

Leitstruktur-orientierte Synthese: eine Alternative für die Synthesechemie**

Alan Nadin, Channa Hattotuwigama und Ian Churcher*

Lipophilie · Medizinische Chemie · Molekulare
Diversität · Synthesemethoden · Wirkstoff-Forschung

Zur Herstellung von niedermolekularen Verbindungen für Wirkstoff-Forschungsprogramme bleibt die pharmazeutische Industrie ausschließlich auf Methoden der Synthesechemie angewiesen. Die Bedeutung der physikochemischen Eigenschaften dieser Verbindungen für die Ermittlung ihres Erfolgs in der Wirkstoffentwicklung ist inzwischen gut bekannt, aber die hier vorgestellten Daten lassen darauf schließen, dass viele Synthesemethoden ungewollt prädisponiert sind, Verbindungen mit schlechteren wirkstoffähnlichen Eigenschaften zu bilden. Diese Tendenz kann Auswirkungen auf die ersten Phasen der Treffer- und Leitstruktursuche in der Wirkstoff-Forschung haben, wenn eine größere Zahl von Verbindungen durch Array-Verfahren hergestellt wird. Wir beschreiben hier erstmals das Konzept der Leitstruktur-orientierten Synthese und die Möglichkeit, durch ihre Anwendung das Spektrum und die Qualität von Verbindungen für die Entwicklung neuer Medikamente zu erhöhen.

bestimmen (z. B. Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Metabolismus, schnelle Markteinführung), hängt entscheidend von den Synthesemethoden zur schnellen und zuverlässigen Herstellung der richtigen Verbindungen ab. In Abbildung 1 sind der Bei-

1. Einleitung

Die Entwicklung der Synthesemethodik in den letzten Jahren hat die Herstellung von Verbindungen, die früher als unüberwindliche Aufgabe betrachtet wurden, erheblich erleichtert. Die Wirkstoff-Forschung in der Industrie, wo sehr viele Verbindungen hergestellt und als potenzielle neue Arzneimittel geprüft werden, gehört zu den wichtigsten Nutzern dieses vergrößerten Instrumentariums. Die Entwicklung eines zur effizienten Behandlung von Patienten geeigneten Wirkstoffs bleibt eine gewaltige und gut dokumentierte^[1,2] Aufgabe. Unsere Fähigkeit zur Lösung von Problemen, die den Erfolg oder Misserfolg eines Wirkstoffs

trag der organischen Synthese und die gewünschten Eigenschaften^[3,4] von Verbindungen in wichtigen Phasen der Wirkstoffentwicklung schematisch gezeigt. Erste chemische Ausgangspunkte (als „Treffer“ oder „Leitsubstanzen“ bezeichnet) werden oft beim Durchsuchen von Verbindungen aus Substanzbibliotheken aufgefunden, die im Allgemeinen mit robusten chemischen Methoden hergestellt werden. Sobald erste Treffer identifiziert werden, richtet sich die „Leitstrukturoptimierung“ darauf, ihr wirkstoffartiges Profil zu verbessern, indem zahlreiche geplante Analoga mit einer Reihe von Reaktionen synthetisiert werden. Da Medikamente den Patienten schnell erreichen sollen, ist die zur Erweiterung des Substratspektrums oder Optimierung der Reaktion verfügbare Zeit normalerweise begrenzt, und robuste, vorhersehbare Reaktionen werden zwangsläufig am meisten genutzt. Bei der Suche nach einem Wirkstoffkandidaten für klinische Tests werden normalerweise hunderte oder sogar tausende von Verbindungen synthetisiert. Die endgültige Wahl einer Verbindung ist entscheidend, denn sie kann im Entwicklungsprozess nicht ohne großen zusätzlichen Aufwand geändert werden. Nachdem ein Wirkstoffkandidat für die klinische Entwicklung identifiziert wurde, werden groß- und verfahrenstechnisch oft äußerst elegante und effiziente Synthesen entwickelt, die die Endverbindung im Multikilogramm-Maßstab liefern.

[*] Dr. A. Nadin, Dr. C. Hattotuwigama, Dr. I. Churcher
GlaxoSmithKline Medicines Research Centre
Gunnels Wood Road, Stevenage, SG1 2NY (Großbritannien)
E-Mail: ian.2.churcher@gsk.com

[**] Wir danken den Professoren Adam Nelson (Leeds), Tim Gallagher (Bristol), Tim Donohoe (Oxford), Rob Stockman (Nottingham), Steve Caddick (UCL), Hon-Wai Lam (Edinburgh) und Matt Gaunt (Cambridge) für hilfreiche Diskussionen sowie Stephen Pickett, Chris Luscombe, Simon MacDonald, Darren Green, Andrew Brewster und Mythily Vimal (alle GSK) für ihre Beiträge.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201105840> zu finden.



Abbildung 1. Die Aufgabe der organischen Synthese in der Wirkstoff-Forschung. Mw = Molekülmasse in Da; LogP = Log(Verteilungskoeffizient in Wasser/*n*-Octanol).

Viele Untersuchungen^[3,4] belegen inzwischen den signifikanten Einfluss der physikochemischen Eigenschaften von Wirkstoffverbindungen auf die Wahrscheinlichkeit ihrer erfolgreichen Entwicklung. *Um den größtmöglichen Nutzen zu erzielen, sollten sich die Synthesemethoden besonders zur Herstellung von Verbindungen mit diesen Eigenschaften eignen – aber können die heutigen Methoden das leisten?*

2. Eigenschaften von erfolgreichen Treffern und Wirkstoffen

Der Zusammenhang zwischen physikochemischen Deskriptoren und wirkstoffartigen Eigenschaften wurde vor einiger Zeit erkannt,^[5,6] wobei beispielsweise die Lipinski-Beschreibung, dass oral applizierte Wirkstoffmoleküle normalerweise Mw < 500 und LogP < 5 (sowie Einschränkungen bei wasserstoffbrückenbildenden Gruppen) haben, oft mnemonisch zur Beschreibung des wirkstoffähnlichen Bereichs für niedermolekulare Substanzen dient (es wird häufig übersehen, dass die Lipinski-Regeln nur Richtlinien zur Minimierung von Absorptionsproblemen sind). Neuere Untersuchungen haben jedoch ergeben,^[7-9] dass Verbindungen, die nahe der Lipinski-Grenzen liegen, tatsächlich eine geringere Erfolgswahrscheinlichkeit in der Entwicklung haben und solche mit signifikant niedrigeren Mw- und LogP-Werten bei erfolgreichen Medikamenten bevorzugt sind. Diese Beob-

achtungen haben zu mehreren überarbeiteten Richtlinien geführt, die beispielsweise nahe legen, dass Verbindungen mit LogP < 3 und einer polaren Oberfläche^[10] > 75 Å² in präklinischen Tests höhere Sicherheit aufweisen^[9] oder Verbindungen mit Mw < 400 und LogP < 4 in einer Reihe von Assays zu wirkstoffähnlichen Eigenschaften erfolgreicher zu sein scheinen.^[7] Darüber hinaus wurden Risiken im Zusammenhang mit zu stark lipophilen Verbindungen sowie eine eindeutige Korrelation zwischen Lipophilie und der Zahl unerwünschter biologischer Wirkungen beobachtet.^[3]

Auch wenn die Erfolgschance bei der Entwicklung eines Wirkstoffs von vielen Eigenschaften der Verbindung abhängen kann, ist der vermutlich wichtigste Faktor der nachteilige Einfluss zu starker Hydrophobie/Lipophilie (d.h. hoher LogP).^[3,11-13] Anders als die Molekülmasse lässt sich diese Größe aber nicht einfach durch Untersuchung bestimmen oder ohne spezielle Programme berechnen (es gibt mehrere kostenlose, allgemein zugängliche Programme zur Berechnung von LogP).^[14] Formal ist LogP der Logarithmus des Konzentrationsverhältnisses eines gelösten Stoffs zwischen nicht mischbaren Phasen, häufig Wasser und Octanol. Etwas einfacher ist die Betrachtung von LogP als die relative Leichtigkeit, mit der sich eine Verbindung in einem organischen Solvens im Vergleich zu Wasser löst, wobei höhere Werte weniger polaren, lipophileren Verbindungen entsprechen. Das hydrophobe Verhalten kann zu schlechter Wasserlöslichkeit führen,^[15-17] begünstigt aber auch die Bindung der Wirkstoffmoleküle an ihre Zielproteine (d.h. an eine relativ zur Gesamtlösung hydrophobere Umgebung) und/oder die unpolare Umgebung von Zellmembranen, wo oft viele biologische Angriffsorte liegen, die toxische Wirkungen vermitteln können. Die Strategie, die Lipophilie zu erhöhen und dadurch eine bessere Wirkstoffbindung am Angriffsort zu erreichen, wird daher oft verwendet, um die offenkundige Wirksamkeit einer Verbindung zu steigern, erhöht aber fast sicher auch die Wahrscheinlichkeit einer Bindung an andere, nicht erwünschte Zielorte. Diese wahllose Bindung kann zu unerwünschten biologischen Wirkungen wie Toxizität und Nebenwirkungen führen und zu der hohen Ausfallsquote dieser Verbindungsarten beitragen. Zu stark lipophile Verbindungen bilden zwar ein häufigeres Problem und führen zu erhöhtem Risiko, aber hoch polare Moleküle (z.B. LogP negativ) können ebenfalls Schwierigkeiten mit sich bringen, da diese Substanzen Zellmembranen möglicherweise nur schwer überwinden können, wenn nicht spezielle Transportmechanismen wirken.^[18-20] Man nimmt aber an, dass einige Angriffsorte, beispielsweise für antibakterielle Wirkstoffe, polarere Verbindungen für eine effiziente Wirkung erfordern.

Die Steuerung der Lipophilie von Wirksubstanzen ist daher von zentraler Bedeutung in der Wirkstoffentwicklung, und heute geht man davon aus, dass LogP-Werte im Bereich 1–3 die beste Eigenschaftsverteilung für die meisten oral verabreichten Wirkstoffe ergeben.

Zur Herstellung von Wirkstoffverbindungen in den historisch risikoärmeren Eigenschaftsbereichen (d.h. LogP ≈ 1–3 und Molekülmasse < 400) müssen die Eigenschaften der chemischen Startpunkte (Treffer oder Leitsubstanzen), die diese Wirkstoffkandidaten liefern, bestimmt werden. Leider ist es äußerst selten, dass eine Verbindung, die sich bei einer

biologischen Prüfung als erster Treffer erwiesen hat, auch ein geeigneter Kandidat für den endgültigen Wirkstoff ist; im Allgemeinen erfordert die Optimierung der Leitsubstanz beträchtlichen Aufwand. Ziel dieses Prozesses ist die Verbesserung vieler Eigenschaften des potenziellen Wirkstoffs, darunter 1) die Wirksamkeit am Angriffsort, 2) die Selektivität gegenüber unerwünschten biologischen Wirkungen und Toxizitäten und 3) der Metabolismus und die pharmakokinetischen Eigenschaften. Frühere Erfahrungen haben gezeigt, dass dieser Optimierungsprozess normalerweise mit einer Zunahme der Molekülmasse und der Lipophilie der Leitsubstanz einhergeht,^[21–23] da Medizinalchemiker zum Erreichen der oben genannten Ziele das Molekül bei der Suche nach weiteren molekularen Wechselwirkungen komplizierter und größer machen. Um diese Flexibilität und Vermehrung von Eigenschaften während des Optimierungsprozesses zu ermöglichen und schließlich dennoch einen Wirkstoff mit bevorzugten Eigenschaften zu erhalten, kann ein so genannter „leitstrukturähnlicher“ physikalisch-chemischer Bereich definiert werden,^[21,24] der in Abbildung 2 schematisch gezeigt

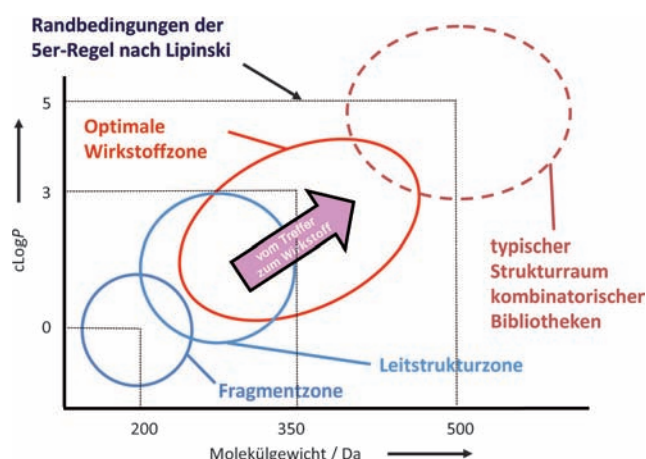


Abbildung 2. Aus früheren Analysen lässt sich der optimale wirkstoffartige Bereich für oral verabreichte Substanzen allgemein definieren (mittleres rotes Oval). Da im Verlauf der Optimierung die Tendenz besteht, die Komplexität und Lipophilie zu erhöhen (Pfeil), sollten die chemischen Startpunkte in leitstruktur- oder fragmentähnlichen Bereichen des Eigenschaftsraums liegen.

ist. Leitstrukturähnliche Verbindungen haben im Allgemeinen gut regulierte Eigenschaften, d.h. Log*P*-Werte zwischen –1 und +3 und Molekülmassen im Bereich 200 bis 350 Da (14 bis 26 Nichtwasserstoffatome). Nicht oral applizierte Wirkstoffe können zwar in manchen Fällen eine größere Bandbreite physikalischer Eigenschaften tolerieren, dennoch sind leitstrukturähnliche Verbindungen die besten Startpunkte, die maximale Flexibilität bei der Optimierung ermöglichen. Bemerkenswerterweise lieferten viele der ersten kombinatorischen Substanzbibliotheken größere Verbindungen, deren Leitstrukturoptimierung in den optimalen wirkstoffartigen Bereich eine entgegengesetzte Richtung als üblich erforderte.

Es gibt natürlich viele bewährte Wirkstoffe mit Eigenschaften außerhalb des oben genannten Bereichs, aber die

Pharmakologie dieser Substanzen beruht im Allgemeinen auf bestimmten Transportmechanismen oder sie haben spezielle biologische Wirkungen zur Bewältigung anderer Aufgaben. Die Nutzung von Verbindungen außerhalb des wirkstoffähnlichen Bereichs ist häufig ein riskanter Nischenansatz, kann aber dennoch erfolgreich sein, wenn die zugrunde liegende Pharmakologie und der Wirkmechanismus gut untersucht sind.

2.1. Größe und Komplexität

Die Suche nach Treffern unter den kleineren, weniger komplizierten Verbindungen hat auch den Vorteil, dass sich der chemische Bereich mit diesen Molekülen effizienter prüfen lässt^[22,25,26] und die Wahrscheinlichkeit größer ist, an eine bestimmte Wirkstoff-Bindungsstelle zu passen (auch wenn die Bindungskonstante wahrscheinlich schwächer ist). Schätzungen zufolge steigt mit jedem weiteren schweren Atom in einem organischen Molekül die Zahl biologisch relevanter möglicher Strukturen um einen Faktor von ungefähr 10,^[27–29] sodass die Zahl von Verbindungen mit $M_w \approx 400$ um etwa 10^7 größer als die von Verbindungen mit $M_w \approx 300$. Daher lässt sich durch das Screening von Verbindungsgruppen mit niedrigerer Molekülmasse ein im Verhältnis größerer Anteil des chemisch zugänglichen Raums prüfen, sodass die Wahrscheinlichkeit steigt, Trefferverbindungen zu finden. Die fragmentbasierte Wirkstoff-Forschung^[30,31] entwickelt dieses Konzept weiter, bei dem niedermolekulare Teilverbindungen mit einer Molekülmasse von normalerweise 100–250 Da durch strukturbasiertes Design und empfindliche biophysikalische Methoden identifiziert und optimiert werden. In Analogie zu der Lipinski-Fünferregel werden die Teilstrukturen oft mit einer modifizierten „Dreierregel“ beschrieben.^[32]

2.2. Molekülform

Neben der Molekülmasse und der Lipophilie ist die dreidimensionale Form und das Ausmaß des aromatischen Charakters des Moleküls ein letzter Parameter, der in der Wirkstoff-Forschung seit kurzem von zunehmender Bedeutung ist.^[33,34] Eine steigende Zahl aromatischer Ringe in einem Molekül wirkte sich eindeutig nachteilig auf die Wasserlöslichkeit aus,^[15,34] außerdem wurde beobachtet, dass im Verlauf der Weiterentwicklung von Wirksubstanzen vor allem die stärker aromatischen Verbindungen Probleme bereiten und schließlich ausfallen.^[33] Obwohl sich der Aromatizitätsgrad auch auf den Log*P* von Verbindungen auswirken kann, bleibt klar erkennbar, dass zu hohe Aromatizität historisch mit unerwünschten Ergebnissen und Eigenschaften zusammenhängt. Dies veranlasste uns, für leitstrukturähnliche Moleküle maximal drei aromatische Ringe vorzuschlagen und weniger sp^2 -hybridisierte Kohlenstoffatome als früher üblich anzustreben. Angesichts des Übergewichts von Methoden zur palladiumkatalysierten sp^2 - sp^2 -Kreuzkupplung, die die Synthese von Aryl-Aryl-Systemen zur Routine gemacht haben, muss man fragen, ob dies beispielhaft für eine

Synthesemethodik ist, die aufgrund ihres Erfolgs und ihrer Robustheit die Wirkstoff-Suche ungewollt negativ beeinflusst hat, indem sie die Herstellung von weniger wirkstoffartigen Verbindungen erleichtert hat.

2.3. Substrukturelle Aspekte

Ein weiterer Faktor, der entscheidende Bedeutung für die „Attraktivität“ einer Verbindung als chemischer Ausgangspunkt in der Wirkstoff-Forschung hat, ist das Vorhandensein oder Fehlen bestimmter funktioneller Gruppen oder Substrukturen, von denen bekannt ist, dass sie bei der Wirkstoffentwicklung zu Problemen führen. Viele funktionelle Gruppen sind offenbar wegen ihrer chemischen Stabilität unerwünscht (z.B. Säurechloride, die meisten Organometallderivate), aber durch die umfangreiche kollektive Erfahrung der Medizinalchemiker wurden auch sehr viele Gruppen identifiziert, die in der Wirkstoffentwicklung potenziell Probleme mit sich bringen, beispielsweise Toxizität, unerwünschte Wechselwirkungen mit biologischen Systemen oder allgemeine Instabilität. Zusammengefasst bedeuten diese Beobachtungen allgemein, dass *eine Verbindung als risikobehaftet betrachtet wird, wenn sie eine gewisse Form von Reaktivität aufweist*, die sich auf mehrere Arten äußern kann:

- 1) Fehlende chemische Stabilität – Die Verbindung zersetzt sich beim Lagern oder in Lösung, und ihre Integrität kann nicht garantiert werden. Dies erschwert die Interpretation biologischer Daten und führt zu signifikanten Problemen bei der Qualitätskontrolle für Produktion und klinisches Material. Auch die Stabilität in biologischen Systemen spielt oft eine Rolle, z.B. werden Ester in vivo häufig enzymatisch gespalten; das Problem der enzymatischen Instabilität kann jedoch oft im Verlauf der Leitstruktur-optimierung gelöst werden.
- 2) Elektrophilie – Elektrophile Verbindungen haben oft die Tendenz, zu hydrolysieren oder mit Bionucleophilen (z.B. DNA, Cystein-, Serin- oder Lysinresten in Proteinen) zu reagieren. Das führt zu einem Abbau des Wirkstoffs und irreversibler Modifizierung von Biomakromolekülen, wodurch unerwünschte Immunantworten und andere Probleme auftreten können. Einige bewährte Wirkstoffe wurden dafür entwickelt, irreversibel zu reagieren,^[35] aber nur ein kleiner Teil der Arbeiten in der Wirkstoff-Forschung gilt der Anwendung dieses Mechanismus.
- 3) Mögliche Redoxreaktionen – Wenn eine Verbindung den Oxidationszustand leicht ändern kann, besteht die Möglichkeit einer unerwünschten Beeinflussung mitochondrialer Kopplungssysteme. Zudem nutzen viele Bioassays Redoxsysteme, und in diesen Assays können redoxaktive niedermolekulare Verbindungen zu biologischen Störantworten führen.^[36]

Verbindungen mit Substrukturen, die auf eine oder mehrere der oben genannten Probleme hindeuten, sind als chemische Startpunkte in der Wirkstoffsuche weniger interessant, da sie ein reales oder theoretisches Risiko bergen, das neben all den anderen Schwierigkeiten berücksichtigt werden muss, die bei der Umwandlung einer Trefferverbindung in

einen Wirkstoff üblicherweise auftreten. Dieser zusätzlichen Hürde wegen werden solche Verbindungen von Medizinalchemikern normalerweise gemieden: Da die Zahl potenzieller chemischer Startpunkte für Wirkstoffe praktisch unbegrenzt ist, sollte keine Notwendigkeit bestehen, chemisch reaktive Verbindungen zu berücksichtigen.

Es wurden mehrere Versuche unternommen, Listen dieser Filter auf der Basis von Reaktivität zu erstellen: Eine wichtige, frei zugängliche Liste unerwünschter funktioneller Gruppen haben Shoichet, Simeonov et al. zusammengestellt;^[37] sie wird am NIH Chemical Genomics Center verwendet.^[38] Hajduk et al. haben mit NMR-Methoden eine Reihe reaktiver funktioneller Thiolgruppen identifiziert,^[39] und ein weiterer Satz von Chemotypen, die oft in Hochdurchsatz-Assays stören, wurde von Baell et al. bestimmt.^[40] Zum Aussondern von Verbindungen mit unerwünschten funktionellen Gruppen wird bei GSK ein umfangreicher Satz von > 300 Strukturfiltern genutzt, die als GSK-B-Filter bezeichnet werden. Diese Filter wurden über mehrere Jahre auf der Basis der gesammelten Erfahrungen zahlreicher Medizinalchemiker definiert und entwickelt. Obwohl diese Filter sehr detailliert sind, beruhen sie alle auf den drei oben genannten Begriffen unerwünschter Reaktivität. Die GSK-B-Filter entsprechen weitgehend dem NIH-Satz, einige der Filter, die wir zusätzlich zu den NIH-Sätzen verwenden, sind in den Hintergrundinformationen beschrieben (Tabelle S1). Die nachstehenden Analysen beruhen hauptsächlich auf den GSK-B-Filtern für funktionelle Gruppen (ausgewählte Resultate aus der Anwendung des NIH-Satzes sind beschrieben).

2.4. Leitstrukturähnlichkeit

Durch Zusammenführen all dieser Konzepte lassen sich einige einfache Eigenschaften definieren, die den leitstrukturähnlichen Bereich allgemein beschreiben (Tabelle 1).

Richtlinie für Leitstrukturähnlichkeit	Bevorzugte Werte
Lipophilie	$-1 \leq \text{cLogP} \leq 3$
Molekülgröße	$14 \leq \text{schwere Atome} \leq 26$ (Mw = 200–350 Da)
Filter für unerwünschte Substrukturen	<ul style="list-style-type: none"> • entfernen Verbindungen mit chemisch reaktiven, elektrophilen oder redoxaktiven Gruppen. • begünstigen Verbindungen mit geringerem Grad an Aromatizität und/oder mehr dreidimensionaler Molekülform.

Diese Kriterien definieren Verbindungen, die optimale chemische Startpunkte für eine Vielzahl von Wirkstoff-Forschungsprogrammen bilden, doch auch Verbindungen mit Eigenschaften außerhalb dieser Bereiche sind bei der Wirkstoffsuche von großem Wert. So erfordern Wechselwirkungen mit speziellen biologischen Angriffsorten (z.B. Protein-Protein-Wechselwirkungen) manchmal Verbindungen mit bestimmten, nicht leitstruktur- oder wirkstoffähnlichen Eigen-

schaften. Dennoch hat die Erfahrung bei GSK bei der Suche nach Treffern gegen neue biologische Zielorte gezeigt, dass leitstrukturähnliche Verbindungen allgemein eine ergiebige Quelle für optimierbare Substanzen sind.

Mit dem Aufstellen dieser Richtlinien für den leitstrukturähnlichen Bereich besteht auch die Gefahr, mit bestimmten Eigenschaftsbereichen den Nutzen festzulegen, dennoch behaupten wir, dass die vorgeschlagenen Richtlinien eine hilfreiche Beschreibung des leitstrukturähnlichen Bereichs bieten. *Für Verbindungen mit Eigenschaften, die deutlich außerhalb des leitstrukturähnlichen Bereichs liegen, ist die Wahrscheinlichkeit sehr viel geringer, dass sie als chemische Startpunkte für ein breites Spektrum von Optimierungen in der Wirkstoff-Forschung großen Wert haben.*

Angesichts der entscheidenden Aufgabe der Synthesechemie bei der Herstellung von chemischen Startpunkten für die Wirkstoffsuche wollten wir die Eignung heutiger und neu aufkommender Synthesemethoden beurteilen, die für Arbeiten in der Wirkstoff-Forschung optimalen leitstrukturähnlichen Verbindungen zu liefern.

3. Analyse kommerziell erhältlicher Verbindungskollektionen

Viele Arbeitsgruppen in der medizinischen Chemie an Hochschulen und in der Industrie nutzen als verbreitete Quelle neuer chemischer Startpunkte für Wirkstoff-Forschungsprogramme die riesige Auswahl an niedermolekularen Verbindungen, die kommerzielle Händler in Mengen anbieten, die sich für das biologische Screening eignen. Etwa 4.9 Millionen Einzelverbindungen von diesen Anbietern (Tabelle S2 in den Hintergrundinformationen) wurden auf ihre Leitstrukturähnlichkeit untersucht. Unsere Analyse (Abbildung 3) ergab, dass nur ein sehr kleiner Teil (2.6 %) dieser käuflichen Verbindungen innerhalb des oben definierten leitstrukturähnlichen Bereichs liegt und die Mehrzahl der Verbindungen durch einen oder mehrere Filter um Molekulargewicht, Lipophilie oder unerwünschte Substrukturen fällt. Dies lässt darauf schließen, dass kommerzielle Substanzbibliotheken zwar potenziell eher wirkstoffartig, aber nicht generell leitstrukturähnlich sind. Eine ähnliche Untersuchung von Shivanyuk et al.^[41] an 7.9 Millionen kommerziell erhältlichen Verbindungen ergab 16 % leitstrukturähnliche Substanzen – der höhere Anteil beruht auf der großzügigeren physikochemischen Definition des leitstrukturähnlichen Bereichs und einem weniger strengen Satz von Filtern für funktionelle Gruppen.

Damit Tausende von Verbindungen in Mengen von mehreren Milligramm kostengünstig hergestellt und geliefert werden können, verlassen sich die Anbieter bei der Synthese der Substanzen sehr stark auf robuste, zuverlässige Methoden. Wir wollten die Spanne bestehender und neu aufkommender Methoden, auf die sich die Verkäufer von Verbindungen und alle Praktiker in der medizinischen Chemie stützen, durch eine Analyse repräsentativer Bereiche der heutigen Literatur untersuchen und so bevorzugte Methoden identifizieren, die eine Besetzung des leitstrukturähnlichen Raums erleichtern können.

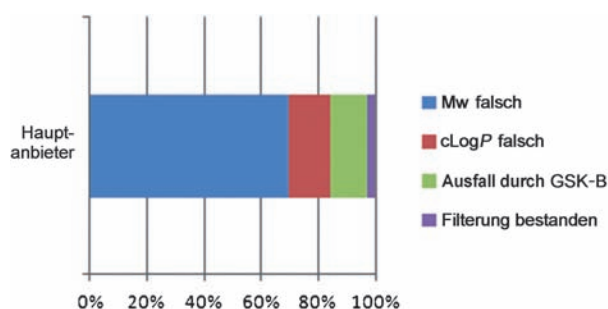


Abbildung 3. Analyse der Leitstrukturähnlichkeit von kommerziell erhältlichen Verbindungen ausgewählter Anbieter ($n \approx 4.9$ Millionen Verbindungen) nach den GSK-Richtlinien für Leitstrukturähnlichkeit. Die Länge jedes farbigen Streifens gibt die Wirkung der schrittweisen Anwendung verschiedener Filter wieder. Bei unabhängiger Anwendung entfernt jeder Filter 65–83 % der Verbindungen. Etwa 69.5 % der Verbindungen liegen wegen des Molekulargewichts außerhalb des leitstrukturähnlichen Bereichs (überwiegend $Mw \geq 360$; blau); bei etwa der Hälfte der übrigen Verbindungen ist $\text{Log}P$ ungeeignet (überwiegend $\text{Log}P > 3$, roter Balken), und von den übrigen Verbindungen enthielten die meisten unerwünschte funktionelle Gruppen (fallen durch die GSK-B-Filter; grüner Streifen); damit verblieben 2.6 % der Verbindungen (ca. 125 000) (violetter Streifen), die alle Filter passierten. Siehe auch Tabellen S3a,b in den Hintergrundinformationen.

4. Analyse von Synthesemethoden

Wir wollten abschätzen, in welchem Umfang die Anwendung der modernen Synthesechemie den leitstrukturähnlichen Bereich zugänglich macht, und führten drei Literaturrecherchen (Abbildung 4) über verschiedene Untergruppen der 2009 publizierten Literatur zur chemischen Synthese durch. In der ersten Recherche analysierten wir alle im Jahr 2009 im *Journal of Organic Chemistry* (Ausgaben 1–24) beschriebenen Reaktionsprodukte. Ca. 32 700 Verbindungen aus etwa 1495 Veröffentlichungen waren in CAPlus

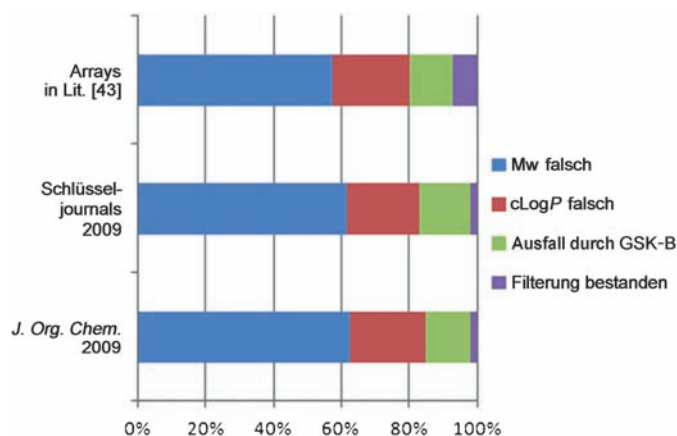


Abbildung 4. Analyse der Leitstrukturähnlichkeit in der Literatur zur organisch-chemischen Synthese aus dem Jahr 2009. Gezeigt ist die Wirkung der schrittweisen Anwendung von Filtern zur Leitstrukturähnlichkeit (Filter wie in Abbildung 3) auf Reihen von Verbindungen aus drei Datenquellen (zu Einzelheiten siehe Text). In allen Fällen war nur ein kleiner Anteil (2–7 %) der beschriebenen Verbindungen leitstrukturähnlich. Siehe auch Tabelle S4 der Hintergrundinformationen.

sowohl die erfolgreichen Reaktionen zu den gewünschten Produkten als auch die erfolglosen Umsetzungen bekannt waren. Arrays werden normalerweise so geplant, dass ihre Produkte ein breites Spektrum von Strukturmerkmalen und Eigenschaften aufweisen, aber wenn die Erfolgsquote des Arrays deutlich unter 100 % liegt (was häufig vorkommt), kann die Bandbreite des Log P /Mw-Profiles im fertigen Array signifikant von der des ursprünglich geplanten Arrays abweichen.

Für die 25 untersuchten Arrays wurden viele der in der medizinischen Chemie^[53] und in Arrays^[54] besonders häufig verwendeten robusten Reaktionen eingesetzt, darunter reduktive Aminierungen, Acylierungen, Pd-vermittelte Kreuzkupplungen und S_NAr-Reaktionen. Die mittlere Größe der geplanten Arrays betrug etwa 160 Verbindungen (Spannbreite 20–426), wovon durchschnittlich 53 % der Produkte in reiner Form isoliert werden konnten. Die Analyse der Log P - und Molekülmassenprofile von fertigen und geplanten Arrays (Tabelle S6 in den Hintergrundinformationen) ergab keine signifikante Abweichung der mittleren Molekülmasse bei erfolgreich hergestellten Produkte gegenüber der von geplanten Arrays. Signifikante Effekte traten hingegen bei Log P auf – exakt der Eigenschaft, die Medizinalchemiker heute so genau steuern möchten. Bei 23 von 25 Arrays waren mittlerer und medianer Log P der fertigen Verbindungen höher als bei den geplanten Arrays (Abbildung 6), wobei der Anstieg bei 13 von 25 Arrays statistisch signifikant war ($z < 0.05$, einseitiger z -Test; zu weiteren Daten siehe Tabelle S7 in den Hintergrundinformationen).

Diese klare Tendenz, wonach erfolgreiche Produkte mit höherem Log P in einem Array bevorzugt sind, bezeichnen wir als „Log P -Drift“. Das Ausmaß der mittleren Log P -Drift ist nicht groß (ca. 0.22 logarithmische Einheiten, zwischen 1.20 und 1.42), aber dauerhaft und ein empfindlicher Marker für das Ergebnis eines Arrays. Die maximale Log P -Drift hängt vom Prozentanteil des fertigen Arrays und dem Log P -Verteilungsprofil des geplanten Arrays ab. Bei einem Array, der einen großen Bereich von Log P -Werten abdeckt, kann die mittlere Drift eines partiell beendeten Arrays größer sein

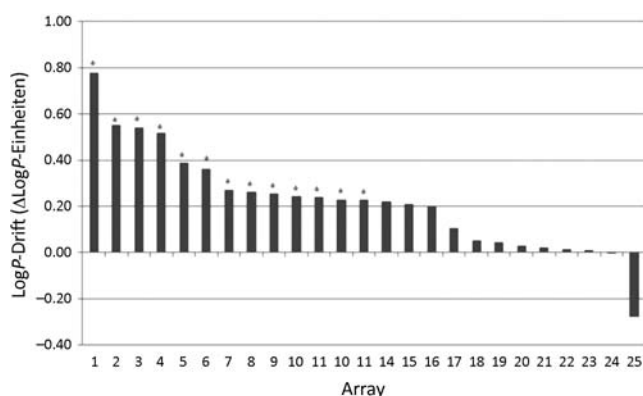


Abbildung 6. Mittlere Log P -Drift (Δ Log P -Einheiten) für einen Bereich von 25 Arrays. Die mittlere Log P -Drift ist die Differenz des mittleren Log P eines fertigen Arrays und des mittleren Log P des geplanten Arrays (* bezeichnet $z < 0.05$). Eine positive Log P -Drift besagt, dass der in einem Array tatsächlich synthetisierte Verbindungssatz durchschnittlich lipophiler war als die geplanten Verbindungen.

als bei einem Array, der einen kleineren Wertebereich abdeckt. Wir haben die Log P -Drift für jeden Array als Prozentsatz der maximalen theoretischen Drift auf der Basis der Anzahl erfolgreich synthetisierter Verbindungen berechnet (d. h., ein Wert von +100 % würde bedeuten, dass nur die am stärksten lipophilen Produkte isoliert wurden, –100 % würde hingegen erkennen lassen, dass nur die am wenigsten lipophilen Produkte erhalten wurden). Der Mittelwert dieser Beträge liegt bei etwa +33 % (oder +48 % für die Arrays mit $z < 0.05$, Tabelle S8 und Abbildung S1 in den Hintergrundinformationen); dies bedeutet im Profil eines Arrays eine beständige und aussagekräftige Verschiebung zum lipophileren Zustand im Vergleich zum geplanten Array. In anderen Worten: *Die polarerer Produkte in einem Array haben die Tendenz, in der Synthese häufiger systematisch auszufallen.*

Mit dieser Analyse sollen lediglich Tendenzen bei den Ergebnissen von Arrays sowie einige Widersprüche aufgezeigt werden, die weitere, genaue Schlussfolgerungen verhindern. So war der Validierungsumfang bei manchen Arrays vor der Produktion größer, und während der Herstellung waren manuelle Eingriffe zur Beendigung der Synthese von schwierigeren Verbindungen häufiger – beide Einwirkungen können eine inhärente Log P -Drift beeinflussen. Unter verschiedenen Bedingungen (Lösungsmittel, Reagentien usw.) durchgeführte Array-Reaktionen können gegenüber einer Log P -Drift unterschiedlich empfindlich sein, auch wenn der Datensatz bisher zu klein ist, um diese Beobachtungen zuverlässig nachzuweisen. Der Effekt ist in diesen Arrays zwar klar erkennbar, man aber kann nur vermuten, ob sich die gleichen Faktoren auch auswirken, wenn die relative Erfolgswahrscheinlichkeit von separaten Nicht-Array-Reaktionen bestimmt wird, die möglicherweise nachteilig für die Herstellung von Verbindungen mit bevorzugten leitstruktur- oder wirkstoffähnlichen Eigenschaften sind und ungewollt die Synthese von anderen, weniger interessanten Verbindungen begünstigten.

Anders gesagt ist die Log P -Drift eine Quantifizierung der Anhaltspunkte dafür, dass viele Methoden mit einer Reihe von funktionellen Gruppen in den Substraten relativ unvereinbar sind. Die Einführung funktioneller Gruppen erhöht normalerweise die Polarität, woraus folgt, dass diese Unvereinbarkeit mit funktionellen Gruppen zu einer Intoleranz von Polarität und selektiver Bildung weniger polarer Verbindungen führt. Es gibt eine Reihe möglicher Ursachen für die Log P -Drift, z. B. Unlöslichkeit, schlechte Extraktion in organische Solventien, Koordinierung an Metallkatalysatoren, Unverträglichkeit funktioneller Gruppen und Schwierigkeiten bei der chromatographischen Reinigung.

Unsere quantitative Bestimmung der Log P -Drift ist vielleicht eine Erklärung dafür, warum viele moderne Synthesemethoden in einem physikochemischen Bereich entwickelt wurden, der vom leitstrukturähnlichen Bereich weit entfernt ist, wobei aber die Tatsache unverändert bleibt, dass die Anwendung dieser Methoden auf die Synthese polarerer Verbindungen oft schwierig oder sogar unmöglich ist. Diese Lücke im Methodenarsenal legt nahe, dass Praktiker auf dem Gebiet neuer Synthesemethoden die große Chance haben, neue Methoden zu entwickeln und anzuwenden, die für die Wirkstoff-Forschung immense Bedeutung haben werden.

6. Leitstruktur-orientierte Synthese

In den letzten zwanzig Jahren haben Fortschritte bei den chemischen Methoden neue Wege aufgezeigt, sehr viele neue Verbindungen effizient herzustellen: Die ersten kombinatorisch hergestellten Substanzbibliotheken, deren Gesamtdiversität auf verschiedenen Endgruppen beruhte,^[55] liegen allerdings wegen der Größe und Lipophilie oft außerhalb des leitstrukturähnlichen Bereichs, weil durch Einfügen mehrerer Diversitätspunkte eine Vergrößerung der Bibliothek angestrebt wurde. Später gelang die Einführung von Diversität mit der zuerst von Schreiber et al. beschriebenen Diversitäts-orientierten Synthese (DOS)^[56], die durch geschickte Anwendung von Reaktionskaskaden mit wenigen Umwandlungen eine große Zahl von Molekülgerüsten lieferte. Viele der ersten DOS-Bibliotheken waren wieder sehr groß,^[57] um die gefragte hohe Diversifizierung zu ermöglichen, die in der chemischen Biologie und zur Entdeckung chemischer Sonden Anwendung findet. Es ist noch zu früh, um sagen zu können, ob diese DOS-Methoden klinisch bewährte Medikamente liefern können. DOS-Bibliotheken haben zwar oft geringe Leitstrukturähnlichkeit, gleichen dafür aber häufig mehr Naturstoffen, die selbst eine ergiebige Quelle für Arzneistoffe sind,^[58] von denen manche außerhalb des Bereichs der Lipinski-Fünferregel wirken können.

ES gibt demzufolge zwar Methoden zur effizienten Synthese diverser wirkstoffartiger Substanzen, aber wir können eine große Zahl interessanter Verbindungen mit kleinerer Molekülmasse nur begrenzt herstellen. Dies veranlasste uns, das Konzept der Leitstruktur-orientierten Synthese (LOS) in Betracht zu ziehen. Anders als die Zielstruktur-orientierte Synthese, die auf die Herstellung einer Verbindung ausgeichtet ist, die Diversitäts-orientierte Synthese, deren Ziel die Vielfalt von Molekülgerüsten vor allem im wirkstoffähnlichen Bereich ist, und die kombinatorische Synthese, mit der sehr viele Verbindungen synthetisiert werden, muss die Leitstruktur-orientierte Synthese in der Lage sein, Verbindungen mit *bestimmten Moleküleigenschaften* zu liefern, die bei der Suche nach und der Optimierung von Wirkstoffen von Nutzen sind. Wie oben beschrieben wurde, stehen bei Leitstruktur-orientierten Synthesen besonders die physikochemischen Merkmale und die Eigenschaften funktioneller Gruppen der Zielverbindungen im Vordergrund, aber auch die Syntheseeffizienz spielt zur kostengünstigen Nutzung eine Rolle.

Die Herausforderungen im Zusammenhang mit der Planung erfolgreicher LOS-Methoden sind erheblich, wie die geringe Zahl von Publikationen belegt, die für die Herstellung leitstrukturähnlicher Verbindungen ideal geeignet ist. Wichtige Faktoren, die bei der Entwicklung neuer LOS-Sequenzen berücksichtigt werden müssen, sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Die Toleranz polarer Substituenten ist der vielleicht wichtigste Faktor, wobei für viele existierende Array-Reaktionen in dieser Hinsicht Einschränkungen gelten (d.h. sie ergeben eine positive Log*P*-Drift), die eine bessere Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen zu einer Schlüsselaufgabe machen. Trotz dieser schwierigen Aufgabe arbeiten einige Gruppen derzeit intensiv an einer Lösung.^[59] Ungeschützte

Leitstruktur-orientierte Synthesen sollten:
ein breites Spektrum leitstrukturähnlicher chemischer Verbindungen liefern
effizient sein sowie billige Reagentien und Bedingungen nutzen, die eine breite Anwendung in Arrays ermöglichen
unempfindlich gegenüber einem zu starken Log <i>P</i> -Drift sein
zahlreiche polare funktionelle Gruppen tolerieren
Verbindungen ohne mehrere übrige elektrophile oder anderweitig reaktive Zentren liefern

polare funktionelle Gruppen sind wegen der Reaktivität, Unlöslichkeit in unpolaren Solventien oder Koordinierung an den Katalysator mit vielen Reagentien oft (aber nicht immer)^[60] kaum verträglich.

Das Ziel der Wirkstoffsuche ist die Identifizierung von Verbindungen, die mit biologischen Systemen effiziente Wechselwirkungen eingehen können, und diese sind häufig polar oder erfolgen über Wasserstoffbrücken. Die Basis dieser polaren Wechselwirkungen bilden oft funktionelle Gruppen wie schwach saure OH- und NH-Bindungen oder Akzeptoren von Lewis-Basen und Wasserstoffbrücken, das sind normalerweise die Arten von Gruppen, die auch mit chemischen Reagentien wechselwirken und so zu der schlechten Verträglichkeit unter den Reaktionsbedingungen führen. Leitstruktur-orientierte Synthesen haben den größten Nutzen, wenn sie neue Umwandlungen in Gegenwart von solchen biologisch relevanten funktionellen Gruppen wie Heterocyclen (z.B. Pyrazol, Imidazol, Pyridin, Pyridon), aciden NH-Gruppen (z.B. Amide, Sulfonamide), anderen Lewis-Basen (z.B. Nitrile, Sulfone) und Brønsted-Basen (z.B. Amine) vermitteln können. Interessante Leitstruktur-orientierte Synthesen könnten diese biologisch relevanten Substrukturen auch direkt aufbauen und so zu einem vielfältigen Satz von Produkten mit leitstrukturähnlichen Eigenschaften führen.

Die Fortschritte auf dem Gebiet von Reaktionen, die in polaren Solventien (z.B. Wasser) durchgeführt werden können, tragen vielleicht dazu bei, und erste unveröffentlichte Ergebnisse (I. Churcher) sprechen dafür, dass die Log*P*-Drift verringert oder sogar umgekehrt werden kann, wenn Reaktionen in überwiegend wässrigen Medien durchgeführt werden. Insbesondere bei polaren Reaktionsprodukten spielt auch die Isolierung und Reinigung der Produkte eine wichtige Rolle, die ebenfalls zur Log*P*-Drift beitragen kann. Die bei vielen gebräuchlichen Reinigungsverfahren – von der normalen und der Umkehrphasen-Chromatographie bis hin zu einfachen organisch/wässrigen Aufarbeitungsmethoden – häufig auftretenden Schwierigkeiten mit zu polaren oder wasserlöslichen Verbindungen können ihre effiziente Isolierung verhindern.

Zu berücksichtigen ist auch, dass potenziell chemisch reaktive Gruppen wie Alkine, Ester, Michael-Akzeptoren und Nitrogruppen, die benötigt wurden, um die Reaktivität bei einer wichtigen Bindungsbildung zu steigern, oft als „Restnarben“ im Molekül verbleiben. Zwar lassen sich diese reaktiven Gruppen oft wieder zur Einführung weiterer Funktionalität oder zur Diversifizierung nutzen, aber das Vorhandensein mehrerer dieser Gruppen kann umfangreiche Umwandlungen erfordern, um interessante Verbindungen

ohne unerwünschte Strukturmerkmale zu erhalten – ein Prozess, der die Attraktivität der Sequenzen mindert. Analog verbleiben Schutzgruppen (Acetale, Carbamate, Silylether) häufig in den Reaktionsprodukten, (allerdings ist ein Anstieg spurloser Verfahren festzustellen),^[61,62] die durch zusätzliche chemische Schritte entfernt werden müssen, wodurch die praktische Anwendung in einem Array-Format stark eingeschränkt sein kann. Leitstruktur-orientierte Synthesen, die nicht zu viele unerwünschte reaktive Zentren oder überflüssige Schutzgruppen hinterlassen, sind daher besonders nützlich.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Die medizinische Chemie stützt sich bei der Herstellung von Substanzbibliotheken potenzieller chemischer Startpunkte und bei der Modifizierung dieser Verbindungen auf der Suche nach Wirkstoffkandidaten sehr stark auf robuste Synthesemethoden, wobei aber die Gefahr besteht, dass viele bewährte Synthesemethoden für Verbindungen mit optimalen Eigenschaften nicht ideal geeignet sind. Es gibt Hinweise darauf, dass die heutige Array-Chemie auf der Basis vorhandener Synthesemethoden ungewollt die Tendenz hat, Produkte zu synthetisieren, die weniger wirkstoffartig sind, sodass diese Verbindungen überwiegen. Die derzeitigen Methoden wirken sich auf diese Tendenz nicht aus, aber nach den Richtlinien der Leitstruktur-orientierten Synthese lassen sich neue Methoden, die diese Aspekte berücksichtigen, identifizieren und umfassend nutzen.

Zwar wurden in den vergangenen Jahren die klinisch erfolgreicher Verbindungsarten in der Wirkstoff-Forschung besser definiert, aber vielleicht wurden diese Ergebnisse den für den Prozess der Wirkstoffentwicklung so wichtigen Partnern nicht effizient übermittelt, nämlich den Gruppen, die an neuen Synthesemethoden arbeiten. Eine Zunahme der Produktivität in der Wirkstoffentwicklung verlangt eine engere Zusammenarbeit zwischen Wissenschaftlern in der Synthesechemie und in der Wirkstoff-Forschung, damit aktuelle Aufgaben besser definiert und die besten Wege zu ihrer Lösung ermittelt werden können. Es wäre natürlich unangebracht vorzuschlagen, dass sich alle neuen Methoden auf die Synthese von Verbindungen mit unmittelbarem Interesse für die Wirkstoff-Forschung richten, aber die Anwendung neuer Methoden zur Herstellung bioaktiver Verbindungen, mit denen letztendlich die menschliche Gesundheit verbessert werden soll, bleibt eines der wichtigsten Einsatzgebiete der organischen Synthese in den Laboratorien von Hochschule und Industrie. In Anbetracht der zunehmenden Bedeutung des translationalen Charakters großer Teile der Grundlagenforschung kann die Wirkstoff-Forschung erheblich dazu beitragen, indem sie klar stellt, welche Art von Verbindungen die größte Bedeutung bei der Suche nach neuen Arzneistoffen haben.

Außer den besprochenen Eigenschaftsrichtlinien haben die Methoden den größtmöglichen Nutzen, die robust und reproduzierbar sind und über ein gutes Substratspektrum verfügen, sodass sie unter den zeitlich oft eingeschränkten Bedingungen in der Wirkstoff-Forschung zuverlässig einge-

setzt und/oder zur Herstellung hunderter oder tausender interessanter Verbindungen kommerzialisiert werden können. Weniger robuste und zuverlässige Methoden finden in der Wirkstoff-Forschung nur begrenzte Anwendung.

Die hier beschriebenen Konzepte der Leitstruktur-orientierten Synthese stellen erhebliche Herausforderungen dar. Die Entwicklung neuer LOS-Methoden ist nicht leicht, denn eine Methode zu finden, mit der sich sehr viele niedermolekulare polare Verbindungen herstellen lassen, ist wesentlich schwieriger als eine Methode für schwere, unpolare Moleküle zu entwickeln, doch diese Aufgabe ist bei der kollektiven Kreativität der heutigen Synthesechemiker gut aufgehoben. In Diskussionen mit einer Reihe von führenden Wissenschaftlern auf dem Gebiet neuer Methoden zeigte sich die Bereitschaft, die Herausforderungen der LOS zu erkennen und in Angriff zu nehmen, und eine Realisierung der Vorteile dieser Strategie kann allen nutzen.

Die Aufgabe ist nun, das Konzept der LOS zukunftsfähig und leistungstark zu machen: Viele Leser sind vielleicht skeptisch bezüglich der Einführung eines weiteren Konzepts in die organische Chemie, das ein scheinbar bekanntes Phänomen beschreibt. Wir glauben aber, dass der Nutzen und die Anwendung neuer Methoden im Zusammenhang mit den Konzepten der LOS deutlich zunehmen werden. Unternehmerisch denkende Chemiker in der organischen Synthese haben die Chance, von der LOS zu profitieren – in dem sicheren Wissen, dass die Verbindungen, die sie herstellen, breitere Anwendungsmöglichkeiten und wesentlich größeren Nutzen im Hinblick auf Fortschritte in der biomedizinischen Forschung an Hochschulen und in der Industrie haben. Sollten neue robuste LOS-Methoden entdeckt werden, müssen sie auf die Produktion zahlreicher Verbindungen für das Screening übertragen werden, was vielleicht zu innovativen Fördermodellen führt, an denen die Arbeitsgruppe, die die Methode initiiert hat, ebenso beteiligt ist wie kommerzielle Organisationen, die in der Lage sind, die Verfügbarkeit und den Nutzen der Verbindungen auszubauen.

Die Entwickler neuer Methoden, die unsere Überlegungen zur Leitstruktur-Ähnlichkeit von Verbindungen, die sie mit den neuen Methoden erhalten haben, diskutieren möchten, können uns gerne kontaktieren.

Die Produktivitätskrise in der Wirkstoff-Forschung ist gut dokumentiert, und es gab düstere Warnungen hinsichtlich der Existenz der Industrie, die dennoch zahlreiche promovierte und diplomierte Synthesechemiker beschäftigt. Um dauerhaft die Fähigkeit zu sichern, wichtige neue Wirkstoffe zu entwickeln und den Patienten zur Verfügung zu stellen, muss die Effizienz der Wirkstoffsuche verbessert werden, und wie wir hier gezeigt haben, kann die Synthesechemie dabei eine zentrale Rolle spielen. Durch ein besseres Bewusstsein und engere Zusammenarbeit hoffen wir, dass die ganze Fülle neuer Synthesemethoden dazu beitragen kann, Patienten mit den neuen Medikamenten zu versorgen, die sie benötigen.

Eingegangen am 18. August 2011

Online veröffentlicht am 3. Januar 2012

Übersetzt von Dr. Kathrin-Maria Roy, Langenfeld

- [1] J. P. Garnier, *Harv. Bus. Rev.* **2008**, 86, 68–70.
- [2] I. Kola, J. Landis, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, 3, 711–716.
- [3] P. D. Leeson, B. Springthorpe, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2007**, 6, 881–890.
- [4] P. D. Leeson, J. R. Empfield, *Annu. Rep. Med. Chem.* **2010**, 45, 393–407.
- [5] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, 23, 3–25.
- [6] M. S. Lajiness, M. Vieth, J. Erickson, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2004**, 7, 470–477.
- [7] M. P. Gleeson, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 817–834.
- [8] P. Gleeson, G. Bravi, S. Modi, D. Lowe, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 5906–5919.
- [9] 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, 4872–4875.
- [10] Die polare Oberfläche ist die Eigenschaft eines Moleküls, die sich aus der Summe der Beiträge von polaren Atomen (hauptsächlich Sauerstoff- und Stickstoff- sowie die daran gebundenen Wasserstoffatome) zur Polarität berechnet. Programme zur Berechnung der polaren Oberfläche sind frei zugänglich, z.B. <http://www.daylight.com/meetings/emug00/Ertl/tpsa.html>. Zusammenhänge zwischen polarer Oberfläche und der Fähigkeit von Verbindungen, biologische Schwellen zu überwinden, wurden empirisch nachgewiesen. So scheinen Moleküle Zellmembranen am wirksamsten zu durchqueren, wenn PSA < 140 Å² ist; in das Zentralnervensystem dringen hingegen Verbindungen mit PSA < 70–80 Å² normalerweise am wirksamsten ein. Siehe auch „Polar Surface Area“: P. Ertl in *Molecular Drug Properties* (Hrsg.: R. Mannhold), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 111–126.
- [11] M. J. Waring, *Expert Opin. Drug Discovery* **2010**, 5, 235–248.
- [12] M. J. Waring, C. Johnstone, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1759–1764.
- [13] M. J. Waring, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 2844–2851.
- [14] Es stehen mehrere kostenlose Berechnungsprogramme für LogP zur Verfügung, z.B. <http://www.acdlabs.com/resources/freeware/chemsketch/logp/>.
- [15] A. P. Hill, R. J. Young, *Drug Discovery Today* **2010**, 15, 648–655.
- [16] M. C. Wenlock, R. P. Austin, P. Barton, A. M. Davis, P. D. Leeson, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1250–1256.
- [17] J. R. Proudfoot, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1087–1090.
- [18] P. D. Dobson, D. B. Kell, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, 7, 205–220.
- [19] S. Oswald, M. Grube, W. Siegmund, H. K. Kroemer, *Xenobiotica* **2007**, 37, 1171–1195.
- [20] P. D. Dobson, K. Lanthaler, S. G. Oliver, D. B. Kell, *Curr. Top. Med. Chem.* **2009**, 9, 163–181.
- [21] S. J. Teague, A. M. Davis, P. D. Leeson, T. Oprea, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3962–3967; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3743–3748.
- [22] W. E. Sneader, *Drug Prototypes and Their Exploitation*, Wiley, New York, **1996**.
- [23] G. M. Keserü, G. M. Makara, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2009**, 8, 203–212.
- [24] M. M. Hann, T. I. Oprea, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, 8, 255–263.
- [25] M. M. Hann, A. R. Leach, J. N. Burrows, E. Griffen, *Compr. Med. Chem. II* **2006**, 4, 435–458.
- [26] M. M. Hann, A. R. Leach, G. Harper, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2001**, 41, 856–864.
- [27] J. L. Reymond, R. van Deursen, L. C. Blum, L. Ruddigkeit, *MedChemComm* **2010**, 1, 30–38.
- [28] K. T. Nguyen, L. C. Blum, R. van Deursen, J. L. Reymond, *ChemMedChem* **2009**, 4, 1803–1805.
- [29] L. C. Blum, J. L. Reymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8732–8733.
- [30] M. Congreve, C. W. Murray, R. Carr, D. C. Rees, *Annu. Rep. Med. Chem.* **2007**, 42, 431–448.
- [31] R. A. E. Carr, M. Congreve, C. W. Murray, D. C. Rees, *Drug Discovery Today* **2005**, 10, 987–992.
- [32] M. Congreve, R. Carr, C. Murray, H. Jhoti, *Drug Discovery Today* **2003**, 8, 876–877.
- [33] F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6752–6756.
- [34] T. J. Ritchie, S. J. F. MacDonald, *Drug Discovery Today* **2009**, 14, 1011–1020.
- [35] M. H. Potashman, M. E. Duggan, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 1231–1246.
- [36] L. A. Lor, J. Schneck, D. E. McNulty, E. Diaz, M. Brandt, S. H. Thrall, B. Schwartz, *J. Biomol. Screening* **2007**, 12, 881–890.
- [37] A. Jadhav, R. S. Ferreira, C. Klumpp, B. T. Mott, C. P. Austin, J. Inglese, C. J. Thomas, D. J. Maloney, B. K. Shoichet, A. Simeonov, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 37–51.
- [38] http://ncgc.nih.gov/projects/cruzain/Cruzain_qHTS_Supplemental_Table_Exclusion_Filters.xls.
- [39] J. R. Huth, R. Mendoza, E. T. Olejniczak, R. W. Johnson, D. A. Cothron, Y. Liu, C. G. Lerner, J. Chen, P. J. Hajduk, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 217–224.
- [40] J. B. Baell, G. A. Holloway, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2719–2740.
- [41] A. Chuprina, O. Lukin, R. Demoiseaux, A. Buzko, A. Shivanlyuk, *J. Chem. Inf. Model.* **2010**, 50, 470–479.
- [42] Scifinder ist von CAS über verschiedene Abonnements zugänglich bei <http://www.cas.org/products/scifinder/index.html>.
- [43] R. E. Dolle, B. Le Bourdonnec, K. Worm, G. A. Morales, C. J. Thomas, W. Zhang, *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 765–806.
- [44] J. F. Xu, X. Huang, *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 938–942.
- [45] J. Kočí, N. Pudelova, V. Krchnak, *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 397–402.
- [46] G. Dou, D. Shi, *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 1073–1077.
- [47] A. Shaabani, A. H. Rezayan, S. Keshipour, A. Sarvary, S. W. Ng, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3342–3345.
- [48] M. Adib, M. R. Kesheh, S. Ansari, H. R. Bijanzadeh, *Synlett* **2009**, 1575–1578.
- [49] N. Pudelová, V. Krchnák, *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 851–859.
- [50] C. R. B. Rhoden, D. G. Rivera, O. Kreye, A. K. Bauer, B. Westermann, L. A. Wessjohann, *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 1078–1082.
- [51] M. Baghbanzadeh, M. Molnar, M. Damm, C. Reidlinger, M. Dabiri, C. O. Kappe, *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 676–684.
- [52] J. Meng, P. P. Kung, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1667–1670.
- [53] S. D. Roughley, A. M. Jordan, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3451–3479.
- [54] T. W. J. Cooper, I. B. Campbell, S. J. F. MacDonald, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 8258–8267; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8082–8091.
- [55] W. H. B. Sauer, M. K. Schwarz, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, 43, 987–1003.
- [56] S. L. Schreiber, *Science* **2000**, 287, 1964–1969.
- [57] P. A. Clemons, N. E. Bodycombe, H. A. Carrinski, J. A. Wilson, A. F. Shamji, B. K. Wagner, A. N. Koehler, S. L. Schreiber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, 107, 18787–18792.
- [58] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 461–477.
- [59] P. Tosatti, J. Horn, A. J. Campbell, D. House, A. Nelson, S. P. Marsden, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3153–3157.
- [60] I. S. Young, P. S. Baran, *Nat. Chem.* **2009**, 1, 193–205.
- [61] M. S. Wiehn, N. Jung, S. Braese, *Power Funct. Resins Org. Synth.* **2008**, 437–465.
- [62] W. M. Dai, J. Shi, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2007**, 10, 837–856.