

ker). Und dann das deutsche „Sortiment“, das sich vom italienischen *sortimento* ableitet und für den Einsatz im Englischen kleingeschrieben werden sollte. Ein einfaches, klares Wort, das im Duden tatsächlich über die Auswahl an Büchern in einer Buchhandlung definiert wird! Mir erscheint dieses Wort keineswegs prosaisch – denn es erinnert mich an all die Eindrücke, die meinen Sinnen geboten werden, wenn ich in die Coniserie Sprüngli am Paradeplatz in Zürich hineingehe: die Welt köstlichster Süßigkeiten, hergestellt von genialen Menschen; ein Sortiment, das darauf wartet, gekostet zu werden (Abbildung 2).

- [1] A. Eschenmoser in einem Interview mit I. Hargittai: *Chem. Intell.* **2000**, 6(3), 6.
- [2] Siehe beispielsweise: P. Seneci, *Solid-Phase Synthesis and Combinatorial Technologies*, Wiley-Interscience, New York, **2000**; *Molecular Diversity and Combinatorial Chemistry* (Hrsg.: I. M. Chaiken, K. D. Janda), American Chemical Society, Washington, **1996**; *Combinatorial Chemistry* (Hrsg.: S. R. Wilson, A. W. Czarnik), Wiley, New York, **1997**.
- [3] *Sefer Jezira – Das Buch Jezira* (Hrsg.: E. Goodman-Thau, C. Schulte), Akademie Verlag, Berlin, **1993**, S. 9.
- [4] *Sefer Jezira – Das Buch Jezira* (Hrsg.: E. Goodman-Thau, C. Schulte), Akademie Verlag, Berlin, **1993**, S. 12.
- [5] M. T. Cicero, *De Natura Deorum/Vom Wesen der Götter* (Übersetzer: W. Gerlach, K. Bayer), Heimeran Verlag, München, **1978**, Buch II, Abschnitt 93, S. 250/251.
- [6] Siehe beispielsweise U. Eco, *Die Suche nach der vollkommenen Sprache* (Übersetzer: B. Kroeber), C. H. Beck, München, **1994**, S. 68 ff. (dort wird die *Ars Combinatoria* als *Ars Magna* bezeichnet); R. Lullus, *Ars brevis* (übersetzt und mit einer Einführung herausgegeben von A. Fidora), Felix Meiner, Hamburg, **1999**, S. XV–XVIII, 6–21.

- [7] G. W. Leibniz in einem Brief vom April 1679 an Johann Friedrich, den Herzog von Hannover: G. W. Leibniz, *Sämtliche Schriften und Briefe*, Akademie-Verlag, Berlin, **1970**, erste Reihe (allgemeiner politischer und historischer Briefwechsel), zweiter Band (1676–1679), S. 168.
- [8] Diese Informationen stammen aus einer Sekundärquelle, einem außergewöhnlichen Buch: U. Eco, *Die Suche nach der vollkommenen Sprache* (Übersetzer: B. Kroeber), C. H. Beck, München, **1994**, S. 149 f.
- [9] J. Swift, *Gulliver's Travels into Several Remote Nations of the World, Part III. A Voyage to Laputa, Balnibarbi, Luggnagg, Glubbdubdrib and Japan*, Benjamin Motte, London, **1726** [Transitbooks, Zürich, **1975**].
- [10] D. L. Sayers, *The Nine Tailors*, Harcourt Brace, New York, **1934**.
- [11] A. C. Clarke, *The Nine Billion Names of God: The Best Short Stories of Arthur C. Clarke*, Harcourt Brace & World, New York, **1967**, pp. 3–11.
- [12] R. Queneau, *Hunderttausend Milliarden Gedichte* (Übersetzer: L. Harig), Zweitausendeins, Frankfurt, **1994**. Eine Suche im Internet nach diesem Werk enthüllt interessante Kommentare zum geistigen Urheberrecht: Sind alle Sonette von Queneau durch das Copyright geschützt?
- [13] Die Bibliothek von Babel: J. L. Borges in *Gesammelte Werke, Erzählungen Band 1* (nach der Übersetzung von K. A. Horst, bearbeitet von G. Haefs), Carl Hanser Verlag, München, **1981**; mit freundlicher Genehmigung des Verlages.
- [14] A. Eschenmoser, Zürich, persönliche Mitteilung.
- [15] Ich wäre den Lesern für Hinweise auf das erste Auftreten des Wortes Bibliothek im derzeitigen chemischen oder biologischen Zusammenhang dankbar.
- [16] Das ist nicht der Ort, um nach den Ursprüngen der Wörter library und Bibliothek zu suchen. Eine vollständige Suche würde sicherlich eine solche füllen, und diese enthielte bestimmt den Roman der Bibliomanie schlechthin, der übrigens von einem promovierten Chemiker geschrieben wurde: E. Canetti, *Die Blendung*, Hauser, München, **1992**.
- [17] S. Senkan, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 322–341; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 312–329.

Medizinische Chemie: Herausforderungen und Chancen

Günther Wess,* Matthias Urmann und Birgitt Sickenberger

1. Einleitung

Das weltweit sinkende Interesse an der Chemie steht außer Frage,^[1] nicht umsonst fühlte sich Stephen Lippard herausgefordert, eine Standortbestimmung vorzunehmen und unter

[*] Prof. Dr. G. Wess

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Leitung Drug Innovation & Approval (DI&A) Deutschland
Gebäude H 825, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt (Deutschland)
Fax: (+49) 69-305-3221
E-mail: guenther.wess@aventis.com
Dr. M. Urmann
Aventis Pharma Deutschland GmbH
Gebäude G 838, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt (Deutschland)
Dr. B. Sickenberger
Aventis Pharma Deutschland GmbH
Königssteiner Str. 10
65812 Bad Soden am Taunus (Deutschland)

Mitwirkung zahlreicher Kollegen, unter dem Titel „New frontiers in basic chemistry“, 22 Ziele der Chemie zu formulieren.^[1c] Auch die Beiträge „New voices in Chemistry“, erschienen in *Chemical & Engineering News* anlässlich des 125-jährigen Bestehens der American Chemical Society, beschreiben die Suche nach neuen Aufgabengebieten und Herausforderungen.^[2]

Im speziellen Fall der Medizinischen Chemie in der Pharmaindustrie ist die Entwicklung der vergangenen Jahrzehnte keinesfalls freundlicher. Angetrieben durch neue Erkenntnisse und Methoden hat sich die Rolle der naturwissenschaftlichen Disziplinen in der Arzneimittelforschung kontinuierlich geändert.^[3, 4] Danach war die erste Epoche von der Organischen Chemie dominiert, die zweite dagegen von einem eher rationalen Ansatz geprägt, in dem sich das Wissen über Enzyme und Rezeptoren entwickelte und der Dialog zwischen Chemikern und Biologen an Bedeutung zunahm.

Dieser Dialog erschien Arthur Kornberg so wichtig, dass er einen bemerkenswerten Artikel zum Thema „The Two Cultures: Chemistry and Biology“ verfasste.^[5] Ende der 80er Jahre und in den 90er Jahren schließlich wurden Hochdurchsatz-Technologien, wie das Hochdurchsatz-Screening (HTS) und die kombinatorische Chemie etabliert und werden heute, in Verbindung mit einem rationalen Wirkstoffdesign, als die wesentlichen Triebkräfte der Medizinischen Chemie angesehen.

Derzeit sieht es so aus, als bestimme die Biotechnologie fortan die Zukunft der Pharmaindustrie. Sie basiert nicht mehr auf der Chemie, sondern ist vielmehr von den Erkenntnissen der Humanbiologie und genetischen Informationen determiniert. Der Chemie kommt anscheinend keine besondere Bedeutung mehr zu.^[6] Am auffälligsten ist, dass sie in vielen Publikationen nicht einmal mehr erwähnt wird. Die Beiträge aus dem Heft „The Pharmaceutical Century“^[7] und andere^[6, 8] bestätigen diese Wahrnehmung, die auch viele Außenstehende – Berater, Investoren, Politiker – teilen. Sie belegen wesentliche Fortschritte in Biologie und Technik und erkennen wohl an, dass die Chemie dazu Beiträge geleistet hat, schreiben ihr aber als eigenständige wissenschaftliche Disziplin keine wesentliche Triebkraft zu.

Die Autoren dieses Beitrags können diese Einschätzung nachvollziehen, sind aber der Meinung, dass die Pharmaindustrie keiner verheißungsvollen Zukunft entgegen gehen kann, wenn es der Chemie nicht gelingt, als wissenschaftliche Disziplin wieder eine Dynamik zu entwickeln. Denn trotz intensiven Einsatzes von Hochdurchsatz-Technologien in der Pharmaforschung, trotz neuer Erkenntnisse in der Genomforschung und parallel dazu der Fortschritte in der Datenverarbeitung sowie der Möglichkeiten des Internets (digitale Revolution) wird weltweit ein Mangel an neuen innovativen Arzneimitteln (NCEs, New Chemical Entities) beklagt. Analysten und Meinungsbildner sprechen von einem Innovationsdefizit, das sich in den letzten Jahren noch verschärft hat.^[9] Wir sind überzeugt, dass gerade in der Chemie das Potential steckt, dieses Defizit zu überwinden.

Wir belegen unsere These, indem wir in diesem Essay die zeit- und erfolgskritische Bedeutung der Chemie herausarbeiten, den derzeitigen Standort bestimmen, künftige Herausforderungen formulieren und schließlich Trends und mögliche

Lösungswege aufzeigen. Dabei bewegen wir uns entlang der Wertschöpfungskette der Arzneimittelforschung (Abbildung 1). Die Publikationen über das von uns gewählte Thema sind zahlreich, aber selten umfassend, und häufig analysieren sie nur das Problem ohne Lösungen aufzuzeigen. Wir setzen uns mit Lösungen auseinander, dabei basieren unsere Einschätzungen auf der täglichen Praxis der Arzneimittelforschung. Wissenschaftliche Aspekte stehen im Vordergrund, es wird jedoch kein Anspruch auf eine objektive Darstellung erhoben und kein bewertender Vergleich der Pharmaindustrie angestrebt.

1.1. Aufgaben und Engpässe in der Medizinischen Chemie

Die Hauptbeiträge und -aufgaben der Chemie in der pharmazeutischen Forschung liegen heute

- in der Identifizierung neuer Leitstrukturen,
- ihrer Optimierung zu klinischen Kandidaten sowie
- in der Bereitstellung ausreichender Mengen dieser Substanzen für weitere Untersuchungen und für die Entwicklung.

Auch in anderen Bereichen hat die Chemie vermehrt wertvolle Beiträge zu leisten, z. B. die Aufklärung biologischer Mechanismen und die Targetvalidierung. Die rasanten Fortschritte in der Biologie, die in der Sequenzierung des menschlichen Genoms gipfelten,^[10] machen neue Herausforderungen für die Chemie sichtbar: Es geht darum, das neu gewonnene Wissen über das Genom und Proteom zu nutzen, um neue Therapien zu entwickeln. Informationen über Strukturen und Funktionen biologischer Makromoleküle sowie solche über komplexe biologische Vorgänge müssen so verarbeitet werden, dass sich Moleküle finden lassen, die in dieses komplexe Geschehen eingreifen (wobei wir uns in diesem Essay ausschließlich auf kleine Moleküle beziehen und nicht auf therapeutisch genutzte Proteine, für die sich die Situation anders darstellt).

Bei der Entdeckung niedermolekularer Substanzen besteht derzeit ein Engpass: Die biologische Forschung zeigt viel schneller neue, potentielle Ansatzpunkte für Wirkstoffe auf, als „passende“ Moleküle oder optimierte Leitstrukturen zur

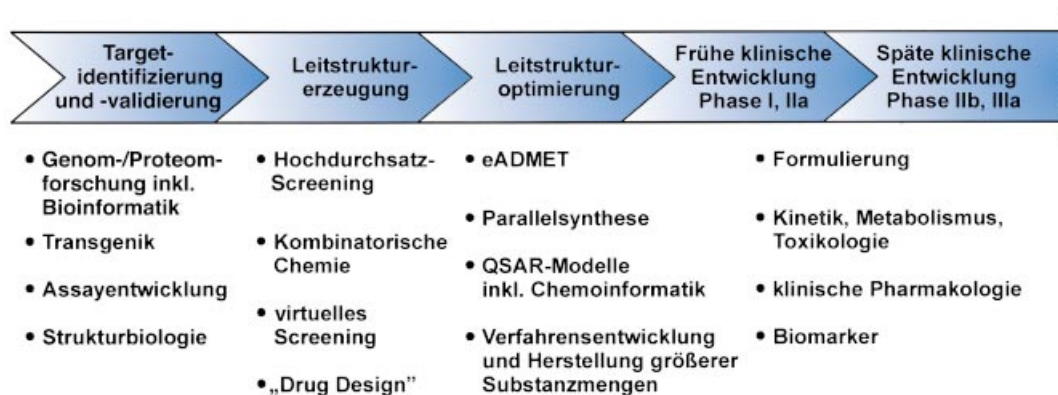


Abbildung 1. Wertschöpfungskette der Arzneimittelforschung und ausgewählte Schlüsseltechnologien und -aktivitäten. Die genannten Technologien und Aktivitäten überlappen teilweise oder erstrecken sich sogar über die gesamte Wertschöpfungskette, z. B. Genom- und Proteomforschung oder Biomarker (eADMET = frühe Untersuchung der ADMET-Parameter, QSAR = quantitative Struktur-Aktivitäts-Beziehungen).

Verfügung gestellt werden können. Daran änderten bisher auch Hochdurchsatz-Technologien wie HTS oder kombinatorische Methoden nichts. Ihr Einsatz hat bislang nicht zu der erwarteten Fülle an geeigneten Arzneimittelkandidaten geführt,^[11] wobei geeignet auch oder vor allem bedeutet, dass die Substanzen ein aus medizinischer Sicht definiertes Arzneimittelpotential erfüllen. Nur das Auffinden solcher spezifischer Moleküle oder optimierter Leitstrukturen bringt der Arzneimittelforschung wirkliche Wertschöpfung. Kurzum: Die Chemie steht mit im Zentrum dieses Engpasses der Arzneimittelforschung.

2. Leitstrukturerzeugung

2.1. Biologische Mechanismen

Die Überlegungen in diesem Abschnitt werden aus dem Blickwinkel der Medizinischen Chemie angestellt, d.h., im Hinblick auf die Anforderung, neue biologische Ansatzpunkte für Arzneimittel zu finden. Die Zahl dieser möglichen biologischen Ansatzpunkte für neue Medikamente, häufig als „drugable targets“ bezeichnet, beruhte bislang auf einer groben Annahme.^[3] Nach Überlegungen von Jürgen Drews stellen in den Industrienationen etwa 100 unterschiedliche Erkrankungen ein bedeutendes medizinisches Problem dar. Jede dieser Erkrankungen wird schätzungsweise durch etwa zehn Gene beeinflusst. Somit ergeben sich etwa 1000 Krankheitsgene. Allerdings entspricht nicht jedes Krankheitsgen genau einem Target, vielmehr mündet jedes dieser Gene in einem Netzwerk von Protein-Protein-Wechselwirkungen und

ist so mit der Funktion von fünf bis zehn Proteinen verbunden. Daraus folgt eine Summe von 5000 bis 10000 potentiellen Wirkstofftargets.

Die Sequenzierung des menschlichen Genoms hat grobe Vorstellungen über die Zahl der Gene des Menschen geliefert, die Unsicherheiten dieser Schätzung aber keineswegs beseitigt. Auch die Klassifizierung der Gene in Familien von Targets (Abbildung 2) hat bisher keine wesentlichen Erkenntnisse geliefert. Erst die Kombination der Genomanalyse mit der Proteomanalyse wird weitere Erkenntnisse bringen.^[12] Es wächst die Einsicht, dass die Komplexität biologischer Systeme noch sehr viel stärker als bisher angenommen auf der Ebene der Proteine liegt. Ein in einem komplexen Krankheitsgeschehen validiertes neues biologisches Target ist daher von allergrößtem Interesse und qualitativ deutlich von nichtvalidierten Ansätzen zu unterscheiden.^[13] Der Wettbewerbsdruck ist groß, Substanzen zu finden, mit denen sich diese validierten Targets beeinflussen lassen. Aber auch für bisher wenig validierte Targets wäre es hilfreich, Moleküle zu kennen, mit denen man mehr über die biologische Funktion dieser Targets erfahren könnte, die sich also zu deren Validierung eignen. In jedem Fall ist die Chemie gefordert, rasch entsprechende Substanzen zur Verfügung zu stellen.

Ein Beispiel aus der Targetidentifizierung ist in Abbildung 3 dargestellt. In einem experimentellen Modell zur endothelialen Dysfunktion haben wir Endothelzellen von Ratten aorten hinsichtlich differentieller Genexpression untersucht. Dabei fanden wir etwa 400 unterschiedlich exprimierte Gene, die mit bioinformatischen Methoden verschiedenen Genfamilien zugeordnet werden konnten. Eine Reihe

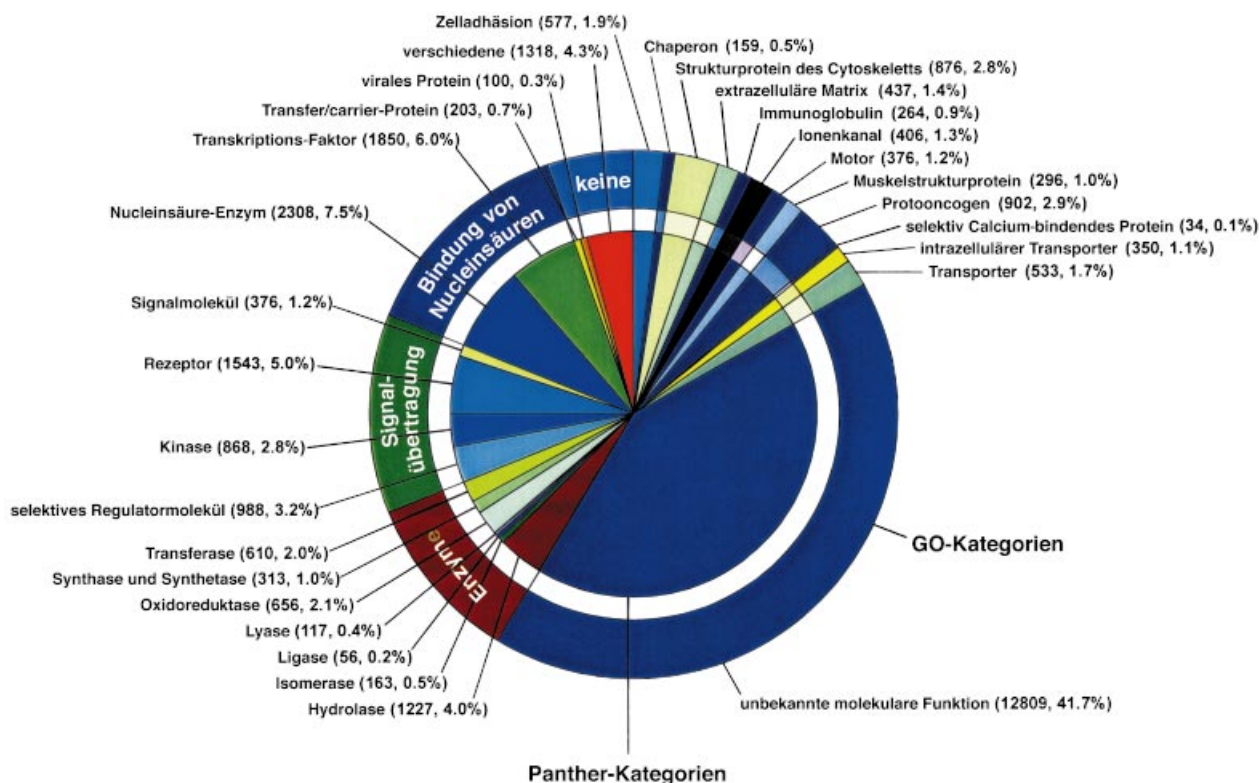


Abbildung 2. Klassifizierung der humanen Gene in Targetfamilien (Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung aus Lit.[10b]).

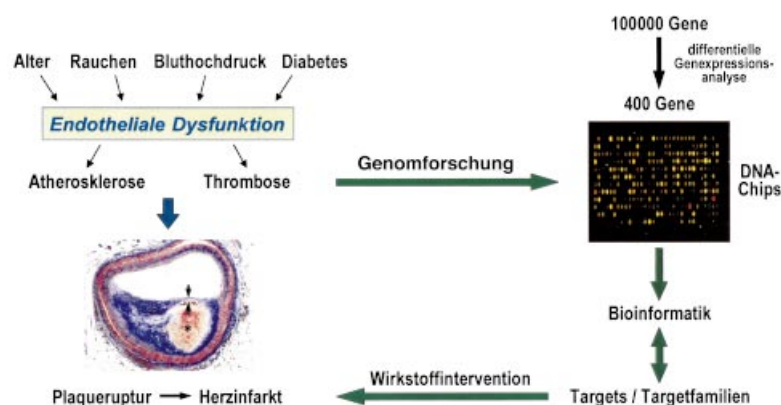


Abbildung 3. Identifikation neuer Targets mit differentieller Genexpressionsanalyse.

von Genprodukten dieser neuen Gene wurde als potentielle Targets identifiziert. Für diese entwickelten wir entsprechende Assays, um rasch geeignete Substanzen zu finden, die mit den von diesen Genen exprimierten Proteinen wechselwirken. Daraus wiederum ergeben sich weitere Informationen über die Bedeutung dieser Proteine im pathologischen Geschehen der endothelialen Dysfunktion.

Eine Reihe von Beispielen zeigt aber auch, dass chemische Verbindungen und damit potentielle Arzneimittel eine Vielzahl von Genen aktivieren oder supprimieren können. Kürzlich wurde berichtet, dass verschiedene Glitazone, eine neue Klasse von PPAR-gamma-Agonisten (PPAR = Peroxisome Proliferator Activated Receptor), die als Antidiabetika eingesetzt werden, zum Teil zu sehr unterschiedlichen Genexpressionsmustern führen, obwohl der beobachtete pharmakologische Effekt auf den Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel ähnlich ist.^[14] Die detaillierte Analyse der beeinflussten Gene zeigt die Unterschiede zwischen verschiedenen Wirkstoffen auf, liefert also einen „Fingerabdruck“ eines Arzneistoffs und kann (für heutige Arzneistoffe oftmals im nachhinein) Wirkungen oder auch Nebenwirkungen erklären.

Aus tierexperimentellen Studien wissen wir, dass bestimmte Substanzen durchaus die Expression mehrerer hundert Gene beeinflussen können. Auch die Vorstellungen zu den Wirkmechanismen etablierter Präparate wie etwa der HMG-CoA-Reduktasehemmer konkretisieren sich. Mittlerweile gibt es immer mehr Befunde, nach denen Mechanismen, die unabhängig von der Cholesterinsenkung sein könnten, den antiatherosklerotischen Effekt der Statine bewirken.^[15]

Das Verständnis von Wirkmechanismen relativiert sich, bisher bestand eine große Tendenz zu monokausalen Vorstellungen wie „ein Target – eine Erkrankung“. Wie werden diese Vorstellungen vor dem Hintergrund komplexer biologischer Prozesse zu modifizieren sein? Schon heute verschiebt sich die Betrachtungsweise von isolierten biologischen Systemen zu einer gesamtheitlichen Systembiologie, einem Zusammenspiel hochkomplexer Netzwerke.^[16] Für die Chemie auf ihrer Suche nach neuen Substanzen ergeben sich damit Fragen, die sie derzeit noch nicht beantworten kann. Offen ist zum Beispiel, wie vor diesem Hintergrund künftige Arzneimittelprofile aussehen müssen und welche Anforderungen neue biologische Targets erfüllen müssen, um als validiert zu gelten. Welche Arten von Targets wird man mit den neuen

Ansätzen finden können? Wären Aspirin oder β -Blocker zum Beispiel durch Genomanalysen gefunden worden? Aus den Beispielen und Fragen wird ersichtlich, dass reduktionistische Ansätze bei einer systembiologischen Betrachtung an ihre Grenzen gestoßen sind. Wir müssen unsere Vorstellungen erweitern. Dabei ist es unabdingbar, dass Chemiker und Biologen gemeinsame Fragestellungen erkennen und bearbeiten.

Bei der **Validierung** geht es darum, die Relevanz eines Targets in einem Krankheitsgeschehen zu belegen, d. h. um die Frage, ob die Beeinflussung eines biologischen Systems auch zu der gewünschten Beeinflussung der Krankheit führt. Den endgültigen Beweis eines solchen Kausalzusammenhangs können letztlich erst klinische Studien mit Patienten erbringen. Aus Gründen, die auf der Hand liegen, ist es dennoch unerlässlich, die Targetvalidierung bereits in frühen Phasen und im weiteren Verlauf der Arzneimittelforschung und -entwicklung immer wieder vorzunehmen.

Kriterien für eine Targetvalidierung in frühen Phasen ergeben sich beispielsweise aus der unterschiedlichen Genexpression in gesundem und krankem Gewebe, funktionalen Untersuchungen auf Proteinebene sowie Untersuchungen in Tiermodellen auf den krankheitsrelevanten Phänotypen. Gen-Chips, Antisense-Technologien, Ribozyme, neutralisierende Antikörper und Knockout- oder transgene Mäuse sind einige der Methoden und Instrumente, die dabei eingesetzt werden.

Pharmakogenomische Untersuchungen können bei der Beantwortung dieser Fragen helfen,^[17] diese Untersuchungen in Kombination mit der Proteomforschung werden weiteren Aufschluss über die Komplexität von biologischen Mechanismen und Arzneimittelwirkungsmechanismen liefern. Für die Medizinische Chemie sind diese Experimente und deren Interpretation von großer Bedeutung, weil sie das Bild der bisher vereinfachten Kausalketten revidieren und damit zu einem völlig anderen Vorgehen führen können.

2.2. Biologische und chemische Strukturräume

Die Bindungsstelle der Proteine für potentielle Liganden wird als biologischer Strukturräum bezeichnet, zu welchem die „komplementären“ Verbindungen gefunden werden müssen, d. h., ein biologischer Strukturräum muss mit einem chemischen Strukturräum zur Deckung gebracht werden (Abbildung 4). In den Anfangszeiten der kombinatorischen Chemie hielt sich die Vorstellung, dass dies mit einem optimal diversen chemischen Strukturräum erreichbar sei. Diversität war das beherrschende Thema, dabei wurde die eigentliche Frage außer Acht gelassen: Wie biologisch relevant ist die in der Chemie erzeugte Diversität?^[18] Denn die schönsten

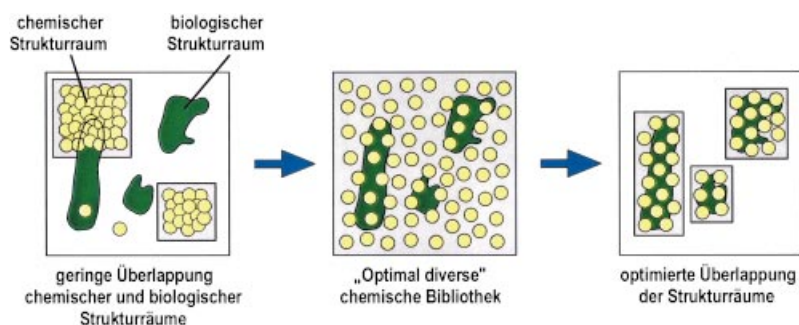


Abbildung 4. Überlappung von biologischen und chemischen Strukturräumen.

Moleküle, nach den elegantesten Methoden synthetisiert, nutzen nichts, wenn sie kein biologisches Target erreichen. An dieser Stelle sei erwähnt, dass selbst unter Experten keine Einigkeit darüber besteht, wie Diversität zu definieren ist.^[19] Wir gebrauchen den Begriff Diversität im Sinne von struktureller Vielfalt aufgrund von Molekülgrundgerüsten und Substitutionsmustern.

Trotz Sequenzierung des menschlichen Genoms ist der biologische Strukturraum bislang in weiten Teilen unbekannt. Aber es ist klar, dass er sich mit den heute vorhandenen Substanzen nicht abdecken lässt. Theoretisch wäre es vorstellbar, den gesamten chemischen Strukturraum aller möglichen Wirkstoffmoleküle zu synthetisieren und damit abzudecken. Mit HT-Screening könnten dann die geeigneten Moleküle identifiziert werden. Praktisch lässt sich dieses Vorgehen nicht realisieren: Theoretische Betrachtungen haben gezeigt, dass das Universum nicht genügend Atome enthält, um auch nur eine Kopie jedes denkbaren Moleküls zu synthetisieren.^[20]

Die Lösung kann daher nur sein, möglichst viel Wissen über die biologischen Targets zu sammeln und dieses einzusetzen, um dann die begrenzten Strukturräume, z.B. einer Unterklasse einer Targetfamilie, mit Hochdurchsatz-Technologien oder Moleküldesign gezielt zu untersuchen. Dieses Wissen, das auf Informationen über Strukturen und Funktionen beruht, muss so aufbereitet sein, dass Moleküldesign möglich ist. Bio- und Chemoinformation, Technologien des virtuellen Screenings, aber auch Moleküldesign, werden die Instrumente sein, um dieses Wissen zu erhalten. Allerdings müssen zunächst die Basisdaten zur Verfügung stehen, damit die genannten Technologien überhaupt Aussicht auf Erfolg haben können. Vor diesem Hintergrund überraschen die enormen Anstrengungen in den „Structural Genomics“ (die systematische Erforschung der dreidimensionalen Struktur der Genprodukte) nicht.

In der Pharmaindustrie werden die chemischen Strukturen neuer Verbindungen komplexer, größer und diverser. Die Anforderungsprofile an neue Wirkstoffe sind heute sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch der Absorption, Distribution, Metabolisierung, Exkretion und Toxizität (ADMET) wesentlich höher. Diese Aspekte, die erst in späteren Phasen der Arzneimittelentwicklung Berücksichtigung fanden, werden inzwischen bereits in der Phase der Leitstrukturgenerierung immer wichtiger, und auch sie steigern möglicherweise die Komplexität und Größe der Ver-

bindungen. Hier ist nicht zuletzt auch die kombinatorische Chemie (siehe Abschnitt 4) gefragt, um neue chemische Grundgerüste zu generieren, wobei die Bereitstellung enantiomerenreiner Verbindungen mit einem oder mehreren Stereozentren noch unterentwickelt ist. Entsprechend wachsen die Anforderungen zum selektiven Aufbau von Stereozentren. All dies geschieht vor dem Hintergrund eines zunehmenden Wettbewerbs, in dem der Zeitfaktor eine immer größere Rolle spielt, aber auch der Druck zunimmt, höhere Trefferquoten zu erzielen.

In wenigen Thesen möchten wir nochmals zusammenfassen, dass

- ◆ der Engpass der Leitstrukturgenerierung in der Bereitstellung neuer biologisch relevanter Substanzen und damit im Wesentlichen in der Chemie liegt,
- ◆ die Hochdurchsatz-Techniken nicht die gewünschte Innovation und Produktivität geliefert haben und
- ◆ es nur mit neuen, wissensbasierten Ansätzen in gemeinsamen Anstrengungen von Chemie und Biologie gelingen wird, erfolgreich in die Komplexität biologischer Strukturräume „hineinzusynthetisieren“.

3. Leitstrukturoptimierung

Die Optimierung einer Leitstruktur zur klinischen Anwendung ist bei oberflächlicher Betrachtung wenig spektakulär. Dass darüber wenig und wenn, dann sehr formal publiziert wird, belegt aber nicht etwa die Trivialität dieser Aufgabe. Im Gegenteil: Die Leitstrukturoptimierung ist der herausforderndste Teil der gesamten Arzneimittelforschung.^[18, 21] Wer sie beherrscht, ist kaum darauf aus, sein Know-how preiszugeben. Geht es doch in dieser Phase immer noch darum, aus einer Chemikalie, die in einem Wirksamkeitstest aufgefallen ist, ein wirksames und sicheres Arzneimittel zu machen. Das heißt, ein Molekül durch strukturelle Variationen so zu verbessern, dass sein Eigenschaftsprofil definierte Kriterien für eine therapeutische Anwendung erfüllt (Abbildung 5). Damit trägt die Leitstrukturoptimierung in hohem Maß zur Wertschöpfung bei. Parameter, die bei diesem Prozess im Fokus stehen, sind Wirkstärke, Selektivität, orale Absorption, Distribution, Metabolisierung, Exkretion, Toxizität und bestimmte physikalische Stoffeigenschaften. Je mehr davon zu optimieren sind, desto komplexer die Aufgabe. Die Zeit, die dafür in der Regel benötigt wird, führt zu einem weiteren, wenn nicht sogar zu dem eigentlichen Engpass.

Nicht nur deshalb ist es zwingend, mehrere Parameter gleichzeitig zu optimieren anstatt sequenziell vorzugehen. Das setzt engste Zusammenarbeit mit Biologen voraus sowie aussagekräftige Assaysysteme, um das biologische Gesamtprofil einer Substanz möglichst früh abschätzen zu können. Bei derart komplexen Problemen erfordert jedes Projekt seine eigene Strategie, in der die kritischen Erfolgsfaktoren klar identifiziert sind (Abbildung 6). Hoher Durchsatz allein reicht auch hier nicht aus, auch das Wissen über die kritischen

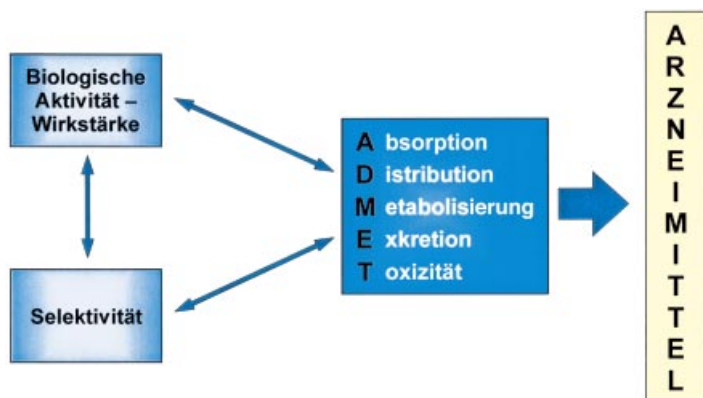


Abbildung 5. Anforderungen an das Eigenschaftsprofil eines Arzneimittels.

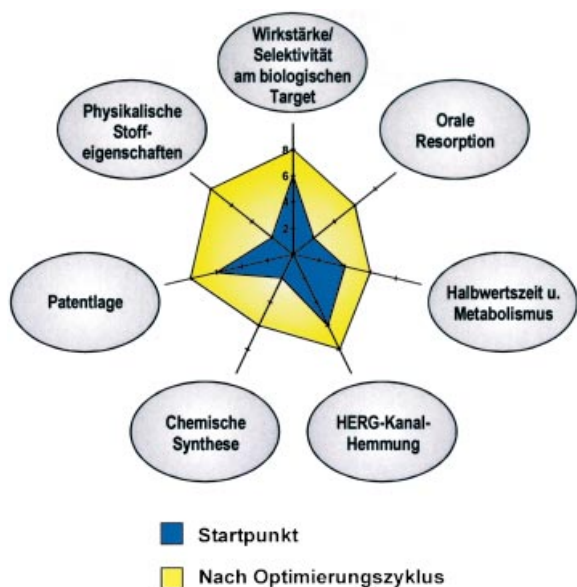


Abbildung 6. Beispiel für eine Multiparameteroptimierung einer Leitstruktur.

Erfolgsfaktoren ist entscheidend, denn nur Wissen hilft, um von „High Throughput“ zu „High Output“ zu kommen. Essentielle Fragen bei der Leitstrukturoptimierung sind:

- ◆ Welche biologischen Testsysteme werden benötigt, um den klinischen Kandidaten auszuwählen?
- ◆ Welche Frage soll mit einer bestimmten Verbindung beantwortet werden und was kann man aus der Antwort lernen?
- ◆ Wieviele und welche Verbindungen müssen synthetisiert werden, um das Potential einer Leitstruktur zu erkennen?
- ◆ Welche Strukturelemente (Substrukturen) bestimmen das biologische Eigenschaftsprofil?
- ◆ Lassen sich Eigenschaftsprofile einer Substanzklasse voraussagen oder auf andere Leitstrukturen übertragen?
- ◆ Welche Synthesemethoden liefern den höchsten Durchsatz?

Untrennbar mit diesen Fragen verknüpft ist aber auch das „Wie“ der Herstellung, vor allem hinsichtlich der Effizienz und der zeitnahen Bereitstellung der Substanzen. Nur wer beim Design den leichten Zugang zu den Verbindungen berücksichtigt, kann einen Zyklus der Leitstrukturoptimierung erfolgreich abschließen. Zusammen mit der Leitstrukturierung müssen die Kreativität sowie ein hohes Maß an

Wertschöpfung im Auffinden neuer biologisch relevanter Strukturen und neuer Substitutionsmuster von Grundstrukturen die bisher ungelösten Probleme der Leitstrukturoptimierung lösen. Entscheidend für den zukünftigen Erfolg ist die Kombination von wissenschaftlichem und technologieintegriertem Vorgehen. Nur aus wissenschaftlichen Ansätzen können sich Fähigkeiten entwickeln, Substanzeigenschaften voraussagen.

3.1. ADMET-Herausforderungen

Viele aussichtsreiche Projekte scheitern in der Phase der Leitstrukturoptimierung. Die Wirkstärke ist im Vergleich zu anderen Parametern noch relativ einfach zu optimieren, worauf auch die meisten Computermethoden abzielen. Aber die Wirkstärke stellt nur einen Teilaspekt dar, es kommt auch darauf an, das biologische Eigenschaftsprofil zu erarbeiten. Die größten Hürden stellen dabei die ADMET-Eigenschaften, insbesondere Absorption, Metabolisierung und Toxizität (AMT) dar,^[18] genau hier weisen viele Programme Defizite auf. Die Voraussagbarkeit von AMT-Eigenschaften ist wenig entwickelt.^[22] Dies überrascht um so mehr, als die Transporter und metabolisierenden Enzyme des Organismus „immer die gleichen sind“, während sich die biologischen Targets ständig ändern. Das Dilemma wird insbesondere auf dem Gebiet der Peptidmimetika sehr deutlich, wo erst nach jahrelangen mühseligen Anstrengungen geeignete Substanzen zur Verfügung standen.

Schon lange bevor Lipinski et al. 1997 ihre „Rule of five“ veröffentlichten,^[23] hätte klar werden können, welches Potential in solchen Prinzipien für vergleichbare Systeme steckt. Aufbauend auf experimentellen und Computer-Methoden stellten Lipinski et al. ein Regelwerk für die Absorption eines Wirkstoffs auf. Es besagt, dass eine schlechte Absorption wahrscheinlich ist, wenn der Wirkstoff

- mehr als fünf Wasserstoffbrücken-Donoren beinhaltet,
- das Molekulargewicht mehr als 500 beträgt,
- der Verteilungskoeffizient $\lg P$ über 5 liegt und
- mehr als zehn Wasserstoffbrücken-Acceptoren vorhanden sind.

Ausdrücklich von diesen Regeln ausgenommen sind Substrate für biologische Transporter. Die „Rule of five“ trägt ihren Namen, weil alle Klassifizierungsparameter Vielfache von fünf sind. Obgleich es Ausnahmen gibt, hat sie sich als sehr hilfreich erwiesen, denn sie ermöglicht auf sehr einfache Weise die Abschätzung der Absorption eines Wirkstoffs. Darüber hinaus ist damit ein Problem erfasst, an dem die pharmazeutische Forschung Anfang der neunziger Jahre intensiv arbeitete: Mit dem Übergang von In-vivo- zu In-vitro-Experimenten war es nicht mehr möglich, das pharmakokinetische Profil eines Wirkstoffs mitzubestimmen. Man versuchte dies zwar mit neuen Zugängen, dennoch waren neue prädikative Modelle notwendig, um die Leitstrukturoptimierung zu steuern. Die „Rule of five“ war eine der ersten davon. Am Beispiel eines Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten soll das noch einmal verdeutlicht werden (Abbildung 7). Seither sind eine Vielzahl weiterer verfeinerter Modelle publiziert worden und die computerunterstützte Optimierung

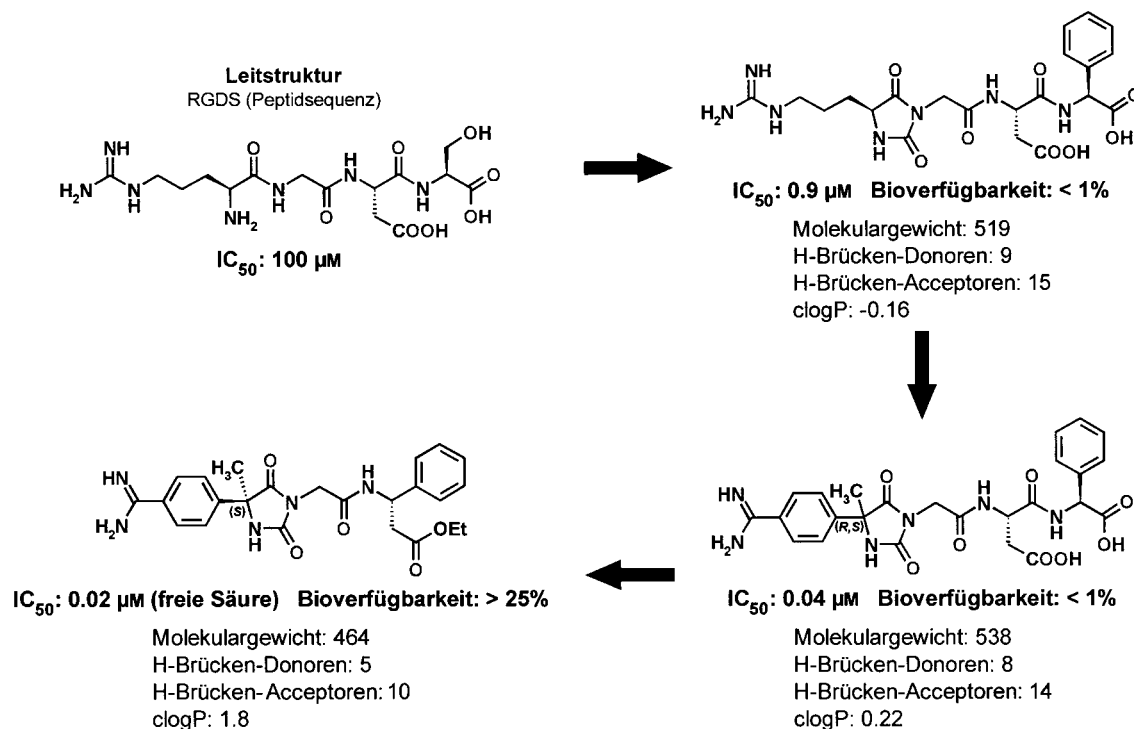


Abbildung 7. Optimierung der Bioverfügbarkeit mit Hilfe der „Rule of Five“.

von ADMET-Parametern ist mittlerweile in der pharmazeutischen Forschung die Regel. Die Herausforderung besteht nun darin, diese Gesetzmäßigkeiten zu erweitern und weitere Modelle, z.B. für die Metabolisierung und Toxizität, zu entwickeln.

Aktuellstes Beispiel ist die Problematik der QT-Verlängerung im Zusammenhang mit der HERG-Kanal-Aktivität.^[24] Das verlängerte QT-Syndrom ist eine Abnormalität bei der Herzmuskel-Repolarisation. Betroffene Individuen sind besonders anfällig für ventrikuläre Arrhythmien, die zum plötzlichen Herztod führen können. Die molekulare Ursache liegt in einer Funktionsstörung des Kaliumkanal-Proteins (HERG), die auf genetischen Defekten beruht oder in der Behandlung mit Medikamenten ihre Ursache hat. Das Design von Wirkstoffen, die den HERG-Kanal nicht oder nur geringfügig inhibieren, ist daher bei der Leitstrukturoptimierung ein wichtiges Kriterium. Mitcheson et al. haben in einer sehr gründlichen Untersuchung bei Merck mehr als 4000 Verbindungen auf ihre HERG-Aktivität getestet und aus den Daten Strukturmodelle herausgearbeitet,^[24a] welche die HERG-Inhibition negativ beeinflussen. Mit ihrem Modell sollten sie das Design von Wirkstoffen ohne dieses unerwünschte Profil erleichtern.

Grundsätzlich stellt sich die Frage nach der Prädiktivität der Modelle, und daraus wiederum folgt die Frage, wie sich vorhandene Information besser nutzen lässt. Es ist sehr deutlich, welche Anforderungen an die chemische Forschung zu stellen sind und welche Aufgaben vor uns liegen:

- ◆ die rasche Optimierung der Leitstruktur,
- ◆ das gleichzeitige Arbeiten an der Verbesserung mehrerer Parameter,
- ◆ die Entwicklung ökologisch und ökonomisch akzeptabler Synthesen sowie

- ◆ die Erhöhung der Wirksamkeit und die Optimierung der ADMET-Parameter.

Es gilt, neben Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) Struktur-Absorption-Metabolismus-Toxizitäts-Beziehungen (SAMTR) zu erarbeiten, wobei es dabei offensichtlich sinnvoll ist, mit einer Basis von Leitstrukturen aus mehreren Strukturklassen zu arbeiten. Das parallele Optimieren mehrerer Parameter und das Entdecken von Regeln, wie Moleküleigenschaften erhalten und verändert werden können, sind die wichtigsten Herausforderungen. Die Wertschöpfung erfolgt in einem Netzwerk paralleler Aktivitäten, das sich bis in klinische Studien hinein erstreckt, denn natürlich fließen auch die Ergebnisse und Erfahrungen mit Arzneimitteln in der Therapie in das Vorgehen ein. Teamarbeit und Wissensmanagement sind weitere entscheidende Fähigkeiten.

4. Kombinatorische Chemie

Welchen Beitrag kann die kombinatorische Chemie zur Leitstrukturerzeugung und -optimierung leisten? Wo hilft sie, die Engpässe zu überwinden? Die erste Dekade der kombinatorischen Chemie ist vorüber, und die Bewertungen fallen sehr unterschiedlich aus.^[25] Mitte der 90er Jahre waren die Einschätzungen noch euphorisch, man sah in der kombinatorischen Chemie eine „Wundertechnik“, die in kürzester Zeit und mit geringem Aufwand zu einer Fülle neuer Arzneimittel führen sollte. Inzwischen hat sich eine gewisse Ernüchterung bis Skepsis breit gemacht. Viele „KombiChem-Start-up-Firmen“ sind dabei, ihre Strategien in Richtung integriertes Drug Discovery zu ändern, und bieten einen Service an, der Leitstrukturgenerierung und -optimierung umfasst.

Der Begriff kombinatorische Chemie wird auch heute noch sehr weit gefasst und bezeichnet eine Reihe von Techniken.

Eine zweckmäßige Definition lautet daher: „Combinatorial Chemistry is the art and science of synthesizing and testing compounds for bioactivity en masse, instead of one by one, the aim being to discover drugs and materials more quickly and inexpensively than was formerly possible“.^[26]

Die Bewertung der kombinatorischen Chemie ist damit eine Frage des Blickwinkels. Aus technologischer Sicht war sie ein voller Erfolg. Firmen haben Parallelsynthesen und automatisierte Synthesen auf breiter Basis eingeführt. Damit verbunden stieg die Produktivität bezüglich des Outputs an Verbindungen signifikant. Darüber hinaus hat die Auseinandersetzung mit der kombinatorischen Chemie das Denken in Richtung Diversität gefördert: Diversitätsbetrachtungen wurden eingeführt; insgesamt hat sich der Horizont von Einzelverbindungen zu Substanzbibliotheken und Strukturräumen erweitert. Erwähnt werden soll auch, dass sich In-silico-Methoden entwickelt haben, die man unter der Kategorie „virtual CombiChem“ zusammenfassen kann und für das virtuelle Screening stehen.

Das traditionelle Vorgehen der Chemie in der Arzneimittelforschung war und ist noch immer weitgehend vom Versuch-und-Irrtum-Prinzip beherrscht. Der Chemiker entwickelt eine Hypothese über die Struktur eines potentiellen Arzneimittels, synthetisiert diese Substanz und lässt sie in einem biologischen Test auf ihre Wirksamkeit untersuchen: Die Hypothese wird bestätigt oder falsifiziert. Bei letzterem stellt der Chemiker eine neue Strukturhypothese auf und synthetisiert ein neues Molekül. Statistisch gesehen muss dieser Zyklus durchschnittlich 10000-mal wiederholt werden, bis ein neues Arzneimittel gefunden wird. Charakteristisch für dieses Vorgehen ist, dass die Struktur vor dem Test bekannt ist. Eschenmoser definiert dies als „Pre-Synthesis-Design“.^[27]

Das Faszinierende am kombinatorischen Prinzip besteht darin, dass an die Stelle des traditionellen Versuch-und-Irrtum-Prinzips das Versuch-und-Selektion-Prinzip tritt. Durch Kombination (Permutation) der Einzelkomponenten – Grundgerüste (Scaffolds) und Bausteine (Building Blocks) – werden alle möglichen Moleküle einer Substanzfamilie (Chemotypen) simultan/parallel synthetisiert. Anschließend werden aus dieser Verbindungsbibliothek durch einen Assay die aktiven Vertreter selektiert und ihre Struktur bestimmt. Eschenmoser bezeichnet dieses Vorgehen als „Post-Synthesis Discovery“, es folgt dem Prinzip der Evolution, in dem der aktivste Vertreter einer Vielzahl ausgewählt wird (survival of the fittest). Der kombinatorische Selektionsprozess unterscheidet sich also deutlich von den traditionellen Optimierungszyklen.

In der Optimierung des Versuch-und-Selektion-Prinzips liegt noch ein großes Potential brach. Bisher war die Biologie zu wenig in den Prozess integriert, man konzentrierte sich auf die chemische Diversität, hat dabei aber nicht berücksichtigt, dass kombinatorische Bibliotheken ohnehin nicht sehr divers sind, von biologischer Relevanz ganz zu schweigen. Dafür füllen sie den Strukturraum sehr dicht aus. Darüber hinaus wurde die Leistungsfähigkeit der Assays hinsichtlich des Screenings von Substanzgemischen überschätzt. Der Selektionsprozess kann nur dann funktionieren, wenn die Charakteristika der Assaysysteme nahezu das gesamte Vorgehen in

der kombinatorischen Chemie bestimmen; bis heute hat das Screening kombinatorischer Bibliotheken nicht zu den erhofften Erfolgen geführt. Warum ist das Grundprinzip dennoch weiterhin faszinierend?

In jedem Menschen laufen kombinatorische Prozesse ab, Antikörpergene werden durch somatische Rekombination von Bausteinen der Immunglobulingene kombiniert. Aus einer begrenzten Zahl von Genbausteinen entsteht die immense Vielfalt der humoralen Immunantwort. Tritt ein Antigen mit einem unreifen B-Lymphozyten in Kontakt, beginnt dieser zu reifen und zu proliferieren, und Antikörper werden sezerniert. Hierin besteht der entscheidende Unterschied zwischen Natur und kombinatorischer Chemie: Antigenkontakt führt nicht nur zu Selektion, sondern auch zu Amplifikation. Im Chemielabor gibt es noch keine geeigneten Systeme zur Amplifikation. Es ist aber durchaus vorstellbar, dass es künftig evolutive Systeme gibt,^[28] die arbeiten wie das Immunsystem bei Antikörpern. Nach einem Selektionsprozess wird die Komponente vermehrt, die das günstigste Eigenschaftsprofil aufweist.

Wie sieht es also insgesamt mit dem häufig strapazierten Paradigmenwechsel aus, den die kombinatorische Chemie gebracht haben soll? Die Autoren dieses Beitrags sind der Auffassung, dass das Grundprinzip der kombinatorischen Chemie nichts von seiner Faszination eingebüßt hat, aber ein Paradigmenwechsel ist noch nicht eingetreten.

5. Organische Synthese

Die Bedeutung der Organischen Synthese – wir verwenden den Begriff Technologie der Organischen Synthese – wird derzeit völlig unterschätzt. Synthese ist ein Engpass und die Situation wird sich weiter verschärfen. Die Herausforderungen an die Synthese werden künftig erheblich zunehmen, um die Anforderungen neuer biologischer Targets zu erfüllen und ein rasches Upscaling sicherzustellen. Die Strukturen werden komplexer und stereochemisch anspruchsvoller. Neue Carbogene werden erforderlich sein,^[29] und auch die Forderung nach biologisch relevanten diversen Grundgerüsten wurde bereits erwähnt. Im Rahmen des internationalen Wettbewerbs werden in Forschung, Entwicklung und Produktion in immer kürzerer Zeit immer komplexere Syntheseprobleme zu lösen sein.

Der zunehmende Einsatz von Parallelsynthese und kombinatorischer Synthese wird die Produktivität deutlich steigern, aber auch eine Reihe von methodischen Herausforderungen mit sich bringen. Neueste Syntheseverfahren, z.B. katalytische Reaktionen, müssen schneller in den technischen Maßstab übertragen werden. Grundsätzlich werden sowohl das Beherrschen des Repertoires an Synthesemethoden und der retrosynthetischen Analyse zum kreativen Aufbau neuer Carbogene vor dem Hintergrund komplexerer Strukturen und höherer Diversität sowie die Fähigkeit zu schnellem Upscaling ein strategischer Wettbewerbsvorteil sein. In Zukunft werden auch bei der Auswahl von Kooperationspartnern diese Kriterien viel stärker berücksichtigt werden müssen.

Die Syntheseaspekte sind von Beginn eines Projektes an zu beachten, Galenik, Toxikologie und Versuche zur chronischen Wirkung erfordern Multigramm- bis Kilogramm-Mengen an

Material in hervorragender Qualität. Die Technologie der Synthese, die die frühesten Forschungsphasen einschließlich kombinatorischer Synthesemethoden umfasst, stellt insgesamt einen zeitlichen Wettbewerbsvorteil dar, vor allem dann, wenn sie in eine überlappende und nicht konsekutive Wertschöpfungskette integriert ist; dass hierbei Wissensmanagement und Know-how sowie effiziente Partnerschaften eine wichtige Rolle spielen, ist evident.

6. Chemische Biologie

Wenn die Medizinische Chemie im traditionellen Paradigma der Arzneimittelforschung offensichtlich nicht mehr den Anforderungen der Postgenom-Ära gerecht werden kann, eben jenen, die damit verbunden sind, neue Strukturen mit einzigartigen Wirkprofilen in kürzeren Zeiträumen zu liefern, wie müssen dann Strategien aussehen, um dieses Problem langfristig und nachhaltig anzugehen? Angesichts der komplexen Ausgangslage sind kurzfristige Lösungen nicht möglich. Der einzige Ausweg ist, das sich rasch entwickelnde Wissen über die biologischen Zusammenhänge strategisch zu nutzen und umzusetzen. Dies kann aber nur in einem interdisziplinären Ansatz zwischen Chemie und Biologie erfolgen. In der von Arthur Kornberg beschriebenen Welt „The Two Cultures: Chemistry and Biology“ bleibt dieses Vorhaben chancenlos.^[5]

Wir bezeichnen unseren strategischen Lösungsansatz mit dem auch von Schreiber und Nicolaou verwendeten Begriff der „Chemischen Biologie“^{[[30], [31]]} und verstehen darunter – in einer sehr breiten Definition – das Erzeugen biologischer Antwortprofile durch kleine Moleküle, die auf der Basis unserer Kenntnis von Strukturen und Funktionen biologischer Targets selektiert sind. Dabei erforschen Biologen und Chemiker gemeinsam die Struktur und Funktion biologischer Targets, z.B. die Anforderungen der biologischen Strukturräume von Targetfamilien. Dieses Wissen kann dann genutzt werden, um neue Moleküle zu entwerfen, die dann die hoffentlich richtigen biologischen Antworten erzeugen können. Die kulturellen Barrieren, von denen Kornberg sprach, sind verschwunden. Die Arbeitsabläufe überlappen sich und erfolgen in Netzwerken multipler Partnerschaften. Allerdings sind auch noch einige Änderungen im Selbstverständnis der beteiligten Disziplinen erforderlich.

Traditionell beschäftigt sich die Chemie vornehmlich mit der Struktur und Synthese, während sich die Biologie eher mit der Funktion auseinandersetzt. Die Erforschung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen lag immer im interdisziplinären Bereich und war damit vor dem Hintergrund der tatsächlichen Möglichkeiten eher unterentwickelt. Noch immer hängen viele der Moleküle, die synthetisiert werden, von den präparativen Fähigkeiten und besonderen Vorlieben der Chemiker ab oder von bisherigen Arbeitsgebieten der Firma, dies schlägt sich auch in den Ergebnissen des HTS nieder. Die Zukunft liegt in Anbetracht des Fortschritts in der Biologie aber in der sehr viel stärkeren Konzentration auf die Erforschung von Struktur- und Funktions-Beziehungen. Patentlösungen, um sich diesem Problem zu nähern, gibt es bisher nicht. Es müssen Regeln für das Design von Eigenschaftsprofilen gefunden werden, dabei muss technologie-

integriert und informationsbasiert vorgegangen werden. Wenn alle Disziplinen fokussiert zusammenwirken, ist eine steil nach oben gehende Lernkurve erreichbar.

Um Missverständnisse zu vermeiden, sei nochmals betont, dass, um das Konzept der Chemischen Biologie zu realisieren, hervorragende Synthesechemiker unerlässlich sind – Chemiker, die in kürzester Zeit die besten Synthesewege für die erforderlichen Moleküle finden, also Spezialisten für die Technologie der Organischen Synthese. Was heute in der Biologie längst üblich ist, wird auch in der Chemie stattfinden: Man wird vermehrt Technologieplattformen einrichten, z.B. Organische Synthese oder Hochdurchsatz-Strukturanalyse. Außerdem wird es Spezialisten in der Chemischen Biologie geben.

In dem hier entwickelten Bild der Chemischen Biologie erfolgt die eigentliche Wertschöpfung der Arzneimittelforschung bei der Erarbeitung von Struktur-Eigenschafts-Profilen. Dort werden Moleküle oder auch Bibliotheken definiert, die in den hochspezialisierten Synthesegruppen hergestellt werden müssen. Vielleicht ist es besser zu sagen: Dort werden die Strukturräume definiert, die es auszufüllen gilt. Wir sind aber weit davon entfernt, das biologische Antwortprofil einzelner Moleküle vorhersagen zu können. Auch mit diesem wissensbasierten Ansatz kommen wir nicht ohne HTS aus. Der Unterschied ist, dass wir damit in zuvor selektierten Strukturräumen arbeiten.

Zwei Beispiele sollen einen ersten Eindruck vermitteln, wie sich solche Strategien praktisch anwenden lassen. Im ersten Fall ging es darum, möglichst rasch neue Liganden für Ionenkanäle zu finden, mit denen die biologische Relevanz neuer Kanäle weiter untersucht werden sollte – eine Art chemische Targetvalidierung. Für Ionenkanäle stehen allerdings praktisch keine Strukturdaten zur Verfügung. Deshalb wurden basierend auf den bisherigen Ergebnissen von Untersuchungen von Ionenkanal-Liganden Verbindungsbibliotheken zusammengestellt oder neu synthetisiert. Die Trefferquote in diesen wissensbasierten Bibliotheken ist um ein Vielfaches höher als beim HT-Screening. Diese Bibliotheken haben sich bereits als sehr wertvoll für die biologische Validierung neuer Ionenkanäle erwiesen (Abbildung 8).

Im zweiten Beispiel standen 3D-Daten für Vertreter einer Targetfamilie, in diesem Fall Kinasen, und Strukturdaten verschiedener Inhibitoren dieser Kinasenfamilie zur Verfügung.^{[[33]]} HT-Screening hatte für die I_kB-Kinasen keine selektive Substanz ergeben. Deshalb verglichen wir die Strukturräume der Targetfamilie und die der Inhibitoren. Das Ergebnis war eine hochwertige selektive Leitstruktur für die I_kB-Kinase, die weiter optimiert werden konnte (Abbildung 9).

Die Aufgaben, die von Forschung und Management bei der Realisierung des Konzepts der Chemischen Biologie bewältigt werden müssen, sind gewaltig und müssen langfristig ausgerichtet sein, dabei müssen neue Strategien entwickelt und eingeführt werden, und auch das traditionelle Selbstverständnis der beteiligten Disziplinen muss überwunden werden. Das langfristige Ziel heißt: Vom Versuch-und-Irrtum-Prinzip zur Voraussage. Auf dem Weg dorthin wird die Chemische Biologie den Weg weisen und helfen, das erforderliche Wissen zu erzeugen. Denn nur Wissen führt von „High Throughput“ zu „High Output“ (Abbildung 10).

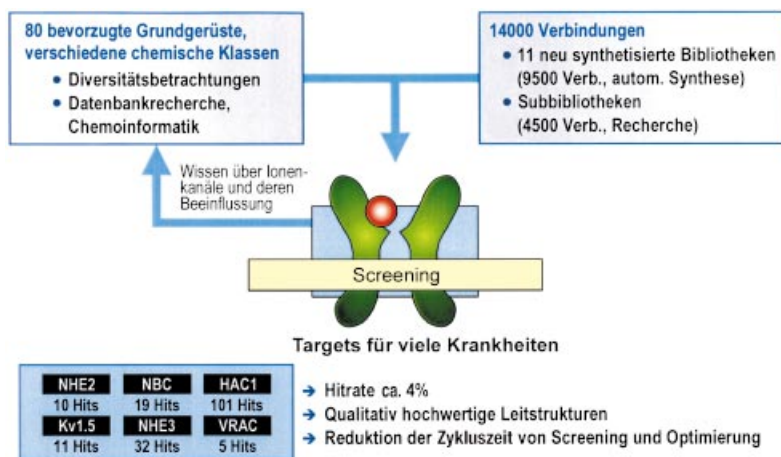


Abbildung 8. Wissensbasiertes Design von Verbindungsbibliotheken für Targetfamilien am Beispiel der Ionenkanäle.

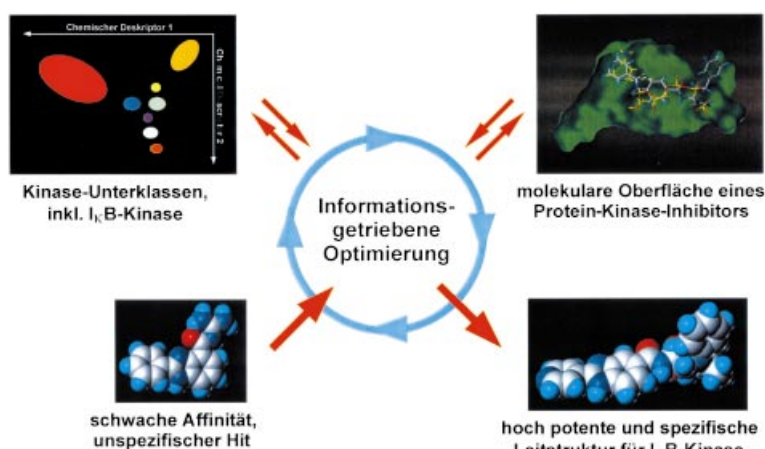


Abbildung 9. Wissensbasierte Leitstruktursuche von I_k-B-Kinase-Inhibitoren durch Überlappung von chemischen und biologischen Strukturräumen.

7. Fazit

Beim Übergang vom Versuch-und-Irrtum-Prinzip zur Voraussage muss sich das Zahlenspiel der HT-Systeme zu einem Qualitäts- und Strategiespiel wandeln. Die Transformation von Wissen und die Fähigkeit, Lernkurven zu entwickeln,

werden zum erfolgskritischen Faktor. Bei diesem Ansatz entstehen höchste Anforderungen an die Chemie, die hier eine entscheidende Kraft für Innovation und Wertschöpfung ist. Es ist zu bezweifeln, ob ein einzelner Chemiker in Zukunft noch – quasi als Generalist – sowohl das gesamte Repertoire der Organischen Synthese beherrschen als auch allen sonstigen Anforderungen der Arzneimittelentwicklung gewachsen sein kann, so wie es der heutigen Wahrnehmung entspricht. Wir sehen daher einen Zwang zur Spezialisierung in zwei Hauptrichtungen: einerseits in Richtung Technologie der Organischen Synthese einschließlich kombinatorischer Synthesetechniken, klassischer Organischer Synthese zur Entwicklung neuer Strukturtypen und Upscaling unter Einsatz neuester Synthesemethoden, und andererseits in Richtung Chemischer Biologie, mit Spezialisten für die Leitstrukturgenerierung und -optimierung einschließlich des molekularen Verständnisses biologischer Prozesse und des Moleküldesigns, kurz: „Drug-Discovery-Experten“.^[5c, 5d, 33]

Neben einer breiten Palette von Fachkenntnissen der jeweiligen Spezialisten gibt es eine Reihe von Fähigkeiten, die in beiden Gruppen vorhanden sein müssen. Darunter fallen zum Beispiel Arbeiten in Teams und Netzwerken, auch mit externen Partnern, Managen von Kooperationen, konzeptionelles Denken, Umsetzen

von Strategien, technologieintegriertes Arbeiten, Projektorganisation, Parallelisierung von Prozessen und nicht zuletzt die Nutzung von Informatik im weitesten Sinne, inklusive der Möglichkeiten des Internets. Diese Entwicklung hat Konsequenzen für die Aus- und Weiterbildung in Hochschule und Industrie. Mit Forschern aus dem Bereich der Medizinischen

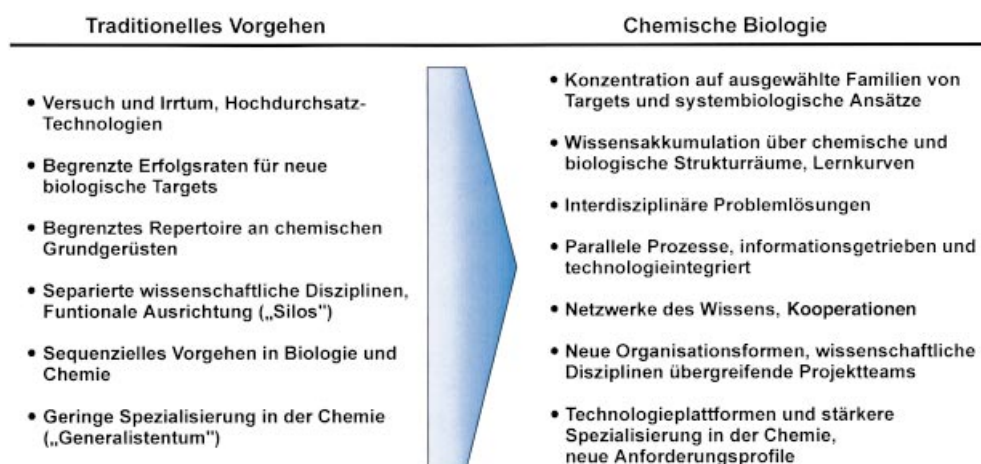


Abbildung 10. Charakteristika des traditionellen Vorgehens und des Vorgehens in der Chemischen Biologie.

Chemie, die diese Spezialisierung mitbringen, ebenso wie die Kombination von exzellentem Fachwissen und den beschriebenen Fähigkeiten, wird die Vision des Übergangs vom Versuch-und-Irrtum-Prinzip zur Voraussage realisierbar sein.

Für anregende, wertvolle und kritische Diskussionen, die weit über den Inhalt dieses Essays hinausgehen, danken wir Frank L. Douglas und Hildegard Nimmesgern. Regine Kohl, Stefanie Lemp und Klaus Bock gilt unser Dank für ihr stetes Engagement, nicht nur bei der Erstellung dieses Manuskripts. Nicht vergessen seien auch die zahlreichen namentlich nicht genannten Kolleginnen und Kollegen, die uns so tatkräftig unterstützt haben, bei denen wir uns ebenfalls bedanken möchten.

- [1] a) P. Gwynne, *ACS Sonderheft „Chemistry“* **2001**, „125th Anniversary“, S. 50–57; b) D. Adam, *Nature* **2001**, *411*, 408–409; c) Die von Lippard formulierten Ziele sind von dem Nature Korrespondenten Paul Smaglik wiedergegeben in: P. Smaglik, *Nature* **2000**, *406*, 807–808.
- [2] *Chem. Eng. News* **2001**, *79*(13), 51–291.
- [3] J. Drews, *Science* **2000**, *287*, 1960–1964.
- [4] a) A. Burger, *Med. Chem. Res.* **1994**, *4*, 3–15; b) „Drug Discovery: Past Present and Future“: P. N. Kaul, *Prog. Drug Res.* **1998**, *50*, 9–105; c) A. A. Patchett, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2051–2058; d) G. deStevens, *Prog. Drug Res.* **1990**, *34*, 343–358.
- [5] a) A. Kornberg, *Biochemistry* **1987**, *26*, 6888–6891; Ausführungen zu Kornbergs Auseinandersetzung mit diesem Thema finden sich in: b) A. Kornberg, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 3–5; c) L. H. Hurley, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 7A–8A; d) G. deStevens, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2665–2670.
- [6] A. Bearn, *Nature* **1991**, *353*, 873–874.
- [7] *The Pharmaceutical Century, Ten Decades of Drug Discovery*, American Chemical Society, *Chem. Eng. News Suppl.*, **2000**.
- [8] a) D. J. Triggle, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1993**, *28*, 343–350; b) R. Hirschmann, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1305–1330; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1278–1301.
- [9] a) J. Drews, The Impact of Cost Containment on Pharmaceutical Research and Development, *10th CMR Annual Lecture* **1995**; b) D. F. Horrobin, *J. R. Soc. Med.* **2000**, *93*, 341–345; c) J. Drews, *Drug Discovery Today* **1998**, *3*, 491–494; d) Price Waterhouse Coopers, *Pharma 2005*, An industrial Revolution in R&D; e) R. J. Wurtman, R. L. Bettiker, *Nat. Med.* **1995**, *1*, 1122–1125; f) J. A. DiMasi, *Drug Inf. J.* **2000**, *34*, 1169–1194; g) P. Van Arnum, The R&D Race is on, Chemical Market Reports August 16, 1999.
- [10] a) International Human Genome Sequencing Consortium, *Nature* **2001**, *409*, 860–921; b) *Science* **2001**, *291*, 1304–1351.
- [11] G. Wess, *Drug Discovery Today* **1996**, *1*, 529–532.
- [12] Nature insight „Functional genomics“, *Nature* **2000**, *405*, 819–867.
- [13] J. Drews, *Drug Discovery Today* **2000**, *5*, 2–4.
- [14] A. Sateiel, C. Burant, Präsentation, American Diabetes Association Kongress San Diego, **1999**.
- [15] a) G. O'Driscoll, D. Green, R. R. Taylor, *Circulation* **1997**, *95*, 1126–1131; b) J. K. Williams, G. K. Sukhova, D. M. Herrington, P. Libby, *J. Am. Coll. Cardiol.* **1998**, *31*, 684–691.
- [16] a) S. Huang, *Nat. Biotechnol.* **2000**, *18*, 471–472; b) B. Palsson, *Nat. Biotechnol.* **2000**, *18*, 1147–1150; c) R. Aebersold, L. E. Hood, J. D. Watts, *Nat. Biotechnol.* **2000**, *18*, 359.
- [17] A. D. Roses, *Nature* **2000**, *405*, 857–865.
- [18] S. A. Hill, *Drug Discovery World Spring* **2001**, S. 19–25.
- [19] a) D. C. Spellmeyer, P. D. J. Grootenhuys, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1999**, *34*, 287–296; b) H. Matter, M. Rarey in *Combinatorial Chemistry* (Hrsg.: G. Jung), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 409–439.
- [20] H. Fenniri, *Curr. Med. Chem.* **1996**, *3*, 343–378.
- [21] M. B. Brennan, *Chem. Eng. News* **2000**, *78*(26), 63–74.
- [22] a) J. F. Sina, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1998**, *33*, 283–291; b) A. P. Li, *Drug Discovery Today* **2001**, *6*, 357–366; c) P. J. Eddershaw, A. P. Beresford, M. K. Bayliss, *Drug Discovery Today* **2000**, *5*, 409–414; d) D. E. Johnson, G. H. I. Wolfgang, *Drug Discovery Today* **2000**, *5*, 445–454; e) W. J. Egan, K. M. Merz, J. J. Baldwin, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3867–3877.
- [23] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *23*, 3–25.
- [24] a) J. S. Mitcheson, J. Chen, M. Lin, C. Culberson, M. C. Sanguinetti, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 12329–12333; b) R. Netzer, A. Ebnet, U. Bischoff, O. Pongs, *Drug Discovery Today* **2001**, *6*, 78–84.
- [25] a) B. A. Bunin, J. M. Dener, D. A. Livingston, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1999**, *34*, 267–286; b) C. D. Floyd, C. Leblanc, M. Whittaker, *Prog. Med. Chem.* **1999**, *36*, 91–168; c) S. Borman, *Chem. Eng. News* **1999**, *77*(10), 33–48; d) R. K. Brown, *Modern Drug Discovery* **1999**, *2*, 63–71; e) S. Borman, *Chem. Eng. News* **2000**, *78*(20), 53–65; f) A. Persidis, *Nat. Biotechnol.* **2000**, *18*, IT50–52 (Supplement „industry trends“).
- [26] A. Persidis, *Nat. Biotechnol.* **1997**, *15*, 391–392.
- [27] A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2455; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2363.
- [28] a) J. M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2455–2463; b) C. Karan, B. L. Miller, *Drug Discovery Today* **2000**, *5*, 67–75.
- [29] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**, S. 1.
- [30] a) S. L. Schreiber, K. C. Nicolaou, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 1–2; b) R. M. Baum, *Chem. Eng. News* **1998**, *76*(46), 31–34; c) W. Wells, *Chem. Biol.* **1999**, *6*, R209–R211; d) S. L. Schreiber, K. C. Nicolaou, *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 1–2.
- [31] C. M. Henry, *Chem. Eng. News* **2000**, *78*(43), 85–100.
- [32] D. Leung, G. Abbenante, D. P. Fairlie, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 305–341.
- [33] C. R. Ganellin, L. A. Mitscher, J. G. Topliss, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1995**, *30*, 329–338.