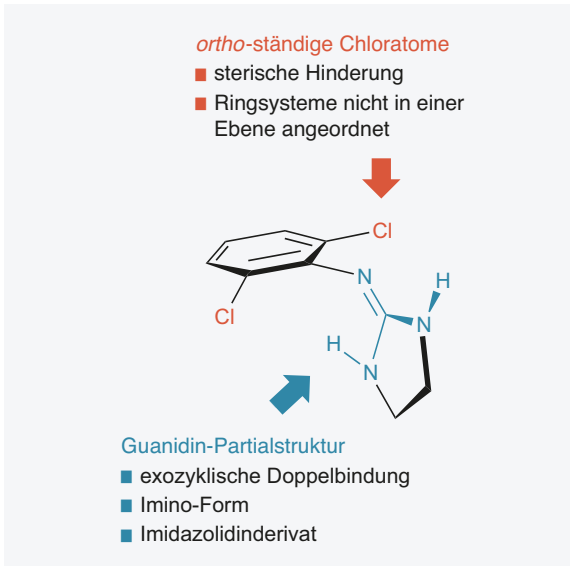
Zentral wirkende Imidazolidine

Design und Entwicklung. Boehringer Ingelheim startete 1960 ein Programm zur Entwicklung schleimhautabschwellender Rhinologika. Auf Basis der bekannten Imidazolinstrukturen gelangte man durch Austausch der CH_2 -Brücke gegen eine NH -Brücke zu **Clonidin** (•Abb. 7.15), das überraschenderweise in klinischen Studien blutdrucksenkende Eigenschaften zeigte.

Struktur und Eigenschaften. Die Substanzen liegen nicht als 2-Amino-Imidazoline vor, sondern als 2-Imino-Imidazolidine. Von den möglichen tautomeren Formen liegt das Gleichgewicht vollständig auf Seite der Imino-Form (•Abb. 7.16), da die exozyklische, zum Aromaten konjugierte Position der Doppelbindung gegenüber der Amino-Form energetisch begünstigt ist. Aufgrund der sterischen Hinderung durch die *ortho*-Substituenten am Aromaten stehen die beiden Ebenen der Ringsysteme nahezu senkrecht aufeinander.



• Abb. 7.15 Zentral wirkende Imidazolidine



• Abb. 7.16 Strukturelle Aspekte zu Clonidine

Durch die 2-Iminosubstitution verfügen die Imidazolidine über ein Guanidinstrukturelement. Normalerweise sind diese Gruppen stark basisch ($pK_S = 12-13$). Die Protonierung erfolgt am exozyklischen N-Atom, wobei die positive Ladung über alle 3 N-Atome delokalisiert und das System stabilisiert wird. Bei Clonidine und Moxonidine ist die Guanidiningruppe allerdings direkt an einen Aromaten gebunden, sodass durch Delokalisierung des freien Elektronenpaares am Brücken-N-Atom die Basizität abgesenkt wird. Zudem ist der Aromat bei Clonidine mit elektronegativen Chloratomen substituiert, was die Basizität weiter vermindert. Bei Moxonidine liegen mit dem Pyrimidinring auch noch 2 elektronegative N-Atome im Aromaten vor. Die Basizität der Guanidiningruppe vermindert sich um insgesamt 4–5 Größenordnungen. Die pK_S -Werte betragen 8,3 für Clonidine und 7,4 für Moxonidine. Daher liegt unter physiologischen Verhältnissen ein ausreichend hoher Anteil an **ungeladenen Strukturen** vor – bei Moxonidine beträgt dieser 50%. Dies ermöglicht im Gegensatz zu den an sich lipophileren Imidazolidinen mit α_1 -sym-

pathomimetischer Wirkung ($pK_S = 10-11$) die Penetration in das ZNS.

Wirkungsmechanismus. Die Wirkung der α_2 -Sympathomimetika unterscheidet sich wesentlich von jener der α_1 -Sympathomimetika. Clonidine bindet mit einer 220-fachen Selektivität an α_2 - gegenüber α_1 -Rezeptoren. Die blutdrucksenkende Wirkung der α_2 -Sympathomimetika wird über zentrale und periphere Angriffspunkte vermittelt. Zum einen vermindern sie als Agonisten an **präsynaptischen α_2 -Rezeptoren** die Freisetzung von Norepinephrin. Als Agonisten an **postsynaptischen α_2 -Rezeptoren** senken sie zudem den zentralen Sympathikotonus und werden entsprechend auch als **Antisymphathotonika** bezeichnet. Schließlich sollen sie durch Stimulation zentraler Imidazolinrezeptoren in der Medulla oblongata die periphere Sympathikusaktivität unterdrücken.

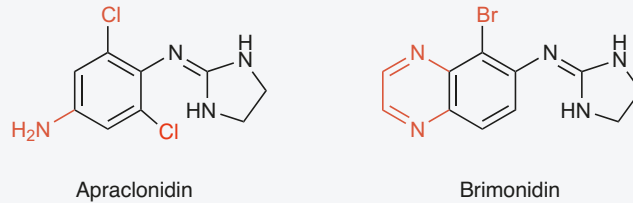
Clonidine (Catapresan[®], Clonid-Ophthal[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid), wird vollständig resorbiert mit einer Bioverfügbarkeit bis zu 90%. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 6–20 h. Clonidine wird in der Leber in geringem Umfang zum inaktiven 4-Hydroxyclohidin metabolisiert, das neben dem Glucuronid und Sulfat als Hauptmetabolit im Urin ausgeschieden wird. Angewendet wird die Substanz bei Hypertonie sowie in Augentropfen bei Glaukom.

Moxonidine (Physiotens[®]), Ph. Eur., besitzt einen Pyrimidinring anstelle des Phenylrings. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei über 90%. Die Halbwertszeit beträgt etwa 2–3 h. Moxonidine wird bis zu 50% unverändert im Urin ausgeschieden. An der Methylgruppe wird die Substanz zum primären Alkohol und weiter zur Carbonsäure oxidiert, die dann glucuronidiert wird. Moxonidine wird bei Hypertonie verwendet, für Bluthochdruckkrisen stehen Injektionslösungen zur Verfügung.

Imidazolidine zur Glaukomtherapie

Design und Entwicklung. Clonidine wird auch lokal in Augentropfen bei Glaukom verwendet. In diesem Fall sind zentrale Wirkungen wie Blutdruckabfall und Müdigkeit nicht erwünscht. Dem hat man mit der Entwicklung von basischeren Substanzen wie Apraclonidine Rechnung getragen. Bei physiologischem pH-Wert liegen sie als Kation vor und sind nicht in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden.

Wirkungsmechanismus. Imidazoline zur Glaukomtherapie (• Abb. 7.17) aktivieren die α_2 -Rezeptoren am Auge. Dadurch vermindern sie die Produktion von Kammerwasser und senken den intraokularen Druck. Zudem erhöht dies dessen Abfluss durch die Gefäße der Aderhaut.



• Abb. 7.17 Imidazolidine zur Glaukomtherapie

Apraclonidin (Iopidine®) besitzt gegenüber Clonidin im Phenylring eine 4-Aminogruppe. Durch den +M-Effekt erhöht sich der pK_S -Wert auf 9,2, wodurch unter physiologischen Verhältnissen das Guanidinium-Kation vorliegt, das nicht ZNS-gängig ist.

Brimonidin (Alphagan®, Mirvaso®), Ph. Eur. (Tartrat), ist ein 5-Brom-substituiertes Chinoxalinderivat. Chinoxalin besitzt kaum noch basische Eigenschaften. Der pK_S -Wert (7,4) für die protonierte Guanidinstruktur ist mit denen der zentral wirkenden Imidazolidinen vergleichbar, sodass die Substanz ins ZNS gelangt. Der Vorteil liegt in der 1000-fach höheren Affinität zu α_2 -Rezeptoren. Dadurch tritt im Vergleich zu den anderen Substanzen keine α_1 -vermittelte Mydriasis auf. Die systemische Halbwertszeit liegt bei 3 h. Die Biotransformation im Chinoxalinring durch die Aldehydoxidase führt überwiegend zum 2,3-Dioxoderivat. Die Ausscheidung erfolgt renal. Neben Augentropfen zur Glaukombehandlung ist ein Gel zur Behandlung des Gesichtserythems bei Rosazea im Handel.

Methyldopa

Design und Entwicklung. Methyldopa ist das am längsten bekannte zentrale Antihypertonikum. Die Substanz wurde bei Merck, Sharp & Dohme als Inhibitor der Biosynthese von Norepinephrin entwickelt. Allerdings erwies sie sich nicht als Hemmstoff, sondern als Substrat der Dopa-Decarboxylase. Die blutdrucksenkende Aktivität wurde 1960 festgestellt.

Wirkungsmechanismus. Methyldopa ist ein Prodrug. Mithilfe eines Aminosäuretransporters wird es wie Levodopa (► Kap. 7.14.1) aktiv über die Blut-Hirnschranke transportiert. Im Gehirn wird es von der Dopa-Decarboxylase zu α -Methyldopa decarboxyliert und dann stereospezifisch zum **zentral wirkenden Catecholamin** 1R,2S- α -Methylnorepinephrin hydroxyliert (• Abb. 7.18). Dieses Stereoisomer wird vesikulär gespeichert und stellt den eigentlichen Wirkstoff dar. Wie die physiologischen Neurotransmitter wird es bei Erregung als **falscher Transmitter** freigesetzt. Es ist ein selektiver α_2 -Agonist und wirkt ähnlich wie Clonidin blutdrucksenkend.

Methyldopa (Presinol®), Ph. Eur., ist S-konfiguriert und als Sesquihydrat (mit 1,5 Molekülen H_2O) beschrieben. Die Substanz besitzt 4 Dissoziationsstufen mit pK_S -Werten von 2,2 (Carboxygruppe), 9,0 (Aminogruppe), 10,4 (4-OH-Gruppe) und 12,6 (3-OH-Gruppe). Die orale Bioverfügbarkeit liegt im Bereich von 20–50%. Die Halbwertszeit beträgt 2 h. First-Pass-Metabolisierung in den Epithelzellen des Gastrointestinaltrakts führt zum 3-O-Sulfatmetaboliten, der im Urin eliminiert wird. Die periphere Metabolisierung des aktiven α -Methylnorepinephrin erfolgt durch COMT und MAO (• Abb. 7.18).

7.1.4 β -Sympathomimetika

β -Sympathomimetika binden als **Agonisten** an β_1 -Rezeptoren des Herzens und an β_2 -Rezeptoren der Bronchien und des Uterus. Da die kardialen Effekte beim Einsatz als **Bronchospasmolytika** oder **Tokolytika** nicht erwünscht sind, werden meist selektive β_2 -Sympathomimetika verwendet. β -Sympathomimetika lassen sich in folgende chemische Gruppen unterteilen:

- Catechol-Derivate,
- Resorcin-Derivate,
- Salicylalkohol-Derivate sowie
- Anilid- und Anilin-Derivate.

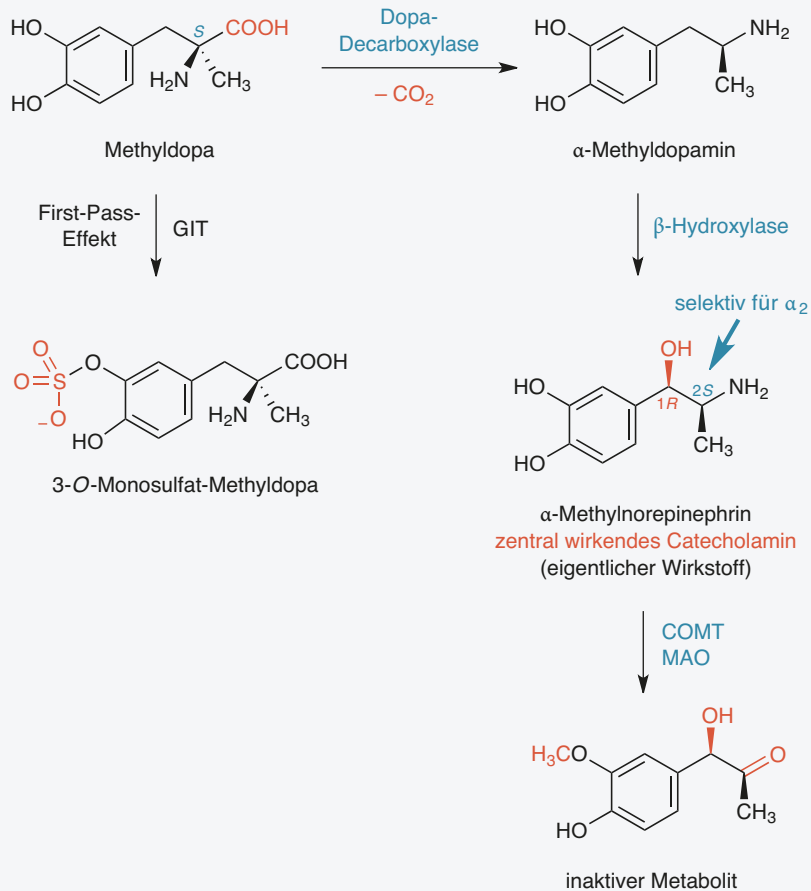
Anhand der Wirkdauer unterscheidet man bei den Bronchospasmolytika

- **kurz und rasch wirkende** (SABA, *short acting beta-2-agonists*),
- **lang wirkende** (LABA, *long acting beta-2-agonists*),
- **ultralang wirkende** (ULABA, *ultra long acting beta-2-agonists*) β_2 -Sympathomimetika.

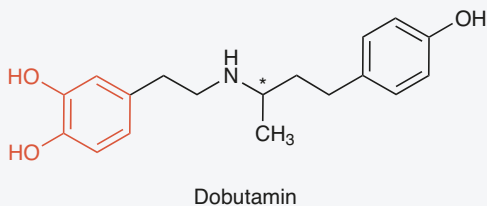
Die kurz wirkenden β_2 -Sympathomimetika bezeichnet man wegen des raschen Wirkungseintritts auch als **RABA** (*rapid acting beta-2-agonists*) oder **Reliever** (*to relieve* = lindern, erleichtern).

Catechol-Derivate

Dobutamin (Dobutamin-hameln®), Ph. Eur. (Hydrochlorid), ist ein Dopamin-Derivat, d. h., die alkoholi-



• **Abb. 7.18** Biotransformation von Methylidopa zum zentral wirkenden Catecholamin α -Methylnorepinephrin. GIT: Gastrointestinaltrakt, COMT: Catechol-*O*-Methyltransferase, MAO: Monoaminoxidase



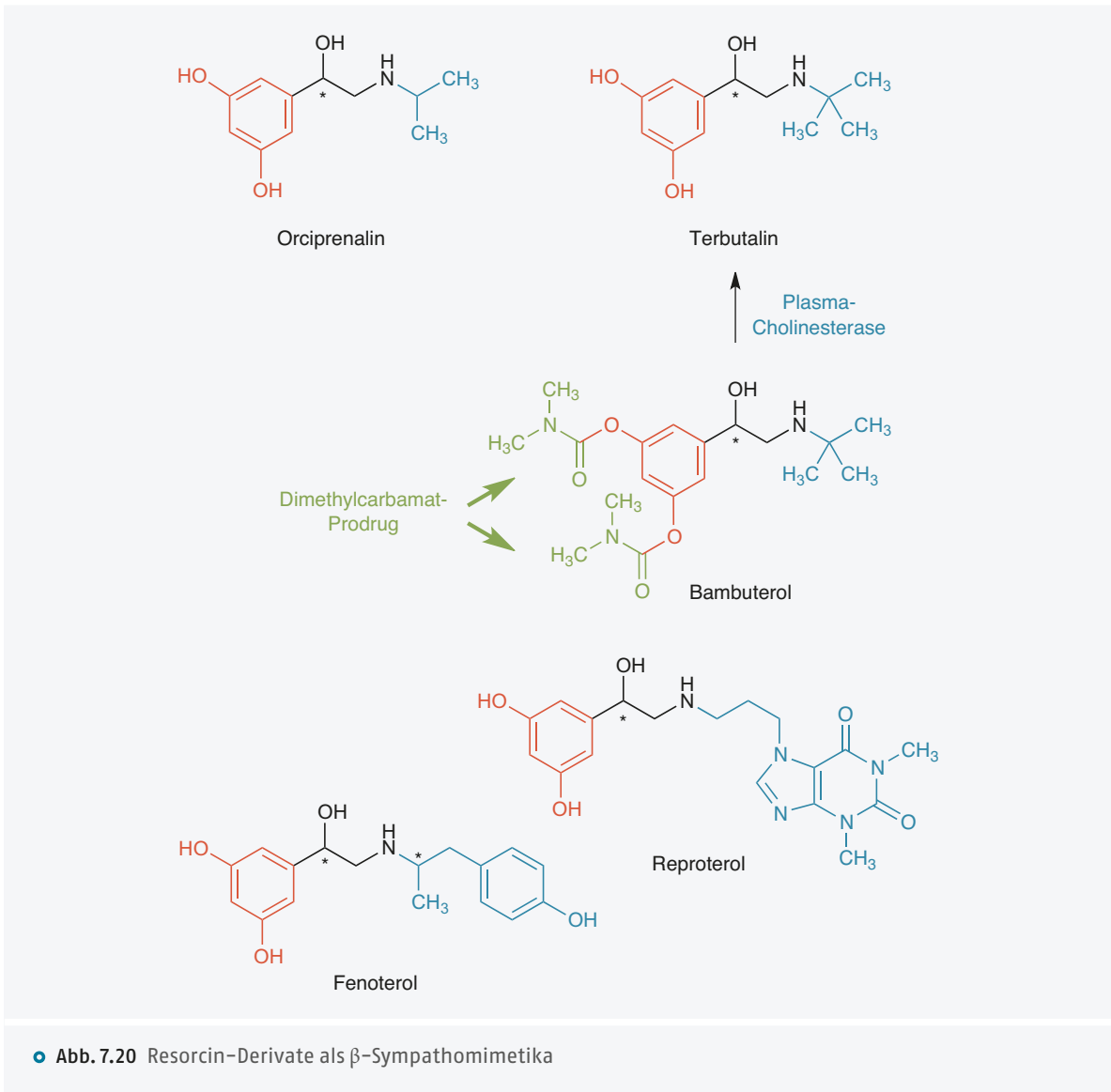
• **Abb. 7.19** β -Sympathomimetikum Dobutamin mit Catecholstruktur

sche OH-Gruppe fehlt. Im relativ großen *N*-Arylalkylsubstituenten (• Abb. 7.19) liegt ein Asymmetriezentrum vor, beschrieben wird das Racemat. Das *S*(-)-Enantiomer ist ein β_1 -Agonist und wirkt zudem als α_1 -Agonist. Das *R*(+)-Enantiomer ist hingegen ein α_1 -Antagonist und aktiviert beide β -Rezeptorsubtypen. Da klinisch das Racemat verwendet wird, heben sich die

α_1 -Effekte gegenseitig auf und es dominiert der β_1 -agonistische Effekt (scheinbare β_1 -Selektivität). Als Folge wird am Herzen die Kontraktionskraft erhöht. Eine Affinität zu Dopamin-Rezeptoren liegt nicht vor. Die Bioverfügbarkeit ist gering, sodass Dobutamin als Infusion appliziert werden muss. Die Biotransformation durch COMT führt zum 3-*O*-Methylderivat. Als Phase-II-Konjugate entstehen die Glucuronide und Sulfate, die im Urin eliminiert werden. Dobutamin dient als Notfallmedikament bei akuter Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock.

Resorcin-Derivate

Design und Entwicklung. Bei Catechol-Derivaten wie dem früher als Bronchospasmolytikum verwendeten **Isoprenalin** entsprechen die Positionen der phenolischen OH-Gruppen denen der physiologischen Neurotransmitter. Daher erfolgt ihr Abbau analog, insbesondere durch COMT. Sie wirken somit nur kurz. Durch Wechsel von einem 3,4-Dihydroxy- zu einem 3,5-Dihydroxy-



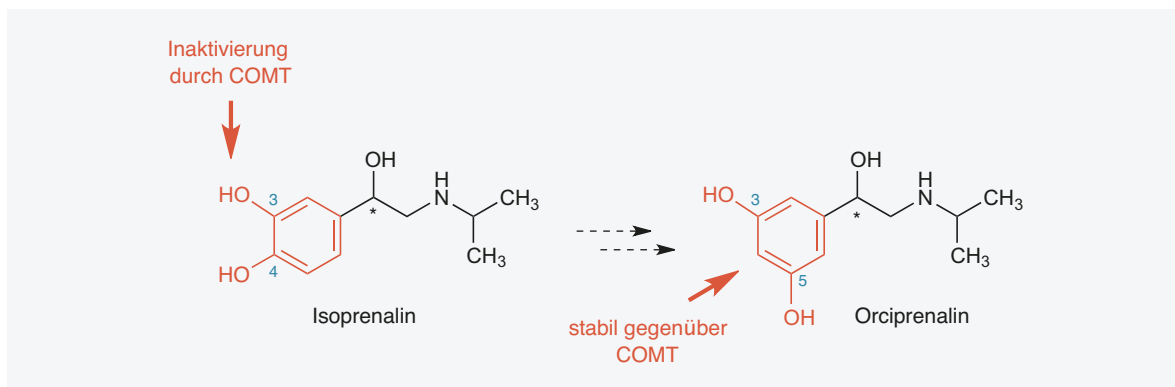
• Abb. 7.20 Resorcin-Derivate als β -Sympathomimetika

droxy-Substitutionsmuster wie bei **Orciprenalin** (• Abb. 7.21), das 1961 bei Boehringer Ingelheim synthetisiert wurde, verlangsamt sich die Biotransformation und die Wirkungsdauer verlängert sich entsprechend. Die Substanzen werden nicht durch COMT metabolisiert. Zudem verschiebt sich das Rezeptorprofil zugunsten der β_2 -Rezeptoren, wohingegen Isoprenalin ein nichtselektiver β -Agonist ist. Ein besonders günstiges Verhältnis von β_2 - zu β_1 -Rezeptoraffinität ergibt sich durch Ersatz der Isopropyl- gegen eine *tert*-Butylgruppe wie in dem 1966 bei Astra entwickelten **Terbutalin**.

Struktur und Eigenschaften. Im Vergleich zu den Catechol-Derivaten sind Resorcin-Derivate (• Abb. 7.20) aufgrund der 3,5-Anordnung relativ stabil gegenüber oxidativen Prozessen, da kein Chinonsystem gebildet

wird. Die Kationen der Substanzen verhalten sich als dreiwertige Säuren. Zuerst wird eine der beiden gleichwertigen Phenolgruppen deprotoniert, danach hauptsächlich das Proton des Ammonium-Kations. Die Deprotonierung der zweiten Phenolgruppe folgt zuletzt. Für **Terbutalin** beispielsweise betragen die jeweiligen pK_S -Werte 8,8, 10,2 bzw. 11,2.

Wirkungsmechanismus. Die direkt wirkenden β -Sympathomimetika binden im therapeutischen Dosisbereich als Agonisten i.d.R. bevorzugt an β_2 -Adrenozeptoren. Dies führt zum Erschlaffen der glatten Muskulatur, insbesondere der Bronchien und des Uterus. In höherer Dosierung kommt es allerdings auch zur Stimulation der β_1 -Adrenozeptoren und somit zu kardialen Wirkungen. β -Sympathomimetika werden zur The-



• Abb. 7.21 Variation der Catechol-OH-Gruppen

rapie von **Asthma bronchiale** und **chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen** (COPD) angewendet (► Kap. 7.2.6). Um systemische Effekte zu vermeiden, werden die Substanzen vorwiegend inhalativ appliziert. Zudem liegen polare Strukturen vor, die auch beim normalen Verschlucken kaum resorbiert werden und somit nicht systemisch wirken. Die Resorcin-Derivate sind **rasch wirkende** Substanzen. Die Wirkung tritt innerhalb weniger Minuten nach Applikation ein und hält etwa 4–6 h an.

Orciprenalin (Alupent[®]), Ph. Eur. (Sulfat), liegt als Racemat vor. Die pK_S -Werte betragen 8,9 (Phenol), 10,3 (Amin) und 11,7 (Phenol). Mit dem *N*-Isopropyl-Substituenten ist die Affinität von Orciprenalin zu den β_1 - und β_2 -Adrenozeptoren etwa gleich stark. Daher wird es heute als Reservemittel bei bradykarden Arrhythmien, bradykarden Reizbildungs- und Erregungsleitungsstörungen verwendet. Bei Überdosierung von Betablockern dient Orciprenalin als Antidot. Der wesentliche Metabolisierungsweg führt zur Konjugatbildung mit Sulfat an einer der beiden Phenolgruppen. Orciprenalin steht als Konzentrat zur Herstellung von Infusionslösungen zur Verfügung.

Bambuterol (Bambec[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid), liegt als Racemat vor. Die Substanz ist ein **Prodrug** und wird oral in Form von Tabletten appliziert. Die polaren phenolischen OH-Gruppen von Terbutalin sind zur Verbesserung der oralen Wirksamkeit jeweils mit *N*-Dimethylcarbamidsäure verestert. Carbamatgruppen sind im Vergleich zu einfachen Estergruppen aufgrund der Delokalisierung des freien Elektronenpaares am N-Atom über die Carbonylgruppe relativ stabil gegen chemische und enzymatische Hydrolyse. Nach Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt werden die Estergruppen durch unspezifische Plasmacholinesterasen unter Freisetzung von **Terbutalin** hydrolysiert. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 10 h. Hauptmetabolit ist das Terbutalin-3-O-

Sulfat, das renal ausgeschieden wird. Bambuterol muss nur einmal täglich appliziert werden.

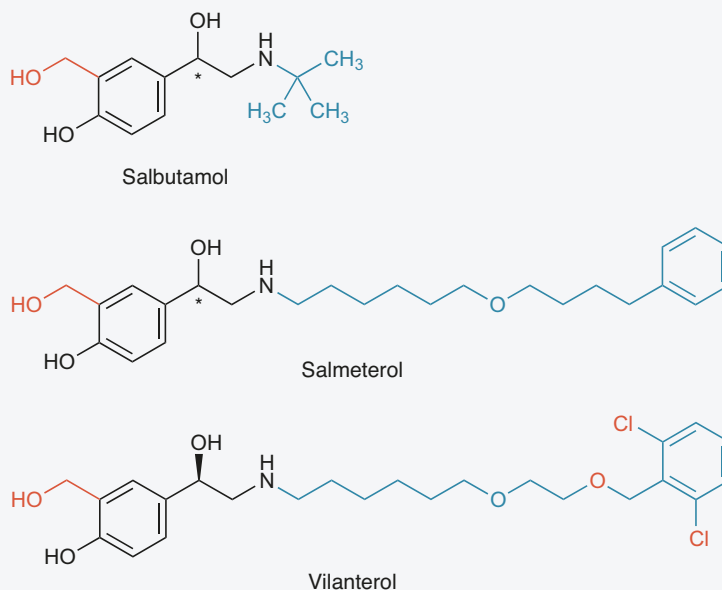
Terbutalin (Aerodur[®]), Ph. Eur. (Sulfat), ist die Wirkform von Bambuterol und wird als Racemat beschrieben. Das *S*-Enantiomer ist nahezu unwirksam. Terbutalin wird inhalativ appliziert.

Fenoterol (Berotec[®], Partusisten[®]), Ph. Eur. (Hydrobromid), besitzt am *N*-Alkylarylsubstituenten ein zusätzliches Asymmetriezentrum. Es liegen somit 2 Enantiomerenpaare vor, von denen Ph. Eur. das Racemat der *R,R*- und *S,S*-Formen beschreibt. Dies ist gegenüber dem *R,S*- und *S,R*-konfigurierten Racemat bis zu 20-fach stärker wirksam. Neben dem inhalativen Gebrauch als Bronchospasmodikum wird Fenoterol parenteral zur Hemmung vorzeitiger Wehen verwendet. Die metabolische Inaktivierung erfolgt vorwiegend durch Konjugation der Phenolgruppen zu Sulfaten oder Glucuroniden.

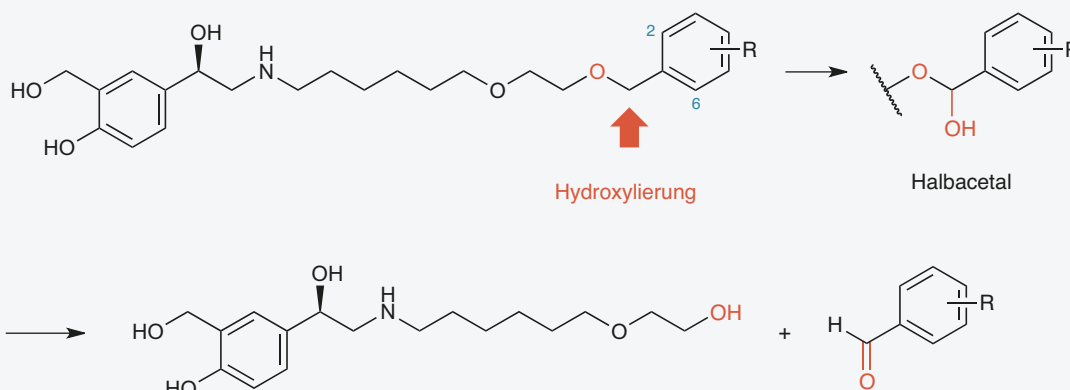
Reproterol (Bronchospasmin[®]) kann als Hybridmolekül aufgefasst werden, das den adrenergen Molekülbereich kovalent mit Theophyllin verknüpft. Neben der inhalativen Anwendung in Kombinationspräparaten steht eine Injektionslösung zur kurzfristigen Behandlung des schweren bronchospastischen Anfalls und des Status asthmaticus zur Verfügung.

Salicylalkohol-Derivate

Design und Entwicklung. Eine weitere Möglichkeit, den raschen Abbau durch COMT zu verhindern, besteht im Ersatz der phenolischen 3-OH-Gruppe durch eine primäre Alkoholgruppe. Das beim Glaxo-Konzern 1965 in verschiedenen Derivaten eingeführte Salicylalkohol-Strukturelement (• Abb. 7.22) wird von COMT nicht als Substrat erkannt und führt zur verlängerten Halbwertszeit. **Salbutamol** kam bereits 1968 in den Handel. Die sperrige *tert*-Butylgruppe am Stickstoff verhindert zudem den Abbau durch MAO, eine Desalkylierung durch CYP ist am tertiären C-Atom ebenfalls nicht



• Abb. 7.22 Salicylalkohol-Derivate als β_2 -Sympathomimetika



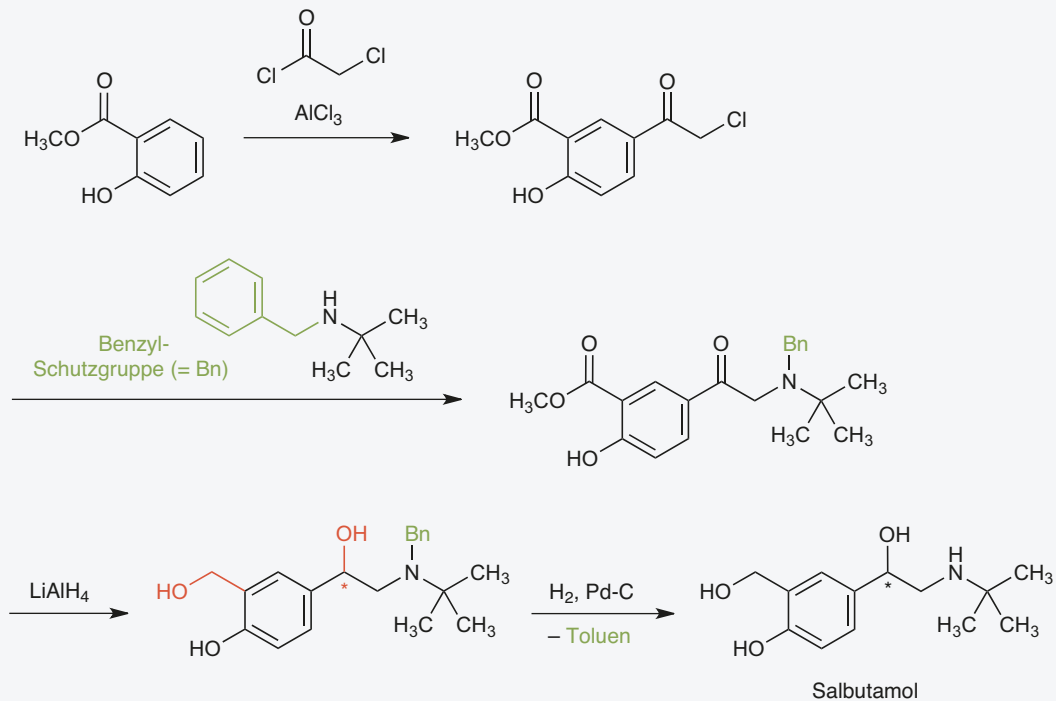
• Abb. 7.23 Designkonzept von Vilanterol (R = 2,6-Dichlor) als Softdrug

möglich. Salbutamol ist der wichtigste Vertreter der **rasch wirkenden β_2 -Sympathomimetika**.

Durch Vergrößerung der *N*-Alkylgruppe mit einer langen Kohlenwasserstoffkette und einem terminalen Aromaten, der den raschen Abbau der Seitenkette durch CYP-Enzyme verhindert, gelangte man in den 1980er Jahren bei Glaxo zu **Salmeterol**. Es wurde 1995 als erster Vertreter der **lang wirkenden β_2 -Sympathomimetika** eingeführt.

Das **ultralang wirkende Vilanterol** wurde als **Softdrug** (► Kap. 2.9) entwickelt, d. h., das Designkonzept beinhaltet eine vorhersagbare metabolische Inaktivie-

rung, nachdem der Arzneistoff lokal den gewünschten Effekt ausgelöst hatte. Damit sollte eine systemische Exposition vermieden werden. Ausgehend von der bekannten Hydroxylierung durch CPY3A4 in Benzylposition bei der Metabolisierung von Salmeterol fügte man anstelle der CH_2 -Gruppe ein O-Atom in die Nachbarposition ein, sodass in diesem Fall ein Halbacetal entsteht. Dieses zerfällt spontan zu inaktiven Produkten (► Abb. 7.23). Unter verschiedenen Substitutionsmustern am Aromaten war der Vertreter mit dem 2,6-Dichlorphenylring der potenteste und selektivste.



• Abb. 7.24 Synthese von Salbutamol

Wirkungsmechanismus. Lang wirkende β_2 -Sympathomimetika koppeln mit der lipophilen Dialkylether-Seitenkette an eine Exosite nahe dem pulmonalen β_2 -Adrenozeptor. Eine solche sekundäre Bindestelle ist von der eigentlichen Rezeptortasche räumlich entfernt und von dieser zu unterscheiden. Die zusätzliche Bindung verhindert die vollständige Dissoziation vom Rezeptor und ermöglicht dem so verankerten Molekül das erneute Ankoppeln an die Rezeptortasche, wodurch sich die Wirkdauer verlängert. Im Gegensatz zum raschen Wirkungseintritt kurz wirkender β_2 -Sympathomimetika tritt die Wirkung nach Inhalation der lang wirkenden Substanzen erst nach 20 min ein. Zur Behandlung eines akuten Anfalls sind letztere daher nicht geeignet.

Da Asthmaanfälle aufgrund des zirkadianen Rhythmus häufig in den frühen Morgenstunden auftreten, wenn die Sympathikusaktivität gering ist, gelingt es mit den lang wirkenden β_2 -Sympathomimetika besser, eine nächtlich ausgeprägte Atemnot zu verhindern.

Synthetische Aspekte. Zur Synthese von Salbutamol wird Salicylsäuremethylester in einer Friedel-Crafts-Acylierung mit Chloressigsäurechlorid elektrophil substituiert (• Abb. 7.24). Um im nachfolgenden Schritt eine Mehrfachalkylierung von *tert*-Butylamin zu vermeiden, wird dieses in *N*-Benzyl-geschützter Form ein-

gesetzt. Das erhaltene Aminoketon wird mit Lithiumaluminiumhydrid umgesetzt, wobei gleichzeitig die Esterfunktion zum primären Alkohol und die Carbonylfunktion zum racemischen, sekundären Alkohol reduziert werden. Abschließend wird die Benzyl-Schutzgruppe durch katalytische Hydrierung wieder entfernt.

Salbutamol (Albuterol, Sultanol[®]), Ph.Eur., liegt als Racemat vor. Auch Salbutamolsulfat ist monographiert. Die pK_s -Werte betragen 9,3 (sekundäres Amin) und 10,3 (Phenol). Unter physiologischen Verhältnissen liegt vorwiegend das Kation vor. Zusammen mit den 3 Hydroxygruppen ist die Substanz sehr polar, sodass der beim Inhalieren verschluckte Anteil kaum resorbiert wird. Die Wirkung nach Inhalation setzt innerhalb von 5 min ein und hält 4–6 h an. Als Hauptmetabolit entsteht durch Sulfotransferasen in der Leber das 4-*O*-Sulfat. Salbutamol ist auch zur systemischen Therapie in Form von Retardtabletten (Volmac[®]) verfügbar. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 50 %. Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil renal. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3–5 h.

Salmeterol (Serevent[®]), Ph.Eur. (Xinafoat), liegt als Racemat vor. Die pK_s -Werte für das sekundäre Amin sowie für die Phenolgruppe betragen 9,3 bzw. 10,2. Die Salzbildung mit 1-Hydroxynaphthalen-2-carboxylat

(Xinafoat, $pK_s = 2,7$ und $13,5$) trägt zur Wirkungsverlängerung bei, da sich das Salz nur sehr langsam auflöst. Wegen der langen Wirkdauer von 12 h eignet sich Salmeterol insbesondere zur Unterdrückung von Asthmaanfällen in den frühen Morgenstunden. Salmeterol wird zweimal täglich appliziert. Die Biotransformation durch CYP3A4 erfolgt in Benzylstellung zum endständigen Phenylring.

Vilanterol (in Anoro[®], in Trelegy Ellipta[®]) ist seit 2013 zugelassen und wird als R-Enantiomer in Kombinationspräparaten mit Umeclidiniumbromid und Fluticasonfuroat zur Inhalation bei Patienten mit Asthma und COPD eingesetzt. Vilanterol ist eine Weiterentwicklung von Salmeterol (Abb. 7.23) und muss nur einmal täglich appliziert werden. Die systemische Verfügbarkeit nach Verschlucken ist vernachlässigbar und liegt unter 2%.

Anilid- und Anilin-Derivate

Design und Entwicklung. Alternativ zur Hydroxymethylgruppe wurden als Ersatz für die phenolische 3-OH-Gruppe des Catecholsystems weitere Funktionalitäten erprobt. Dabei sollte insbesondere die Fähigkeit zur H-Brückenbildung erhalten bleiben. In Anlehnung an eine einfache Carboxamidgruppe beim früher verwendeten Betablocker Labetalol erwies sich als inverses Amid eine Formamidgruppe wie in **Formoterol** geeignet (Abb. 7.26). Somit wurde das ursprüngliche Benzamid- gegen ein Formanilid-Strukturelement ersetzt.

Wirkungsmechanismus. Anilid-Derivate (Abb. 7.25) sind **lang wirkende** β_2 -Sympathomimetika. Während die beiden lang wirkenden Salicylalkohol-Derivate Salmeterol und Vilanterol an eine Exosite im Rezeptor binden, erklärt man die verlängerte Wirkdauer der Anilid-Derivate über deren Lipophilie. Aufgrund des stärkeren lipophilen Charakters gegenüber den kurz und rasch wirkenden β_2 -Sympathomimetika lagern sich die Anilide in die Zellmembran der Bronchialmuskulatur ein. Dort werden sie aus dem Arzneistoffdepot durch Diffusion langsam an den Rezeptor abgegeben.

Hochlipophile Substanzen werden noch länger in den Lipidmembranen zurückgehalten. So erreicht das **ultra lang wirkende** β_2 -Sympathomimetikum **Indacaterol** eine Wirkdauer von 24 h, was eine einmal tägliche Applikation erlaubt.

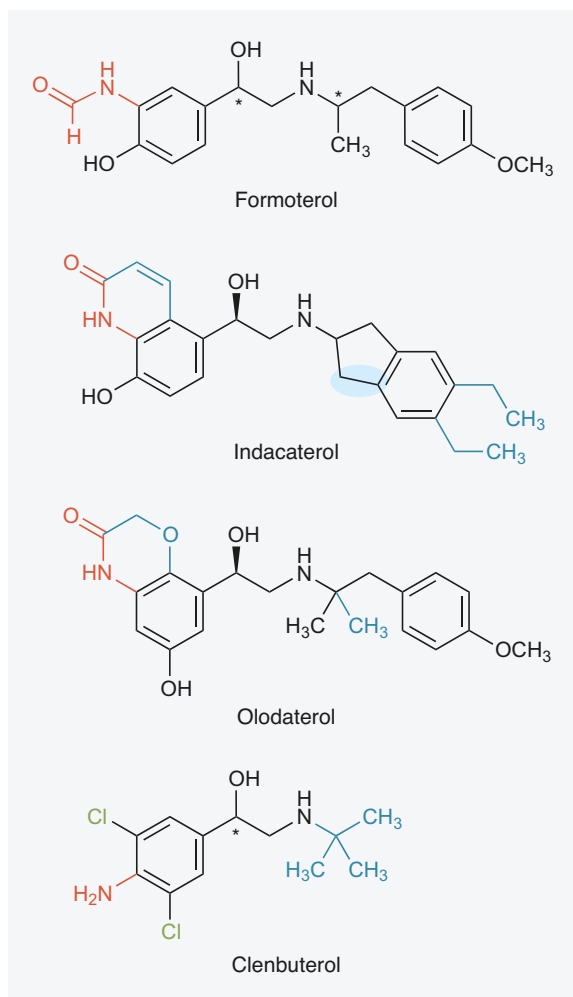


Abb. 7.25 Anilid- und Anilin-Derivate als β_2 -Sympathomimetika

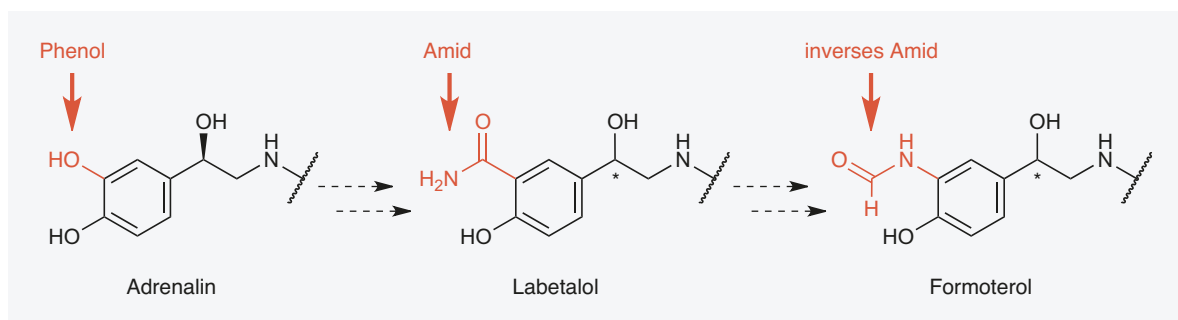


Abb. 7.26 Modifikation der Catecholstruktur

Struktur-Wirkungs-Beziehungen. Für die β_2 -Sympathomimetika lassen sich folgende Zusammenhänge zwischen Struktur und Wirkung zusammenfassen.

- Der **Ersatz der Catechol-Struktur** durch ein adäquates Strukturelement wie eine Resorcin-, Salicylalkohol-, *ortho*-Hydroxyanilid- oder 2,6-Dichloranilin-Struktur erhöht die Stabilität, indem die Biotransformation durch COMT verhindert wird.
- Der Übergang von einer Isopropyl- zu einer *tert*-Butylgruppe am Aminstickstoff führt zur β_2 -Selektivität. Lipophile Kohlenwasserstoffketten oder raumfüllende Substituenten erhöhen die β_2 -Selektivität und verlängern die Wirkungsdauer.

Formoterol (Oxis[®]), Ph. Eur. (Fumarat-Dihydrat), besitzt 2 Asymmetriezentren. Von den 4 denkbaren Stereoisomeren beschreibt Ph. Eur. das Racemat der *R,R*- und *S,S*-Formen. Die *R,R*-Form ist das Eutomer und hat eine 1000-fach höhere Affinität zum β_2 -Adrenozeptor als das *S,S*-Enantiomer. Wegen der hohen Wirksamkeit und der geringen Dosierung ergibt sich aber kein klinischer Vorteil für das *R,R*-Enantiomer im Vergleich zum Racemat. Gegenüber dem ebenfalls lang wirkenden Salmeterol ist Formoterol etwas weniger lipophil und die Wirkung tritt schneller ein. Die pK_S -Werte betragen 8,2 (sekundäres Amin) und 8,8 (Phenol). Hauptmetaboliten sind das 4-*O*-Glucuronid sowie das nach *O*-Demethylierung gebildete Glucuronid.

Indacaterol (Onbrez[®]) wird als *R*-Enantiomer eingesetzt und ist als Maleat im Handel. Die Anilid-Struktur ist in ein Chinolon inkorporiert und liegt als Lactam vor. Als *N*-Alkylsubstituent fungiert ein lipophiles Indan, durch dessen symmetrische Substitution das zweite Asymmetriezentrum im Vergleich zu Formoterol entfällt. Die pK_S -Werte betragen 8,3 für das sekundäre Amin und 6,7 für die Phenolgruppe, deren Acidität durch das 8-Hydroxychinolon-System gegenüber dem 4-Hydroxyphenylformanilid-System von Formoterol deutlich erhöht ist (vinyloge Carbamidsäure). Dadurch liegt vorwiegend das Zwitterion vor. Der nach Inhalation verschluckte Anteil wird somit nur geringfügig resorbiert. Indacaterol wird im Stuhl überwiegend unverändert neben einem hydroxylierten Metaboliten und dem phenolischen *O*-Glucuronid ausgeschieden. Die Halbwertszeit liegt bei 40–52 h, was die einmal tägliche Applikation ermöglicht. Indacaterol wird nicht bei Asthma verwendet, sondern dient der bronchodilatatorischen Erhaltungstherapie bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

Olodaterol (Striverdi[®]) wird als *R*-Enantiomer eingesetzt und ist seit 2014 in Deutschland ebenfalls zur Dauerbehandlung von Patienten mit COPD zugelassen. Wie bei Indacaterol liegt das Anilid in ringgeschlossener Form vor, hier als Benzoxazinon. Der *N*-Alkylsubstituent ist in der Nachbarposition zum N-Atom 2-fach methyliert,

sodass wie bei Indacaterol das zweite Asymmetriezentrum entfällt. Für die Protonierung des sekundärenamins beträgt der pK_S -Wert 9,3, für die Deprotonierung der Phenolgruppe 10,1. Olodaterol bindet an den β_2 -Adrenozeptor in einem ternären Komplex mit dem G-Protein mit einer langen Dissoziationshalbwertszeit von 18 h. Mit einer Halbwertszeit von 45 h nach Inhalation handelt es sich um ein ultralang wirkendes β_2 -Sympathomimetikum. Die Biotransformation führt zum *O*-Glucuronid sowie zur *O*-Demethylierung der Methoxygruppe und nachfolgend zu deren Glucuronidierung oder Sulfatierung.

Clenbuterol (Spiropent[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid), ist seit 1967 patentiert und wird als Racemat beschrieben. Zur Stabilisierung wurde das Catechol-System gegen ein *ortho*-Chlor-flankiertes aromatisches Amin ausgetauscht, sodass keine phenolische Gruppe mehr vorliegt. Durch den elektronenziehenden Effekt der beiden benachbarten Chloratome ist die aromatische Aminogruppe nicht mehr basisch, sondern extrem schwach acid (pK_S = 14). Der pK_S -Wert für das protonierte aliphatische Amin beträgt 9,5. Clenbuterol ist lang wirksam und wird oral zur symptomatischen Behandlung von COPD und Asthma appliziert. Die Resorption ist vollständig und die Bioverfügbarkeit liegt bei 70–80%. Die Elimination erfolgt biphasisch mit Halbwertszeiten von 1 sowie 34 h vorwiegend renal. Clenbuterol wird zu hohem Prozentsatz unverändert ausgeschieden, dazu kommen *N*- und *O*-Glucuronide sowie ein Sulfatkonjugat mit der aromatischen Aminogruppe. Wegen der anabolen Wirkung wird Clenbuterol im Leistungssport als Dopingmittel und zur Kälbermast missbraucht.

7.1.5 Indirekte Sympathomimetika

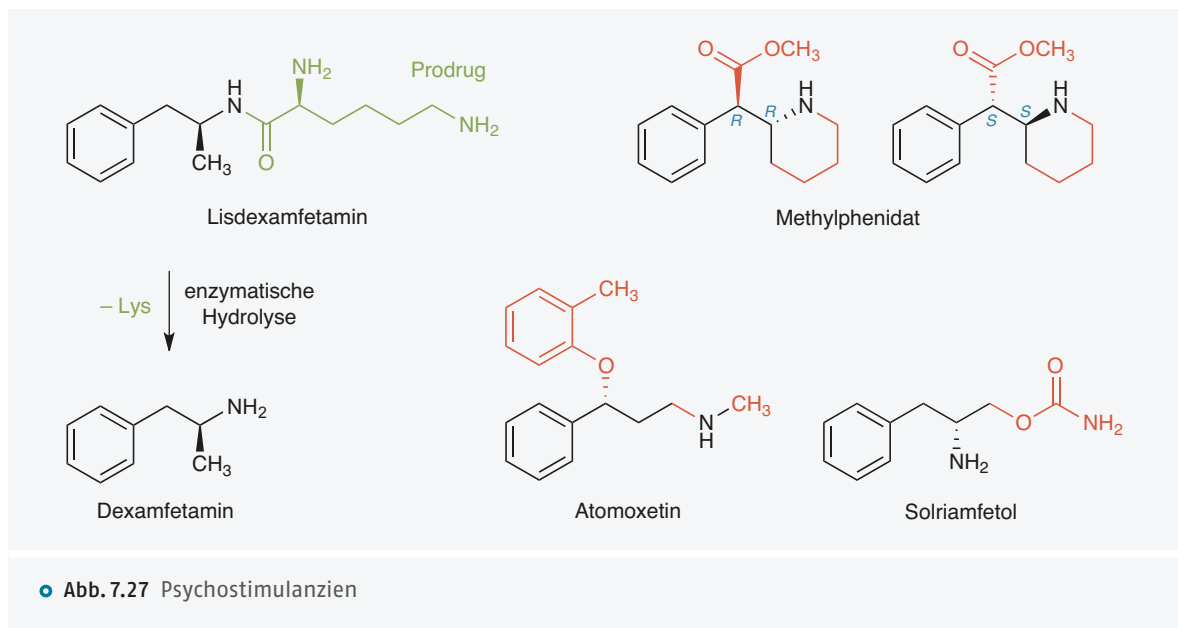
Indirekte Sympathomimetika haben selbst nur geringe Affinität zu den Adrenozeptoren und erhöhen dort indirekt das Angebot von Norepinephrin. Verwendet werden sie als

- Psychostimulanzien (Psychotonika, Psychoanaleptika) zur Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) sowie der Narkolepsie (Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus mit Tages-schläfrigkeit),
- Appetitzügler (Anorektika),
- bei Erkältungskrankheiten zur Vasokonstriktion.

Zudem können viele Designerdrogen den indirekten Sympathomimetika zugeordnet werden.

Psychostimulanzien

Design und Entwicklung. Polare Strukturen wie Catecholamine sind nicht in der Lage, die Blut-Hirnschranke zu überwinden. Entfernt man die OH-Gruppen, erhöht sich der lipophile Charakter und man



• Abb. 7.27 Psychostimulanzien

gelangt zu zentral wirksamen Substanzen. Psychostimulanzien (•Abb. 7.27) bezeichnete man auch als **Weckamine**, als Amine mit „aufweckender“ Wirkung, die man zur Kompensation der Wirkung zentral dämpfender Arzneistoffe wie Barbitursäuren oder starker Analgetika verwendete. Der Prototyp ist das **Amfetamin**, ein 2-Amino-1-phenylpropan, von dem sich zahlreiche Strukturen ableiten. Die Substanz wurde bereits 1887 synthetisiert, seine physiologischen Wirkungen entdeckte man aber erst 1927. Als **Benzedrine®** wurde es dann 1932 als Schnupfen- und Asthmamittel in den Handel gebracht.

Struktur und Eigenschaften. Durch Entfernen der polaren OH-Gruppen werden die Strukturen lipophil, dazu entfallen zwitterionische Strukturelemente. Die primären oder sekundären Aminofunktionen liegen als schwache Basen zu ausreichendem Anteil in ungeladener Form vor. Diese kann aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert werden und leicht ins ZNS eindringen. Unter Bedingungen, die eine systemische Azidose hervorrufen, können 60–70 % der Substanz unverändert ausgeschieden werden. Dies lässt sich bei einer Überdosierung entsprechend nutzen. Durch Ansäuern des Harns liegen die Substanzen überwiegend protoniert vor und werden als hydrophile Ammoniumverbindungen mit dem Harn ausgeschieden, die tubuläre Rückresorption wird stark vermindert.

Wirkungsmechanismus. Die Effekte der Psychostimulanzien werden zur therapeutischen Intervention bei ADHS genutzt. Aufgrund ihrer Strukturverwandtschaft verdrängen sie Norepinephrin aus den Vesikeln und blockie-

ren dessen Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt durch den Transporter. Durch das vermehrte Angebot von Norepinephrin an den Rezeptoren erhöht sich der Sympathikustonus. Die zentrale Wirkung dominiert. Bei Ermüdung wird die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit erhöht, Aufmerksamkeit und Konzentrationsvermögen steigen an. Die Anhebung der Stimmungslage und die angenehmen psychischen Wirkungen wie Euphorie, erhöhtes Selbstvertrauen sowie gesteigerte Aktivität treten auch bei nicht ermüdeten Personen auf. Damit verbunden ist der häufige Missbrauch der Substanzen als Aufputzmittel. Bei wiederholter Anwendung der indirekten Sympathomimetika kommt es zur **Tachyphylaxie**. Die Effekte lassen rasch nach, da die Speicher-vesikel allmählich entleert werden.

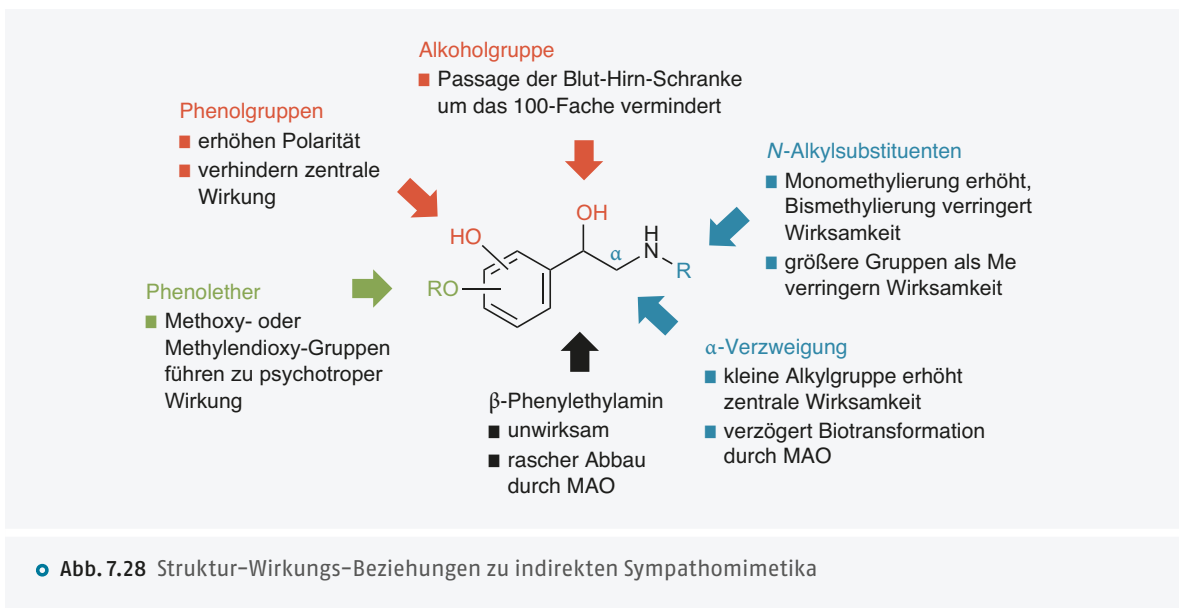
Da die Psychostimulanzien als Substrate der Wiederaufnahme-Transportproteine der biogenen Amine sowie des vesikulären Monoamintransporters fungieren, greifen sie auch in die Transmission von Serotonin und insbesondere Dopamin ein (■ Tab. 7.1). Die Freisetzung von Dopamin setzt suchtrelevante Mechanismen in Gang und bedingt das Suchtpotenzial.

Struktur-Wirkungs-Beziehungen. β -Phenylethylamin als Grundstruktur der indirekten Sympathomimetika besitzt keine zentrale Aktivität (•Abb. 7.28). Verantwortlich ist die rasche Inaktivierung durch MAO.

- Die Verzweigung mit kleinen Alkylgruppen am α -C-Atom zur Aminogruppe erhöht die zentrale Wirksamkeit, da die Biotransformation durch MAO verzögert wird. Durch die α -Verzweigung entsteht ein Chiralitätszentrum. Bei Amfetamin ist das S-Isomer das Eutomer.

■ Tab. 7.1 Hemmung der Wiederaufnahme-Transporter durch Psychostimulanzien zur ADHS-Therapie

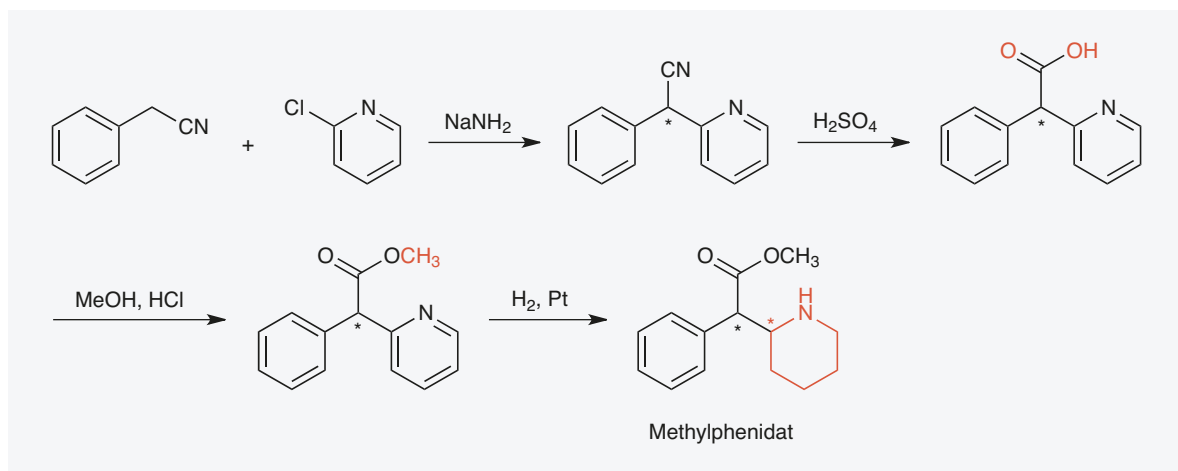
Arzneistoff	IC ₅₀ (nmol/L)		
	Norepinephrin-Transporter (NET)	Dopamin-Transporter (DAT)	Serotonin-Transporter (SERT)
Dexamfetamin	59	400	>1000
L-Amfetamin	58	2900	>1000
Methylphenidat	339	34	>10000
Atomoxetin	5	1451	77



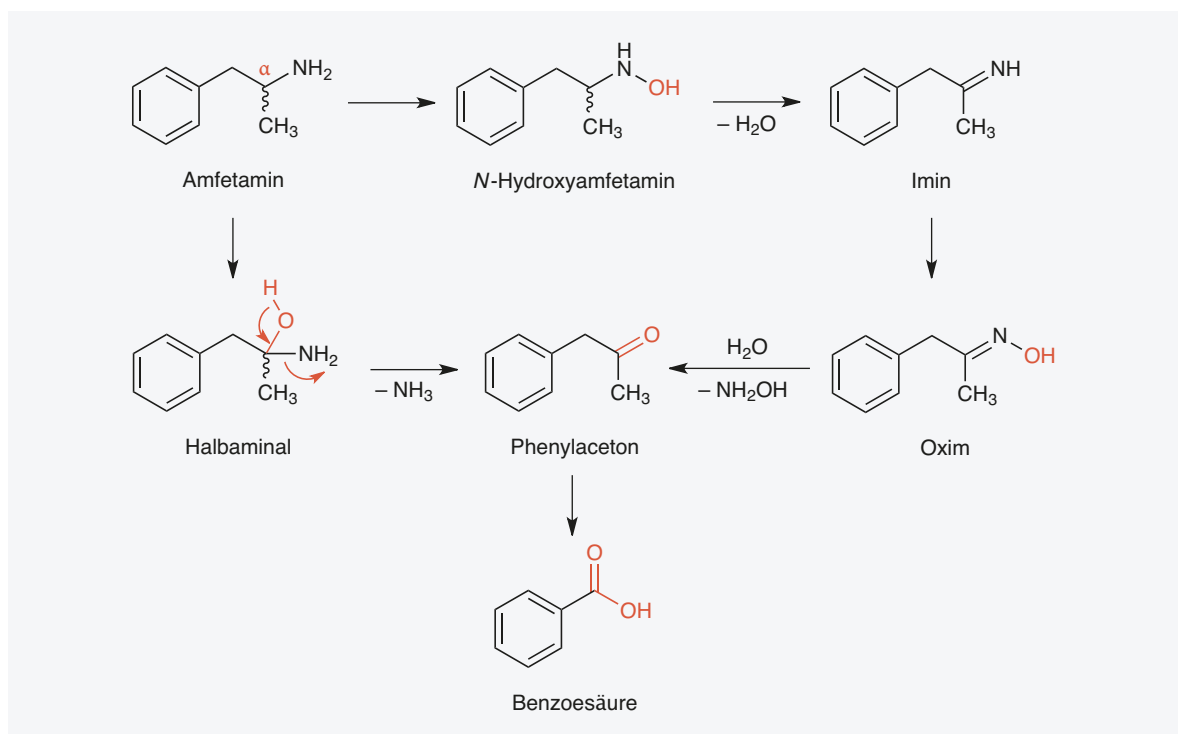
- Hydroxylierung des Phenylrings oder Hydroxylierung am β -C-Atom zur Aminogruppe vermindert die Wirksamkeit. Bei Phenylpropanolamin ist die Passage der Blut-Hirn-Schranke gegenüber dem nichthydroxylierten Amfetamin um das 100-Fache vermindert.
- Methoxy- oder Methylendioxy-Substitution des Phenylrings führt zu einer psychotropen Wirkung, da auch serotonerge und dopaminerge Rezeptoren aktiviert werden.
- N-Methylierung erhöht, 2-fache Methylierung zum tertiären Amin dagegen verringert die Wirksamkeit. Größere N-Alkylsubstituenten als Methyl verringern die zentralwirksamen Eigenschaften. Metabolische N-Desalkylierung kann aber zu wirksamen Strukturen führen.

Synthetische Aspekte. Zur Synthese von **Methylphenidat** (○ Abb. 7.29) wird 2-Chlorpyridin in einer nukleophilen Substitution am Aromaten mit Phenylacetonitril umgesetzt, das zunächst durch die starke Base Natriumamid in Benzylstellung deprotoniert wird. Das als Racemat erhaltene Nitril wird mit Schwefelsäure zur Carbonsäure verseift und diese anschließend mit Methanol verestert. Die Reduktion des Pyridinrings mit Wasserstoff unter Platinkatalyse führt zum Piperidinderivat. Dies liegt als Isomerenmischung vor, das diastereomerenrein zum *threo*-Racemat aufgearbeitet wird.

Dexamfetamin (Attentin[®]) ist das 3–4-fach stärker zentral stimulierende S-(+)-Enantiomer. Ph. Eur. beschreibt mit Amfetaminsulfat das in Deutschland nicht als Fertigarzneimittel, aber als Rezeptursubstanz verfügbare Racemat. Gegenüber dem linksdrehenden R-Enantio-



• Abb. 7.29 Synthese von Methylphenidat

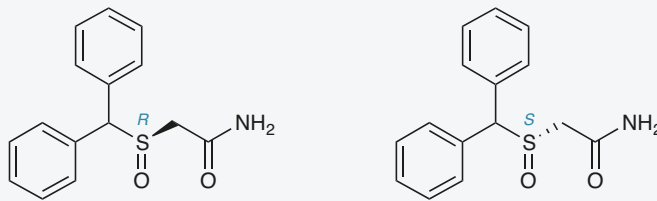


• Abb. 7.30 Biotransformation von Amfetamin

mer weist das rechtsdrehende S-Enantiomer weniger kardiovaskuläre Effekte auf. Der pK_S -Wert beträgt 9,9. Bei der Biotransformation entsteht intermediär ein Halbaminal (• Abb. 7.30), das unter Freisetzung von Ammoniak Phenylaceton bildet, welches weiter zur Benzooesäure abgebaut wird. N-Hydroxylierung führt zum N-Hydroxyamfetamin, das zum Imin dehydratisiert und zum Oxim hydroxyliert wird. Dessen Hydrolyse führt wiederum zu Phenylaceton. Daneben findet Hydroxylierung am Aromaten statt. Die zur primären

Aminogruppe α -ständige Methylgruppe verzögert, aber verhindert nicht die Biotransformation von Amfetamin durch MAO. Dexamfetamin dient zur ADHS-Behandlung von Kindern, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend wirksam sind.

Lisdexamfetamin (Elvanse[®]) ist seit 2013 im Handel. Es ist ein Amid-Prodrug von Dexamfetamin, das mit der basischen Aminosäure L-Lysin am N-Atom acyliert vorliegt. Die enzymatische Hydrolyse erfolgt nach Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt bevorzugt in den



• Abb. 7.31 Modafinil zur Therapie der Narkolepsie

Erythrozyten. Im Vergleich zu Dexamfetamin wird das Erreichen der maximalen Plasmakonzentration von 1,5 h auf 3,5 h verschoben und der therapeutische Effekt auf bis zu 13 h verlängert. Da der eigentliche Wirkstoff kontinuierlich und langsam freigesetzt wird, ist das Missbrauchspotenzial geringer. Die Anwendung entspricht der von Dexamfetamin.

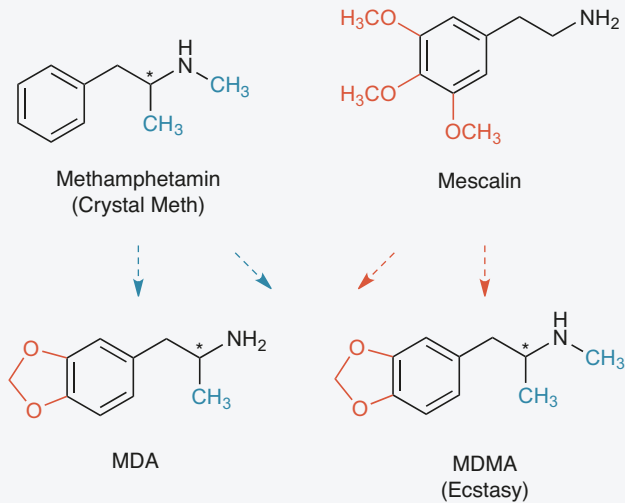
Methylphenidat (Ritalin[®], Medikinet[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid), wurde bereits 1944 bei Ciba-Geigy synthetisiert und 1954 auf den Markt gebracht. Es enthält die Amfetaminstruktur, wobei die primäre Amino- und die dazu α -ständige Methylgruppe in einen Piperidinring eingebaut sind. Der pK_S -Wert für den Piperidinstickstoff beträgt 8,8. Gegenüber Amfetamin liegt daher ein noch größerer Anteil in ungeladener Form vor, was die ZNS-Penetration erleichtert. Methylphenidat besitzt 2 Asymmetriezentren, sodass 4 Isomere möglich sind. Ph. Eur. beschreibt das *threo*-Racemat der *R,R*- und *S,S*-konfigurierten Enantiomere. Es ist 400-fach wirksamer als das *erythro*-Racemat. Wegen der Estergruppe wird Methylphenidat bereits im First-Pass-Metabolismus durch Esterasen zur inaktiven Säure hydrolysiert. Die Bioverfügbarkeit schwankt daher zwischen 10 und 50 %. Ritalinsäure ist gleichzeitig der Hauptmetabolit, der renal eliminiert wird. In geringem Umfang wird der Piperidinring hydroxyliert und weiter zum Lactam oxidiert. Die Halbwertszeit beträgt 3–4 h. Methylphenidat ist das Mittel der 1. Wahl bei ADHS.

Atomoxetin (Strattera[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid), liegt als das 9-fach stärker wirksame *R*-Enantiomer vor. Ursprünglich wurde es als Antidepressivum entwickelt, daher auch die enge Strukturverwandtschaft mit **Fluoxetin** (► Kap. 7.16.2). Die sekundäre Aminofunktion weist einen pK_S -Wert von 10,1 auf. Die alkoholische OH-Gruppe ist als Phenolether maskiert, wodurch keine weiteren polaren Gruppen vorliegen und die zentrale Wirksamkeit gewährleistet ist. Atomoxetin wird fast vollständig resorbiert, die Bioverfügbarkeit beträgt 63 %, bei langsamen Metabolisierern 94 %. Die Biotransformation erfolgt insbesondere durch CYP2D6. Neben dem gleichermaßen wirksamen 4-Hydroxymetaboliten entstehen das *N*-Demethylderivat sowie das Hydroxymethylderivat, das zur Carbonsäure weiter-

oxidiert wird. Diese Metaboliten werden als Glucuronide renal eliminiert. Die Halbwertszeit liegt bei 4–5 h, bei langsamen Metabolisierern bei bis zu 22 h. Atomoxetin ist schwächer wirksam als Methylphenidat und Mittel der 2. Wahl bei ADHS. Im Gegensatz zu den anderen Psychostimulanzien unterliegt Atomoxetin derzeit nicht den betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften.

Solriamfetol (Sunosi[®]) ist seit 2020 auf dem Markt. Es handelt sich um ein Carbatderivat mit einer primären Aminogruppe ($pK_S = 8,5$), das die Amfetaminstruktur enthält. Therapeutisch verwendet wird das *R*-Enantiomer. Solriamfetol ist ein dualer Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor und dient zur Behandlung von Patienten mit Narkolepsie oder obstruktiver Schlafapnoe, die unter exzessiver Tagesschläfrigkeit leiden. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 95 %. Solriamfetol wird nur minimal metabolisiert, 95 % werden unverändert im Urin ausgeschieden, weniger als 1 % als *N*-Acetylderivat. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit liegt bei 7,1 h.

Modafinil (Vigil[®]), Ph. Eur., wird als Racemat (• Abb. 7.31) eingesetzt. Synthetisch erhält man es durch Oxidation seiner Thioethervorstufe zum Sulfoxid, wobei am S-Atom ein Chiralitätszentrum entsteht. Dabei ist das freie Elektronenpaar der Substituent mit der niedrigsten Priorität. Das *R*-Enantiomer ist in USA als **Armodafinil** ebenfalls im Handel. Modafinil ist nicht basisch, die CH-Acidität ($pK_S = 14,9$) der aktiven Methylengruppe ist physiologisch ohne Bedeutung. Die Substanz wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Bei der Biotransformation wird hauptsächlich das Amid zur inaktiven Säure hydrolysiert, daneben erfolgt Oxidation zum Sulfon, Aromatenhydroxylierung sowie Glucuronidbildung. Die Ausscheidung erfolgt mit dem Urin. Die Halbwertszeit beträgt 12–15 h. Der Sulfonmetabolit besitzt eine lange Halbwertszeit von 40 h. Das *R*-konfigurierte Armodafinil soll zu höheren Plasmaspiegeln führen. Der genaue Wirkungsmechanismus von Modafinil ist nicht bekannt. Neben der Wiederaufnahmehemmung der Neurotransmitter werden auch zentrale α_1 -Rezeptoren stimuliert. Therapeutisch verwendet wird Modafinil bei Narkolepsie.



• Abb. 7.32 Designerdrogen

Designerdrogen

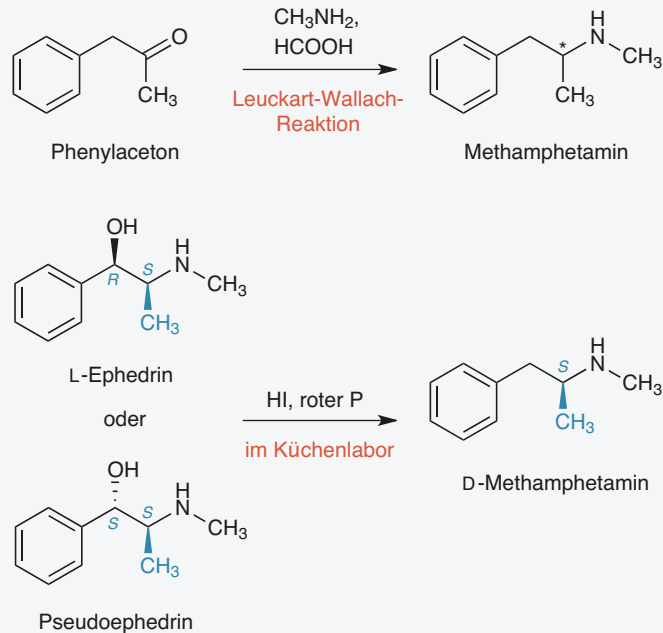
Unter den Designerdrogen stehen psychoaktive Phenylalkylamin-Derivate im Vordergrund, die durch chemische Modifikation von Amfetamin (**Speed**) und **Mescaline** entstanden sind. Wie diese zeigen sie einen zentral stimulierenden Effekt und damit ein entsprechendes Missbrauchspotenzial. Es werden immer wieder neue Strukturvarianten mit teilweise erweitertem Wirkprofil synthetisiert. Neben sympathomimetischen Wirkungen treten durch Freisetzung und Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin oder Dopamin auch serotonerge bzw. dopaminerge Wirkungen auf. Insgesamt ist der Drogenkonsum mit einem hohen Ausmaß an psychotischen Störungen und neurologischen Schäden verbunden. Die hier vorgestellten Substanzen (• Abb. 7.32) sind eigentlich keine echten Designerdrogen, da sie aus der Arzneistoffentwicklung stammen oder als Arzneistoffe im Handel waren. Konsumiert werden sie beispielsweise auf Rave- und Techno-Partys oder wie andere indirekte Sympathomimetika als Dopingmittel.

Synthetische Aspekte. **Methamphetamine** wurde industriell durch reduktive Aminierung von Phenylaceton hergestellt (• Abb. 7.33). Entsprechend ist Phenylaceton heute eine überwachte Chemikalie der Kategorie I nach dem Grundstoffüberwachungsgesetz. Als Reduktionsmittel fungiert Ameisensäure (Leuckart-Wallach-Reaktion). Auch eine katalytische Hydrierung ist geeignet. Das potentere S-(+)-Enantiomer, D-Methamphetamine, ist auch durch katalytische Hydrierung (H₂, Pd-C) von L-Ephedrin oder Pseudoephedrin zugänglich. Von diesem Weg wird in der Drogenszene zur illegalen Produk-

tion aus Fertigarzneimitteln Gebrauch gemacht. Aus nicht verschreibungspflichtigen Erkältungspräparaten isoliert man dazu Ephedrin oder Pseudoephedrin und reduziert diese mit rotem Phosphor und Iodwasserstoffsäure zu Methamphetamine – ein Verfahren, das nicht zuletzt durch Walter White, Chemielehrer und Protagonist der US-Serie „Breaking Bad“, einem breiteren Publikum offenbar wurde. Kochanleitungen zur Herstellung mit Küchenlabormitteln finden sich im Internet.

Methamphetamine wurde bereits in den 1920er Jahren in Japan vermarktet. Als Pervitin® kam es 1938 in Deutschland auf den Markt und wurde im Zweiten Weltkrieg wehrmedizinisch (Stuka-Pille, Panzerschokolade) eingesetzt, um die Müdigkeit der Soldaten zu unterdrücken. Heute ist es in der Drogenszene als **Crystal Meth** bekannt. Von Amfetamin unterscheidet es sich lediglich durch die N-Methylgruppe. Die zentrale Wirksamkeit ist deutlich stärker ausgeprägt.

MDMA ist das 3,4-Methylenedioxy-N-methylamfetamin, besser bekannt als **Ecstasy (XTC)**. Ein weiterer Szenename ist Adam (Eve ist das N-Ethylderivat). MDMA wurde bereits 1912 bei Merck synthetisiert und als Anorektikum patentiert, wegen Nebenwirkungen dann aufgegeben. Wegen seiner kommunikations- und kontaktfördernden Wirkung wurde MDMA in den 1980er Jahren in der Psychotherapie eingesetzt. Ende der 1960er Jahren war es in der Hippie-Bewegung populär und wird seit den 1990er Jahren auch in Deutschland missbräuchlich verwendet. Schon geringe Mengen der Droge können Gehirnzellen schädigen, insbesondere Neuronen im dopaminergen System. Die



• Abb. 7.33 Synthese von Methamphetamine

peripheren Nebenwirkungen sind teilweise lebensbedrohlich.

MDA ist das 3,4-Methylenedioxyamfetamin, das wie MDMA bei Merck auf der Suche nach vasokonstriktori-schen Substanzen hergestellt wurde. In den 1950er Jahren wurde es für den Einsatz als Antidepressivum und Tranquilizer geprüft. Durch eine Überstimulation des ZNS kam es zuweilen zu Panikattacken unter den Versuchspersonen. Dies verhinderte nicht die Verbreitung auf dem illegalen Drogenmarkt, wo MDA weithin als Liebespille bekannt wurde.

Mescalin ist ein Halluzinogen und ebenfalls mit vielen Designerdrogen strukturverwandt. Es kommt als Naturstoff im Peyotl-Kaktus (*Lophophora williamsii*) und anderen Kakteenarten vor. Der Kaktus wurde von den Indianern Nord- und Mittelamerikas für kultische Zeremonien benutzt. Seine psychotrope Wirkung wird durch Mescaline verursacht. In den 1970er Jahren wurde Mescaline als psychedelische Droge unter den Hippies verwendet. Heute wird es durch potentere synthetische Derivate ersetzt. Zum Teil ist die Wirkung mit der von LSD (Lysergsäurediethylamid) vergleichbar. Vor dem Wirkungseintritt können unangenehme Symptome wie Übelkeit und Erbrechen auftreten. Es kommt zu spektralen und akustischen Visionen mit Realitätsverlust und Glücksgefühlen. Mescaline ist ein partieller Agonist am Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor, zudem bindet es an den 5-HT_{2C}-Rezeptor.

Appetitzügler

Design und Entwicklung. Die Beobachtung, dass Psychostimulanzien mit struktureller Ähnlichkeit zu Amfetamin das Hungergefühl vermindern, führte zur Entwicklung der **Anorektika** (Appetitzügler, • Abb. 7.34). Die appetithemmende und zentral erregende Wirkung lassen sich aber nicht trennen. Aufgrund der raschen Toleranzentwicklung und des Abhängigkeitspotenzials sind Anorektika nur zur kurzzeitigen Behandlung einer Adipositas geeignet, ihr Einsatz ist umstritten. Einige Vertreter sind wegen vielfältiger Risiken und Nebenwirkungen wie pulmonaler Hypertonie oder Fibrose des Herzmuskels vom Markt genommen worden.

Wirkungsmechanismus. Die mit **Ephedrin** strukturverwandten Vertreter sind wegen der sekundären Alkoholgruppe weniger lipophil als Amfetamin und damit auch wenig zentral wirksam. Sie können aber aufgrund der fehlenden Phenolgruppen die Blut-Hirn-Schranke passieren. Neben der indirekten sympathomimetischen Wirkung treten auch geringe direkte Adrenozeptor-agonistische Effekte wie Blutdrucksteigerung und Schleimhautabschwellung auf. *N*-methylierte Vertreter wie Ephedrin wirken durch Angriff an β_2 -Adrenozeptoren zudem bronchialerweiternd.

Phenylpropanolamin (DL-Norephedrin, in Wick Day-Med[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid), ist das Racemat der 1R,2S- und der 1S,2R-Form. Als *N*-demethyliertes

Ephedrin liegt es ebenso in der *erythro*-Konfiguration vor. Der pK_S -Wert für die primäre Aminogruppe beträgt 9,4. Da gegenüber Ephedrin die Methylgruppe fehlt, ist es etwas weniger lipophil und damit weniger gut ZNS-gängig. Zudem entfallen β_2 -agonistische Effekte. Verwendet wird die Substanz als Antiadiposum zur unterstützenden Behandlung ernährungsbedingten Übergewichts und in Erkältungsmitteln.

Cathin (D-Norpseudoephedrin) ist ein Naturstoff aus der Kaudroge Kath, den Zweigspitzen und jungen Blättern des Kathstrauchs (*Catha edulis*). Es handelt sich um die 1*S*,2*S*-konfigurierte *threo*-Form. Die Substanz wurde als Antiadiposum-Tropfen X-112 wegen der missbräuchlichen Anwendung als Aufputzmittel vom Markt genommen. Nach Änderung des Namens von Norpseudoephedrin in Cathin wurde es wieder als Appetitzügler eingesetzt. Inzwischen ist es aber außer Handel.

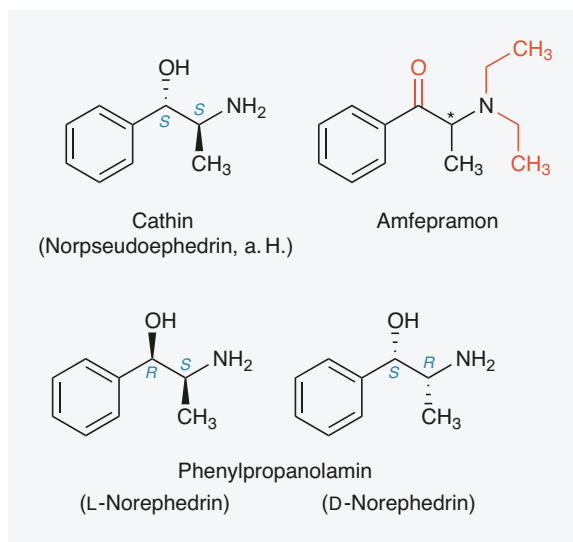
Amfepramon (Diethylpropion, Diethylcathinon, Regeon[®]) wird als Racemat eingesetzt. Es handelt sich um das *N,N*-Diethylderivat von Cathinon und ist wie Cathin in der Kath-Droge enthalten. Die sekundäre Alkoholgruppe ist in Cathinon zum Keton oxidiert. Als Hauptwege der Metabolisierung findet man neben der *N*-Desethylierung die Reduktion der Ketogruppe zum Alkohol, sodass verschiedene aktive Strukturen wie Cathin oder Phenylpropanolamin auftreten. Verwendet wird Amfepramon als Appetitzügler.

Erkältungsmittel

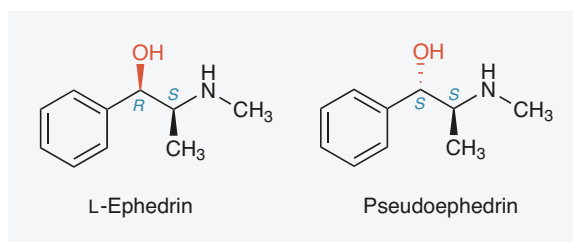
Design und Entwicklung. Ephedrin wurde erstmals 1885 aus dem Meerträubel (*Ephedra vulgaris*) isoliert. In den 1920er Jahren wurde das synthetische Racemat von Merck als Asthmamittel vermarktet.

Stereochemie. Phenylpropanolamine wie Ephedrin und Pseudoephedrin (Abb. 7.35) besitzen 2 Asymmetriezentren, sodass 4 Stereoisomere auftreten können. Die beiden Wirkstoffe unterscheiden sich in der Konfiguration an C-1 und sind Diastereomere (Kap. 1.4.1). Ephedrinderivate sind *erythro*-konfiguriert, Pseudoephedrinderivate dagegen *threo*-konfiguriert.

Ephedrin (in Wick MediNait[®]), Ph. Eur., ist das native L-Ephedrin mit 1*R*,2*S*-(-)-Konfiguration. Zudem beschreibt Ph. Eur. das Hemihydrat, das Hydrochlorid und das racemische Ephedrinhydrochlorid. Der pK_S -Wert für das sekundäre Amin beträgt 9,7. Ephedrin wird aus dem Gastrointestinaltrakt gut resorbiert. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei etwa 6h. Nach Biotransformation durch Aromatenhydroxylierung und Konjugation mit Glucuron- und Schwefelsäure erfolgt die Ausscheidung über die Nieren. Ephedrin ist Bestandteil in Erkältungsmitteln und ist auch als Injektionslösung zur Behandlung einer Hypotonie im Rahmen chirurgi-



• Abb. 7.34 Als Appetitzügler verwendete indirekte Sympathomimetika



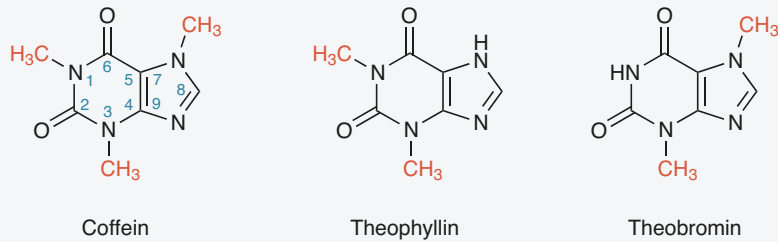
• Abb. 7.35 Naturstoffe Ephedrin und Pseudoephedrin

schier Eingriffe im Handel. Ephedrin kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden und ist zentral wirksam. Obwohl ein eher schwacher Suchtstoff, kann es, wie Pseudoephedrin auch, zu Medikamenten-Missbrauch und zu psychischer Abhängigkeit führen.

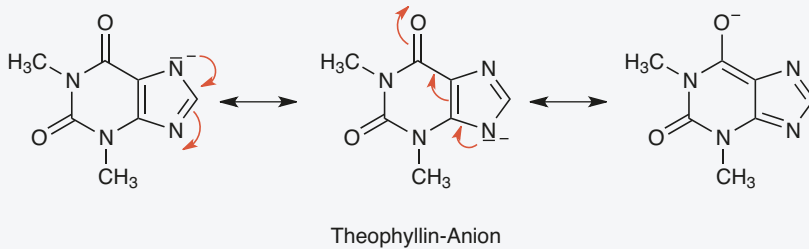
Pseudoephedrin (in Aspirin Complex[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid), ist 1*S*,2*S*-konfiguriert. Es kommt wie Ephedrin nativ in einigen *Ephedra*-Arten vor. Der pK_S -Wert beträgt 9,2. Pseudoephedrin wird fast vollständig resorbiert. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei etwa 6h. Neben *N*-Demethylierung zu Norpseudoephedrin wird die Substanz zu hohem Prozentsatz unverändert über die Nieren ausgeschieden. Pseudoephedrin ist neben Analgetika und H_1 -Antihistaminika in Erkältungsmitteln enthalten.

7.1.6 Methylxanthine

N-Methylxanthine (Abb. 7.36) sind keine Sympathomimetika, haben aber therapeutische Bedeutung als Psychostimulanzien und als Bronchospasmolytika. Von



• Abb. 7.36 Methylxanthine



• Abb. 7.37 Mesomeriestabilisiertes Theophyllin-Anion

daher ergeben sich Gemeinsamkeiten mit den indirekten und den β_2 -Sympathomimetika.

Entdeckung. Coffein wurde um 1820 von dem Apotheker Friedlieb Ferdinand Runge aus Kaffeebohnen isoliert. Wie Theophyllin und Theobromin wurde es erstmals 1895 von Emil Fischer synthetisiert, der alle Substanzen mit der gleichen Grundstruktur wie die Harnsäure (*purum uricum*) als **Purine** bezeichnete. Auf diesem Ringsystem basieren die Strukturen der *N*-Methylxanthine. Therapeutische Verwendung fand Coffein bald als Psychostimulans, Diuretikum sowie als Broncholytikum bei Asthma bronchiale.

Struktur und Eigenschaften. Xanthin ist die in 2- und 6-Position oxidierte Form des Purins. Dies wiederum ist ein anelliertes System aus einem Pyrimidin- und einem Imidazolring. Die beiden N-Atome im Pyrimidinring der Methylxanthine sind als Bestandteil zyklischer Säureamide nicht basisch. Lediglich der Iminostickstoff in Position 9 besitzt extrem schwach basische Eigenschaften. Die jeweiligen pK_S -Werte betragen für Coffein 0,6, für Theophyllin 0,3 und für Theobromin 0,1. N-7 ist dagegen nicht basisch, da sich das freie Elektronenpaar über den Imidazolring und die 6-Ketogruppe delocalisieren lässt. Theobromin und insbesondere Theophyllin verfügen zudem über NH-acide Strukturelemente. Bei Theobromin ist es das von 2 Ketogruppen flankierte Pyri-

midin-NH in Position 1 ($pK_S = 10,1$), bei Theophyllin das Imidazol-NH in Position 7 ($pK_S = 8,8$), das über die 6-Ketogruppe mesomeriestabilisiert wird (•Abb. 7.37).

Die Grundstruktur Xanthin selbst ist in Wasser unlöslich (1:15000). Interessanterweise erhöht sich die Löslichkeit durch *N*-Methylierung. Coffein (1:80) ist wenig löslich, Theophyllin (1:150) schwer löslich und Theobromin (1:3000) sehr schwer löslich. Durch die vollständige Methylierung kann sich Coffein nicht über H-Brücken mit weiteren Coffeinmolekülen zu Molekül-assoziaten zusammenlagern und ist als Monomer besser löslich. In Theophyllin und Theobromin fungieren die NH-Gruppen hingegen als H-Brücken-Donor zu den Ketogruppen eines weiteren Methylxanthinmoleküls (•Abb. 7.38), wodurch diese zu Dimeren oder größeren Assoziaten aggregieren. Die Abnahme der Löslichkeit spiegelt sich in einer Zunahme der Schmelzpunkte wider (►Kap. 2.3.1).

Wirkungsmechanismus. Methylxanthine wirken im Wesentlichen über 2 Mechanismen.

1. Kompetitiver **Antagonismus an Adenosin-Rezeptoren** löst durch Blockade der A_{2A} -Rezeptoren die psychostimulierenden Effekte aus, die gesteigerte Diurese und Herzklopfen werden vorwiegend durch Blockade der A_1 -Rezeptoren vermittelt.
2. Nichtselektive, kompetitive **Hemmung der Phosphodiesterasen (PDE)**, wodurch die Hydrolyse von

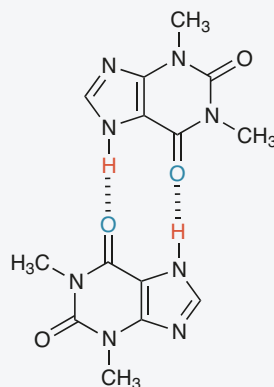
cAMP vermindert und dessen Konzentration erhöht wird, führt zur Erschlaffung der glatten Muskulatur der Atemwege und zur Erweiterung der Bronchien.

Von den 3 Methylxanthinen hat Coffein die stärkste zentral erregende Wirkung, Theophyllin wirkt dagegen stärker bronchialerweiternd und diuretisch sowie stärker auf das Herz, an dem es die Frequenz und Kontraktionskraft erhöht. Theobromin ist insgesamt schwächer wirksam.

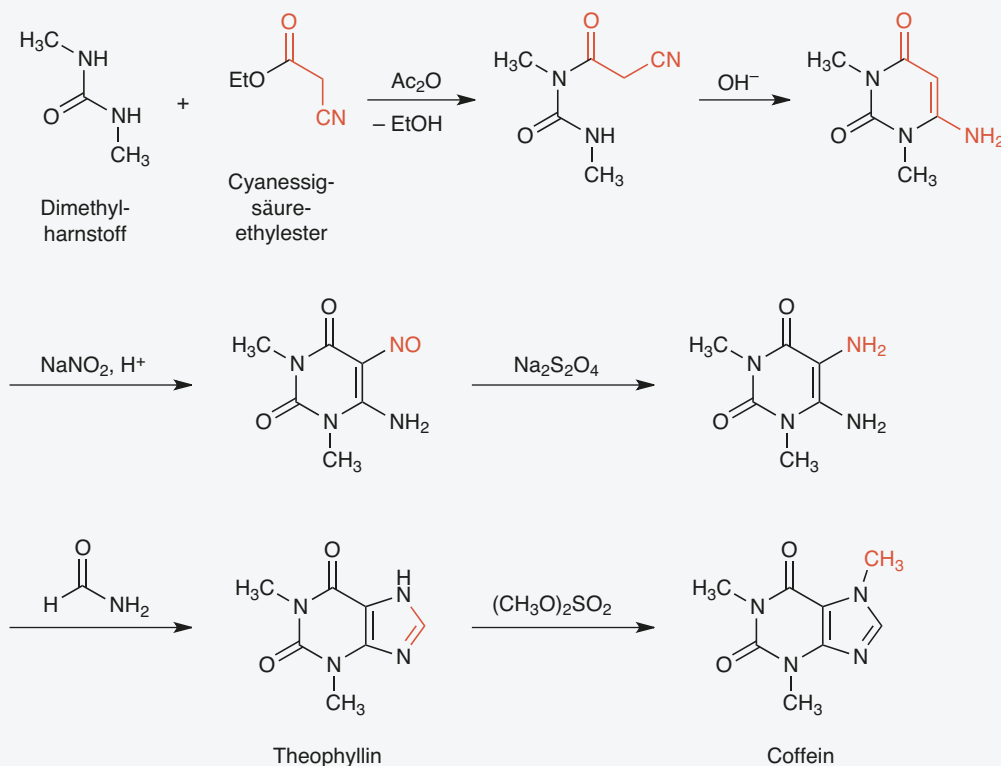
Synthetische Aspekte. Die Xanthinderivate werden nach Traube synthetisiert (Abb. 7.39), indem zunächst der Pyrimidin- und dann der Imidazolring aufgebaut wird. Dimethylharnstoff wird mit Cyanessigsäureethylester in Gegenwart von Acetanhydrid zum Cyanacetylharnstoffderivat acyliert. Im alkalischen Milieu erfolgt der Ringschluss zum Pyrimidin. Nach Nitrosierung mit Nitrit im sauren Milieu wird die Nitroso-Gruppe mit Natriumdithionit zur Aminogruppe reduziert. Das so erhaltene Diaminopyrimidinderivat wird schließlich mit Formamid zum **Theophyllin** cyclisiert. Die letzten 3 Schritte lassen sich in Formamid ohne Isolierung der Zwischenprodukte im Eintopf-Verfahren durchführen.

Zur Synthese von **Coffein** muss anschließend mit Dimethylsulfat methyliert werden.

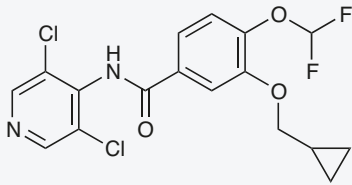
Biotransformation. Methylxanthine werden in der Leber teilweise demethyliert und bis zu den Harnsäurederivaten oxidiert. Der Hauptmetabolisierungsweg führt bei Coffein zu 1-Methylxanthin und zur 1-Methylharn-



• Abb. 7.38 Intermolekulare H-Brücken zwischen Theophyllin-Molekülen



• Abb. 7.39 Synthese von Theophyllin und Coffein nach Traube



• **Abb. 7.40** Roflumilast, ein Phosphodiesterase-4-Hemmer zur Therapie der COPD (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung)

säure, bei Theophyllin zur 1-Methyl- und 1,3-Dimethylharnsäure und bei Theobromin zum 3- und 7-Methylxanthin. Die Methylxanthine werden nicht zur Harnsäure selbst abgebaut. Bei Gicht sind sie daher nicht kontraindiziert.

Coffein, Ph. Eur., wird auch als Monohydrat beschrieben. Coffein ist bis zu 2 % in Kaffeebohnen, bis zu 3,5 % im schwarzen Tee, bis zu 3,5 % in Colanüssen und bis zu 8 % in Guaranafrüchten enthalten. Coffein wird rasch resorbiert, die Halbwertszeit beträgt 5–8 h. Verwendet wird es in zahlreichen Kombinationspräparaten mit Analgetika und Codein. Coffein ist auch als Infusionslösung zur Behandlung der Apnoe bei Neugeborenen im Handel (Peyona®).

Theophyllin (Bronchoretard®), Ph. Eur., wird auch als Monohydrat beschrieben. Bei oraler Gabe wird es fast vollständig resorbiert. Die Halbwertszeit beträgt 6–12 h. Der Stellenwert von Theophyllin in der Asthmatherapie nimmt allerdings weiter ab.

Theophyllin-Ethylendiamin (Aminophyllin, Aminophyllin®), Ph. Eur., wird zudem als Hydrat und Monohydrat beschrieben. Es handelt sich um das Salz aus 2 Molekülen Theophyllin und einem Molekül der zweiwertigen Base Ethylendiamin (pK_S -Werte = 7,0 und 11,1), das zur Verbesserung der Wasserlöslichkeit dient. Eingesetzt wird es bei Asthma bronchiale.

Theobromin ist bis zu 3 % in Kakaobohnen enthalten (*theos* = Gott, *broma* = Speise). Theobromin ist schwächer wirksam als die anderen Methylxanthine und praktisch zentral unwirksam. Die Verwendung als Arzneistoff ist obsolet. Die Toxizität von Schokolade bei Hunden und Katzen ist auf die veränderte CYP-Aktivität und damit verbundene Biotransformation von Theobromin zurückzuführen. Die Eliminationshalbwertszeit beim Hund verlängert sich auf 17 h.

Phosphodiesterase-4-Hemmer

Während Xanthine unspezifische Phosphodiesterasehemmer sind, steht mit Roflumilast ein selektiver Phosphodiesterase-4-Hemmer (PDE4) zur Verfügung. Er

dient zur Therapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD).

Design und Entwicklung. Roflumilast (• Abb. 7.40) wurde 1993 in einem umfassenden Screening-Programm aus einer Reihe von Benzamiden als potenter und selektiver PDE4-Inhibitor identifiziert. Grundlage zur Strukturfindung waren Struktur-Wirkungs-Studien für das zuvor bei Schering entwickelte Rolipram, das wegen unerwünschter Wirkungen nicht zur Marktreife gelangte. Eine Dialkoxyphenylgruppe und ein H-Brückenakzeptor, im Falle von Rolipram die Carbonylgruppe eines Lactams, galten als Mindestanforderung für eine effiziente PDE4-Bindung.

Struktur und Eigenschaften. Bedingt durch die *ortho*-Flankierung von 2 Cl-Atomen des Pyridinrings ist die NH-Acidität der Amidgruppe ($pK_S = 8,7$) deutlich erhöht. Roflumilast enthält das Dialkoxyphenyl-Strukturelement selektiver PDE4-Inhibitoren (► Kap. 11.3.2). Die Ether-O-Atome bilden in der Bindetasche H-Brücken zu einem Glutamin, der Cyclopropylring trägt zu hydrophoben Wechselwirkungen bei. Der Pyridinring bildet eine H-Brückenbindung mit einem H_2O -Molekül, das an Mg^{2+} koordiniert ist und sich am Ende der Bindetasche befindet.

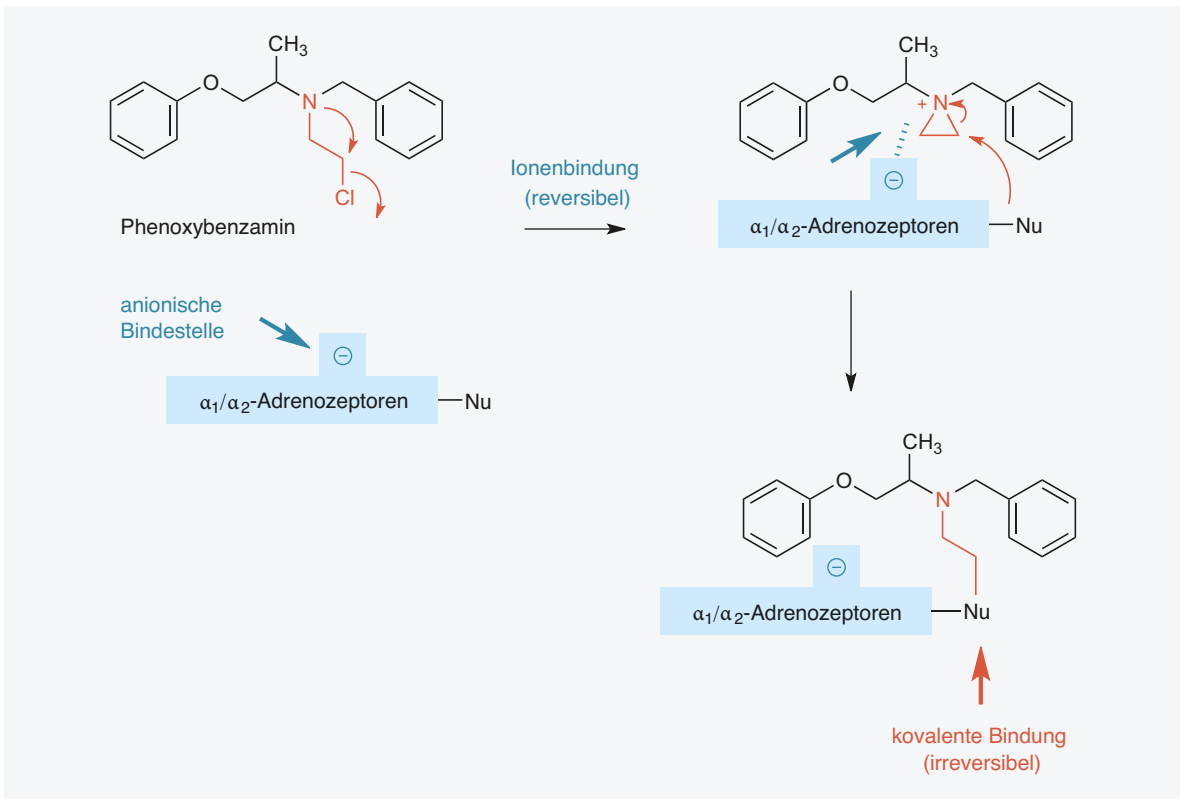
Wirkungsmechanismus. Phosphodiesterasen hydrolysieren zyklische Nukleotide zu den entsprechenden 5'-Monophosphaten. PDE4 ist ein für cAMP spezifisches Isoenzym, das bevorzugt in Immun- und Entzündungszellen sowie in der glatten Muskulatur der Atemwege vorliegt. Intrazellulär erhöhtes cAMP hemmt die Freisetzung verschiedener Entzündungsmediatoren wie TNF- α (► Kap. 11.3.2).

Biotransformation. Als Hauptmetabolit entsteht durch CYP1A2 und CYP3A4 das aktive Roflumilast-N-Oxid.

Roflumilast (Daxas®), Ph. Eur., besitzt eine orale Bioverfügbarkeit von 80 %. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 17 h, die des aktiven N-Oxids 30 h. Die Elimination erfolgt zu 20 % in den Fäzes und zu 70 % im Urin.

7.1.7 α -Sympatholytika

Sympatholytika (Adrenozeptor-Antagonisten, Adrenozeptorblocker) sind Arzneistoffe, die adrenerge Rezeptoren blockieren. Sie besitzen eine hohe Affinität zu den Adrenozeptoren und schwächen die Wirkung von Norepinephrin und Epinephrin ab oder heben sie auf. Wie bei den Sympathomimetika kann man nach Angriff an α - und β -Adrenozeptoren unterteilen. Bei den α -Sympatholytika unterscheidet man



• **Abb. 7.41** Alkylierung der α_1 - und α_2 -Adrenozeptoren durch Phenoxybenzamin. Nu: nukleophile Aminosäure, z. B. Lysin

- alkylierende α -Sympatholytika,
- selektive α_1 -Sympatholytika,
- selektive α_2 -Sympatholytika.

Praktisch ohne Bedeutung sind nichtselektive, nichtalkylierende α -Sympatholytika, da sich die erzielten physiologischen Effekte häufig aufheben.

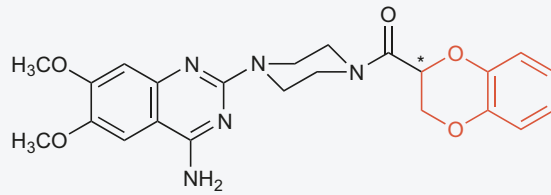
Alkylierende α -Sympatholytika

Design und Entwicklung. Für **Dibenamin**, ein bereits 1934 patentiertes *N,N*-Dibenzylderivat von β -Chlorethylamin, konnte man mehr als ein Jahrzehnt später adrenerge Eigenschaften ermitteln. Es wurde dann bald durch das oral wirksame **Phenoxybenzamin** (• Abb. 7.41) ersetzt. Das alkylierende β -Chlorethylamin-Strukturelement ist in Zytostatika vom *N*-Lost-Typ enthalten, deren Wirkung zu dieser Zeit bekannt war (► Kap. 13.1.1). Im Gegensatz zu den Zytostatika ist Phenoxybenzamin kein bifunktionales, sondern ein monofunktionales Alkylans.

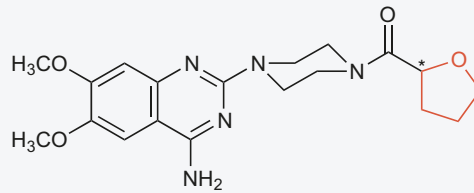
Wirkungsmechanismus. Bei physiologischem pH-Wert liegt Phenoxybenzamin als freie Base im Gleichgewicht mit der protonierten Form vor. Diese ist nicht wirksam, da das freie Elektronenpaar am Stickstoff für den Alky-

lierungsmechanismus essenziell ist. Mit einem pK_S -Wert von 6,0 ist der Anteil der nicht protonierten Aminogruppe von Phenoxybenzamin genügend hoch. Durch intramolekularen, nucleophilen Angriff des N-Atoms am elektrophilen β -C-Atom entsteht unter Austritt von Chlorid ein reaktives Aziridinium-Ion, das durch ionische Interaktion kompetitiv an einer anionischen Bindestelle des Rezeptors bindet. Durch Angriff einer nukleophilen Aminosäure (Nu, • Abb. 7.41) des Rezeptors, wie beispielsweise Lysin, am elektrophilen Aziridinium-Ion entsteht in der Folge eine **kovalente Bindung**, sodass der Rezeptor **irreversibel** blockiert wird. Die Wirkung hält einige Tage an und kann erst durch De-novo-Synthese des Rezeptorproteins aufgehoben werden.

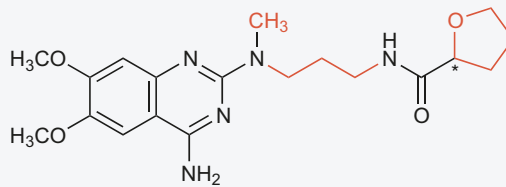
Phenoxybenzamin (Dibenzyran[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid), wird als Racemat beim Phäochromozytom eingesetzt, um bei diesem Catecholamin-produzierenden Tumor des Nebennierenmarks Blutdruckkrisen zu verhindern. Zudem ist es indiziert zur kurzzeitigen Behandlung neurogener Blasenentleerungsstörungen. Phenoxybenzamin ist ein nichtselektiver Antagonist an α_1 - und α_2 -Rezeptoren. Aufgrund der fehlenden Selektivität werden auch andere Rezeptoren, die Wirkungen



Doxazosin



Terazosin



Alfuzosin

• **Abb. 7.42** Chinazolin- α_1 -Antagonisten

von Neurotransmittern wie Acetylcholin, Serotonin oder Histamin vermitteln, durch das Phenoxybenzamin-Aziridinium-Intermediat alkyliert. Phenoxybenzamin wird oral appliziert und zu etwa 30 % resorbiert. Hauptmetabolit im Urin ist das im Phenoxyring 4-hydroxylierte und am N-Atom dechloroethylierte Abbauprodukt.

Selektive α_1 -Sympatholytika

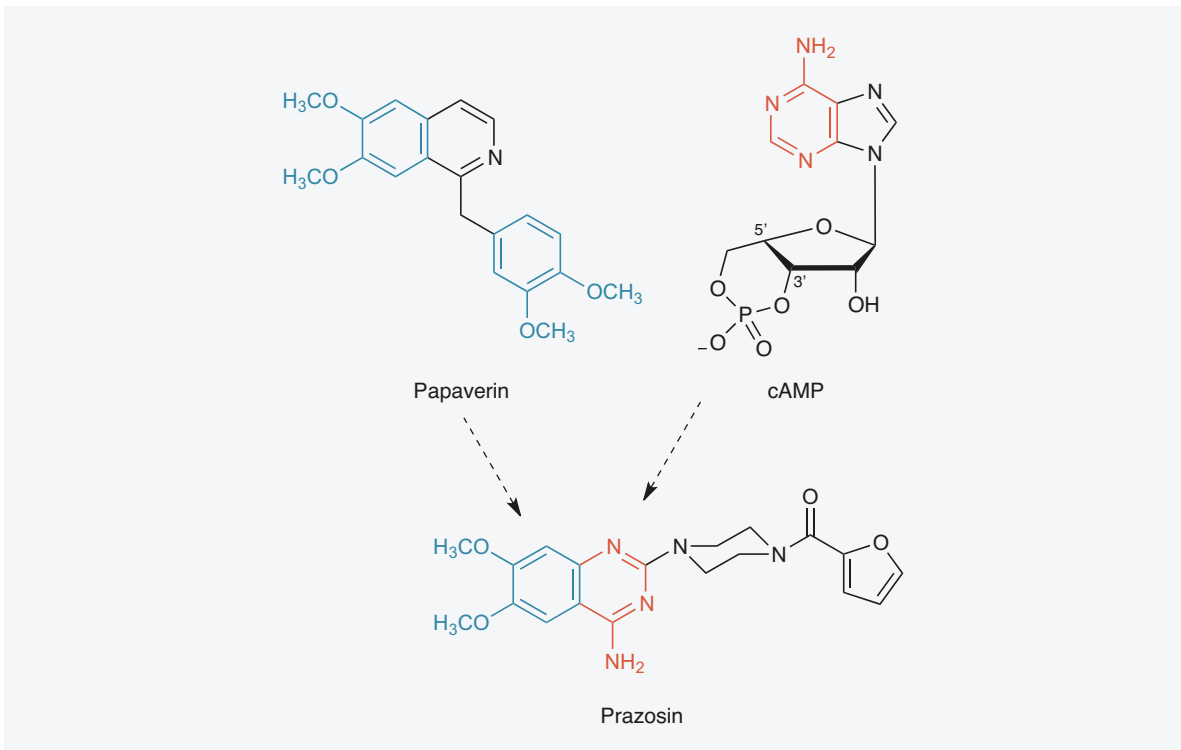
Bei den selektiven α_1 -Sympatholytika kann man Chinazolin- α_1 -Antagonisten (• Abb. 7.42), Catecholaminanaloge und Phenylpiperazin- α_1 -Antagonisten (• Abb. 7.47) unterscheiden. Verwendet werden sie zur Senkung des Blutdrucks bei **Hypertonie** sowie bei **benigner Prostatahyperplasie**.

Chinazolin- α_1 -Antagonisten

Design und Entwicklung. Wegen der nichtselektiven Blockade der α -Rezeptoren bei älteren Vertretern kam es zu Nebenwirkungen wie Tachykardie und orthostatischen Beschwerden. Ein Programm zur Entwicklung peripher wirkender Antihypertensiva in den 1960er Jahren von Hans Hess bei Pfizer führte zur Entdeckung von **Prazosin** (Minipress®). In diesem Molekül hat man

die 4-Aminopyrimidin-Teilstruktur des vasodilatierenden cAMP und das Dimethoxyphenyl-Strukturelement von **Papaverin**, das die Phosphodiesterase und damit den Abbau von cAMP hemmt, zum 6,7-Dimethoxy-4-aminochinazolin kombiniert (• Abb. 7.43). Prazosin erwies sich als potentes Antihypertensivum und zeigte als selektiver α_1 -Blocker nicht die ungünstigen Nebenwirkungen der nichtselektiven Vorgänger. Wegen der geringen Halbwertszeit von 2–4 h hat man es heute durch Strukturanaloga ersetzt. Der Wirkstoff erwies sich zudem später auch als wirksam in der Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH). Somit ist es der Prototyp einer Klasse von Strukturanaloga, die für diese Indikation entwickelt wurden und seit Mitte der 1990er Jahre vermarktet werden.

Wirkungsmechanismus. α_1 -Sympatholytika führen aufgrund ihrer Selektivität nicht zur Blockade von präsynaptischen α_2 -Adrenozeptoren. Infolgedessen bleibt die wichtige Autostimulation präsynaptischer α_2 -Rezeptoren durch den Transmitter Norepinephrin bestehen, wodurch dieser seine Bildung und Freisetzung im Sinne einer negativen Rückkopplung selbst drosselt. α_1 -Sympatholytika binden an α_1 -Adrenozeptoren und



• Abb. 7.43 Design und Entwicklung von Prazosin

blockieren als Antagonisten die α_1 -vermittelte Kontraktion der glatten Muskulatur des Gefäßsystems. Dadurch senken sie den Blutdruck und erweitern die Gefäße. Therapeutisch lassen sie sich dementsprechend als **Antihypertonika** verwenden. Aufgrund des kardiovaskulären und Schlaganfall-Risikos sind sie aber nicht mehr Mittel der 1. Wahl.

Zudem sind α_1 -Antagonisten bei Männern zur Behandlung der Symptome einer **benignen Prostatohyperplasie (BPH)** indiziert, da der Tonus der glatten Muskulatur von Blasenhalsh, Harnröhre und der Prostata über α_1 -Adrenozeptoren stimuliert wird. Eine Blockade der α_1 -Rezeptoren bewirkt dort eine Entspannung der glatten Muskulatur und vermindert so den Blasenauflasswiderstand. Der Harnfluss wird erleichtert und die Restharnmenge sinkt. **Alfuzosin, Tamsulosin und Silodosin** werden ausschließlich bei BPH eingesetzt. Sie zeigen eine Prävalenz für den in der Prostata und Harnröhre dominierenden α_{1A} -Rezeptorsubtyp und sollen weniger blutdrucksenkend wirken. Allerdings ist nicht klar, ob das Fehlen der Kreislaufwirkungen auf dieser Selektivität beruht.

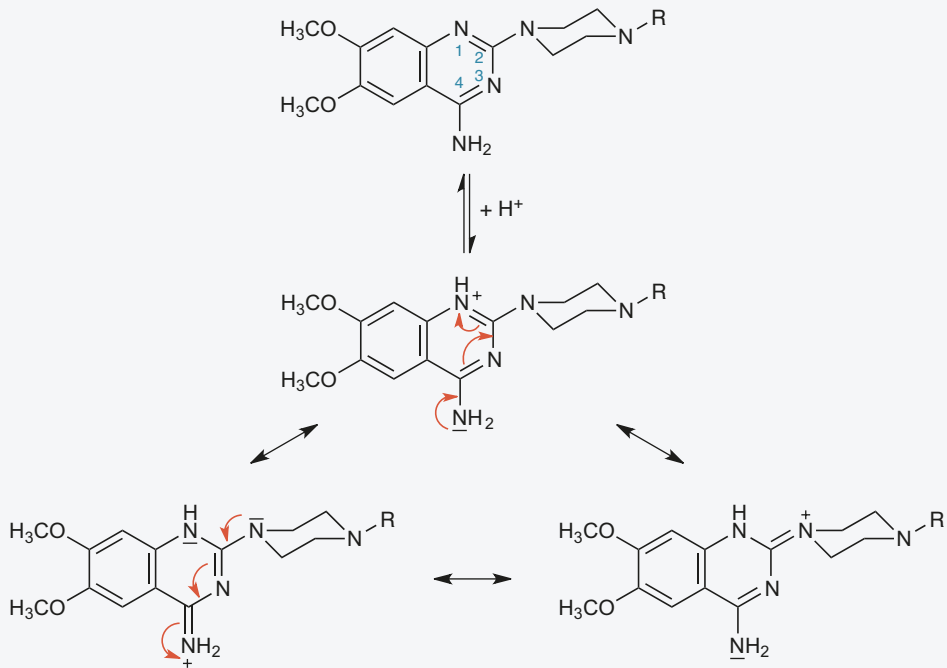
Struktur und Eigenschaften. Chinazolin ist ein Heteroaromat, der im Vergleich zu Chinolin ein zusätzliches N-Atom anstelle des C-3-Atoms aufweist. Die Basizität ist im anellierten Chinazolinsystem ($pK_S = 3,4$) im Ver-

gleich zum monozyklischen Pyrimidin ($pK_S = 1,3$) deutlich erhöht. Eine weitere Erhöhung um mehr als 3 Zehnerpotenzen bewirkt das Einführen einer 4-Aminogruppe, wie es bei den Chinazolin- α_1 -Antagonisten ($pK_S = 6,5-8,1$) der Fall ist. Erklären lässt sich dieser Befund über die mesomeriestabilisierten Formen der konjugierten Kationsäure. Die Protonierung erfolgt an N-1 des Chinazolinrings, dessen Ladung über die 4-Aminogruppe und – je nach Natur des basischen Substituenten an C-2 – auch über den 2-Aminostickstoff verteilt werden kann (• Abb. 7.44).

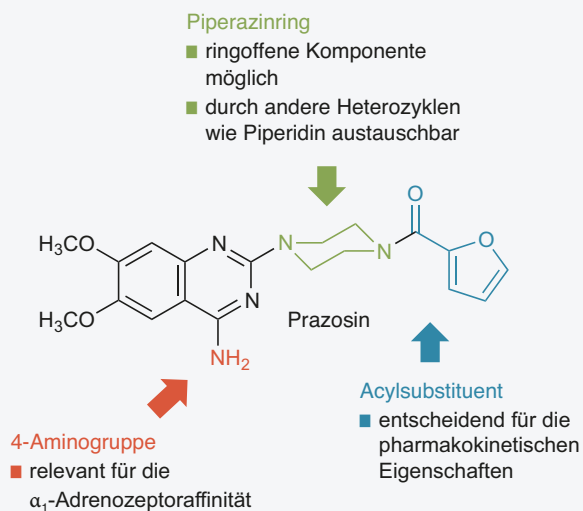
Die derzeit therapeutisch eingesetzten Chinazolin-derivate weisen α -ständig zur Amidcarbonylfunktion ein Asymmetriezentrum auf. Da dieses außerhalb des Pharmakophors liegt, beeinflusst es die Aktivität an den α_1 -Adrenozeptoren der Prostata nicht wesentlich.

Struktur-Wirkungs-Beziehungen. Chinazolin- α_1 -Antagonisten sind aus 3 Strukturelementen aufgebaut, einem Chinazolinring, i.d.R. einem Piperazinring sowie einem Acylsubstituenten (• Abb. 7.45).

- Die **4-Aminogruppe** ist sehr wichtig für die α_1 -Adrenozeptoraffinität.
- Der **Piperazinring** kann ohne Verlust der Rezeptoraffinität durch andere Heterozyklen wie z. B. Piperidin oder eine ringoffene Komponente ausgetauscht werden.



● Abb. 7.44 Mesomeriestabilisiertes 4-Aminochinazolinium-Ion



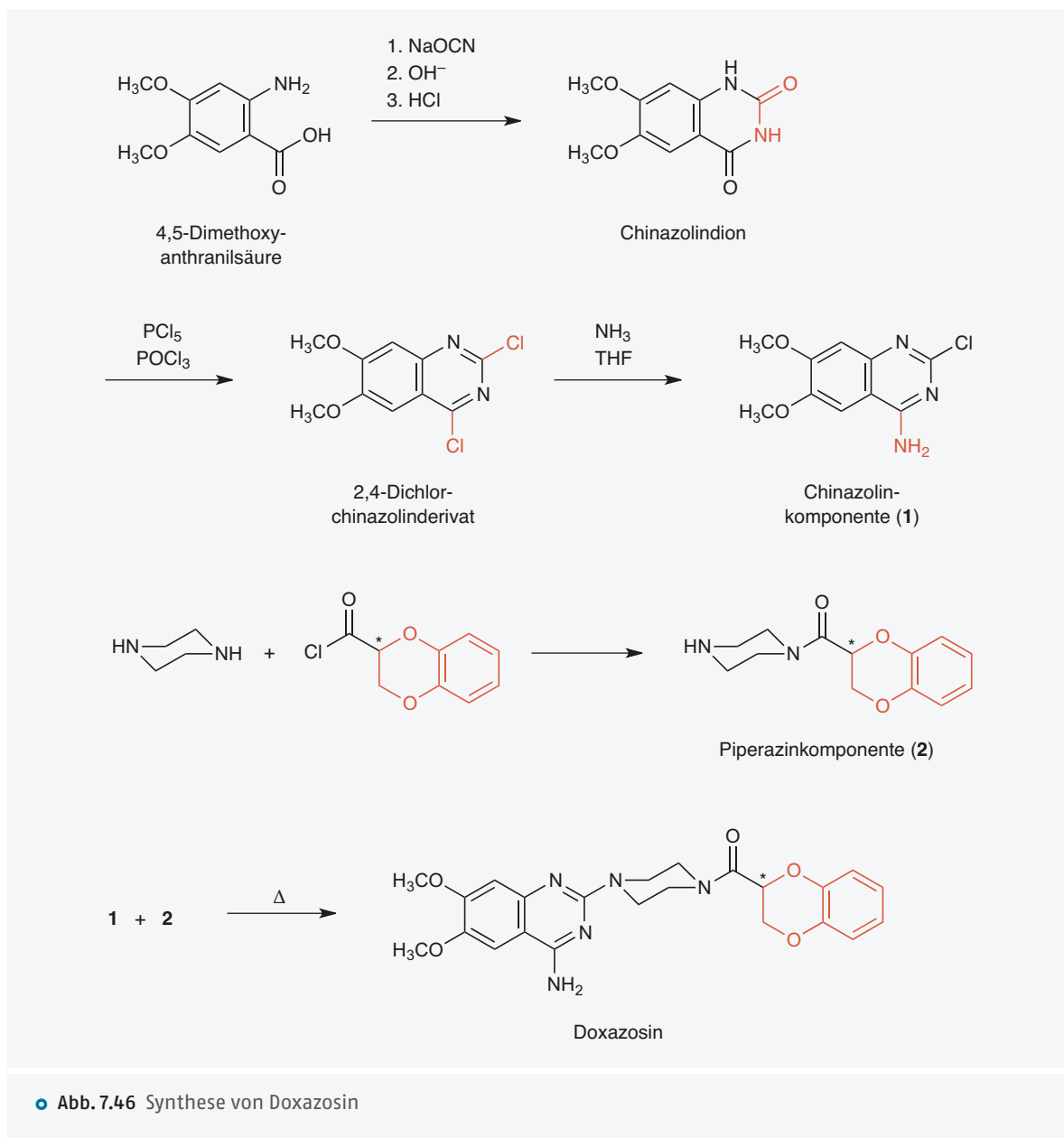
● Abb. 7.45 Prazosin als Prototyp und Struktur-Wirkungs-Beziehungen

- Die **Natur des Acylsubstituenten** hat einen entscheidenden Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften. Darin liegt auch der Hauptunterschied zwischen den einzelnen Vertretern.

Biotransformation. Hauptmetaboliten sind die an den 6- und 7-Methoxygruppen demethylierten und im Piperaza-

zinring oder am Aminosubstituenten oxidativ desalkylierten Produkte. Daneben wird die Amidgruppe hydrolysiert und die primäre Aminogruppe *N*-glucuronidiert.

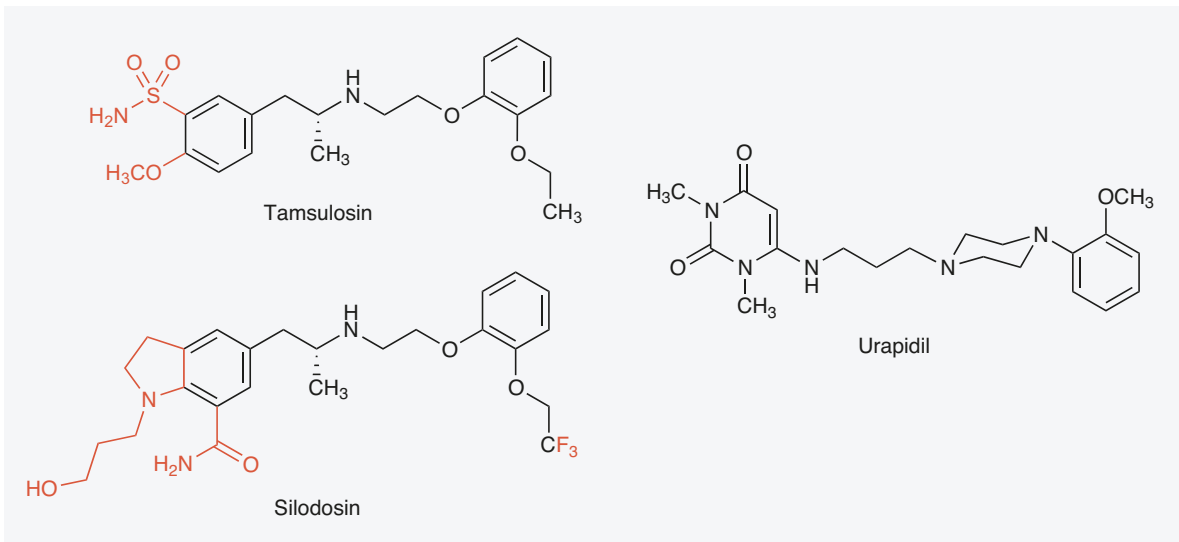
Synthetische Aspekte. Zum Aufbau des Chinazolin-Grundgerüsts (● Abb. 7.46) wird 4,5-Dimethoxyanthranilsäure mit Natriumcyanat unter Ringschluss zum ent-



sprechenden Chinazolindion kondensiert. Dies wird mit Phosphorpentachlorid und Phosphoroxychlorid zum 2,4-Dichlorchinazolin umgesetzt. Die nukleophile Substitution mit Ammoniak führt selektiv zum 4-Amino-2-chlorchinazolinderivat. Mit einem entsprechenden acylierten Piperazinderivat erhält man in einer nukleophilen Substitution das gewünschte Endprodukt. Im Falle von **Doxazosin** wird zur Synthese der Acylierungskomponente Piperazin mit 1,4-Benzodioxancarbonsäurechlorid zum Monoamid acyliert, das anschließend mit der Chinazolinkomponente zu Doxazosin umgesetzt wird.

Doxazosin (Cardular[®], Doxagamma[®]), Ph. Eur. (Mesilat), wird als Racemat beschrieben. Gegenüber den anderen Vertretern liegt am Acylsubstituenten ein Benzodioxanring vor. Der pK_S-Wert wird mit 6,9 angegeben. Die Bioverfügbarkeit beträgt 65%. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei 15–22 h.

Terazosin (Heitrin[®], Terablock[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid-Dihydrat), ist gegenüber Prazosin im Furanring vollständig hydriert, was die Plasmahalbwertszeit von 2–4 h auf 9–12 h verlängert und so die einmal tägliche Gabe ermöglicht. Ursprünglich wollte man mit dem Austausch des Furan- gegen den Tetrahydrofuranring die Wasserlöslichkeit verbessern. Der pK_S-Wert beträgt 7,1.



• Abb. 7.47 Catecholaminanaloge und Phenylpiperazin- α_1 -Antagonisten

Alfuzosin (UroXatral[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid), besitzt als C-2-Substituent eine ringoffene Aminkomponente und ist mit einem pK_S -Wert von 8,1 stärker basisch als die Piperazin-substituierten Vertreter. Alfuzosin weist eine höhere Selektivität für den α_{1A} -Adrenozeptor-Subtyp der Prostata auf und wird ausschließlich bei BPH eingesetzt. Wegen der Plasmahalbwertszeit von nur 4–6 h werden Retardtabletten verwendet.

Catecholaminanaloge und Phenylpiperazin- α_1 -Antagonisten

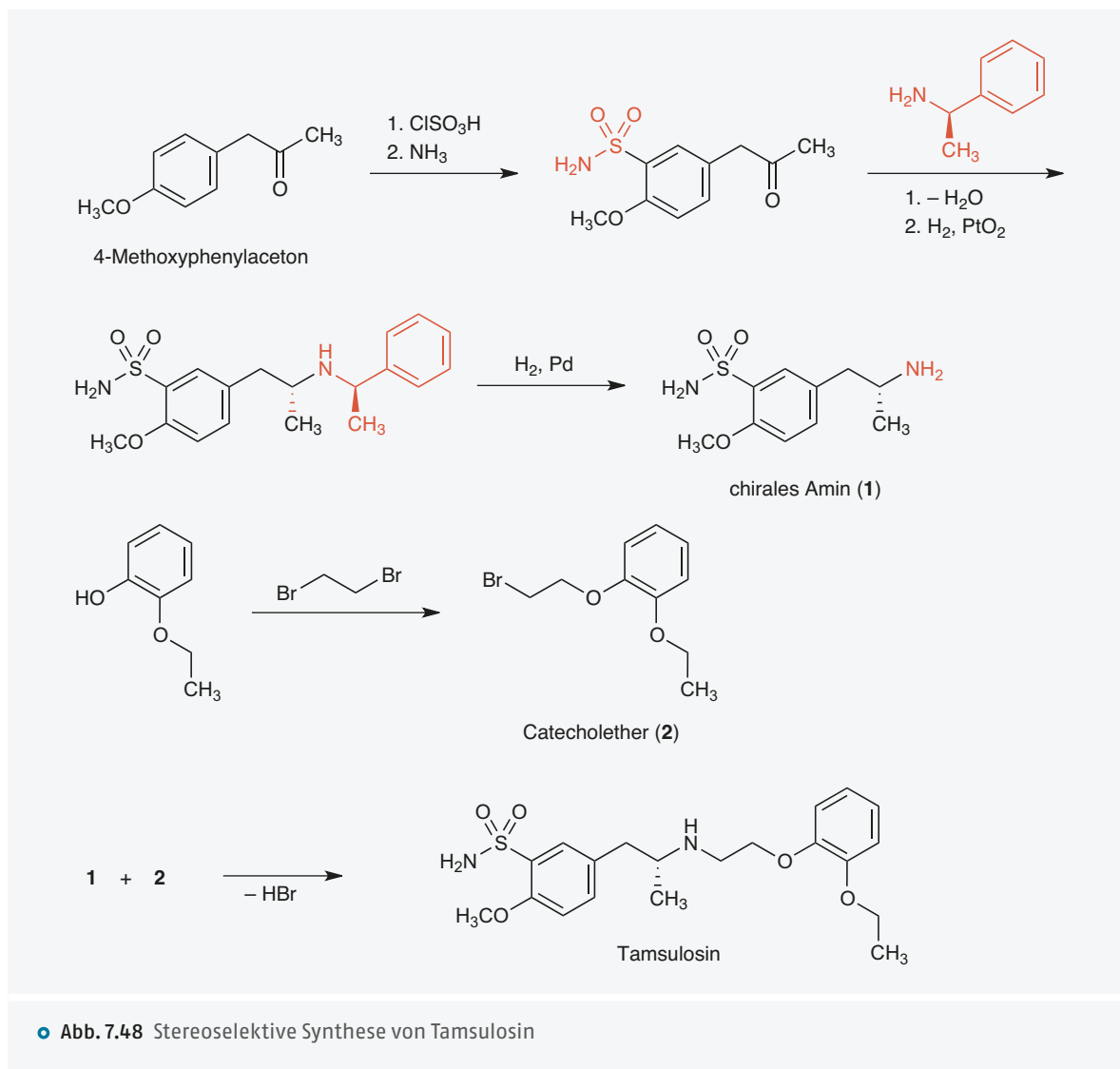
Diese Gruppe besteht aus heterogenen Strukturen (• Abb. 7.47). Während Urapidil ausschließlich als Antihypertonikum eingesetzt wird, dienen Tamsulosin und Silodosin ausschließlich zur Therapie der BPH.

Design und Entwicklung. Tamsulosin wurde in Japan als α_1 -Antagonist ausgehend von der Struktur des physiologischen α_1 -Agonisten Norepinephrin entwickelt. Aus vielen Derivaten gelangte mit Tamsulosin 1996 ein Vertreter zur Marktreife, der die Phenylethylamin-Grundstruktur enthält und sich strukturell von der Gruppe der Chinazolinderivate deutlich unterscheidet. Tamsulosin war der erste Vertreter der Subtyp-selektiven α_{1A} -Blocker.

Wirkungsmechanismus. Die Vertreter dieser Gruppe zeigen eine Präferenz für den α_{1A} -Rezeptor, der mehr als 70 % der α_1 -Rezeptoren in der Prostata repräsentiert. An die vor allem im kardiovaskulären System vorliegenden α_{1B} -Rezeptoren binden sie hingegen wesentlich schlechter. Durch die selektive Blockade der α_{1A} -Rezeptoren im Prostatagewebe sind orthostatische Dysregulationen deutlich geringer ausgeprägt.

Synthetische Aspekte. Als Schlüsselintermediat zur stereoselektiven Synthese von Tamsulosin dient ein chirales Amin (• Abb. 7.48). Um das Sulfonylchlorid zu erhalten, wird nach einem Standardverfahren der pharmazeutischen Industrie 4-Methoxyphenylaceton mit 2 Äquivalenten Chlorsulfonsäure umgesetzt und danach mit Ammoniak in das entsprechende Sulfonamid überführt. Die Carbonylseitenkette wird mit (*R*)- α -Methylbenzylamin unter Katalyse von PtO_2 unter Normaldruck bei 50 °C stereoselektiv reaktiv aminiert. Anschließend wird die Chiralität-induzierende Komponente durch Hydrierung über Pd-C wieder entfernt, wobei unter Abspaltung von Ethylbenzen das chirale Synthon entsteht. Dessen Reaktion mit der entsprechenden Catecholether-Komponente, die man durch Alkylierung von 2-Ethoxyphenol mit 1,2-Dibromethan erhält, führt unter Dehydrohalogenierung zu Tamsulosin. Für die Synthese sind zahlreiche Varianten möglich.

Tamsulosin (Alna[®] Ocas[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid), besitzt als *R*-Enantiomer die gleiche Konfiguration wie die physiologischen Neurotransmitter. Die 3-OH-Gruppe der Catecholstruktur ist durch eine Sulfonamidgruppe ($pK_S = 10,2$) ersetzt, die 4-OH-Gruppe liegt methyliert vor. Der pK_S -Wert für die sekundäre Aminogruppe wird mit 8,4 angegeben. Ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme liegt die Bioverfügbarkeit bei bis zu 90 %, ansonsten reduziert sie sich auf 50 %. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 5–7 h. Tamsulosin wird durch CYP3A4 und CYP2D6 zu Phenolmetaboliten *O*-demethyliert und *O*-desethyliert, die anschließend zu Glucuroniden oder Sulfaten konjugiert und renal ausgeschieden werden. Es ist das Mittel der 1. Wahl zur



• Abb. 7.48 Stereoselektive Synthese von Tamsulosin

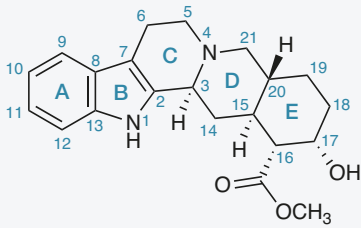
Behandlung der BPH, da die blutdrucksenkende Wirkung geringer ist.

Silodosin (Urorec[®]) ist ein Indolderivat, das als *R*-Enantiomer eingesetzt wird. Die 3-OH-Gruppe ist durch eine Carboxamidgruppe ersetzt, anstelle der 4-OH-Gruppe befindet sich das Dihydroindol-N-Atom ($\text{pK}_\text{S} = 4,0$). Zusammen mit der sekundären Aminogruppe ($\text{pK}_\text{S} = 8,5$) besitzt Silodosin 2 basische Zentren. Es weist eine noch höhere Selektivität für die $\alpha_{1\text{A}}$ -Adrenozeptoren der Prostata auf als Tamsulosin. Die Bioverfügbarkeit beträgt 32 %, die Plasmahalbwertszeit 11 h. Silodosin wird extensiv metabolisiert durch Glucuronidierung, durch die Alkohol- und Aldehyd-Dehydrogenase sowie Oxidation, hauptsächlich durch CYP3A4. Der Hauptmetabolit im Plasma, das Glucuronidkonjugat, ist in vitro wirksam und hat eine verlängerte Halbwertszeit von etwa 24 h.

Urapidil (Ebrantil[®]) ist ein Uracilderivat mit basischer Seitenkette, die ein terminales *N*-Phenylpiperazin-Strukturelement aufweist. Letzteres ist für die α_1 -antagonistische Wirkung essenziell. Urapidil wird als Antihypertensivum eingesetzt und aktiviert zudem zentrale Serotonin-5-HT_{1A}-Rezeptoren, die zur Blutdrucksenkung beitragen. Die Bioverfügbarkeit beträgt bis zu 90 %, die Plasmahalbwertszeit 4–7 h. Hauptmetabolit im Urin ist das am Phenylring 4-hydroxylierte Urapidil, daneben der *O*-demethylierte und der Uracil-*N*-demethylierte Metabolit.

Selektive α_2 -Sympatholytika

Entdeckung. Die Anwendung der Yohimbe-Rinde in Kamerun als Aphrodisiakum wurde 1890 dem Leiter einer deutschen Handelsniederlassung bekannt. Die Isolierung des wirksamen Alkaloids Yohimbin



● Abb. 7.49 Indolalkaloid Yohimbin

(● Abb. 7.49) gelang Leopold Spiegel 1896, patentiert wurde die Substanz 1900 als Yohimbin Spiegel®.

Wirkungsmechanismus. Die Blockade der α_2 -Adrenozeptoren vermittelt im ZNS eine Erhöhung des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Die Blockade der α_2 -Adrenozeptoren der glatten Muskulatur führt zur Vasodilatation und zur verstärkten Durchblutung des umgebenden Gewebes, beispielsweise Schwellkörper des Penis. Dies wird im Falle von Yohimbin zur Behandlung von Ejakulationsstörungen genutzt.

Yohimbin (Yocon-Glenwood®), Ph. Eur. (Hydrochlorid), ist das Hauptalkaloid der Yohimbe-Rinde (*Pausinystalia yohimbe*), das mit den Ringen A/B, C/D und D/E über Indol-, Chinolizidin- bzw. Isochinolin-Strukturelemente mit unterschiedlichem Hydrierungsgrad verfügt. Der *trans-trans*-verknüpfte Grundkörper ist das Yohimban, das an C-3, C-15 und C-20 Asymmetriezentren besitzt, wozu im Yohimbin noch die substituierten C-Atome 16 und 17 kommen. Mit einem pK_S -Wert von 7,5 für das tertiäre N-4 ist die Substanz schwach basisch. Der Indolstickstoff besitzt keine Basizität. Die orale Bioverfügbarkeit ist interindividuell stark schwankend (10–80%), die Plasmahalbwertszeit liegt unter 1 h. Hauptmetabolit ist das 11-Hydroxyderivat, das vergleichbare adrenerge Effekte aufweist wie die Muttersubstanz. Yohimbin ist bei erektiler Dysfunktion und Miktionsstörungen indiziert.

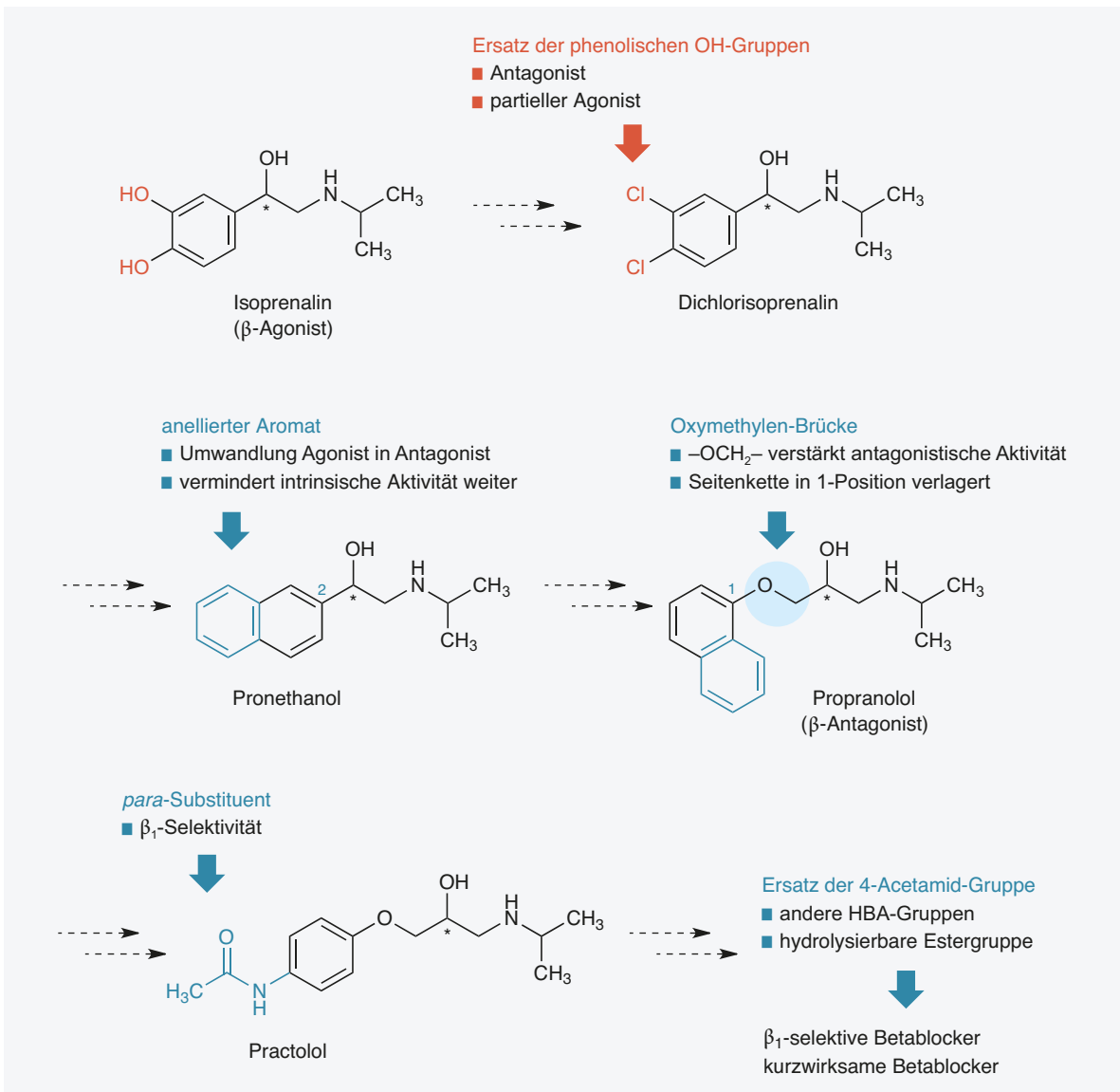
7.1.8 β -Sympatholytika (Betablocker)

Die meisten β -Sympatholytika (β -Adrenozeptor-Antagonisten) – im allgemeinen Sprachgebrauch meist Betablocker genannt – sind Arzneistoffe, die adrenerge β -Rezeptoren blockieren und zur Behandlung **kardiovaskulärer Erkrankungen** dienen. Therapeutisch erwünscht ist daher eine selektive Blockade der kardialen β_1 -Adrenozeptoren, ohne Blockade der β_2 -Adrenozeptoren in den Bronchien, um unerwünschte Wirkungen wie Bronchospasmus zu vermeiden. Einteilen lassen sich die Betablocker in

- β_1 -selektive Adrenozeptorblocker,
- nichtselektive β -Adrenozeptorblocker,
- β -Adrenozeptorblocker zur Glaukomtherapie,
- β -Adrenozeptorblocker zur Therapie tachykarder Herzrhythmusstörungen.

Design und Entwicklung. Ausgehend von **Isoprenalin** wollte man dessen Selektivität für die β -Adrenozeptoren nutzen und das Molekül so modifizieren, dass aus dem Agonist ein Antagonist entsteht. C.E. Powell und Irwin H. Slater entwickelten 1958 durch Austausch der beiden phenolischen OH-Gruppen gegen Chloratome den ersten Betablocker. **Dichlorisoprenalin** (● Abb. 7.50) war leider kein reiner Antagonist, sondern zeigte auch partial-agonistische Aktivität. Dennoch blockiert es die Bindung der physiologischen Neurotransmitter und verringert somit als Antagonist die adrenerge Aktivität. Die sympathomimetischen Effekte schlossen aber die therapeutische Verwendung aus. Ein Agonist lässt sich oft in einen Antagonisten umwandeln, indem man der Struktur einen aromatischen Ring zufügt. Dieser kann eine zusätzliche hydrophobe Wechselwirkung mit dem Rezeptor ermöglichen, die bei der Bindung des Agonisten nicht relevant ist. Dies führt wiederum zu einem unterschiedlichen Induced-Fit zwischen dem Liganden und der Bindestelle, sodass der Ligand bindet, ohne den Rezeptor zu aktivieren. Der Ersatz der beiden 3,4-Dichloratome durch einen anelierten Aromaten führte zum klinischen Kandidaten **Pronethanol**, der aber bei Mäusen Tumoren auslöste. Schließlich wurde 1964 von James Whyte Black (Nobelpreis für Medizin, 1988) mit **Propranolol** der erste therapeutisch einsetzbare Betablocker entwickelt. Durch Einschleifen einer Oxymethylen-Brücke zwischen Aromat und Seitenkette entstanden Betablocker vom **Aryloxypropanol-Typ**, denen die größte therapeutische Bedeutung zukommt. Propranolol diente forthin als Standard für die Entwicklung strukturverwandter Substanzen.

Ein wichtiger Schritt in Richtung β_1 -Selektivität war die Beobachtung, dass das am Phenylring *para*-substituierte **Practolol** die kardialen β_1 - im Vergleich zu den β_2 -Adrenozeptoren der Bronchien und Gefäße in niedrigerer Dosierung blockiert. Practolol war der erste kardiöselektive Betablocker, musste jedoch wegen schwerwiegender Nebenwirkungen (okulomukokutanen Syndrom mit Haut- und Augenveränderungen sowie sklerotische Bauchfellentzündung) kurz nach seiner Einführung 1975 wieder vom Markt genommen werden. Practolol diente aber als Leitstruktur für die Entwicklung kardiöselektiver Vertreter wie **Atenolol** und **Metoprolol** sowie kurzwirksamer Vertreter wie **Esmolol**, zu denen man durch Ersatz der Acetamidgruppe gegen andere H-Brücken-Akzeptor-Gruppen bzw. eine labile Estergruppe gelangte.

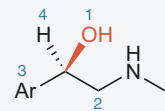


● Abb. 7.50 Entwicklung der Betablocker. HBA: H-Brücken-Akzeptor

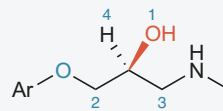
Struktur und Eigenschaften. Alle Betablocker besitzen eine sekundäre Alkohol- sowie eine sekundäre Aminogruppe und somit schwach basische Eigenschaften. Die pK_s -Werte liegen im Bereich 9,4–9,7. Je nach Aromatenbereich und Substituenten ergeben sich größere Unterschiede in der **Lipophilie**. Propranolol ist der Betablocker mit der höchsten Lipophilie, ein sehr hydrophiler Vertreter ist Atenolol. Die Lipophilie beeinflusst die Pharmakokinetik. Während bei polaren Strukturen die Resorption aus dem Darm eher langsam erfolgt und gering ist, werden lipophile Betablocker meist rasch und vollständig resorbiert. Ihre Bioverfügbarkeit wird dadurch im Vergleich zu den hydrophilen Vertretern aber nicht unbedingt verbessert, da sie durch einen starken First-Pass-Effekt in der Leber metabolisiert werden.

Dagegen werden hydrophile Betablocker überwiegend unverändert renal ausgeschieden und erreichen längere Halbwertszeiten. Durch die Lipophilie wird zudem die Gewebeselektivität beeinflusst. So erreicht das lipophile Propranolol deutlich höhere Konzentrationen im Lungengewebe im Vergleich zum weniger lipophilen Metoprolol und insbesondere zum hydrophilen Atenolol.

Stereochemie. Betablocker besitzen am C-Atom der sekundären Alkoholgruppe ein Asymmetriezentrum. Die Orientierung dieser Gruppe im Raum unterscheidet sich bei den S-Enantiomeren nicht von der Anordnung der R-konfigurierten Gruppe der Arylethanolamine, wie sie typischerweise bei den Agonisten vorliegt. Durch den Einschub des O-Atoms in der

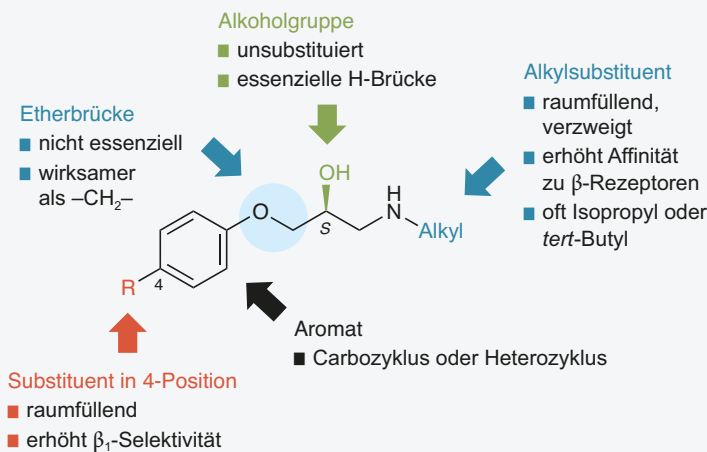


Arylethanolamine
■ R-konfiguriert



Aryloxypropanolamine
■ S-konfiguriert
■ CH₂O – hat Priorität vor CH₂N – (CIP)

○ Abb. 7.51 Stereochemischer Vergleich der Arylethanolamine und der Aryloxypropanolamine



○ Abb. 7.52 Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Betablocker

Seitenkette ändert sich aber am asymmetrisch substituierten C-Atom die Priorität der Substituenten nach der Cahn-Ingold-Prelog-Konvention (○ Abb. 7.51). Die Eutomere sind bei den Betablockern entsprechend die linksdrehenden **S-Enantiomere**. Sie sind 50–100-fach potenter als die R-konfigurierten Distomere. Fast alle Betablocker werden als Racemate verwendet.

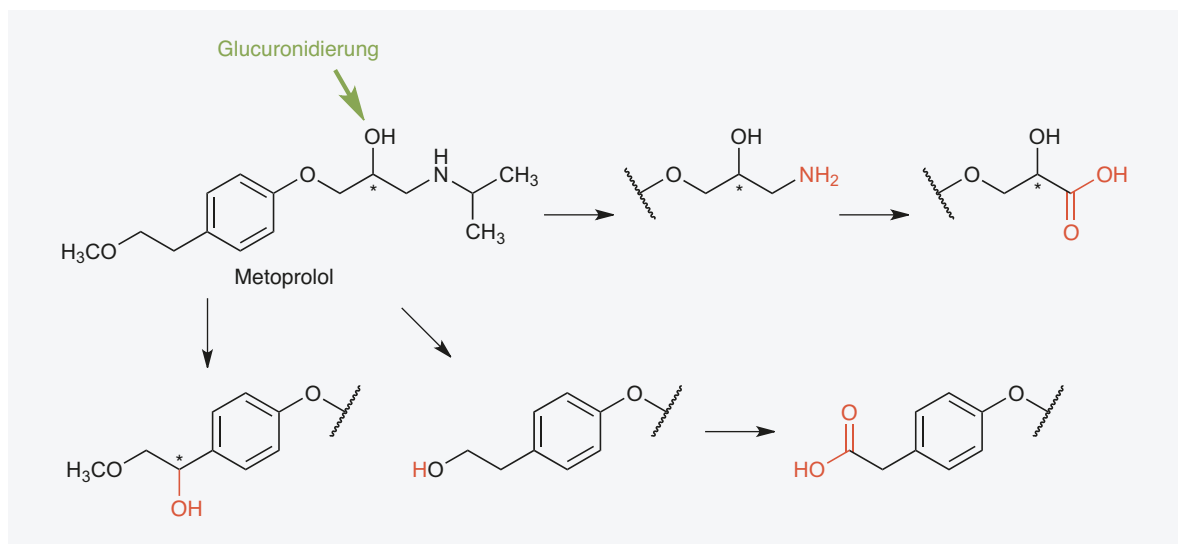
Wirkungsmechanismus. Betablocker verdrängen kompetitiv die Catecholamine von den β-Adrenozeptoren. Therapeutisch bevorzugt ist die Bindung an die β₁-Adrenozeptoren in den Herzkranzgefäßen, wodurch die positiv inotrope und chronotrope Wirkung der Catecholamine am Herzen – Kontraktilitätssteigerung und Frequenz – gedämpft wird. Die blutdrucksenkende Wirkung ergibt sich aus dem verminderten Herzzeitvolumen. Zudem wird die Freisetzung von Renin reduziert. Renin katalysiert die Bildung von Angiotensin I, das in das vasokonstriktorische Angiotensin II umgewandelt wird (► Kap. 9.1). Hauptindikationen der Betablocker sind arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, tachykarde Herzrhythmusstörungen und chro-

nische Herzinsuffizienz. Da das proarrhythmische Potenzial der Betablocker geringer ist als das anderer Antiarrhythmika, dienen sie auch zur Therapie von supraventrikulären Tachykardien.

Durch Angriff an den β₂-Adrenozeptoren in den Bronchien wird die erschlaffende Wirkung an der Bronchialmuskulatur aufgehoben. Wegen der Gefahr der Bronchokonstriktion sollten daher bei Asthma oder COPD bevorzugt selektive Betablocker gegenüber den nichtselektiven verwendet werden. Allerdings ist die β₁-Selektivität nur relativ, da in höheren Konzentration auch die β₂-Rezeptoren blockiert werden. Die üblichen Kontraindikationen sind somit weiterhin zu beachten.

Struktur-Wirkungs-Beziehungen. Die meisten Betablocker gehören zur Gruppe der Aryloxypropanolamine (○ Abb. 7.52).

- Für die antagonistische Aktivität ist die Etherbrücke zwischen Aromat und Seitenkette nicht essenziell, erhöht aber gegenüber -CH₂- die Wirksamkeit.
- Ein verzweigter, raumfüllender Alkylsubstituent an der sekundären Aminofunktion führt wie bei den



• Abb. 7.53 Biotransformationswege der Betablocker am Beispiel von Metoprolol

Agonisten zur Selektivität gegenüber β -Adrenozeptoren. Meist liegt eine Isopropyl- oder *tert*-Butylgruppe vor.

- Am Asymmetriezentrum muss eine unsubstituierte Hydroxygruppe vorliegen, die für eine H-Brückenbindung benötigt wird.
- Der Aromat kann ein Carbozyklus oder ein Heterozyklus sein. Die Art des Aromaten und seiner Substituenten beeinflusst die Resorption, Biotransformation und Elimination.
- Voluminöse Substituenten in 4-Position des Aromaten erhöhen die Kardioselektivität.

Biotransformation. Die lipophilen Vertreter unterliegen einem ausgeprägten First-Pass-Effekt. Die Oxidation der Seitenkette führt über *N*-Desalkylierung und nachfolgende Desaminierung bis zur α -Hydroxycarbonsäure. Die Alkoholgruppe der Seitenkette kann zudem direkt glucuronidiert und der Metabolit renal eliminiert werden. Bei **Metoprolol** kommt es zudem zur Hydroxylierung des 4-Alkylsubstituenten und zur Spaltung des Methylethers, der weiter zur Carbonsäure oxidiert wird. Die oxidativen Biotransformationswege verlaufen insbesondere durch CYP3A4 und CYP2D6 vermittelt. Am Beispiel von Metoprolol sind in • Abb. 7.53 verschiedene Metaboliten aufgeführt. Bei den lipophilen Betablockern stehen je nach Struktur im Aromatenbereich auch die Hydroxylierung am Ring und nachfolgende Glucuronidierung oder Sulfatierung im Vordergrund. Bei **Propranolol** entsteht durch Ringhydroxylierung beispielsweise der 4-Hydroxymetabolit.

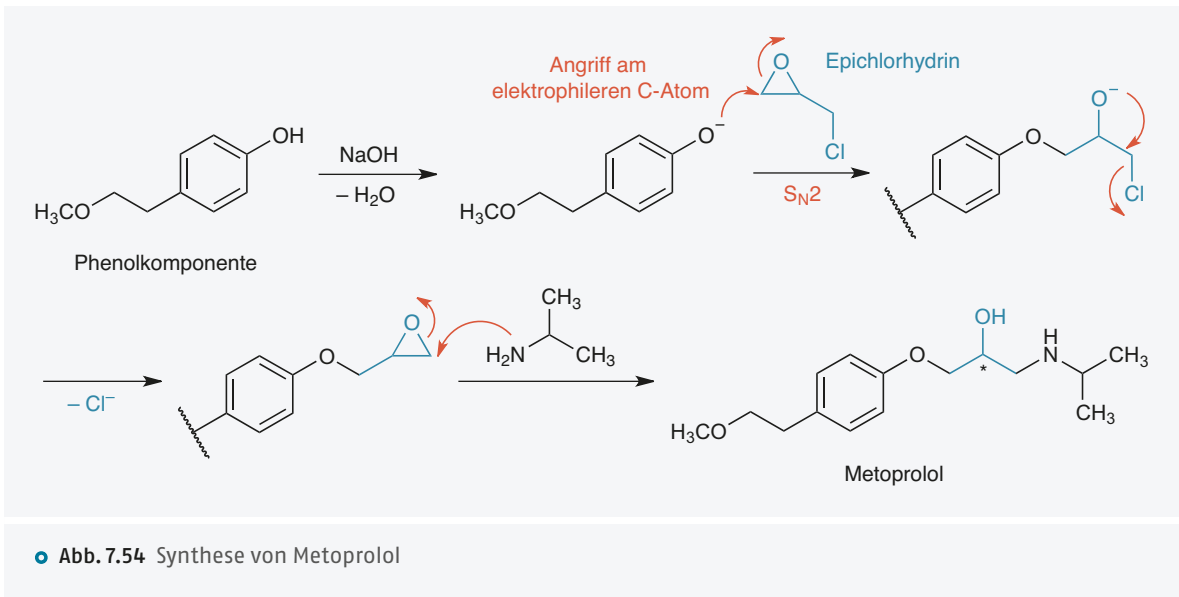
Synthetische Aspekte. Die Synthese der Betablocker (• Abb. 7.54) ist relativ einfach und lässt sich für zahl-

reiche Analoga anwenden. Eine geeignete Phenolkomponente, im Falle von **Metoprolol** wird das *para*-substituierte 2-Methoxyethylphenol benötigt, wird mit Epichlorhydrin in Gegenwart von Natriumhydroxid-Lösung umgesetzt. Dabei greift das Phenolat in einer S_N2 -Reaktion am sterisch weniger gehinderten, primären α -C-Atom zum Oxiransauerstoff an, da dieses elektrophiler ist als das Chlor-substituierte C-Atom. Unter Ringöffnung entsteht der Phenolether, wobei gleichzeitig unter Austritt von Chlorid erneut ein Oxiraning gebildet wird. Dieser reagiert anschließend in einer nukleophilen Addition von Isopropylamin unter Bildung der sekundären Alkoholgruppe zu Metoprolol, das als Racemat erhalten wird. Zur asymmetrischen Synthese von **S-Propranolol** über eine Sharpless-Epoxidierung s. ▶ Kap. 1.4.4.

Selektive β_1 -Adrenozeptorblocker

Selektive Betablocker für β_1 -Adrenozeptoren (• Abb. 7.55) haben eine höhere Affinität zu den β_1 -Adrenozeptoren des Herzens als zu den β_2 -Adrenozeptoren anderer Gewebe. Die Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels ist geringer, sodass sie bevorzugt bei Diabetes mellitus oder gestörter Glucosetoleranz eingesetzt werden. Bei höheren Konzentrationen geht diese relative Selektivität allerdings verloren.

Metoprolol (Beloc[®]), Ph. Eur., wird als Tartrat und Succinat beschrieben und liegt als Racemat vor. Der pK_S -Wert beträgt 9,5. Metoprolol unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt in der Leber. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 40–50%. Die Metaboliten werden überwiegend renal ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 3–7 h.



Bisoprolol (Concor[®]), Ph. Eur. (Fumarat), wird als Racemat eingesetzt. Der pK_S -Wert beträgt 9,5. Der First-Pass-Effekt ist nur schwach ausgeprägt, die Bioverfügbarkeit liegt daher bei bis zu 90%. Hauptmetabolit ist der durch *O*-Desisopropylierung gebildete Glycoether, der bis zum Phenoxyessigsäurederivat oxidiert wird. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 10–12 h. Etwa 50% der Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden.

Betaxolol (Kerlone[®], Betoptima[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid), unterscheidet sich von Metoprolol durch die zusätzliche Cyclopropylgruppe an der terminalen Etherstruktur. Dadurch erhöht sich die Lipophilie und damit die Bioverfügbarkeit auf bis zu 90%. Wegen der sterischen Hinderung durch die Cyclopropylgruppe wird die terminale Etherfunktion im Vergleich zu Metoprolol langsamer gespalten, wodurch sich die Eliminationshalbwertszeit auf 14–22 h erhöht. Betaxolol wird als Racemat beschrieben und hat einen pK_S -Wert von 9,4. Es wird sowohl bei arterieller Hypertonie als auch beim Glaukom verwendet.

Atenolol (Tenormin[®]), Ph. Eur., besitzt eine *para*-ständige Acetamidgruppe und wird als Racemat eingesetzt. Gegenüber der Leitstruktur Practolol, einem Anilinderivat, wurde die 4-Acetamid-Gruppe invertiert. Der pK_S -Wert beträgt 9,6. Aufgrund des hydrophilen Charakters werden weniger als 10% metabolisiert, der Rest wird unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 6–14 h.

Nebivolol (Nebilet[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid), besitzt 2 Aryloxypropanol-Strukturelemente in einer bis-ähnlichen Anordnung an einer Aminogruppe ($pK_S = 8,4$), die nahezu symmetrisch disubstituiert vorliegt. Aus der Stereochemie wird ersichtlich, dass die beiden Substituenten aber nicht identisch sind. Nebivolol verfügt über

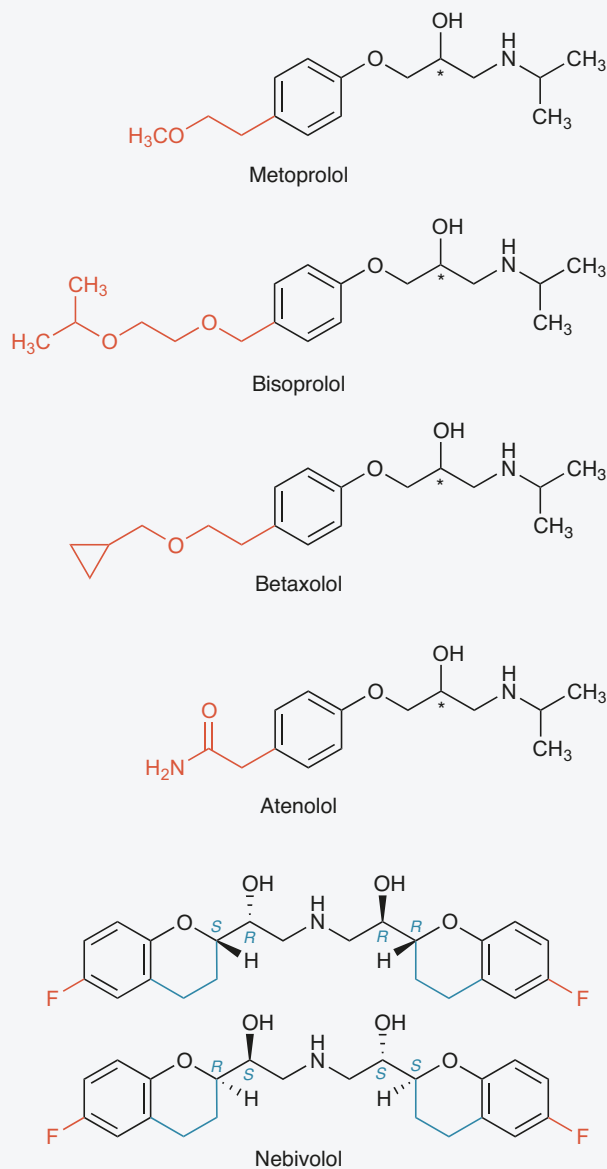
4 Asymmetriezentren und ist das Racemat der β_1 -selektiven (+)-*S,R,R,R*-Form, die als Antagonist wirkt, und deren enantiomeren (–)-*R,S,S,S*-Form mit gefäßweiternder Wirkung, die auf Freisetzung von NO beruht. Die Aryloxypropanolstruktur liegt zyklisiert vor, wobei die Oxymethylenbrücke in den Chromanring eingebaut ist. Die Biotransformation führt hauptsächlich zur Aromatenhydroxylierung und Glucuronidierung, in geringerem Ausmaß zur *N*-Desalkylierung. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 10 h, die Ausscheidung erfolgt sowohl im Urin als auch in den Fäzes.

Nichtselektive β -Adrenozeptorblocker

Die nichtselektiven Betablocker (Abb. 7.56) verfügen über eine vergleichbare Affinität zu β_1 - und β_2 -Adrenozeptoren. Einige Vertreter zeigen auch eine intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA), identisch mit partial-agonistischer Aktivität (PAA). Betablocker dieser Art, zu denen auch Pindolol und Celiprolol gehören, stimulieren den Betarezeptor bei niedrigem Sympathotonus. Ist dieser hoch, hemmen sie den Rezeptor. Zwar treten aufgrund dieser Eigenschaft Nebenwirkungen mitunter vermindert auf, doch wird der Effekt therapeutisch negativ beurteilt, da solche Substanzen im Gegensatz zu anderen Betablockern keine Mortalitäts-senkung gezeigt haben.

Propranolol (Dociton[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid), ist der Prototyp der Betablocker und wird als Racemat eingesetzt. Der pK_S -Wert beträgt 9,5. Die Bioverfügbarkeit liegt wegen des ausgeprägten First-Pass-Effekts bei 30%, die Plasmahalbwertszeit bei 2–3 h.

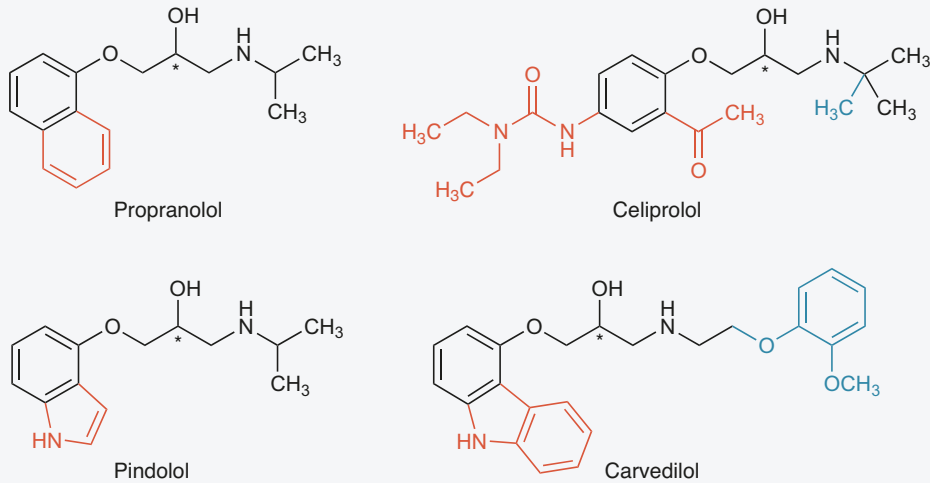
Pindolol (Visken[®]), Ph. Eur., wird als Racemat eingesetzt. Der Naphthalenring von Propranolol ist gegen Indol ausgetauscht. Die nicht basische NH-Gruppe des



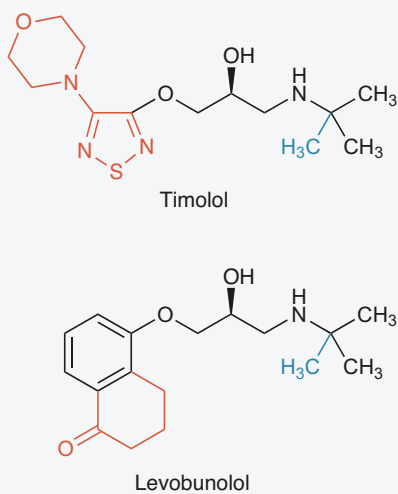
• Abb. 7.55 Selektive Betablocker für β_1 -Adrenozeptoren

Indols kann wie die 3-OH-Gruppe der Catecholamine am Rezeptor H-Brücken ausbilden, daher gilt Indol als bioisosterer Ersatz für Catecholsysteme. Der pK_S -Wert beträgt für das sekundäre Amin 9,7. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 90 %, der First-Pass-Effekt ist gering. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3–4 h. Pindolol besitzt partial-agonistische Aktivität an β_1 - und β_2 -Rezeptoren und damit intrinsische sympathomimetische Aktivität. **Carvedilol** (Carve TAD[®]), Ph. Eur., ist wie Nebivolol ein Betablocker mit vasodilatierenden Eigenschaften. Neben der Problematik der β_1 -Selektivität oder dem partiellen Agonismus einiger Vertreter ist dies ein drit-

ter therapeutisch wichtiger Aspekt von Betablockern. Carvedilol besitzt gegenüber Pindolol anstelle des Indolrings einen Carbazolring, der keine basischen und kaum saure ($pK_S = 13,9$) Eigenschaften aufweist. Die Basizität des sekundärenamins ($pK_S = 7,8$) ist vermindert, da die Isopropylgruppe gegen einen Phenoxyethyl-Substituenten ausgetauscht wurde. Typischerweise findet man diesen Substituenten auch bei α_1 -Antagonisten wie Tamsulosin. Daher liegt eine zusätzliche gefäßerweiternde Wirkkomponente vor. Das S-Enantiomer ist sowohl ein α_1 - als auch ein nichtselektiver β -Rezeptorblocker, während das R-Enantiomer ein



• Abb. 7.56 Nichtselektive Betablocker



• Abb. 7.57 Betablocker zur Glaukomtherapie

α_1 -Blocker ist. Im Vergleich zur α_1 -blockierenden ist die β -blockierende Wirkung 10–100-fach höher. Eingesetzt wird Carvedilol als Racemat. Die Bioverfügbarkeit beträgt 25 %, die Eliminationshalbwertszeit 6–10 h. Die Biotransformation führt insbesondere zu Veränderungen im Methoxyphenylring durch CYP2D6 oder CYP2C9. Als teilweise noch wirksame Hauptmetaboliten entstehen das *O*-Demethylderivat sowie die 4- und 5-Hydroxyphenylderivate, die zu Glucuroniden und Sulfaten konjugiert und renal ausgeschieden werden.

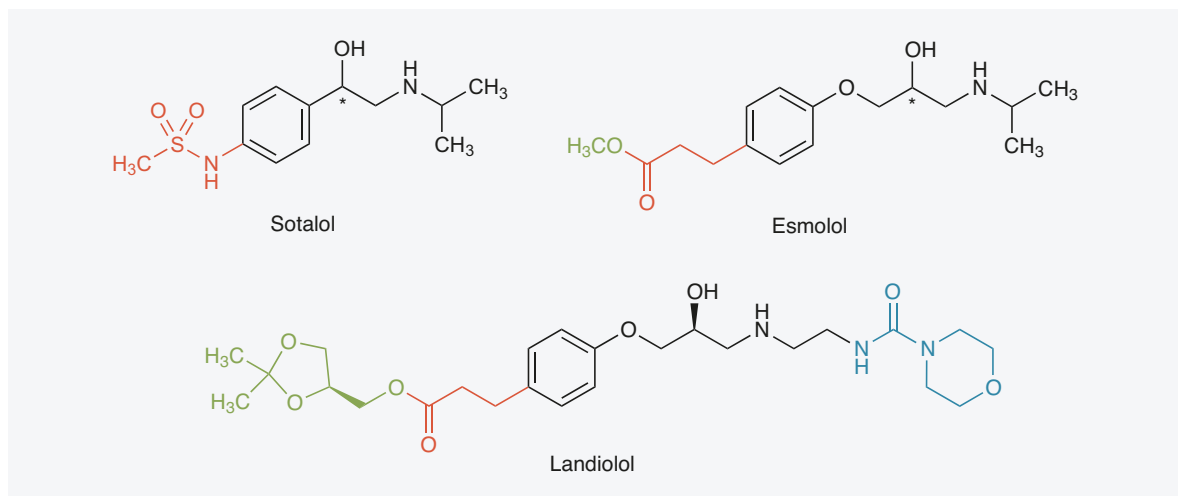
Celiprolol (Celitin[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid), wird als Racemat eingesetzt. Die sekundäre Aminofunktion ($pK_S = 9,7$) ist mit einer *tert*-Butylgruppe substituiert.

Die Acylamidgruppe anderer Betablocker wurde gegen eine metabolisch stabilere Harnstoffgruppe ausgetauscht, wodurch die Eliminationshalbwertszeit auf 5–7 h erhöht werden konnte. Celiprolol wird im Humanorganismus daher nicht metabolisiert, sondern unverändert renal eliminiert. Vergleichbar dem Pindolol ist eine partial-agonistische Aktivität an β_2 -Rezeptoren vorhanden. Lokalanästhetische, membranstabilisierende Eigenschaften, die therapeutisch kaum relevant und insbesondere bei lipophilen Betablockern zu finden sind, treten hingegen nicht mehr auf.

β -Adrenozeptorblocker zur Glaukomtherapie

Die beiden ausschließlich zur Glaukomtherapie eingesetzten, nichtselektiven Betablocker (• Abb. 7.57) werden enantiomerenrein in den Handel gebracht. Betablocker senken den Augeninnendruck, ohne die Pupillenweite und die Akkommodation zu beeinflussen. Die Wirkung beruht auf der verringerten Kammerwasserproduktion. Indiziert sind Betablocker insbesondere bei Offenwinkelglaukomen. Trotz lokaler Anwendung am Auge können systemisch unerwünschte Wirkungen auftreten.

Timolol (Tim Ophthal[®]), Ph. Eur. (Maleat), wird als *S*-(-) Enantiomer beschrieben. Die aromatische Komponente des Aryloxypropanolamins besteht aus einem 1,2,5-Thiadiazol, das mit einem Morpholinring substituiert ist. Der sekundäre Aminstickstoff ($pK_S = 9,2$) ist durch eine *tert*-Butylgruppe substituiert. Die pK_S -Werte von 6,2 und 1,9 entsprechen der Deprotonierung der Maleinsäure. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 2–4 h. Durch Hydroxylierung der α -Position des Morpholin-O-Atoms entsteht als Hauptmetabolit ein Halbacetal, das zum entsprechenden Aldehydderivat öffnet und



• Abb. 7.58 Betablocker zur Therapie tachykarder Herzrhythmusstörungen

weiter zur Carbonsäure oxidiert wird. Timolol galt jahrelang als Goldstandard zur Senkung des Augeninnendrucks in der medikamentösen Glaukomtherapie, wird aber zunehmend durch Prostaglandinanaloga und Carboanhydrase-Inhibitoren verdrängt.

Levobunolol (Vistagan[®]) wird als S(-)-Enantiomer eingesetzt. Im Unterschied zu Timolol besteht die aromatische Komponente aus 1-Tetralon. Der pK_S -Wert beträgt 9,3. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 1–2 h, die des aktiven Hauptmetaboliten Dihydrolevobunolol, der durch Reduktion der Ketogruppe zum sekundären Alkohol entsteht, bei 3 h.

β -Adrenozeptorblocker zur Therapie tachykarder Herzrhythmusstörungen

Sotalol ist ein Klasse-III-Antiarrhythmikum (► Kap. 9.3.2), Esmolol und Landiolol (• Abb. 7.58) sind ultrakurzwirksame β_1 -selektive Betablocker, die als Infusion bei Operationen verwendet werden, um supraventrikuläre Tachykardien einzudämmen.

Sotalol (Sotalex[®]), Ph. Eur. (Hydrochlorid), ist der einzige Betablocker mit einer Phenylethanolamin-Struktur. Der Ersatz der Catechol-OH-Gruppen in Isoprenalin gegen eine *para*-ständige Sulfonamidgruppe führt zu einem nichtselektiven Antagonisten an β -Rezeptoren. Verwendet wird das Racemat. Beide Enantiomere blockieren K^+ -Kanäle, während das S-Enantiomer als Betablocker wirkt. Der pK_S -Wert der sekundären Aminogruppe beträgt 9,8, der für die acide Sulfonamidgruppe 8,3. Die Bioverfügbarkeit liegt annähernd bei 100%. Sotalol wird wegen seines hydrophilen Charakters nicht metabolisiert. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 15 h, die Elimination erfolgt renal. Zur Behandlung von tachykarden Herzrhythmusstörungen wird Sotalol oral appli-

ziert, für akut bedrohliche Fälle ist eine Injektionslösung verfügbar.

Esmolol (Brevibloc[®]) liegt als Racemat vor und ist ein selektiver β_1 -Adrenozeptorblocker mit raschem Wirkungseintritt und sehr kurzer Wirkungsdauer. Der pK_S -Wert der sekundären Aminogruppe beträgt 9,5. Die Substanz wurde als **Softdrug** mit einer *para*-ständigen Esterfunktion aus Practolol entwickelt. Dessen Amidgruppe ersetzte man entsprechend in der Erwartung, dass der Ester als Bioisoster fungiert und sich gegen Esterasen als labil erweist, sodass ein inaktiver Metabolit entsteht. Der Abstand der Estergruppe zum Aromaten ist für die Geschwindigkeit der Hydrolyse entscheidend, wobei sich 2 Methylenspacer-Gruppen gegenüber dem Esterase-stabilen Arylester als vorteilhaft erwiesen haben. Die Halbwertszeit von Esmolol nach intravenöser Infusion beträgt 9 min, der durch Esterasen gebildete Carbonsäuremetabolit ist kaum noch wirksam.

Landiolol (Rapibloc[®]) ist ein selektiver Antagonist für β_1 -Adrenozeptoren und seit 2016 im Handel. Es ist wie Esmolol ein Phenylpropionsäureester, wirkt aber 8-fach kardioselektiver. Der Alkylsubstituent am sekundären Amin trägt eine Harnstoffgruppe, wobei das endständige N-Atom Teil eines Morpholinrings ist. Die Substanz besitzt 2 S-konfigurierte Asymmetriezentren. Sie wird während oder nach einer Operation intravenös appliziert. Die Plasmahalbwertszeit nach intravenöser Infusion beträgt 4 min. Durch die Carboxylesterase in der Leber wird die Estergruppe mit dem Dioxolanring rasch hydrolysiert. Als Ketalstruktur wird letzterer zu Aceton und Glycerol gespalten. Die Seitenkette der inaktiven Carbonsäure wird durch β -Oxidation zum Benzoessäurederivat verkürzt. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt im Harn.