

Faktoren für die Auswahl organischer Reaktionen in der medizinischen Chemie und die Anwendung dieser Reaktionen in Arrays (kleinen fokussierten Bibliotheken)

*Tony W. J. Cooper, Ian B. Campbell und Simon J. F. Macdonald**

Kleine fokussierte Bibliotheken · Medizinische Chemie ·

Synthesemethoden · Verbindungs-Arrays ·

Wirkstoff-Forschung

Organische Synthesemethoden sind eine treibende Kraft für die Entwicklung niedermolekularer Wirkstoffe. Die große Mehrzahl der Medizinalchemiker erhält zu Beginn – entweder an einer Universität oder in der Industrie – eine Ausbildung in organischer Synthese. Das enorme Ausmaß der verfügbaren Synthesemethoden ist eine schier unerschöpfliche Quelle für Innovationen. Doch welche Reaktionen nutzen Medizinalchemiker bei der Wirkstoff-Forschung? Und welche Kriterien legen sie bei der Auswahl von Synthesemethoden zugrunde? Warum sind Arrays (kleine, fokussierte Bibliotheken) bei der Optimierung von Leitstrukturen so wirkungsvoll? In diesem Kurzaufsatz wollen wir versuchen, Antworten auf einige dieser Fragen zu geben. Außerdem wollen wir beschreiben, wie wir die Zahl der robusten Reaktionen für die medizinische Chemie zu erweitern versucht haben.

1. Einführung

Es gibt zwei entscheidende Gründe dafür, das Potenzial der organischen Synthese für die Wirkstoff-Forschung weiter zu erschließen:

Der erste Grund ist, dass die Zahl neuer Medikamente abnimmt. In den vergangenen drei Jahren sind pro Jahr weniger als 25 neue Pharmazeutika auf den Markt gebracht worden; davon waren weniger als die Hälfte Arzneistoffe mit neuartigem Wirkmechanismus, und dies ungeachtet eines geschätzten jährlichen Aufwandes großer Pharmaunternehmen für Forschung und Entwicklung von 50 Milliarden US-Dollar.^[1] Schätzungsweise kostet es heutzutage ca. 1.8 Milliarden US-Dollar, ein neues Medikament auf den Markt zu bringen, und es wurde vorhergesagt, dass im Verlauf der nächsten fünf Jahre infolge auslaufender Patente 209 Milliarden US-Dollar Umsatz beim Medikamentenverkauf ge-

fährdet sein könnten.^[1] Es ist daher vielleicht nicht überraschend, dass sich die Pharmaindustrie gegenwärtig in einer Phase des Umbruchs befindet. Die ganze Industrie – und besonders die Medizinalchemiker als hauptsächliche Wirkstoffentwickler – ist einem starken Druck ausgesetzt, sich mit der unerhört hohen Ausfallrate von Wirkstoffkandidaten auseinanderzusetzen: Zwischen 93 und 96 % der getesteten Verbindungen erreichen nicht die Marktreife.^[1] Als Reaktion hierauf konzentriert sich das Interesse gegenwärtig auf die folgenden beiden Bereiche: 1) auf das Verständnis von Struktur-Toxizitäts-Beziehungen^[2] (60 % der Wirkstoffkandidaten fallen bei präklinischen Toxizitätsermittlungen durch) und 2) auf die gezielte Beeinflussung der Lipophilie der geprüften Verbindungen.^[3] Ein beträchtlicher Teil der neueren Literatur^[4] streicht heraus, dass Wirkstoffkandidaten mit einer geringen Lipophilie (erhöhte Polarität) ein vermindertes Ausfallrisiko bergen. An der Anforderung einer geringen Lipophilie zeigt sich deutlich die schwierige Aufgabe, der sich Medizinalchemiker gegenübersehen: Die Verbindungen, die zur Demonstration neuer Synthesemethoden verwendet werden, sind häufig 10- bis 10000-mal lipophiler als diejenigen, die für die Wirkstoff-Forschung von Interesse wären.

Der zweite Grund ist der, dass in der medizinischen Chemie traditionell nur ein winziger Teil der zur Verfügung stehenden Umsetzungen auch tatsächlich genutzt wird.^[5] (Wir unterscheiden hier zwischen Reaktionen in der Wirkstoff-Forschung und solchen in der diversitätsorientierten Synthe-

[*] T. W. J. Cooper, I. B. Campbell, Dr. S. J. F. Macdonald
Respiratory CEDD, GlaxoSmithKline
Gunnels Wood Road, Stevenage, SG1 2NY (Großbritannien)
Fax: (+44) 1438-762-302
E-Mail: simon.jf.macdonald@gsk.com

se, die oft auf die Entwicklung von Hilfsmitteln für die chemische Biologie gerichtet ist.^[6] Ganze Klassen von Reaktionen werden offenbar fast völlig ignoriert, und enantioselektive Methoden für die Synthese von Molekülen mit mehreren Stereozentren werden im Allgemeinen vermieden. Eine breitere Basis an verfügbaren Reaktionen sollte auch die Herstellung einer größeren Zahl unterschiedlicher Verbindungen ermöglichen, da mehr Optionen für die Einführung polarer Gruppen in Zielverbindungen verfügbar wären; außerdem wären dann Verbindungen mit einem höheren Neuartigkeitsstatus im Hinblick auf eine mögliche Patentierung synthetisierbar. (Dies ist wichtig angesichts der Tatsache, dass Pharmafirmen häufig an sehr ähnlichen Verbindungsreihen arbeiten.)

Dieser höchst selektive Methodeneinsatz ist besonders augenfällig bei Reaktionen, die zur Herstellung von Arrays (kleinen fokussierten Bibliotheken) genutzt werden (wir werden im Folgenden den Begriff Array hierfür verwenden). Arrays sind heute ein leistungsstarkes Hilfsmittel in der medizinischen Chemie. Sie stammen aus der kombinatorischen Chemie und ermöglichen die rasche, zeitgleiche Synthese und Reinigung vieler (typischerweise 12–96) Verbindungen durch die gleiche Reaktion. Automatisierte Verfahren zur Handhabung von Flüssigkeiten, zur Reinigung und zur Analyse finden breite Verwendung. Im Regelfall wird bei einem Array ein Teil des Moleküls konstant gehalten und ein anderer variiert. Die Reagenzien, die eingesetzt werden, um die variablen Teile der Moleküle einzuführen, werden oftmals als „Monomere“ oder Bausteine bezeichnet (wir werden hier den Begriff „Monomere“ verwenden). Arrays werden üblicherweise zur Ermittlung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (structure-activity relationships, SARs) in Bezug auf eine biologische Zielstruktur verwendet. Daten aus biologischen Tests mit Arrays – insbesondere zweidimensionalen Arrays, bei denen zwei Teile der Molekülstruktur gleichzeitig variiert werden – liefern informative SAR-Daten, die wertvoller sind als solche, die nacheinander mit einzelnen Verbindungen erhalten werden (wie in Abschnitt 3.2 beschrieben). Vor diesem Hintergrund – der Notwendigkeit, die Ausfallrate zu verringern, Verbindungen mit geringerer Lipophilie herzustellen und ein breiteres Spektrum von Synthesemethoden (besonders bei der Herstellung von Arrays) anzuwenden – haben wir jüngst Reaktionen untersucht, die von Medizinalchemikern bei der Optimierung von Leitsubstanzen im Rahmen der Entwicklung von Wirkstoffen für Atemwegserkrankungen angewendet worden sind. Die Konsequenzen dieser Untersuchungen werden hier diskutiert.

In Abschnitt 2 unseres Kurzaufsatzen beschreiben wir

- 1) die Daten, die wir zu den von uns untersuchten Reaktionen gesammelt haben,
- 2) unsere Versuche zur Erweiterung des Reaktionsspektrums und
- 3) die Kriterien, nach denen Medizinalchemiker Reaktionen auswählen; ein Verständnis dieser Kriterien kann hilfreich für Synthetiker sein, die Synthesemethoden für die medizinische Chemie entwickeln wollen.

In Abschnitt 3 beschreiben wir anhand unserer eigenen Erfahrungen den Wert von Arrays für die medizinische

Tony Cooper blickt als Medizinalchemiker bei GlaxoSmithKline auf mehr als 25 Berufsjahre in der Pharmaindustrie zurück. Er ist in der Vergangenheit auf dem Gebiet der kombinatorischen Chemie tätig gewesen und ist gegenwärtig Gruppenleiter des „Compound-Array-Teams“ am „Respiratory Centre of Excellence for Drug Discovery“ in Stevenage (Großbritannien), das für die Array-Unterstützung für die Projekte zur Leitsubstanzenoptimierung verantwortlich ist.

Ian Campbell blickt auf beinahe 30 Jahre Erfahrung in der Pharmaindustrie, bei GlaxoSmithKline, zurück. Er hat in der Vergangenheit Gruppen in den Bereichen medizinische Chemie und kombinatorische Chemie geleitet und ist heute Leiter einer präparativ arbeitenden Abteilung, die das „Respiratory Centre of Excellence for Drug Discovery“ in Stevenage (GB) in chemischer und technischer Hinsicht unterstützt.

Simon Macdonald hat mehr als 20 Jahre Erfahrung als Medizinalchemiker in der Pharmaindustrie und hat seine gesamte berufliche Laufbahn in verschiedenen Positionen bei GlaxoSmithKline absolviert. Er ist gegenwärtig Direktor für medizinische Chemie des „Respiratory Centre of Excellence for Drug Discovery“ dieses Unternehmens in Stevenage (GB).

Chemie. Wir sprechen über die Vorteile, die wir entdeckt haben, und kommentieren häufig gestellte Fragen zur Verwendung von Arrays in der medizinischen Chemie.

2. Erweiterung des Reaktionsspektrums für die medizinische Chemie und Arrays

2.1. Welche Reaktionen kommen in der medizinischen Chemie zum Einsatz ...?

Bei GlaxoSmithKline (GSK) obliegt die Entwicklung von Wirkstoffkandidaten durch Leitsubstanzenoptimierung den „Centres of Excellence for Drug Discovery“ (CEDDs), die nach Therapiebereichen organisiert sind. Jedes CEDD ist eine halbautonome Einheit mit eigenen Verfahrensweisen. Die hier vorgestellten Daten und Analysen stammen in erster Linie aus Leitsubstanzenoptimierungen und wurden vom „Respiratory CEDD“ erhalten, das in Stevenage (England) und Upper Merion (USA) angesiedelt ist. Wie aus dem Namen dieser Abteilung ersichtlich ist, liegt ihr Schwerpunkt auf der Entwicklung von Wirkstoffen gegen Atemwegserkrankungen. In diesem CEDD arbeiten rund einhundert Chemiker, inklusive einer zentralisierten Array-Gruppe.

2005 stießen wir eine Debatte über die im „Respiratory CEDD“ verwendeten Methoden an. Eine verbreitete Einschätzung war, dass das genutzte Reaktionsspektrum recht eng gefasst sei. Um diesem Sachverhalt auf den Grund zu gehen, führten wir eine Erhebung von 4800 im CEDD eingesetzten Reaktionen durch. Die Reaktionen wurden in 22 allgemeine Klassen unterteilt; mehrere Reaktionen als Teil eines Arrays wurden einmal als eine Reaktion gewertet (Abbildung 1, oben) sowie nochmals getrennt (Abbildung 1, unten). Diese Daten lieferten natürlich nur eine grobe Momentaufnahme. Darüber hinaus waren wir uns der Tatsache bewusst, dass im Verlauf einer Leitsubstanzenoptimierung dieselben Reaktionstypen wieder und wieder zum Einsatz kommen, was das erhaltene Bild verzerrn kann. Es gab auch erwähnenswerte Lücken: Im bei der Erhebung berücksich-

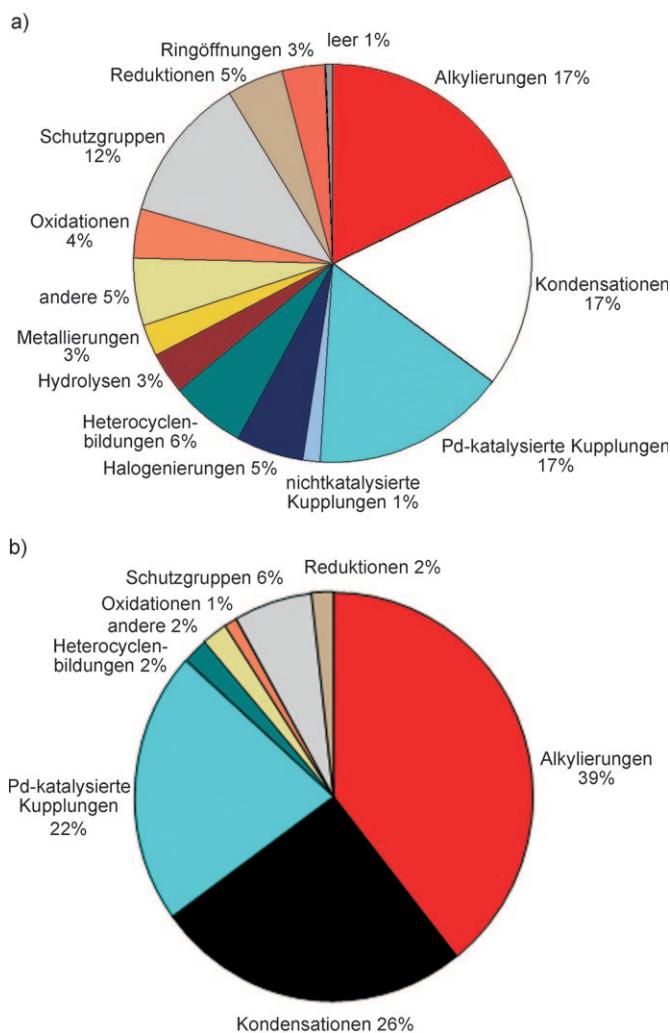


Abbildung 1. a) Tortendiagramm der Hauptkategorien der 4800 bei der Erhebung berücksichtigten Reaktionen. Arrays wurden als Einzelreaktionen gewertet. b) Tortendiagramm, für das 577 Array-Reaktionen ausgewählt und in die Hauptreaktionskategorien untergliedert wurden.

tigten Zeitraum wurden keine reduktiven Aminierungen durchgeführt, obgleich diese Umsetzungen unserer Erfahrung nach traditionell zu den grundlegenden Reaktionen der medizinischen Chemie gehören. Ungeachtet dessen fielen 63 % der 4800 Reaktionen in lediglich vier Reaktionsklassen – Alkylierungen, Kondensierungen (Amide und Sulfonamide), Palladium-katalysierte Kupplungen sowie Schutzgruppen-Manipulationen –, und 89 % gehörten gerade einmal zehn Reaktionsklassen an: den vier bereits erwähnten sowie Halogenierungen, Heterocyclenbildungen, Hydrolysen, Metallierungen, Oxidationen und Reduktionen. Manche Reaktionsklassen traten dagegen nur selten in Erscheinung, nämlich Umlagerungen, Radikalreaktionen, Metathesen und Cycloadditionen; Reaktionen zur Erzeugung neuer Stereozentren fehlten völlig (siehe Abschnitt 2.2). Von 577 Array-Reaktionen fielen 87 % in nur drei Reaktionsklassen: Alkylierungen, Kondensierungen und Palladium-katalysierte Kupplungen (Abbildung 1, unten).

2.2 ... und warum?

Infolge unserer Untersuchung sowie ausgedehnter Diskussionen kristallisierten sich die unten genannten Gründe für die Verwendung eines solch begrenzten Reaktionsspektrums heraus:

1) Aufgrund von ökonomischen Zwängen müssen Wirkstoffkandidaten so rasch wie möglich entwickelt werden, weshalb robuste, etablierte Methoden bevorzugt werden. Da die meisten der synthetischen Zielverbindungen „geringwertig“ sind,^[7] haben die Chemiker nur wenig Zeit, um eine Reaktion oder einen Syntheseweg zu entwickeln oder zu optimieren. Zu einer Reaktionsoptimierung kommt es tendenziell nur dann, wenn der Wert der Zielverbindung zu steigen beginnt; dies ist typischerweise dann der Fall, wenn sich Kandidaten für klinische Tests abzuzeichnen beginnen.

2) Eine Konsequenz aus der Konzentration auf die Entwicklung von Kandidaten für klinische Tests ist die, dass Medizinalchemiker zögern könnten, zusätzliche Reaktionen zu nutzen, wenn diese gemeinhin als unnötig gelten. Ihr Hauptziel ist die Entwicklung von Wirkstoffen, wobei die organische Synthese nur als Hilfsmittel angesehen wird – die Folge davon ist, dass die Forscher nicht unbedingt immer auf dem aktuellsten Stand der Forschung sind.

3) Die meisten Wirkstoffmoleküle enthalten mehrere funktionelle Einheiten, z. B. Heterocyclen sowie Amid-, Hydroxy-, Amino- und Carboxygruppen. Die jeweilige Synthesemethode muss diesen funktionellen Gruppen Rechnung tragen, im Idealfall ohne Rückgriff auf komplizierte Schutzgruppenstrategien. Neue Synthesemethoden, für die nur eine begrenzte Palette von Beispielen bekannt ist und die nicht ausreichend verträglich mit funktionellen Gruppen sind, finden gewöhnlich nur langsam Eingang in die medizinische Chemie. Ist hingegen ein breites Spektrum an Beispielen vorhanden – z. B. im Fall der Buchwald-Hartwig-Aminierungen, der Suzuki-Stille-Kreuzkupplungen und der Sharpless-Klick-Chemie – erfolgt die Übernahme viel rascher und umfassender.

4) Im physikochemischen Sinn sind ideale wirkstoffartige Verbindungen durch niedrige Lipophilie ($clog P < 3$) und eine hohe Wasserlöslichkeit charakterisiert.^[4] Die Einführung solcher Eigenschaften in ein Molekül ist meist schwierig, weil zugleich dessen pharmakologisches Profil erhalten bleiben muss. Abbildung 2 zeigt beispielhaft den Einfluss, den der Einbau verschiedener Fragmente auf die Gesamtlipophilie eines Moleküls hat. Die Änderung der Lipophilie des Produktes nach Anknüpfung eines *N*-Aminophenyl- oder *N*-Pyridylrings ist signifikant (in dem Beispiel nähert sie sich dem Faktor 1000). Darüber hinaus kann die Einführung polarer Fragmente oder von Fragmenten mit funktionellen Gruppen manchmal die Ausbeute der Reaktion oder Methode verringern. Sind die Produkte einer neuen Methode stark lipophil, erfolgt die Übernahme in die medizinische Chemie gewöhnlich langsam. So wiesen beispielsweise die meisten Produkte in einem für die medizinische Chemie vorgestellten Array eine hohe Lipophilie auf ($clog P > 4$; Abbildung 3).

5) Reaktionen, die neue Stereozentren erzeugen, (insbesondere Reaktionen, die nicht stereoselektiv verlaufen) sind

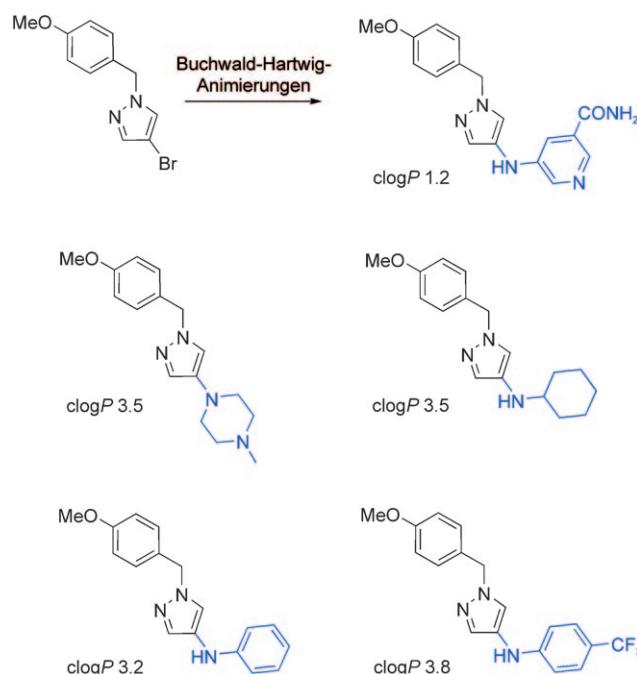


Abbildung 2. Hypothetisches kleines Array, bei dem die Strukturfragmente (blau) an einen Pyrazolkern gekuppelt sind. Man beachte im Besonderen die Bandbreite der eingeführten funktionellen Gruppen (besonders bei den ersten beiden Analoga) sowie den Einfluss des eingeführten Fragments auf die Lipophilie und Wasserlöslichkeit des Moleküls (das zweite Analogon ist wahrscheinlich viel besser löslich als das fünfte).

in der Vergangenheit seltener eingesetzt worden, wahrscheinlich wegen der zusätzlichen Arbeit bei der Wirkstoff-Suche und -Entwicklung.^[8] Zu den Notwendigkeiten, die sich ergeben können, gehört die Ermittlung der biologischen Aktivität des anderen Isomers. Wie stabil ist das Stereozentrum unter den Stoffwechselbedingungen des lebenden Organismus? Wie lässt sich das gewünschte Isomer leicht und in großem Maßstab reinigen? Im Rahmen eines kürzlich durchgeführten Programms zur Optimierung von Leitsubstanzen mit zwei Stereozentren war ein Vollzeitmitarbeiter ausschließlich für die Isomerentrennung abgestellt: ein Aufwand, der sich selbst in der Pharmaindustrie nicht leicht rechtfertigen lässt. Wirkstoffkandidaten, die Stereozentren enthalten, können sich in der Entwicklungsphase aber durch eine niedrigere Ausfallrate auszeichnen, wie aus einem kürzlich veröffentlichten Bericht hervorgeht.^[9] In Kombination mit der Leistung moderner Reaktionen, die die Steuerung des stereochemischen Verlaufs ermöglichen, legen diese Faktoren den Schluss nahe, dass die Einführung von Stereozentren in Wirkstoffmoleküle zunehmen könnte.

6) Die Reagentien, Katalysatoren und Monomere für die Umsetzung sollten kommerziell erhältlich sein; anderenfalls hat die Methode eine geringe Anwendungswahrscheinlichkeit.

7) Medizinalchemiker stehen unter beträchtlichem Druck, hochwertige Wirkstoffkandidaten abzuliefern, die den Entwicklungsprozess überstehen und schließlich auf den Markt gebracht werden können (siehe Abschnitt 1).^[4] Sie

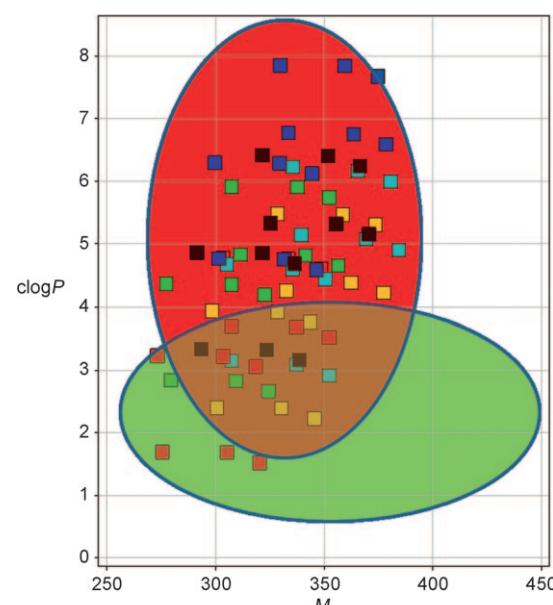


Abbildung 3. Auftragung der berechneten Lipophilie (clogP, berechnet mit dem Computerprogramm Daylight v481) gegen die Molmasse. Jedes farbige Quadrat repräsentiert ein Mitglied eines Arrays aus der Literatur. Die rote Fläche ist der Bereich der traditionellen Chemie, die grüne der Bereich wirkstoffartiger Verbindungen, der von Interesse für die medizinische Chemie ist.

werden mit Informationen zu Strukturtypen (Furanen, Pyrrolen) oder funktionellen Gruppen (Anilinen, Nitrogruppen), die das Ausfallrisiko während der Entwicklung erhöhen, regelecht bombardiert.^[10] Das soll nicht heißen, dass es keine Wirkstoffe gibt, die derartige Merkmale aufweisen (es gibt sie) – es bedeutet vielmehr, dass das Ausfallrisiko bei Vermeidung dieser Merkmale herabgesetzt sein kann. Als Folge davon werden Reaktionen, für die als Beispiele nur solche Molekülgerüste oder funktionellen Gruppen vorhanden sind, weniger wahrscheinlich angewendet (Tabelle 1). Umgekehrt enthalten aber viele Wirkstoffe Heterocyclen, basische Zen-

Tabelle 1: Einige Strukturelemente und funktionelle Gruppen, die in Endprodukten eher vermieden werden.^{[10],[a]}

Klasse	Beispiele
reaktive Funktionen	Aldehyde, Epoxide, Imide, 1,2-Dicarbonylverbindungen, Michael-Akzeptoren, Halogenalkane, Säurehalogenide, Halogensulfonsäuren, Ester
N-O- und N-N-Bindungen ^[b]	Oxime, Hydroxylamine, Hydrazone, Hydrazide, Nitrone, Azo- und Nitrogruppen
Verbindungen mit Redoxpotenzial	Chinone, Dihydroarene
Verschiedenes	Aniline, fluoreszierende Gruppen, Rhodanine, Furane, Pyrrole

[a] Außer, wenn die jeweilige Reaktivität untrennbar mit dem Wirkungsmechanismus verknüpft ist. Viele Wirkstoffe weisen in der Tat einige dieser Strukturelemente und funktionellen Gruppen auf,^[10] und jeder Medizinalchemiker und jede Firma haben vermutlich ihre eigenen Listen und Präferenzen. [b] Sofern sie nicht Teil eines Heteroarens sind.

tren und acide NH-Gruppen; daher werden Reaktionen mit höherer Wahrscheinlichkeit eingesetzt, wenn entsprechende Beispielverbindungen bekannt sind, die derartige Merkmale aufweisen.

2.3. Praktische Kriterien für eine robuste neue Reaktion für ein Array

Im Zusammenhang mit der Herstellung von Arrays von Verbindungen sind die in Abschnitt 2.2 genannten Punkte von noch größerer Bedeutung. Allerdings müssen auch noch weitere Faktoren berücksichtigt werden. Bei einer einzelnen Reaktion gibt es wenige praktische Dinge von kritischer Bedeutung zu berücksichtigen. Arbeitet man hingegen mit mehreren Verbindungen parallel, ist es unrealistisch, für jede Reaktion auf einem Array eine maßgeschneiderte Prozedur zu entwickeln. Bei Arrays – bei denen Kompromisse unvermeidbar sind – gehören die folgenden Punkte zu den praktischen Kriterien für eine ideale Reaktion:

- 1) Die Reaktion sollte keine Temperaturextreme oder genau einzuhaltenden Reaktionszeiten erfordern.
- 2) Reagentien und Katalysatoren sollten idealerweise verträglich mit Sauerstoff oder Luftfeuchtigkeit sein.
- 3) Ein breiter Konzentrationsbereich und der Einsatz von Reagentien im Überschuss sollten toleriert werden.
- 4) Die Reaktion sollte verträglich mit polaren Lösungsmitteln sein, denn viele in der medizinischen Chemie verwendete Substrate/Monomere sind in unpolaren Lösungsmitteln unlöslich.
- 5) Die Reaktion sollte mit einer Vielzahl von Lösungsmitteln oder sogar Lösungsmittelgemischen kompatibel sein, da sich die Substrate/Monomere manchmal nur in einem bestimmten Lösungsmittel lösen.
- 6) Die Reaktion sollte so flexibel sein, dass die Monomere mit dem Katalysator/den Reagentien mischbar sind, um eine leichte Verteilung zu ermöglichen.

Weitere praktische Überlegungen sind:

- 1) die Wichtigkeit einer leichten Aufarbeitungs- und Reinigungsprozedur; diese Schritte erfordern typischerweise fünf- bis zehnmal mehr Zeit als die eigentliche Synthese eines Arrays;
- 2) die Flexibilität, das Reagens wenn nötig als Aufschlämung ausbringen zu können, da dann die Menge an Feststoff pro Volumeneinheit bekannt ist;
- 3) die Minimierung von Abwiegevorgängen.

Soll eine neue Methode nützlich für die Array-Technik sein, ist es am wichtigsten, das Spektrum von Reaktionsbedingungen zu ermitteln, die verträglich mit einer großen Vielzahl polar funktionalisierter Monomere sind.

2.4. Erweiterung des Reaktionsspektrums im Zusammenarbeit mit Hochschulen

Wie in den vorangegangenen Abschnitten erörtert, gibt es gute Gründe für den Einsatz einer begrenzten Anzahl von

Reaktionen in der medizinischen Chemie. Eine größere Vielfalt an Reaktionen ist aber dennoch wünschenswert. Dieser Abschnitt umreißt unsere Versuche in dieser Richtung.

Der wesentliche Faktor für das geringe Reaktionsspektrum der medizinischen Chemie ist der Mangel an Zeit für die Erkundung oder Optimierung alternativer Methoden. Je komplizierter die Synthese eines Zielmoleküls ist oder je mehr Entwicklungsarbeit sie erfordert, desto größer ist der Rechtfertigungsdruck für diese spezielle Zielverbindung.^[11] Wie in Abschnitt 2.2 erwähnt, ist eine solche Rechtfertigung schwierig, wenn die Zielverbindungen „geringwertig“ sind. Für eine Erweiterung der Bandbreite robuster Reaktionen mit Toleranz gegenüber einer großen Zahl von funktionellen Gruppen müssten die Ressourcen deutlich vergrößert werden. Da innerhalb des Unternehmens keine zusätzlichen Ressourcen verfügbar waren, suchten wir nach alternativen Optionen. Eine dieser Optionen bestand darin, die Entwicklung robuster Synthesemethoden für die medizinische Chemie gemeinsam mit dem britischen „Engineering and Physical Sciences Research Council“ (EPSRC) – der führenden Forschungsförderorganisation der britischen Regierung – zu finanzieren. Der EPSRC unterstützt in Großbritannien einen Großteil der akademischen Forschung und Ausbildung in der Chemie.^[12] Ein Hauptvorteil dieser Vorgehensweise besteht darin, dass sie sich die hervorragenden Synthesekenntnisse von Hochschulchemikern zunutze macht.

Das EPSRC und das „Respiratory CEDD“ starteten 2006 und 2007 zusammen zwei Programme zur Unterstützung von Forschungsprojekten mit dem Titel „Reactions for Array Chemistry: Reactions, Design and Interpretation“ an britischen Hochschulen. Das Gesamtvolumen beider Programme belief sich auf über 4 Millionen Pfund für 12 Gemeinschaftsprojekte und ungefähr 20 Universitätsstellen für Doktoranden und Postdoktoranden. Eine Besonderheit dieser Programme ist, dass die (Post-)Doktoranden bis zu 50 % ihrer Arbeitszeit im GSK Medicines Research Centre in Stevenage verbringen. Ein Nutzeffekt dieses Arrangements besteht darin, den Forschern ein zusätzliches Training in der Industrie zu vermitteln und sie so mit der Wirkstoff-Forschung in einem großen Pharmaunternehmen vertraut zu machen.^[13] Es sind bereits zahlreiche Studien veröffentlicht worden, und gemessen an diesem Kriterium sind die Programme sehr erfolgreich gewesen.^[14] Eine schwierige Aufgabe bestand jedoch darin, die Sichtweise der Grundlagenforschung im akademischen Bereich mit dem angewandten Forschungsansatz in der Industrie zu vereinen.^[15]

Die beiden genannten Programme ähneln einer Initiative der US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH) mit dem Titel „Chemical Methodologies and Library Development“, deren Ziel es ist, effiziente, allgemeine, moderne Methoden für den Entwurf, die Synthese, die Analyse und die Handhabung chemischer Diversitätsbibliotheken zu entwickeln. Das Ziel der Initiative besteht darin, fundamental neue Chemie zu entwickeln, die den Zugang zu hochwertigen Bibliotheken mit erweiterter Diversität erleichtern soll.^[16] Zu diesem Zweck wurden fünf Forschungszentren eingerichtet, die von bekannten Wissenschaftlern geleitet werden.

3. Arrays in der medizinischen Chemie

3.1. Einsatz von Arrays im „Respiratory CEDD“

Arrays finden im „Respiratory CEDD“ breite Verwendung zur Leitsubstanzentwicklung und -optimierung und werden vornehmlich durch ein spezialisiertes Array-Team synthetisiert. Dieses besteht in der Regel aus drei oder vier Vollzeitangestellten sowie einem oder zwei Universitätsstudenten, die ein einjähriges Industriepraktikum absolvieren. Es zeigte sich, dass die Array-Chemiker dank ihrer Erfahrung Array-Verbindungen effizienter herstellen, reinigen, analysieren und registrieren können als die Medizinalchemiker des jeweiligen Forschungsprogrammes. Sie sind häufig auch effizienter bei der Bereitstellung eines höheren Prozentsatzes von Produkten des Arrays in größerer Ausbeute und Reinheit.

Die Gruppe zeichnet sich durch besondere Fähigkeiten und Herangehensweisen aus. Ein Array-Chemiker sollte hoch organisiert sein, ein gutes Auge für Details und eine hohe Fingerfertigkeit aufweisen, gut mit Seminararbeiten umgehen können und darüber hinaus die Fähigkeit haben, mit oftmals introvertierten und gelegentlich widerspenstigen Programmchemikern zu arbeiten! Diese Kombination von Eigenschaften ist unter Chemikern ungewöhnlich.

In einem typischen Szenario wird eine Gruppe, die mit der Leitsubstanzoptimierung (mit der Bereitstellung eines Wirkstoffkandidaten) betraut ist, mit dem Array-Team zusammenarbeiten, um ein Array zu synthetisieren. Die erstgenannte Gruppe stellt zunächst die maßgeschneiderten Monomere und Substrate her.^[17] Diese werden dem Array-Team übergeben, das die verbleibenden Monomere bestellt, das Array synthetisiert und reinigt, die analytischen Daten für die Charakterisierung ermittelt, die Verbindungen in der Firmendatenbank registriert und die Proben für die weiteren Prüfungen aliquotiert und verteilt. Die große Mehrzahl der Reinigungsprozesse erfolgt mit präparativer automatisierter, massengerichteter Umkehrphasen-HPLC, in der die Fraktionen gesammelt werden, sobald die gewünschte Molekülmasse durch In-line-Massenspektrometrie detektiert wird. Bei 80% der Arrays dauert es ungefähr zwei Wochen vom Beginn der Synthese bis zur Ablieferung der zu testenden Verbindungen. Das Array-Team spielt auch eine signifikante Rolle bei der fortlaufenden Verbesserung des Array-Designs und der Entwicklung neuer Techniken zur Datenvisualisierung. Diese Fortschritte kommen auch den Programmgruppen zugute. Aus den über einen Zeitraum von fünf Jahren gesammelten Daten geht hervor, dass das CEDD pro Jahr durchschnittlich rund 8500 Verbindungen für biologische Durchmusterungen synthetisiert und abgeliefert hat. Mit be-

merkenswerter Beständigkeit wurden rund zwei Drittel dieser Verbindungen in jedem Halbjahr im Array-Format synthetisiert. In diesem fünfjährigen Zeitraum hatte jedes Team, das für die Leitsubstanzoptimierung zuständig war, die Möglichkeit, das Array-Team nach Gutdünken einzubeziehen.^[18] Anders ausgedrückt konnten die Programmchemiker hinsichtlich des Einsatzes und der Herstellungsweise der Arrays ihrer eigenen „Philosophie“ folgen – es gab keine Weisung vonseiten der Geschäftsführung. Der Einsatz von Arrays wurde zum Teil durch die chemische Machbarkeit und zum Teil von den Vorlieben der Chemiker bestimmt (Abbildung 4). So haben etwa 2007 zwei der neun Programmgruppen Arrays vollständig in ihr Programm zur Leitsubstanzoptimierung integriert (wobei die Arrays von zentraler Bedeutung für die Ermittlung von SARs waren), weitere drei der neun zeigten Interesse, die verbleibenden vier Gruppen forderten nur gelegentlich Arrays an, und dies nur, wenn sie dazu aufgefordert waren (zum Erhalt nicht unmittelbar notwendiger Daten). Wir konnten jedoch beobachten, dass Programmgruppenchemiker häufige Nutzer wurden, wenn sie einmal die Zusammenarbeit mit dem Array-Team schätzten gelernt hatten. Ist das Arbeitsverhältnis einmal etabliert, wird der Einsatz von Arrays als vorteilhaft gesehen (siehe Abschnitt 3.2). Das System funktioniert am besten, wenn die Programmgruppe und die Array-Gruppe einander Rückkopplung auf gleicher Augenhöhe geben.

3.2. Vorteile von Arrays

Im „Respiratory CEDD“ obliegt der Entwurf aller Arrays vornehmlich dem Programmchemiker; allerdings kommen die besten Arrays gewöhnlich im Verbund mit dem Array-Team (sowie nicht selten Computerchemikern) zustande.^[19] Es wird ein hoher Design-Grad der einzelnen Array-Verbindungen und des Arrays selbst angestrebt. Das Design umfasst im Allgemeinen auch Computer-Rechnungen vor Beginn der Synthesearbeit, und manchmal sind mehrere

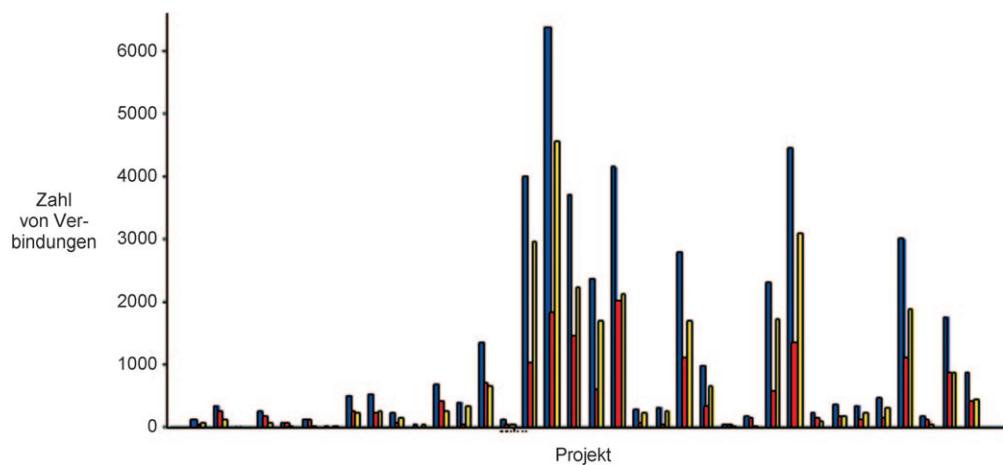


Abbildung 4. Zahl der Verbindungen, die im Rahmen einzelner Projekte von der „Respiratory CEDD“ über einen Zeitraum von fünf Jahren hergestellt wurden. Zusätzlich zur Gesamtmenge der Verbindungen (blaue Säule) ist noch eine Aufschlüsselung in solche Verbindungen gegeben, die einzeln (rote Säule) und als Arrays synthetisiert wurden (gelbe Säule). Jede blaue Säule entspricht der Summe der zugehörigen roten und gelben Säule.

„Design-Iterationen“ notwendig, bevor man zur endgültigen Version des Arrays gelangt.

Unserer Erfahrung nach hat der Einsatz von Arrays bei einer iterativen Leitsubstanzoptimierung (oder Leitsubstanzentwicklung) zahlreiche Vorteile:

Arrays erleichtern eine rasche und umfassende Ermittlung von SARs. Zweidimensionale oder „quadratische“ Arrays (bei denen zwei Teile des Moleküls gleichzeitig variiert werden) liefern besonders viele SAR-Informationen und können einen klaren Weg für das weitere Vorgehen weisen. Das Risiko von medizinisch-chemischen Entscheidungen auf Grundlage von Array-Daten ist geringer als dasjenige von Entscheidungen auf Basis einzelner oder sehr weniger Verbindungen. Abbildung 5 zeigt ein Beispiel eines hypothetischen Syntheseplans für die Herstellung eines quadratischen Arrays von Verbindungen, zusammen mit einer Wärmekarte ihrer Potenzen. Dunkelgrün markierte Verbindungen zeigen eine höhere Potenz als hellgrün markierte; eine gelbe Markierung zeigt eine wirkungslose Verbindung an. Grau weist darauf hin, dass die Synthese der betreffenden Verbindung nicht gelang. Es wird klar, dass die *p*-Cyanbenzamide die wirkungsstärksten Verbindungen sind, außer wenn der Amidsubstituent R^4 oder R^{12} ist. *m*-Cyanbenzamide zeigen ebenfalls Wirkung, allerdings eine geringere, wieder mit der Ausnahme R^4 . Wären nur die R^4 - oder R^{12} -substituierten *p*-Cyanbenzamide als Einzelverbindungen hergestellt worden, hätte man vielleicht einen reichhaltigen Aktivitätszweig übersehen. Die *o*-Cyanbenzamide sind mit Ausnahme der R^4 - und der R^{12} -substituierten inaktiv. Aus den Daten des Gesamt-Arrays lässt sich nunmehr leicht ablesen, dass sich die Potenz des R^4 -substituierten *o*-Cyanbenzamids merklich von jener seiner Analoga unterscheidet. Arrays – und insbesondere quadratische Arrays – können das Risiko vermindern,

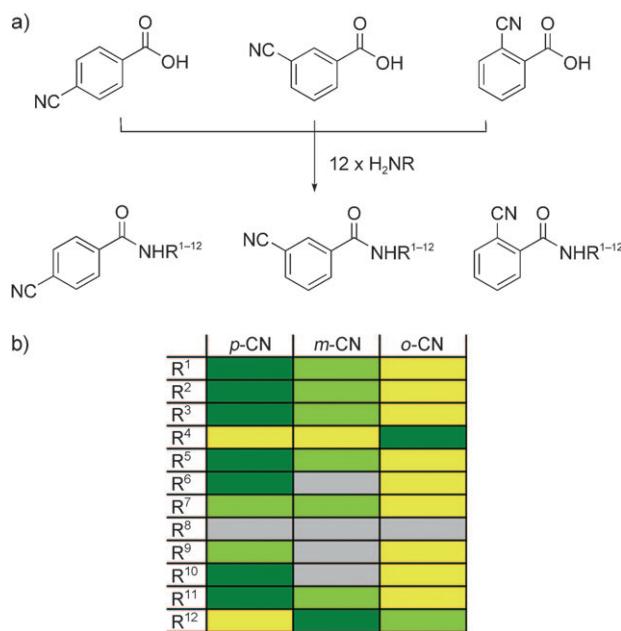


Abbildung 5. a) Hypothetisches zweidimensionales 3×12-Array, bei dem die Aktivität eines *o*-, *m*- oder *p*-Cyansubstituenten mit 12 verschiedenen Amiden ermittelt worden ist. b) Wärmekarte der Potenz der Verbindungen des Arrays. Dunkelgrün: hohe Potenz, hellgrün: niedrigere Potenz, gelb: inaktiv, grau: Fehlschlag der Synthese.

wichtige Leitstrukturen zu übersehen oder durch die anomale Wirkung einer bestimmten Verbindung in die Irre geleitet zu werden. Oftmals lässt sich so eine viel bessere Entscheidung hinsichtlich der für den nächsten Durchgang zu synthetisierenden Zielverbindungen treffen.

Anomale Daten: Bei der Betrachtung der Daten zu den R^4 - und den R^{12} -substituierten *o*-Cyanbenzamiden und den R^{12} -substituierten *p*-Cyanbenzamiden im Licht der Daten vom Rest des Arrays würde der erfahrene Medizinalchemiker die betreffenden Daten wahrliebhaft als „anomale“ erachten und die Verbindungen einem erneuten Test unterziehen (oder sie abermals reinigen und anschließend erneut testen), um die Daten zu bestätigen oder zu widerlegen. Falls die Daten bei der erneuten Prüfung bestätigt würden, stellen diese Verbindungen vielleicht einen neuen Pfad der Struktur-Wirkungs-Beziehungen dar, der ohne quadratisches Array möglicherweise übersehen worden wäre. Wenn nur eine Verbindung eine unerwartete Wirkung zeigt und sie Teil eines Daten-Arrays ist, ist es bedeutend leichter (und fast mit Bestimmtheit genauer) vorherzusagen, ob dieser Datenpunkt einem tatsächlichen SAR-Unterschied entspricht oder ein Ausreißer ist. Die Aktivitäten der übrigen Verbindungen auf dem Array fungieren also quasi als „innere Referenz“ des Datensatzes. Unserer Erfahrung nach sind derartige Datenanomalien eine häufige Erscheinung. Wenn sie im Zusammenhang mit einem Daten-Array in Erscheinung treten, lassen sich bessere Entscheidungen fällen, als wenn Verbindungen einzeln oder in sehr kleinen Gruppen hergestellt werden. Bei einem realen Beispiel von Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 war der Effekt eines möglichen Stereozentrums nach anfänglichen Tests einer Einzelverbindung unklar; bei Prüfung mit einem Array von Analoga trat die bevorzugte Konfiguration jedoch deutlich hervor.

Identifizierung von Aktivitätszweigen: Die Synthese von sechs Testverbindungen des Arrays misslang (Abbildung 5). Auf Grundlage der Gesamt-Array-Daten lässt sich besser eine Entscheidung fällen, ob ein erneuter Syntheseversuch sinnvoll ist. In diesem konkreten Fall wäre dies wohl nur im Fall der R^8 -substituierten *p*-Cyananaloga angezeigt.

Entscheidung über einen neuen Versuch zur Synthese gescheiterter Analoga: In der Phase der Leitsubstanzoptimierung kommt es häufig vor, dass mehrere biologische und/oder physikochemische Parameter parallel zueinander optimiert werden müssen. In unserem hypothetischen Beispiel wäre es vielleicht das Beste, eine Optimierung der R^4 - oder der R^{12} -substituierten *o*-Cyanbenzamide zu vermeiden, weil es sehr leicht wäre, die Aktivität in dieser Serie einzubüßen, während man versucht, andere Parameter zu optimieren. Die *p*- oder die *m*-Cyanbenzamide werden andererseits wahrscheinlich ihre Aktivität beibehalten, wenn andere Parameter optimiert werden.

Verbesserte Chancen für Zufallsfortschritte: Ungeachtet wesentlicher Verbesserungen beim Entwurf von Verbindungen durch den Einsatz von Computern werden viele Fortschritte bei der Leitsubstanzenoptimierung weiterhin von Chemikern vollbracht, die einer Eingebung oder Spekulation nachgehen. Diese Ideen laufen oftmals dem akzeptierten Wissensstand zuwider, und häufig wird die Synthese einer solchen Verbindung vom Chemiker nicht publik gemacht, bevor sie getestet worden ist, weil der Programmleiter ein

Veto dagegen einlegen würde. Dagegen bietet die Herstellung von Arrays Raum, um Inspirationen nachzugehen oder spekulative Verbindungen in effizienter Weise (und ganz offen!) herzustellen. Tatsächlich entspricht es unserer Praxis beim Entwurf von Arrays, 10–20% der Monomere ganz bewusst danach auszuwählen, dass sie einer Eingabe folgen oder den SAR-Regeln zuwiderlaufen.

Schnelle Erzeugung eines Verbindungskatalogs: Schlussendlich führt eine Array-gestützte Leitsubstanzoptimierung viel rascher zu einem ausgezeichneten Repertoire an Verbindungen als die Synthese von Einzelverbindungen oder sehr kleinen Arrays. Wenn sich die Zielsetzungen des Forschungsprogrammes ändern (z.B. die von der Geschäftsführung eingeschlagene Route) oder ein bestimmter Parameter plötzlich eine größere Bedeutung erlangt (z.B. selektive Wirkung gegen p450-Isoformen), steht bereits ein reichhaltiges Verbindungsrepertoire zur Verfügung. Diese Verbindungen können ohne Verzug einer SAR-Analyse und/oder einer weiteren Durchmusterung zugeführt werden, was beträchtliche Zeit sparen kann. In dem Maß, in dem das Verbindungsrepertoire wächst, nimmt die Wahrscheinlichkeit zu, dass die Lösung für ein neues Problem bereits in der Datenbank zu finden ist.

3.3. Arrays in der medizinischen Chemie – häufige Fragen

In diesem Abschnitt beantworten wir häufige Fragen zum Einsatz von Arrays in der medizinischen Chemie. Wir stützen uns hierbei auf unsere Erfahrungen.

Wie lange braucht man, um größere Arrays herzustellen und zu reinigen?

Ein häufig zu hörender Kommentar über die Synthese größerer (24+) Arrays ist, dass die Synthese und Reinigung einzelner Verbindungen oder sehr kleiner Arrays (<6) viel schneller zu machen ist. Unser Array-Team schafft es, 80% aller 24-teiligen Arrays innerhalb von zwei Wochen zu synthetisieren, zu reinigen, zu charakterisieren, zu registrieren und für die Durchmusterung zu formatieren. Der Vorgang wird durch automatisierte Plattformen unterstützt. Weiterhin ist die biologische Durchmusterung bei GSK stark automatisiert; die Messungen laufen wöchentlich. Obgleich also einzelne Verbindungen oder kleine Arrays in weniger als zwei Wochen herstellbar sind, ist die Zeitsparnis vielfach gering. Darüber hinaus sind die Daten, die mithilfe eines Arrays in einem Zeitraum von zwei bis drei Wochen erhältlich sind, vielleicht wertvoller als die mit einer Einzelverbindung oder kleinen Arrays in ein bis zwei Wochen gewinnbaren.

Welche Menge der Zielverbindung wird in einem Array erzeugt?

Bei den meisten unserer Arrays werden mindestens 0.1 mmol Substrat für jedes Endprodukt (mit einer Molmasse von 350–550) im Array verwendet. Selbst bei mäßigen Ausbeuten kann die Reinigung durch automatisierte massengetriggerte Umkehrphasen-HPLC 10–200 mg des Endprodukts zu liefern. Bei GSK reicht diese Substanzmenge aus, um den Stoff *in vitro* in mehreren Assays zu testen und um eine vorläufige pharmakokinetische Bewertung durchzuführen, bevor eine Synthese notwendig wird.

Überfordert die Prüfung von Arrays verfügbare Durchmusterungsausstattungen?

Wenn der erste Test in der Durchmusterungskaskade eine sehr niedrige Durchsatzrate hat, ist eindeutig keine Herstellung von Arrays angezeigt. Nach unserer Erfahrung bei GSK kommt diese Situation allerdings nur selten vor, und wenn dies der Fall gewesen ist, hat sich eine geeignete Aufteilung der Verbindungen als effizient erwiesen. (Wir räumen ein, dass große Pharmakonzerne in der Lage sind, mehr Geld für die Durchmusterung einzusetzen als kleine Firmen oder akademische Arbeitsgruppen.)

Ist es nicht effizienter, eine geringere Zahl von Verbindungen zu entwerfen und zu synthetisieren, als Arrays herzustellen?

Unserer Ansicht nach sind gut durchdachte und geplante Arrays von Verbindungen der beste Kompromiss. Wie erwähnt erleichtern Arrays auch Zufallsentdeckungen und ermöglichen es dem Wissenschaftler, Hypothesen nachzugehen, ohne seine Ressourcen übermäßig zu strapazieren.

Macht die Anwendung des Free-Wilson-Prinzips Arrays überflüssig?

Quantitative Free-Wilson-SARs^[20] lassen sich nutzen, um die Aktivitäten von Verbindungen in einem Array vorherzusagen, wenn einige ausgewählte Mitglieder des Arrays synthetisiert und getestet worden sind. Die Free-Wilson-Analyse geht jedoch von der Annahme aus, dass ein bestimmter Teil der Struktur nicht die Bindung oder die Konformation eines anderen Strukturteils beeinflusst; diese Annahme ist aber häufig nicht zutreffend. Wie Breitenbucher und Mitarbeiter^[21] bemerkt haben: „...despite this knowledge, many medicinal chemistry papers continue to report uni-dimensional analoging. In these cases, chemists seem prepared to accept the risk of missing key pieces of SAR due to non-additive behavior, or are perhaps unaware of the limitations of the additive assumption.“ In Fällen, in denen sich die Free-Wilson-Prinzipien nicht anwenden lassen, können daher Arrays von großem Wert sein.^[22]

Wie viel Zeit muss man für die Analyse der Daten einer großen Zahl von Verbindungen veranschlagen?

Ohne Computerprogramme zur Visualisierung (z.B. Spotfire) wäre die Datenanalyse in der Tat zeitraubend. Unserer Erfahrung nach sind die Visualisierung mit Spotfire und damit einhergehende Eigenschaftsberechnungen allerdings sehr leistungsfähige SAR-Werkzeuge.

Was aber, wenn keine ausreichende Menge an Intermediaten für die Herstellung eines Arrays zur Verfügung steht?

Diese Situation tritt häufig ein! Falls unüberwindbare chemische Probleme die Menge des verfügbaren Intermediates begrenzen, sind die Möglichkeiten für die Präparation von Arrays ernstlich eingeschränkt.^[23]

Ist es nicht effizienter, wenn der Medizinalchemiker die Arrays herstellt?

Unserer Erfahrung nach spart die Synthese von Arrays durch Array-Chemiker Zeit, die der Medizinalchemiker für seine Kernaufgaben aufwenden kann. Wir haben immer wieder beobachtet, dass ein Experte für die Array-Technik mithilfe eines Arrays mehr Produkte und diese in höherer Ausbeute und Reinheit zu liefern vermag als ein „Alleskönner“ unter den Medizinalchemikern.

4. Ausblick

Wir haben in diesem Kurzaufsatz beschrieben, wie wir in der Abteilung „Respiratory CEDD“ bei GSK versucht haben, das für unsere Medizinalchemiker nutzbare Reaktionsspektrum zu erweitern; dies gilt besonders für solche Reaktionen, die bei der Herstellung von Arrays zum Einsatz kommen. Es handelt sich um ein laufendes Programm, bei dem noch viel zu tun ist, bis wir unser Ziel erreicht haben, Verbindungen mit erhöhtem Neuigkeitswert sowie geringerer Lipophilie und Ausfallrate zu entwickeln. Wir haben einige der Eigenschaften umrissen, die eine neue Reaktion haben sollte, um breite Verwendung in der medizinischen Chemie zu finden. Auf der Grundlage unserer Erfahrung bei der Wirkstoff-Forschung haben wir die Vorteile von Arrays im Detail diskutiert.

Wir danken Robin Carr und Ian Churcher für eine kritische Durchsicht des Manuskriptes und wertvolle Anregungen. Wir danken Chris Edlin und Heather Hobbs für die Sammlung und Analyse der im „Respiratory CEDD“ durchgeführten Reaktionen. Wir danken im Besonderen unseren Kooperationspartnern in der EPSRC – John Baird, Emma Jones und Zoe Brown –, ohne deren Hilfe und Ratschläge die „New Array Chemistry Calls“ nicht möglich gewesen wären. Wir danken weiterhin unseren firmeninternen GSK-Partnern für Rat und Tat: Malcolm Skingle, Tamsin Sayer, Nicky Patrick und Jane Lewis (Academic Liaison) sowie Iain McLay (Molecular Discovery Research). Wir haben viel Zuspruch und Rat von zahlreichen Personen erfahren, besonders von Dave Allen, Peter North und George Hardy. Wir danken den früheren und den gegenwärtigen Mitarbeitern des Array-Teams: Heather Barnett, Heather Hobbs und Natalie Wellaway. Wir danken den Führungspersonen aus Industrie und Hochschule sowie den Studenten selbst – rund 50 Personen – die ihre Zeit und Energie der Forschung auf dem Gebiet der „New Array Chemistry“ gewidmet haben. Schließlich sind wir dankbar für die Finanzierung durch den EPSRC, der die beiden „New Array Chemistry Calls“ ermöglicht hat und zwölf Kooperationen von Industrie und Hochschulen unterstützt.

Ein eingegangen am 15. April 2010
Online veröffentlicht am 21. September 2010

Übersetzt von Dr. Thomas Lazar, Paderborn

- [1] a) S. T. Paul, D. S. Mytelka, C. T. Dunwiddie, C. C. Persinger, B. H. Munos, S. R. Lindborg, A. L. Schacht, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2010**, 9, 203–214; b) I. Kola, J. Landis, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, 3, 711–715; c) H. Kubiyi, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, 2, 665–668. d) Gemäß einer am 4. Mai 2006 im Rahmen einer „KMR Pharmaceutical Benchmarking Forum R&D General Metrics Study Presentation“ vorgestellten Analyse betrug der gemittelte Anteil der Wirkstoffkandidaten, die es nicht zur Marktreife brachten, in den Jahren 2002–2005 in der Pharmaindustrie 91 %.
- [2] J. A. Kramer, J. E. Sagartz, D. L. Morris, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2007**, 6, 636–649.
- [3] P. D. Leeson, B. Springthorpe, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2007**, 6, 881–890.
- [4] Log *P* ist der Verteilungskoeffizient einer Verbindung zwischen Octanol und Wasser. Die Lipophilie wird sehr häufig (mit

schwankender Genauigkeit) als clog *P* angegeben. ACD/Labs bietet einen kostenlosen clog *P*-Rechner an: <http://www.acd-labs.com/download/logp.html>. In einer grundlegenden Untersuchung haben Lipinski et al. die Lipophilie oral verabreichter Wirkstoffe (neben anderen Verbindungen) analysiert und sind zu dem Schluss gekommen, dass für eine gute Absorption und Permeabilität (wichtige Faktoren bei der Entwicklung peroraler Wirkstoffe) der clog *P*-Wert unter 5 liegen sollte (C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, 23, 3–25). Heute wird dieser Wert als oberer Maximalwert einer erstrebenswerten Lipophilie für peroral verabreichbare Wirkstoffe angesehen, wobei clog *P*-Werte zwischen 1 und 3 bevorzugt werden. Die Korrelation zwischen hoher Lipophilie von Wirkstoffkandidaten und einer erhöhten Ausfallrate ist zu einem immer wiederkehrenden Thema geworden. Leeson und Springthorpe^[3] (AstraZeneca) haben sich zur Wirkstoffpromiskuität (der Tendenz einer Verbindung, einen anderen als den gewünschten biologischen Vorgang zu modulieren) geäußert: „*The consequences ... of the marked increase in lipophilicity include a greater likelihood of lack of selectivity and attrition in drug development.*“ Forscher von Pfizer schrieben von: „*an increased likelihood of toxic events [that] was found for less polar, more lipophilic compounds*“ (J. D. Hughes, J. Blagg, D. A. Price, S. Bailey, G. A. DeCrescenzo, R. V. Devraj, E. Ellsworth, Y. M. Fobian, M. E. Gibbs, R. W. Gilles, N. Greene, E. Huang, T. Krieger-Burke, J. Loesel, T. Wager, L. Whiteley, Y. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4872). Gleeson (GlaxoSmithKline) bemerkte: „*the need to focus on a lower molecular weight and logP area of physicochemical property space*“ (M. P. Gleeson, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 817–834). In Verbindung mit der Zellgängigkeit von Verbindungen: „*logD and molecular weight are the most important factors*“ (M. J. Waring, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 2844–2851). Wir fanden: „*adding more lipophilicity by adding more aromatic rings ... is likely to increase the risk of attrition*“ (T. J. Ritchie, S. J. F. Macdonald, *Drug Discovery Today* **2009**, 14, 1011–1020). Bezüglich Verbindungen für die Leitsubstanzoptimierung: „*key properties [such as lipophilicity] of recently developed clinical candidates and advanced lead compounds have been shown to differ significantly from those of historical leads and drugs*“ G. M. Keserü, G. M. Makara, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2009**, 8, 203–212).

- [5] Eine Analyse von Reaktionen, die bei der großmaßstäblichen Herstellung von Wirkstoffkandidaten zum Einsatz kommen: J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M. T. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2337–2347.
- [6] Die diversitätsorientierte Synthese (DOS; T. E. Nielsen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 52–61; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 48–56) liefert wertvolle Hilfsmittel für die chemische Biologie. Viele der erzeugten Moleküle haben jedoch komplizierte Strukturen sowie relativ hohe Molmassen und Lipophiliewerte. Diese Eigenschaften verhindern ihren Einsatz als Leitsubstanzen für Programme zur Entwicklung peroraler Wirkstoffe. Eine hohe strukturelle Komplexität verhindert die Trefferraten und kann die Optimierung schwierig gestalten (M. M. Hann, A. R. Leach, G. Harper, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2001**, 41, 856–864).
- [7] Wenn eine Verbindung dem Status als Kandidat für klinische Tests näher rückt, wird sie zu einer „höherwertigen“ Verbindung, sodass oftmals mehr Zeit in eine Verfeinerung ihres Syntheseweges investiert wird.
- [8] Es liegt auf der Hand, dass es zu dieser Aussage zahlreiche Ausnahmen gibt. Die Einführung eines Stereozentrums (oder eines weiteren Stereozentrums) in eine Leitsubstanz wird nur selten leichtfertig unternommen, besonders dann, wenn das Stereozentrum nicht Teil eines käuflichen Moleküls ist oder es nicht mit hoher Stereoselektivität eingeführt werden kann. Der

Begriff „Entwicklung“ bezieht sich auf die Tätigkeiten zwischen dem Auffinden des Wirkstoffkandidaten und seiner Markteinführung. Es handelt sich um einen sehr ressourcenintensiven und kostspieligen Prozess, zu dem die Erhöhung des Produktionsmaßstabs, toxikologische Untersuchungen, klinische Tests und die Registrierung des Wirkstoffs bei den Kontrollbehörden (z. B. der FDA) gehören. Wenn eine Kandidatensubstanz in mehreren Isomeren vorliegt, muss nachgewiesen werden, dass die biologische Aktivität nur von einem bestimmten Isomer herrührt und dass die Eigenschaften und Mengen der unerwünschten Isomere bekannt und kontrollierbar sind – eine nicht unbedeutende Hürde.

- [9] F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752–6756. Mit der Frage, ob „*more is lost ... than gained by avoiding cutting edge synthetic technologies ... [and not] taking a little more time to introduce chiral centers*“, brachte einer der Gutachter einen richtigen Punkt zur Sprache. Unserer Erfahrung nach kostet es ein beträchtliches Maß an Nerven, wenn der Chemiker einen resultierenden „Zeitverzug“ zu rechtfertigen hat.
- [10] Häufig werden Filter eingesetzt, um bestimmte Strukturtypen oder funktionelle Gruppen anzuzeigen oder auszuschließen, um die Ausfallquote bei der Wirkstoff-Forschung abzumildern: J. B. Baell, G. A. Holloway, *J. Med. Chem.* **2010**, *49*, 1433–1441, zit. Lit.; siehe auch: http://ncgc.nih.gov/projects/cruzain/Cruzain_qHTS_Supplemental_Table_Exclusion_Filters.xls.
- [11] S. J. F. Macdonald, P. W. Smith, *Drug Discovery Today* **2001**, *6*, 947–953.
- [12] Die EPSRC-Internetseite: www.epsrc.ac.uk.
- [13] Bei der Ermunterung der (Post-)Doktoranden, ihre neuen Methoden bei der Präparation von Arrays einzusetzen, hatten wir nur teilweise Erfolg. Wurden die neuen Methoden jedoch bei der Präparation von Arrays eingesetzt, erwiesen sie sich aus vielen der hier umrissenen Gründe (insbesondere hinsichtlich des Arbeitens mit stärker polaren Molekülen mit einer größeren Zahl funktioneller Gruppen) als wertvolle Erfahrung für die Studenten. Die Studenten lernen den fachübergreifenden Ansatz bei der Wirkstoff-Forschung schätzen und erkennen, dass Teamarbeit viel Zeit und Anstrengung spart. Die Erfahrung, in einem Team zu arbeiten, der Einsatz stärker automatisierter Geräte sowie die Heranführung an das Konzept, dass bei der frühen Leitsubstanzoptimierung die Synthese einer Menge von 2 mg einer Substanz wichtiger ist als die Gesamtausbeute, vermitteln den Studenten eine industrielle Sichtweise. Sie knüpfen außerdem wertvolle Beziehungen zu Kollegen in der Industrie, was sich für ihre weitere Karriere als nützlich erweisen könnte.
- [14] Beispiele für Untersuchungen, die aus dieser Initiative resultierten: „Palladium catalyzed tandem alkenyl- and aryl-C–N bond formation: a cascade N-annulation route to 4-, 5-, 6- and 7-chloroindoles“, L. C. Henderson, M. J. Lindon, M. C. Willis, *Tetrahedron*, im Druck; „A direct route to triazole boronic esters and their application in the synthesis of small molecule arrays“, J. Huang, S. J. F. Macdonald, A. W. J. Cooper, G. Fisher, J. P. A. Harrity, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5539–5541; „The rhodium carbene route to oxazoles: a remarkable catalyst effect“, B. Shi, A. J. Blake, I. B. Campbell, B. D. Judkins, C. J. Moody, *Chem. Commun.* **2009**, 3291–3293; „Convergent synthesis of dihydro-quinolones from *o*-aminoarylboronates“, J. Horn, H. Y. Li, S. P. Marsden, A. Nelson, R. J. Shearer, A. J. Campbell, D. House, G. G. Weingarten, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9002–9007; „Convergent, Regiospecific Synthesis of Quinolines from *o*-Aminophenylboronates“, J. Horn, S. P. Marsden, A. Nelson, D. House, G. G. Weingarten, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4117–4120; „Analysis of Neighborhood Behavior in Lead Optimization and Array Design“, G. Papadatos, A. W. J. Cooper, V. Kadirkamanathan, S. J. F. Macdonald, I. M. McLay, S. D. Pickett, J. M. Pritchard, P. Willett, V. J. Gillet, *J. Chem. Inf. Model.* **2009**, *49*, 195–208; „Rearrangement Strategy for the Synthesis of 2-Aminoanilines“, A. Porzelle, M. D. Woodrow, N. C. O. Tomkinson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1492–1495; „Synthesis of Benzoxazolones from Nitroarenes or Aryl Halides“, A. Porzelle, M. D. Woodrow, N. C. O. Tomkinson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 812–815; „Facile Procedure for the Synthesis of *N*-Aryl-*N*-hydroxy Carbamates“, A. Porzelle, M. D. Woodrow, N. C. O. Tomkinson, *Synlett* **2009**, 798–802.
- [15] Der erste Bericht über eine neue Methode ist mit beträchtlichem Renommee verbunden und erscheint gewöhnlich in einer hochrangigen Fachzeitschrift. Häufig reicht es jedoch aus, zu demonstrieren, dass die Methode mit hoher Ausbeute oder einer begrenzten Zahl von Substraten funktioniert. Funktionelle Gruppen, die bei der neuen Methode stören, können ausgelassen werden, weil der neuartige Charakter der Methode allein im Allgemeinen ausreicht, damit die Gutachter eine Veröffentlichung befürworten. Eine in der Folge vorgelegte, verfeinerte Vorschrift, die mit einer größeren Zahl von funktionellen Gruppen verträglich ist, scheint weniger Wertschätzung zu erfahren, vielleicht deshalb, weil sie weniger Neuigkeitswert hat und eine Veröffentlichung in einem hochrangigen Fachjournal unwahrscheinlicher ist. Der Druck, hochrangige Publikationen zu produzieren, kann den Anreiz für die Durchführung solcher Untersuchungen mindern. Dennoch sind es vielfach Folgeuntersuchungen, die den Wert einer neuen Methode erst erkennbar machen.
- [16] www.nigms.nih.gov/Initiatives/CMLD; www.nigms.nih.gov/Initiatives/CMLD/Centers/.
- [17] Die Synthese vieler Monomere und Substrate wird häufig als Auftragsarbeit an ein Unternehmen abgegeben.
- [18] In diesem Zeitraum wurde die Synthese von nur sehr wenigen Arrays bei anderen Firmen in Auftrag gegeben. Wir fanden es zeitsparender und logistisch sehr viel einfacher, die Arrays im Unternehmen herstellen zu lassen.
- [19] Eine Gruppe von Medizinalchemikern, die damit beauftragt ist, eine Leitsubstanzoptimierung durchzuführen, die zu einem Wirkstoffkandidaten für die klinische Erprobung führt, umfasst im Regelfall (nach absteigendem Dienstalter): einen Gruppenleiter (ein erfahrener Medizinalchemiker und Manager, gewöhnlich mit Doktorgrad), zwei oder drei erfahrene Medizinalchemiker (examiniert, mit oder ohne Doktorgrad), ein oder zwei weniger erfahrene Examinierte sowie ein oder zwei Studenten im praktischen Jahr. Alle mit Ausnahme des Gruppenleiters sind mit Syntheseaufgaben befasst; alle außer den Studenten tragen gemäß ihrem Abschluss und ihrer Erfahrung zum Programm bei.
- [20] S. M. Free, J. W. Wilson, *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 395–399.
- [21] K. McClure, M. Hack, L. Huang, C. Sehon, M. Morton, L. Li, T. D. Barrett, N. Shankley, J. G. Breitenbacher, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 72–76.
- [22] W. Zhai, N. Flynn, D. A. Longhi, J. A. Tino, B. J. Murphy, D. Slusarchyk, D. A. Gordon, A. Pendri, S. Shi, R. Stoffel, B. Ma, M. J. Sofia, S. W. Gerritz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5083–5086.
- [23] Historisch betrachtet wurde aufgrund von Schwierigkeiten bei der Reinigung die Mehrzahl der Reaktionen im Maßstab von weniger als 10 g durchgeführt. Als Folge davon kann die Verfügbarkeit von Zwischenstufen limitiert gewesen sein. Die Verfügbarkeit von Intermediaten ist heute jedoch (abgesehen von Kostenerwägungen oder einer begrenzten kommerziellen Verfügbarkeit von Ausgangsmaterialien) aus zwei Gründen ein weniger bedeutender Punkt: Erstens gibt es mittlerweile eine Reihe von Herstellern, die eine kostengünstige Synthese maßgeschneiderter Intermediate anbieten, und zweitens sind heute Aufreinigungssysteme mit einem problemlosen Durchsatz von 50–100 g Rohsubstanz leicht verfügbar.