

# Ein Chinolincarboxamid als Breitbandwirkstoff gegen Malaria: Angriff in drei parasitären Stadien

Paul M. O'Neill\* und Stephen A. Ward

Inhibitoren · Leitstrukturoptimierung · Malaria medikamente · Medizinische Chemie · Wirkstoffentwicklung

**M**alaria stellt nach wie vor ein weltweites Gesundheitsrisiko dar. Derzeit verfügbare Medikamente stehen vor dem Problem der Resistenzentwicklung, weshalb der Suche nach neuartigen Malariatherapien eine große Bedeutung kommt. Die Behandlung oder gar Heilung von Malaria gestaltet sich äußerst schwierig aufgrund des komplexen Lebenszyklus des verursachenden Parasiten, *Plasmodium falciparum*. Nach dem Biss eines infizierten Mosquitos dringen die Parasiten in den menschlichen Wirt ein, wandern rasch in die Leber und gelangen nach etwa 6 Tagen in die roten Blutzellen. Nach Vermehrung in den roten Blutzellen befindet sich der Parasit in einem Stadium, in dem er von Mosquitos aufgenommen und auf andere Wirte übertragen werden kann (Abbildung 1).

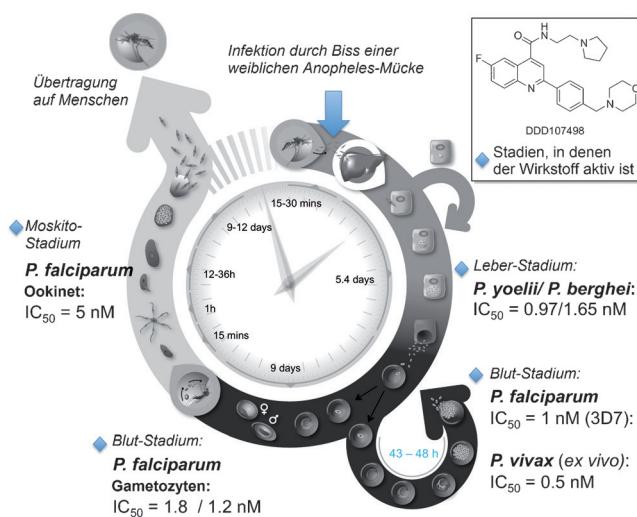


Abbildung 1. Lebenszyklus des Malaria-Parasiten; hervorgehoben sind die Stadien, in denen der Proteinsynthesehemmer DDU107498 nanomolare Wirkpotenz entwickelt.

[\*] Prof. P. M. O'Neill

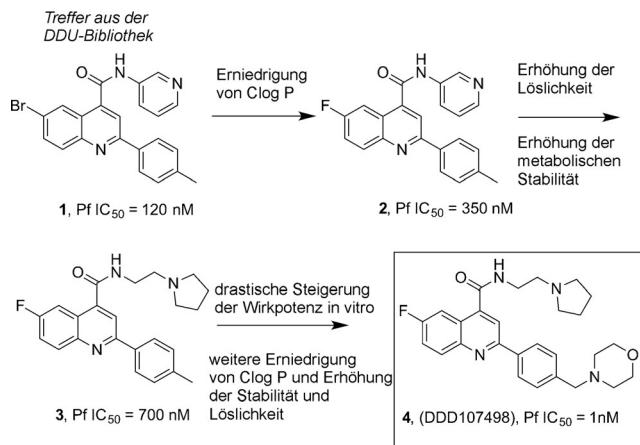
Department of Chemistry, University of Liverpool  
Liverpool, L69 7ZD (Großbritannien)  
E-Mail: pmoneill@liverpool.ac.uk

Prof. S. A. Ward

Liverpool School of Tropical Medicine, Pembroke Place  
Liverpool, L3 5QA (Großbritannien)

Die meisten der aktuell eingesetzten Malaria medikamente wirken durch einen Mechanismus, der lediglich auf ein oder zwei Stadien dieses komplexen Lebenszyklus abzielt. Eine internationale Kooperation von Wissenschaftlern unter der Leitung von Ian Gilbert und Kevin Read an der University of Dundee hat nun einen neuen Wirkstoff ermittelt, DDD107498 (4), der in Modellen der drei Hauptstadien des parasitären Lebenszyklus – Leber-, Blut- und Moskito-Stadium – nanomolare Wirkpotenz zeigt (Abbildung 1).<sup>[1]</sup> Diese neuartige Wirkstoffklasse ist daher vielversprechend für die Entwicklung eines Medikaments zur Behandlung, Verhinderung der Übertragung und Chemoprävention von Malaria. Laut Aussage des Entwicklerteams besteht die Aussicht zur Malariaheilung oder -prävention mittels Einzeldosisgabe zum Kostenpunkt \$1.

Es gibt verschiedene Strategien für die Entwicklung neuartiger Malaria medikamente: Verbesserung vorhandener Wirkstoffe, rationales Target-basiertes Wirkstoffdesign oder, in der modernsten Variante, Screeningkampagnen wie Phänotyp-Screening und Ganzkörperassays.<sup>[2,3]</sup> DDD107498 ging letztlich aus dem Screening einer Bibliothek von über 4700 Verbindungen gegen Malaria-verursachende Parasiten hervor. Als „Treffer“ der Bibliothek wurde das 2,6-disubstituierte Chinolin-4-carboxamid 1 identifiziert (Schema 1), das wirksam gegen Malaria-Parasiten war, aber suboptimale pharmazeutische Eigenschaften aufwies. Ausgehend davon



Schema 1. Medizinalchemische Optimierung des ursprünglichen Trefermoleküls 1 zum Wirkstoffkandidaten 4. Pf = *Plasmodium falciparum*.

optimierten die Forscher die Qualität des Moleküls durch einige einfache medizinalchemische Modifikationen, um schließlich den Wirkstoffkandidaten DDD107498 (**4**) zu erhalten. Der ursprüngliche Treffer zeigte bereits nanomolare Aktivität gegen Kulturen von *Plasmodium falciparum*, die berechnete Lipophilie und metabolische Stabilität waren allerdings schlecht, sodass bei oraler Verbreichung eine geringe Wirkpotenz zu erwarten gewesen wäre. Der Austausch des lipophilen 6-Brom-Substituenten gegen ein Fluoratom lieferte das Derivat **2**, das eine etwas geringere Aktivität aufwies, dafür aber eine verbesserte metabolische Stabilität besaß. Löslichkeit und metabolische Stabilität wurden deutlich verbessert durch Austausch der 3-Aminopyridin-Gruppe gegen eine Pyrrolidinamid-Seitenkette in Derivat **3**. Diese Maßnahme zur Verbesserung der Pharmakokinetik ging zu Lasten der therapeutischen Wirkpotenz, die um das 6-fache sank. Einen positiven Ausgang nahm das Projekt schließlich, als die Methylgruppe in **3** gegen eine Benzylmorpholingruppe zur Bildung von **4** ausgetauscht wurde, das einen exzellenten  $IC_{50}$ -Wert von 1 nm, verbunden mit einem verringerten ClogP sowie einer verbesserten Löslichkeit und metabolischen Stabilität zeigte.

Die herausragenden Eigenschaften, die in dieser medizinalchemischen Optimierungsphase identifiziert wurden, wurden anschließend in Tierversuchen verifiziert, die eine exzellente orale Bioverfügbarkeit und lange Plasmahalbwertszeit aufzeigten (beides Kriterien des Medicines for Malaria Venture (MMV) mit dem Ziel der Heilung und präventiven Behandlung durch Einzeldosisgabe).<sup>[4]</sup> DDD107498 zeigte eine herausragende orale Antimalariawirkung in einem humanisierten Mausmodell der Malaria (Maus mit parasiteninfizierten menschlichen Blutzellen).<sup>[5]</sup> die Werte übertreffen die der meisten aktuell verwendeten Antimalariamittel. Im Rahmen der präklinischen Studien wurde für DDD107498 ein hohes Sicherheitsfenster mit niedrigem Risiko einer Hemmung oder Induktion von P450 sowie nicht-mutagenes Verhalten in Gentoxizitätstests nachgewiesen. Toxikologische Studien an Nagern ergaben ebenfalls keinen Anlass zur Besorgnis, sodass DDD107498 in die vollständige präklinische Sicherheitsevaluation aufgenommen werden kann.

Interessant ist, dass eine ähnliche Startverbindung (**5**; Abbildung 2) von Calderon et al. im Rahmen des Tres Cantos Antimalarial Set (TCAS) von GSK veröffentlicht wurde, was klar die Vorteile einer qualitativ hochwertigen Bibliothek als Ausgangspunkt aufzeigt.<sup>[6]</sup>

Im weiteren Verlauf der Studien wurde das molekulare Target von DDD107498 ermittelt, indem der Malaria-parasit subletalen Konzentrationen des Wirkstoffs ( $5 \times IC_{50}$ ) ausge-

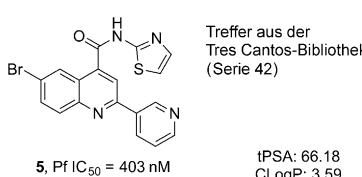
setzt wurde, solange bis Resistenzentwicklung erfolgte. Ein Vergleich der Genome von resistenten Parasiten mit den Genomen von wirkstoffsensitiven Linien führte zur Identifizierung des Schlüsselgens, dessen Mutation resistaenzauslösend war. Aus diesen Studien wurde gefolgert, dass das Chinolincarboxamid (**4**) den Translationselongationsfaktor 2 (eEF2) angreift, der die GTP-abhängige Ribosom-Translokation vermittelt. Dieser Effekt blockiert die Proteinsynthese, was erklärt, warum der Wirkstoff in mehreren Stadien des parasitären Lebenszyklus einwirkt. Außerdem bestätigt sich, dass die Proteinsynthese des Parasiten ein exzenter Angriffspunkt für die Entwicklung eines Breitbandmedikaments gegen Malaria ist.

Der Erfolg dieses Projekts unterstreicht die Leistungsfähigkeit der Phänotyp-basierten Wirkstoffentwicklung (Ganzzellassays), die im Vergleich zu hoch selektiven, Target-basierten Ansätzen oftmals übersehen oder unterschätzt wurde. Die Eleganz des Phänotyp-basierten Ansatzes liegt darin, dass nach medizinalchemischer Optimierung ein Wirkstoff erhalten wird, der Zugang zum intraparasitären Wirkstoff-Target hat. Außerdem kann durch die Anwendung präziser genetischer Ansätze das Wirkstoff-Target rückwirkend identifiziert werden. Diese Strategie wurde auch von anderen akademischen Gruppen und Pharmaunternehmen angewendet, unter anderem von Teams bei Novartis, GSK und AstraZeneca.<sup>[7-9]</sup> Die Strategie beschleunigt die Target-Validierung und -Identifizierung und liefert Informationen für nachfolgende Target-basierte Ansätze der Wirkstoffentwicklung.

Um die rasche Resistenzentwicklung gegen diese Wirkstoffklasse zu verhindern, wird es wichtig sein, einen geeigneten Wirkstoffpartner für die Kombinationstherapie auszuwählen. Obwohl der Wirkstoff in mehreren Stadien eingreift, tötet er den Parasiten relativ langsam ab und hat ein langes Ausscheidungsprofil – beides resistenzfördernde Faktoren. Es könnte sinnvoll sein, einen schnell abtötenden Wirkstoff wie Endoperoxid<sup>[10]</sup> oder einen der neuen PfATP4-Inhibitoren,<sup>[8]</sup> die derzeit in der präklinischen und klinischen Entwicklung sind, als Partner einzusetzen. Das Programm ist mittlerweile von der akademischen Erforschung in das Merck Serono-Portfolio eingegangen, wo die Verbindung gegenwärtig fortgeschrittenen präklinischen Sicherheitsevaluierungen unterzogen wird. Die Registrierung des Wirkstoffs wäre ein gewaltiger Erfolg und würde ein Medikament zur Verfügung stellen, das von unschätzbarem Wert für die Ausrottung der Malaria sein könnte. Dieses Projekt unterstreicht nicht zuletzt die wichtige Rolle der akademischen Wirkstoffforschung, insbesondere im Verbund mit einer Förderung durch industrienähe Partnerschaften (in diesem Fall des MMV).

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13504–13506  
*Angew. Chem.* **2015**, *127*, 13706–13708

- [1] B. Baragaña, et al., *Nature* **2015**, *522*, 315.
- [2] a) W. A. Guigueno, A. A. Shelat, J. F. Garcia-Bustos, T. T. Diagana, F. J. Gamo, R. K. Guy, *Chem. Biol.* **2012**, *19*, 116; b) T. N. C. Wells, R. H. van Huijsduijnen, W. C. Van Voorhis, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2015**, *14*, 424.
- [3] A. K. Chatterjee, B. K. S. Yeung, *Curr. Top. Med. Chem.* **2012**, *12*, 473.



**Abbildung 2.** Das verwandte Chinolincarboxamid **5**, das in früheren Studien durch Calderon et al. identifiziert wurde.<sup>[6]</sup>

- [4] J. N. Burrows, R. Hoot van Huijsdijnen, J. J. Möhrle, C. Oeufray, T. N. C. Wells, *Malar. J.* **2013**, *12*, 187.
- [5] A. M. Vaughan, S. H. I. Kappe, A. Ploss, S. A. Mikolajczak, *Future Microbiol.* **2012**, *7*, 657.
- [6] F. Calderón, D. Barros, J. M. Bueno, J. M. Coterón, E. Fernández, F. Javier Gamo, J. L. Lavandera, M. L. León, S. J. F. Macdonald, A. Mallo, P. Manzano, E. Porras, J. M. Fiandor, J. Castro, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 741.
- [7] Y. Younis, F. Douelle, T. S. Feng, D. G. Cabrera, C. Le Manach, A. T. Nchinda, S. Duffy, K. L. White, D. M. Shackleford, J. Morizzi, J. Mannila, K. Katneni, R. Bhamidipati, K. M. Zabiulla, J. T. Joseph, S. Bashyam, D. Waterson, M. J. Witty, D. Hardick, S. Wittlin, V. Avery, S. A. Charman, K. Chibale, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3479.
- [8] a) M. Rottmann, C. McNamara, B. K. S. Yeung, M. C. S. Lee, B. Zou, B. Russell, P. Seitz, D. M. Plouffe, N. V. Dharia, J. Tan, S. B. Cohen, K. R. Spencer, G. E. Gonzalez-Paez, S. B. Lakshminarayana, A. Goh, R. Suwanarusk, T. Jegla, E. K. Schmitt, H. P. Beck, R. Brun, F. Nosten, L. Renia, V. Dartois, T. H. Keller, D. A. Fidock, E. A. Winzeler, T. T. Diagana, *Science* **2010**, *329*, 1175; b) A. B. Vaidya, et al., *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5521; c) M. B. Jiménez-Díaz, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2014**, *111*, E5455.
- [9] S. P. Hameed, et al., *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6715.
- [10] a) S. A. Charman, S. Arbe-Barnes, I. C. R. Bathurst, R. Brun, M. Campbell, W. N. Charman, F. C. Chiu, J. Chollet, J. C. Craft, D. J. Creek, Y. Dong, H. Matile, M. Maurer, J. Morizzi, T. Nguyen, P. Papastogiannidis, C. Scheurer, D. M. Shackleford, K. Sriraghavan, L. Stingelin, Y. Tang, H. Urwyler, X. Wang, K. L. White, S. Wittlin, L. Zhou, J. L. Vennerstrom, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 4400; b) P. M. O'Neill, R. K. Amewu, G. L. Nixon, F. Bousejra ElGarah, M. Mungthin, J. Chadwick, A. E. Shone, L. Vivas, H. Lander, V. Barton, S. Muangnoicharoen, P. G. Bray, J. Davies, B. K. Park, S. Wittlin, R. Brun, M. Preschel, K. Zhang, S. A. Ward, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5693; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5829.

Eingegangen am 4. August 2015  
Online veröffentlicht am 1. Oktober 2015