

Mehrdimensionales De-novo-Moleküldesign durch adaptive Fragmentauswahl**

Michael Reutlinger, Tiago Rodrigues, Petra Schneider und Gisbert Schneider*

Abstract: Wir präsentieren die Entwicklung und Anwendung eines computergestützten Verfahrens für das De-novo-Design von bioaktiven niedermolekularen Substanzen mit gewünschten Bindungsprofilen. Der Ansatz überträgt das aus der Natur inspirierte Konzept der Ameisenkolonie-Optimierung auf die Auswahl von kombinatorischen Synthesebausteinen. Basierend auf öffentlich zugänglichen Struktur-Aktivitäts-Daten haben wir ein quantitatives Polypharmakologie-Vorhersagemodell für 640 humane Wirkstofftargets entwickelt. Am Beispiel der reduktiven Aminierung zeigen wir den Entwurf von sowohl selektiven als auch Multi-Target-modulierenden Dopamin-D₂-Antagonisten sowie Sigma-1-Rezeptor-selektiven Liganden mit genau vorausgesagten Affinitäten. Die nanomolaren Potenzen der erzielten Treffer, ihre hohe Ligandeneffizienz und eine Erfolgsquote von 90 % zeigen, dass die computerbasierte Moleküldesignmethode für die schnelle Entwicklung fokussierter kombinatorische Substanzbibliotheken geeignet ist.

Die traditionelle kombinatorische Chemie zielt auf die Erzeugung von großen, vielfältig zusammengesetzten Substanzbibliotheken für das Bioaktivitäts-Screening.^[1] Es konnte gezeigt werden, dass mehrere „adaptive“ Synthese-Test-Zyklen mit kleineren, spezialisierter zusammengesetzten Bibliotheken besser geeignet, schneller und kostengünstiger sind, leitstrukturartige bioaktive Verbindungen zu finden.^[2,3] Computergestützte Moleküldesignmethoden bieten den zusätzlichen Vorteil, dass mehrere Ziele parallel („mehrdimensional“) optimiert werden können.^[4] Kombinatorische Substanzbibliotheken mit gewünschten Eigenschaften können somit unter Zuhilfenahme chemieorientierter Designmethoden systematisch zusammengestellt werden.^[5,6] Obwohl potenziell vielversprechend, sind diese Methoden bisher nur selten prospektiv angewendet worden. Hier prä-

sentieren wir die Anwendung des computergestützten Konzepts für den Entwurf fokussierter kombinatorischer Substanzbibliotheken, die ein präzises vorhergesagtes Bioaktivitätsprofil aufweisen, inklusive deren Synthese und biochemischen Analyse. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass der dafür entwickelte molekulare Ameisenalgorithmus („molecular ant algorithm“, MAntA)^[7] effektiv das naturinspirierte Optimierungsprinzip auf das chemiegetriebene Moleküldesign überträgt.

Zur Validierung des Konzepts konzentrierten wir uns auf die reduktive Aminierung als kombinatorisches Syntheseschema. MAntA entwarf kleine Substanzbibliotheken mit Leitstrukturqualität, hohen Trefferraten und nanomolaren Aktivitäten. Diese Designstrategie ist für alle Arten von chemiegetriebenen Vorhersagemethoden zugänglich^[8] und erfordert weder Vorkenntnisse über die Bioaktivität der kombinatorischen Grundgerüste, noch ist es begrenzt auf privilegierte Substrukturen. In einer vergleichenden retrospektiven Untersuchung erwies sich der Ameisenalgorithmus als besser oder gleichwertig zu anderen Optimierungsverfahren.^[7] Hier stellen wir das Konzept des Polypharmakologie-basierten De-novo-Moleküldesigns in Verbindung mit kombinatorischer Chemie vor. Wir zeigen, dass mit diesem Ansatz sowohl selektive, aber auch Multi-Target-modulierende Substanzen, in einer großen kombinatorischen Substanzsammlung ohne die Notwendigkeit der vollständigen Durchmusterung rasch identifiziert werden können.

Das Moleküldesign benötigt 1) ein Syntheseschema, 2) eine Methode zur Vorhersage der gewünschten Bioaktivität der virtuellen Moleküle und 3) ein Verfahren zur Auswahl der optimalen chemischen Bausteine. Für unsere Konzeptstudie haben wir die reduktive Aminierung gewählt, für die eine große Auswahl an Aldehyden oder Ketonen und Aminen als Bausteine zur Verfügung steht. Wir haben dann mithilfe unserer MAntA-Software virtuelle Produkte synthetisiert und deren Eigenschaften vorhergesagt. Die präferierten Reaktionsprodukte verfügen als Ergebnis der Berechnungen mit hoher Wahrscheinlichkeit über gewünschte wirkstoffähnliche Eigenschaften. Dies ist auch aus Abbildung 1 zu entnehmen, in der eine Karte des bekannten bioaktiven chemischen Raumes dargestellt ist. Die virtuellen Produkte (grüne Punkte) liegen in einem Bereich, in dem auch viele bekannte Wirkstoffe liegen. Daher kann man die reduktive Aminierung auch als eine „privilegierte Reaktion“ für die Wirkstofffindung ansehen.

Um die Affinität der virtuellen Produkte vorherzusagen, haben wir für 640 humane Targets aus der ChEMBL (v14)^[10] jeweils ein Gauß-Prozess(GP)-Regressionsmodell^[9] trainiert, basierend auf insgesamt 279 866 Substanzen mit 569 725 annotierten Bindungsdaten. Die Moleküle wurden sowohl über

[*] M. Reutlinger, Dr. T. Rodrigues, Dr. P. Schneider,
Prof. Dr. G. Schneider
Eidgenössische Technische Hochschule (ETH)
Departement Chemie und Angewandte Biowissenschaften
Vladimir-Prelog-Weg 4, 8093 Zürich (Schweiz)
E-Mail: gisbert.schneider@pharma.ethz.ch
Dr. P. Schneider, Prof. Dr. G. Schneider
inSili.com GmbH
Segantinisteig 3, 8049 Zürich (Schweiz)

[**] Wir danken Dr. Michael Bieler für die Berechnung der QED-Werte.
Die Studie wurde von der OPO Stiftung, Zürich, finanziell unterstützt.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (Einzelheiten zu Computermethoden, Synthese, Analytik und Bindungsassays) sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201310864> zu finden.

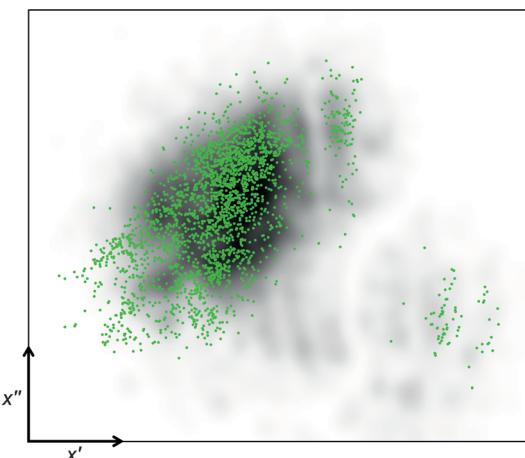


Abbildung 1. Verteilung von 5000 mittels virtueller reduktiver Aminierung erzeugten Produkten (grüne Punkte) in einem wirkstoffähnlichen chemischen Raum. Die zweidimensionale Landschaft wurde gemäß der Verteilung von 10000 bioaktiven Molekülen der ChEMBL-Datenbank erzeugt. Die Schwärzung der Bereiche korrespondiert mit der Dichte bekannter bioaktiver Substanzen (weiß: dünn besiedelt, schwarz: höchste lokale Dichte). Die Moleküle wurden durch ihre topologischen Pharmakophormuster beschrieben („CATS2“-Methode)^[11] und die Daten mittels SNE („stochastic neighbor embedding“) in die Ebene (x', x'') projiziert, wobei die Nachbarschaftsbeziehungen der Moleküle aus dem hochdimensionalen Raum so weit wie möglich beibehalten werden. Die Achsen entsprechen einer nichtlinearen Kombination der ursprünglichen Moleküldeskriptoren. Die Abbildung wurde mit der Software LiSARD erstellt.^[20]

ihre topologischen Pharmakophormuster („CATS2“-Methode)^[11] als auch mittels einem strukturbasierten Deskriptor (radiale Morgan-Fingerabdrücke)^[12] dargestellt. Die Verwendung von GP Regression ist zu einem mit ihrem hervorragenden Abschneiden bei einem Methodenvergleich anhand identischer Trainingsdaten begründet (Details hierzu sind in Tabelle S2 und S3 in den Hintergrundinformationen aufgeführt). Zusätzlich ermöglichen die GP-Modelle die Abschätzung der Konfidenz für Vorhersagewerte (pAffinity) auf der Grundlage von lokalen Trainingsdatendichten, die wir zusammen mit den quantitativen Affinitätsabschätzungen zu einem robusten Vorhersagewert kombinierten.

Ausgestattet mit diesem quantitativen Vorhersagemodell kann MAntA nun eine adaptive Suche nach optimalen Baustein-Kombinationen für die ausgewählte Reaktion durchführen (Abbildung 2). Der Suchraum besteht dabei aus allen möglichen Ausgangsstoffen, denen jeweils eine Pseudowahrscheinlichkeit („Pheromonkonzentration“) zugeordnet ist, entsprechend ihres Beitrages zur vorhergesagten Affinität des virtuellen Produktes. Einzelne Ameisen wandern im Suchraum entsprechend der Pheromonspuren zu den jeweiligen Ausgangsstoffen und setzen daraus die Produkte zusammen. Für diese werden dann die Affinitäten berechnet, und die Ausgangsstoffe werden anschließend beruhend auf dem Ergebnis bewertet. Im Laufe der Zeit werden aufgrund der Fähigkeit der Ameisen, optimale Pfade zu finden, immer öfter die hoch bewerteten Bausteine verwendet (adaptive Optimierung).

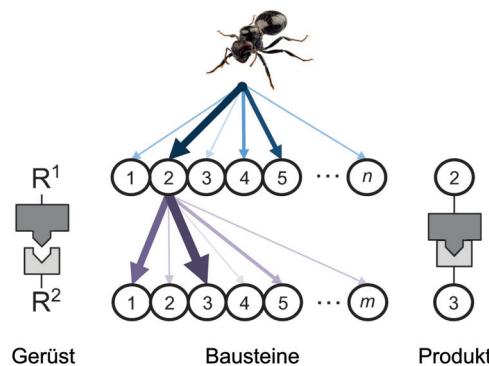


Abbildung 2. Auswahl von Molekülbausteinen für die Synthese durch kombinatorische Ameisenkolonie-Optimierung (MAntA). Die Pfeile repräsentieren schematisch die Pfade der künstlichen Ameisen in dieser Zweikomponentenreaktion. Die Linienstärke der Pfeile entspricht der Pseudowahrscheinlichkeit („Pheromonkonzentration“), mit der die nachfolgenden Ameisen einen Pfad auswählen und spiegelt somit das Produktspektrum der entworfenen kombinatorischen Bibliothek wider. Die einzelnen Pheromonkonzentrationen werden während der Optimierung fortlaufend angepasst und können über die Zeit auch „verdampfen“.

Wir haben die MAntA-Methode zum mehrdimensionalen Entwurf neuer Liganden für zwei besonders interessante Wirkstofftargets (Sigma-1- und Dopamin-D₄-Rezeptoren) eingesetzt, die im Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Erkrankungen stehen. Die Wahl des Dopamin-D₄-Rezeptors wurde getroffen, um einen direkten Vergleich mit einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung von Hopkins und Mitarbeitern zu ermöglichen.^[5] In unserer Studie bestand die Aufgabe darin, eine sehr kleine Zahl an Molekülen aus ca. 20 Millionen möglichen Produkten der reduktiven Aminierung auszusuchen. Also wurden zunächst alle Produkte verworfen, die ungewünschte Strukturmotive aufweisen^[13] und für die ein ungünstiges Profil bezüglich Absorption, Metabolismus und Ausscheidung berechnet wurde („negatives Design“).^[14] Aus den verbleibenden 3529 Verbindungen suchten wir dann potenziell wünschenswerte Substanzen nach unterschiedlichen Kriterien aus („positives Design“):

- 1) Potente und selektive (Sigma-1) oder Multi-Target-modulierende (Dopamin-D₄)Liganden
- 2) Targetspezifisch-selektive Liganden
- 3) Exploratorische Moleküle, die außerhalb des Trainingsraumes liegen (Morgan-Fingerabdruck-Tanimoto-Ähnlichkeit < 0.20)
- 4) Inaktive Verbindungen, deren nächste Nachbarn aber bekannte hoch aktive Liganden im ChEMBL-Bioaktivitätsraum sind.

Im Fall des Sigma-1-Rezeptors entschieden wir uns für die Verbindungen **1–3** gemäß unserem Kriterium der höchsten Affinität; **4** und **5** wurden entsprechend ihrer hohen berechneten Selektivität ausgewählt. Für alle Verbindungen konnten die vorhergesagten Affinitäten experimentell bestätigt werden (Tabelle 1). Für **1–3** erhielten wir K_i -Werte von 1.1–2.2 nm, und die Entwürfe **4** und **5** zeigten eine ca. 2500-fache Selektivität für Sigma 1 gegenüber den δ-, κ- und μ-Opioidrezeptoren. Besonders zu erwähnen ist, dass die Verbindun-

Tabelle 1: Entworfene Moleküle und ihre nächsten Nachbarn aus den ChEMBL-Trainingsdaten mit den jeweils vorhergesagten und experimentell gemessenen Bindungsaffinitäten für **1–16**.

ID	Struktur	MAntA-Entwürfe			Struktur	Nächste Nachbarn (Trainingsdaten)		
		Vorhersage <i>pAffinity</i>	<i>pK_i</i>	LE ^[a]		ChEMBL ID ^[b]	Struktur- ähnlichkeit ^[c]	<i>pK_i</i>
1		9.7	9.0	0.63		143089	0.70	9.4
2		9.4	8.9	0.65		112124	0.44	9.0
3		9.3	8.7	0.58		154397	0.44	8.7
4		9.0	8.8	0.61		154397	0.47	8.7
5		8.1	7.9	0.55		154397	0.34	8.7
6		7.9	7.2	0.50		111909	0.21	7.8
7		8.1	8.1	0.42		179530	0.21	7.7
8		8.0	6.7	0.32		544748	0.20	8.7 ^[d]
9		4.1	n.b.	n.b.		20976	0.45	8.2
10		9.4	8.7	0.44		379602	0.70	9.6
11		9.0	8.3	0.50		285577	0.57	8.1
12		7.9	8.0	0.53		210405	0.41	9.0
13		7.8	7.9	0.46		345552	0.43	8.4
14		7.9	6.6	0.33		305061	0.23	5.4
15		7.3	7.6	0.41		143027	0.27	7.7
16		2.5	n.b.	n.b.		129931	0.40	8.5

[a] Ligandeneffizienz ($LE = -1.4 \times pK_i / \text{Zahl der Nicht-Wasserstoff-Atome}$). [b] ChEMBL-Bezeichner sind ohne „CHEMBL“ angegeben. [c] Tanimoto-Ähnlichkeitsindex (Morgan-Fingerabdrücke berechnet mit Radius = 3). [d] pIC_{50} -Wert. n.b.: nicht bestimmt.

gen **1–4** trotz vergleichsweise geringer struktureller Ähnlichkeit zu ihren nächstverwandten Nachbarn in der ChEMBL-Referenzdatenbank (Tanimoto-Ähnlichkeit ≈ 0.45) dennoch etwa gleichermaßen potent waren. Dieser Befund unterstreicht das besondere Potential von MAntA, auch im unerforschten chemischen Raum zuverlässige Vor-

hersagen zu treffen. Zudem haben die Verbindungen **1–5** mit ihrem geringen molekularen Gewicht und niedrig nanomolaren Aktivitäten eine ausgezeichnete Ligandeneffizienz. Zusätzlich wählten wir die Verbindungen **6–8** als Sprünge weg vom bekannten chemischen Raum der ChEMBL (Tanimoto-Strukturähnlichkeit zum nächsten Nachbarn ca. 0.20) aus,

ohne dass die Aktivität dieser Entwürfe deutlich abnahm (Sigma-1: $K_i = 10\text{--}210 \text{ nm}$, $\Delta pK_i \approx 0.5$; Tabelle 1, Abbildung 3b), mit der Ausnahme von Verbindung 8. Besonders erwähnenswert ist dabei der Umstand, dass die Grundgerüste der Verbindungen **1****–****8** nicht in den verwendeten Trainingsdaten enthalten waren (Tabelle S4). Offensichtlich hat die niedrige Strukturähnlichkeit zu den bekannten Verbindungen die Leistung des Algorithmus nicht beeinträchtigt. Schlussendlich haben wir mit Verbindung **9** bewusst eine Verbindung ausgewählt, die als inaktiv vorhergesagt und auch experimentell als inaktiv bestätigt wurde ($K_i > 2500 \text{ nm}$), obwohl ihr strukturell nächstähnlicher Nachbar ein hochpotenter Ligand

des Sigma-1-Rezeptors ist ($K_i \approx 6 \text{ nm}$, Tanimoto-Ähnlichkeit ≈ 0.45 ; Tabelle 1). Dieses Ergebnis unterstreicht in besonderer Weise die adaptiven Designmöglichkeiten des MAntA-Konzepts.

Insgesamt sind die biochemischen Ergebnisse in guter Übereinstimmung mit der Landschaftspräzision der bevorzugten Sigma-1-Rezeptor-Aktivitätsinseln (Abbildung 3c; individuelle Target-Landschaften sind in Abbildung S9 zu finden). Zusätzlich sagte MAntA im Einklang mit den experimentellen Befunden für den Histamin-H₃-Rezeptor eine schwache Aktivität voraus.

Als nächstes haben wir mit MAntA potenzielle Antagonisten des Dopamin-D₄-Rezeptors entworfen. Dieses Wirkstofftarget steht im Zusammenhang mit verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen, unter anderem ADHD („attention deficit hyperactivity disorder“), Gemütszustandsstörungen und der Parkinson'schen Krankheit.^[15] Von den 1600 am höchsten bewerteten virtuellen Produkten wählten wir die Verbindungen **10** und **11** als hochaktiv vorhergesagte Liganden aus. Während **10** ($K_i = 2.0 \text{ nm}$) eine bereits bekannte chemische Grundstruktur hat,^[16] weist **11** ein von seinem nächsten Nachbarn deutlich verschiedenes Grundgerüst auf (Tanimoto-Strukturähnlichkeit ≈ 0.6 , Tabelle 1). Für diese Molekülentwürfe wurde ein promiskuitives Bindungsprofil an Dopamin-D₁_–5- und 5-HT_{1A}-Rezeptoren vorhergesagt. Nachfolgende experimentelle Bindungstests bestätigten das Multi-Target-Bindungsverhalten für die Moleküle **10** und **11** in guter Übereinstimmung mit den MAntA-Vorhersagen und den Projektionen im chemischen Raum (Tabelle 1, Abbildung 3b, bevorzugte Designzonen in Abbildung 3d; die individuellen Target-Landschaften sind in Abbildung S10 gezeigt). Im Gegenzug wurden die Verbindungen **12** und **13** gewählt, um eine hohe Dopamin-D₄-Rezeptorselektivität zu erreichen. Selektive Dopamin-D₄-Rezeptorantagonisten sind besonders wichtig in der Klinik, da sie stressinduzierte Gedächtnissstörungen mindern können, ohne dabei extrapyramidal motorische Störungen oder neuroendokrine Effekte zu fördern.^[17] Für **12** und **13** wurde für die unerwünschten Targets nur eine schwache Bindung vorhergesagt. Diese beiden Substanzen zeichnen sich besonders durch die Einfachheit ihrer chemischen Struktur bei gleichzeitig jedoch niedrig nanomolarer Affinität aus ($K_i = 10\text{--}12 \text{ nm}$). Die erreichte Selektivität ist speziell hervorzuheben, vor allem in Bezug auf die hohe strukturelle Verschiedenheit zu den promiskuitiven Verbindungen **10** und **11**. Hierbei ist anzumerken, dass 1,4-disubstituierte aromatische Piperazine bereits früher als promiskuitive Liganden amine G-Protein-gekoppelter Rezeptoren (GPCR) identifiziert wurden.^[18] Das hier gegenteilige Targetprofil der Arylpiperazine **10** und **11** sowie **12** und **13** bekräftigen die effektive Auswahl der verwendeten chemischen Bausteine. Das potenzielle polypharmakologische Profil der Verbindungen **14** und **15**, welche den chemischen Raum bekannter Dopamin-D₄-Rezeptor-Antagonisten erweitern, ist ebenfalls in guter Übereinstimmung mit den pAffinity-Vorhersagen der GP-Modelle. Bemerkenswerterweise ist **14** um eine Größenordnung potenter als der nächste Nachbar aus den Trainingsdaten. Dieser Befund unterstreicht zusammen mit der als inaktiv entworfenen und experimentell bestätigten Ver-

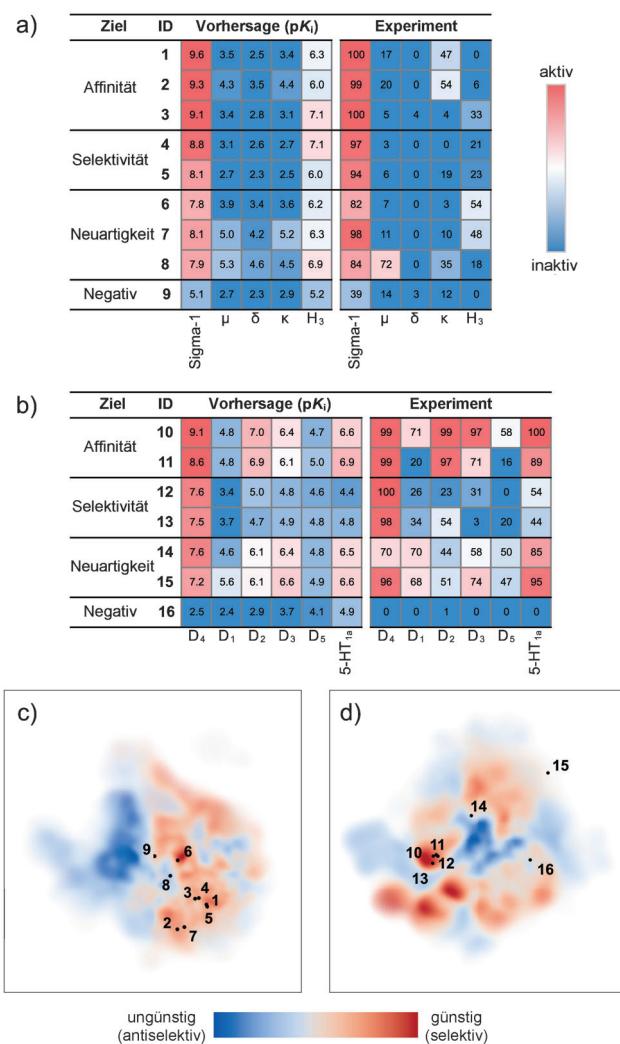


Abbildung 3. Vergleich der Gauß-Prozess-Vorhersagen für den Sigma-1-Rezeptor (a) und den Dopamin-D₄-Rezeptor (b), zusammen mit den beobachteten experimentellen Ergebnissen. Bei den Vorhersagen sind konservative varianzkorrekte pAffinity-Werte angegeben; die experimentell bestimmten Werte sind als % Inhibition angegeben (kompetitiver Radioliganden-Bindungstest). Die Farben der Felder entsprechen der linearen Interpolation des vorhergesagten Aktivitätsintervalls (pAffinity) [4, 9] (a) und [4, 8] (b), und des %-Inhibition-Intervalls [20, 100] der experimentellen Daten. Die unteren Abbildungen zeigen die LiSARD^[20]-Multi-Target-Selektivitätslandschaften für den Sigma-1-Rezeptor (c) und den Dopamin-D₄-Rezeptor (d) als das entsprechende Zieltarget.

bindung **16** die erfolgreiche Anwendung von MAntA auf die Palette der hier untersuchten Dopaminrezeptoren. Selbstverständlich müssen für eine weitergehende Leitstruktur-optimierung zusätzliche experimentelle GPCR-Panel-Tests durchgeführt werden.

Mit Hinblick auf die polygenetische Natur der meisten Erkrankungen des zentralen Nervensystems und die individuelle Variabilität der zugrundeliegenden genetischen Ursachen sind neue Wirkstoffe mit einem ausgewählten Wirkungsprofil erforderlich.^[19] Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eine gangbare Lösung für das kombinatorische Design von neuen chemischen Strukturen mit gewünschten Affinitätsprofilen und Eigenschaften auf, welche die mittlere „Wirkstoffartigkeit“ für zugelassene Arzneistoffe sogar deutlich übertreffen („quantitative estimate of drug-like-ness“, $\text{QED} = 0.72 \pm 0.10$ vergleichen mit 0.49).^[3] Das hier vorgestellte Konzept des adaptiven fragmentbasierten Moleküldesigns sollte auf weitere Targetklassen und chemische Reaktionen breit anwendbar sein. Eine Voraussetzung dafür sind verlässliche Struktur-Affinitäts-Daten zum Entwickeln der Vorhersagemethoden. Der eigentliche Moleküldesignprozess ist schnell (innerhalb weniger Minuten auf einem Arbeitsplatzrechner), so dass der Entwurf und die Synthese einer fokussierten kombinatorischen Molekülbibliothek innerhalb eines Arbeitstages realisierbar sind. Ein besonderer Vorteil von MAntA im Vergleich zu anderen Verfahren, z. B. die Arbeit von Besnard et al. zum adaptiven Wirkstoffdesign,^[5] liegt in der simultanen Erzeugung von sowohl potenten und strukturell verwandten als auch innovativen neuen chemischen Strukturen im Vergleich zu den bereits bekannten aktiven Verbindungen. Zusammen mit der schnellen Berechnung und den geringen Synthesekosten aus sofort verfügbaren chemischen Bausteinen kann unser Konzept der adaptiven Fragmentauswahl und -bewertung eine vielfältige Anwendung finden.

Eingegangen am 15. Dezember 2013
Online veröffentlicht am 13. März 2014

Stichwörter: GPCR · Maschinelles Lernen · Polypharmakologie · Rechnergestütztes Moleküldesign · Reduktive Aminierung

-
- [1] A. Long, *Curr. Protoc. Pharmacol.* **2012**, *9*, 9–16.
[2] G. Schneider, M. Hartenfeller, M. Reutlinger, Y. Tanrikulu, E. Proschak, P. Schneider, *Trends Biotechnol.* **2009**, *27*, 18–26.
-

- [3] a) M. M. Hann, T. I. Oprea, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 255–263; b) G. R. Bickerton, G. V. Paolini, J. Besnard, S. Muresan, A. L. Hopkins, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 90–98.
[4] a) V. J. Gillet, *Methods Mol. Biol.* **2004**, *275*, 335–354; b) C. A. Nicolaou, N. Brown, C. S. Pattichis, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2007**, *10*, 316–324; c) G. Fang, M. Xue, M. Su, D. Hu, X. Li, B. Xiong, L. Ma, T. Meng, Y. Chen, J. Li, J. Li, J. Shen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4540–4555.
[5] J. Besnard, G. F. Ruda, V. Setola, K. Abecassis, R. M. Rodriguez, X. P. Huang, S. Norval, M. F. Sassano, A. I. Shin, L. A. Webster, F. R. Simeons, L. Stojanovski, A. Prat, N. G. Seidah, D. B. Constam, G. R. Bickerton, K. D. Read, W. C. Wetsel, I. H. Gilbert, B. L. Roth, A. L. Hopkins, *Nature* **2012**, *492*, 215–220.
[6] M. Reutlinger, T. Rodrigues, P. Schneider, G. Schneider, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 593–596; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 582–585.
[7] a) J. A. Hiss, M. Hartenfeller, G. Schneider, *Curr. Pharm. Des.* **2010**, *16*, 1656–1665; b) J. A. Hiss, M. Reutlinger, C. P. Koch, A. M. Perna, P. Schneider, T. Rodrigues, S. Haller, G. Folkers, L. Weber, R. B. Baleiro, P. Walden, P. Wrede, G. Schneider, *Future Med. Chem.* **2014**, *6*, 267–280.
[8] a) M. Hartenfeller, H. Zettl, M. Walter, M. Rupp, F. Reisen, E. Proschak, S. Weggen, H. Stark, G. Schneider, *PLoS Comput. Biol.* **2012**, *8*, e1002380; b) M. Hartenfeller, G. Schneider, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 742–759; c) *De Novo Molecular Design* (Hrsg.: G. Schneider), Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
[9] C. E. Rasmussen, C. K. I. Williams, *Gaussian Processes for Machine Learning*, MIT, Cambridge, **2006**.
[10] A. Gaulton, L. J. Bellis, A. P. Bento, J. Chambers, M. Davies, A. Hersey, Y. Light, S. McGlinchey, D. Michalovich, B. Al-Lazikani, J. P. Overington, *Nucleic Acids Res.* **2012**, *40*, D1100–D1107.
[11] M. Reutlinger, C. P. Koch, D. Reker, N. Todoroff, P. Schneider, T. Rodrigues, G. Schneider, *Mol. Inf.* **2013**, *32*, 133–138.
[12] D. Rogers, M. Hahn, *J. Chem. Inf. Model.* **2010**, *50*, 742–754.
[13] S. Sauborn, R. Guha, J. B. Baell, *Mol. Inf.* **2011**, *30*, 847–850.
[14] D. Lagorce, O. Sperandio, H. Galons, M. A. Miteva, B. O. Vil-loutreix, *BMC Bioinf.* **2008**, *9*, 396.
[15] F. I. Tarazi, R. J. Baldessarini, *Mol. Psychiatry* **1999**, *4*, 529–538.
[16] S. Löber, H. Hübner, P. Gmeiner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2955–2959.
[17] A. F. Arnsten, B. Murphy, K. Merchant, *Neuropsychopharmacology* **2000**, *23*, 405–410.
[18] S. Löber, H. Hübner, N. Tschammer, P. Gmeiner, *Trends Pharmacol. Sci.* **2011**, *32*, 148–157.
[19] P. Giusti-Rodríguez, P. F. Sullivan, *J. Clin. Invest.* **2013**, *123*, 4557–4563.
[20] M. Reutlinger, W. Guba, R. E. Martin, A. I. Alanine, T. Hoffmann, A. Klenner, J. A. Hiss, P. Schneider, G. Schneider, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11837–11840; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11633–11636.