

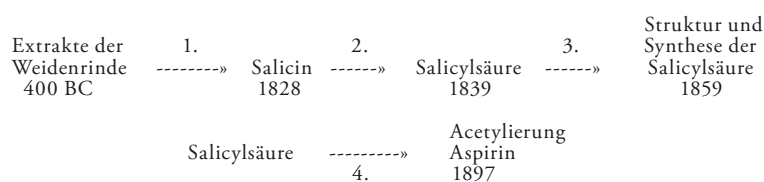
János FISCHER

## UNERWARTETE ENTDECKUNGEN IN DER PHARMAFORSCHUNG

Den Begriff „Unerwartete Entdeckung“ kann man auf Englisch mit serendipity in einem Wort ausdrücken. Den ursprünglichen Vortrag im Humboldt-Kolleg Budapest im Jahre 2018 habe ich auf Englisch gehalten und dementsprechend habe ich das Wort serendipity benutzt. Der folgende Text ist die deutsche Version des Vortrags. Unerwartete Entdeckungen spielen eine große Rolle in der Pharmaforschung. Mit Hilfe von drei Beispielen möchte ich ihre Bedeutung beleuchten. Diese Entdeckungen sind das Aspirin, die Benzodiazepine und das Valproat.

### Aspirin

Das Aspirin ist ein einfaches Derivat der Salicylsäure, welches eine lange Geschichte hat. Extrakte der Weidenrinde hatte man schon im alten Ägypten zur Behandlung von rheumatischen Beschwerden verwendet. Diese Behandlung hatte eine schmerzstillende Wirkung gehabt. Auch *Hippokrates* hatte die Blätter des Weidenbaums um 400 vor Christus therapeutisch empfohlen. Die erste Veröffentlichung stammt von *Edward Stone* (England) aus dem Jahr 1763 über die Verwendung der gepulverten Weidenrinde. Der deutsche Apotheker *Buchner* hatte eine Substanz aus dem Weidenbaum im Jahre 1828 isoliert, welche er Salicin nannte. Dieser Name stammte vom lateinischen Wort für Weide (*Salix*). Salicin wurde als Wirkprinzip der Weidenrinde betrachtet. Erst später, im Jahre 1833, konnte der deutsche Apotheker *Merck* in Darmstadt das Salicin reinigen und als Heilmittel anbieten. Salicin wurde als fiebersenkendes Mittel angewandt. Der bittere Geschmack des Salicins erwies sich aber nachteilig. Die Struktur des Salicins war zu dieser Zeit unbekannt und die organische Chemie war auch noch im Anfangszustand. Im Jahre 1839 konnte der italienische Chemiker *Raffaele Piria* das Salicin zu Salicylsäure oxydieren und die empirische Formel beschreiben. Die Strukturaufklärung und die Synthese wurden vom deutschen Chemiker *Hermann Kolbe* aus Marburg im Jahre 1859 durchgeführt. Dieses Verfahren entwickelte sich zu einer industriellen Synthese, welche Phenol und Kohlendioxid als Ausgangsmaterial verwendet. An dieser Arbeit war auch *Kolbes* Student *Friedrich von Heyden* beteiligt, der seine Forschung in der Küche seines Hauses in Dresden ausgeübt hat. Das Verfahren wurde zum Patent angemeldet, welches auch heute noch eine industrielle Grundsynthese darstellt. Als Folge der erfolgreichen industriellen Herstellung ist der Preis der Salicylsäure stark gefallen und es eröffnete sich der Weg zur Untersuchung der therapeutischen Anwendung. Es stellte sich heraus, dass die Salicylsäure neben der fiebersenkenden Wirkung auch antiseptisch wirkt. An der Charité in Berlin hatte *Franz Stricker* im Jahre 1876 die Salicylsäure zur Behandlung des rheumatischen Fiebers eingeführt. Er hatte herausgefunden, dass Salicylsäure auch als schmerzstillendes oder analgetisches Heilmittel verwendet werden kann.



Meilensteine der Entdeckung des Aspirins

Nach einer Anekdote hatte der Vater von *Felix Hoffmann* (1848-1946), den Bayer-Forscher gebeten, dass er etwas Besseres als die Salicylsäure herstellen sollte, welches besser wirkt und keinen unangenehmen Geschmack hat. *Felix Hoffmann* und der Laboratoriumsleiter *Arthur Eichengrün* (1867-1949) hatten die Acetylierung als Derivatisierung der Salicylsäure gewählt. Bei dieser Idee spielte vermutlich auch die Geschichte des Phenacetins eine Rolle, welches von der Firma Bayer im Jahre 1897 eingeführt wurde. Phenacetin war nämlich auch ein Acetyl-Derivat gewesen. Das Aspirin hatte dann eine bemerkenswerte Karriere, welche die Forscher sicher nicht vorhersehen konnten. Als Entzündungshemmer und Fiebermittel spielt das Aspirin auch heutzutage eine wichtige Rolle. Der Mechanismus des Aspirins wurde erst nach 70 Jahren, und zwar im Jahre 1971 aufgeklärt. *John Vane*, der englische Pharmakologe, hatte gefunden, dass das Aspirin die Bildung der Prostaglandine durch Inaktivierung der COX-Enzyme unterdrückt. *Vane* hat dafür im Jahre 1982 den Medizin-Nobelpreis erhalten.

Es ist interessant zu bemerken, dass das Aspirin eine alleinstehende Medizin ist, d.h. es gibt keine Aspirin-ähnlichen Medikamente auf dem Markt. Der lange Entdeckungsprozess des Aspirins wurde von serendipity begleitet (Abb. 1). Die medizinische Wirkung der Weidenrinde, die Isolierung des Salicins und die Strukturaufklärung und Synthese des Salicylsäure waren alle wichtige Meilensteine der Entdeckung gewesen. Die größte Bedeutung hatte aber die scheinbar einfache Acetylierung der Salicylsäure, welche dann zum Aspirin führte.

## Benzodiazepine

Die Benzodiazepine stellen eine ganz wichtige Klasse der Beruhigungs- und Schlafmittel dar, welche ab 1960 in die Therapie eingeführt wurden. Ihre Geschichte ist mit *Leo Sternbach* eng verbunden. *Leo Sternbach* (1908-2005) wurde in Abbazia (heute Opatija, Kroatien) als Bürger der Österreich-Ungarischen Monarchie geboren. Sein Vater war Apotheker und stammte aus Galizien (Polen), seine Mutter stammte aus Orosháza (Ungarn). *Leo* besuchte eine deutsche Privatschule, welche aber im Jahre 1920 geschlossen wurde. Nach dem Zerfall der Monarchie war das Leben komplizierter geworden. Abbazia gehörte zu Italien. Der 12-jährige *Leo* sprach aber kein Italienisch. Seine Schulausbildung wurde in Villach und Graz (Österreich) fortgesetzt. Die Familie Sternbach zog im Jahre 1926 – nach dem Abitur von *Leo* – nach Krakau (Polen), wo er an der Jagiellonen-Universität Pharmazie, dann Chemie studierte. Er promovierte 1931 und war wissenschaftlicher Mitarbeiter bis 1936. Die damalige politische Lage war der Hauptgrund, dass er Krakau verließ und zuerst an der ETH Zürich Assistent von *Leopold Ruzička* wurde und dann 1940 zum Pharmaunternehmen Hoffmann-La Roche wechselte. 1941 siedelte er in die USA über, wo er seine Arbeit in der amerikanischen Abteilung der Firma in Nutley fortsetzen konnte. Mit diesem Werdegang war er nicht allein, sondern das war das typische Schicksal vieler Menschen, die das Glück hatten, die Hölle von Europa noch rechtzeitig verlassen zu können.

Die serendipity nahm hier den Anfang in der Arbeit von *Leo Sternbach*. Er hat seine Verbindungen, welche er noch in seiner Diplomarbeit vor 20 Jahren in Krakau synthetisiert hatte, wiederhergestellt und zur pharmakologischen Untersuchung gegeben. Die Substanzen hatten ausgezeichnete sedative Wirkungen. Es stellte sich aber heraus, dass die Struktur der Verbindungen in der Diplomarbeit nicht stimmte, weil die Verbindungen alle die damals unbekannte Benzodiazepin-Struktur hatten.

Die erste Substanz dieser Klasse war Chlordiazepoxid, welches unter dem Handelsnamen Librium im Jahre 1960 eingeführt wurde. Die Firma Hoffmann-La Roche hatte noch drei weitere Abkömmlinge entwickelt, unter den folgenden internationalen Freinamen und Handelsnamen (in Klammern): Diazepam (Valium), Clonazepam (Clonopin) und Bromazepam (Lexotan). Auf diesem Weg haben auch andere Firmen Erfolge erreicht. Hier kann Alprazolam (Xanax) erwähnt werden, welches die Firma Pfizer (USA) entdeckt, entwickelt und eingeführt hatte.

Das Haus in Opatija, wo *Leo Sternbach* seine Jugendjahre verbrachte, hat eine Gedenktafel mit dem folgenden Text:

„Leo Henryk Sternbach  
Chemiker und Entdecker  
des Valiums, der in diesem Haus  
seine Kindheit verbrachte.“



Text am Geburtshaus von Leo Sternbach in Opatija  
(deutsche Übersetzung)

## Valporat

Als drittes Beispiel dient die Entdeckung des Valproats. Der französische Student *Pierre Eymard* hatte Derivate des Naturstoffs Khellin an der Universität Lyon synthetisiert. Als er mit den Synthesen fertig war, wollte er die Substanzen zur pharmakologischen Untersuchung an Professor *Carraz* in Grenoble (Ecole de Médecine et de Pharmacie) schicken. Zur Untersuchung musste man die Substanzen auflösen. Es war aber schwierig ein geeignetes Lösungsmittel zu finden. Auf den Rat eines Kollegen in Grenoble hatte er Valproinsäure genommen, welche sich für ähnliche Zwecke als geeignet erwiesen hatte und nicht toxisch war. Valproinsäure war tatsächlich ein gutes Lösungsmittel. Die pharmakologische Untersuchung konnte durchgeführt werden und die Khellin-Derivate zeigten eine krampflösende Aktivität. Dieses Ergebnis stellte aber eine Überraschung dar, weil eine strukturell völlig unterschiedliche Verbindung eine ähnliche pharmakologische Wirkung zeigte. Es konnte kein Zufall gewesen sein. *Carraz* und Mitarbeiter haben daraufhin auch die Valproinsäure untersucht, und es stellte sich heraus, dass die Valproinsäure für die eigentliche biologische Aktivität verantwortlich war. Im Jahre 1967 wurde das Natrium-Salz der Valproinsäure als Heilmittel zur Behandlung der Epilepsie eingeführt.

An diesen drei unterschiedlichen Beispielen wollte ich die Rolle der Serendipity demonstrieren. Serendipity ist ganz wichtig in der Pharmaforschung, aber wie auch diese Beispiele zeigen, darf man nicht denken, dass die Forschung allein auf serendipity beruht. Die Realität ist gerade umgekehrt. Die serendipity kann nur eine logisch aufgebaute und zielstrebige Forschungsarbeit erfolgreich ergänzen.



**Prof. Dr. János Fischer** ist Forschungsberater der pharmazeutischen Firma Gedeon Richter AG, und Honorarprofessor an der Technischen Universität in Budapest (BME). Seine Ausbildung als Chemiker hatte er an der Loránd-Eötvös Universität (1959–1964) erhalten. Zwischen 1964 und 1979 arbeitete er als Forscher in der Pharmazeutischen Firma EGYT (heute: EGIS) und zwischen 1980 und 2005 in der pharmazeutischen Firma Richter als Abteilungsleiter in der Forschung, seit 2005 Forschungsberater der Firma. Während seiner Arbeit im Industrielaboratorium hatte er promoviert an der Loránd-Eötvös Universität (1966). Zwischen 1976 und 1978 arbeitete er an der Universität Bonn als Humboldt-Stipendiat unter der Leitung von Wolfgang Steglich. Im Jahre 1984 hatte er sein Humboldt-Stipendium abgeschlossen. In seiner Industrieforschung hatte er zahlreiche Verfahren ausgearbeitet, welche zur Herstellung wichtiger Medikamente dienten (unter anderem Tensiomin, Ednyl, Lisopress und Normodipine). Neben seiner Tätigkeit als Chemiker hatte er den Humboldt-Verein Ungarn errichtet. Er war Sekretär zwischen 1991 und 1996 und Präsident der Vereinigung (1997–2003). Seit 2003 ist er Ehrenvorsitzender des Humboldt-Vereins Ungarn. Zwischen 1998 und 2008 war er Redakteur der Humboldt-Nachrichten. Seit 1998 ist er Mitglied des IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry).



Vier Jahre (2014–2017) hatte er die Kommission für Medizinische Chemie geleitet und er hat zahlreiche Fachbücher beim Verlag Wiley-VCH unter dem Titel Analogue-based Drug Discovery (2006, 2010, 2013) und Successful Drug Discovery (2015, 2016, 2018 und 2019) herausgegeben.

