



Exploiting Chemical Diversity for Drug Discovery



Herausgegeben von **Paul A. Bartlett** und **Michael Entzeroth**. Royal Society of Chemistry, Cambridge 2006. 402 S., geb., 119.95 £.—ISBN 0-85404-842-1

Die frühzeitige Unterscheidung von echten Innovationen von scheininnovativen Trends ist eine schwierige Aufgabe von praktischer Relevanz in der medizinischen Chemie – besonders für Forscher in der Wirkstoffentwicklung, die über die Integration neuer Entwicklungen in ihr Methodenrepertoire zu entscheiden haben. Das vorliegende Buch soll helfen, eine zügige Entscheidung fällen zu können. Es bietet einen aktuellen, verständlichen Überblick über den Stand von Wissenschaft und Technik in den verschiedenen Disziplinen der Natur- und Ingenieurwissenschaften, die an der Auffindung biologisch aktiver Verbindungen in besonderem Maße beteiligt sind.

Im sorgfältig formulierten Vorwort wird der bestehende Unterschied zwischen konzeptionellen und operativen, also eher technischen Neuerungen benannt und auf die wesensmäßige Verschiedenheit von innovativem High-Content-Screening mit hohem Informationsgehalt gegenüber der massenhaften, aber eventuell nicht hilfreichen Datenanhäufung beim Hochdurchsatz-Screening hingewiesen.

In den nachfolgenden siebzehn Kapiteln von namhaften Experten aus Industrieforschung und Universität werden die vielen Komponenten der Arzneistoff-Forschung erörtert. Die Kapitel sind in fünf Teile geordnet: „Operational developments in chemistry“; „Conceptual advances in synthesis“ (zwei Teile: „Prospecting“ und „Mining“); „Operational developments in screening and high-throughput assays“; „Conceptual advances in lead evaluation“. Die bearbeiteten Themen umfassen also den Entwurf von Molekülsammlungen und Methoden zur Optimierung ihrer Diversitätsparameter, automatisierte und beschleunigende Syntheseverfahren wie polymerunterstützte Synthese in Lösung (PASP) oder mikrowellenaktivierte Chemie mit fluor-markierten Bausteinen, Entwurf von Hochdurchsatz-Assays und Detektionstechniken sowie Strategien für die Datenanalyse und die Abschätzung und Optimierung von Eigenschaften. Die klare Gliederung durch die Herausgeber ist dabei der Schlüssel zu einer ausgewogenen Darstellung des umfangreichen und komplexen Materials mit einer guten Gewichtung der einzelnen Beiträge zueinander.

Kann das Buch damit ein Patentrezept im Sinne einer Standardarbeitsanweisung (SOP) zur Entdeckung neuer umsatzstarker Schnelldreher für die Apotheke geben? Weil Arzneistoffe geradezu hoffnungslos komplex gebaut oder von eher lächerlich einfachem Bauplan sein können, mit allen Schattierungen dazwischen, wie A. Ganesan es in seinem Kapitel ausdrückt, ist diese Frage natürlich abwegig. Aber das neue Arsenal an Werkzeugen und Methoden, das in diesem Buch aufgeführt ist – wie eben kombinatorische Chemie oder strukturbasiertes Design –, könnte durchaus in synergistischen Verbesserungen münden, wenn ein umsichtiger Einsatz gelingt. Wie dies erreicht werden könnte, wird anhand von aktuellen Beispielen und basierend auf den Erfahrungen der Autoren vermittelt. Die Beispiele umfassen den erfolgreichen Einsatz von iterativem struktur-basiertem Screening virtueller chemischer Bibliotheken und die Nutzung von Isoformspezifität beim Design von se-

lektiven Rezeptormodulatoren. Darüber hinaus geben die Autoren persönliche Einschätzungen, Standpunkte und Kommentare, die man sonst nur auf einem Kongressbankett erwarten darf und die in einer Originalarbeit typischerweise fehlen. In Kapitel 4.5 stellt A. Ganesan die stimulierende und unterhaltsame Frage: „Are certain scaffolds privileged because they are heavily explored, or do they inherently possess favourable characteristics for the discovery of new drugs?“ Er folgert, dass er beide Erklärungen zunächst für gleich wahrscheinlich hält und dass die größte Leistung der kombinatorischen Chemie darin besteht, solche Rätsel durch experimentelle Besetzung bisher weißer Flecken auf der Landkarte der chemischen Diversität lösen zu helfen.

Das Buch ist eine herausragende und erstaunlich komplette Zusammenstellung des breiten und anspruchsvollen Themengebiets Arzneistoff-Forschung für Anwender. Forscher aus den Gebieten organische und medizinische Chemie, Biologie und Pharmakologie können von der Lektüre des aktuellen und durchgehend vielfarbig illustrierten Werks profitieren. Besondere Details wie z. B. die Wiedergabe einer Liste von Anbietern von Substanzsammlungen in Kapitel 5 machen es zu einer wertvollen Informationsquelle auch für Einsteiger. Das Buch enthält einen nicht ganz fehlerfreien bibliographischen Teil und ein leider unzureichendes Inhaltsverzeichnis und ist nicht zuletzt deswegen, hauptsächlich aber wegen der hohen Informationsdichte, für Anfänger weniger geeignet. Kleinere Fehler wie der zum Teil unrichtige Gebrauch von Retrosynthesepfeilen zusammen mit uneinheitlichen Graphiken mit häufig fehlerhaften Bindungswinkeln bei Moleküldarstellungen kann man als typischen Mangel eines Mehrautoren-buchs einordnen. Diese kleineren Schwächen werden aber durch die durchweg hohe Qualität der Beiträge mehr als ausgeglichen.

Andreas Link
Institut für Pharmazeutische Chemie
Universität Greifswald

DOI: 10.1002/ange.200685448