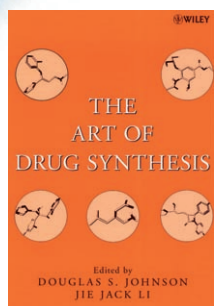




## The Art of Drug Synthesis



Herausgegeben  
von Douglas S.  
Johnson und Jie Jack  
Li. John Wiley &  
Sons, Hoboken  
2007. 276 S., geb.,  
79.90 €.—ISBN  
978-0-471-75215-8

Ausgehend von der Identifizierung eines therapeutischen Targets durchläuft ein erfolgreicher Wirkstoffkandidat bis zu seiner Zulassung als Medikament eine Vielzahl von Entwicklungsstadien. Die Aufgaben des Medizinalchemikers bei diesem Prozess sind dabei sehr vielfältig. Steht am Anfang die Synthese vieler Einzelverbindungen im Vordergrund, um eine Leitstruktur zu identifizieren und diese dann schrittweise zu optimieren, tritt mit fortschreitendem Entwicklungsstadium des Wirkstoffkandidaten die Herausforderung des Scale-up in den Vordergrund, um schließlich einen effizienten Syntheseweg für die Produktion zu etablieren.

Das Buch *The Art of Drug Synthesis*, herausgegeben von D. S. Johnson und J. J. Li, greift genau diese Thematik auf und beleuchtet sie am Beispiel von mehr als 50 Wirkstoffen, die in den letzten rund 15 Jahren auf den Markt gekom-

men sind. Darunter auch Tamiflu, das im Zusammenhang mit der Vogelgrippe in der Öffentlichkeit zu einem hohen Bekanntheitsgrad gekommen ist. Hierzu konnten die beiden Herausgeber, die bei Pfizer im Bereich Global Research and Development tätig sind, noch 16 weitere Autoren gewinnen, deren Aufgabenfeld ebenfalls in der industriellen Wirkstoffentwicklung liegt.

Das Buch umfasst insgesamt 17 Kapitel und schließt mit einem sehr ausführlichen Stichwortverzeichnis. Das erste Kapitel beleuchtet in sehr knapper Form die generelle Rolle der medizinischen Chemie bei der Wirkstofffindung. Das zweite Kapitel, „Process Research: How much? How soon?“, bringt dem Leser anhand ausgewählter Synthesebeispiele aus der Praxis die Überlegungen nahe, die bei den unterschiedlichen Scale-up-Schritten, die ein Wirkstoffkandidat bis hin zur Produktion durchläuft, gemacht werden. Die sich anschließenden 15 Kapitel widmen sich dann einzelnen Wirkstoffklassen, die in die drei Therapiefelder Krebs und Infektionskrankheiten, Herzkreislauf- und Stoffwechselerkrankungen und Krankheiten des Zentralnervensystems untergliedert sind. Behandelt werden im einzelnen Wirkstoffe aus den Bereichen: Aromatase-Inhibitoren, Chinolon-Antibiotika, Triazol-Antifungizide, Nicht-Nucleosid-HIV-reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Neuraminidase-Inhibitoren, PPAR-Agonisten, Angiotensin-AT<sub>1</sub>-Antagonisten, ACE-Inhibitoren, Dihydropyridin-Calciumkanal-Blocker, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren der zweiten Generation, SSNRIs, Cholesterinabsorptions-Inhibitoren, GABA<sub>A</sub>-Rezeptoragonisten,  $\alpha_2\delta$ -Liganden und Wirkstoffe zur Behandlung von ADHD.

Die Kapitel, die sich jeweils mit der Synthese eines Wirkstoffs oder einer Gruppe verwandter Wirkstoffe befassen, sind einheitlich aufgebaut. Zunächst findet sich ein kurzer „Steckbrief“ des jeweiligen Wirkstoffs, der die Strukturformel, das Molekulargewicht,

den USAN- und Handelsnamen, den Namen der Pharmafirma, die den Wirkstoff entwickelt hat, und das Jahr der Markteinführung umfasst. Daran schließt sich jeweils eine kurze Einführung zum konkreten Therapiefeld und zum Wirkmechanismus an. Der größte Teil des Kapitels widmet sich dann der Synthese der Wirkstoffe. Ausgehend von der Strategie, die bei der Erstsynthese eingeschlagen wurde, wird dann durchgehend sehr detailliert Einblick in die Optimierung und das Scale-up von einzelnen Syntheseschritten und ganzen Synthesesequenzen gegeben. Parallel dazu werden auch unterschiedliche Synthesewege vergleichend diskutiert. Unterstützt werden die Ausführungen durch sehr übersichtlich gestaltete Reaktionsschemata. Für den Leser ist hier aber – kapitelabhängig – manchmal nicht nachvollziehbar, welcher der Synthesewege Ausgangspunkt für ein Scale-up war und welcher dann schließlich für die Produktion genutzt wurde. Jedes Kapitel schließt mit einem umfassenden Verzeichnis der zitierten Literatur, wobei die Zitate durchweg sehr aktuell sind und bis in das Jahr 2006 reichen. Negativ fällt auf, dass einige Autoren eine pauschale Zitation im Rahmen der Kapitelüberschriften vornehmen.

Insgesamt ist das vorliegende Buch sehr gelungen und schließt eine Lücke im Bereich der Literatur zum Thema Wirkstoffentwicklung. Es richtet sich primär an alle Medizinalchemiker, ist aber gleichermaßen auch für Studierende, die sich intensiver mit medizinischer Chemie befassen wollen, zu empfehlen. Zudem bietet es dem Lehrenden insbesondere wegen der hohen Informationsdichte eine ausgezeichnete Grundlage zur Ausarbeitung einer medizinalchemischen Vorlesung.

Norbert Schaschke  
Fakultät für Chemie  
Universität Bielefeld

DOI: 10.1002/ange.200785551