



Fachtagung medizinische Chemie in Wien**

Rainer E. Martin,* Peter Mohr, Wylie Palmer und Henri Stalder

Die vierte gemeinsam von der österreichischen, deutschen, ungarischen, italienischen, polnischen und spanischen medizinalchemischen Gesellschaft organisierte Fachtagung fand dieses Jahr an der Universität Wien statt, und damit an der ältesten Universität innerhalb des deutschsprachigen Raums, die 1365 von Herzog Rudolph IV gegründet wurde. Schauplatz der Konferenz war der prächtige Festsaal der Universität, dessen von Gustav Klimt (1862–1918) stammende Deckengemälde kürzlich restauriert worden sind. Unter diesen befindet sich das berühmte Bild der Hygieia, nach der griechischen Mythologie eine Tochter des Asklepios, die die Macht besaß, Krankheiten abzuwenden und die Gesundheit zu erhalten. Kann man sich einen besseren Ort für eine Konferenz über medizinische Chemie vorstellen?

Die Tagung wurde von ca. 500 Teilnehmern aus ganz Europa besucht, die zu etwa zwei Dritteln aus dem akademischen Bereich und zu einem Drittel aus der Industrie kamen. Die insgesamt 25 Vorträge und elf mündlichen Kurzmit-

teilungen deckten ein breites Spektrum ab, darunter Chemogenomik, kombinatorische Chemie, computergestütztes Moleküldesign, virtuelles Screening, „lead likeness“ und „drug likeness“, Onkologie, Alzheimer und Krankheiten des Zentralnervensystems, medizinisch-chemische Fallstudien sowie Naturstoffsynthese. Die wissenschaftliche Diskussion wurde zudem durch zwei Postersessions mit mehr als 200 Beiträgen angelegt.

Die Synthese kombinatorischer Substanzbibliotheken biologisch relevanter Verbindungen mit niedrigem Molekulargewicht ist nach wie vor eine Herausforderung für die pharmazeutische Industrie. Zahlreiche Designstrategien sind dafür in den letzten Jahren diskutiert worden. Ein besonders vielversprechendes Konzept für das Design von Molekülen mit potenzieller In-vivo-Aktivität ist die Verwendung von Naturstoffgerüsten als biologisch prävalidierte und durch die Evolution selektierte Ausgangspunkte. Den ersten Plenarvortrag hielt Herbert Waldmann (MPI für molekulare Physiologie, Dortmund) über „protein structure similarity clustering“ (PSSC) als Leitprinzip für die chemische Genomik.^[1] Neueste Ergebnisse aus dem Bereich der Strukturbioologie und Bioinformatik zeigen, dass Proteine trotz ihrer großen Vielfalt relativ stark konservierte Faltungen und Bindungssäcken aufweisen. Die Vorstellung, dass „ähnliche Faltungsmuster ähnliche Liganden binden“, wurde zur Identifizierung einer geeigneten Substruktur für den Aufbau einer Verbindungsbibliothek genutzt. Eine Gruppe von Proteinen (Cdc25A-Phosphatase, Acetylcholinesterase [AChE] und 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase) wurde auf der Basis der strukturellen Ähnlichkeiten ihrer Kerndomänen ausgewählt und nicht wie üblich über die Homologie ihrer Sequenz. Die Decalinsubstruktur von Dysidiolid, einem bekannten Liganden von Cdc25A, wurde als geeignetes Gerüst für das weitere Design identifiziert. Eine zielgerichtete Substanzbibliothek, bestehend aus mehr als 500 Verbindungen, lieferte Treffer für 11 β -HSD1 mit IC₅₀-Werten im nanomolaren Bereich. Die Bibliothek enthielt darüber hinaus Substanzen mit Affinität gegenüber Cdc25 und AChE, was den

Nutzen dieser strukturanalytischen Methode bestätigt.

Die Zahl von biologischen Daten und gelösten Proteinstrukturen ist in den letzten Jahren nahezu explodiert – daraus ergibt sich die schwierige Aufgabe, die Flut an Information derart effizient zu organisieren, dass aus ihr Wissen in Form von Trends, Regeln oder Modellen zur Korrelation chemischer und biologischer Eigenschaften gewonnen werden kann. Die Art und Weise, wie Information in einer Datenbank gespeichert ist, entscheidet maßgeblich, wie leicht daraus Wissen gewonnen werden kann. Jordi Mestres (Universität Pompeu Fabra, Barcelona, Spanien) diskutierte Möglichkeiten zur gezielten Suche in den umfangreichen Datensammlungen über Rezeptoren, Enzyme und deren Wechselwirkungen mit verschiedenen Liganden. Eine wesentliche Voraussetzung für eine effiziente Nutzung dieses Datenmaterials ist die systematische Anwendung hierarchischer Klassifikationsschemata, sowohl für chemische [z.B. die „Molecular EQuivalence NUMber“ (MEQNUM)] als auch für biologische Daten. Das Generieren von Wissen auf der Basis wohlorganisierter und in geeigneter Weise abgespeicherter, kommentierter biochemischer Daten sollte dabei helfen, von zielorientierten Molekülen hin zu Wirkstoffen zu gelangen, die pathogene Wege direkt auf der Stufe der Genexpression beeinflussen können.

Die Erforschung des schier unbegrenzt großen chemischen Raumes hat eben erst begonnen. Berücksichtigt man allein Moleküle mit einem Molekulargewicht von 500 Da und weniger als sieben Ringen, so gelangt man zu der unvorstellbaren Zahl von 65 Billionen möglicher unterschiedlicher Strukturen. Tudor I. Oprea (University of New Mexico School of Medicine, Albuquerque, USA) berichtete vom großen Bedarf an effizienten Methoden, dieses Gebiet zu erschließen, um die vielversprechendsten wirkstoffähnlichen Leitstrukturen zu identifizieren. Anhand einiger Beispiele erläuterte er, wie man Wissen aus Datenbanken effizient einsetzen kann, um den Entwicklungsprozess von Leitstrukturen voranzutreiben.^[2]

Ulrich Stilz (Aventis Pharma, Frankfurt am Main) lieferte einige anschauli-

[*] Dr. R. E. Martin, Dr. P. Mohr, Dr. H. Stalder
F. Hoffmann-La Roche Ltd
Pharmaceuticals Division
Discovery Chemistry
PRBD-CM, 4070 Basel (Schweiz)
E-mail: rainer_e.martin@roche.com

Dr. W. Palmer
Roche Palo Alto
Medicinal Chemistry
Palo Alto, Kalifornien 94304 (USA)

[**] Austrian – German – Hungarian – Italian –
Polish – Spanish Joint Meeting on Me-
dicinal Chemistry in Wien vom 20. bis 23.
Juni 2005.

che Beispiele für wissensbasierte Ansätze zur Entdeckung und Optimierung von Leitstrukturen, bei denen experimentelle und rechnergestützte Methoden, z.B. „2-D similarity searching“, „re-scaffolding“, „biased library design“ sowie ligand- und strukturbasiertes Modeling zur Anwendung gelangten. Diese Methoden wurden in einem Forschungsprogramm zur Identifizierung eines Kv1.5-Kanalinhibitors, der das Vorhofflimmern des Herzens verhindern soll, erfolgreich kombiniert und mündeten in einem Wirkstoffkandidaten, der sich zur Zeit in der klinischen Phase II befindet.

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) stellen heute eine der größten Klassen physiologisch relevanter Targets für die pharmazeutische Industrie dar. Rhodopsin ist bisher der einzige Rezeptor mit bekannter dreidimensionale Struktur; allerdings weiß man wenig darüber, welche übergeordneten Strukturen Rhodopsin bildet, und wie diese mit biologisch relevanten Prozessen wie Dimerisierung, Internalisierung und Signaltransduktion innerhalb und zwischen Zellen zusammenhängen. Mithilfe rechnergestützter Methoden untersuchte Slawomir Filipek (International Institute of Molecular and Cell Biology, Warschau, Polen) die kooperativen Wechselwirkungen von Rhodopsin und zeigte, dass Rhodopsin dimere, tetramere und noch höher geordnete Strukturen bilden kann. Er berichtete zudem, dass Proteine wie z.B. Arrestin in perfekter geometrischer und elektrostatischer Komplementärität an ein Dimer von Rhodopsin binden.^[3] Die Lipiddoppelschichtmembran spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle bei der Clusterbildung und Funktion von Rezeptoren. Wolfgang H. Binder (Technische Universität Wien) präsentierte die neuesten Fortschritte auf dem Gebiet künstlicher Vesikel, die als Modelle für Biomembranen dienen. Mithilfe thermischer, fluorezenter und rasterkraftmikroskopischer Methoden untersuchte er die Mobilität, Verteilung und Anordnung von eingebetteten Lipidkonjugaten.^[4]

Die Alzheimer-Krankheit ist eine komplexe neurologische Funktionsstörung, deren vielfältiges Krankheitsbild durch Gedächtnisverlust und fortschreitende Defizite bei verschiedenen kognitiven Fähigkeiten charakterisiert ist.

Zahlreiche Erklärungsversuche zur Entstehung des pathogenen Prozesses wurden diskutiert, darunter die cholinerge, die Amyloid- β - und die Tau-Protein-Hypothese sowie oxidativer Stress und Störungen im cerebralen Metallstoffwechsel. Carlo Melchiorre (Universität Bologna, Italien) stellte das Konzept eines multifunktionellen Wirkstoffs vor, in dem unterschiedliche Pharmakophore und Eigenschaften verschiedener Wirkstoffe in einem einzigen Hybridmolekül vereint sind. Memoquin, ein symmetrisches Tetraamin mit einer zentralen Chinoneinheit, vereint AChE-Inhibition, Muskarin-M2-Rezeptor-Antagonismus und antioxidative Wirkung in ein und derselben Struktur. Es inhibiert effektiv die In-vitro-Bildung von Amyloid- β und stellt daher eine interessante Leitstruktur für eine weitere Optimierung dar.

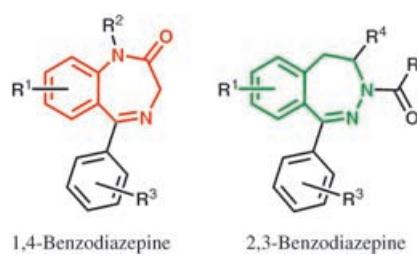
Traditionell verfolgen Forscher allerdings weniger diesen auf mehrere Ziele gerichteten Ansatz, sondern suchen vielmehr nach hoch selektiven Substanzen, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden. László G. Hársing (EGIS Pharmaceuticals Ltd., Budapest, Ungarn) präsentierte aktuelle Entwicklungen aus der 2,3-Benzodiazepin-Forschung. Trotz ihrer reichhalti-

keit oder Gedächtnisverlust und löst bei Absetzung keine Angstzustände aus.^[5]

Barbara Malawska (Jagiellonische Universität Krakau, Polen) diskutierte im Detail die Struktur-Wirkungs-Beziehung von Arylpiperazinen als potente α_1 -, α_2 - und β -Adrenorezeptor-Antagonisten. Der Abstand zwischen einem Phenylring und einem basischen Stickstoffatom ist dabei entscheidend für die pharmakologische Aktivität. Die vielversprechendsten α_1 -Adrenorezeptor-Antagonisten mit einer Affinität im niedrigen nanomolaren Bereich werden derzeit an Tieren getestet.

Angelo Carotti (Universität Bari, Italien) schilderte, dass vergleichende Analysen der zwei vor kurzem gelösten Kristallstrukturen von Monoaminoxidase(MAO) A und B ein ligandbasiertes Design neuartiger, oral bioverfügbarer, nicht toxischer MAO-B-Inhibitoren mit einer Wirksamkeit im niedrigen nanomolaren Bereich und einer mehr als 500-mal höheren Selektivität gegenüber MAO-A ermöglichen. Diese Strukturen zeigen ein günstiges pharmakokinetisches Profil und könnten so Anwendung in der Therapie der Parkinson-Krankheit finden.

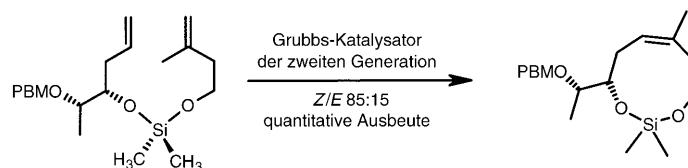
Trotz deutlicher Fortschritte während der letzten Jahre bleibt Krebs in den Industriestaaten nach wie vor eine der Haupttodesursachen. Mario Varasi (Nerviano Medical Sciences, Mailand, Italien) gab einen interessanten Überblick über die Geschichte der Krebstherapie mit all ihren Hoffnungen, übertriebenen Erwartungen und Rückschlägen von der Mitte des letzten Jahrhunderts, als nur unselektive cytotoxische Medikamente verfügbar waren, bis hin zu den modernen Therapeutika, die selektiv cancerogene Zellen angreifen. Die Sequenzierung des menschlichen Genoms hat mehr als 500 Proteinkinasen ergeben, deren selektive Modulierung zu einem Eckpfeiler der Krebsbekämpfung geworden ist. Neue und vielversprechende CDK2- und Aurora-Inhibitoren basieren auf der 3-Aminopyrazol-Einheit, einem wohlbekannten Adenin-Mimetikum, das ein weithin verwendetes Pharmakophormotiv für Kinaseinhibitoren repräsentiert. Die wirksamsten Verbindungen unterdrücken signifikant das Tumorwachstum in einem Xenotransplantat-Modell mit



gen pharmakologischen Eigenschaften, die durch die Bindung an AMPA- und GABA_A-Rezeptoren vermittelt werden, sind 2,3-Benzodiazepine bisher wesentlich weniger stark untersucht worden als ihre wohlbekannten und intensiv erforschten 1,4-Benzodiazepin-Regioisomere. Eine Feinabstimmung der In-vitro- und In-vivo-Eigenschaften führte zur Identifizierung von EGIS-8858, einer GABA_A-selektiven Verbindung, die in zwei etablierten Verhaltens-Tests eine Angst lösende Wirkung aufwies. Bemerkenswerterweise wirkt diese Substanz dabei nicht als Beruhigungsmittel, führt nicht zu Abhängig-

menschlichen Leukämiezellen. Johann Mulzer (Universität Wien) hielt einen exzellenten Vortrag über eine andere vielversprechende Klasse von Tumortherapeutika: die Mikrotubuli-stabilisierenden Epothilone. Eine Schlüsselreaktion bei der Epothilon-B-Synthese ist die intramolekulare Ringschlussmetathese einer Silicium-gebundenen Vorstufe unter Entstehung eines neungliedrigen cyclischen Intermediats. Mithilfe eines Grubbs-Katalysators der zweiten Generation gelang es, das Z/E-Verhältnis von 1:1 auf 85:15 zu erhöhen (Schema 1). Ein weiterer Höhepunkt seines Vortrages war die Synthese von Laulimalid, bei der durch eine intramolekulare Racematspaltung nach Sharpless die Verwendung einer Schutzgruppe vermieden werden konnte; dies unterstreicht einmal mehr die Effizienz und Verlässlichkeit dieser Methode.

Die Produktion von Steroidhormonen im Körper wird durch Steroidsulfatase reguliert, ein Enzym, das für die Hydrolyse der Sulfatester von 3-Hydroxysteroiden verantwortlich ist. Wie Peter Nussbaumer (Novartis, Wien) feststellte, ist dieses Enzym ein attraktives Zielmolekül für die Behandlung von Östrogen- und Androgen-abhängigen Krankheiten. Dabei lieferte er nicht nur einen umfassenden Überblick über den gegenwärtigen Wissensstand auf diesem Gebiet, sondern stellte auch die Bemühungen der eigenen Arbeitsgruppe vor, einen vielversprechenden Hit aus dem Hochdurchsatz-Screening in eine interessante, Chromenon-basierte Leitstruktur umzuwandeln, die den Weg zu einer neuartigen Behandlung



Schema 1. Schlüsselschritt in der Synthese von Epothilon B, bei dem zur Erhöhung der Stereo-selektivität eine intramolekulare Ringschlussmetathese eingesetzt wird; PMB = *para*-Methoxybenzyl.

von hormonell bedingtem Haarausfall und Akne eröffnen könnte.^[6]

Ungefähr 170 Millionen Menschen leiden an einer chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, einem der Hauptgründe für Lebertransplantationen in den USA. Als Musterbeispiel moderner Wirkstoff-Entwicklung beschrieb Michael Bös (Boehringer Ingelheim, Laval, Kanada) die Identifizierung antiviraler Benzimidazol-5-carboxamide, die über einen neuen und spezifischen Mechanismus die HCV-RNA-Polymeraseaktivität inhibieren. Daraus könnten sich neuartige HCV-Therapien ergeben.

Hugo Kubinyi (Universität Heidelberg) hielt einen ebenso hervorragenden wie unterhaltsamen Vortrag, bei dem er einen Überblick über Leitstrukturoptimierungen sowie allgemeine Themen der medizinischen Chemie gab.^[7] Unter anderem diskutierte er das Konzept privilegierter Strukturen, den (bio)isosterischen Austausch von Atomen und Gruppen, die selektive Optimierung von Nebenaktivitäten (SOSA-Ansatz), Fragment-basiertes Liganddesign sowie virtuelle Screening-Methoden. Besonders lehrreich

waren die Fallbeispiele Captopril, Sildenafil, Omeprazol, Imatinib und Tamiflu, die im Rückblick zeigen, dass die erfolgreiche Entwicklung eines Wirkstoffs nicht nur viel harte Arbeit und wissenschaftliches Können erfordert, sondern auch eine gute Portion Glück.

- [1] R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3002–3015; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878–2890.
- [2] M. M. Hann, T. I. Oprea, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 255–263.
- [3] P. S.-H. Park, S. Filipek, J. W. Wells, K. Palczewski, *Biochemistry* **2004**, *43*, 15643–15656.
- [4] W. H. Binder, V. Barragan, F. M. Menger, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5980–6007; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5802–5827.
- [5] G. Szénási, L. G. Hársing, Jr., *Drug Discovery Today Therapeutic Strategies* **2004**, *1*, 69–76.
- [6] P. Nussbaumer, A. Billich, *Med. Res. Rev.* **2004**, *24*, 529–576..
- [7] Siehe auch <http://www.kubinyi.de>.

DOI: 10.1002/ange.200502439