

Hans-Joachim Böhm / Gerhard Klebe / Hugo Kubinyi

Wirkstoffdesign

Der Weg zum Arzneimittel

Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg · Berlin · Oxford

Anschriften der Autoren:
Priv.-Doz. Dr. Hans-Joachim Böhm
Computational and Structural Chemistry
Building 65, Room 318
Hoffmann-La Roche AG
CH-4070 Basel

Prof. Dr. Gerhard Klebe
Institut für Pharmazeutische Chemie
und Lebensmittelchemie
Marbacher Weg 6
35032 Marburg

Prof. Dr. Hugo Kubinyi
Wirkstoffdesign ZHB/W, A30
BASF AG
67056 Ludwigshafen

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme
Böhm, Hans-Joachim
Wirkstoffdesign / Hans-Joachim Böhm ; Gerhard Klebe ; Hugo
Kubinyi. - Heidelberg ; Berlin ; Oxford : Spektrum, Akad.
Verl., 1996
ISBN 3-8274-0012-0 kart.
ISBN 3-8274-0174-7 Pp.
NE: Klebe, Gerhard.; Kubinyi, Hugo:

© 1996 Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg · Berlin · Oxford

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in fremde Sprachen, sind vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages photokopiert oder in irgendeiner anderen Form reproduziert oder in eine von Maschinen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden.
Das vorliegende Werk wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren und Verlag für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler keine Haftung. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Buch berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.
Es konnten nicht sämtliche Rechteinhaber von Abbildungen ermittelt werden. Sollte dem Verlag gegenüber der Nachweis der Rechteinhaberschaft geführt werden, wird das branchenübliche Honorar nachträglich gezahlt.

Lektorat: Karin von der Saal
Redaktion: Tanja Schätz
Produktion: Susanne Tochtermann
Einbandgestaltung: Kurt Bitsch, Birkenau
Satz: Hagedornsatz, Viernheim
Druck und Verarbeitung: ProduServ GmbH, Verlagsservice, Berlin

Zum Titelbild

Die HIV-Protease spielt eine wichtige Rolle für die Funktion des AIDS-Virus (Abschnitt 27.3). Aus einem Vorläufer-Protein erzeugt sie durch spezifische Spaltung mehrere vom Virus benötigte Proteine. Eine Hemmung dieses Enzyms verhindert u. a. die Vermehrung des AIDS-Virus. Das Titelbild zeigt die 3D-Struktur eines Komplexes der HIV-Protease, die als Homo-Dimer aus zwei identischen Ketten zusammengesetzt ist, mit einem niedermolekularen Inhibitor (Struktur 27.19, Abb. 27.13, Abschnitt 27.4). Für das Protein ist der Verlauf des Gerüsts der Aminosäuren in idealisierter Form, als Band, wiedergegeben. Vorne links ist der Inhibitor nochmals groß dargestellt. (© J. Brickmann und H. Vollhardt, Institut für Physikalische Chemie der TH Darmstadt).

G 5 / 193



97/195

Inhaltsübersicht

Geleitwort VII

Vorwort der Autoren und Danksagung IX

Einführung 1

Teil I Grundlagen der Arzneimittelforschung 7

- 1 Arzneimittelforschung gestern, heute, morgen 9
- 2 Am Anfang stand der glückliche Zufall 31
- 3 Klassische Arzneimittelforschung 45
- 4 Wie wirkt ein Arzneimittel? 73
- 5 Protein-Ligand-Wechselwirkungen 95
- 6 Optische Aktivität und biologische Wirkung 113

Teil II Leitstruktur-Suche und Optimierung 129

- 7 Die Suche nach der Leitstruktur 131
- 8 Die Optimierung der Leitstruktur 147
- 9 Der Entwurf von Prodrugs 161
- 10 Peptidomimetika 175
- 11 Kombinatorische Chemie 193
- 12 Gentechnologie in Arzneimittelforschung und Therapie 211

Teil III Experimentelle und theoretische Methoden 237

- 13 Experimentelle Methoden zur Strukturaufklärung 239
- 14 Beschreibung der Struktur von Biomolekülen 261
- 15 Molecular Modelling 281
- 16 Konformationsanalyse 297
- 17 Molekülvergleiche und Pharmakophorhypothesen 309
- 18 Der Bindungsmodus von Liganden 327
- 19 Proteinmodellierung 349

Teil IV Quantitative Struktur-Wirkungsbeziehungen und Design-Methoden 361

- 20 Quantitative Struktur-Wirkungsbeziehungen 363
- 21 3D-Struktur-Wirkungsbeziehungen 381
- 22 Transport und Verteilung in biologischen Systemen 399
- 23 Wirkungs-Wirkungsbeziehungen 415
- 24 Strukturbasiertes Wirkstoffdesign 437
- 25 *De novo*-Design 451

Teil V Erfolge beim rationalen Design von Wirkstoffen 467

- 26 Serinprotease-Inhibitoren 469
- 27 Aspartylprotease-Inhibitoren 487
- 28 Metalloprotease-Inhibitoren 505
- 29 Strukturbasiertes Design von Thymidylatsynthase-Inhibitoren 521
- 30 Design von Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten 535
- 31 Peptid- und Proteindesign 547