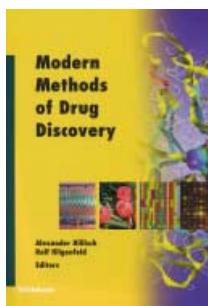


Modern Methods of Drug Discovery



Herausgegeben von Alexander Hillisch und Rolf Hilgenfeld. Birkhäuser Verlag, Basel 2003. 304 S., geb., 127.00 €.—ISBN 3-7643-6081-X

Wie lange währt Modernität, zumal in einem sich so rasant entwickelnden Gebiet wie der Wirkstoffforschung? Eine regelmäßige Bestandsaufnahme der eingesetzten Methoden ist in jedem Falle lohnenswert, denn es bietet sich zudem noch die einzigartige Möglichkeit, auf der Grundlage dessen, was als modern erkannt ist, nach vorn zu schauen auf das, was einmal modern sein könnte.

Im furiosen Auftakt von *Modern Methods of Drug Discovery* wird eine klare industrielle Perspektive eröffnet: Wir erfahren von der beklagenswerten Produktivitätslücke der pharmazeutisch-forschenden Industrie, von der Strukturierung des Wirkstofffindungsprozesses, von der Wichtigkeit eines strategischen Zusammenspiels unterschiedlicher Technologien für eine erfolgreiche und innovative Wirkstofffindung. Doch leider bleibt es nicht bei dieser Tonart, wie sich im Verlaufe der Lektüre herausstellen wird. Die Struktur des Buches versucht die Schritte des Prozesses mit den jeweils zum Einsatz gelangenden Technologien nachzuzeichnen, was einen steten Wechsel experimenteller und theoretischer Themen zur Folge hat. Kapitelüberleitungen hätten zur Plausibilität dieser durchaus sinnvollen Struktur beigetragen und dem Lesefluss dadurch sicher förderlich sein können.

Die für die frühen Phasen der Targetidentifizierung und Leitstrukturfindung ausgewählten Beiträge zu den Themen „Proteomics“ (M. J. Page, C. Moyses, M. J. Cunningham, G. Holt, A. Matheson), „Bioinformatics“ (D. B. Jackson, E. Minch, R. E. Munro) und besonders zu „High-Throughput-Screening-Technologies“ (R. Thiericke)

erweisen sich als sehr informative, aktuelle und erschöpfende Übersichten zum neueren Stand der Technik. Es schließt sich ein breiter und sehr fundierter Exkurs in die Welt der Naturstoffe als Quelle potenzieller Leitstrukturen an (S. Grabley, I. Sattler). Dabei nimmt naturgemäß die Darstellung von Analyse- und Reinigungsverfahren einen breiten Raum ein. Es sollte jedoch nicht unerwähnt bleiben, dass der ausführlich vorgestellte „Natural Products Pool“ des Hans-Knöll-Instituts bei industriellen Partnern dieser Initiative bisher nicht zu den erhofften Erfolgen geführt hat. Auch die erwähnten Konzepte, mithilfe von Naturstoffbasierten kombinatorischen Bibliotheken insbesondere Protein-Protein-Wechselwirkungen beeinflussen zu wollen, brachten bisher keinen nennenswerten Durchbruch.

Leider widmet sich der anschließende Beitrag zum Thema kombinatorische Chemie (A. Nefzi, J. M. Ostresh, R. A. Houghten) einzig veralteten Methoden der kombinatorischen Festphasensynthese von Peptiden und Peptidmimetika. Ein an dieser Stelle dringend gebotener Überblick zu neueren, erfolgreich und breit eingesetzten Methoden der Flüssigphasenchemie wird schmerzlich vermisst. Angesichts der zentralen Bedeutung der chemischen Optimierung im Wirkstofffindungsprozess und der immer wieder leidenschaftlich geführten Grundsatzdiskussion über den produktiven Beitrag der kombinatorischen Chemie ist die Qualität dieses Beitrages eher beklagenswert.

Sehr erfreulich ist dagegen der Beitrag von H. Matter zu Konzepten molekularer Diversität und „Library Design“. Hier gelingt es dem Autor in gewohnter didaktischer Klarheit, den Leser in die etwas unübersichtliche Materie molekularer Deskriptoren einzuführen und ihre Anwendungsmöglichkeiten für das Design von Substanzbibliotheken überzeugend darzustellen. Ein kurzer Diskurs über schnelle Filtermethoden („Drug Likeness“, „ADME“ usw.) rundet diesen lesenswerten Beitrag ab.

Die Rolle von Proteinstrukturen im Wirkstofffindungsprozess ist das Thema des anschließenden Beitrags von A. Hillisch und R. Hilgenfeld, wo neben

röntgenkristallographischen und NMR-spektroskopischen Techniken auch Ansätze des Homologie-Modellings vorgestellt werden. Literaturbekannte Erfolge des strukturbasierten Designs werden zwar aufgezählt, doch wünschte man sich mehr Ausführlichkeit, um diese Erfolge auch angemessen würdigen zu können. Da die Rolle der Proteinstrukturen im Wirkstofffindungsprozess vor allem in der sich damit eröffnenden Möglichkeit eines strukturbasierten Designs und eines automatisierten Dockings („Virtual Screening“) liegt, hätte man eine tiefer gehende Darstellung dieser Ansätze erwarten dürfen. Zudem hätte auch die Qualität von experimentellen Strukturen und Homologiemodellen unter dem Aspekt dieser Anwendungen vergleichend diskutiert werden können. Leider fehlt dieser Themenkomplex, der mittlerweile im Repertoire moderner Methoden fest etabliert ist, ganz und gar.

Der Beitrag über strukturbasiertes Design kombinatorischer Bibliotheken von J. H. van Drie, D. R. Rohrer, J. R. Blinn und H. Gao ist gut lesbar und informativ, wenn auch hier vor allem die bei Vertex verwendeten Methoden diskutiert werden, der Artikel also keinesfalls den Anspruch einer umfassenden Übersicht zum Thema erheben kann. Die enthusiastischen Aussagen, wonach das Problem der Berücksichtigung von Proteininflexibilitäten beim Docking durch „SLIDE“ gelöst sei, belegen diese spezielle Sicht der Autoren und dürfen nicht unwidersprochen bleiben.

NMR-basierte Screening-Methoden sind das Thema eines hervorragenden und aktuellen Übersichtsartikels von M. Vogtherr und K. Fiebig, der nicht zuletzt durch seine hohe didaktische Qualität überaus lesenswert ist. Eine gelungene vergleichende Übersicht von G. E. Kellogg und S. F. Semus über die gängigen 3D-QSAR-Verfahren CoMFA, HIFA und HQSAR ruft dankenswerterweise die beachtliche Leistungsfähigkeit derartiger Verfahren zu einer Zeit wieder in Erinnerung, in der die Diskussion von den strukturbasierten Verfahren dominiert zu sein scheint.

Der anschließende Beitrag von H. van de Waterbeemd widmet sich physikochemischen Konzepten im Wirkstoffdesign. Anhand einer Reihe spärlich belegter Beispiele soll vermittelt

werden, wie sich veränderte physiko-chemische Profile in verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften niederschlagen. Zwar werden einige physiko-chemische Parameter, ihr experimenteller Zugang und ihre Berechenbarkeit vorgestellt, doch erfährt der Leser von Konzepten oder Strategien einer physikochemisch orientierten Optimierung eigentlich wenig. Die Zusammenhänge verschiedener Parameter im physiko-chemischen Eigenschaftsraum bleiben vollends im Dunkeln, und auch ihre Bedeutung für frühe galenische Fragestellungen wird nicht erwähnt. Das Thema Amphiphilie bleibt völlig ausgespart.

An diesen etwas lustlos verfassten Beitrag schließt sich ein ganz ausgezeichneter Bericht von M. T. D. Cronin über die Vorhersage von Toxizität und Metabolismus an. Mit ausgewogen kritischem Blick werden QSAR-Methoden und regelbasierte Expertensysteme vorgestellt, ihre Stärken und Schwächen exemplarisch beleuchtet und interpretiert. Umfangreiche Literatur und Verweise auf die prominenten Anbieter kommerzieller Vorhersagesysteme runden diesen informativen Artikel ab.

Plötzlich ist man Ende des Buches angelangt und hätte sich hier die ordnende Hand der Herausgeber gewünscht, um noch einmal das Generalthema aufzugreifen: Wohin muss sich die moderne Wirkstoffforschung innerhalb der nächsten Dekade entwickeln, wenn der Schlüssel für gesteigerte Effektivität in einer intelligenten Kombination der vorgestellten Technologien zu suchen sein soll? Mit diesem Credo begann das Buch, ohne jedoch am Ende mindestens eine nachdenkenswerte Hypothese zu formulieren. Man hätte sich vorstellen können, hier die Beiträgen selbst zu ihren Visionen zu Worte kommen zu lassen. Auch hätte eine praxisnahe Betrachtung darüber Auskunft geben können, wie der Beitrag der einzelnen Technologien bei der Entscheidungsfindung eines stark fokussierenden Forschungsprozesses eingeschätzt werden kann und sich in Zukunft entwickeln könnte oder müsste.

Einige weitere Themen, die das Buch sicher bereichert hätten, blieben völlig ausgespart: Methoden des virtuellen Screenings fanden bedauerlicherweise keine nennenswerte Erwähnung,

aber auch ein Beitrag zur frühen Formulierungsentwicklung hätte der Bestimmung physikochemischer Parameter eine zusätzliche Bedeutung verliehen. Ein gesonderter Beitrag über Vorhersageverfahren pharmakokinetischer Endpunkte in der frühen Forschungsphase hätte dem allseits bekannten Umstand, dass viele Wirkstoffe nicht zuletzt infolge ihrer mangelhaften pharmakokinetischen Eigenschaften in den späteren Entwicklungsphasen scheitern, Rechnung getragen. Und schließlich ist der Erfolg eines Wirkstofffindungsprozesses auch von den Möglichkeiten der Datenverarbeitung abhängig. Konzepte zur Bereitstellung von Information und zum Lernen aus verfügbarer Information zum Zwecke der Vorhersage sind leider allzu häufig vernachlässigte Themen.

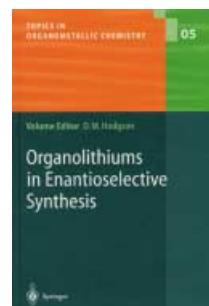
Die hier geäußerte Kritik richtet sich vor allem an den vermeintlichen Anspruch des Buches, der am Ende nicht eingelöst scheint und beim Leser etwas Enttäuschung hinterlässt – hier hätte etwas Neues entstehen können. Liest man das Buch jedoch als Informationssammlung, so muss vor allem an die hervorragenden Übersichtsarbeiten erinnert werden. Die Qualität des Buches wird durch einige weniger lohnenswerte Artikel nicht in dem Maße beeinträchtigt, dass man nicht guten Gewissens eine Anschaffung empfehlen kann.

Fazit: Dieses Buch ist für Chemie- und Pharmaziestudierende ebenso geeignet wie für diejenigen, die unmittelbar an industrieller Wirkstofffindung beteiligt sind und sich einen konzentrierten und überwiegend aktuellen Überblick über, wohlgemerkt, *ausgewählte* Techniken und Methoden verschaffen wollen.

Nikolaus Heinrich
Schering AG, Berlin

DOI: [10.1002/ange.200385016](https://doi.org/10.1002/ange.200385016)

Organolithiums in Enantioselective Synthesis



(Serie: Topics in Organometallic Chemistry, Band 5). Herausgegeben von David M. Hodgson. Springer-Verlag, Heidelberg 2003. 320 S., geb., 235.00 €.—ISBN 3-540-00104-2

Mit der Herausgabe des fünften Bandes der Springer-Reihe „Topics in Organometallic Chemistry“ wird der großen Bedeutung von organischen Lithiumverbindungen in enantioselektiven Synthesen Rechnung getragen. Organolithiumverbindungen gehören zu den reaktivsten Nucleophilen und zu den stärksten Basen, sie sind in nahezu allen Bereichen der Organischen Chemie einsetzbar. Die in den letzten Dekaden entwickelten enantioselektiven Verfahren für Additionen, Deprotonierungen und Umlagerungen in organischen Synthesen unter Beteiligung von Organolithiumverbindungen sind Gegenstand des vorliegenden Bandes.

Das umfangreiche Themengebiet wird in einer Übersicht des Herausgebers vorgestellt und anschließend in acht Kapiteln abgehandelt. Enantioselektive Additionen von organischen Lithiumverbindungen an Aldehyde, Ketone, gespannte cyclische Ether und Acetale werden im ersten Kapitel von B. Goldfuss besprochen. Neben einer Erörterung der Faktoren, die in diesen ligan-dengesteuerten Additionen hohe Enantioselektivitäten bewirken, findet der Leser hier einen Bericht über den Einsatz und die Entwicklung chiraler Amin- und Alkoholatliganden über einen Zeitraum von 30 Jahren. Erzielte Enantioselektivitäten werden angegeben, und es wird auf die Strukturen der chiral modifizierten Organolithiumsysteme in Lösung und im Festkörper sowie auf deren Kinetik und die Rolle von achiralen Additiven näher eingegangen. Die Entwicklung der enantioselektiven Synthese des Anti-AIDS-Medikaments Efavirenz verdeutlicht besonders gut das erfolgreiche Zusammenspiel zwi-