

WESTFÄLISCHE  
WILHELMS-UNIVERSITÄT  
MÜNSTER



## Naturstoffe als Lieferanten für neue Leitstruktur

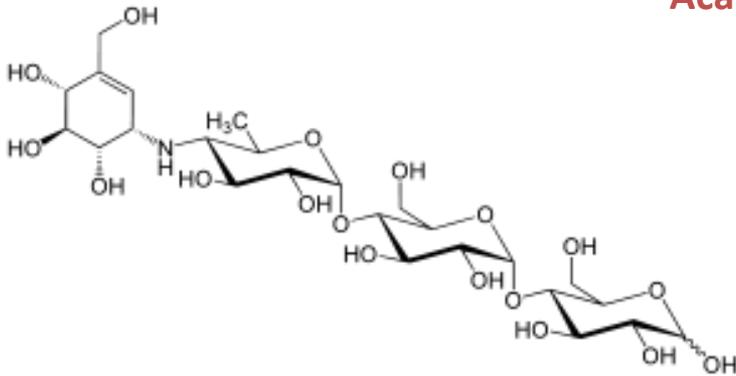
Institut für  
Pharmazeutische Biologie und Phytochemie  
der Universität Münster



## Antidiabetika

- **Humaninsulin** (rekombinant)
- $\alpha$ -Glucosidase-Inhibitoren: **Acarbose**, Miglitol
- Metformin: verringerte Glucoseproduktion in der Leber, bessere Glucoseverwertung in der Peripherie
- Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid), Glinide (Nateglinid): Freisetzung von Insulin aus Pankreaszellen
- Glitazone (Pioglitazon): Verringerung der Insulinresistenz
- Inkretinmimetika: Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) Mimetika: Insulinsekretion  $\uparrow$ , Glucagon  $\downarrow$ , Appetit  $\downarrow$  **Exenatide**

## Acarbose Glucobay®



Biotechnologische Gewinnung aus  
Bakterien der Gattung *Actinoplanes*

### Bausteine:

- Ungesättigtes Cyclitol verknüpft über eine N-Brücke mit:
  - 4-Amino-4,6-dideoxyglucose
  - Maltose (Glu- $\alpha$ -1,4-Glu)

Antidiabetikum (Zusatztherapie zur Diät) mit antihyperglycämischer Wirkung.

Durch **Hemmung der  $\alpha$ -Glucosidasen** im Darm (Saccharase, Maltase, Dextrinase, Amylasen etc.) wird der Abbau von KH vermindert. Hohe Blutzuckerspiegel nach dem Essen (postprandial) werden vermieden. Die Insulinsekretion wird nicht verändert. Acarbose bewirkt selbst keine Hypoglycämie.

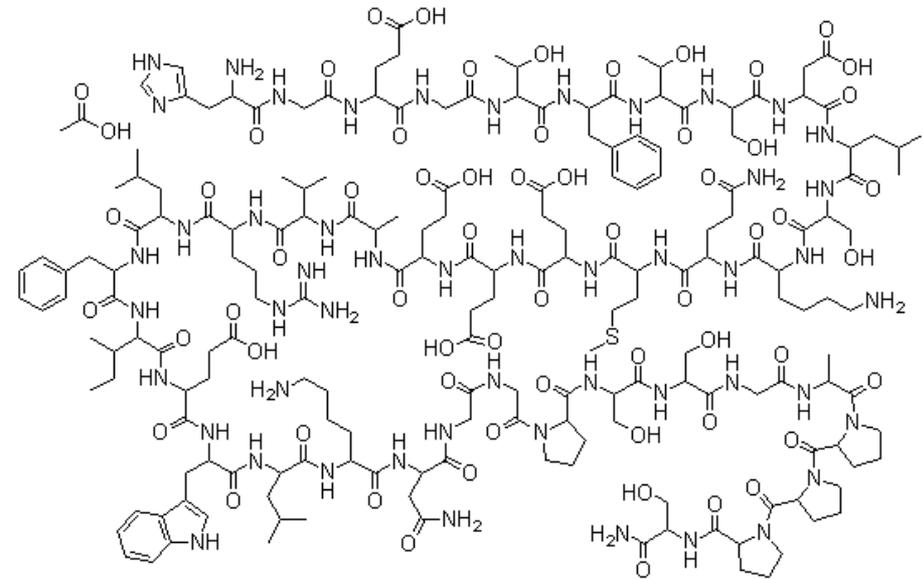
Resorption 1-2 %, Spaltprodukte werden teilweise resorbiert.

NW: GI-Störungen (Flatulenz)

## Exenatide



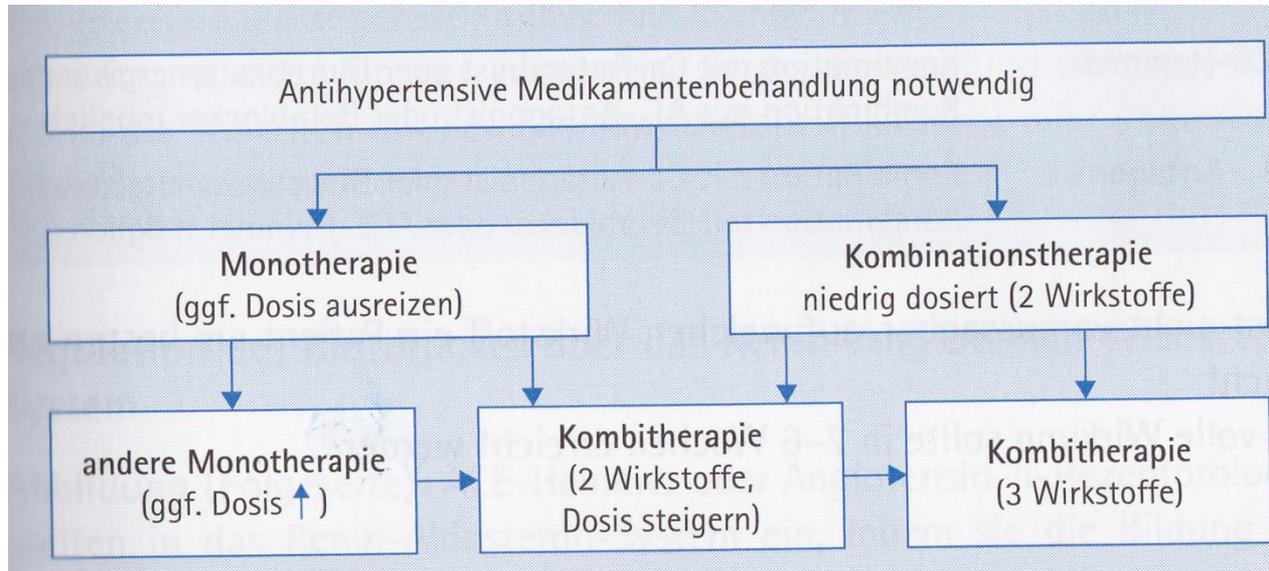
*Heloderma suspectum*  
*Gila-Krustenechse*



His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-  
Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH<sub>2</sub>

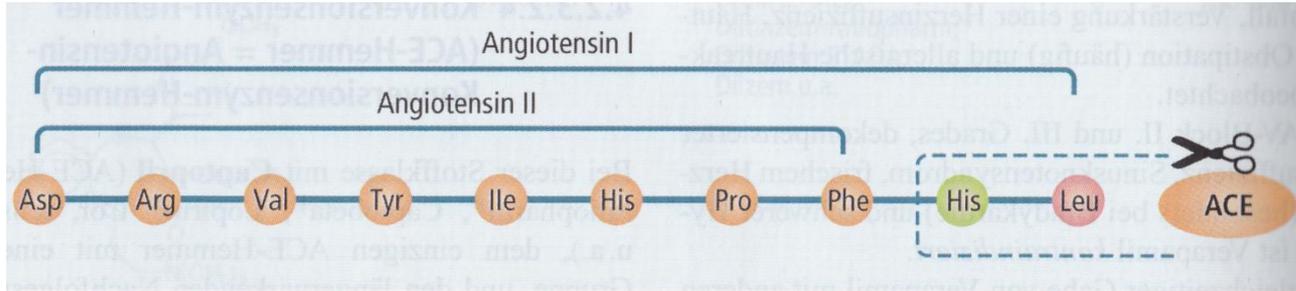
Exendin-4 Analogon, 39 AS,  
mit C-terminaler Amidgruppe zur  
Verlängerung der t<sub>1/2</sub>

# Hypertonie: Standardbehandlungsschema und Mittel der 1. Wahl



|                             |  |
|-----------------------------|--|
| Diuretika                   | Kombination mit Betablocker oder Ca-Antagonist oder AT <sub>1</sub> -Antagonist oder ACE-Hemmer (alle synergistisch).                                |
| Betablocker                 | Kombination mit Diuretika oder Ca-Antagonist (beide synergistisch); Kombination mit AT <sub>1</sub> -Antagonist oder mit ACE-Hemmer (beide möglich). |
| Ca-Antagonist               | Kombination mit Betablocker oder Diuretikum oder ACE-Hemmer oder AT <sub>1</sub> -Antagonist synergistisch.  |
| ACE-Hemmer                  | Kombination mit Ca-Antagonist oder Diuretika synergistisch.<br>Kombination mit AT <sub>1</sub> -Antagonist oder Betablocker möglich                  |
| AT <sub>1</sub> -Antagonist | Kombination mit Ca-Antagonist oder Diuretika synergistisch.<br>Kombination mit Betablocker oder ACE-Hemmer möglich.                                  |

## ACE-Hemmer: Inhibition der Bildung von Angiotensin II, einer der stärksten blutdrucksteigernden Substanzen



ACE: Peptidase, spaltet Prohormone

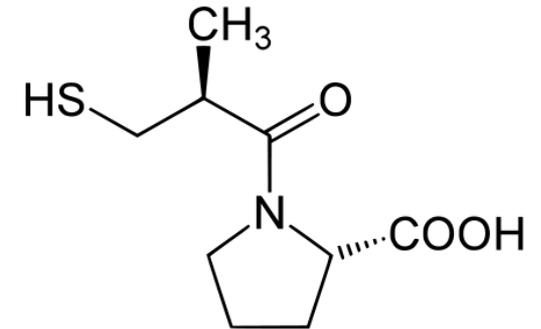
Captopril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril, Trandolapril, Ramipril, Spirapril, Fosinopril, Quinapril, Moexipril, Benzapril, Cilazapril.

## Captopril



*Bothrops jararaca*  
Jararaca-Lanzenotter  
Brasilien

Auch zur Gewinnung von Reptilase, zur Stimulation der Blutgerinnung durch Aktivierung der Fibrinogen → Fibrin-Umwandlung



L-Prolin + (S)-3-mercapto-2-methylpropionsäure

*Museu*  
INSTITUTO  
BUTANTAN



01.04.2008





01.04.2008



01.04.2008



The Salazar (H. Perard) - M  
1.º de E. 71, Exp. Butastor  
4.º Puerto redet. 1111.3

The Salazar (H. Perard) - M  
1.º de E. 71, Exp. Butastor  
4.º Puerto redet. 1111.3

The Salazar (H. Perard) - M  
1.º de E. 71, Exp. Butastor  
4.º Puerto redet. 1111.3

The Salazar (H. Perard) - M  
1.º de E. 71, Exp. Butastor  
4.º Puerto redet. 1111.3

The Salazar (H. Perard) - M  
1.º de E. 71, Exp. Butastor  
4.º Puerto redet. 1111.3

The Salazar (H. Perard) - M  
1.º de E. 71, Exp. Butastor  
4.º Puerto redet. 1111.3

The Salazar (H. Perard) - M  
1.º de E. 71, Exp. Butastor  
4.º Puerto redet. 1111.3

01.04.2008



# Antibiotika Penicilline

ABB. 1 *Alexander Fleming*  
am Mikroskop.

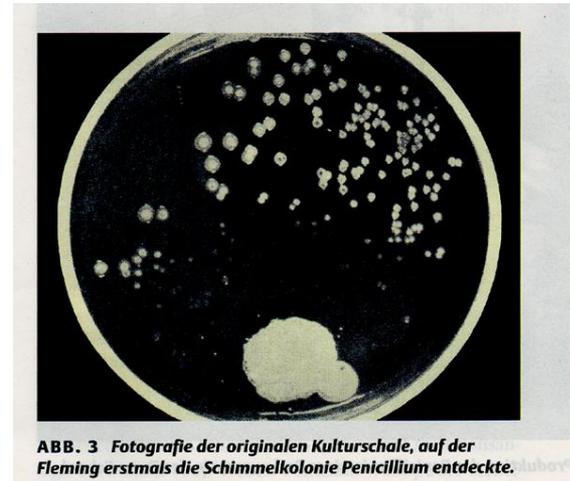
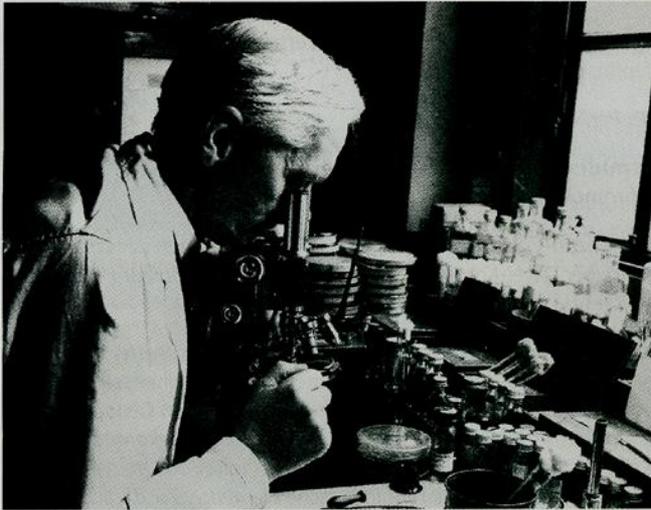
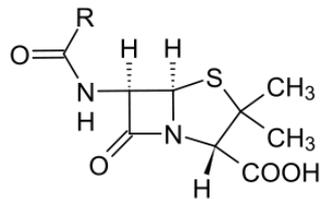
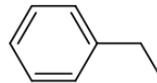


ABB. 3 *Fotografie der originalen Kulturschale, auf der Fleming erstmals die Schimmelkolonie Penicillium entdeckte.*

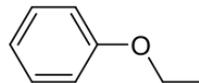


R =

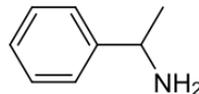
Penicillin G

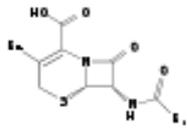


Penicillin V

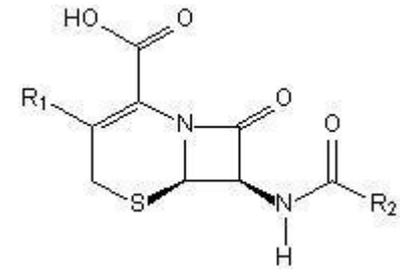


Ampicillin





# Antibiotika Cephalosporine



|              | $R_1$                          | $R_2$                      |
|--------------|--------------------------------|----------------------------|
| Cefacetril   | $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$    | $-\text{CH}_3-\text{OH}$   |
| Cefradim     | $\text{CH}_3$                  |                            |
| Cefprozidim  | $\text{CH}_3$                  |                            |
| Cefaleglicid | $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$    |                            |
| Cefaclor     | $\text{Cl}$                    |                            |
| Cefalexin    | $\text{CH}_3$                  |                            |
| Cefadroxil   | $\text{CH}_3$                  |                            |
| Cefazolin    |                                |                            |
| Cefazolin    |                                |                            |
| Cefepim      | $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$    |                            |
| Cefazolin    |                                |                            |
| Cefazolin    |                                |                            |
| Cefazolin    |                                | $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ |
| Cefalotin    | $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$    |                            |
| Cefaloridin  |                                |                            |
| Cefalotam    | $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}$ |                            |

Giuseppe Brotzu, Sardinien, entdeckt 1946 den Schimmelpilz *Cephalosporium acremonium* in sardischen Kanalabwässern  $\Rightarrow$  Isolierung von Cephalosporin-C

## Weitere Antibiotika aus biogenen Quellen

- Fosfomycin
- Bacitracin
- Vancomycin
- Teicoplanin
- Polymyxine
- Colistine
- Nystatin
- Amphotericin
- Griseofulvin
- Rifamycin
- Tetracycline
- Aminoglycosid-Antibiotika
- Makrolid-Antibiotika
- etc.

# Krebstherapie

**Folsäureantagonisten** (Methotrexat)

**Antagonisten von Nucleotidbasen**

- Alkylierende Cytostatika
- Lost-Derivate: Cyclophosphamid
- Thiotepa
- Busulfan
- Nitrosoharnstoffe
- Platin-Komplexe

**Topoisomerase-Hemmstoffe:** TI I Einzelstrangbruch, TI II Doppelstrangöffnung. TI Aktivität in Tumorzellen erhöht

Hemmstoffe Topoisomerase I: **Camptothecin, Topotecan, Irinotecan**

Hemmstoffe Topoisomerase II: **Etoposid**

**Mitosehemstoffe**

Vinca-Alkaloide: **Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin**

Taxane: **Paclitaxel, Docetaxel**

**Cytostatische Antibiotika** (antibiotisch, aber zu toxisch)

**Dactinomycin** (bindet an DANN und verhindert RNA-Ablesung)

**Antracycline** (Interkalation, Hemmung Topoisomerase II): Daunorubicin, Idarubicin, Doxorubicin, Epirubicin

Mitoxantron (Interkalation, Hemmung Topoisomerase II)

**Bleomycin** (Interkalation)

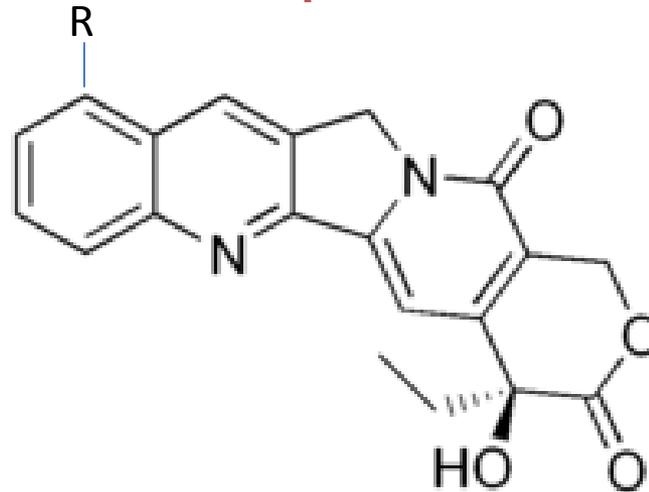
**Mitomycin**

*Camptoteca acuminata*

Nissaceae



# Camptothecin



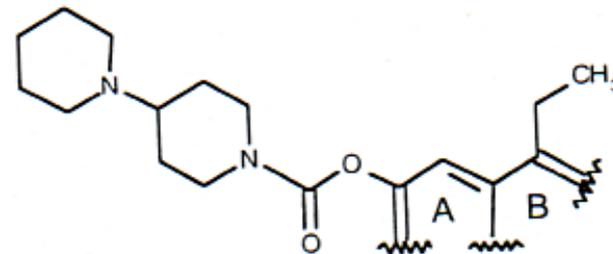
monoterpenoides Indolalkaloid

R=H: **Camptothecin** (wegen erhöhter Toxizität und schlechter Wasserlöslichkeit nicht im Handel)

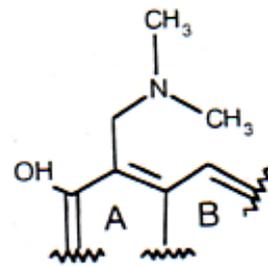
R= CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> **Topotecan**, partialsynthetisch, besser wasserlöslich, weniger toxisch

dito **Irinotecan**

Prodrug: Wirkform 7-Ethyl-10-Hydroxy-CPT



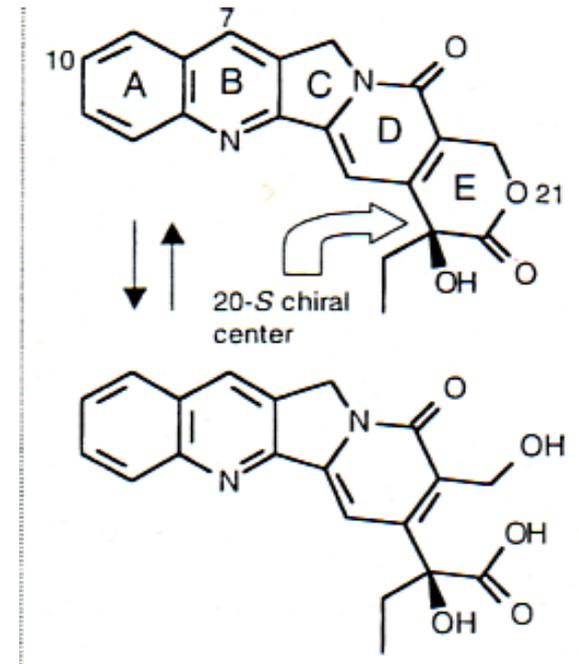
irinotecan



topotecan

## Struktur-Wirkung

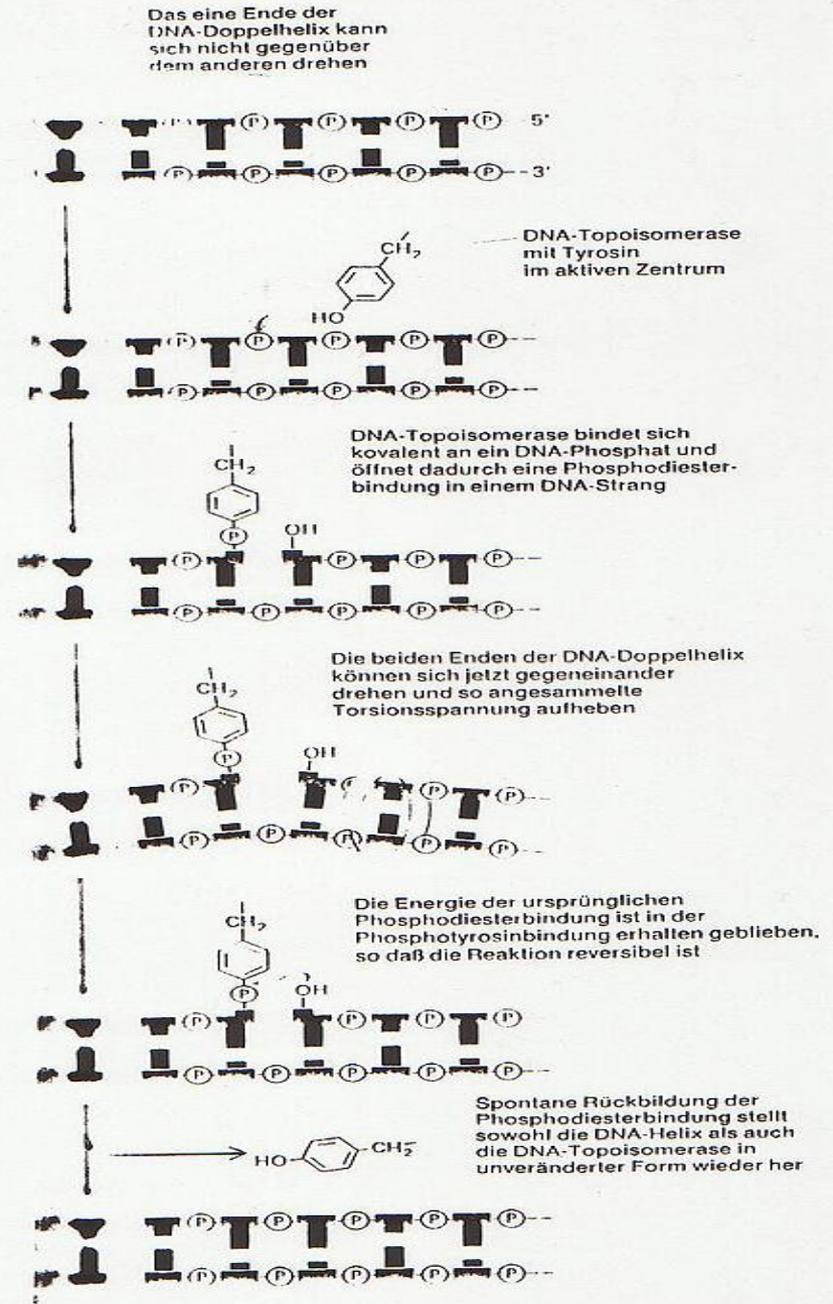
- Essentiell: 20(S)-OH
- Lactonsystem (besser H<sub>2</sub>O-lösliche Salze mit geringerer Wirkung und höherer Tox)
- planares, 5gliedriges Ringsystem
- Modifikationen an 9,10, 11 (A) und 7 (B) sinnvoll



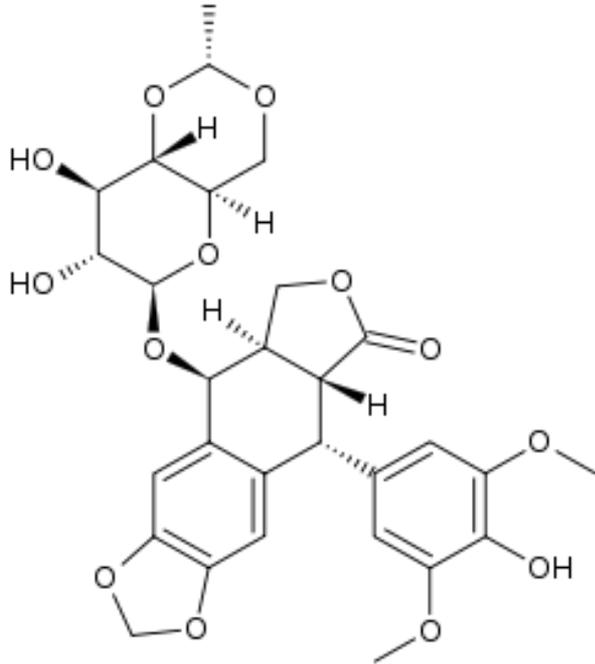
# Topoisomerase I

Camptothecin:

Bindung an den Komplex aus DNA +  
Topoisomerase I  $\Rightarrow$  tenärer Komplex  $\Rightarrow$   
Stabilisiert den Transesterifikation Zustand  $\Rightarrow$   
Chromatidenaustausch und  
Sekundärreaktionen  $\Rightarrow$  Zellarretierung in G2-  
Phase, Einleitung der Apoptose nach aktiv  
eingeleiteter DNA-Fragmentierung



## Etoposid (Glycosid Podophyllotoxin)



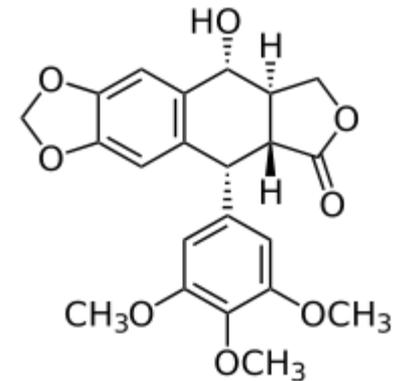
Etoposid

**Podophyllotoxin** (ein Lignan)

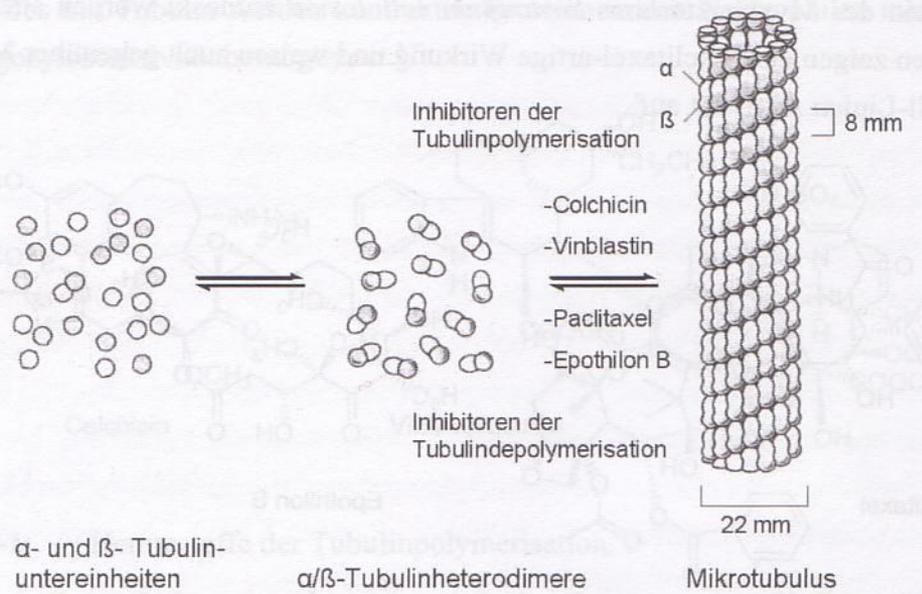
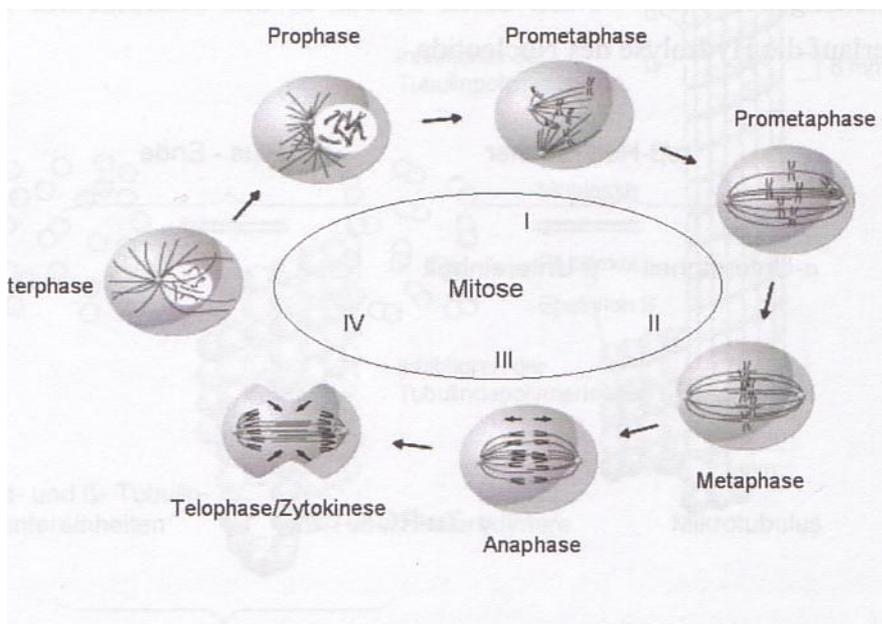
Gewinnung: Schildförmiges Fußblatt (*Podophyllum peltatum*), Berberidaceae, Nordamerika.

Mitosehemmstoff

Derivatisierung zu **Etoposid** bewirkt Ausbildung der Topoisomerase II-Hemmung.

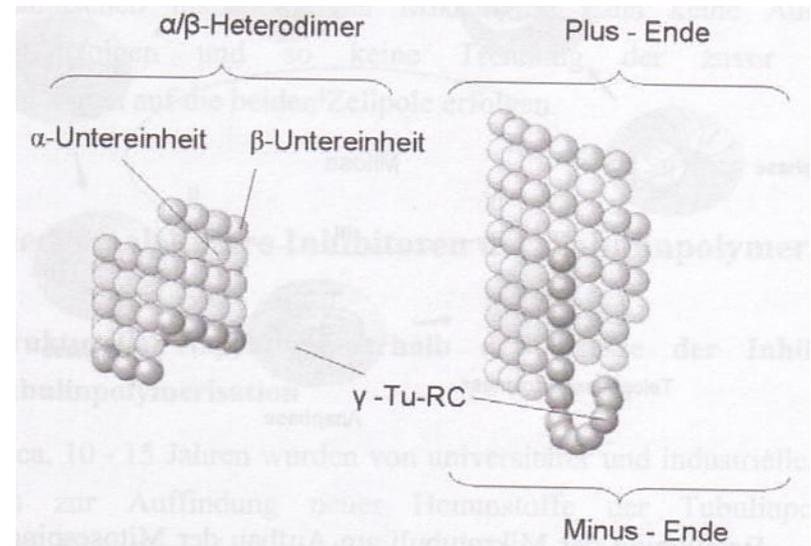


Podophyllotoxin

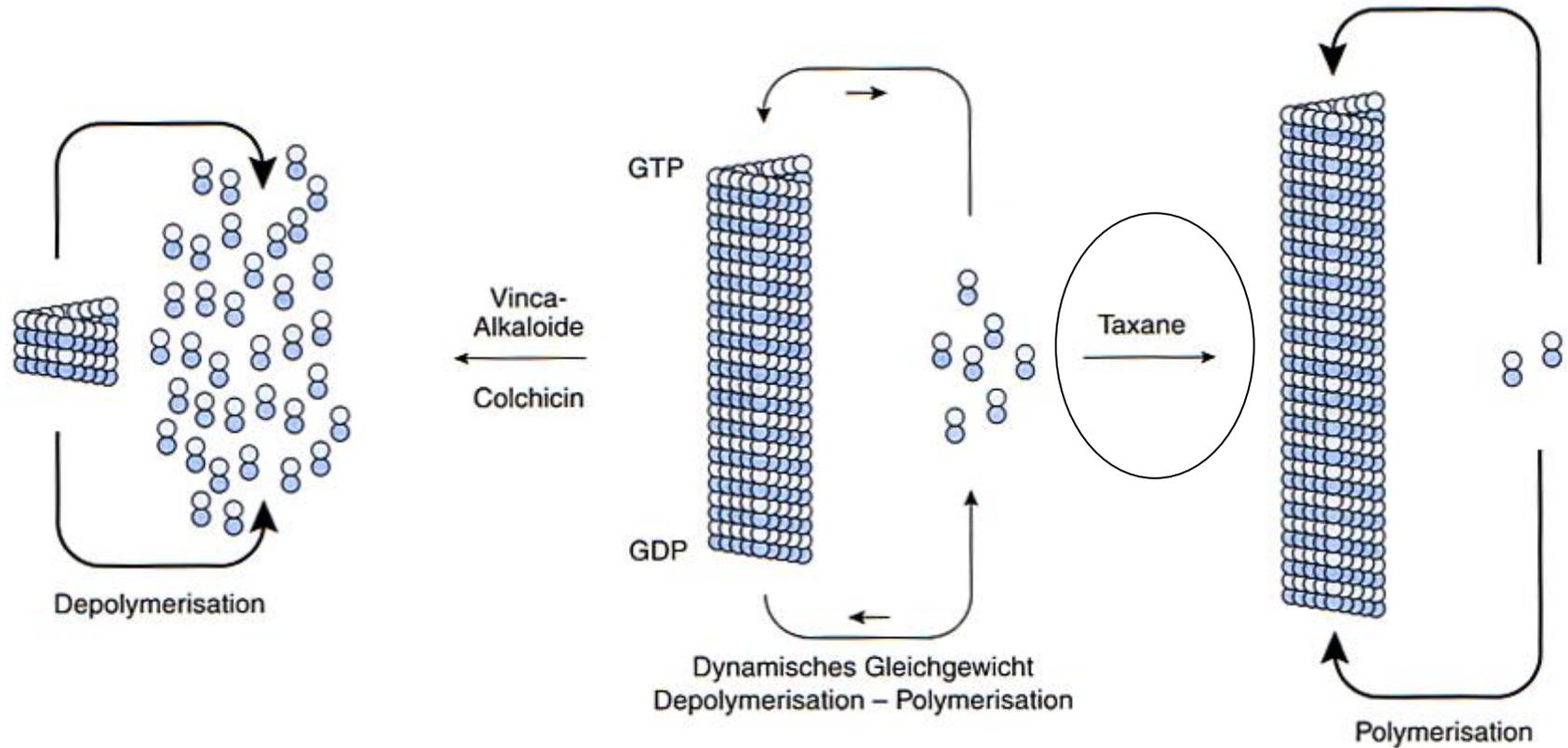


Beteiligung der Mikrotubuli am Aufbau der Mitosespindel - Ablauf der Mitose; I Spindel-Mikrotubuli binden an die Kinetochore; II Ausbildung der Metaphaseplatte; III Trennung der Chromatiden; IV Ausbildung der Kernhülle und Teilung in zwei Tochterzellen; Quelle: <sup>32)</sup> modifiziert.

## Hemmstoffe der Mikrotubulibildung



# Hemmstoffe der Mikrotubulibildung



**Abb. 33.20 Cytostatika mit Wirkung auf Mikrotubuli.** Mikrotubuli werden aus dem GTP/GDP-bindenden Cytoskelettprotein Tubulin gebildet. Die vielfältigen Funktionen des mikrotubulären Apparates (z. B. Spindelbildung während der Mitose) hängen von einem dynamischen Gleichgewicht zwischen Polymerisation und Depolymerisation der Tubulindimere ab. Angedeutet ist der polare Aufbau der Mikrotubuli. Am Pluspol, der primär GTP-Tubulin ent-

hält, polymerisieren und am Minuspol, der von GDP-Tubulindimeren gebildet wird, depolymerisieren die Mikrotubuli. **Taxane** binden an Tubulin, fördern hierdurch die Polymerisation von GDP- und GTP-Tubulin und hemmen deren Depolymerisation. **Vinca-Alkaloide** und **Colchicin** (s. Kap. 25) blockieren die Polymerisation und induzieren bei höherer Konzentration die Depolymerisation der Mikrotubuli.

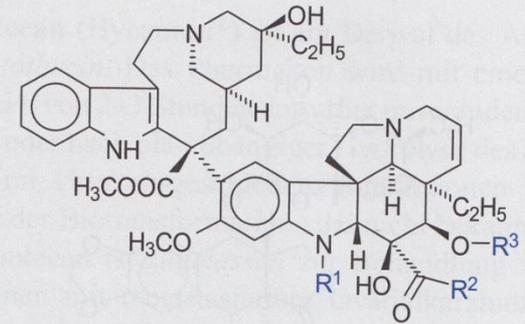
# Catharanthus-Alkaloide

*Catharanthus roseus* (Madagaskar-Immergrün) *syn. Vinca rosea* Apocynaceae

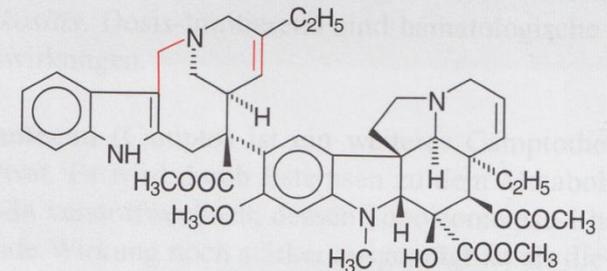
**Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin**

dimere monoterpene Indol-Alkaloide

Gehalt im Kraut: ca. 0,005 %, 500 kg Droge 1 g Alkaloid

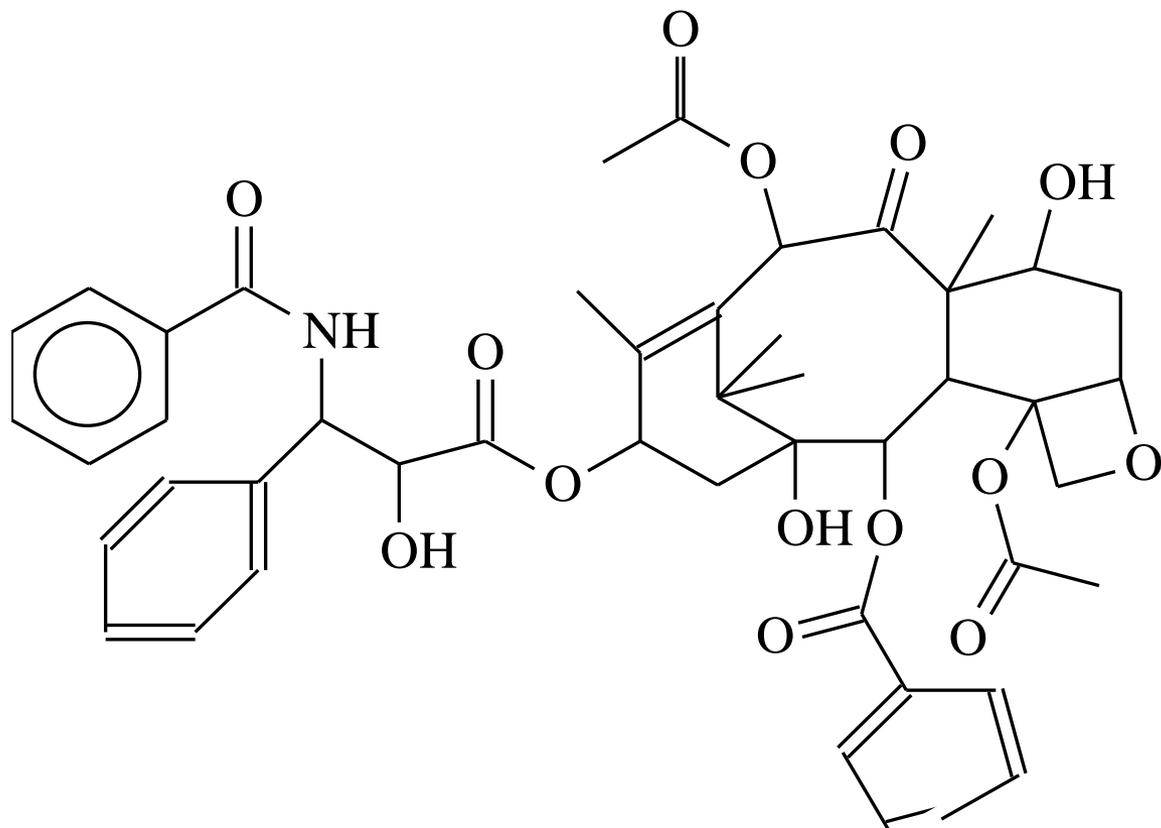


|            | R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup>    | R <sup>3</sup>     |
|------------|------------------|-------------------|--------------------|
| Vinblastin | —CH <sub>3</sub> | —OCH <sub>3</sub> | —COCH <sub>3</sub> |
| Vincristin | —CHO             | —OCH <sub>3</sub> | —COCH <sub>3</sub> |
| Vindesin   | —CH <sub>3</sub> | —NH <sub>2</sub>  | —H                 |



Vinorelbin

## Paclitaxel (Taxol)



Veresterung einer Aminosäure (3-Dimethylamin-3-phenylpropionsäure) mit einem tricyclischen Diterpenalkohol

Biosynthetische Bildung:

2 x Cyclisierung von Geranyl-Geranyl-PP

↓

Ringerweiterung

↓

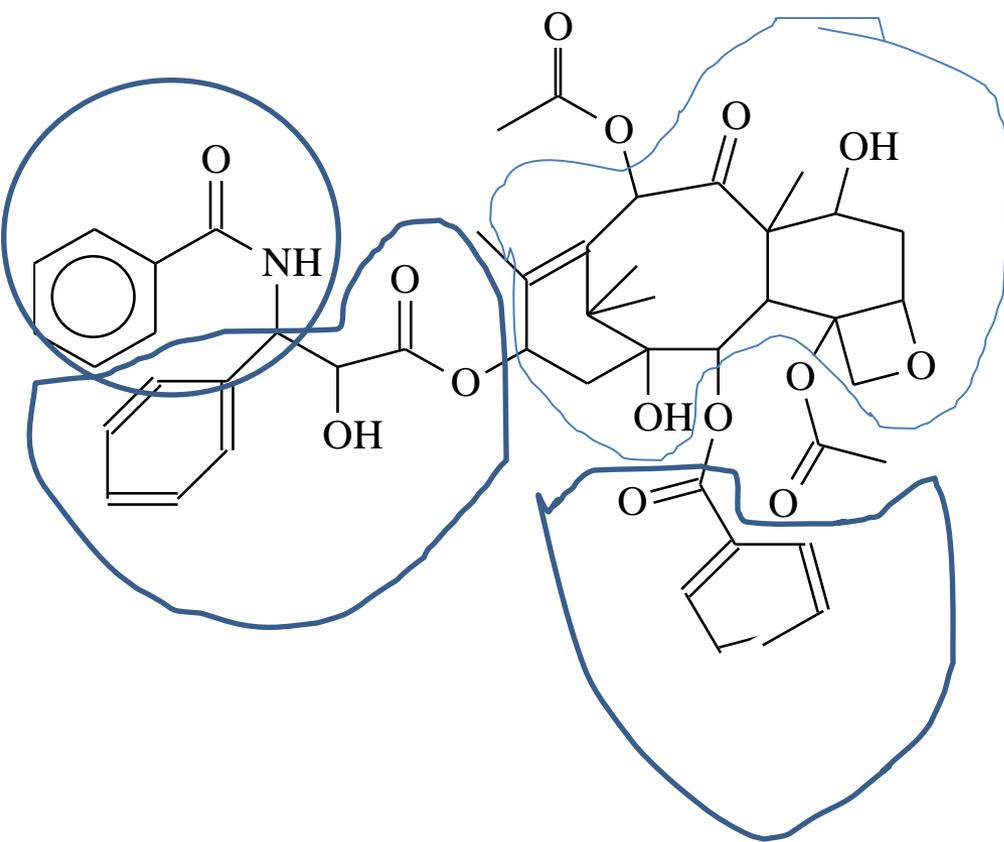
Oxidationen, Acylierungen

↓

Kondensation mit Phenylisoserin (aus Phenylalanin) an O-13

↓

Benzoyl-CoA wird an der Aminogruppe des Phenylisoserins ankonjugiert



## Gewinnung

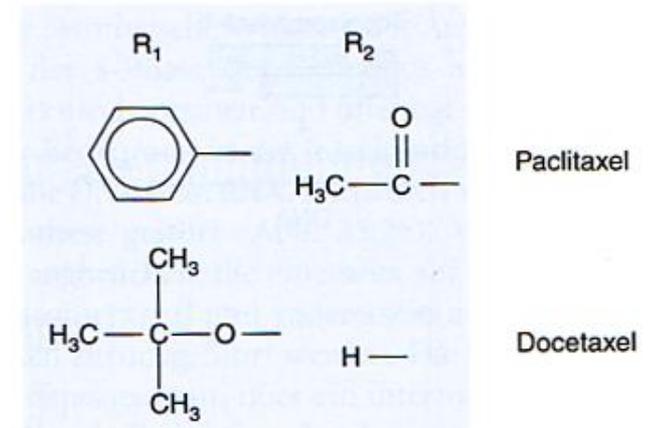
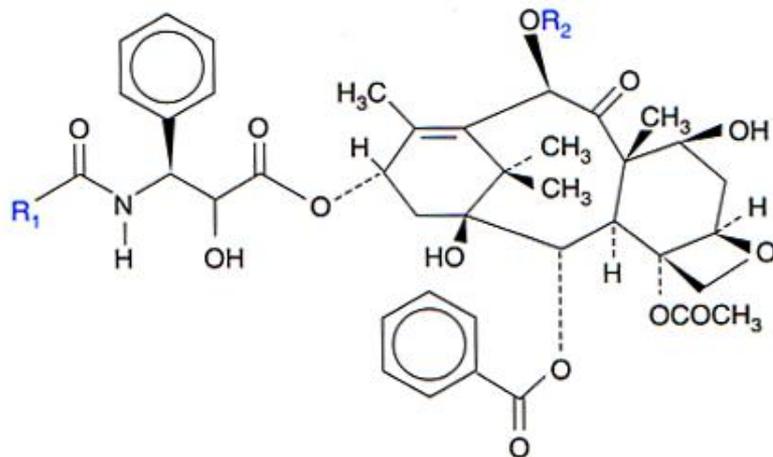
1. Semisynthetisch aus Baccatin III (13-Deacetylbaccatin) aus *T. baccata*-Nadeln.
2. Pflanzenzellkulturen

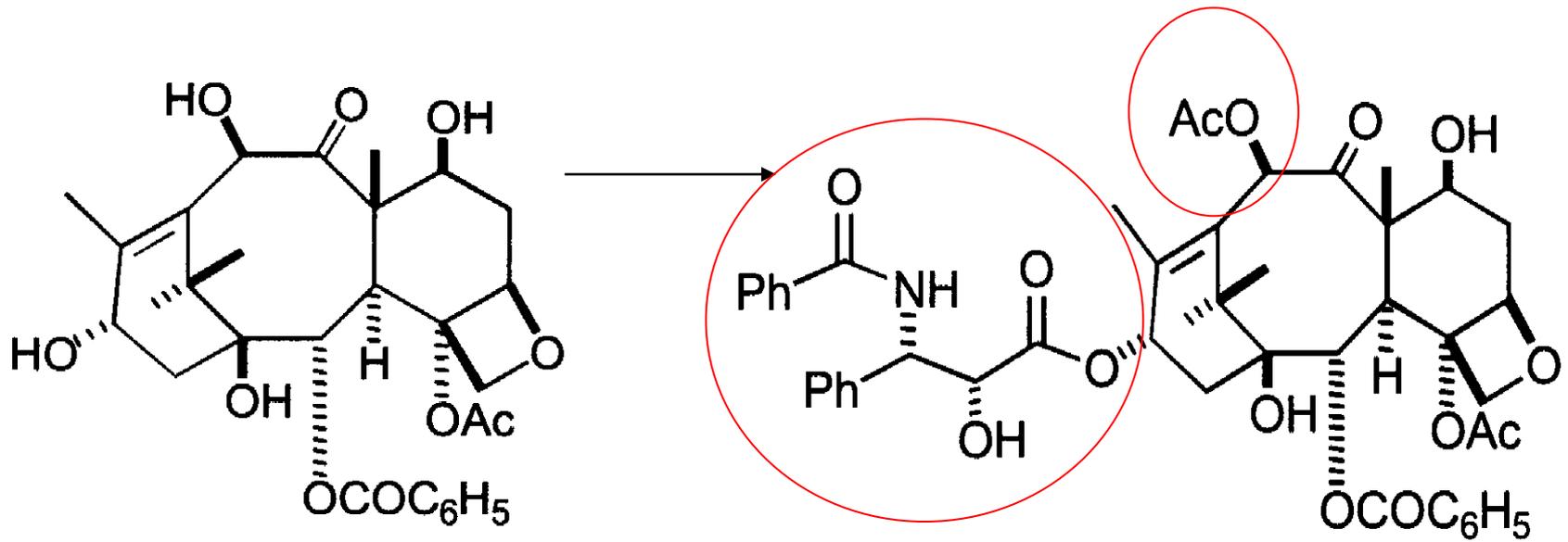
## WIRKUNG

Bindung an  $\beta$ -Tubulin  $\Rightarrow$  Bildung von unphysiologischen Mikrotubuli aus 12 Einheiten statt aus 13 Monomeren. Stimulation der Bildung von Mikrotubuli, die aber weniger dynamisch wirken und nicht depolymerisiert werden

## ANWENDUNG

Cytostatikum bei Ovarial- und Mammakarzinomen; nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

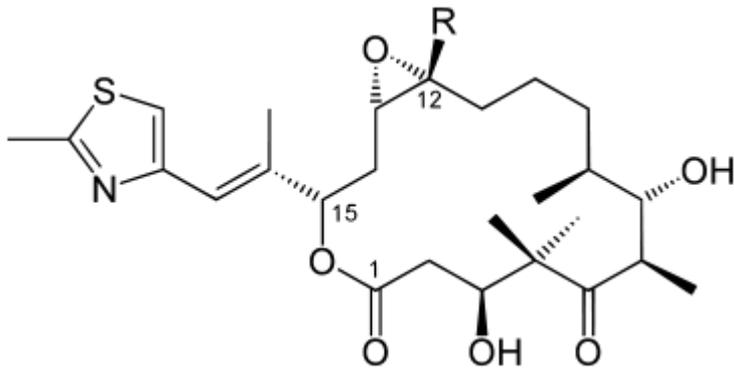




Baccatin III (13-Desacetylderivat)

# Die Klasse der Epothilone

16-gliedrige Macrolidlactone



1987 erstmals aus einem Myxobacterium (*Sorangium cellulosum*) isoliert

Wirkmechanismus: wie Taxane; verdrängen Taxane aus der Bindungsstelle an den Mikrotubuli

Neue Leitstrukturen zur Krebstherapie

1. Derivat in USA zugelassen

3 weitere Derivate in klinischer Prüfung Phase II und III

Herstellung synthetisch oder biotechnologisch

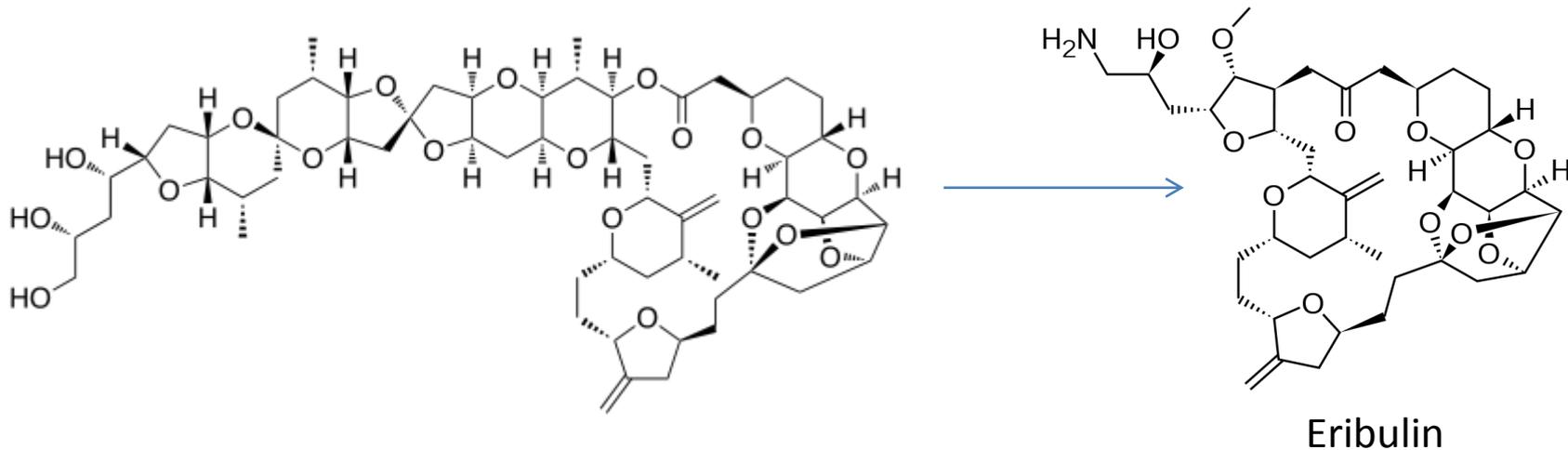
Ungünstiges Kostenpotential

## Cytostatische Antibiotika

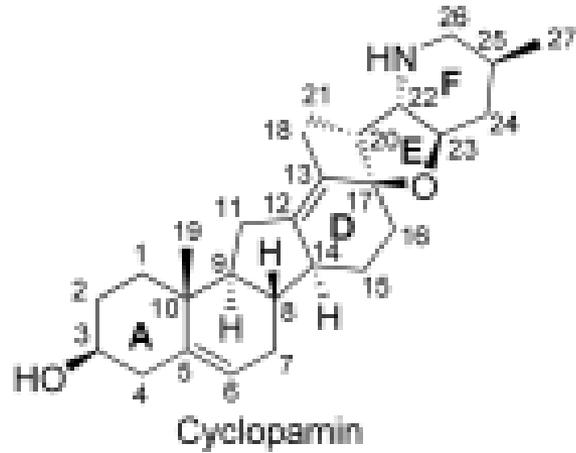
- Dactinomycin: biotechnologisch aus *Actinomyceten*
- Anthracycline: biotechnologisch aus *Streptomyces*-Arten
- Bleomycin: biotechnologisch aus *Streptomyces verticillus*
- Mitomycin: biotechnologisch aus *Streptomyces caespitosus*

## Neuartige Cytostatika aus Meerestieren

- Hemiasterlin-Derivate aus Schwämmen: Tubulinhemmstoffe
- Halichondrin B: Tubulinhemmstoff aus Schwämmen, makrocyclischer Polyether; synthetische Abwandlung zu Eribulin (Halaven), zugelassen für Mammacarcinom



## Cyclopamin aus *Veratrum californicum*

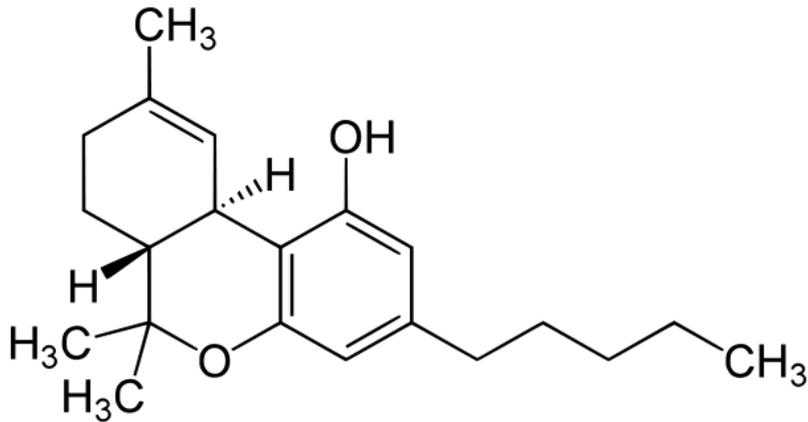


Steroidalkaloids Cyclopamin



*Inhibierung des hedgehog-Signaltransduktionsweg*

## Leckere Naturstoffe fürs Fest...



Endocannabinoid-Rezeptoren

Wirkungen auf ZNS, Immunsystem und Apoptose

CB1-R, CB2-R (G-Protein gekoppelte Rezeptoren)

CB1-R: bevorzugt auf Neuronen, Darm: Bewältigung von Lern- und Bewegungsprozessen, Löschen negativer Erinnerung. Körpereigene Liganden haben deswegen wichtige Rolle bei Angststörungen.

CB2-R: häufig auf Immunzellen, und Regulation Auf-/Abbau Knochensystem.

ZNS: Appetitregulation, Gedächtnis, Schmerz, Immunfunktion

*Endogene Liganden:* Anandamid und Arachidonylglycerol (ex omega-6-Fettsäuren)

*Exogene Liganden:* THC, Rimonabant (Adipositas, Alkoholentzug)

# Naturstoffe?

Einfach zu isolieren,  
preiswert,  
spannend,  
wirksam,  
anspruchsvoll für den Analytiker,  
nachhaltig

