

Kemisk design af lægemidler

*Af ph.d. studerende Lars Linderoth,
ph.d. studerende Flemming Gundorph Hansen
og Professor Robert Madsen*



Danmarks Grundforskningsfonds
Center for Sustainable and Green Chemistry



Vi er blevet gode til at forstå sygdomme i detaljer, dvs. hvilke molekulære mekanismer der er involveret i et sygdomsforløb. Derfor er kemikere i stand til at designe lægemidler, der er specifikt rettede mod netop én sygdom. Kemisk fremstilling og design af lægemidler er dog langt fra trivial, og der går typisk 10-13 år, fra man får en idé til et lægemiddel, til det introduceres på markedet. Derfor er der nu, men i særdeleshed også i fremtiden, brug for kemikere, der kan forske i medicinalkemi.

Har man ondt i hovedet tager man en hovedpinepille. Har man allergi får man fat i nogle antihistaminer. Der er utallige situationer i vores hverdag, hvor vi alle sammen benytter os af lægemidler. Når ens læge udskrifter en recept på et medikament, tænker de færreste over, at de sygdomme, som vi i dag bekæmper med et par piller i ny og næ, kunne være dødbringende for i tiden. Havde det da heller ikke været for dygtige forskere inden for det naturvidenskabelige fagområde, havde de fleste af disse sygdomme stadig været mere eller mindre uhelbredelige.

Der kommer dog fortsat flere og nye typer sygdomme til i verden, og derfor er der til stadighed brug for at udvikle nye og effektive lægemidler til at bekæmpe disse. Der an-

vendes enorme resurser på udviklingen af nye lægemidler, men det er kun et fåtal af resurserne, der resulterer i et nyt lægemiddel. Gennemsnitligt koster det 802 millioner dollars at bringe et nyt lægemiddel ud på markedet, og det er efterhånden kun de største medicinalfirmaer, som har de nødvendige resurser til at udvikle nye lægemidler.

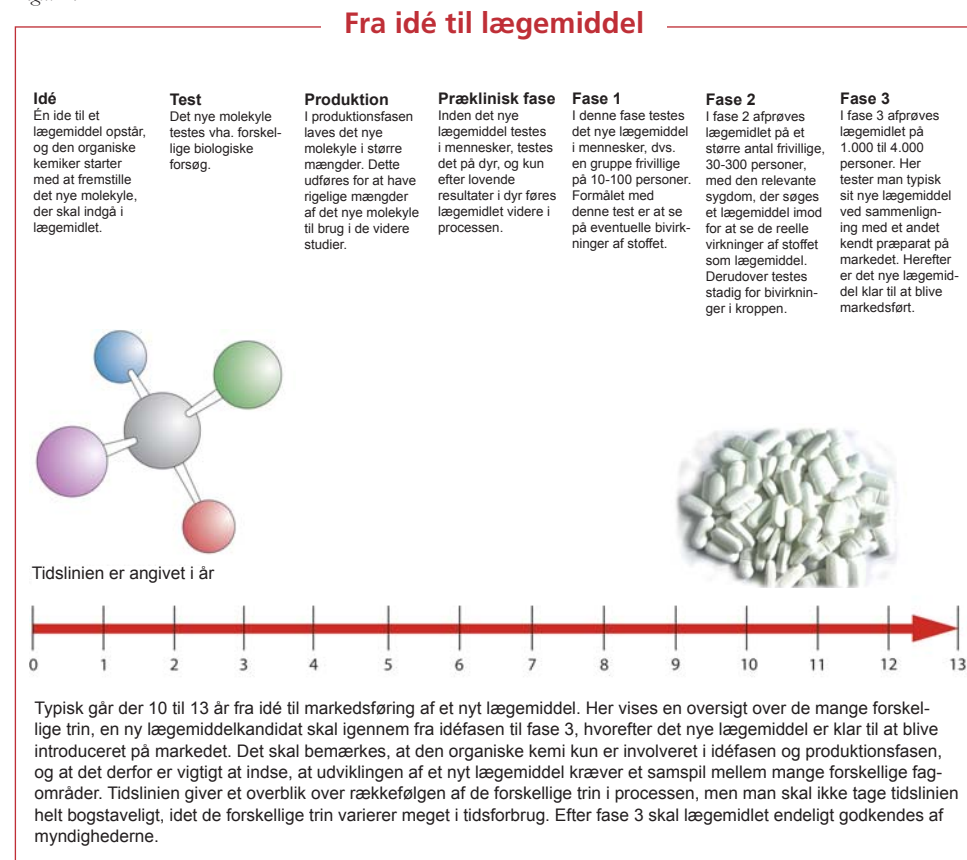
Organisk kemi spiller en afgørende rolle meget tidligt i udviklingsprocessen. Den organiske kemi, der populært sagt er kemien baseret på grundstoffet carbon (kulstof), benyttes allerede fra den første idé udspringer, og et nyt lægemiddel tager sin begyndelse. Det er efter den første tanke om et nyt molekyle som lægemiddelstof, at den organiske kemiker kommer ind i billedet.

Den organiske kemiker starter med at finde ud af, hvordan det nye molekyle skal opbygges og går efterfølgende i laboratoriet for at fremstille det nye molekyle trin for trin. Når kemikeren har dannet det nye molekyle, afprøves det i forskellige biologiske sammenhænge for at se, om det har den tilsigtede virkning som nyt lægemiddelstof. Det er dog langt fra altid, at et nyt molekyle virker efter hensigten. Derfor laver man talrige molekyler med en lignende opbygning for til sidst at finde lige netop det molekyle, der har den optimale struktur. Da det således kun er et fåtal af de molekyler, der fremstilles i laboratoriet, som bliver benyttet i et endeligt lægemiddel, er det klart, at en af

de første flaskehalse i processen mod et nyt lægemiddel ligger i den organiske kemikers fremstilling af de nye molekyler. Den organiske kemiker er imidlertid kun en lille, men vigtig, brik i hele processen. Efter fremstillingen af det nye potentielle lægemiddel følger en lang række faser, før det endelige medikament kan sendes på markedet (se figur 1).

Dette kapitel har til hensigt at give en beskrivelse af udvalgte lægemidler ud fra et organisk kemisk synspunkt. Lægemidlerne er nogle af de mest kendte lægemidler på markedet i dag, og beskrivelserne giver et indblik i tilblivelsen af og historien bag disse lægemidler.

Figur 1.



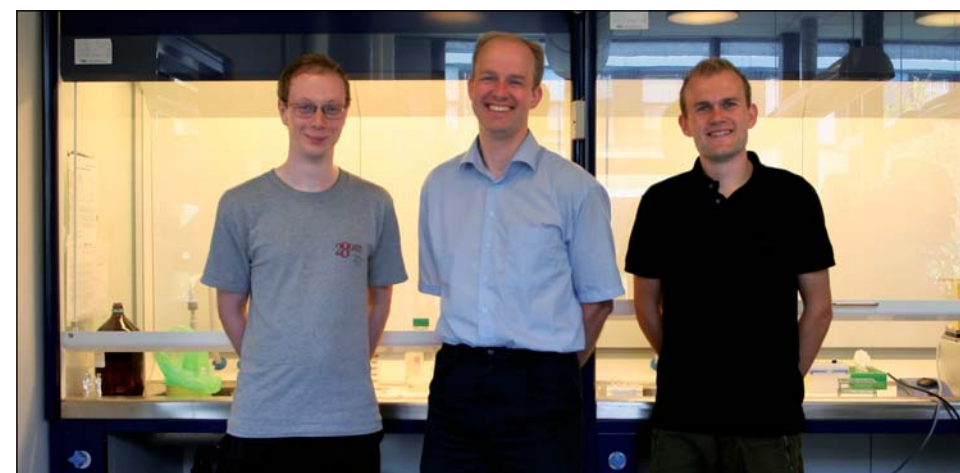
Aspirin®

Indtagelse af alkohol kan som bekendt medføre hovedpine og generelt ubehag. I denne forbindelse er der mange, som erfarer Aspirins effekt på hovedpine, når de rækker ud efter pillerglasset dagen derpå. Kort tid efter indtagelsen lindres smerterne, og man er så godt som født på ny.

Vi er i nutiden privilegerede over denne lette tilgang til smertelindring, og man må derfor med gru tænke på, hvordan vore forfædres smerter må have plaget dem uden nogen mulighed for lindring i form af små hvide piller, som vi nu kan købe i ethvert supermarked. Vores forfædre fandt imidlertid ganske hurtigt ud af, hvordan man kunne lindre smerter. Det var grækeren Hippokrates, der var en af de første, som rapporterede, hvorledes man kunne lindre smerter. Hippokrates fandt i ca. år 400 f.kr. ud af, at saften fra piletræets bark kunne nedsætte kløe, hovedpine og feber, og man begyndte efterfølgende at benytte saften fra piletræsbark til fortrinsvis at lindre smerter for fødende kvinder. Hippokrates beretter dog ikke noget om, hvordan man fandt ud af, at piletræets bark havde denne virkning. Det skal der heller

ikke gættes på her, men der skal blot tilføjes, at man må have smagt på mange mærkelige ting dengang i søgen efter nye anvendelsesmuligheder af naturen.

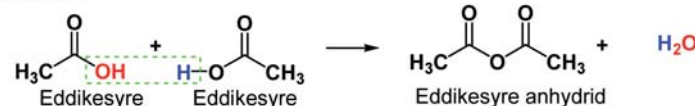
En ting er dog sikkert, og det er, at det aktive stof i barken senere fik navnet *Salicin*, opkaldt efter det latinske navn for det hvide piletræ, *Salix alba*. Der gik dog mange år, før dette blev kendt, og det var da heller ikke før i 1828, at det lykkedes den franske farmakolog Henri Leroux og den italienske kemiker Raffaele Piria at isolere den krystallinske form af Salicin, der forekommer som et hvidt pulver med en bitter smag. Efterfølgende fandt man ud af, at Salicin giver en pH-værdi under 7, når det opløses i vand, og man karakteriserede derfor stoffet som surt og kaldte det derfor Salicylsyre. I 1839 blev Salicylsyre oprenset ud fra mjødurt af tyske forskere. De fandt ud af, at når man indtager Salicylsyre, får man fordøjelsesproblemer, f.eks. maveirritation og diarré, og i grove tilfælde – ved indtagelse i høje doser – kunne det også føre til døden. Salicylsyre mistede derfor lidt af sit ry som vidundermiddel, og mange folk tabte utvivlsomt lysten til at bruge stoffet.



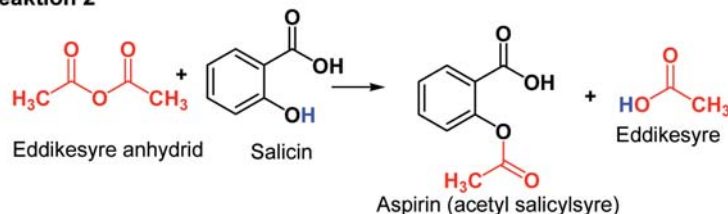
Artiklens forfattere: Fra venstre ph.d. studerende Flemming Gundorph Hansen, professor Robert Madsen og ph.d. studerende Lars Linderoth.

Fremstilling af Aspirin

Reaktion 1



Reaktion 2



Reaktion 1: Da Felix Hoffman udførte syntesen af Aspirin, gjorde han det ud fra eddikesyre anhydrid. Eddikesyre anhydrid dannede han ud fra eddikesyre som vist i reaktion 1.

Reaktion 2: Efter at have fremstillet eddikesyre anhydrid reagerede Felix Hoffmann stoffet med salicylsyre og dannede derved "vidundermidlet" Aspirin, eller acetyl salicylsyre, som er den mere korrekte kemiske betegnelse af stoffet. Eddikesyre anhydrid er faktisk en væske, og reaktionen udføres derfor typisk i ren eddikesyre anhydrid. Det vil sige, at eddikesyre anhydrid har rollen som både solvent og reaktant i reaktionen. Det giver den grundlæggende fordel, at reaktionen faktisk drives mod produkterne ifølge Le Chateliers' princip.

Figur 2.

Løsningen på problemet kom næsten 60 år senere i 1897, da Felix Hoffman fra firmaet Friedrich Bayer & Co. begyndte at forske i brugen af Salicylsyre. Han fandt ud af, at omdannelsen af en hydroxylgruppe i Salicylsyre til en acetylgruppe gav udslag i en markant reduktion af bivirkningerne ved brugen af stoffet samtidig med, at de medicinske effekter af stoffet blev bibeholdt. Felix Hoffman var særlig ivrig efter at finde en løsning på problemet, idet hans far var utroligt plaget af gigt og derfor havde store problemer med at sove om natten. Der går historier om, at Felix Hoffman først testede sit nye stof på rotterne, der huserede på hans loft. Da han fandt ud af, at ingen af rotterne døde efter indtagelsen af stoffet, turde han gå skridtet videre. Han gav stoffet til sin far, inden han skulle sove. De blev begge meget overraskede, da faren vågnede op næste morgen efter den første smertefri nat i mange, mange år. Herved havde Felix Hoffmann testet et nyt lægemiddel i den rækkefølge, som lægemidler

testes på i dag (som beskrevet i indledningen til dette kapitel), dvs. først efter test på dyr bliver stoffet testet på mennesker.



Felix Hoffmann, manden der var hovedårsagen til Aspirins opdagelse, som ændrede livet for mange mennesker.

Da Felix Hoffmann havde ændret strukturen af det naturligt forekommende stof Salicin og samtidig havde vist, at stoffet virkede med stor succes som lægemiddel, havde han faktisk fremstillet verdens første syntetiske (dvs. ikke naturligt forekommende) lægemiddel. Man kan derfor med rette sige, at kemikeren Felix Hoffmann med sin opdagelse dannede grundlaget for starten på den farmaceutiske industri, som vi kender den i dag. Det nye stof, som Felix Hoffmann havde fremstillet, fik navnet Aspirin. "A" for acetyl, "spir" fordi Salicin isoleres fra planter, som hører til Spirea plantefamilien, og "in" fordi det var sådan, man typisk sluttede navnet på naturlige lægemidler dengang.

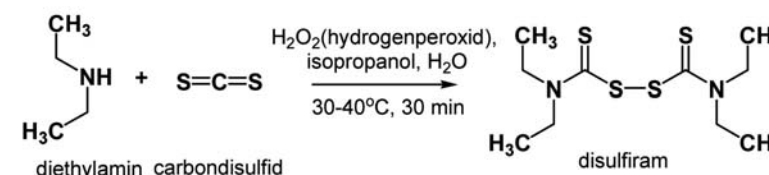
Aspirins historie slutter imidlertid ikke her, da præparatet fortsat finder anvendelse i mere eller mindre overraskende sammenhænge. Man har blandt andet fundet ud af, at Aspirin kan reducere risikoen for gentagne hjerteanfald hos mennesker, som allerede har haft et hjerteanfald, samt at Aspirin kan reducere risikoen for dødsfald efter et hjerteanfald (rutinemæssig brug af Aspirin beskytter også mennesker med høj risiko for blodpropper). Derudover har Aspirin også vist lovende resultater i forebyggelsen af visse typer af kræft. Erfaringer med Aspirins anvendelse er imidlertid ikke kun positive, idet stoffet også kan give anledning

til en del bivirkninger. Hvert år omkommer mennesker som følge af brugen af Aspirin og Aspirinrelaterede produkter. Præparatet kan eksempelvis angribe maveslimhinden, hvilket resulterer i mavesår og andre mave-tarmproblemer. Aspirin er også giftigt overfor nyre og lever, og det kan ligeledes fremkalde astma. Samlet må man dog betegne Aspirin som et af de mest vellykkede lægemidler nogensinde. Syntesen af stoffet førte ikke bare til opdagelsen af et velfungerende lægemiddel, men det satte samtidig skub i udviklingen inden for hele lægemiddelindustrien og fik derfor stor indflydelse på sygdomsbehandlingen, som vi kender den i dag.

Antabus®

Som udgangspunkt kan et lægemiddel defineres som et stof, der fjerner, reducerer eller forebygger en uønsket tilstand i kroppen. Dette afsnit handler imidlertid om Antabus, som faktisk, ved indtagelse af alkohol, inducerer en uønsket tilstand i kroppen. Uanset om Antabus kan betragtes som et lægemiddel eller ej, så er det dog sikkert, at Antabus er en betydningsfuld opdagelse, der har hjulpet mange mennesker ud af deres alkoholproblem.

Fremstilling af disulfiram



Disulfiram, som er den aktive komponent i Antabus, har den mere korrekte kemiske betegnelse tetraethylthiuram disulfid. Fremstillingen af disulfiram sker ud fra reaktion mellem diethylamin og carbondisulfid ved hjælp af hydrogenperoxid. Reaktionstiden er blot 30 minutter, og reaktionstemperaturen er kun 30-40°C, så det er ikke et stof, der kræver særlig kompliceret kemi til fremstilling.

Figur 3.

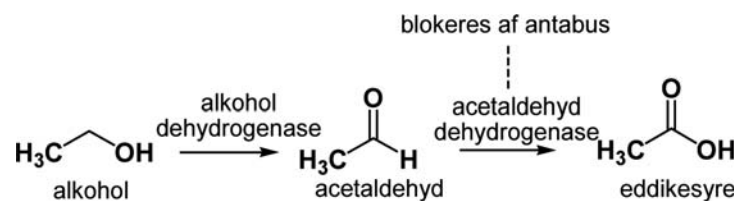
Opdagelsen af Antabus skete i virkeligheden ved et tilfælde. Dr.med. Erik Jacobsen og dr. pharm. Jens Hald arbejdede i 1948 på den danske medicinalfabrik Medicinalco med et kemisk stof kaldet disulfiram. Som mange forskere før dem, manglede de forsøgspersoner til at teste deres nye stof på, og de indtog derfor selv en dosis af stoffet for at teste stoffets virkning på den menneskelige organisme. Umiddelbart efter at de havde indtaget stoffet, var det frokosttid, hvilket inkluderede en kold pilsner. Efter frokosten oplevede forskerne en ubehagelig tilstand med hjertebanken, hurtigt åndedræt og blussende ansigter. Da de inden frokosten havde indtaget disulfiram, konkluderede de, at det nye stof i kombination med alkohol måtte føre til denne ubehagelige tilstand, der mest mindede om voldsomme tømmermænd. Da stoffet egentlig var fremstillet med henblik på at skulle fungere som ormemiddel, gjorde det ikke opdagelsen mindre interessant, og der gik ikke lang tid, før man begyndte at benytte stoffet til alkoholafvænnning. Navnet Antabus blev da også inspireret af stoffets anvendelse, idet Antabus er en sammentrækning af anti og abusus, som betyder misbrug.

Antabus virker ved, at det hindrer nedbrydelsen af alkohol i kroppen, og derved forlænges og forstærkes graden af tømmermænd efter indtagelse af alkohol (se figur 4). Det kemiske navn for Antabus er disulfiram eller mere korrekt tetraethylthiuram disulfid. Strukturen af stoffet fremstår en smule anderledes, end de normale kemiske strukturer man ellers ser, ikke mindst ved antallet af svovlatomer i molekylet. Man skal huske på, at svovl tilhører samme hovedgruppe som oxygen og derfor på mange områder har en lignende kemisk opførsel. Svovl danner i dette tilfælde to bindinger til de nærliggende atomer og danner her S=C dobbeltbindinger, ligesom oxygen danner O=C dobbeltbindinger. Det betyder dog ikke, at svovlatomerne i disulfiram lige så godt kunne være udskiftet med oxygenatomer, da dette formentlig ville ændre effekten af stoffet signifikant.

Penicillin®

De fleste har prøvet at have en eller anden form for infektion, der skulle behandles med antibiotika. Når man nævner antibiotika, tænker mange nok på penicillin, og en del kender

Virkningen af Antabus

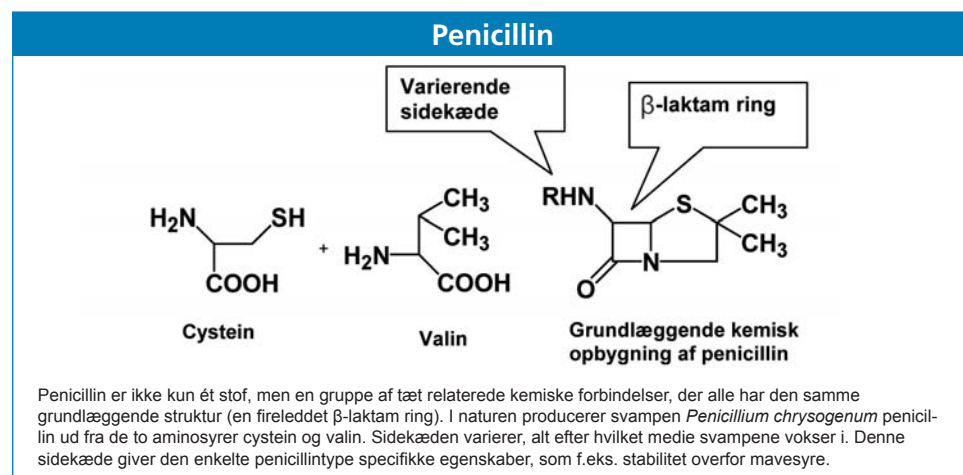


Uden indtagelse af Antabus nedbrydes alkohol i leveren af enzymet alkohol dehydrogenase til acetaldehyd, som efterfølgende nedbrydes til harmløs eddikesyre af enzymet acetaldehyd dehydrogenase. Ved indtagelse af Antabus hindres nedbrydelsesprocessen af alkohol imidlertid, idet Antabus blokerer for enzymet acetaldehyd dehydrogenase. Dette bevirker, at efter indtagelse af alkohol og ved samtidig brug af Antabus forhøjes koncentrationen af acetaldehyd i blodet 5 til 10 gange i forhold til indtagelsen af samme mængde alkohol uden brug af Antabus. Da acetaldehyd er en af de vigtigste grunde til, at vi får tømmermænd, bevirker Antabus derfor, at man får et "tømmermændschock" blot 5 til 10 minutter efter indtagelse af alkohol. Effekten kan vare ved i perioder fra 30 minutter til flere timer.

Figur 4.

En typisk opstilling til en kemisk reaktion med oliebad til opvarmning af reaktionsblandingen samt snavler til afkøling af solvent som fordamper fra reaktionsblandingen. Produktet ses i forgrunden.





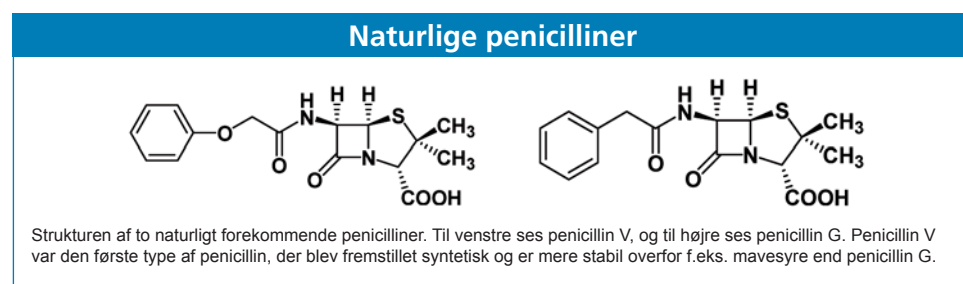
Figur 5.

sikkert historien om, hvordan den skotske læge og bakteriolog Alexander Fleming i 1928 opdagede, hvordan en skimmelsvamp, der ved et uheld var havnet i en petriskål, havde slået de omkringvoksende bakterier ihjel. I stedet for at smide denne petriskål ud, identificerede han, hvilken svamp der var tale om, nemlig *Penicillium notatum* (også kaldet *Penicillium chrysogenum*). Denne skimmelsvamp har da også lagt navn til penicillin, der er den substans, der dræbte de patogene (sygdomsfremkaldende) bakterier. Penicillin er afledt af det latinske *penicillus*, der betyder svamp eller pensel, og er en generel betegnelse for stoffer, der har den kemiske opbygning som vist i figur 5.

Fleming kunne ikke nok kemi eller biokemi til at oprense stoffet (der formentlig var en blanding af naturligt forekommende penicilliner),

og der skulle gå hele 10 år, inden patologen Howard Walter Florey og kemikeren Ernst Boris Chain fremstillede en lille portion rent penicillin og fandt ud af, at det kunne bruges til at bekæmpe bakterieinfektioner i mennesker. Fleming, Florey og Chain modtog i 1945 nobelprisen i medicin og fysiologi for opdagelsen og isoleringen af penicillin.

Beklageligvis havde man i England, på grund af 2. verdenskrig, meget store problemer med at producere nok penicillin. Derfor rejste Florey i 1941 til USA, hvor man ved brug af fermentering (en metode der benytter mikroorganismer) fik en større produktion af penicillin i gang; nok til at man kunne behandle de allierede soldater.



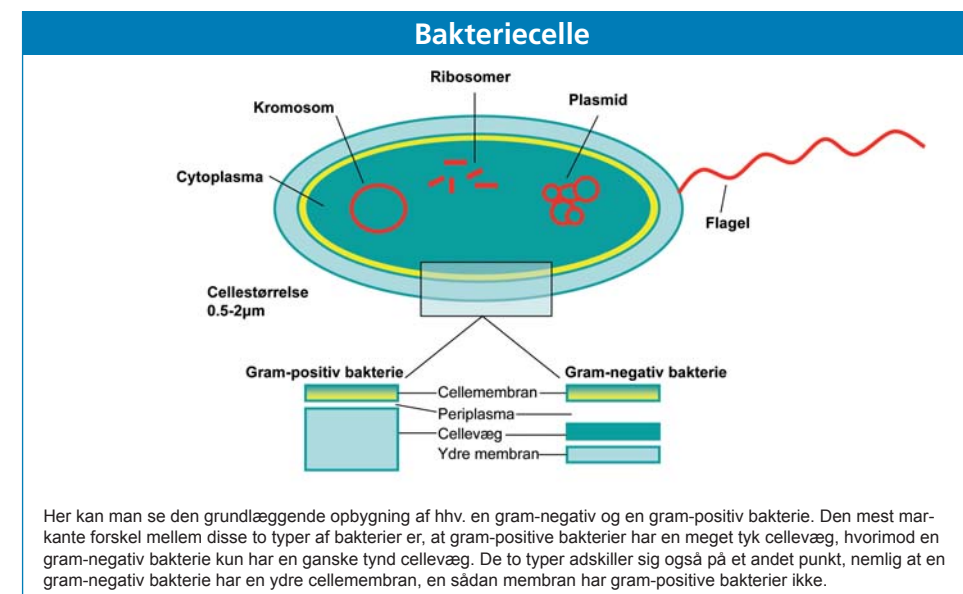
Figur 6.

Under 2. verdenskrig arbejdede omkring 1.000 engelske og amerikanske kemikere i fællesskab på at opklare strukturen af penicillin og på at syntetisere det, men uden succes. Det var først i 1945, at Dorothy Crowfoot-Hodgkin, ved hjælp af røntgenkrystallografi, en teknik, der kan tage tredimensionelle billeder af molekyler (se kapitlet "Livets kemi under lup"), opklarede strukturen af penicillin V, der er en af de naturligt forekommende penicilliner (se figur 6).

Den fireleddede ring i penicillin kaldes for en β-laktam ring, og det er denne ring, der giver penicillin dens bakteriedræbende effekt. Desværre er penicillin på grund af denne β-laktam ring ikke særlig stabil, og det blev i første omgang dømt til at være et umuligt problem at løse, dvs. man mente ikke, at man kunne syntetisere det kemisk. Under forsøg på at fremstille penicillin viste det sig, at β-laktam ringen ikke var stabil overfor hverken syre eller base, hvilket på daværende tidspunkt betød, at man måtte udvikle helt nye syntesemetoder til at klare dette tilsyneladende uløselige problem. Det

tog da også omkring 10 år, førend problemet blev løst af John Sheehan og hans gruppe på Massachusetts Institute of Technology (MIT). Det kulminerede i den første syntese af penicillin (penicillin V) i 1957, hele 29 år efter dets opdagelse. Syntesen af penicillin viser, at der nogle gange skal megen ihærdighed og nyudvikling til for at løse et kemisk problem. Men i dette tilfælde blev ihærdigheden belønnet i form af de talrige mennesker, som i tidens løb er blevet reddet af penicillin.

Man kunne måske undre sig over, hvorfor man overhovedet kemisk ville fremstille penicillin, når man kunne få det produceret af mikroorganismer ved fermentering. Dette er der flere gode grunde til. For det første er penicillin kun virksomt overfor gram-positive bakterier (bakterier med en tyk cellevæg, som mangler en ydre membran), og man håbede derfor, at man kemisk kunne modificere penicillin, så det også kunne bruges til bekæmpelse af gram-negative bakterier (bakterier med en tynd cellevæg, som har en ydre membran).



Figur 7.

For det andet udviklede nogle patienter allergi overfor penicillin, hvorfor man satte sig på at kunne fremstille typer, som disse personer ikke var allergiske over for. For det tredje udviklede nogle bakterier resistens over for penicillin, og man håbede, at halvsyntetiske penicilliner kunne afhjælpe dette problem (halvsyntetiske penicilliner er penicilliner, som er fremstillet ud fra stoffer, som er lavet af naturen selv, f.eks. penicillin, som er ændret ved få kemiske trin). Derfor var det utrolig vigtigt at være i stand til at kunne fremstille penicillin syntetisk, idet man så kunne lave analoger (efterligninger), der kunne løse en eller flere af ovenstående problemstillinger. Dette er til dels lykkedes, og det er sikkert, at brugen af penicillin har haft en stor betydning for stigningen i den gennemsnitlige levealder, idet man før i tiden døde af de infektioner, man nu kan helbrede med penicillin.

Anti-hiv-medikamentet Azidothymidin (AZT)

Azidothymidin, AZT, er også kendt under navnet Zidovudin, Retrovir eller Retrovis. I 2003 var der, ifølge Verdens Sundheds Organisation (WHO), 37,8 millioner hiv-inficerede mennesker i verden, heraf var der 4,8 millioner nye tilfælde, mens 2,9 millioner døde af aids. Det er derfor en stor og vigtig opgave at udvikle medicin mod hiv.

Hiv (Human Immundefekt Virus) er en såkaldt retrovirus, der ved smitteoverførsel indfører RNA ind i cellen. Det indførte RNA virker som skabelon for syntesen af en viral komplementær DNA-streng inde i cellen på den inficerede person. Syntesen af viralt DNA (viralt RNA => viralt DNA) varetages af et enzym, som kaldes revers transkriptase. Efter syntesen indbygges det virale DNA efterfølgende i cellens kromosomale DNA og replikeres (kopieres) sammen med dette under cellens fremtidige delinger. Efter et stykke tid kan det integrerede virale DNA give sig til at producere viralt RNA og virale proteiner, f.eks. revers transkriptase, som kan samles til nye viruspartikler. Disse nye viruspartikler spredte sig, medmindre man får behandling, til resten af kroppen via blodet og resulterer til sidst i, at den smittede dør af infektionen.

AZT (se figur 9) var oprindeligt tiltænkt som et anti-cancer lægemiddel. Det blev første gang syntetiseret i 1964, men det var som anti-hiv-medikament, at det i 1985 viste sig lovende. Allerede i 1987 blev det, som det første lægemiddel i verden, godkendt til behandling af hiv. I modsætning til de fleste andre lægemidler blev AZT godkendt efter kun ca. 1½ år (mod normalt 10-13 år), hvilket bl.a. skyldes, at man sidst i 1980'erne blev opmærksom på, hvor stort et problem hiv var og stadigvæk er for menneskeheden. Vigtigheden understreges

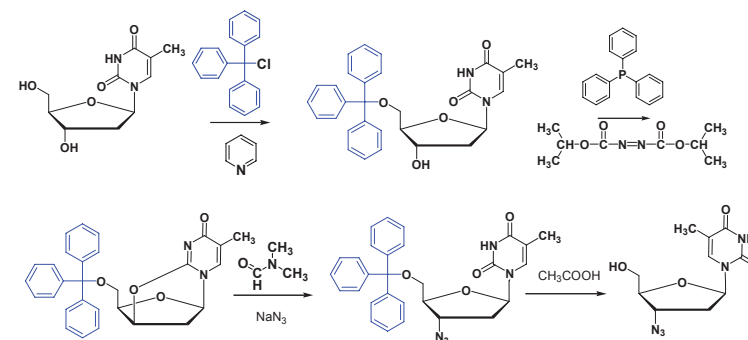
Flow af genetisk information i mennesker



Ovenstående kaldes det molekylære biologiske centrale dogme, og illustrerer hvordan DNA laves om til først Præ mRNA og senere mRNA (messenger-RNA), der så translateres (oversættes) til den/de proteiner, som den stump mRNA koder for. Under transkriptionen benytter enzymet RNA-polymerase DNA, som en skabelon til fremstilling af præ mRNA. Splejsning involverer enzymer, der skærer ikke-kodende sekvenser ud af præ mRNA'et. Translation er den proces, som celler bruger til at fremstille proteiner med. Under translationen afkodes mRNA af såkaldte ribosomer, hvorved et protein dannes. Det er sekvensen af mRNA'et, der bestemmer, hvilke aminosyrer proteinet kommer til at bestå af.

Figur 8.

Fremstilling af AZT



Fremstillingen (syntesen) af lægemidlet AZT. Thymidin, der er kommercielt tilgængeligt, benyttes som udgangsstof. AZT, der faktisk blev udviklet imod cancer, var det første lægemiddel, der blev godkendt til behandling af hiv. AZT helbreder dog ikke aids, men når det bruges præventivt, har det vist sig særdeles effektivt til at forlænge aids-patienters levetid. Ud fra det første syntesetrin kan det ses, at der indsættes en triphenylmethylgruppe (markeret blå) på den ene af de to alkoholgrupper. Denne gruppe bliver først fjernet igen til sidst i syntesen og kaldes populært sagt for en beskyttelsesgruppe. Dette skyldes, at den beskytter alkoholen mod at reagere med de reagenser, som benyttes i de næste trin mod det endelige molekyle. Beskyttelsesgrupper anvendes tit i syntese kemi for at beskytte bl.a. alkoholgrupper, som skal bevares hele vejen til det endelige molekyle mod at reagere med andre stoffer. I dette tilfælde fjernes triphenylmethylgruppen i det sidste syntesetrin ved hjælp af eddikesyre. De to midterste syntesetrin udføres for at indsætte N₃-gruppen i molekylet.

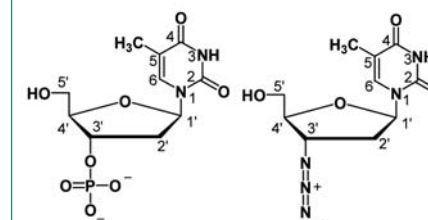
Figur 9.

af, at forskerne, der udviklede AZT, fik nobelprisen i medicin i 1988. AZT virker overfor hiv ved at hæmme enzymet hiv-revers-transkriptase eller sagt på en anden måde: Hæmmer virusens opkoncentrering i den menneskelige organisme. AZT efterligner strukturen af 2'-deoxythymidin 3'-phosphat (se figur 10), der er en bestanddel af DNA. AZT fungerer ved at sætte sig fast i (hæmme) enzymet revers transkriptase, hvilket forhindrer det virale RNA i at blive oversat til viralt DNA og hermed virusens reproduktion.

AZT helbreder dog ikke aids, men når det bruges præventivt, har det vist sig særdeles effektivt til at forlænge aids-patienters levetid. Hvis lægen begynder behandlingen, når den totale viruskoncentration er lav, kan man fuldstændig forhindre, at aids udvikles. Dette er af afgørende betydning for praktiserende læger og medicinsk personale, der ved et uheld stikker sig på en hiv-inficeret kanylen. Desværre er der en række bivirkninger ved at tage AZT, blandt andet svimmelhed, blodmangel, opkast-

ninger, hovedpine og ved brug over længere tid tab af muskelmasse. På grund af mutationer er hiv begyndt at udvikle resistens overfor AZT. Derfor er det i dag nødvendigt at benytte AZT i kombination med to-tre andre lægemidler. Kombinationsbehandlingen angriber hiv på flere forskellige stadier i dens livscyklus.

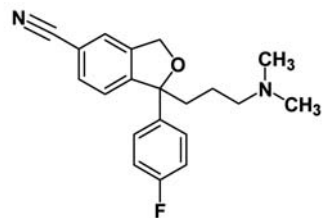
Nummerering af nukleotider



Til venstre ses 2'-Deoxythymidin 3'-phosphat og til højre ses 3'-Azido-2'-deoxythymidin (AZT). Numrene på ovenstående tegning henviser til de numre, der benyttes i navngivningen. Nukleotidet 2'-Deoxythymidin 3' phosphat er en af byggestenene i DNA, som er det stof, der bl.a. bærer vores genetiske information. Det er opbygget af 2'-deoxyribofuranose (5-ringen med oxygen) samt en nukleobase thymine (6-ringen med de to nitrogen atomer).

Figur 10.

Citalopram



Her ses strukturen af citalopram, som er den aktive komponent i det antidepressive medikament Cipramil.

Figur 11.

Cipramil®

Cipramil® benyttes som et middel mod depression. Det er udviklet af den danske medicinalvirksomhed H. Lundbeck A/S og har været benyttet på det europæiske marked siden 1989. Cipramil er et af de mest benyttede antidepressive midler, der er udviklet til dato, og som følge heraf føres lægemidlet også under flere forskellige navne. Eksempler på andre navne, som Cipramil føres under, er Seropram®, Cipram® og Celexa™. Populært omtales disse antidepressive piller oftest som ”lykkepiller”, en noget misvisende betegnelse, da patienterne

ikke bliver lykkelige i traditionel forstand ved at tage midlerne. Det aktive stof i Cipramil går under navnet citalopram. Den kemiske struktur af citalopram er vist i figur 11.

Citalopram virker på følgende måde: En deprimeret person har underskud af signalstoffet serotonin. Serotonin produceres inde i nervebanerne, og herefter udskilles serotonin fra nervebanen. Derpå binder serotonin til en receptor på en ny nervebane, som derefter udskiller stoffet til binding til en receptor på endnu en nervebane osv. På den måde sikres en strøm gennem nervebanerne, som bevirker, at vores sindsstemning stimuleres. En del af den serotonin, som udskilles fra nervebanerne, pumpes imidlertid tilbage til den nervebane den kom fra via nogle særlige sluser, hvorved strømmen gennem nervebanerne nedsættes. Hos personer, der lider af en depression, har denne tilbagepumpning imidlertid store konsekvenser, idet depressive personer i forvejen har en nedsat mængde serotonin. Strømmen til andre nervebaner nedsættes således, og sindsstemningen stimuleres der-

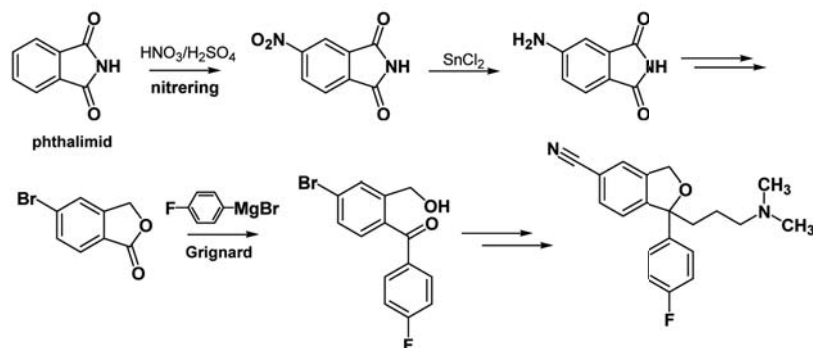
ved ikke i samme grad som hos personer, der ikke lider af en depression. Citalopram har en enestående effekt på nervebanerne ved at blokere for denne tilbagepumpning. Derved opretholdes strømmen gennem nervebanerne, og sindsstemningen stimuleres. Samtidig har citalopram en meget lille affinitet overfor andre strukturer i kroppen, hvilket markant mindsker bivirkningerne ved brugen af stoffet.

Den første syntese af Citalopram var på ni syntesetrin og ikke særligt teknisk egnet. De første trin i syntesen er vist i figur 12. Phthalimid blev nitreret med en blanding af salpetersyre og svovlsyre, hvorved produktet fik indført en nitrogruppe, som senere i syntesen blev omdannet til en cyanogruppe for at danne det endelige mål-molekyle, citalopram. Sammenligner

man citalopram med det dannede produkt, kan man da også allerede i første syntesetrin skimte strukturen af citalopram.

I 1978 løb en nitrering af 20 kg phthalimid dog løbsk, fordi der under tilsætningen af phthalimid til syren var kølet for meget på blandingen. Dette bevirkede, at reaktionshastigheden var sænket så meget, at der befandt sig for meget ureageret stof i reaktionsblandingen. De tre tilstedeværende personer i lokalet nåede lige at bringe sig i sikkerhed, før halvdel af beholderens indhold blev slynget ud i lokalet. Der skete derfor ingen personskaade, men det er klart, at det kunne være blevet alvorligt. For at undgå sådanne tilfælde er det da også normal praksis, at kemikere tester deres reaktioner grundigt i lille skala, dvs. fra nog-

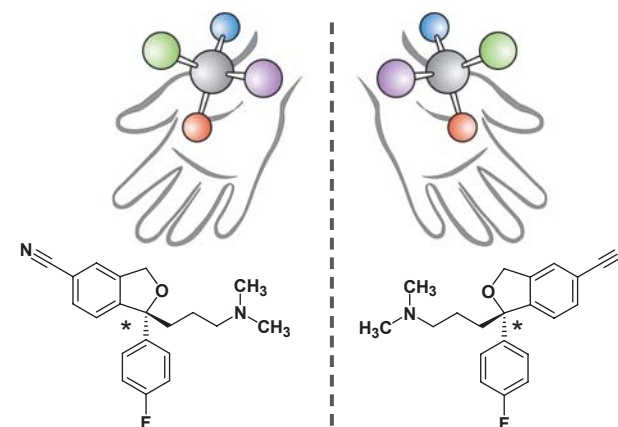
Den første fremstilling af Citalopram



Her vises den første syntese af citalopram. ”Dobbelpilene” angiver, at der udføres mere end én reaktion, før det angivne produkt er dannet. Den første reaktion er nitreringen af phthalimid. Herefter kan man nogenlunde følge opbygningen af citalopram trin for trin. Medicinalvirksomheden H. Lundbeck A/S er specialister i at udføre de teknisk krævende Grignard-reaktioner i produktionsskala. Dette er særligt besværligt, da reaktionerne typisk ikke fungerer, hvis der bare er den mindste smule vand til stede. Derfor vil man som regel lave sådanne reaktioner i inert atmosfære (f.eks. nitrogen eller argon) for at undgå vandindholdet i luften. I dette tilfælde kan man se, at Grignard-reaktionen er yderst vigtig i syntesen, da den indsætter den aromatiske ring i molekylet. Derefter er molekylet klar til de sidste trin, hvor bl.a. den femleddede ring indeholdende oxygen dannes.

Figur 12.

Spejlbilleder i citalopram



Citalopram indeholder en vigtig egenskab, som faktisk gør, at stoffet findes som to næsten identiske molekyler. Holder man sin højre og sin venstre hånd ud ved siden af hinanden, finder man ganske hurtigt ud af, at de ikke er identiske, men derimod er spejlbilleder af hinanden. I kemisk sammenhæng er hænderne derfor kirale. Ordet kiralitet kommer da også fra det græske ord ”cheiros”, der betyder hånd og refererer til hændernes spejlbilledopbygning. I naturen spiller kiralitet en vigtig rolle, fordi stoffers rumlige opbygning kan have afgørende betydning for stoffernes funktion. To stoffer, som er sammensat af de samme kemiske grupper, kan derfor godt have meget forskellige egenskaber. Dette skyldes, at sådanne stoffer godt kan have en forskellig rumlig opbygning. Kiralitet opstår typisk, når et kulstofatom i et molekyle er bundet til fire forskellige kemiske grupper. Bytter to af de fire grupper plads, opstår et nyt stof, som ikke er fuldstændig identisk med, men faktisk er et spejlbillede af det oprindelige stof. Betragtes citalopram kan man i figuren se, at citalopram faktisk har et kulstofatom med fire forskellige grupper bundet til atomet. Det betyder, at citalopram er kiral og derfor består af to forskellige stoffer, som er spejlbilleder af hinanden. Man fandt senere ud af, at den ene form faktisk virkede bedre mod depression end den anden form, og man begyndte derfor at markedsføre et nyt medikament kun med den mest virksomme spejlbilledform.

Stjerne markerer det kulstofatom i citalopram, som bevirker at stoffet er kiral. Sådanne kulstofatomer kaldes for stereocentre, da molekylet som en følge af disse atomer ikke er symmetrisk.

Figur 13.

le få hundrede milligram til nogle gram, før reaktionerne føres videre til større skala. Det gjorde man også i 1978, men der kan altid ske uforudsete ting, og derfor er kemikere altid på vagt, hvis reaktionerne begynder at opføre sig anderledes end tilsigtet.

Det oprindelige lægemiddel, som blev fremstillet til brug mod depression, bestod af en racemisk blanding – dvs. en 1:1 blanding af to stoffer, som er spejlbilleder af hinanden (se figur 13). Lægemidlet fungerede fint til behandling mod depression, men da man har set talrige eksempler på, at to kirale stoffer ofte har forskellig virkning, besluttede man at prøve at adskille de to spejlbilledformer af stofferne for at se, om den ene spejlbilledform ville have en bedre virkning end den anden som antidepressivt stof. Det viste sig dog at være en meget vanskelig proces at adskille de to spejlbilledformer, og det lykkedes først efter 15 års arbejde.

Den langsommelige proces betalte sig imidlertid, da det viste sig, at den ene spejlbilledform var noget mere virksom end den anden, og man besluttede derfor at markedsføre en ny og forbedret udgave af det antidepressive lægemiddel, som kun skulle indeholde den ene spejlbilledform af citalopram. Da det viste sig at være for langsommeligt og for besværligt at fremstille lægemidlet med kun én spejlbilledform syntetisk, har man nu udviklet en metode til fysisk adskillelse af de to spejlbilledformer. Denne adskillelse foregår ved en teknik kaldet væskechromatografi. I denne teknik sættes den racemiske blanding af stoffet øverst i enden på en søjle, og herefter pumpes blandingen ned igennem søjlen ved hjælp af et opløsningsmiddel. Da en af spejlbilledformerne hænger mere fast i søjlen end den anden spejlbilledform, kommer de to stoffer ud af søjlen på forskellige tidspunkter, og derved får man adskilt de to stoffer. Det skal tilføjes, at denne teknik kun

kan lade sig gøre, hvis man bruger et meget specielt søjlemateriale til søjlen, som er designet til netop at kunne hjælpe med adskillelsen af en blanding af spejlbilledformer. Derfor er processen heller ikke helt billig, men den er stadig mere anvendelig end den meget besværlige syntese af kun én spejlbilledform. Det store arbejde bag tilblivelsen af det nye lægemiddel har dog været det hele værd. Det nye lægemiddel er blevet en enorm succes, og på verdensplan omsættes der for næsten 2 milliarder dollars af præparatet om året. Lægemidlet er et af de bedst sælgende danske lægemidler i nyere tid.

Sildenafil, nok bedre kendt som Viagra™

De fleste har utvivlsomt hørt om den lille blå pille, Viagra™, der bruges mod impotens – men hvordan gik det til, at man fandt ud af, at den havde denne effekt?



Således ser de små blå piller med navnet Viagra™ ud.

Det er for nyligt blevet påvist, at det lille molekyle nitrogenmonoxid (NO) spiller en livsvigtig rolle som signalmolekyle i mennesker, idet det starter en mængde vitale biokemiske processer, og denne opdagelse gav nobelprisen i medicin i 1998. NO hjælper eksempelvis musklerne i kranspulsårerne til at slappe af, hvorved blodtilstrømningen til hjertet forøges, hvilket er forklaringen på, at bl.a. nitroglycerin kan bruges som hjertemedicin.



Særpræget forelæsning

Der sker hyppigt uforudsete ting i forskningen mod nye molekyler til bekæmpelse af diverse sygdomme. Følgende er et eksempel på en meget utraditionel happening i kampen mod impotens. Før Viagra kom på markedet, var der naturligvis mange der havde problemer med impotens. Ikke kun rent sygdomsmæssigt, idet også "raske" mænd, der under normale omstændigheder ikke havde problemer med at få erektion, tit fik lampefeber og derfor ikke kunne præstere i rette øjeblik (skuespillere i "voksenfilm"). Dette blev der imidlertid lavet om på, da en britisk neurofysiolog Dr. Giles Brindley holdt en forelæsning om behandling af impotens til det årlige møde for den amerikanske urologiske sammenslutning i 1983 i Las Vegas. Dr. Brindley fortalte tilhørerne, hvordan stoffet dibenylne ved injektion direkte ind i penis ville give en fornem erektion. Da dibenylne normalt blev benyttet til at reducere et unormalt højt blodtryk, gjorde det ikke påstanden mere troværdig. Man kan forestille sig, at Dr. Brindley havde forudset, at en del af tilhørerne ville være meget skeptiske overfor denne påstand, så derfor havde han forberedt en lille overraskelse. Umiddelbart inden forelæsningen havde den 57-årige doktor injiceret stoffet i sin egen penis. Da stoffet helt klart virkede, gik han væk fra pulten i forelæsningslokalet, trak sine bukser ned og viste publikum stoffets vidunderlige effekt.

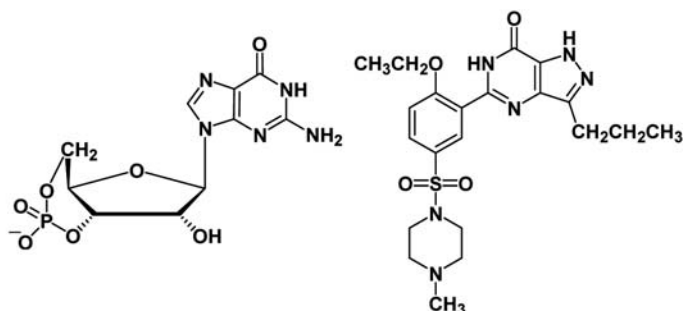


Figur 14.

Sidst i 1980'erne ledte medicinalfirmaet Pfizer efter et lægemiddel mod hjertekramper og fandt frem til stoffet Sildenafil. Under de kliniske forsøg viste det sig, at stoffet havde en del bivirkninger, bl.a. at det ikke kun var blodtilstrømningen til hjertet der blev forøget! Af samme grund opgav man at bruge stoffet

som hjertemedicin. Nu bruges stoffet til behandling af erektil dysfunktion (impotens) hos mænd, men har bl.a. den bivirkning, at det får to-tre procent af patienterne til at se blåt eller grønt. Men dette mener patienterne dog ikke betyder noget særligt i forhold til de fordele, der er forbundet med medicinen.

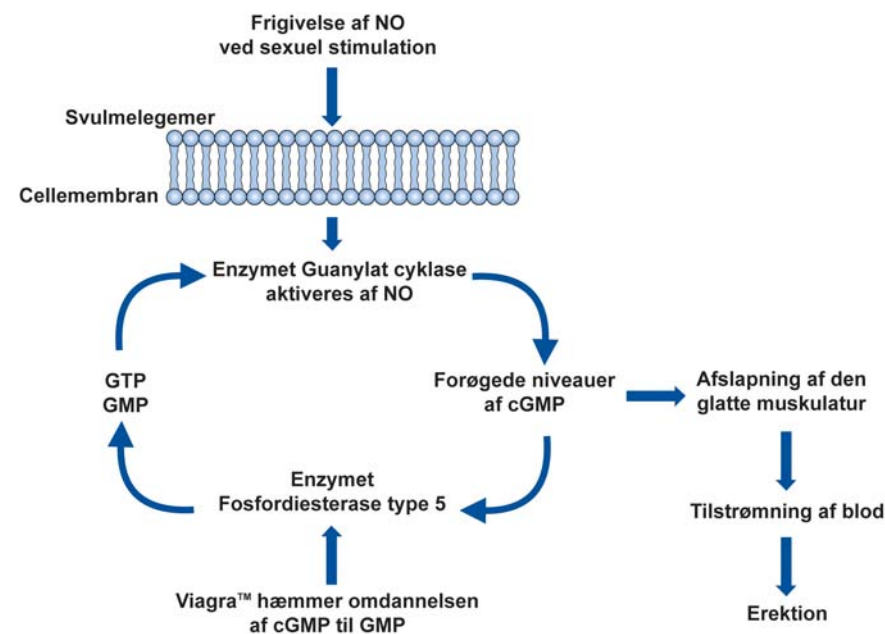
Struktur af Viagra og cGMP



Til venstre ses Cyklisk Guanosin Monofosfat (cGMP) og til højre ses Sildenafil (Viagra™). Sildenafil er designet til at efterligne cGMP, og hvis man kigger godt efter, kan man se, at der er en vis lighed (to ringstrukturer for oven samt en større sidekæde nede i venstre hjørne). cGMP forekommer naturligt i kroppen, og et højt niveau forårsager bl.a., at den glatte muskulatur afslappes. Se figur 16 for mere information om præcis hvordan Viagra virker.

Figur 15.

Skematisk oversigt over virkningsmekanismen for Viagra™



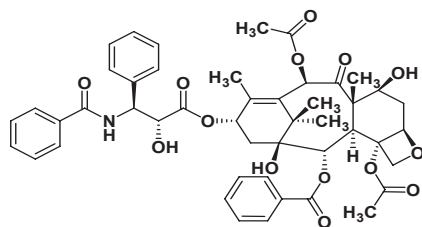
NO frigives fra nerveenderne i svulmelegemerne af penis (corpus cavernosum) ved seksuel stimulering. Enzymet guanylat cyklase omdanner derefter guanosin trifosfat (GTP) til cyklisk guanosin monofosfat (cGMP). cGMP forårsager afslapning af den glatte muskulatur, således at blodet strømmer til penis, og en erektion opnås. cGMP hydrolyseres derefter tilbage til det inaktive GMP vha. enzymet fosfordiesterase type 5. Mænd med potensproblemer producerer ikke særlig meget NO, hvilket betyder, at den smule cGMP de producerer nedbrydes med samme hastighed, som det dannes. Viagra™ virker netop ved selektivt at hæmme enzymet fosfordiesterase type 5, således at niveauet af cGMP holdes "kunstigt" oppe, hvilket får den glatte muskulatur til at afslappes, hvorved en erektion kan opnås.

Figur 16.

I mennesker findes der syv isoformer af enzymet phosphodiesterase, kaldet phosphodiesterase type 1 til 7. Sildenafil er en selektiv hæmmer af phosphodiesterase af typen 5. Det er 80 gange mere aktivt over for type 5 end over for type 1 og over 1.000 gange mere aktivt over for type 5 end over for type 2, type 3 og type 4. Desværre er selektiviteten over for type 5 i forhold til type 6 (der findes i netinden i øjet) kun en faktor 10, hvilket kan forklare, hvorfor nogle patienter ser blåt eller grønt. Phosphodiesterase af typen 7 er ikke særlig relevant i denne sammenhæng, idet den ikke har cGMP som substrat.

Syntesen af Sildenafil er en af de mest optimerede mht. den mængde affald, der produceres i forbindelse med produktionen. Syntesen består af 7 reaktionstrin og er blevet designet således, at der ikke er brug for nogen ekstraktion mellem hvert trin, samt at en stor del af de solventer (opløsningsmidler), der benyttes, bliver genbrugt. Dette betyder, at der under produktionen dannes så lidt som seks kg affald pr. kg produkt. Sammenlignes det med den gennemsnitlige affaldsgenerering i medicinalindustrien på 25-100 kg affald pr. kg produkt, må man sige, at det er noget af en bedrift (læs kapitlet "Bæredygtig kemi i fremtiden" for mere information om affaldsgenerering i den kemiske industri).

Taxol



Dette er strukturen af taxol, der er et anticancer lægemiddel. Taxol kan isoleres fra barken af takstræet *Taxus brevifolia*, problemet består blot i, at et 100 år gammelt træ indeholder ca. 300 milligram taxol, lige netop nok til behandling af en cancer patient. Heldigvis fandt man ud af, at man kunne finde et stof, der mindede meget om taxol i nålene (der er en fornyelig ressource) på det europæiske takstræ *Taxus baccata* og ud fra dette stof syntetisere taxol i relativt store mængder.

Figur 17.

Ovenstående eksempler på lægemidler illustrerer, hvordan kompleksiteten af lægemidlers strukturer er øget gennem tiden. Den generelle udvikling fortsætter formentlig, og stigningen i kompleksitet skyldes ikke mindst, at vi i dag er blevet bedre i stand til at forstå en sygdom i detaljer, dvs. hvilke molekulære mekanismer der er involveret i et givet sygdomsforløb. Derved bliver kemikere i større grad i stand til at designe lægemidler, der, fordi de er specifikt rettede mod netop én sygdom, skal have en relativ kompleks struktur. Det reducerer ligeledes utilsigtede bivirkninger. I figur 17 ses et eksempel på, hvor komplekst et lægemiddel kan være.

På trods af at vi er blevet bedre til at designe lægemidler, opdages de fleste virkeligt gode lægemidler stadigvæk oftest ved et tilfælde – eller også designes de, som det var tilfældet med Viagra™, imod helt andre sygdomme, end den de efterfølgende anvendes til at behandle. Medicinalindustrien står overfor stigende udfordringer med at finde nye lægemidler. Så længe der er sygdomme i verden, er der brug for effektive lægemidler. Derfor er der nu, men i særdeleshed også i fremtiden, brug for kemikere, der kan forske i medicinalkemi.

Forfattere



Ph.d. studerende
Lars Linderøth



Ph.d. studerende
Flemming Gundorph
Hansen



Professor
Robert Madsen

