

Organische Chemie für die fragmentbasierte Wirkstoffentwicklung (FBDD)

Christopher W. Murray und David C. Rees*

Biologische Chemie · Fragmentbasierte Wirkstoffentwicklung · Wirkstoffdesign

Einführung

In diesem Essay wollen wir aufzeigen, dass im Bereich der fragmentbasierten Wirkstoffentwicklung (fragment-based drug discovery; FBDD) ein erhöhter Bedarf an organisch-chemischer Forschung besteht. Dazu wollen wir zwei häufig gestellte Fragen beantworten: „Was sind die chemischen Merkmale eines guten Fragments?“ und „Ist die organische Synthese ein limitierender Faktor der FBDD?“

FBDD ist in der akademischen Forschung, der Pharma- und Biotech-Industrie eine fest etablierte Technik zur Entwicklung neuer chemischer Leitstrukturen und Wirkstoffe.^[1] Derzeit befinden sich mehr als 20 aus FBDD-Projekten hergeleitete Verbindungen in der klinischen Testphase,^[2] und der BRAF-Kinasehemmer Vemurafenib (Zelboraf) ist ein zugelassener Wirkstoff zur Behandlung fortgeschrittener Melanome.^[3]

Besonderheiten der FBDD

Der grundsätzliche Unterschied zwischen FBDD und anderen Ansätzen zur Leitstrukturentwicklung, wie z.B. Hochdurchsatz-Screening, ist die kleine Größe der Moleküle in der Screeningbibliothek, mit typischen Molekulargewichten (MWs) zwischen 140 und 230 g mol⁻¹. Dies stellt den entscheidenden Vorteil und zugleich auch die große Herausforderung der FBDD dar: Kleinere Molekülgrößen bedeuten ein effektiveres Sampling des chemischen Strukturraums, einhergehend mit höheren Trefferraten und der Möglichkeit, Leitstrukturen für Targets zu identifizieren, von denen man zuvor angenommen hat, dass sie mit kleinen Molekülen schwer anzugreifen sind.^[4] Der Nachteil: Je kleiner das Fragment, desto geringer ist seine Bindungsaffinität. Milli-

molare (mM) oder hohe mikromolare (μ M) Affinitäten sind üblich, und dies verlangt die Verwendung empfindlicher biophysikalischer Screeningmethoden (z.B. Röntgenkristallographie, NMR, ITC, SPR) anstelle von Bioassays. Die Röntgenkristallographie wird heute verbreitet genutzt, um die Bindungswechselwirkungen von Fragmenten aufzuklären und davon ausgehend komplexe Leitstrukturen mit höheren Affinitäten (im nM-Bereich) iterativ zu entwickeln.

Nach unserer Erfahrung unterscheidet sich die für FBDD benötigte Chemie in zwei Aspekten von der klassischen Wirkstoffentwicklungsprogrammen zugrundeliegenden Chemie, die beide die Erforschung neuer Synthesemethoden erfordern:

- Design und Synthese neuer Fragmente;
- Optimierung (basierend auf Röntgenkristallstrukturen) von wenig affinen Fragmenten im mM- oder niedrigen μ M-Bereich zu Leitstrukturen mit nM-Affinitäten.

Chemische Herausforderungen der FBDD

1. Trotz der kleinen Größe, scheinbaren Einfachheit und kommerziellen Verfügbarkeit vieler fragmentartiger Moleküle gibt es einen dringenden Bedarf am Design und der Synthese von mehr Fragmenten, die nicht kommerziell erhältlich sind und möglichst den in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien entsprechen sollten.
2. Idealerweise sollte es möglich sein, Fragmente in 3 Raumrichtungen ausgehend von vielen verschiedenen Expansionspunkten/Vektoren synthetisch zu expandieren, und zwar mit Methoden, die vor dem Fragmentenscreening experimentell erarbeitet wurden. Dies erhöht die Erfolgsaussichten auf der Stufe der Fragment-to-Lead-Optimierung.

Einer der ersten Ansätze zur Beschreibung der chemischen Eigenschaften eines Fragments war die 2003 eingeführte „Dreierregel“.^[6] Daneben gibt es eine Reihe weiterer einflussreicher Arbeiten zur Entwicklung von Fragmentbibliotheken.^[7] Eigenschaften, die wir als nützlich erachten, sind in Tabelle 1 aufgeführt. Viele dieser Eigenschaften lassen sich leicht berechnen oder vor der Synthese vorhersagen. Wir berechnen in jedem Fall Lipophilie (clogP) und Molekulargewicht, bevor wir entscheiden, welche Fragmente wir in die Bibliothek aufnehmen.

[*] Dr. C. W. Murray, Dr. D. C. Rees

Astex Pharmaceuticals

436 Cambridge Science Park, Cambridge, CB4 0QA (Großbritannien)

E-Mail: david.rees@astx.com



© 2015 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial NoDerivs License, die eine Nutzung und Verbreitung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird und keine Änderungen und Anpassungen vorgenommen werden.

Tabelle 1: Typische chemische Eigenschaften von Fragmenten bei Astex Pharmaceuticals.^[a]

Eigenschaft	Kriterien
Molekulare Erkennung	Diverse, für gewöhnlich polare Gruppen zur Bindung an ein Protein (einzelner Pharmakophor) (siehe Abbildung 1 und 2). Eine Bestrebung ist, einen gegebenen bindenden Pharmakophor in vielen verschiedenen Molekülgerüsten (Chemotypen) zu exprimieren.
Synthetische Vektoren	Mehrere synthetisch zugängliche Vektoren für die Fragmentexpansion in 3 Raumrichtungen, um neue bindende Wechselwirkungen zugänglich zu machen.
Physikochemische Eigenschaften	Molekulargewicht: 140–230 g mol ⁻¹ ; Nichtwasserstoffatome: 10–16; Lipophilie (clogP): 0.0 bis 2.0; Eigenschaften, die mit biophysikalischem Screening bei hohen Konzentrationen kompatibel sind, z. B. Löslichkeit in Wasser (möglichst ≥ 5 mM in 5 % DMSO oder anderen Kosolventien); Stabilität (> 24 h in Lösung); Vermeidung von Verbindungen/funktionellen Gruppen, die hoch reaktiv sind, in Lösung aggregieren oder falsch-positive Treffer ergeben. ^[5] Aromatische C-H-Bindungen oder ¹⁹ F können für NMR-basiertes Screening nützlich sein.
Syntheseeffizienz	50–100 mg und ≤ 4 Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichen Reagentien.
Molekülform	Vielfalt dreidimensionaler Formen für jedes Molekülgerüst und jeden Pharmakophor; Zahl der frei rotierbaren Bindungen: 0–3; Zahl der Chiralitätszentren: 0–1, manchmal 2

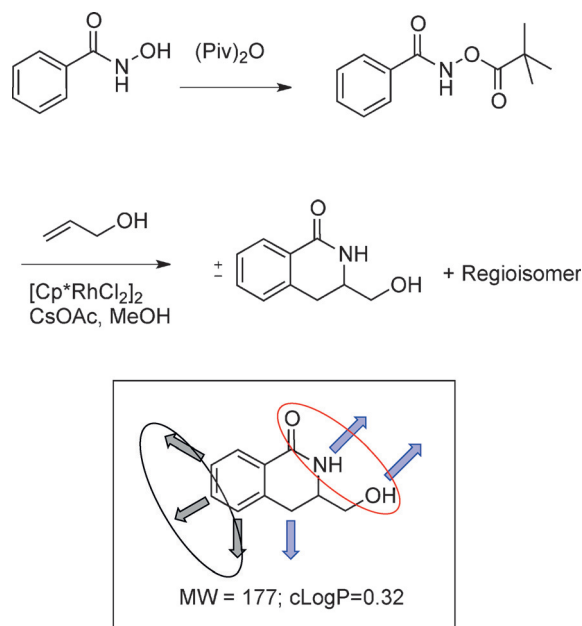
[a] Dies sind diejenigen Eigenschaften, die wir derzeit anstreben und auf denen unsere FBDD-Forschung seit über einem Jahrzehnt basiert. Man beachte, dass es eine Vielzahl von Fragmenten außerhalb dieser Kriterien gibt, die zu nützlichen Leitstrukturen optimiert wurden.



David Rees promovierte 1982 (Cambridge, A. J. Pearson) und absolvierte ein Postdoktorat bei E. J. Corey (Harvard). Gegenwärtig ist er Senior VP Chemistry bei Astex, einem in Cambridge ansässigen Pharmaunternehmen, das bahnbrechende Forschungen in der fragmentbasierten Wirkstoffentwicklung geleistet hat. Er war Präsident der RSC Organic Division 2010–2013 und ist Visiting Professor für Cancer Medicinal Chemistry an der Newcastle University.



Christopher Murray studierte Chemie (BA, 1986) und promovierte 1989 in theoretischer Chemie an der University of Cambridge. Gegenwärtig ist er VP of Discovery Technology bei Astex, wo er mit dem Design und der Anwendung von Fragmentbibliotheken befasst ist. Er verfügt über umfangreiche Erfahrungen im strukturbasierten Wirkstoffdesign und war an der Entdeckung mehrerer Wirkstoffkandidaten beteiligt.



Schema 1. Beispiel einer Fragmentsynthese,^[8] die in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien erfüllt. Die untere Struktur weist das für Fragmente geforderte Molekulargewicht (MW) und die passende Hydrophilie (cLogP) auf. Roter Kreis: polare funktionelle Gruppen für die Bindung an ein Protein; grauer Kreis: synthetisch bevorzugte Vektoren für die Fragmentoptimierung ohne Störung des wahrscheinlich bindenden Pharmakophors; blaue Pfeile: andere implizite Expansionsvektoren.

Zur Illustration zeigt Schema 1 eine veröffentlichte Synthese eines racemischen Dihydroisochinolons,^[8] das viele der Kriterien für einen wertvollen Fragment-Treffer erfüllt (einschließlich MW = 177 g mol⁻¹ und cLogP = 0.32). Eine Rhodium(III)-katalysierte C-H-Bindungsfunktionalisierung bietet in zwei Stufen Zugang zu racemischen Dihydroisochinolonen ausgehend von kommerziell erhältlichen Reagentien. Die Regioisomere werden chromatographisch getrennt.

Eine wichtige Überlegung für FBDD ist die Verfügbarkeit synthetisch zugänglicher Expansionsvektoren in drei Raumrichtungen am Fragment. Die in Schema 1 skizzierte Methode ist in dieser Hinsicht attraktiv, weil sie die Einführung von Substituenten zum Aufbau verwandter Strukturen ermöglicht (graue Pfeile in Schema 1).^[8,9] Um diese Strategie noch attraktiver für FBDD zu machen, wünschen wir uns eine Methode, die es ermöglicht, das Fragment in Gegenwart der polaren Bindegruppe zu modifizieren. In der Praxis ist es üblich, die experimentelle Methode im Zuge des FBDD-Projekts auszuarbeiten – das aber verursacht Verzögerungen. Natürlich sind auch andere Expansionsvektoren wie OH- und NH-Gruppen vorhanden (markiert mit blauen Pfeilen). Dies schafft einen enormen chemischen Strukturraum und veranschaulicht die Vorteile eines Screenings solcher Fragmente.

Eine weitere Überlegung bezüglich der Fragmentoptimierung betrifft die Verfügbarkeit nah verwandter, leicht verfügbarer Verbindungen, um die Fragment-Protein-Bindungswechselwirkungen auszutesten. In neueren Arbeiten, die auf dem in Schema 1 gezeigten Prinzip basierten, wurden Methoden zum Einbau eines N-Atoms in den aromatischen Ring (über ein N-Oxid) verwendet,^[9a] um eine chirale In-

duktion am asymmetrischen Kohlenstoff zu erreichen. Zum Einsatz kamen hierfür ein modifiziertes Metalloenzym^[9c] oder ein chiraler Rh^{III}-Katalystor.^[9d] Mit einem sterisch modulierten Rh^{III}-Katalysator wurde außerdem eine regioselektive Synthese erzielt.^[9b] Besonders nützlich wären C-H-Bindungsfunktionalisierungen und späte Halogenierungen in Gegenwart von Aminen und anderen polaren Gruppen.^[10]

Verglichen mit der Synthese größerer und komplexerer Verbindungen wirken Fragmente auf den ersten Blick weniger herausfordernd. Allerdings haben wir die Erfahrung gemacht, dass das Design und die Synthese von Fragmenten anspruchsvoller ist als ursprünglich gedacht. Hierfür sind im Nachhinein folgende Gründe zu nennen:

- Fragmentdesign auf der Basis von Röntgenstrukturdaten erfordert oftmals die Entwicklung maßgeschneiderter Synthesen für den zentralen Kern des Fragments;
- das Fehlen von Methoden zur Einführung von Substituenten an synthetisch zugänglichen Vektoren, ohne dabei die bindenden Wechselwirkungen zu unterbrechen;
- schwierige Einführung von Heteroatomen, Aufbau von 3D-Architekturen, Stereo- und Regiokontrolle;
- das Fehlen von Synthesemethoden, die mit mehreren Heteroatomen und polaren, H-Brücken bildenden Funktionalitäten kompatibel sind;
- Fragmente sollten gut wasserlöslich sein und polare Funktionalitäten (H-Brücken bildende Gruppen wie Amine, Alkohole, Amide usw.) für Screening bzw. Bindung aufweisen (Tabelle 1); wir haben oftmals festgestellt, dass polare Fragmente dieses Typ schwer zu synthetisieren und zu isolieren sind;
- die Anforderung wirkstoffartiger physikochemischer Eigenschaften.^[11]

Die jüngste Substanzmischung aus 33 Fragmenten, die bei Astex Pharmaceuticals für die Synthese ausgewählt wurden, erforderte 13 unterschiedliche Reaktionsarten. Dies steht im Gegensatz zu dem alternativen Ansatz, eine Serie von Verbindungen mithilfe einer oder zwei hochgradig optimierter chemischer Transformationen zu synthetisieren und die Ausgangsverbindungen zu variieren (bisweilen als Bibliothekssynthese bezeichnet). Es bestärkt außerdem die Meinung, dass medizinische Chemiker in der pharmazeutischen Industrie eine Vielfalt organischer Transformationen für die Wirkstoffentwicklung einsetzen.^[12]

Bindende Pharmakophore

Der Begriff Pharmakophor bezieht sich auf die bindende Wechselwirkung zwischen einem Liganden und seinem Protein (oder einem makromolekularen Target). Einfach ausgedrückt kann man sich ein Fragment so vorstellen, dass es nur ein einzelnes pharmakophores Merkmal besitzt, während beispielsweise ein echtes Wirkstoffmolekül nanomolare Bindungsaffinität für ein Proteintarget aufweisen kann, die z.B. aus drei solcher Einzelmerkmale resultiert. Abbildung 1 zeigt einige fragmentbindende Pharmakophore, die mittels Röntgenkristallographie experimentell bestimmt wurden; viele weitere Beispiele sind in der Protein Data Bank (PDB) ver-

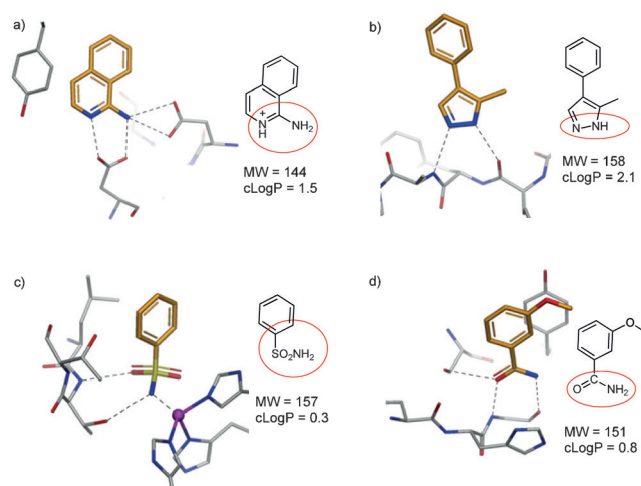


Abbildung 1. Beispiele für verschiedene bindende Pharmakophore, bestimmt durch Röntgenkristallographie. Molekülstrukturen sind ebenfalls gezeigt, bindende Pharmakophore sind mit roten Kreisen hervorgehoben. a) Amidin-artiger Pharmakophor in Beta-Secretase (PDB-Code: 2OHK). Expansionsvektoren orthogonal zum Ring sind nützlich, um die Bindungsaffinität zu erhöhen. Dies erfordert die Einbindung des Amidins in halbgesättigte Ringe.^[16] b) Ein Pharmakophor mit H-Brücken-Donor/Akzeptor-Motiv (N–NH) für die Bindung an Protein-kinase A (PDB-Code: 2UW3). c) Arylsulfonamid-Pharmakophor, der an ein Metallzentrum in der Carbonsäureanhydrase bindet (PDB-Code: 2WEJ). d) Fragment mit zwei Wasserstoffbrücken unter Beteiligung eines einzelnen O-Atoms und einer Wasserstoffbrücke des N-H-Donors in der Bindung mit PolyADP-Ribosepolymerase (PARP) (PDB-Code: 3PAX).

fügar.^[13] Kenntnisse über fragmentbindende Pharmakophore, die von bestimmten Proteinen bevorzugt werden, wurden für den gezielte Entwurf von Fragmenten genutzt.^[14] Bindende Pharmakophore werden tendenziell durch polare Wechselwirkungen vermittelt. Es wurde gefunden, dass die Bindung der meisten Fragmente enthalpisch getrieben ist, allerdings ist die genaue Balance von Enthalpie und Entropie oftmals komplex und schwer vorherzusagen.^[15] Um die Vorteile des Screenings kleiner Fragmente zu maximieren, versuchen wir gewöhnlich, Fragmente mit mehrfachen, distal separierten Pharmakophormerkmalen zu vermeiden, da solche Fragmente durch einfachere Beispiele repräsentiert werden können (und sollten).^[14]

Optimierung gering affiner Fragmente zu Leitstrukturen mit nM-Affinitäten

Ziel der Fragmentoptimierung ist es, die Bindungsaffinität um mehrere Größenordnungen zu steigern, um einen selektiven Wirkstoffkandidaten zu erhalten, der für klinische Tests in Frage kommt. Ein überaus entscheidender Aspekt ist das Design und die Synthese von Verbindungen mit neuen Wechselwirkungsstellen durch Analyse der Röntgenkristallstruktur des Fragments und seines Proteintargets. Sechs Beispiele aus unserer Forschung sind in Abbildung 2 gezeigt. Diese Beispiele stammen aus Projekten, die allesamt zu Wirkstoffkandidaten geführt haben, die anschließend in die

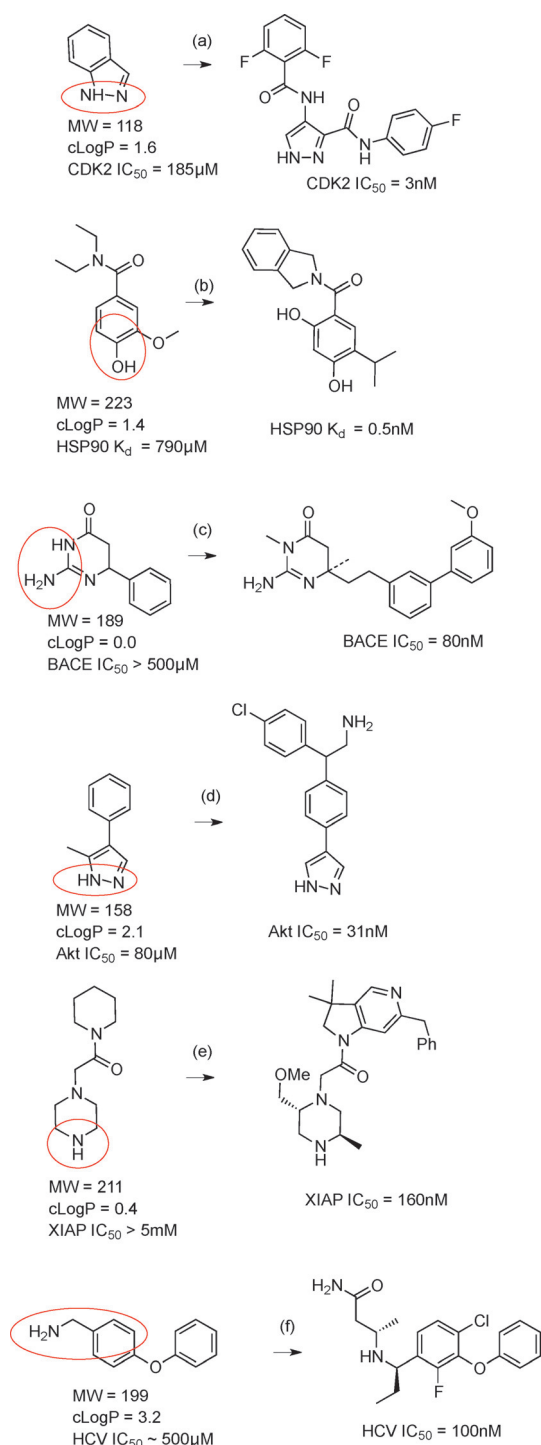


Abbildung 2. Sechs Beispiele von Fragmenten mit niedrigen Bindungsaffinitäten (µM) und der zugehörigen Leitstrukturen mit nanomolarer Affinität für verschiedene Wirkstofftargets. Die Schlüsselgruppen, die an der Fragment-Protein-Wechselwirkung beteiligt sind, sind mit roten Kreisen markiert. Die Beispiele umfassen zwei Kinasen (a)^[18] und (d),^[19] ein Chaperonprotein (b),^[20] eine Asparaginsäureprotease (c),^[21] eine Protein-Protein-Wechselwirkung (e)^[22] und ein neuartiges allosterisches Zentrum (f).^[23]

präklinische Entwicklung oder klinische Testphasen aufgenommen wurden. Jedes dieser Fragmente wurde durch röntgenkristallographisches Screening identifiziert und bildet

mindestens eine Wasserstoffbrücke mit dem Protein. Durch Analyse der Fragment-Protein-Bindung war es möglich, potenzielle neue Wechselwirkungen zu identifizieren und so die Affinität vom niedrigen µM-Bereich hin zu Leitstrukturen mit nM-Affinitäten zu steigern.

Dieser Ansatz der „Präzisionssynthese“ orientiert sich an der experimentell ermittelten Bindungsweise des Fragments und profitiert von modernen computergestützten Designverfahren.^[17] Viele der Vektoren für die historischen Beispiele in Abbildung 2 sind aus präparativer Sicht unkompliziert, das ist aber nicht immer der Fall. Einige Beispiele erfordern maßgeschneiderte synthetische Prozeduren entlang von Vektoren, die erst nach Analyse der bindenden Wechselwirkungen mit dem Proteintarget ausgewählt werden können. Dies erfordert einen relativ hohen experimentellen Aufwand. Gelegentlich sind wir durch das Fehlen von Synthesemethoden eingeschränkt (z. B. Abbildung 2b und c), und diese Situation könnte häufiger eintreten, wenn in Zukunft schwierigere Wirkstofftargets abgesucht werden.

Wir beobachten, dass für einige gut untersuchte (und kommerziell erhältliche) Fragmente viele synthetische Vektoren bereits ausgearbeitet wurden. Hier besteht jedoch die Gefahr, dass Forscher aus Routine auf diese Fragmente zurückgreifen. Um chemische Leitstrukturen und Wirkstoffe für herausfordernde Targets wie Protein-Protein-Wechselwirkungen zu entdecken, würden wir gerne mehr originäre Fragmente mit Synthesemethoden publiziert sehen, welche die Entwicklung einer Vielzahl von Vektoren erlauben. Des Weiteren wäre es von Vorteil, wenn die Synthesemethoden zur Fragmentoptimierung in allen möglichen Molekülrichtungen schon vor dem biophysikalischen Fragmentenscreening experimentell etabliert wären. Dieses Szenario erfordert beträchtliche Investitionen in die Entwicklung von Synthesemethoden. Nach unserer Erfahrung ist die organische Synthesechemie oft der geschwindigkeitsbestimmende Schritt auf der Stufe der Fragmentoptimierung, weil die erforderliche Synthesemethodik nicht etabliert wurde.

Für die Auswahl des für die Optimierung am besten geeigneten Fragments aus einer Anzahl von Treffern sind mehrere Faktoren zu berücksichtigen: Bindungswechselwirkungen, Metriken für die Ligandeneffizienz,^[11] Potenzial für Affinitätssteigerung und Wirkstoffartigkeit und, ganz entscheidend, die Verfügbarkeit synthetisch zugänglicher Vektoren für die Einpassung in neue Bindetaschen. Wir merken an, dass die oben beschriebenen chemischen Herausforderungen eine völlig andere Denkweise als bei der Totalsynthese komplexer Naturstoffe erfordern. Für die Synthese von Fragmenten benötigen wir Methoden, die in Gegenwart polarer Gruppen funktionieren und zukünftige Funktionalisierungen an multiplen Stellen im Molekül erlauben.

Dreidimensionalität

Chemische Methoden, um Fragmente mit dreidimensionaler Form zu synthetisieren, sind derzeit von großem Interesse, insbesondere im Hinblick auf schwierige biologische Targets wie Protein-Protein-Wechselwirkungen. sp³-Hybridisierte Kohlenstoffzentren können die Zahl und Bandbreite

der für die Fragmentexpansion verfügbaren Vektoren erhöhen. Die bahnbrechende Studie auf diesem Gebiet verwendete eine Methode der diversitätsorientierten Synthese (DOS) für den Aufbau von 3D-Fragmenten, um strukturelle und stereochemische Diversität mit geometrisch variablen Expansionsvektoren einzuführen, wobei das Molekulargewicht unter 300 g mol^{-1} gehalten wurde.^[24] Der Ansatz ist bemerkenswert, weil er aufzeigt, dass DOS und FBDD nicht als konkurrierende Technologien aufgefasst werden müssen.^[25] Es existieren noch andere Ansätze zur Synthese von 3D-Fragmenten,^[26] einschließlich solchen auf der Basis von Naturstoffen.^[27] Wir begrüßen jegliche Initiativen, welche die Synthese von neuartigen fragmentartigen Molekülen erlauben. In unseren Laboratorien ist es üblich, den 3D-Charakter auf der Stufe der Fragmentoptimierung zu steigern, und sogar Fragmente ohne Chiralitätszentren können bei der Bindung an ein Proteintarget 3D- oder chirale Konformationen einnehmen.^[28] Wir warnen jedoch davor, beim Entwurf neuer Fragmente allzu sehr die 3D-Eigenschaften zu priorisieren. Hier stellt sich eine weitere Herausforderung an die organische Synthese: das Erzeugen von Dreidimensionalität unter Beibehaltung einer kleinen Fragmentgröße.

Schlussbemerkungen

Die organische Synthese ist eine Schlüsselwissenschaft für die FBDD, und sie spielte bereits eine entscheidende Rolle bei der erfolgreichen Entdeckung mehrerer Wirkstoffkandidaten, die sich derzeit in der klinischen Testphase befinden. Mit der fortschreitenden Entwicklung der FBDD ist jedoch ein Bedarf an einer stärker spezialisierten organischen Chemie zu Tage getreten. Dieser Essay ist ein Aufruf für mehr chemische Forschung und Investitionen in das Design und die Synthese von Fragmentmolekülen.

Von uns gefundene Kriterien für relevante chemische Eigenschaften von Fragmenten sind in Tabelle 1 aufgeführt. Wie unterstreichen, dass es einen Bedarf an der Synthese von multiplen Fragmenten mit diversen, H-Brücken bildenden Pharmakophoren gibt, die kleine Molekülgrößen beibehalten ($\text{MW } 140\text{--}230 \text{ g mol}^{-1}$). Gleiches gilt für die Entwicklung von chemischen Methoden für die Fragmentoptimierung in der Fragment-to-Lead-Phase (Abbildung 2). Ermutigend in dieser Hinsicht ist, dass in jüngster Zeit eine große Zahl an chemischen Durchbrüchen erzielt werden konnte. Ein Beispiel sind selektive C-H-Bindungsaktivierungen, die hoch relevant für die Fragmentoptimierung sind, da sie die Möglichkeit zur Expansion von Fragmenten bieten, ohne die für die Fragment-Protein-Bindung erforderliche polare Funktionalität zu zerstören.

Wir ermutigen akademische Chemiker, Synthesemethoden zu entwickeln, die mit den polaren funktionellen Gruppen in attraktiven Fragmenten kompatibel sind, und mit FBDD-Anwendern zu kooperieren, um gemeinsame Vorstellungen über die chemischen Merkmale nützlicher Fragmente zu entwickeln.

Danksagung

Wir danken zahlreichen Kollegen bei Astex Pharmaceuticals für wissenschaftliche Diskussionen, unter anderem Gianni Chessari, Miles Congreve, Richard Hall, Tom Heightman, Harren Jhoti, Chris Johnson, Paul Mortenson, David Norton, Nick Palmer, Marcel Verdonk, Glyn Williams, Andrew Woodhead und Alison Woolford.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 488–492
Angew. Chem. **2016**, 128, 498–503

- [1] a) D. A. Erlanson, *Top. Curr. Chem.* **2012**, 317, 1–32; b) R. E. Hubbard, J. B. Murray, *Methods Enzymol.* **2011**, 493, 509–531; c) T. V. Magee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 2461–2468; d) C. W. Murray, D. C. Rees, *Nat. Chem.* **2009**, 1, 187–192; e) E. R. Zartler, *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, 5, 952–953.
- [2] M. Baker, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2013**, 12, 5–7.
- [3] G. Bollag, J. Tsai, J. Zhang, C. Zhang, P. Ibrahim, K. Nolop, P. Hirth, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2012**, 11, 873–886.
- [4] M. M. Hann, A. R. Leach, G. Harper, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2001**, 41, 856–864.
- [5] B. J. Davis, D. A. Erlanson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 2844–2852.
- [6] a) M. Congreve, R. Carr, C. Murray, H. Jhoti, *Drug Discovery Today* **2003**, 8, 876–877; b) H. Jhoti, G. Williams, D. C. Rees, C. W. Murray, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2013**, 12, 644–645.
- [7] a) N. Baurin, F. Aboul-El, X. Barril, B. Davis, M. Drysdale, B. Dymock, H. Finch, C. Fromont, C. Richardson, H. Simmonite, R. E. Hubbard, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, 44, 2157–2166; b) N. Blomberg, D. A. Cosgrove, P. W. Kenny, K. Kolmodin, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2009**, 23, 513–525; c) J. Fejzo, C. A. Lepre, J. W. Peng, G. W. Bemis, Ajay, M. A. Murcko, J. M. Moore, *Chem. Biol.* **1999**, 6, 755–769; d) W. F. Lau, J. M. Wit-hka, D. Hepworth, T. V. Magee, Y. J. Du, G. A. Bakken, M. D. Miller, Z. S. Hendsch, V. Thanabal, S. A. Kolodziej, L. Xing, Q. Hu, L. S. Narasimhan, R. Love, M. E. Charlton, S. Hughes, W. P. van Hoorn, J. E. Mills, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2011**, 25, 621–636; e) A. Schuffenhauer, S. Ruedisser, A. L. Marzinzik, W. Jahnke, M. Blommers, P. Selzer, E. Jacoby, *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, 5, 751–762.
- [8] N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6449–6457.
- [9] a) J. R. Huckins, E. A. Bercot, O. R. Thiel, T. L. Hwang, M. M. Bio, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 14492–14495; b) T. K. Hyster, D. M. Dalton, T. Rovis, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 254–258; c) T. K. Hyster, L. Knorr, T. R. Ward, T. Rovis, *Science* **2012**, 338, 500–503; d) B. Ye, N. Cramer, *Science* **2012**, 338, 504–506; e) S. Rakshit, C. Grohmann, T. Besset, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2350–2353.
- [10] a) C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 3216–3221; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 3261–3267; b) A. K. Pitts, F. O'Hara, R. H. Snell, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 5451–5455; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 5541–5545.
- [11] A. L. Hopkins, G. M. Keseru, P. D. Leeson, D. C. Rees, C. H. Reynolds, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2014**, 13, 105–121.
- [12] a) T. W. Cooper, I. B. Campbell, S. J. Macdonald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8082–8091; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 8258–8267; b) A. Nadin, C. Hattotuwigama, I. Churcher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1114–1122; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 1140–1149; c) S. D. Roughley, A. M. Jordan, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3451–3479.
- [13] H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T. N. Bhat, H. Weissig, I. N. Shindyalov, P. E. Bourne, *Nucleic Acids Res.* **2000**, 28, 235–242.

- [14] a) I. Akritopoulou-Zanze, P. J. Hajduk, *Drug Discovery Today* **2009**, *14*, 291–297; b) F. X. Talamas, G. Ao-Ieong, K. A. Brameld, E. Chin, J. de Vicente, J. P. Dunn, M. Ghate, A. M. Giannetti, S. F. Harris, S. S. Labadie, V. Leveque, J. Li, A. S. Lui, K. L. McCaleb, I. Najera, R. C. Schoenfeld, B. Wang, A. Wong, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3115–3119.
- [15] G. Klebe, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2015**, *14*, 95–110.
- [16] A. Stamford, C. Strickland, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2013**, *17*, 320–328.
- [17] D. Rognan, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *317*, 201–222.
- [18] P. G. Wyatt, A. J. Woodhead, V. Berdini, J. A. Boulstridge, M. G. Carr, D. M. Cross, D. J. Davis, L. A. Devine, T. R. Early, R. E. Feltell, E. J. Lewis, R. L. McMenamin, E. F. Navarro, M. A. O'Brien, M. O'Reilly, M. Reule, G. Saxty, L. C. Seavers, D. M. Smith, M. S. Squires, G. Trewartha, M. T. Walker, A. J. Woolford, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4986–4999.
- [19] G. Saxty, S. J. Woodhead, V. Berdini, T. G. Davies, M. L. Verdonk, P. G. Wyatt, R. G. Boyle, D. Barford, R. Downham, M. D. Garrett, R. A. Carr, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2293–2296.
- [20] C. W. Murray, M. G. Carr, O. Callaghan, G. Chessari, M. Congreve, S. Cowan, J. E. Coyle, R. Downham, E. Figueroa, M. Frederickson, B. Graham, R. McMenamin, M. A. O'Brien, S. Patel, T. R. Phillips, G. Williams, A. J. Woodhead, A. J. Woolford, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5942–5955.
- [21] P. D. Edwards, J. S. Albert, M. Sylvester, D. Aharony, D. Andisik, O. Callaghan, J. B. Campbell, R. A. Carr, G. Chessari, M. Congreve, M. Frederickson, R. H. Folmer, S. Geschwindner, G. Koether, K. Kolmodin, J. Krumrine, R. C. Mauger, C. W. Murray, L. L. Olsson, S. Patel, N. Spear, G. Tian, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5912–5925.
- [22] G. Chessari, I. M. Buck, J. E. Day, P. J. Day, A. Iqbal, C. N. Johnson, E. J. Lewis, V. Martins, D. Miller, M. Reader, D. C. Rees, S. J. Rich, E. Tamanini, M. Vitorino, G. A. Ward, P. A. Williams, G. Williams, N. E. Wilsher, A. J. Woolford, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 6574–6588.
- [23] S. M. Saalau-Bethell, A. J. Woodhead, G. Chessari, M. G. Carr, J. Coyle, B. Graham, S. D. Hiscock, C. W. Murray, P. Pathuri, S. J. Rich, C. J. Richardson, P. A. Williams, H. Jhoti, *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 920–925.
- [24] A. W. Hung, A. Ramek, Y. Wang, T. Kaya, J. A. Wilson, P. A. Clemons, D. W. Young, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 6799–6804.
- [25] P. J. Hajduk, W. R. Galloway, D. R. Spring, *Nature* **2011**, *470*, 42–43.
- [26] A. D. Morley, A. Pugliese, K. Birchall, J. Bower, P. Brennan, N. Brown, T. Chapman, M. Drysdale, I. H. Gilbert, S. Hoelder, A. Jordan, S. V. Ley, A. Merritt, D. Miller, M. E. Swarbrick, P. G. Wyatt, *Drug Discovery Today* **2013**, *18*, 1221–1227.
- [27] B. Over, S. Wetzel, C. Grutter, Y. Nakai, S. Renner, D. Rauh, H. Waldmann, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 21–28.
- [28] R. J. Hall, P. N. Mortenson, C. W. Murray, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **2014**, *116*, 82–91.

Eingegangen am 22. Juli 2015

Online veröffentlicht am 3. November 2015