

Peptide – Schlüsselverbindungen für einen neuen Weg zur Entwicklung von pharmazeutischen Wirkstoffen

Von Horst Kessler*

Die molekulare Erkennung eines Zielmoleküls ist nicht nur die Basis biologischer Regulation und Kommunikation, sondern auch die Grundlage für die rationale Entwicklung von Arzneimitteln. Bei immer mehr Krankheiten werden Zielsysteme, oft makromolekulare oligomere Rezeptoren, identifiziert, deren selektive Blockade das Fortschreiten der Krankheit oder deren Symptome stoppen oder sogar gänzlich beseitigen kann.

Da die Struktur und Dynamik der Zielsysteme und erst recht die ihrer Komplexe nur ungenügend oder gar nicht bekannt sind, gelingt das direkte Design eines das Zielmolekül erkennenden Wirkstoffes auch heute noch relativ selten. Es kommt also darauf an, eine effiziente Screeningmethode zu entwickeln, mit der chemisch unterschiedliche funktionelle Gruppen in variabler räumlicher Umgebung auf eine mögliche Bindung an das Zielmolekül getestet werden können. Peptide haben sich wegen ihres modularen Aufbaus, der großen Variabilität ihrer Funktionalitäten und der rationellen und automatisierbaren chemischen oder biologischen Synthese zu diesem Zweck als sehr geeignet erwiesen^[1, 2]. Nahezu alle Pharmaunternehmen unterhalten daher inzwischen „Peptidgruppen“, die neue Leitstrukturen für Arzneimittel entwickeln helfen.

Das generelle Vorgehen zur Entwicklung von Peptidmimetika beginnt mit der Suche nach einem Peptid, das an das Zielmolekül bindet. Hierzu werden natürliche, aktive Peptide/Proteine verwendet oder durch systematisches Screening in Peptidbibliotheken^[3] eine Startstruktur gesucht. Es schließt sich die Lokalisierung der „aktiven Sequenz“ durch systematischen Ersatz jeder Aminosäure durch Gly, Ala und/oder eine D-Aminosäure an^[4]. Anschließend wird diese Sequenz durch Einschränkung der konformativen Beweglichkeit auf die optimale Raumstruktur der für die Rezeptorbindung wichtigen Gruppen (der „Pharmakophore“) hin abgetastet^[5]. Dann versucht man, nichtpeptidische Verbindungen zu finden, die als möglichst oral anwendbare Arzneimittel eine akzeptable Bioverfügbarkeit, hohe Selektivität (geringe Nebenwirkungen), hohe Aktivität (geringe Dosis) und ausreichende metabolische Stabilität aufweisen.

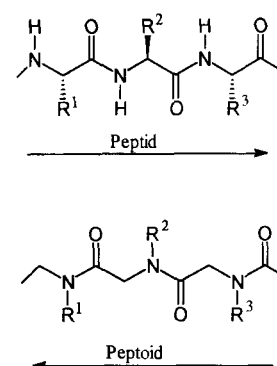
In einer kürzlich erschienenen Arbeit von 16 Autoren wird nun ein neues, vielversprechendes Konzept für die Suche nach aktiven Molekülen und für die Lokalisierung der aktiven Sequenz vorgeschlagen^[6]:

Die Seitenketten, die in Peptiden am α -Kohlenstoffatom der Peptidkette sitzen, werden um eine Rückgratatomposition an das Stickstoffatom „verschoben“. Man erhält so ein N-substituiertes Oligoglycin (Schema 1). Die Vorteile dieser neuen Strukturen, die Peptide genannt werden, sind:

- metabolische Stabilität, da natürliche Proteasen die N-substituierte Peptidbindung nicht zu spalten vermögen
- hohe Variabilität der funktionellen Gruppen durch einfache chemische Synthese

- hohe Flexibilität und damit Abtasten eines möglichst großen Konformationsraumes
- keine zusätzliche räumliche Einschränkung durch die Chiralität am α -C-Atom.

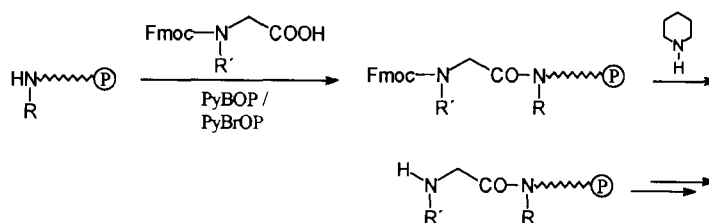
Das neue Konzept erinnert in gewisser Weise an die kürzlich auch in dieser Rubrik referierten PNAs^[7]: Ein achirales, flexibles Rückgrat wird in entsprechendem Abstand mit Funktionalität (bei den PNAs die Nucleobasen, bei Peptoiden die Peptidseitenketten) versehen, um als strukturell flexible Determinante ein potientes Pharmacophor, das zur molekularen Erkennung fähig ist, zu konstruieren.



Schema 1. Vergleich der Ausschnitte einer Peptid- und einer Peptoidkette. Man beachte, daß die Richtung der Peptidbindung im Peptoid umgekehrt ist („Retro-Sequenz“), um die relative Orientierung der Carbonylgruppen zu den Resten R in etwa beizubehalten. Peptide sind achiral.

Betrachtet man die Strukturen in Schema 1, so erkennt man, daß im Peptoid die Reihenfolge der Aminosäuren umgekehrt werden muß (Retro-Sequenz), wenn die Carbonylgruppe zur Bindung an das Zielmolekül beiträgt. In der Tat verhielten sich die untersuchten Peptide und ihre Retro-Sequenzen bei der Bindung an drei Rezeptorsysteme (Inhibition der α -Amylase durch Tendamistat-Teilsequenzen, Inhibition der Hepatitis-A-Virus-3C-Protease und Bindung an die TAT-RNA des HIV-Virus) gleichartig.

Noch ein paar Worte zur chemischen Synthese der Peptide: In Lit.^[6] wurde noch die heute übliche Festpha-

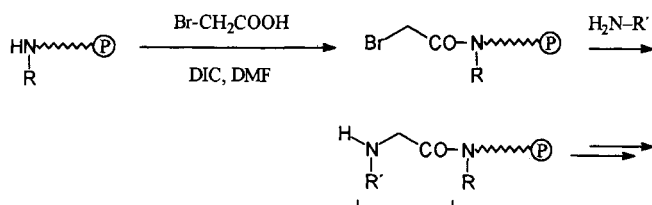


Schema 2. Festphasensynthese von Peptoiden nach der Fmoc-Strategie. Der Monomerbaustein wird in geschützter Form an die wachsende Kette gekuppelt und anschließend entschützt. Als Anker dient der [4-{2,4-Dimethoxyphenyl}aminomethyl]phenoxy]methyl-Rest (Rink-Amid-Harz), von dem sich das Peptoid unter sauren Bedingungen abspalten läßt. PyB = Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat, PyBrOP = Brom-tris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat.

[*] Prof. Dr. H. Kessler

Organisch-chemisches Institut der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, W-8046 Garching

sensynthese nach der Fmoc-Strategie^[8] beschrieben (Schema 2). Kürzlich berichteten Zuckermann et al. über eine sehr interessante Variante der „Submonomer“-Festphasensynthese^[9]. Beide Verfahren bauen wie üblich das Peptid vom C-terminalen Ende in Richtung zum N-Terminus auf. Bei der neuen Methode (Schema 3) wird nicht der fertige, N-substituierte Glycinbaustein verwendet, sondern zunächst die Aminogruppe an der wachsenden Peptidkette des Harzes mit Halogenessigsäure unter üblichen peptidchemischen Bedingungen in das α -Halogenamid überführt und dann durch nucleophile Substitution des Halogens die nächste in der Seitenkette geschützte Aminogruppe eingeführt (Brom und Iod liefern weit bessere Ausbeuten als Chlor). Vorteile dieses



Schema 3. Synthese von Peptiden durch Submonomer-Festphasensynthese. Das Monomer wird aus zwei Bausteinen stufenweise an Harz synthetisiert. Da beide Stufen unterschiedliche Reaktionen darstellen, entfällt ein Schutz und die vorherige Synthese des Monomerbausteins (durch \sqsubset gekennzeichnet). DMF = Dimethylformamid, DIC = *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid.

Verfahrens sind seine große Variabilität und vor allem die Vermeidung der Synthese des N-terminal (Fmoc)-geschützten Glycinbausteins nebst umständlicher Entschüt-

zung. Die Effizienz der Methode wird an neun Penta-peptiden demonstriert. Sogar ein 25mer konnte in 86% Ausbeute und 65% HPLC-Reinheit hergestellt werden. Es bleibt abzuwarten, wie das Problem der Reinigung und der Vermeidung von Nebenprodukten bei der Submonomer-Festphasensynthese gelöst wird.

Es bestehen kaum Zweifel, daß die neue Substanzklasse der Peptide eine neue Dimension in die Peptidchemie eröffnet, deren chemische, biologische und strukturelle Auslotung noch nicht begonnen hat. Auch der Zweig der Medizinischen Chemie, der sich mit der Suche nach neuen Leitstrukturen zur gezielten Intervention in pathologische Regelkreise beschäftigt, wird von diesem neuen Ansatz profitieren.

- [1] *Computer-Aided Drug Design* (Hrsg.: T. J. Perun, C. L. Propst), Marcel Dekker, New York, 1989.
- [2] *Peptide Pharmaceuticals. Approaches to the Design of Novel Drugs* (Hrsg.: D. Ward), Open University Press, Milton Keynes, 1991.
- [3] G. Jung, A. G. Beck-Sickinger, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 375–391; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 367–383.
- [4] Vgl. beispielsweise A. Fourier, R. Conture, J. Magnan, M. Gendreau, D. Regoli, S. St.-Pierre, *Can. J. Biochem.* **1980**, 58, 272–280; A. G. Beck-Sickinger, W. Gaida, G. Schnorrenberg, R. Lang, G. Jung, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1990**, 36, 522–530.
- [5] H. Kessler, *Peptide Engineering: Design of Biologically Active Peptides under Conformational Control* (in *Trends in Drug Research* (Hrsg.: V. Claassen), Elsevier, Amsterdam, **1990**, S. 73–84).
- [6] R. J. Simon, R. S. Kania, R. N. Zuckermann, V. D. Huebner, D. A. Jewell, S. Banville, S. Ng, L. Wang, S. Rosenberg, C. K. Marlowe, D. C. Spellmeyer, R. Tan, A. D. Frankel, D. V. Santi, F. E. Cohen, P. A. Bartlett, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, 89, 9367–9371.
- [7] C. Meier, J. W. Engels, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1039–1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1008–1010.
- [8] G. B. Fields, R. L. Noble, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1990**, 35, 161–214.
- [9] R. N. Zuckermann, J. M. Kerr, S. B. H. Kent, W. H. Moos, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10646–10647.

ANGEWANDTE CHEMIE

Herausgegeben
von der Gesellschaft
Deutscher Chemiker

30-Jahre-Aufsatzregister – zum Sonderpreis –

Viele Aufsätze der Angewandten Chemie sind Klassiker geworden. Um den Zugriff auf diese wichtigen Dokumente der rasanten Entwicklung unseres Fachs zu erleichtern, wurde das 30-Jahre-Register geschaffen. Dieses Register, das Wörter- und Geschichtsbuch zugleich ist, bietet Ihnen:

1. Ein Verzeichnis aller Autoren mit Kennzeichnung der Hauptautoren und Angabe des Aufsatztitels in Englisch.
2. Ein englisches Stichwortregister mit den Hauptautoren als Schlüsselinformation.
3. In beiden Teilregistern die vollständige Information über Erscheinungsjahr sowie erste und letzte Seitenzahl des Aufsatzes in der deutschen und der englischen Ausgabe.

Wenn Sie noch nicht über ein Exemplar **des 30-Jahre-Aufsatzregisters** verfügen, sollten Sie jetzt rasch zugreifen. Um unser Lager zu räumen, bieten wir das Register zum reduzierten Preis von DM 48.– (plus Versandkosten) an. Bestellungen werden nach Eingang bearbeitet. Bestellen Sie bitte telefonisch oder schriftlich bei der Redaktion **ANGEWANDTE CHEMIE, Postfach 10 11 61, W-6940 Weinheim, Tel. 0 62 01/6 06-3 15, Telefax 0 62 01/6 06-3 28.**