

Naturstoffe als Lieferanten für neue Leitstruktur

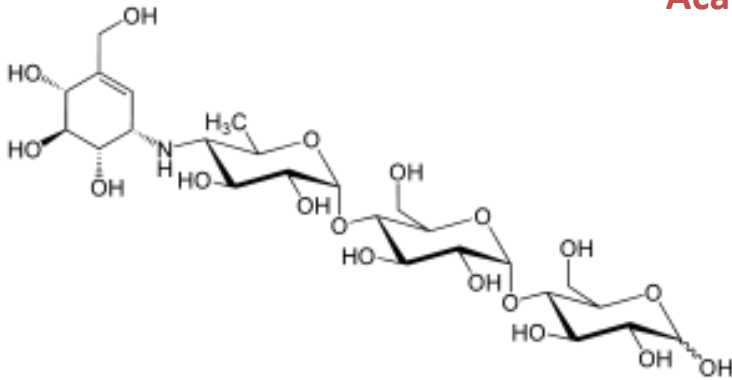
Institut für
Pharmazeutische Biologie und Phytochemie
der Universität Münster



Antidiabetika

- Humaninsulin (rekombinant)
- α -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- α -1,4-Glu)

Antidiabetikum (Zusatztherapie zur Diät) mit antihyperglycämischer Wirkung.

Durch **Hemmung der α -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.

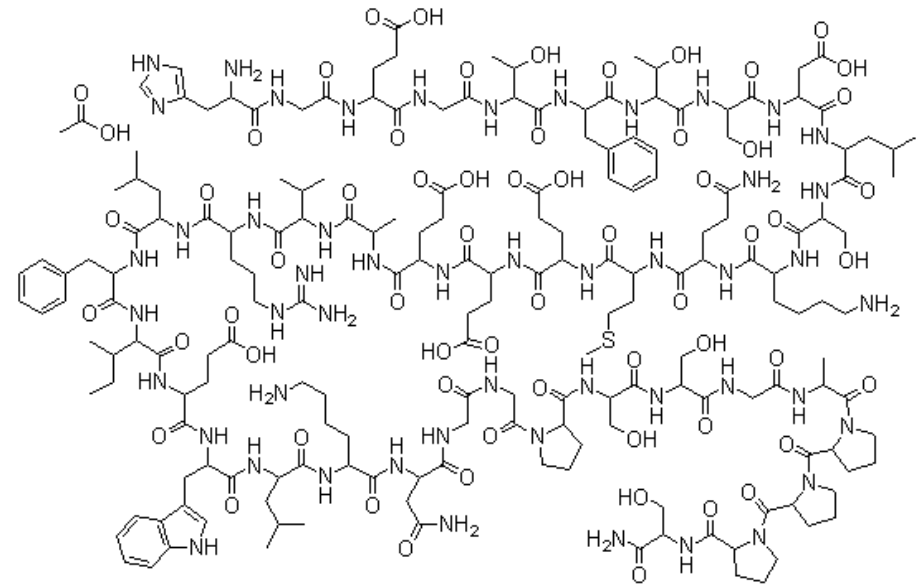
Resorption 1-2 %, Spaltprodukte werden teilweise resorbiert.

NW: GI-Störungen (Flatulenz)

Exenatide



Heloderma suspectum
Gila-Krustenechse

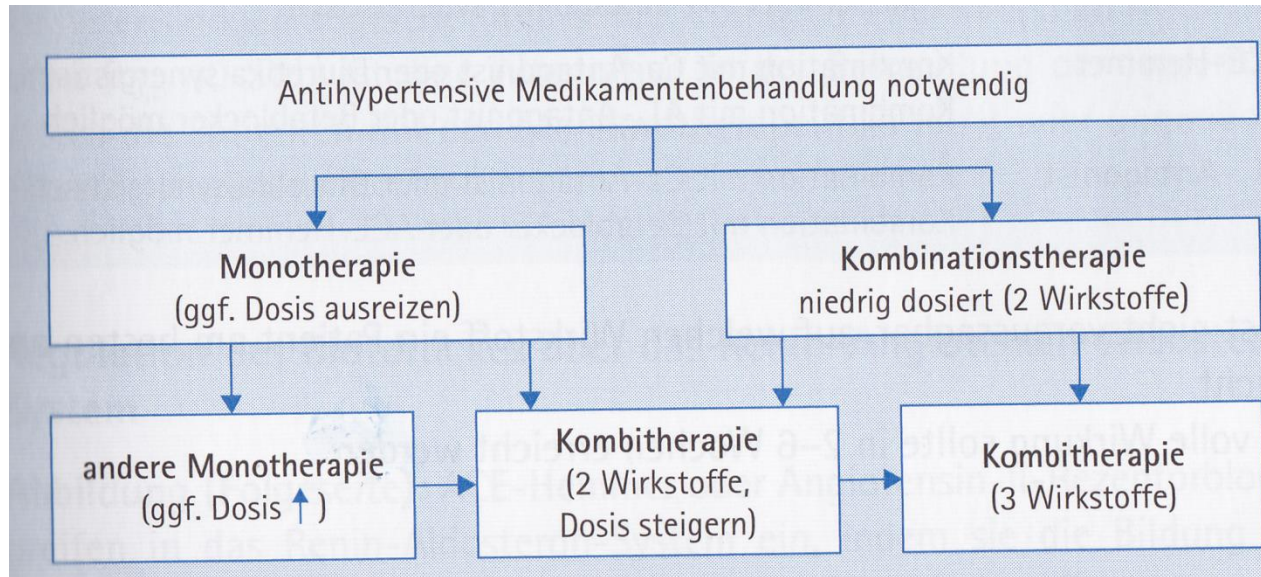


His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂

Exendin-4 Analogon, 39 AS,
mit C-terminaler Amidgruppe zur
Verlängerung der t_{1/2}

Hypertonie:

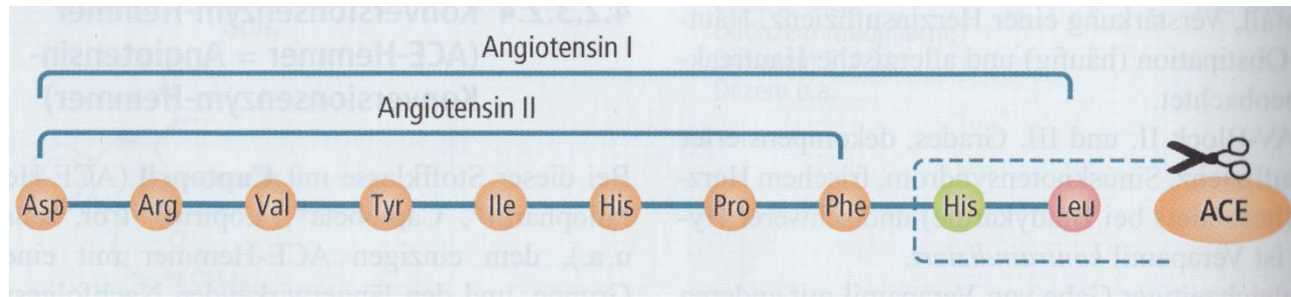
Standardbehandlungsschema und Mittel der 1. Wahl



Diuretika	Kombination mit Betablocker oder Ca-Antagonist oder AT ₁ -Antagonist oder ACE-Hemmer (alle synergistisch).
Betablocker	Kombination mit Diuretika oder Ca-Antagonist (beide synergistisch); Kombination mit AT ₁ -Antagonist oder mit ACE-Hemmer (beide möglich).
Ca-Antagonist	Kombination mit Betablocker oder Diuretikum oder ACE-Hemmer oder AT ₁ -Antagonist synergistisch.
ACE-Hemmer	Kombination mit Ca-Antagonist oder Diuretika synergistisch. Kombination mit AT ₁ -Antagonist oder Betablocker möglich
AT ₁ -Antagonist	Kombination mit Ca-Antagonist oder Diuretika synergistisch. Kombination mit Betablocker oder ACE-Hemmer möglich.

ACE-Hemmer:

Inhibition der Bildung von Angiotensin II, einer der stärksten blutdrucksteigernden Substanzen



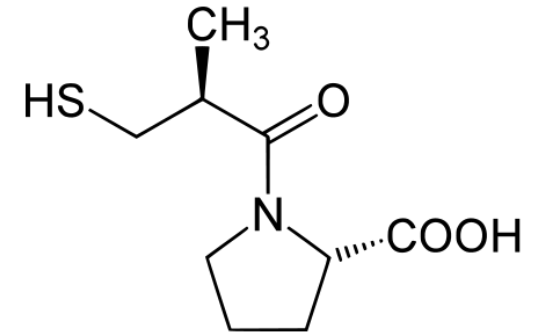
ACE: Peptidase, spaltet Prohormone

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

Captopril



Bothrops jararaca
Jararaca-Lanzenotter
Brasilien



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

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

Museu
INSTITUTO
BUTANTAN



01.04.2003



01.04.2008



01.04.2008



01.04.2008



Das Constrictor general
Die Balteim (H. Perard) - 10
1. April 1971, Kap. Putzsch
2. Punkt 10.11.71, 11.11.71
19.513
19.514
19.515

Das Constrictor general
Die Balteim (H. Perard) - 10
1. April 1971, Kap. Putzsch
2. Punkt 10.11.71, 11.11.71
19.513
19.514
19.515

Das Constrictor general
Die Balteim (H. Perard) - 10
1. April 1971, Kap. Putzsch
2. Punkt 10.11.71, 11.11.71
19.513
19.514
19.515

Das Constrictor general
Die Balteim (H. Perard) - 10
1. April 1971, Kap. Putzsch
2. Punkt 10.11.71, 11.11.71
19.513
19.514
19.515

Das Constrictor general
Die Balteim (H. Perard) - 10
1. April 1971, Kap. Putzsch
2. Punkt 10.11.71, 11.11.71
19.513
19.514
19.515

01.04.2008



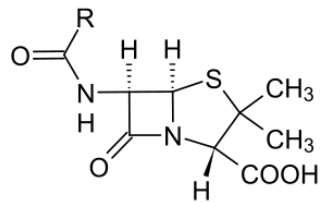
Antibiotika

Penicilline

ABB. 1 *Alexander Fleming*
am Mikroskop.

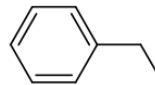


ABB. 3 Fotografie der originalen Kulturschale, auf der Fleming erstmals die Schimmelkolonie *Penicillium* entdeckte.

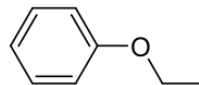


R =

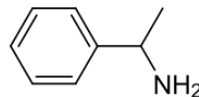
Penicillin G

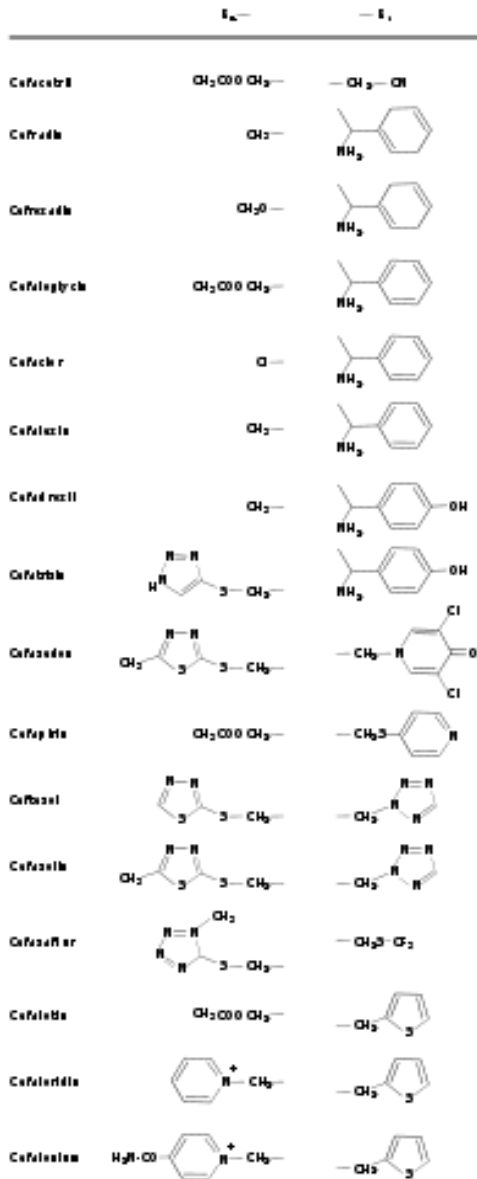


Penicillin V

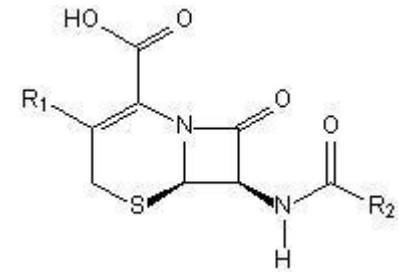


Ampicillin



O=C(O)c1c(R1)cc2c(c1)sc3c2n(c(=O)[nH]c(=O)R2)c3=O

Giuseppe Brotzu, Sardinien, entdeckt 1946 den Schimmelpilz *Cephalosporium acremonium* in sardischen Kanalabwässern ⇒ 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 1 Einzelstrangbruch, TI II Doppelstrangöffnung. TI Aktivität in Tumorzellen erhöht

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

Hemmstoffe Topoisomerase II: **Etoposid**

Mitosehemmstoffe

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)

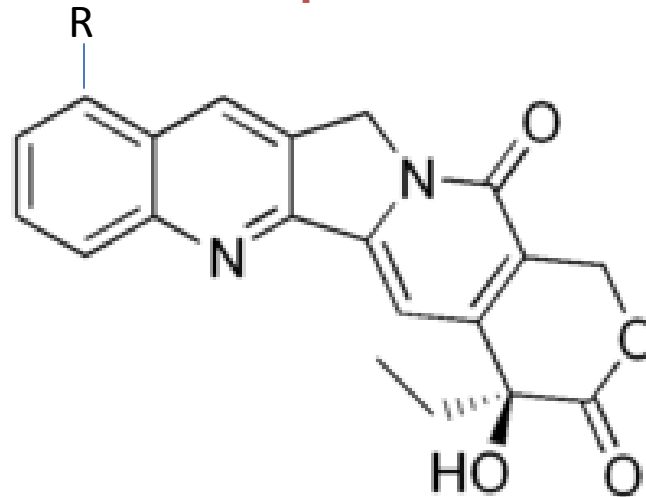
Mitomycin

Camptoteca acuminata

Nissaceae



Camptothecin



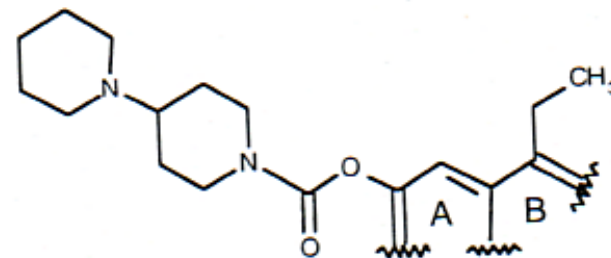
monoterpenoides Indolalkaloid

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

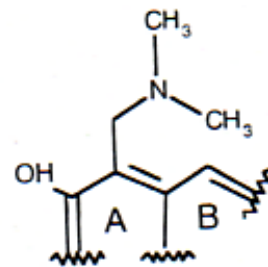
R= $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ **Topotecan**, partialsynthetisch, besser wasserlöslich, weniger toxisch

dito **Irinotecan**

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



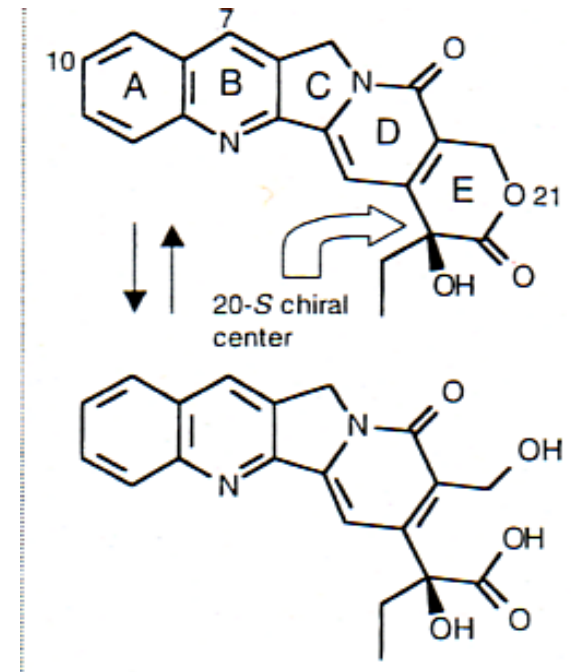
irinotecan



topotecan

Struktur-Wirkung

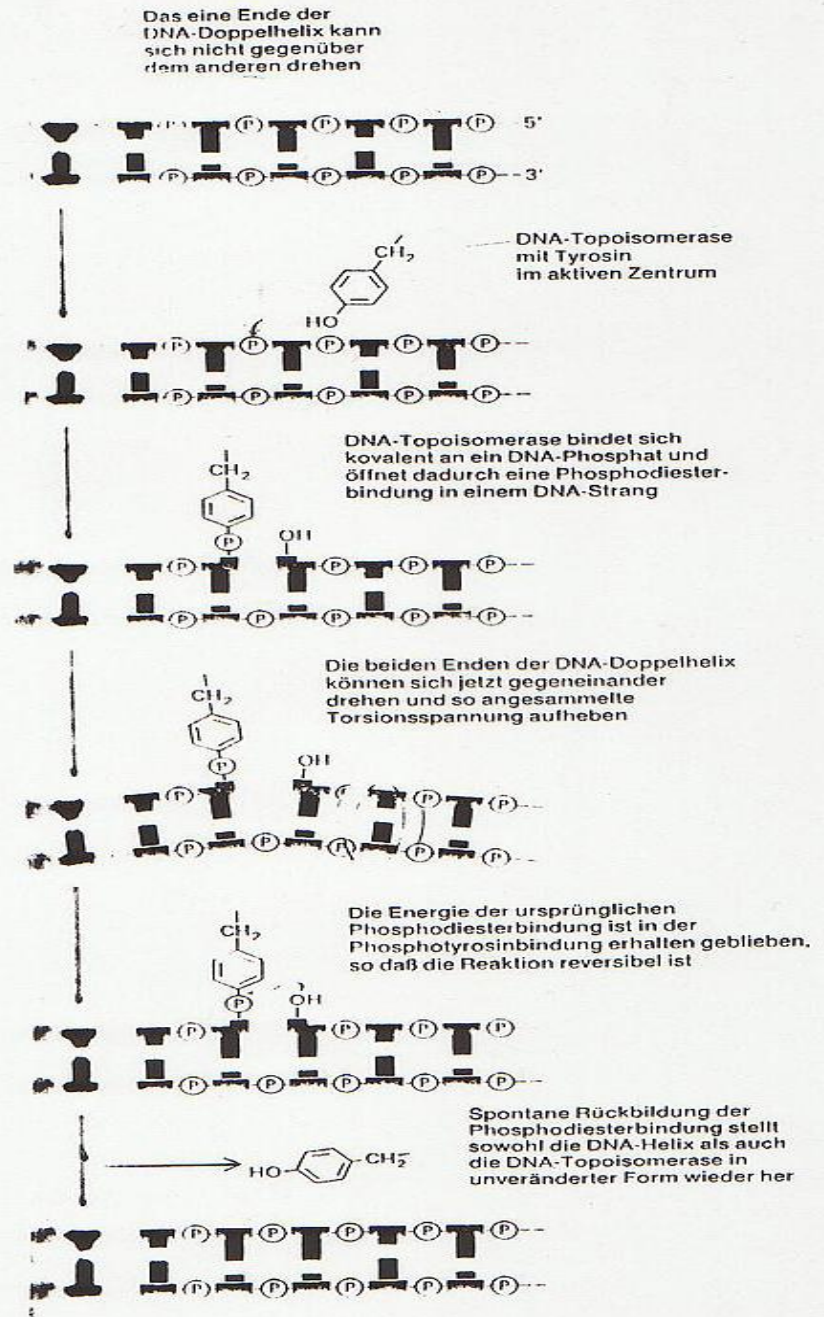
- Essentiell: 20(S)-OH
- Lactonsystem (besser H₂O-lösliche Salze mit geringerer Wirkung und höherer Tox
- planares, 5gliedriges Ringsystem
- Modifikationen an 9,10, 11 (A) und 7 (B) sinnvoll



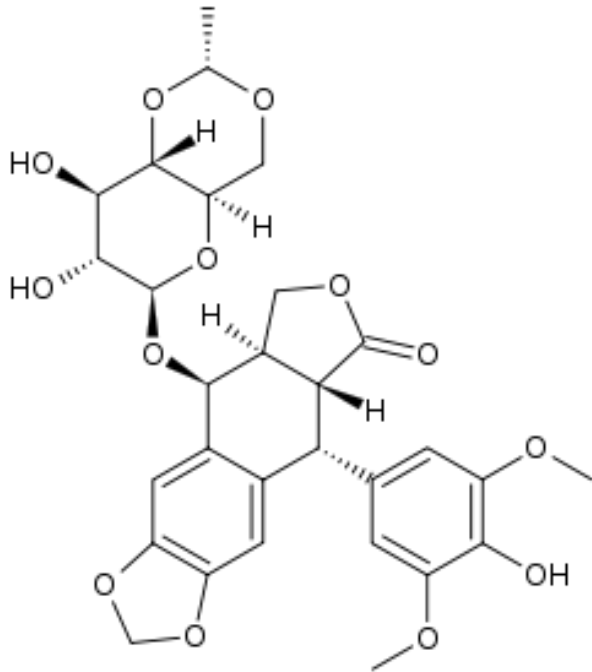
Topoisomerase I

Camptothecin:

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



Etoposid (Glycosid Podophyllotoxin)



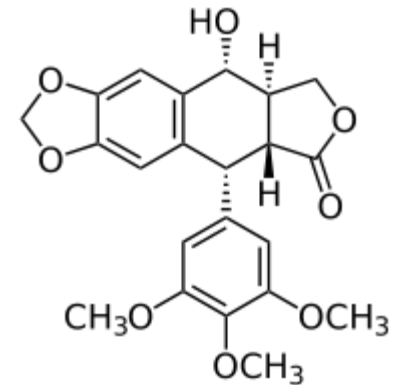
Etoposid

Podophyllotoxin (ein Lignan)

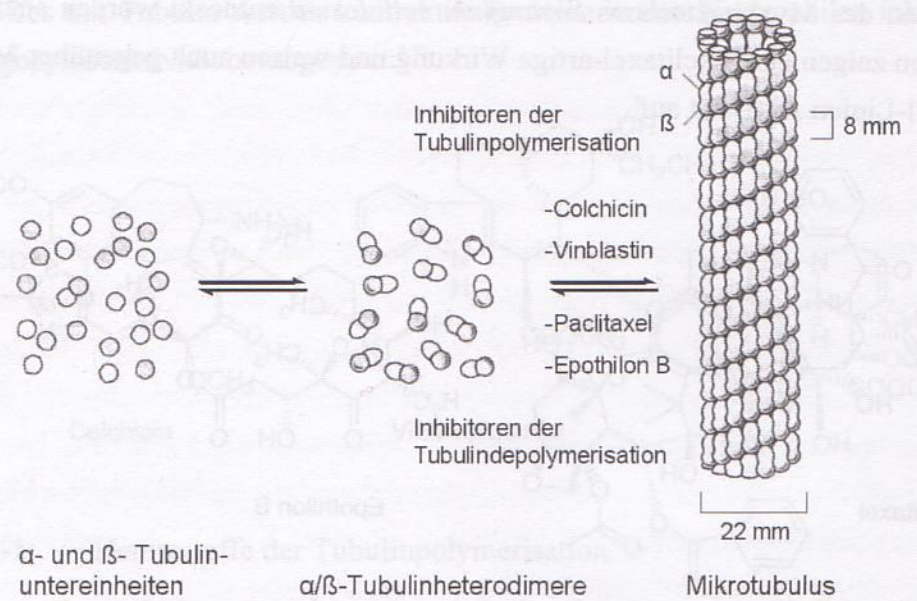
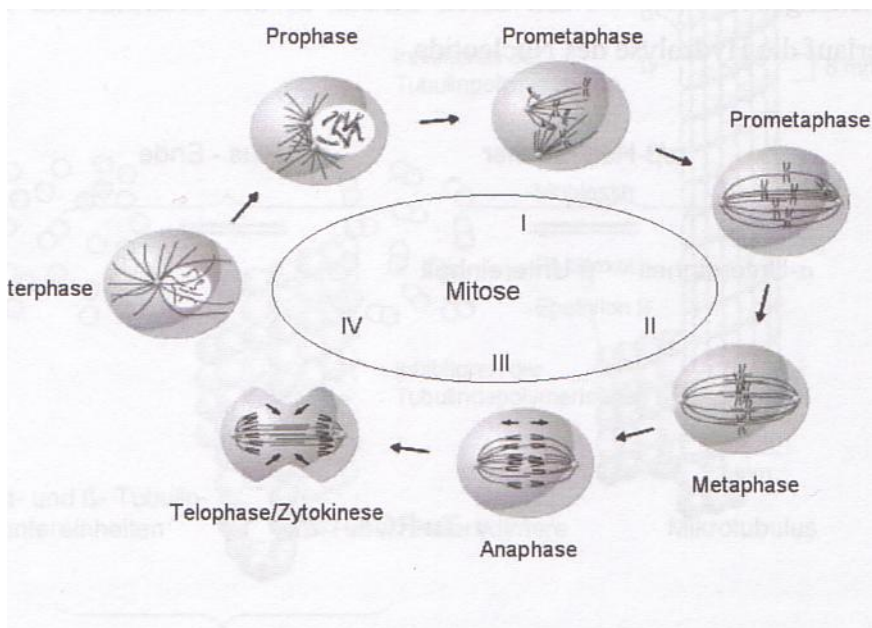
Gewinnung: Schildförmiges Fußblatt (*Podophyllum peltatum*), Berberidaceae, Nordamerika.

Mitosehemmstoff

Derivatisierung zu Etoposid bewirkt Ausbildung der Topoisomerase II-Hemmung.

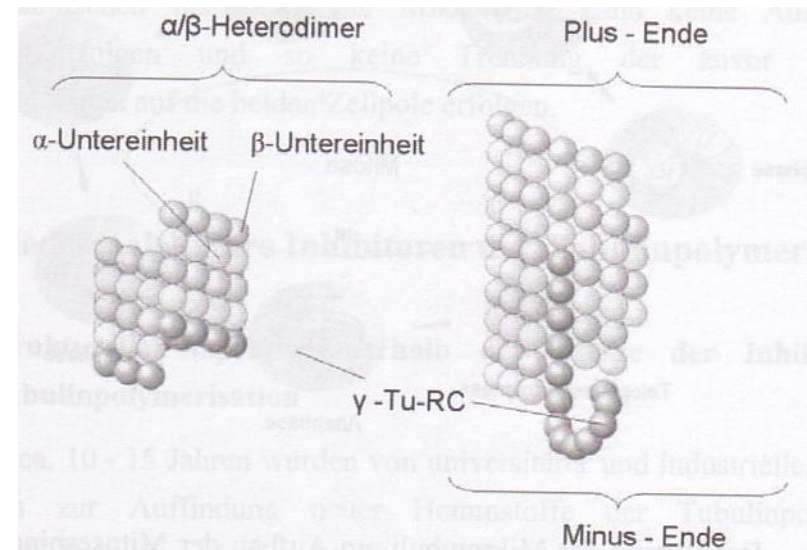


Podophyllotoxin



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: ³²⁾ modifiziert.

Hemmstoffe der Mikrotubulibildung



Hemmstoffe der Mikrotubulibildung

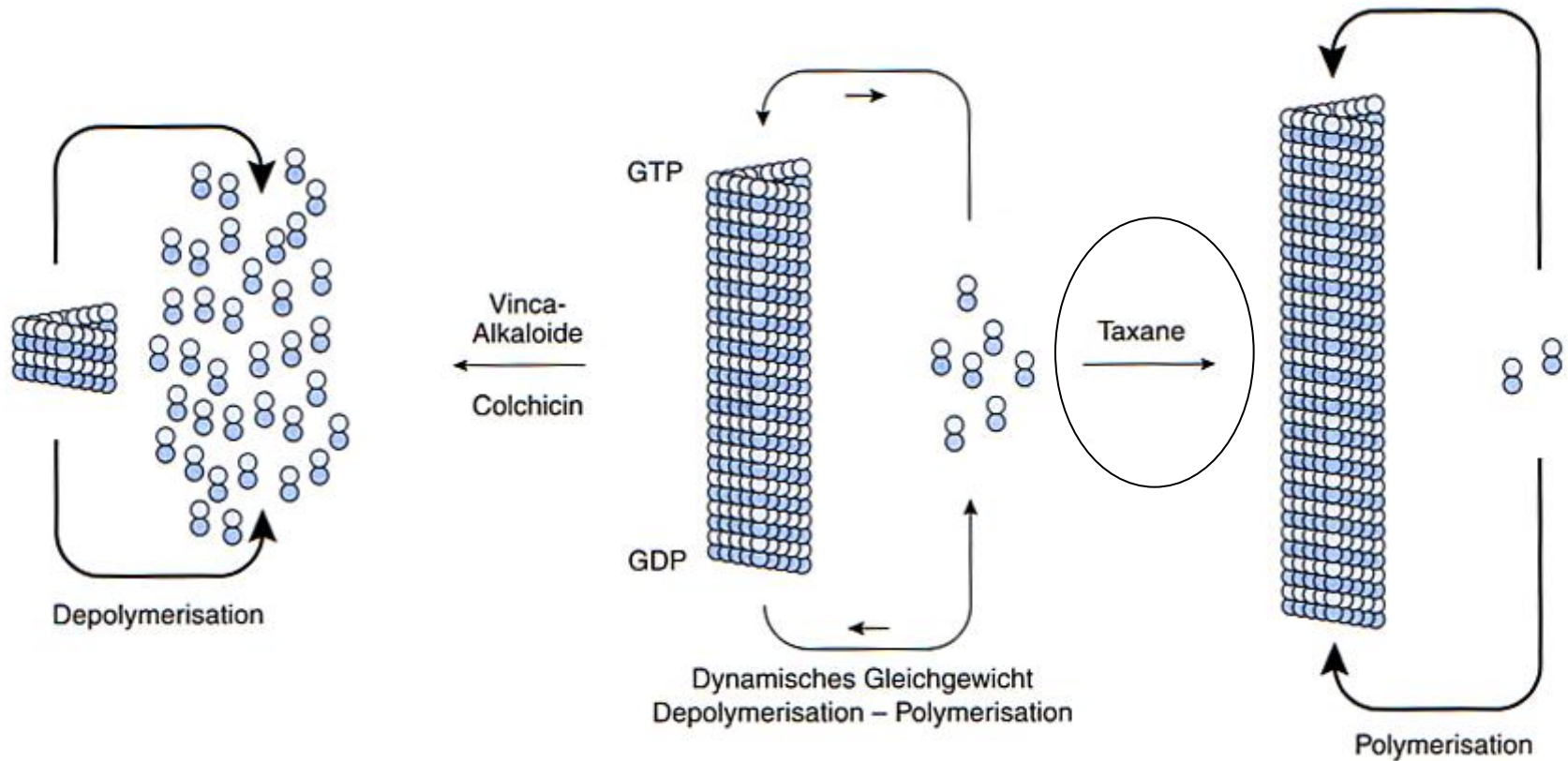


Abb. 33.20 Cytostatika mit Wirkung auf Mikrotubuli. Mikrotubuli werden aus dem GTP/GDP-bindenden Cytoskelettprotein Tubulin gebildet. Die vielfältigen Funktionen des mikrotubulären Apparates (z.B. Spindelbildung während der Mitose) hängen von einem dynamischen Gleichgewicht zwischen Polymerisation und 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.

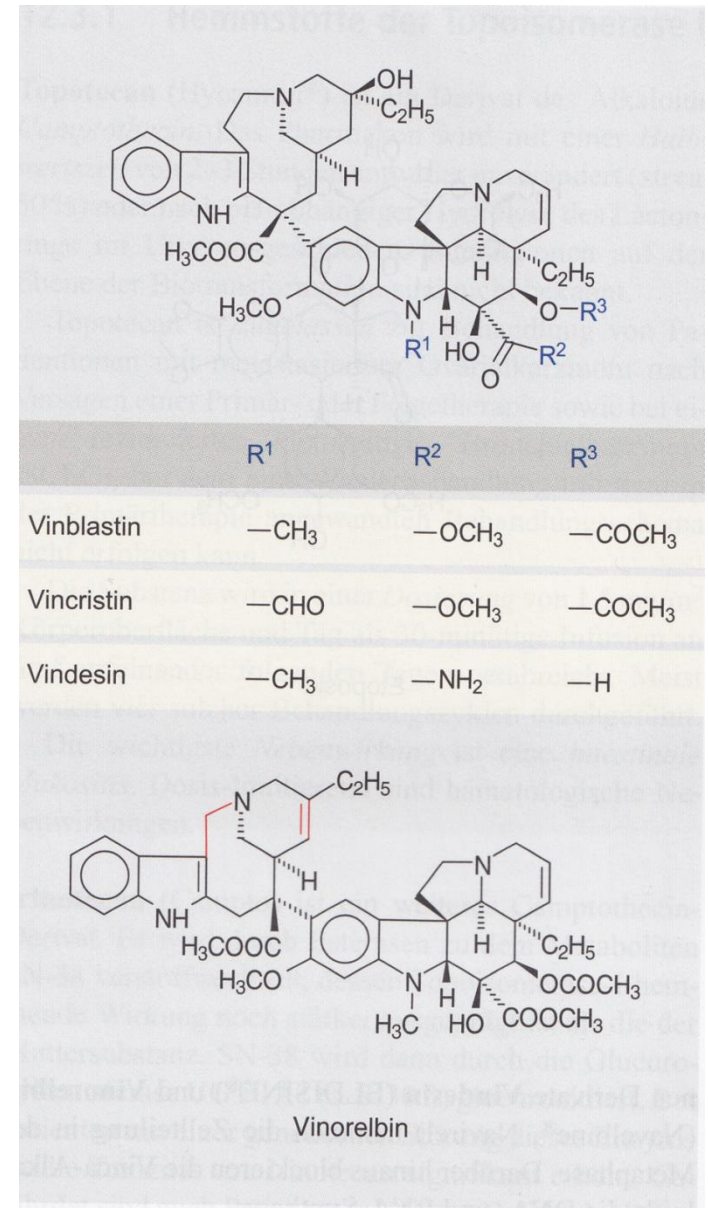
Catharanthus-Alkaloide

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

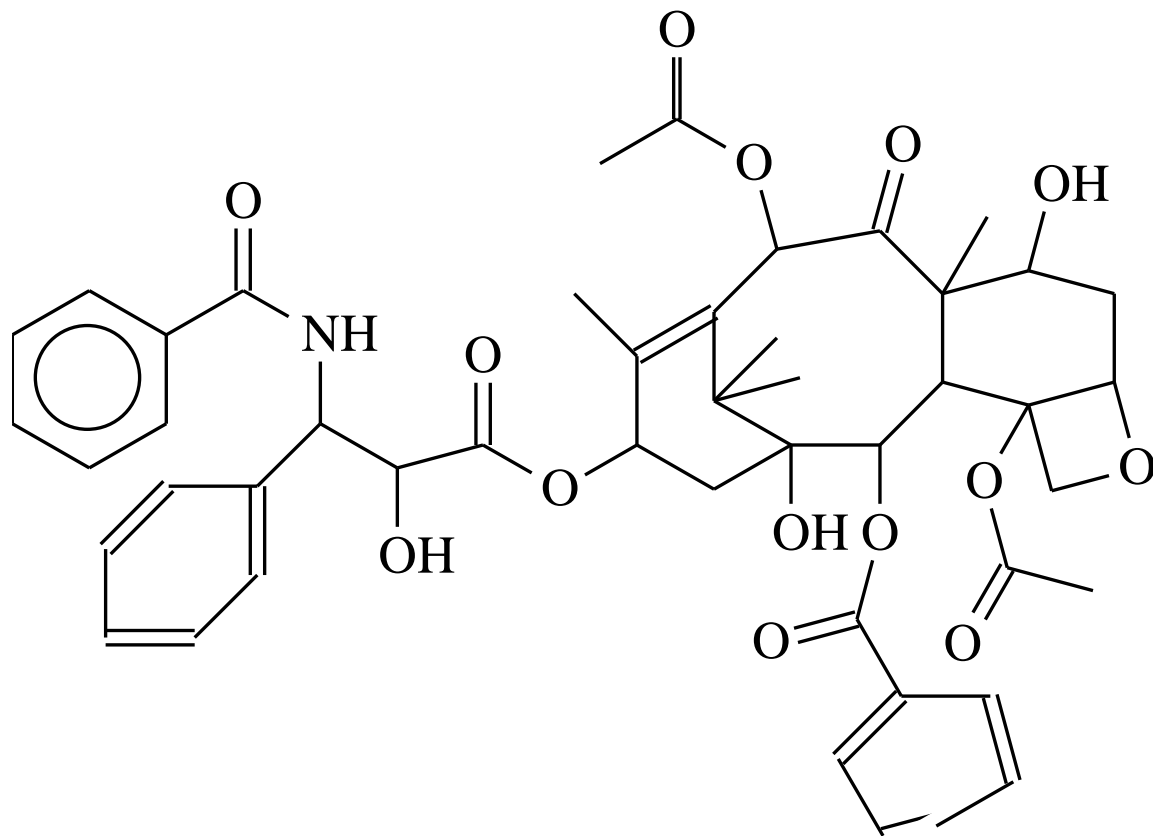
Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin

dimere monoterpenoide Indol-Alkaloide

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



Paclitaxel (Taxol)



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

Biosynthetische Bildung:

2 x Cyclisierung von Geranyl-Geranyl-PP



Ringerweiterung



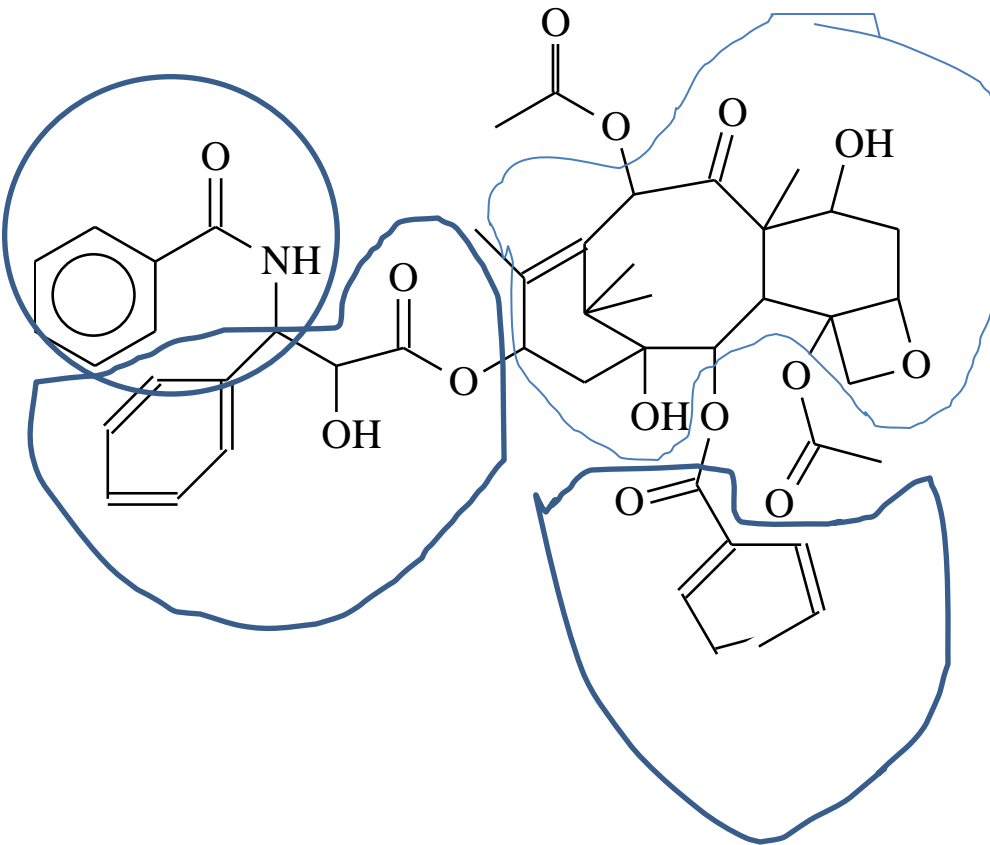
Oxidationen, Acylierungen



Kondensation mit Phenylisoserin (aus Phenylalanin) an O-13



Benzoyl-CoA wird an der Aminogruppe des Phenylisoserins ankonjugiert



Gewinnung

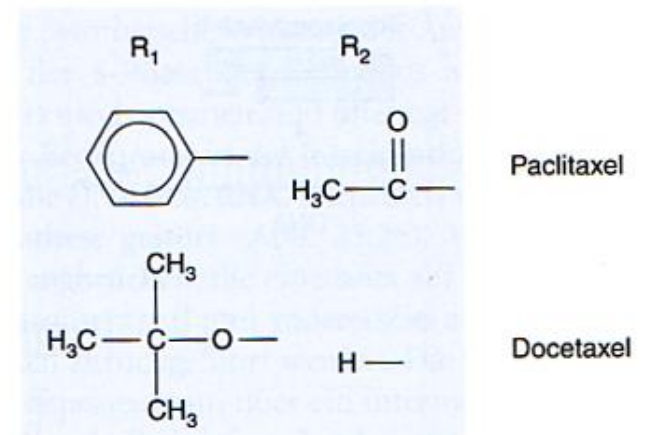
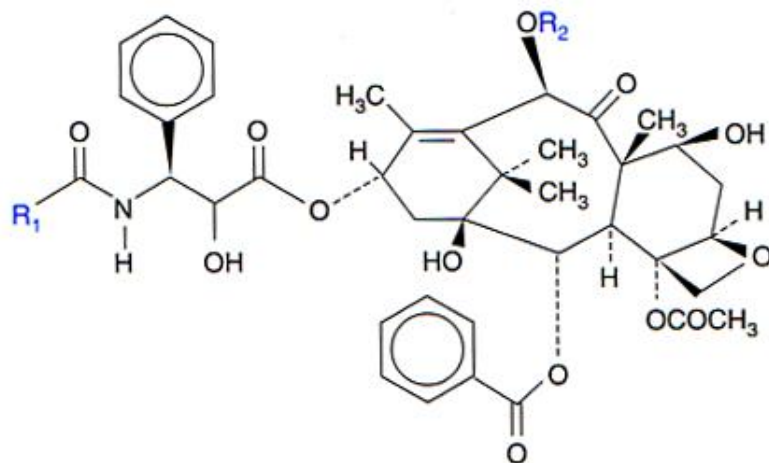
1. Semisynthetisch aus Baccatin III (13-Deacetylbaccatin) aus *T. baccata*-Nadeln.
2. Pflanzenzellkulturen

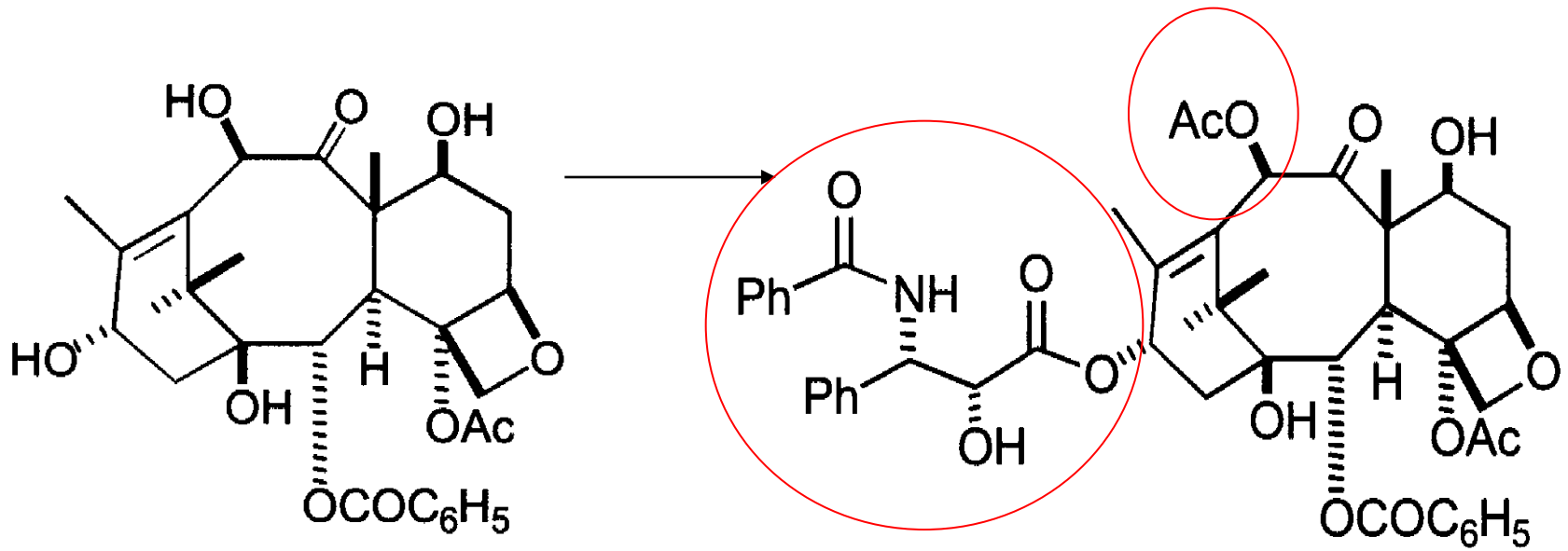
WIRKUNG

Bindung an β -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

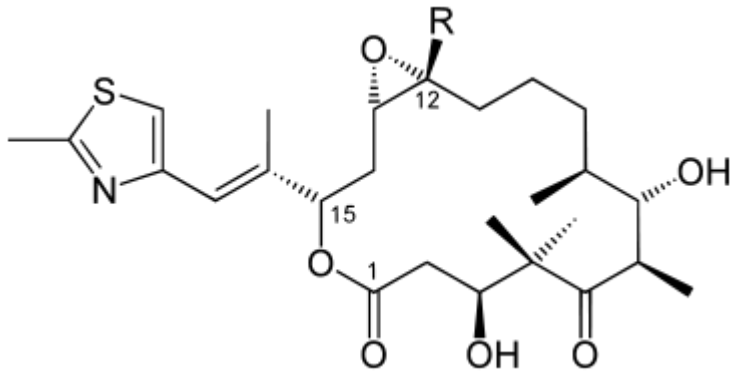




Baccatin III (13-Desacetylderivat)

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

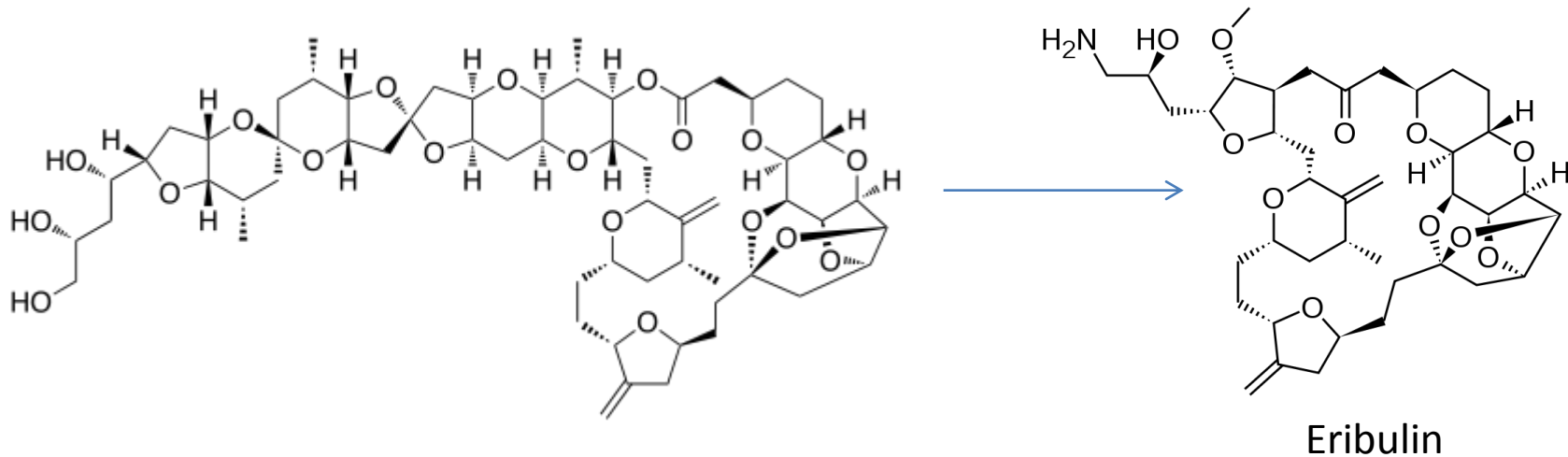
Ungünstiges Kostenpotential

Cytostatische Antibiotika

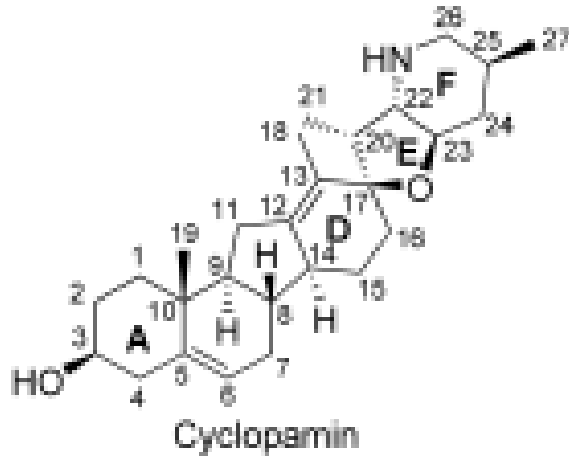
- Dactinomycin: biotechnologisch aus *Actinomyceten*
- Anthracycline: biotechnologisch aus *Streptomyces*-Arten
- Bleomycin: biotechnologisch aus *Streptomyces verticillus*
- Mitomycin: biotechnologisch aus *Streptomyces caespitosus*

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*

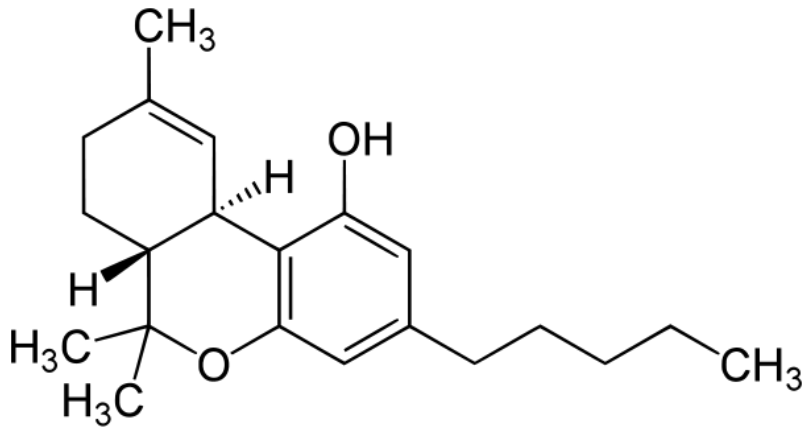


Steroidalkaloids Cyclopamin

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

