

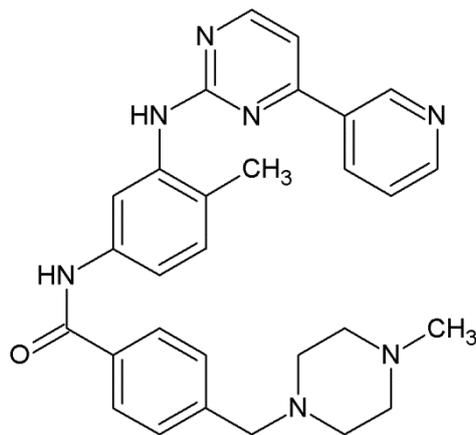
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Institut für Pharmazie und Biochemie

Wintersemester 2011/2012

Arzneistoffdossier

Imatinib



IUPAC- Name: 4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)-4'-methyl-3'-{[4-(pyrid-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}benzanilid ^[1]

Handelsname: Glivec[®]

Maximilian Weustenfeld,

Tobias Benkel,

Sarah Merten

Inhaltsverzeichnis

Titel	Seite 1
Inhaltsverzeichnis	Seite 2
1. Allgemeines und physikalische Daten	Seite 3
2. Instrumentelle Analytik	Seite 5
3. Organische Reaktivitätsanalytik	Seite 6
4. Synthese	Seite 7
5. Indikation	Seite 9
6. Pharmakodynamisches Wirkprofil/ molekularer Wirkmechanismus	Seite 9
7. Pharmakokinetik	Seite 10
7.2 Strukturaufklärung	Seite 13
8. Ergänzendes	Seite 13
Quellen	Seite 15

1. Allgemeines

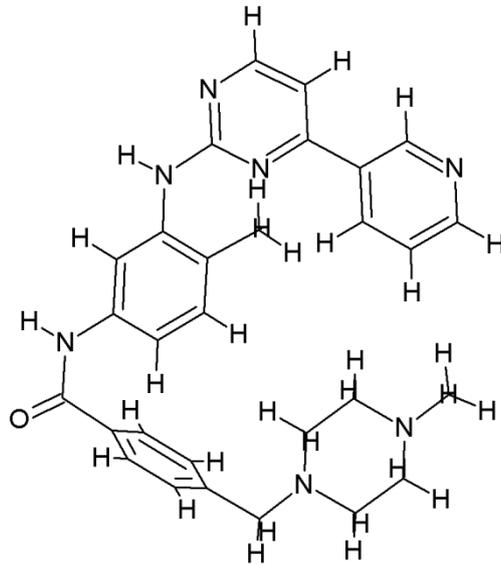


Abb. 1: 3D- Darstellung (ChemSketch)

Freiname:	Imatinib
IUPAC- Name:	4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)-4'-methyl-3'-{[4-(pyrid-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}benzanilid] ^[1]
Summenformel:	C ₂₉ H ₃₁ N ₇ O
Handelsname:	Glivec® ^[2]
Hersteller:	Novartis Pharma GmbH
Jahr des Erstpatents:	28.05.1996 ^[3]
Patentnummer:	US 5521184 ^[3]
Datum der Erstzulassung:	11.11.2003 ^[2]
CAS- Nummer:	152459-95-5 ^[1]

Physikalische Konstanten

Molare Masse:	493,611 g/mol ^[1]
Schmelzpunkt:	207- 212°C ^[4]
Siedepunkt:	-
Aussehen:	weißes Pulver ^[4]

Chiralitätsbeschreibung

Die Struktur von Imatinib besitzt kein asymmetrisch substituiertes Kohlenstoffatom.

Toxikologische Daten^[2]

Bezüglich der letalen Toxizität liegen uns keine Daten vor. Es wurden allerdings toxikologische Studien an Ratten, Hunden, Kaninchen und Affen bezüglich der chronischen Toxizität, der Mutagenität und Kanzerogenität, der Embryo- und Fetotoxizität, sowie der Beeinträchtigung der Fertilität durchgeführt.

So konnte beispielsweise im Ames-Test keine gentoxische Wirkung von Imatinib selbst festgestellt werden, wohl aber für Synthese-Nebenprodukte desselben. Desweiteren wurde eine Teratogenität nachgewiesen. Als Symptome einer chronischen Toxizität traten Veränderungen des Knochenmarks, der Leber, sowie hämatologische Veränderungen auf.

2. Instrumentelle Analytik

$^1\text{H-NMR}^{[6]}$:

in DMSO (500 MHz): δ : 10.2ppm (1H, s, NH), 9.30ppm (1H, s, NH), 8.99ppm (1H, s, CH), 8.72ppm (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$, CH), 8.57ppm (1H, s, CH), 8.53ppm (1H, s, CH), 8.11ppm (1H, s, CH), 8.00ppm (1H, s, CH), 7.98ppm (1H, s, CH), 7.58-7.51ppm (4H, m, CH des Aromaten), 7.44ppm (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$, CH), 7.22ppm (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$, CH), 3.70ppm (2H, s, CH), 3.50-3.25ppm (2H, m, CH_2), 3.20-2.90ppm (4H, m, CH_2 des Piperazin), 2.81ppm (3H, s, CH_3), 2.40ppm (3H, s, CH), 2.24 (3H, s, CH_3).

$^{13}\text{CNMR}$:

In DMSO (125 MHz): δ : 164.9 (Carbonyl), 161.3, 161.1, 159.4, 150.8, 147.7, 137.7, 137.1, 134.9, 134.3, 132.3, 129.9, 129.1, 127.7, 127.6, 123.9, 117.2, 116.8, 107.5 (aromatisch), 59.9, 52.1, 48.9, 42.2, 17.5 (C-R₄ : arylisch, Methyl, Methylen, Piperazin)

IR^[7]:

in KBr: 3280 cm^{-1} v (N-H), 1647 cm^{-1} v (C=O), 1533 cm^{-1} v (C-CONH-R), 1292 cm^{-1} v (C-N), 1165 cm^{-1} , 1010 cm^{-1} , 926 cm^{-1} δ (C-H) aromatisch, 858 cm^{-1} und 703 cm^{-1} δ (C-H) aromatisch

Gehaltsbestimmung^[5]: HPLC / Tandem Massenspektroskopie

3. Organische Reaktivitätsanalytik

- acidimetrische/ alkalimetrische Gehaltsbestimmung im wasserfreien Milieu (DMF/TBAH, respektive Eisessig/Perchlorsäure)
- Identitätsnachweis mit Dragendorff-Reagenz (K[BiI₄]); Entscheidende Struktur hierfür ist das tertiäre Amin des Piperazin-Ring
- Hydrolyse des Amids zu Carbonsäure und primärem aromatischem Amin, welches dann infolge von Diazotierung und Azokupplung als Azofarbstoff identifiziert werden kann

Arzneistoffdossier Imatinib (Glivec®)

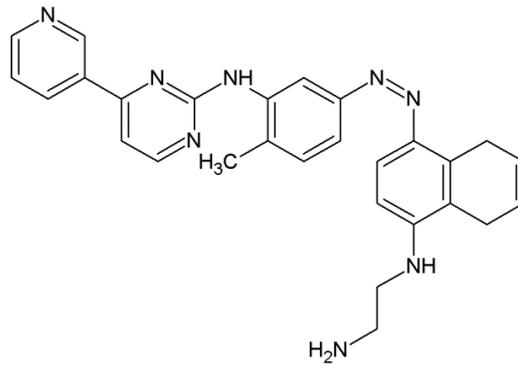
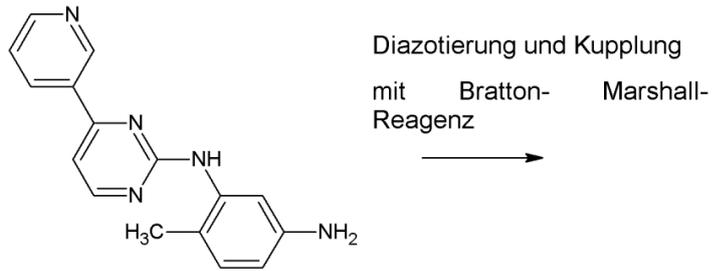
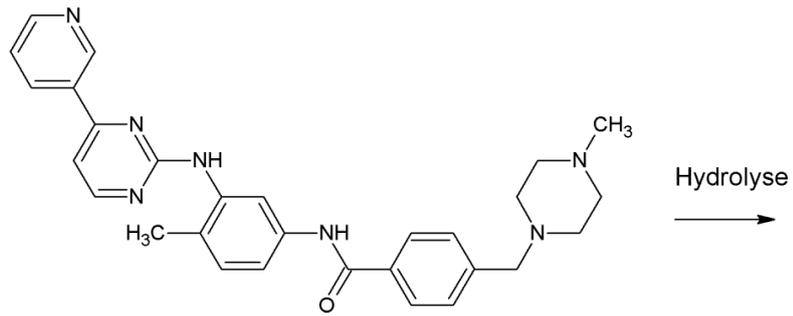
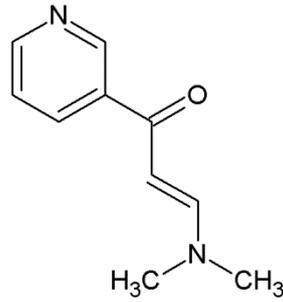
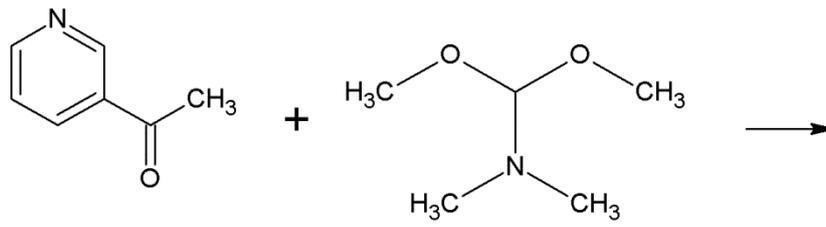


Abb. 2: Diazotierung und Kupplung mit Bratton-Marshall-Reagenz.

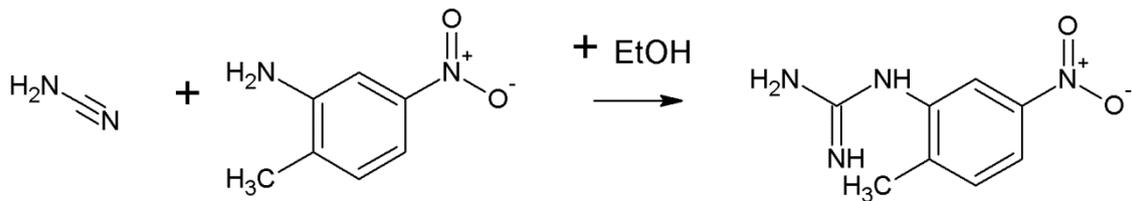
4. Synthese ^[8]

1.) Hydrolyse des Acetals und Aldoladdition

Arzneistoffdossier Imatinib (Glivec®)

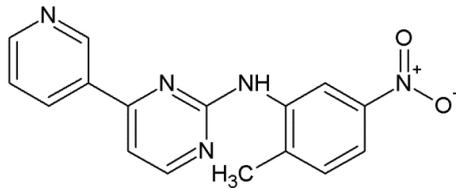
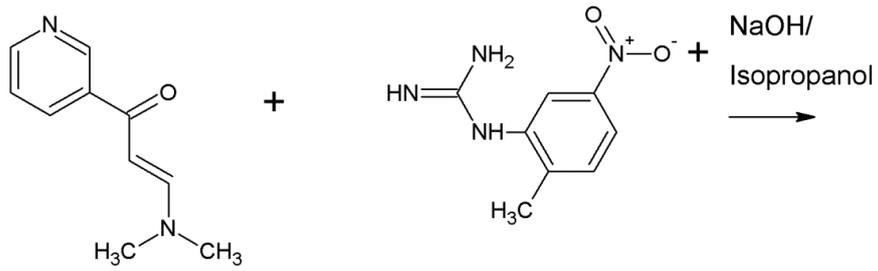


2.) S_N –Reaktion

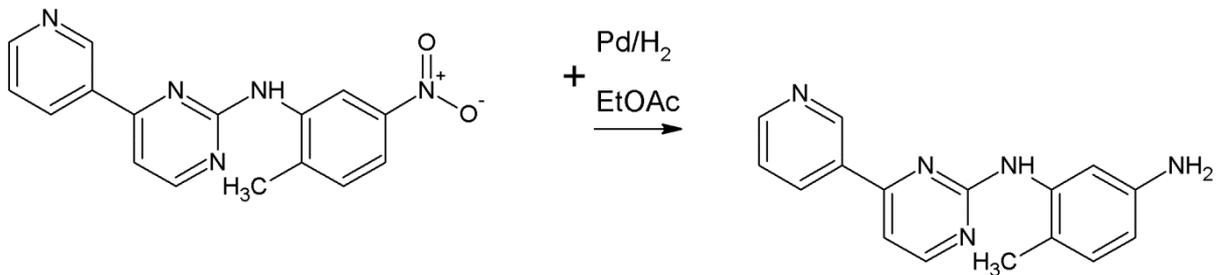


3.) ‚Bredereck-Pyrimidin-Synthese‘

Arzneistoffdossier Imatinib (Glivec®)



4.) Reduktion der aromatischen Nitrogruppe zum primären aromatischen Amin



5.) S_N-Reaktion

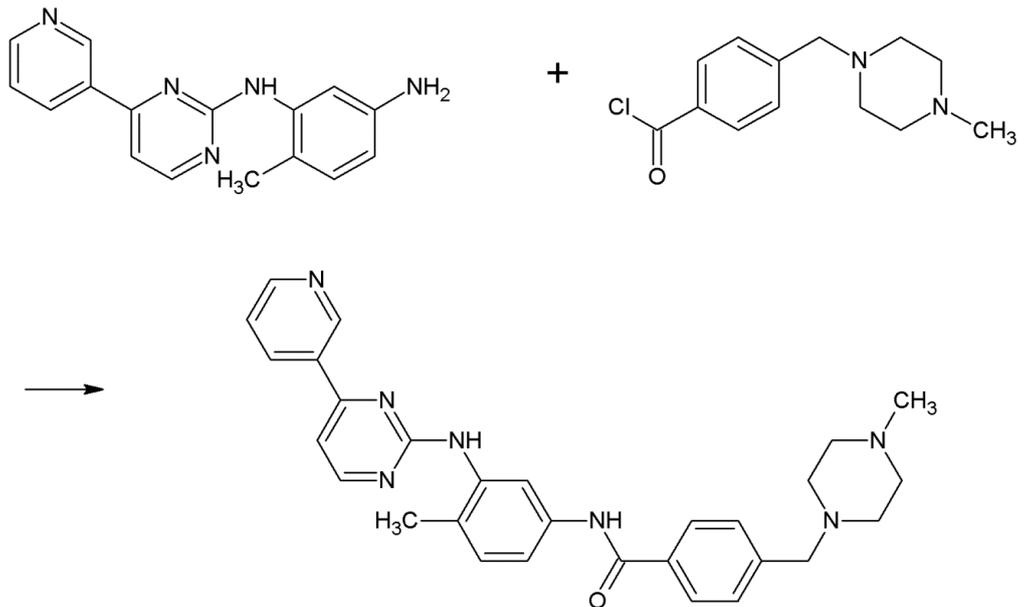


Abb. 3: Synthese.

5. Indikation^[2]

Imatinib wird eingesetzt bei:

- chronischer myeloischen Leukämie (CML)
- myelodysplastischen/ myeloproliferativen Erkrankungen (MDS/ MPD)
- hypereosinophilem Syndrom (HES)
- Gastro- Intestinal- Karzinom

6. Pharmakodynamisches Wirkprofil/ molekularer Wirkmechanismus^{[9],[10]}

Imatinib ist ein modernes Zytostatikum, das sich von herkömmlichen Zytostatika dadurch unterscheidet, dass es selektiver und zielgenauer wirkt. Es gehört zur Substanzklasse der Signal-Transduktions-Hemmstoffe.

Genauer hemmt Imatinib die Protein-Tyrosin-Kinase Bcr-Abl. Dies ist ein Onko-Protein, welches das Translationsprodukt einer Chromosomen-Translokation zwischen Chromosom 9 und 22 ist (hierbei entsteht ein verkürztes Chromosom 22, welches als Philadelphia-Chromosom bezeichnet wird). Es ist also ein pathologisch verändertes Enzym, welches ursprünglich eine wichtige Rolle bei der Wachstumsregulation der Zelle einnimmt. Das veränderte Protein besitzt allerdings eine dauerhafte Tyrosin-Kinase-Aktivität, woraus unkontrolliertes Zellwachstum

resultiert. Bcr-Abl ist in den meisten Fällen für die unkontrollierte Vermehrung der Leukozyten bei der chronisch myeloischen Leukämie (CML) verantwortlich.

Imatinib blockiert die Bindungstasche des Enzyms für ATP und verhindert dadurch die Phosphorylierungsreaktion, welche die entscheidende Reaktion für die Zellproliferation darstellt. Damit inhibiert es die Proliferation und induziert die Apoptose (den programmierten Zelltod).

Weiterhin hemmt Imatinib die Zellvermehrung von Zellen gastrointestinaler Stroma-Tumoren (GIST), die eine aktivierende Kit-Mutation (c-kit) aufweisen.

Nach oraler Gabe beobachtet man große individuelle Unterschiede in der Plasmakonzentration; Dies lässt sich unter anderem auf eine individuell unterschiedlich starke Biotransformation durch CYP3A4 zurückführen.

Für die CML beträgt die Dosierung 400 mg/Tag bei der chronischen und 600 mg/Tag bei der akzelerierten Phase einer CML.

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle (Gastrointestinal-Trakt), sowie Störungen des Blutbildes.

Resistenzbildungen wurden sowohl bei CML, als auch bei GIST beobachtet. Im ersten Fall beruhen sie beispielsweise auf einer Veränderung der ATP-Bindungsstelle an der Tyrosin-Kinase, im letzteren beispielsweise durch c-kit-Überexpression.

Kontrollierte Studien für Imatinib liegen nur für die CML vor; für diese Indikation gilt Imatinib heute als Standard.

7. Pharmakokinetik^[2]

Die Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften fand in einem Dosierungsbereich von 25mg bis 1000mg statt. Es wurden die pharmakokinetischen Profile am ersten Tag, sowie nach Erreichen der Gleichgewichtskonzentration (7./28. Tag) bestimmt.

7.1.1. Resorption

Imatinib besitzt eine mittlere absolute Bioverfügbarkeit von 98%. Jedoch konnte eine hohe Variabilität in Abhängigkeit des Patienten festgestellt werden. Nachteilig bezüglich der Resorption ist Gabe in Verbindung mit fettreicher Nahrung im Gegensatz zur Nüchterngabe, was zu einer leichten Senkung der AUC (7,4%), der Maximalkonzentration (11%) und einer Verlängerung der t_{max} um 1,5h führt.

7.1.2. Verteilung

In-vitro Experimente ergaben eine hohe Affinität zur Bindung an Plasmaproteine (95%). Überwiegend an Albumin und α -Glykoproteine, sowie zu einem geringen Anteil an Lipoproteine.

7.1.3. Metabolismus

Nach der Metabolisierung liegt im menschlichen Körper hauptsächlich das N-demethylierte Piperazin Derivat vor, welches allerdings kaum Wirkungs- und Verteilungsverschiebungen aufweist. Jedoch liegt dessen AUC nur bei 16% verglichen mit der von Imatinib. Desweiteren treten noch unterschiedliche Nebenmetaboliten auf, welche aber nur von geringem Prozentsatz sind. Imatinib wird über CYP 3A4 metabolisiert. Eine Reihe klinisch relevanter Begleitmedikationen (Paracetamol, Aciclovir, Allopurinol, Amphotericin, Cytarabin, Erythromycin, Fluconazol, Norfloxacin, Penicilin V) zeigten lediglich bei Erythromycin (IC_{50} 5 μ M) und Fluconazol (118 μ M) eine Hemmung des oben beschriebenen Metabolismus. Imatinib selbst wirkt hingegen für CYP 2C9, CYP 2D6 und CYP 3A4/5 vermittelte Markersubstrate als Hemmstoff. Somit kann es bei einer durchschnittlichen Plasmakonzentration von 2 - 4 μ M Imatinib und einer gleichzeitigen Arzneimitteln, welche über oben genannte Cytochrome einer Biotransformation unterworfen sind, zu einer Hemmung kommen. Desweiteren kommt es auf Grund einer kompetitiven Hemmung von CYP 2C8 zu einer Inhibierung des Metabolismus von Paracetamol. Da jedoch die K_i -Werte in der Regel bei 27, 7,5 bzw. 7,9 μ M liegen, ist keine Inaktivierung von klinischer Relevanz zu erwarten.

7.1.4. Ausscheidung

Untersuchungen mit 14 C-markiertem Imatinib ergaben, dass etwa 81% des Wirkstoffes innerhalb von sieben Tagen über den Stuhl (68%) und den Urin (13%) eliminiert werden. Hierbei handelt es sich zu 25% um den reinen Wirkstoff (20% Stuhl und 5% Urin) Der Rest besteht aus unterschiedlichen Metaboliten.

7.1.5. Plasmakinetik

Auf Grund einer Halbwertszeit von $t_{1/2}=18$ h bei oraler Gabe ist eine einmal tägliche Dosierung möglich. Bei wiederholter Gabe konnte kein veränderter Metabolismus festgestellt werden. Zudem beträgt die Anreicherung bei einmal täglicher oraler Verabreichung das 1,5 - 2,5 fache. In einem Bereich von 25mg – 1000mg ist mit einer linearen Zunahme der AUC zu rechnen.

7.1.6. Pharmakokinetik bei GIST-Patienten

Bei GIST-Patienten kommt es bei gleicher Dosierung wie bei CML-Patienten zu einer 50% höheren Exposition im Stady-State. Dies ist auf eine verminderte Clearance auf Grund verminderter Albumin- und erhöhter Leukozytenspiegel, sowie auf einen verschlechterten Metabolismus welcher auf eine Leberinsuffizienz in Folge von Lebermetastasen zurück zu führen ist.

7.1.7. Populations Pharmakokinetik

Untersuchungen bei CML-Patienten ergaben zwar eine leichte Alters- bzw. Körpergewichts bedingte Schwankungen des Verteilungsvolumens sowie der Clearance, jedoch sind diese nicht signifikant genug um eine Dosierungsänderung notwendig zu machen.

7.1.8. Pharmakokinetik bei Kindern

Die Pharmakokinetik unterscheidet sich nicht zu der von Erwachsenen. Allerdings führen bereits Dosen von 260 – 340 mg/m²/Tag zu ähnlichen Werten wie 400 – 600mg bei adulten Patienten. Die Akkumulation beträgt bei einmal täglicher Gabe und einer Dosierung von 340 mg/m²/Tag das 1,7 fache.

7.1.9. Beeinflussung der Organfunktionen

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist ein Anstieg der Plasmaexposition um das 1,5 – 2 fache zu erwarten. Bei der Clearance von freiem Imatinib ist kein signifikanter Unterschied zu erwarten, da der renale Eliminationsprozess mit nur 13% eine untergeordnete spielt.

7.2. Strukturaufklärung^{[13],[14]}

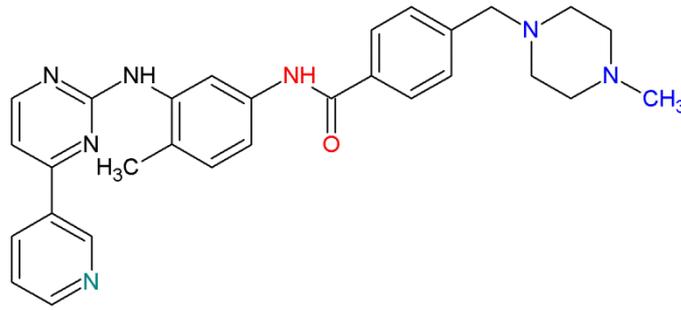


Abb. 4: Strukturaufklärung.

- **Benzamid** → Tyrosinkinase Inaktivierung.
- **Pyridin** → Permeabilität
- **N-Methyl-Piperazin** → Löslichkeit

8. Ergänzendes^[11]

Darreichungsform: 100mg und 400mg Filmtablette als Mesilat (C₃₀H₃₅N₇O₄S; Mr = 589,718g/mol; ^[12])

Dosierung: Dosen von 400mg oder 600mg sollten einmal täglich und Dosen von 800mg sollten auf zweimal 400mg aufgeteilt, während oder nach der Mahlzeit, mit reichlich Wasser, eingenommen werden.

Nebenwirkungen:

-Hohe Wahrscheinlichkeit: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe; Störungen des Blutbildes; Wasserretention; Kopfschmerzen, Müdigkeit; Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, Skelettschmerzen; Störungen der Haut

-Mittlere Wahrscheinlichkeit: Blutungen im Gastrointestinaltrakt; Akutes Nierenversagen; Leberfunktionsstörungen; Infektionen

Kontraindikation: Schwangerschaft und Stillzeit

Wechselwirkungen:

- CYP3A4- Inhibitoren, z.B. Erythromycin steigern die Wirkung von Imatinib, da das Isoenzym 3A4 für die Metabolisierung von Arzneistoffen von großer Bedeutung ist.
- CYP3A4- Induktoren, z.B. Johanniskraut schwächen die Wirkung von Imatinib
- CYP450- Substrate; Imatinib schwächt die Wirkung von z.B. Simvastatin

Quellen

- [1] <https://www.reaxys.com/reaxys/secured/paging.do?performed=true&action=restore>
- [2] Rote Liste Service GmbH, FachInfo- Service; Fachinformation Glivec[®], Filmtabletten, Novartis Pharma GmbH, 05/2011
- [3] www.freepatentsonline.com (Originalpatent)
- [4] Hopkin, Mark D.; Baxendale, Ian R.; Ley, Steven V.; Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom), 2010, vol. 46, # 14, p. 2450-2452
- [5] Bakhtiar R., Lohne J., Ramos L., Khemani L., Hayes M., Tse F (2002) J Chromatogr B 768:325-340
- [6] ARCH PHARMALABS LIMITED; SHANGHAI PARLING PHARMATECH CO., LTD.; KAMATH, Ajit, Annu; PAI, Ganesh, Gurbur; UJAGARE, Ashish, Mohan; HE, Xiao; WU, Shaohong; SHEN, Xin; YANG, Jidong;ZHAN,;Huaxing Patent: WO2011/70588 A1, 2011
- [7] CHEMAGIS LTD., Patent US2006/223817 A1, 2006
- [8] L, Zimmermann, Juerg; Buchdunger, Elisabeth; Nett, Helmut; Meyer, Thomas; Lydon, Nicholas B., Bioorganic & Medical chemistry letters, 1997, vol. 7, #2, p.187- 192
- [9] Mutschler, Arzneimittelwirkungen, 9. Auflage (2008)
- [10] Christiane Eickhoff, Martin Schulz: Imatinib, ein Tyrosinkinase-Inhibitor, Pharmazeutische Zeitung 148(13) 30-31 (2004)
- [11] CD: „Kommentierte Wirkstoffprofile. Nachschlagen. Verstehen. Beraten.“ (ratiopharm)
- [12]https://www.reaxys.com/reaxys/secured/customset.do?performed=true&action=get_substance&searchParam=10229624&resultName=H009_7547269129512458709&searchContext=substances&hitNumber=1&workflowId=1322061950713&workflowStep=0&clientDateTime=2011-11-23 16:26
- [13] Novartis Pharma GmbH; Medical Competence Center

[14] Wirkstoffdesign, Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen; Prof. Dr. Gerhard Klebe; Spektrum Akademischer Verlag; Heidelberg 2009