

Dex-, Lev-, Ar-, Es-, Rac-, neue „reine“ Arzneistoffe

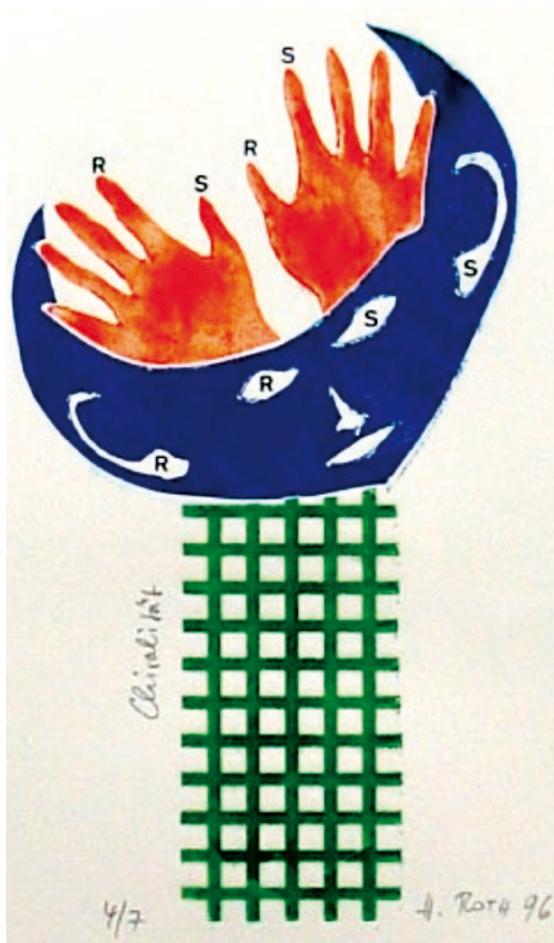
Im Mai 2004 wurde in der DAZ eine Bilanz gezogen zwischen racemischen und enantiomerenreinen Arzneistoffen, die in den Jahren

Bilanz der letzten fünf Jahre

*Von Hermann J. Roth**

1999 bis 2003 den aktuellen Arzneischatz bereichert hatten [1]. Dabei ging es um chirale Moleküle, die über ein oder mehrere

Asymmetriezentren verfügen und deren Enantiomere molekulare Bilder und Spiegelbilder darstellen. Fünf Jahre später soll nun in knapper Form untersucht werden, ob und wie sich der positive Trend hin zum „reinen“, d. h. enantiomerenreinen Wirkstoff fortgesetzt hat.



CHIRALITÄT (HÄNDE UND GESICHT)

Farbradiierung von H. J. Roth, 1996

Neue monochirale Arzneistoffe: mehr Enantiomere, weniger Racemate

In Tabelle 1 sind die 25 neuen monochiralen Arzneistoffe zusammengefasst, die im Zeitraum 2004 bis 2008 in Deutschland auf den Markt gekommen sind [2]. Darunter sind zwei reine Enantiomere

Erläuterungen zur Nomenklatur

Präfix	abgeleitet von	Bedeutung
Dex-	dexter = rechts	D-Form (Fischer Projektion) oder rechtsdrehend*
Lev-	laevus = links	L-Form (Fischer Projektion) oder linksdrehend*
Ar-, Er-	R-Form	R-Enantiomer (CIP-Nomenklatur)
Es-	S-Form	S-Enantiomer (CIP-Nomenklatur)
Rac-	Racemat	Mischung gleicher Teile beider Enantiomere

* Die D-Form muss nicht rechtsdrehend und die L-Form muss nicht linksdrehend sein.

(Dextrazoxan und Levobupivacain), die als Eutomere die bisherigen Racemate ersetzen (s. u.). Neu in die Therapie eingeführt wurden 18 Enantiomere. Als Racemate kamen fünf Arzneistoffe hinzu. Das Verhältnis von reinen Enantiomeren zu Racematen beträgt also insgesamt 20:5.

Der Vergleich mit dem vorangegangenen Lustrum zeigt, dass das Verhältnis deutlich zugunsten der Enantiomere verschoben wurde. Im Zeitraum 1999 bis 2003 waren sechs racemische Arzneistoffe durch reine Enantiomere ersetzt worden und neun neue Enantiomere hinzugekommen. Als Racemate waren neun Arzneistoffe neu in den Markt eingeführt worden. Das Verhältnis von reinen Enantiomeren zu Racematen betrug damals insgesamt 15:9 [1].

Übrigens sind alle neuen monochiralen Arzneistoffe synthetischer Art. Ihre stereospezifische Synthese dürfte heute ohne allzu großen Aufwand möglich sein. Deshalb ist die Frage an die Hersteller zu stellen, warum sie unter den 23 neu eingeführten monochiralen Arzneistoffen noch fünf als Racemate anbieten: Eflornithin, Manidipin, Paliperidon, Racecadotril und Stiripentol.

* Herrn Dr. Kurt Michel zum 70. Geburtstag gewidmet.

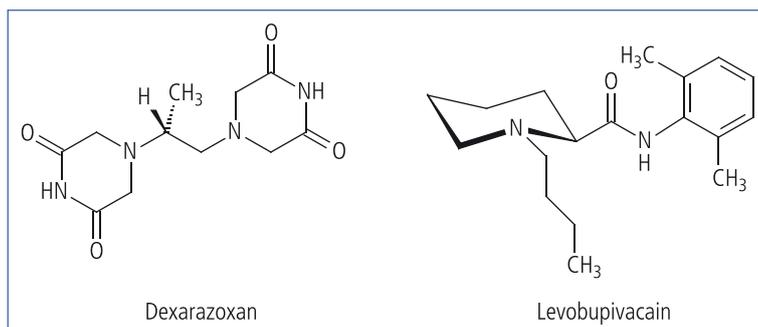


ABB. 1: ZWEI ENANTIOMERENREINE ARZNEISTOFFE, die früher als Racemate angewandt wurden.

Vorteile der Eutomen gegenüber den Racematen

Razoxan/Dexrazoxan (Abb. 1). Das Racemat wurde als antineoplastischer Wirkstoff eingesetzt. Das reine S-Enantiomer findet darüber hinaus Anwendung bei einer Extravasation durch Anthracycline. Es verringert die Kardiotoxizität der Anthracycline, indem es als Eisenchelator in Konkurrenz zu diesen tritt und damit die Bildung freier Radikale unterdrückt.

Bupivacain/Levobupivacain (Abb. 1). Das linksdrehende Enantiomer führt zu weniger kardialen Nebenwirkungen, während das rechtsdrehende die Natriumkanäle stärker und länger blockiert.

Neue Arzneistoffe mit mindestens zwei Asymmetriezentren

In Tabelle 2 sind die 36 neuen chiralen Arzneistoffe aufgelistet, die **zwei oder mehr Asymmetriezentren (AsZ)** enthalten. Die Häufigkeit der synthetischen, partialsynthetischen und nativen Stoffe innerhalb der Gruppen mit gleicher Anzahl Asymmetriezentren geht aus der Tabelle 3 hervor. So wie die neuen monochiralen Arzneistoffe werden auch die sechs neuen Arzneistoffe mit je **zwei AsZ** synthetisch gewonnen: Bortezomib, Melagatran, Palonosetron, Tetrabenazin, Tipranavir und Ximelagatran. Ebenso ist es mit den vier Arzneistoffen, die über **drei AsZ** verfügen, obwohl der Aufwand stereospezifischer Synthesen dabei schon recht beträchtlich ist: Entecavir, Fosamprenavir, Fosaprepitant und Telbivudin. Es fällt auf, dass unter den neun neuen Arzneistoffen mit

je **vier AsZ** nur ein partialsynthetischer Vertreter (Tigecyclin) zu finden ist und alle anderen vollsynthetisch gewonnen werden: Aliskiren, Argatroban, Atazanavir, Maraviroc, Methylnaltrexon, Nelarabin, Posaconazol und Tafuprost.

Im Argatroban, Atazanavir und Posaconazol sind Edukte mit einem oder zwei AsZ linear verbunden, was die stereospezifische Synthese erleichtert. Nelarabin ist ein Nucleotid, bei dessen Synthese man sich eines nativen, chiralen Bausteins bedienen kann (insofern könnte man diesen Arzneistoff auch unter „partialsynthetisch“ einordnen). Bei den Synthesen von

Methylnaltrexon und Tafuprost kann man auf die langen Erfahrungen zurückgreifen, die auf dem Gebiet der synthetischen Opioide bzw. der synthetischen Prostaglandine vorliegen. Im Aliskiren sind auf einer aliphatischen Kette vier AsZ fixiert – eine in synthetischer Hinsicht schwere, aber lösbare Aufgabe. Besondere stereochemische Verhältnisse liegen im Maraviroc vor, auf die später eingegangen wird. Sehr schwierig und ebenso aufwendig wird die stereospezifische Synthese, ▷

Tab. 1: Neue monochirale Arzneistoffe (d. h. mit 1 Asymmetriezentrum): Art des Enantiomers (*R* oder *S*) bzw. Racemat (*R,S*), Jahr der Markteinführung und Indikation

Arzneistoff	Präparat®	CIP	Jahr	Indikation
Ambrisentan	Volibris	<i>S</i>	2008	Pulmonale arterielle Hypertonie
Atomoxetin	Strattera	<i>R</i>	2005	ADHS
Carglumsäure	Carbaglu	<i>S</i>	2004	Hyperammonämie
Cinacalcet	Mimpara	<i>R</i>	2004	Hyperparathyreoidismus
Darifenacin	Emselex	<i>S</i>	2004	Blasenschwäche
Dexrazoxan	Savene	<i>S</i>	2006	Extravasation durch Anthracycline
Duloxetin	Yentreve	<i>S</i>	2004	Inkontinenz bei Frauen
Eflornithin	Vaniqa	<i>R,S</i>	2004	Hirsutismus im Gesicht von Frauen
Fesoterodin	Toviaz	<i>R</i>	2008	Überaktive Blase
Ivabradin	Procoralan	<i>S</i>	2006	Angina pectoris
Lacosamid	Vimpat	<i>R</i>	2008	Epilepsie
Lenalidomid	Revlimid	<i>R</i>	2007	Multiple Sklerose
Levobupivacain	Chirocain	<i>S</i>	2004	Lokalanästhesie, Analgesie
Manidipin	Manyper	<i>R,S</i>	2004	Essenzielle Hypertonie
Paliperidon	Invega	<i>R,S</i>	2007	Schizophrenie
Pemetrexed	Alimta	<i>S</i>	2004	Krebs
Pregabalin	Lyrica	<i>S</i>	2004	Epilepsie
Racecadotril	Tiorfan	<i>R,S</i>	2004	Akute Diarrhö bei Säuglingen
Rasagilin	Azilect	<i>R</i>	2005	Parkinson
Rivaroxaban	Xarelto	<i>S</i>	2008	Prophylaxe venöser Thromboembolien
Rotigotin	Neupro	<i>S</i>	2006	Parkinson
Sitagliptin	Januvia	<i>R</i>	2007	Diabetes Typ 2
Solifenacin	Vesikur	<i>R</i>	2004	Reizblase
Stiripentol	Diacomit	<i>R,S</i>	2008	Epilepsie
Vildagliptin	Galvus	<i>S</i>	2008	Diabetes Typ 2

wenn die AsZ in ein kondensiertes oder überbrücktes Ringsystem integriert sind. Dies ist beim Tigecyclin der Fall, und hier bevorzugt man zu Recht eine partialsynthetische Gewinnung (Tab. 4). Die Synthese der drei vollsynthetischen Arzneistoffe mit **fünf AsZ** – Darunavir, Doripenem und Nalbuphin – wird durch die Erfahrungen erleichtert, die man auf den Gebieten der Darstellung von Proteasehemmern, Carbopenemen und syn-

thetischen Opioiden bereits gemacht hat. Bei der Darstellung der Arzneistoffe mit **sechs bis 15 AsZ** schöpft man mit zwei Ausnahmen in Form der Partialsynthese aus dem chiralen Pool der Naturstoffe. Die Ausnahmen mit je zehn AsZ sind das synthetische Oktapeptid Icatibant und das synthetische Dekapeptid Abarelix. In beiden Fällen besteht die Synthese in der linearen Verknüpfung chiraler Bausteine (Tab. 4).

Tab. 2 Neue chirale Arzneistoffe mit mindestens zwei Asymmetriezentren (AsZ): Art der Synthese (N = nativ, P = partialsynthetisch, S = vollsynthetisch), Jahr der Markteinführung und Indikation

Arzneistoff	Präparat [®]	AsZ	Art	Jahr	Indikation
Abarelix	Plenaxis	10	S	2008	Prostatatakarzinom
Aliskiren	Rasilez	4	S	2007	Essenzielle Hypertonie
Anidulafungin	Ecalta	14	P	2007	Candida-Infektionen
Argatroban	Argatra	4	S	2005	Thrombozytopenie
Atazanavir	Reyataz	4	S	2004	HIV-Infektion
Bortezomib	Velcade	2	S	2004	Multiples Myelom
Ciclesonid	Alvesco	9	P	2005	Entzündungen am Auge, Asthma bronchiale
Daptomycin	Cubicin	13	N	2006	Infektionen mit grampositiven Keimen
Darunavir	Prezista	5	S	2007	HIV-Infektion
Doripenem	Doribax	5	S	2008	Nosokomiale Pneumonie, intraabdominelle und Harnwegsinfektionen
Entecavir	Baraclude	3	S	2006	Hepatitis B
Eplerenon	Inspra	8	P	2004	Herzinsuffizienz
Everolimus	Certican	15	P	2004	Immunsuppression nach Organplantation
Fosamprenavir	Telzir	3	S	2004	HIV-Infektion
Fosaprepitant	Ivemend	3	S	2008	Zytostatika-induziertes Erbrechen
Fulvestrant	Faslodex	6	P	2004	Metastasiertes Mammakarzinom
Icatibant	Firazyr	10	S	2008	Hereditäres Angioödem
Loteprednol	Lotemax	7	P	2005	Entzündungen am Auge
Maraviroc	Celsentri	4	S	2007	HIV-Infektion
Melagatran	Melagatran	2	S	2004	Prophylaxe venöser Thromboembolien
Methylnaltrexon	Relistor	4	S	2008	Suchterkrankungen
Nalbuphin	Nalpain	5	S	2008	starke Schmerzen
Nelarabin	Atriance	4	S	2007	T-Zell-Leukämie
Palonosetron	Aloxi	2	S	2005	Zytostatika-induziertes Erbrechen
Paricalcitol	Zemplar	7	P	2005	Sekundärer Hyperparathyreoidismus
Posaconazol	Noxafil	4	S	2005	Pilzinfektionen
Retapamulin	Altargo	11	P	2007	Oberflächliche Hautinfektionen
Rifaximin	Xifaxan	9	P	2008	Reisediarrhö
Tafloprost	Taflotan	4	S	2008	Glaukom (erhöhter Augeninnendruck)
Telbivudin	Sebivo	3	S	2007	Hepatitis B
Temsirolimus	Torisel	13	P	2007	fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom
Tetrabenazin	Nitoman	2	S	2007	Bewegungsstörungen
Tigecyclin	Tygacil	4	P	2006	Bakterielle Infektionen
Tipranavir	Aptivus	2	S	2005	HIV-1-Infektion
Trabectedin	Yondelis	8	P	2007	Weichteilsarkom
Ximelagatran	Exanta	2	S	2004	Prophylaxe venöser Thromboembolien

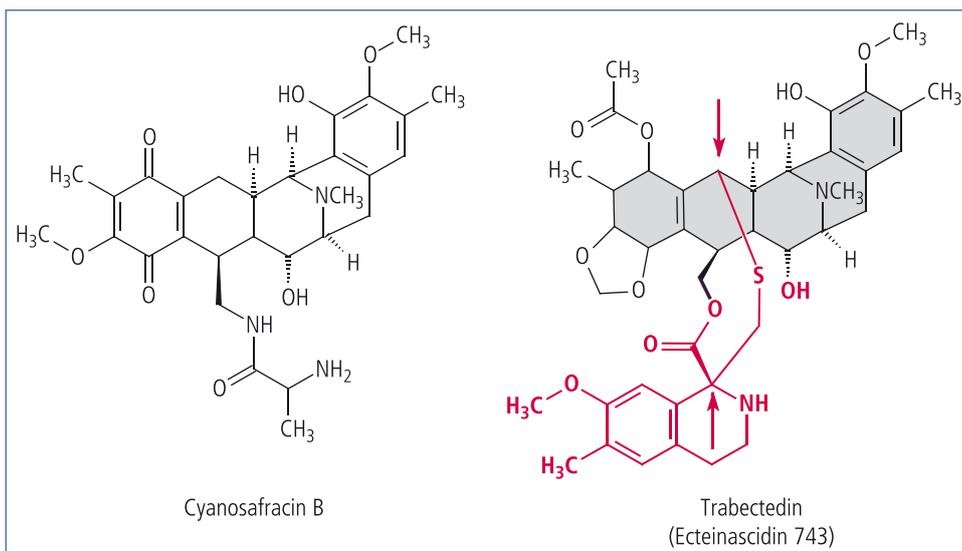


Abb. 2: EIN PARTIALSYNTHETISCHER ARZNEISTOFF (rechts) und sein mikrobielles Edukt. Hier dient ein Edukt aus dem chiralen Pool der Natur zur Gewinnung eines enantiomerenreinen Arzneistoffs.

Ein besonderer Fall von Partialsynthese

Trabectedin (Abb. 2) ist ein Alkaloid der Seescheide *Ecteinascidia turbinata*, die zu den Manteltieren gehört und Mangrovensümpfe in festsitzender (sessiler) Lebensweise bewohnt [3]. Die ursprüngliche Bezeichnung war Ecteinascidin 743. Wegen der acht im Molekül enthaltenen AsZ wäre die Totalsynthese eine kaum zu bewältigende Sisyphusarbeit. Ein mikrobieller Naturstoff, das Cyanosafrafrin B (Abb. 2), das aus Kulturen von *Pseudomonas fluorescens* in ausreichenden Mengen gewonnen werden kann, eignet sich aber als Edukt für eine partielle Synthese. Es stimmt konfiguratив mit fünf AsZ des Trabectedin überein und kann durch eine überschaubare Zahl von Reaktionen in dieses umgewandelt werden. Das legt den Verdacht nahe, dass Trabectedin nicht von der Seescheide selbst synthetisiert wird, sondern aus

bei der Molekülbeschreibung berücksichtigt wird. Übersehen wird dabei die Chiralität der ungleichmäßig substituierten Sulfoxid-Gruppe. Es liegt also ein Diastereomerenpaar vor.

Dagegen wurde mit dem **Armodafinil** bewusst das *R*-Enantiomer von Modafinil für die Therapie der Narkolepsie entwickelt (und 2007 in den USA zugelassen).

Maraviroc ist ein substituiertes Tropan-Derivat. Das als Tropan bezeichnete Grundgerüst 8-Azabicyclo[3.2.1]octan, das von den Tropan-Alkaloiden her bekannt ist, stellt ein *cis*-verknüpftes, überbrücktes Piperidin bzw. Pyrrolidin dar, in dem der Stickstoff räumlich fixiert ist [5]. Tropan besitzt in Position 1 ein *R*-konfiguriertes und in Position 5 ein *S*-konfiguriertes Chiralitätszentrum. Da zwei der am C-3 haftenden

Tab. 3: Anzahl der neuen nativen (N), partialsynthetischen (P) und synthetischen Arzneistoffe (S), geordnet nach der Anzahl ihrer Asymmetriezentren (AsZ)

AsZ	N	P	S	Summe
2			6	6
3			4	4
4		1	8	9
5			3	3
6		1		1
7		2		2
8		2		2
9		2		2
10			2	2
11		1		1
13	1	1		2
14		1		1
15		1		1
1	12	23	36	

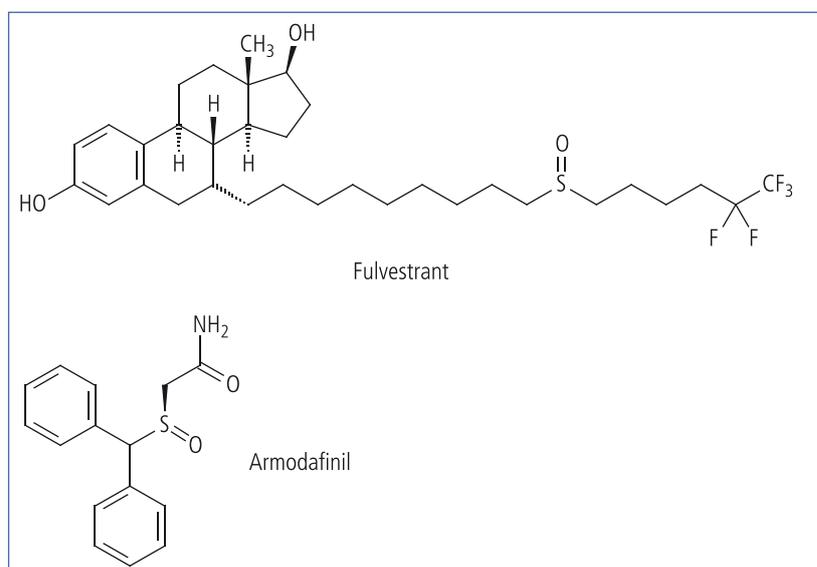


Abb. 3: ZWEI CHIRALE SULFOXIDE Aufgrund der verschiedenartigen Substitutionen liegt Fulvestrant als Enantiomerenpaar vor, Armodafinil hingegen als Racemat.

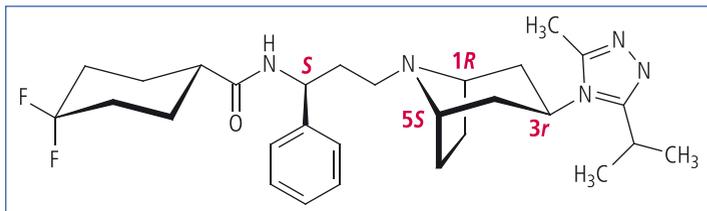


Abb. 4: MARAVIROC, ein pseudo-asymmetrisches Tropanderivat und ein Beispiel für die gegenseitige Beeinflussung von Symmetrie und Chiralität.

Liganden strukturell identisch sind und sich nur durch ihre Konfiguration unterscheiden (*R* und *S*), wird es als **pseudo**-asymmetrisch bezeichnet und

Tab. 4: Neue partialsynthetische Arzneistoffe, geordnet nach der Anzahl ihrer Asymmetriezentren (AsZ), und ihre nativen chiralen Edukte

AsZ	Arzneistoff	Edukt
4	Tigecyclin	Tetracycline
6	Fulvestrant	Estradiol
7	Loteprednol Paricalcitol	Glucocorticoide Vitamin D
8	Eplerenon Trabectedin	Aldosteron Cyanosafracin B
9	Ciclesonid Rifaximin	Glucocorticoide Rifamycin
11	Retapamulin	Pleuromutilin (aus dem Trichterförmigen Räsling)
13	Temsirolimus	Sirolimus
14	Anidulafungin	Echinocandin B
15	Everolimus	Sirolimus

durch die Symbole *r* oder *s* gekennzeichnet. Somit ist die stereochemische Charakterisierung des Ringteils mit *1R*, *5S* und *3r* kein Schreibfehler, sondern wissenschaftlich begründet.

Bilanz

Bei den Arzneistoffen, die von 2004 bis 2008 neu auf den Markt kamen, ist das Verhältnis der achiralen zu den chiralen Arzneistoffen mit 40:61 gegenüber der Bilanz im vorangegangenen Lustrum (1999 bis 2003) mit 40:60 kaum verändert. Dagegen hat sich in denselben Zeiträumen bei den neuen monochiralen Arzneistoffen das Verhältnis der reinen Enantiomere zu den Racematen mit 20:5 statt 15:9 wesentlich verbessert. ◀

Literatur

- [1] Roth H J. Dex-, Lev-, Es-, eine Bilanz der letzten fünf Jahre. Dtsch Apoth Ztg 2004;144:2309.
- [2] Hellwig B (Hrsg). DAZ-Beilage Neue Arzneimittel 2004;51 bis 2008;55.
- [3] Mendola D, in Drugs from the Sea (Hrsg N Fusetani). Karger, Basel 2000, S. 120.
- [4] Roth H J, Müller C E, Folkers G. Stereochemie & Arzneistoffe, Heteroatome als Chiralitätszentren. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1998, S. 39.
- [5] Roth H J. Symmetrie versus Chiralität. DAZ-Beilage Student und Praktikant 2008;(3):46.

Autor

Prof. Dr. rer. nat. Dr. h. c.
Hermann J. Roth
Friedrich-Naumann-Str. 33,
76187 Karlsruhe
www.h-roth-kunst.com
info@h-roth-kunst.com

