

Modern Drug Synthesis

Die Entdeckung und Entwicklung eines neuen Arzneimittels ist ein sehr langwieriger Prozess, dessen Kosten exponentiell mit seinem Fortschreiten anwachsen. Erst vor kurzem wurde geschätzt, dass diese Gesamtkosten von bisher 800 Millionen US-Dollar auf heute 2 Milliarden US-Dollar angewachsen sind. Der Entwicklungsprozess ist zudem sehr risikobehaftet, denn in den klinischen Phasen II und III treten zunehmend Fehlschläge hinsichtlich der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneistoffs auf. Der Weg bis zur Zulassung eines Arzneistoffs ist schwierig, und in jedem Abschnitt werden hohe Anforderungen an die beteiligten Chemiker gestellt. Ihre Rolle in der Wirkstoffentwicklung hat in den letzten 10 Jahren noch an Bedeutung zugenommen, da viele Fähigkeiten notwendig sind, die über ein profundes Wissen in organischer Chemie hinausgehen. Um Leitstrukturen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit die Marktreife erlangen werden, erkennen zu können, müssen die Chemiker über entsprechende Kenntnisse in Biologie, Pharmakologie und Toxikologie verfügen.

Das vorliegende Buch veranschaulicht ausgezeichnet die Rolle der Chemiker in der medizinischen Chemie und die Notwendigkeit ihrer Zusatzqualifikationen in den oben genannten Disziplinen. Das Buch beinhaltet 21 gelungene Beiträge von Experten aus F&E-Abteilungen der Industrie und an Hochschulen. Alle beschriebenen Wirkstoffe wurden erst nach 2000 eingeführt. Der aktuellste Beitrag beschäftigt sich mit dem im September 2010 in Europa zugelassenen Arzneimittel Vernakalant, das in der Behandlung von Vorhofflimmern verwendet wird. Heiße Themen aus der Medizinischen Chemie wie die Entwicklung von Kinase-Inhibitoren für die Behandlung von Krebs oder die Suche nach Dipeptidylpeptidase 4-Inhibitoren für die Therapie von Typ-2-Diabetes werden diskutiert. Daneben bieten Übersichtsartikel über moderne Arzneistoffe oder Therapeutika der zweiten Generation einen umfassenden Überblick über die Wirkstofffindung. Sollten die Herausgeber allerdings eine vierte Ausgabe des Buchs planen, würde ich es begrüßen, wenn die Bedeutung von Naturstoffen als eine Quelle von Wirkstoffen deutlicher hervorgehoben wird: Aktuelle Beispiele, wie die kürzlich eingeführten Medikamente Halaven und Yondelis, sind vorhanden.

Verglichen mit *Contemporary Drug Synthesis* und *The Art of Drug Synthesis*, früheren Monographien der Herausgeber, ist dieses Buch besser organisiert. Es ist in fünf Abschnitte gegliedert: Infektionskrankheiten (ausschließlich HIV/Aids), Krebs, Erkrankungen des kardiovaskulären Sys-

tems und des Stoffwechsels, Erkrankungen des zentralen Nervensystems und andere Krankheiten.

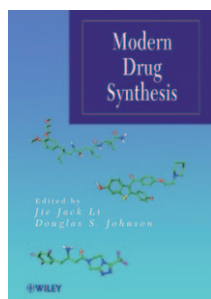
Bis auf ein oder zwei Kapitel sind alle gleich strukturiert. Zuerst erhält der Leser einige allgemeine Informationen über die betreffende Krankheit, die für eine Therapie relevanten biologischen Angriffspunkte und die auf dem Markt befindlichen Wirkstoffe. Im Folgenden werden wichtige Themen wie der Wirkmechanismus des beschriebenen Wirkstoffs, die zu einer Leitstruktur führende Optimierung durch SAR-Studien, sowie die Absorption, Verteilung, der Metabolismus und die Ausscheidung des Arzneimittels behandelt. Die Darstellung des Wirkmechanismus wäre informativer, wenn man Abbildungen, z.B. Schemata, verwendet hätte. Außerdem könnten Fachbegriffe, die nicht jedem Organiker bekannt sein dürften, kurz erklärt werden. Letzteres gilt auch für die Abschnitte, in denen über die in den klinischen Phasen II und III geprüfte Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Sicherheit diskutiert wird. Die Beschreibung der Synthese erfolgt im letzten Teil der Kapitel. Die experimentellen Verfahren werden sehr detailliert erläutert, wobei auch Fragen der Sicherheit, aufgetretene Probleme und entsprechende Lösungen erörtert werden. Diese Abschnitte sind vollgepackt mit wertvollen Informationen für Chemiker. Der Leser erkennt zudem, dass die katalytische asymmetrische Synthese in der Wirkstoffherstellung eine bedeutende Rolle spielt. Außerdem wird in vielen Fällen gezeigt, wie ausgehend von der Entdeckung oder einer Synthese der ersten Generation nach Erörterung von Vor- und Nachteilen der endgültige Produktionsprozess entwickelt wurde. Der schwierige Weg von der Synthese im Forschungslabor zur Herstellung im Betrieb wird klar aufgezeigt. Ein aktuelles Verzeichnis mit Literatur und Forschungsarbeiten bis 2009 schließt jedes Kapitel ab.

Modern Drug Synthesis ist eindeutig eine verbesserte Version der bisher von diesen Herausgebern publizierten Monographien. Dieses Buch gibt einen zeitgemäßen Überblick über die medizinische Chemie, und es versetzt Dozenten in die Lage, in ihren Vorlesungen alle Stadien der Entwicklung eines Wirkstoffs bis zur Einführung anhand von aktuellen Beispielen zu veranschaulichen. Aufgrund der ausgezeichneten analytischen Darstellung der Entwicklung der Wirkstoffsynthesen ist dieses Buch nicht nur für Studierende sondern auch für Forscher, die sich an Hochschulen und in der Industrie mit Arzneistoffen und Prozesschemie beschäftigen, sehr wertvoll.

Philippe Dauban

Institut de Chimie des Substances Naturelles
CNRS, Gif-sur-Yvette (Frankreich)

DOI: 10.1002/ange.201101165



Modern Drug Synthesis
Herausgegeben von Jie Jack Li und Douglas S. Johnson.
John Wiley & Sons, Hoboken
2010. 356 S., geb.,
95.90 €, ISBN 978-
0470525838