

I. Allgemeiner Teil

1. Einleitung

„Um Chemotherapie erfolgreich zu betreiben, müssen wir Substanzen aufsuchen, bei denen die Verwandtschaft und Abtötungskraft in der Weise überwiegt, daß eine Abtötung der Parasiten ohne erhebliche Schädigung des Organismus möglich ist. Wir wollen also den Parasiten an erster Stelle möglichst isoliert treffen, das heißt: zielen lernen, chemisch zielen lernen.“

(Paul Ehrlich^[1a])

Diese Worte stammen von *Paul Ehrlich*, dem Begründer der modernen Chemotherapie. Er beschrieb damit schon vor über 100 Jahren ein Prinzip, welches heute in der Pharma- und Pflanzenschutzforschung von fundamentaler Bedeutung ist: das Ziel – häufig auch als „Target“ bezeichnet – soll *selektiv* und *effektiv* getroffen werden. Zu *Ehrlichs* Zeiten waren diese Ziele Parasiten, d. h. Mikroorganismen und Bakterien, die gefürchtete Infektionskrankheiten wie Tuberkulose und Syphilis auslösten. Mit den Fortschritten in Chemie und Mikrobiologie gelang es seitdem zunehmend, diese „Targets“ zu spezifizieren. Heute sind es nicht mehr ganze Organismen oder Zellen, sondern molekulare Rezeptoren und Enzyme auf Proteinbasis, die Signalkaskaden auslösen können und durch geeignete Liganden aktiviert oder blockiert werden. Aufgabe der modernen Chemie ist es, mit geeigneten Mitteln auf diese Ziele zu feuern, oder – um es weniger martialisch auszudrücken – die richtigen Schlüssel für die vorhandenen Schlösser zu finden.

Auf der Suche nach solchen Liganden hat insbesondere die industrielle Chemie in den letzten 15 Jahren dramatische Veränderungen durchgemacht. Testverfahren im Mikromaßstab, weitgehende Automatisierung und die Anlage riesiger Substanzbibliotheken eröffneten die Möglichkeit, bis zu 100000 Verbindungen täglich auf ihre Wirksamkeit zu testen. Man sprach bereits davon, daß der klassische Synthesechemiker mit der Zeit überflüssig werden würde. Durch entsprechendes Screening der Substanzbibliotheken auf wirksame Substanzen könnte die Forschung weitgehend im automatisierten Betrieb von Computern und Syntheserobotern abgewickelt werden. Doch vor einigen Jahren hat man von dieser Vision Abstand genommen. Das blinde Testen tausender Verbindungen führte nämlich fast nie zu einem befriedigenden

Ergebnis, und die Kosten stiegen in astronomische Höhen. Der Grund für das Scheitern lag im Fehlen eines geeigneten Ansatzes, eines geeigneten Konzepts.

Ehrlich hatte ein Konzept. Basierend auf eigenen Arbeiten und den Erkenntnissen von *Robert Koch* war ihm der Gedanke gekommen, daß Substanzen, mit denen sich Krankheitserreger selektiv anfärben ließen, unter Umständen auch in der Lage sein müßten, diese selektiv zu bekämpfen. In jahrelangen Arbeiten gelang es ihm und seinen Mitarbeitern dann auch, einen hochselektiven Farbstoff für Trypanosomen, die Erreger von z. B. Malaria und Schlafkrankheit, zu finden. Diese Verbindung, das sogenannte Trypanrot **1**, wies allerdings kein hinreichend toxisches Potential für deren Bekämpfung auf. Andererseits zeigten die Untersuchungen, daß die von *Antoine Béchamp* 1863 entdeckte organische Arsenverbindung Atoxyl **2** die untersuchten Krankheitserreger in Kultur sehr wirksam abtötete. Bei Tierversuchen mit Mäusen starben dann allerdings auch die Versuchstiere: die Verbindung war zu toxisch. *Ehrlich* formulierte nun ein neues Konzept: durch gezielte Derivatisierung der Arsenverbindung konnte möglicherweise ein selektiver und weniger systemtoxischer Wirkstoff gefunden werden.

Trotz der Kenntnis einer Leitstruktur für die Derivatisierungen war der Weg bis zur ersten wirksamen Verbindung quälend lang. In seinen Aufzeichnungen findet sich der verzweifelte Satz^[1a]:

„Wir werden tausend und noch mehr Verbindungen herstellen, wenn es nötig werden sollte.“

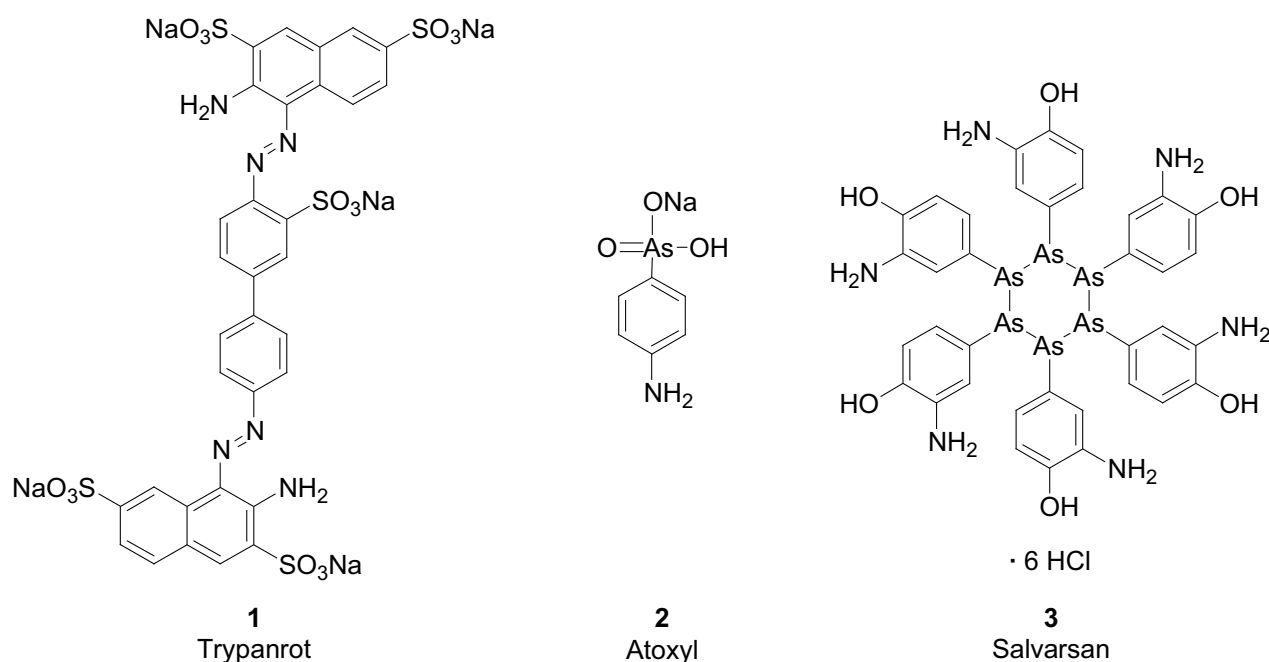


Abb. 1. Meilensteine auf dem Weg zur Entwicklung des ersten Chemotherapeutikums Salvarsan **3**

Erst Verbindung 592 führte zu einem hoffnungsvollen Ergebnis, und mit Verbindung 606 (3) hielt *Ehrlich* dann wenig später das erste Chemotherapeutikum in den Händen, welches unter dem Handelsnamen Salvarsan ein Meilenstein in der Bekämpfung der Syphilis wurde.

Die Erfolgsgeschichte des *Paul Ehrlich* zeigt, daß Ideen und Konzepte für die chemische Forschung von fundamentaler Bedeutung sind. Das massenhafte Screening von Verbindungen ohne Vorstellung über die Struktur einer möglichen wirksamen Substanz gleicht der Suche nach der sprichwörtlichen Nadel im Heuhaufen oder ist vielleicht sogar noch aussichtsloser. Die Kunst des Chemikers oder allgemein jedes Naturwissenschaftlers besteht darin, aus einem eingeschränkten Satz von Basisinformationen, die sich häufig unbeabsichtigt oder rein zufällig bei Experimenten ergeben, neue Ideen oder Theorien zu entwickeln, diese dann so gut wie möglich zu verifizieren und in ein praktisch umsetzbares Konzept zu überführen. Daß die Umsetzung der Konzepte – wie im Fall von *Ehrlich* – auch einer langwierigen und mühseligen Suche gleichkommt, und daß sich Postulate als unbeweisbar oder als schlicht falsch herausstellen, ist an vielen Beispielen belegt. Sie stellen aber gerade bei der Suche nach neuen medizinischen Wirkstoffen eine große Hilfe dar, da sie das Suchfeld extrem einschränken und so die Wahrscheinlichkeit des Erfolges erhöhen. Die Verifizierung der Ideen obliegt letztendlich dem experimentellen Chemiker, der sich durch gezielte Variierung von Leitstrukturen in einem kognitiven Lernprozeß immer näher an die Zielverbindung – den neuen Wirkstoff – herantastet. Die Arbeit entspricht einem Puzzle, dessen Lösung um so leichter fällt, je besser die zugrundeliegende Theorie ist. Der Chemiker wird dabei, angeleitet vom Vorbild der Natur, selbst schöpferisch tätig. Der Nobelpreisträger *J.-M. Lehn* formulierte es wie folgt^[2]:

„Dies appelliert an die kreative Vorstellungskraft des Chemikers am Berührungspunkt von Chemie, Biologie und Physik, nicht nur zu entdecken, sondern schöpferisch zu arbeiten und zu erfinden. Die Noten der Chemie sollen nicht nur gespielt, sondern es muß immer neu komponiert werden!“

Und er fügte ein Zitat von *Leonardo da Vinci* an, das vielleicht die Natur des Chemikers und überhaupt des ganzen Menschen am besten beschreibt^[2]:

„Wo die Natur aufhört, ihre eigenen Spezies zu erzeugen, dort beginnt der Mensch unter Verwendung natürlicher Dinge und in Harmonie mit der Natur, eine unendliche Zahl von Spezies zu erschaffen.“

Für den Synthesechemiker aus dem Bereich der Organischen Chemie, der sich auch der Medizinischen Chemie verbunden fühlt, ist diese schöpferische Tätigkeit eine alltägliche Aufgabe, und nach vielen Mühen erfüllt es ihn mit Genugtuung und Freude, wenn seine Theorien bestätigt werden und eventuell die Möglichkeit besteht, daß seine Arbeit kranken Menschen Linderung oder Heilung verschafft.

Das Ziel dieser Doktorarbeit ist die experimentelle Überprüfung eines neuen Konzepts auf dem Gebiet der Steroidchemie. Trotz zahlloser Arbeiten in diesem Bereich ist der gewählte Ansatz vollkommen neu und soll dazu dienen, die strukturell komplexen und synthetisch schwer zugänglichen Steroide durch einfachere Verbindungen bei vergleichbarer oder sogar höherer Wirkung an spezifischen Rezeptoren zu ersetzen. Außerdem wird geprüft, ob es möglich ist, wünschenswerte steroidale Effekte von der allgemeinen hormonellen Aktivität der Verbindungen zu trennen. Aus diesem Grund wurden für diese Doktorarbeit eine Vielzahl von strukturell eng verwandten Steroid-Analoga hergestellt und auf ihre biologische Wirksamkeit in verschiedenen Testsystemen untersucht.