

Evaluierung neuer Reaktionen zur Steuerung der Wirkstoff-Forschung: ein Eignungstest

Daniel J. Foley, Adam Nelson* und Stephen P. Marsden*

Computerchemie · Leitstruktur-orientierte Synthese ·
Moleküleigenschaften · Synthesechemie ·
Wirkstoff-Forschung

Mit der Verbesserung unserer Kenntnisse zur Bedeutung bestimmter Moleküleigenschaften bei Anwendungen im Rahmen der Wirkstoff-suche wird das Ausmaß immer klarer, in dem veröffentlichte Synthesemethoden erwünschten Kriterien genügen (oder nicht genügen). Wir beschreiben hier, wie die Anwendung einfacher (und in vielen Fällen frei verfügbarer) Rechenprogramme genutzt werden kann, um ein semiquantitatives Verständnis des Potenzials von neuen Methoden in der Wirkstoff-Forschung zu entwickeln. Diese Analyse kann sich unter anderem auf die Planung verbesserter Studien zum Substratspektrum auswirken, die Priorisierung von bestimmten Beispielstrukturen für die Synthese leiten und Ansprüche für potenzielle künftige Anwendungen von neuen Methoden begründen.

1. Einleitung

Die Erforschung des chemischen Raums („chemical space“) ist eine dauerhafte Aufgabe im Zusammenhang mit der Suche nach funktionellen niedermolekularen Verbindungen. Zur Lösung dieser Aufgabe müssen Synthesemethoden die Untersuchung eines vielfältigen und neuen Bereichs von Moleküleigenschaften ermöglichen, der für die betreffende Anwendung einer bestimmten Wirkstoffsuche relevant ist. Die Formulierung von Richtlinien soll Chemikern zu dem Eigenschaftsbereich lenken, der für bestimmte Gruppen von funktionellen niedermolekularen Verbindungen, z.B. Arz-

neimittel^[1] und Agrochemikalien,^[2] Bedeutung hat. Trotzdem ist die Auswahl an Synthesemethoden in der Wirkstoff-Forschung zurzeit bemerkenswert eng,^[3] was nicht nur dazu führt, dass wir den chemischen Raum kollektiv unsystematisch und uneinheitlich erforschen,^[4] sondern auch die Wirkstoffsuche weg vom optimalen Eigenschaftsbereich lenken kann!^[5a]

In viel beachteten Beiträgen haben Wissenschaftler aus der Industrie kürzlich ihre Kollegen an den Hochschulen aufgefordert, innovative Synthesemethoden zu entwickeln, die den Anforderungen künftiger Wirkstoffsuchen genügen.^[5-10] In vielen Fällen haben Verbindungen, die gute Ausgangspunkte für eine Suche wären, deutlich andere Eigenschaften als die schließlich optimierten^[1,2] funktionellen Endverbindungen, und bestimmte Merkmale von Screening-Verbindungen,^[5] Fragmenten,^[6] Synthesebausteinen^[7] und robusten Reaktionen^[8] für Anwendungen in der Wirkstoff-Forschung sind klar beschrieben. Solche Beiträge können Synthesechemiker an Hochschulen anspornen. Außerdem können große Förderinitiativen die Übertragung von an Hochschulen entwickelten Synthesemethoden erleichtern: Beispielsweise hat sich die „European Lead Factory“ innovative Synthesemethoden zum Aufbau ihrer charakteristischen Verbindungskollektion zunutze gemacht.^[11]

Um den potenziellen Nutzen neuer Synthesemethoden für Anwendungen in der Wirkstoff-Forschung zu begründen, ist es unserer Auffassung zufolge aber notwendig, dass Wissenschaftler belegen, dass (und im Zusammenhang damit wie) der entsprechende Eigenschaftsbereich erreicht werden kann.^[12] Rechnerische Methoden finden in der Industrie zwar breite Anwendung zur Auflistung von Substanzbibliotheken und zur Vorhersage von Moleküleigenschaften, sie werden

[*] Dr. D. J. Foley, Prof. Dr. A. Nelson, Prof. Dr. S. P. Marsden
School of Chemistry, University of Leeds
Leeds, LS2 9JT (Großbritannien)
E-Mail: a.s.nelson@leeds.ac.uk
s.p.marsden@leeds.ac.uk

Dr. D. J. Foley, Prof. Dr. A. Nelson
Astbury Centre for Structural Molecular Biology, University of Leeds
Leeds, LS2 9JT (Großbritannien)

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sowie die ORCID-Identifizierungscodes der Autoren sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201604193> zu finden.

 © 2016 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License, die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.

aber von Syntheschemikern an Hochschulen noch wenig genutzt, und es gibt bisher nur einige Beispiele.^[13]

Wir erläutern hier einige der Einschränkungen, die auf dem Fehlen einer geeigneten Bewertung des Substratspektrums beruhen, und wir zeigen, dass es mithilfe einfacher und leicht zugänglicher rechnerischer Methoden möglich ist, genaue Untersuchungen des Anwendungsbereichs und der Grenzen neuer Synthesemethoden zu konzipieren, und dass diese Analysen dazu beitragen können, künftige Anwendungen von neu entwickelten Methoden in der Wirkstoff-Forschung zu ermitteln.

2. Den Anwendungsbereich von Synthesemethoden belegen: Nicht alle „R-Gruppen“ sind gleich

Die Aufnahme von neuen Synthesemethoden durch Nutzer in den Laboratorien hängt zum Teil^[12] von dem Nachweis ab, dass das Substratspektrum für Anwendungen in der Wirkstoff-Forschung relevant ist. Beispielsweise sollten Untersuchungen im Idealfall nachweisen, dass eine neue Methode nicht nur mit carbocyclischen und nicht funktionalisierten Substraten kompatibel ist, sondern auch heterocyclische und funktionalisierte Substituenten toleriert. Bei vielen Array-Synthesen besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von polarer Funktionalität in Reaktanten oder Reagentien und dem Scheitern von Reaktionen, entweder weil die Reaktion selbst fehlschlägt oder weil die Reinigung schwierig ist. Die Arrays synthetisierter Verbindungen tendieren daher dazu, systematisch weniger polar zu sein als die der geplanten Verbindungen – ein unerwünschtes Ergebnis, das als „logP-Drift“ bezeichnet wird.^[5] Auch ein nicht repräsentativer Schwerpunkt auf speziellen Strukturmerkmalen, z.B. bestimmte aromatische Regioisomere, kann unerwartete Probleme verursachen. So wurde in der medizinischen Chemie eine historische Neigung zur *p*-Substitution beobachtet, wodurch sich die Dreidimensionalität der möglichen Produkte tendenziell verringert.^[4b]

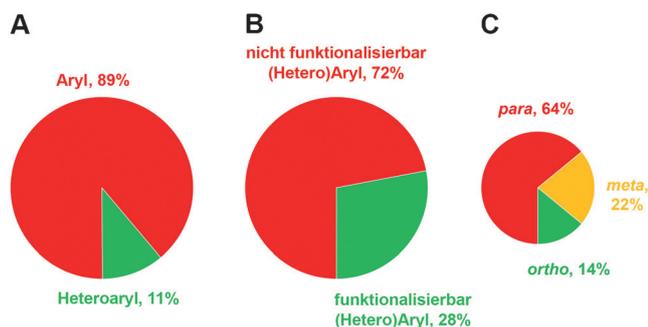


Abbildung 1. Variable Gruppen, die in Veröffentlichungen zu Synthesemethoden in den ersten Ausgaben 2016 von *Angew. Chem. Int. Ed.* und *J. Am. Chem. Soc.* beschrieben wurden (siehe die Hintergrundinformationen). A) Variation in Bezug auf Aryl- und Heteroarylsubstitution. B) Anteile der eingeführten funktionalisierbaren und nicht funktionalisierbaren (Hetero-)Arylgruppen. C) Variation der Phenylsubstitution. Die Diagramme entsprechen maßstäblich der Zahl der Beispiele in den Datensätzen [504 Beispiele für (A) und (B), 321 Beispiele für (C)].



Daniel Foley schloss sein Studium an der University of Manchester, zu dem auch ein Praktikum bei Syngenta gehörte, 2011 mit einem MChem ab. Seine Doktorarbeit zur Entwicklung von Synthesemethoden für Leitstruktur-ähnliche Verbindungen fertigte unter der Anleitung von Steve Marsden und Adam Nelson an der University of Leeds an (2011–2015). Daniel erhielt ein EPSRC Doctoral Prize Fellowship (2015–2017) zur Feststellung der biologischen Relevanz seiner neuen Synthesemethoden.



Adam Nelson ist Professor of Chemical Biology an der University of Leeds und Immediate Past Director des Astbury Centre for Structural Molecular Biology. Zu seinen Forschungsinteressen gehören die Entwicklung von innovativen Synthesemethoden und die Anwendung der Synthese auf biologische Fragestellungen. Er leitet derzeit innerhalb der European Lead Factory die Überprüfung und Auswahl von Vorschlägen für Substanzbibliotheken aus der gesamten EU.



Steve Marsden ist Professor of Organic Chemistry und Head of the School of Chemistry an der University of Leeds. Den Schwerpunkt seiner Forschungsinteressen bilden die Entwicklung von neuen (hauptsächlich katalytischen) Methoden und die Anwendung auf die Synthese von biologisch relevanten Strukturmotiven, wobei ein besonderes Interesse quartären Hydroxy- und Aminosäuren gilt. Er erhielt kürzlich ein Royal Society Industry Fellowship (2008–2010).

Zur Veranschaulichung der Tendenzen in Beschreibungen des Substratspektrums neuer Reaktionen in der publizierten Literatur haben wir die Arbeiten zur Synthesemethodik analysiert, die 2016 in den ersten Ausgaben von *Angew. Chem. Int. Ed.* (23 Arbeiten) und *J. Am. Chem. Soc.* (6 Arbeiten) erschienen sind (Abbildung 1). Speziell haben wir die Reihe der beschriebenen variablen Aryl- und Heteroarylgruppen erfasst.

Dabei wurden einige Tendenzen erkennbar: Erstens wird die Veränderung von (substituierten) Phenylgruppen sehr viel eingehender untersucht als die von Heteroarylgruppen (Abbildung 1A). Zweitens gibt es nur relativ wenige Beispiele, bei denen die eingebaute (Hetero-)Arylgruppe funktionalisierbare Substituenten trägt (z.B. Halogenide, (geschützte) Amine und Alkohole, Carbonyl- und Carboxylgruppen und Boronsäurederivate; Abbildung 1B). Schließlich ist die Einführung *p*-substituierter Phenylringe sehr viel häufiger belegt als die Einführung anderer Substitutionsmuster (Abbildung 1C), was den historischen Untersuchungen in der medizinischen Chemie entspricht.^[4b]

Dass bestimmte Substituentenarten überwiegen, könnte den tatsächlichen Anwendungsbereich der Synthesemethode exakt beschreiben oder einfach die Tatsache wiedergeben, dass eine begrenzte Reihe von Substraten experimentell untersucht wurde. Um zwischen diesen beiden Möglichkeiten zu

unterscheiden, schlagen wir als optimale Vorgehensweise vor, dass Wissenschaftler routinemäßig eine größere Vielfalt an Substraten untersuchen und über alle fehlgeschlagenen Beispiele berichten sollten (beispielsweise in den Hintergrundinformationen). Im Zusammenhang damit sollten Gutachter natürlich die Beschreibung solcher „negativen“ Ergebnisse nicht unbedingt als Einschränkung der beschriebenen Methode betrachten, sondern vielmehr als Zusatznutzen für den Leser und potenziellen Anwender und sogar als Ansporn für künftige Entwicklungen und Verbesserungen bestehender Methoden. Auch wenn die beschriebenen variablen Gruppen – als Gesamtheit betrachtet – eine unerwünschte Tendenz aufwies, gab es im Rahmen der erwähnten Analyse einige lobenswerte Beispiele. Dazu gehört eine neue Methode zur α -(Hetero-)Arylierung von α -Aminomethyltrifluorboraten unter dualer Ir/Ni-Katalyse, bei der eine sehr große Bandbreite substituierter Aryl- und Heteroarylgruppen untersucht wurde (25% Heteroarylgruppen, >60% funktionalisierbar).^[14] Etwas allgemeiner haben Glorius und Collins eine sehr nützliche Screening-Methode beschrieben, mit deren Hilfe sich robuste und vor allem ein breites Spektrum funktioneller Gruppen tolerierende^[15] Reaktionen bestimmen lassen, die inzwischen auch von anderen übernommen wird.^[16]

In Anbetracht der offenbar unsystematischen Untersuchung (oder Auswertung) des Moleküleigenschaftsraums in vielen veröffentlichten Arbeiten legen wir im Folgenden dar, wie rechnerische Methoden die Planung von genauen Analysen des Anwendungsbereichs neuer Synthesemethoden erleichtern können.

3. Anpassen neuer Synthesemethoden an bestimmte Anwendungen in der Wirkstoff-Forschung

Die Identifizierung von möglichen Anwendungen neuer Synthesemethoden kann durch Computerprogramme zur Auflistung und Analyse von virtuellen Substanzbibliotheken erleichtert werden. Wir haben hierfür unser frei zugängliches Rechenprogramm „Lead Likeness And Molecular Analysis“ (LLAMA) verwendet;^[17] es sind aber auch andere frei zugängliche (z. B. KNIME)^[18] und viele kommerziell erhältliche Programme verfügbar. Solche Rechenprogramme können auch Synthesechemiker für die Auswahl von Reaktanten nutzen, mit denen sich der gesamte Anwendungsbereich ihrer Methoden belegen lässt. In den meisten Fällen haben wir die Grundgerüste mit einem in der medizinischen Chemie typischen Standardsatz von Endgruppen variiert (siehe die Hintergrundinformationen). Wir besprechen hier einige neuere interessante Synthesemethoden und liefern Anhaltspunkte für die Annahme, dass sie das Potenzial haben, die Suche nach verschiedenen Klassen funktioneller niedermolekularer Verbindungen zu steuern. Aus Gründen der Übersicht konzentrieren wir uns bei unseren Analysen zum Nachweis des gewünschten Aspekts in jedem Fall auf bestimmte Eigenschaftskombinationen der Verbindungen, allerdings muss bei industriellen Anwendungen zweifellos das Gesamtspektrum relevanter Eigenschaften berücksichtigt werden. Es gab Versuche, die Leistungsfähigkeit gegenüber verschiedenen Moleküleigenschaftsmaßen zu ermitteln, z. B. bei einer Auswer-

tung der Ähnlichkeit mit einem ZNS-Wirkstoff,^[19] einem Maß zur Erfassung des ästhetischen Reizes von Wirkstoffen^[20] und einem Strafmaß für nicht Leitstruktur-ähnliche Eigenschaften und Merkmale.^[17]

3.1. Methoden zum Erreichen des relevanten Eigenschaftsbereichs für Anwendungen in der Wirkstoff-Forschung

Wie in Abschnitt 2 besprochen wurde, ist es äußerst wünschenswert, dass bei jeder Vorstellung einer neuen Synthesemethode eine ausreichend vielfältige Substratgruppe, beispielsweise in Bezug auf chemische Funktionalität und Substitutionsmuster, untersucht wird, aber wichtige und nützliche Zusatzinformationen lassen sich dadurch erhalten, dass die Eigenschaften des Produktsatzes als Ganzes geprüft werden. Willis et al. haben eine neue Synthese von Sulfonamiden entwickelt, in der ein Organometallreagens mit einem Schwefeldioxid-Äquivalent (DABSO) zu einem Produkt reagiert, das anschließend direkt mit der wässrigen Lösung einesamins unter oxidativen Bedingungen umgesetzt wurde (Abbildung 2 A).^[21] Die Methode war in das Array-Format umsetzbar, und mit einer Kombination aus 7 Organometallreagentien und 10 Aminen gelang die Synthese von 65 (der 70

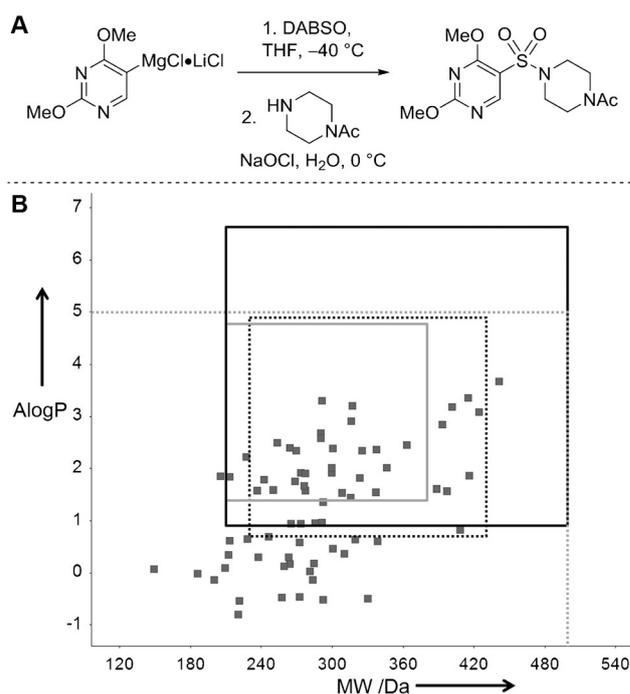


Abbildung 2. Von Willis beschriebene Synthesemethode für Sulfonamide aus Organometallreagentien, DABSO und Aminen.^[21] A) Synthese eines exemplarischen Sulfonamids. B) Moleküleigenschaften der in der Arbeit beschriebenen Produkte eines Arrays aus 7 Organometallreagentien und 10 Aminen. Die Eigenschaftsbereiche, die den Lipinski-Richtlinien für oral bioverfügbare Wirkstoffe (gestrichelte graue Linie) und den Clarke-Parametern für Insektizide (schwarze Linie), Fungizide (durchgezogene graue Linie) und Herbizide (gestrichelte schwarze Linie) entsprechen, sind eingezeichnet. DABSO ist das Bis-SO₂-Addukt von 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO).

möglichen) Produkte. Besonders bemerkenswert war die Vielfalt der in dieser Untersuchung verwendeten funktionalisierten Substrate.

Unsere eigene Analyse der Moleküleigenschaften ließ darauf schließen, dass ihre Methode das Potenzial hat, die Suche nach Arzneimitteln und nach Agrochemikalien zu unterstützen. Dieser Analyse (Abbildung 2B) zufolge sind die Molmassen und berechneten Lipophilien (AlogP) aller Array-Produkte in Einklang mit den Lipinski-Richtlinien zur oralen Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen. Zudem hat ein erheblicher Anteil auch Molmassen und Lipophilien, die den Clarke-Richtlinien^[2a] für Insektizide (60% der Verbindungen; $210 \leq MW \leq 500$ und $0.9 \leq \log P \leq 6.6$), Fungizide (41% der Verbindungen; $210 \leq MW \leq 380$ und $1.4 \leq \log P \leq 4.8$) und Herbizide (57% der Verbindungen; $230 \leq MW \leq 430$ und $0.7 \leq \log P \leq 4.9$) genügen. Andere Moleküleigenschaften sind zwar bei der Suche nach pharmazeutischen und agrochemischen Wirkstoffen ebenfalls relevant, aber diese einfache Analyse belegt den potenziellen Nutzen der Methode bei künftigen Wirkstoffsuchen.

3.2. Planung von Untersuchungen zur Prüfung des Anwendungsbereichs und der Grenzen von Synthesemethoden

Analysen von Moleküleigenschaften könnten in Zukunft auch zur Planung von Untersuchungen zum Anwendungsbereich und zu den Grenzen neuer Synthesemethoden genutzt werden, beispielsweise durch Priorisieren von Substrat-Reagens-Kombinationen, die eine möglichst repräsentative Untersuchung des Moleküleigenschaftsraums ermöglichen. Die von Wolfe beschriebene Pd-katalysierte Aminoarylierung zur Synthese verschiedener Pyrrolidine **1** (Abbildung 3A)^[22] hat den Vorteil, dass sie sowohl die Synthese des Grundgerüsts als auch die Einführung eines variablen Substituenten am Kohlenstoffatom über das Arylhalogenid ermöglicht.

Wir wollten die Anwendung der Aminoarylierungen auf die Synthese von wirkstoffrelevanten Grundgerüsten zeigen. Für diese Untersuchung bestimmten wir die Moleküleigenschaften von virtuellen Substanzbibliotheken, die sich aus dem früher beschriebenen Grundgerüst (**1a**) sowie aus fünf ähnlichen, ebenfalls herstellbaren Grundgerüsten ableiten (Abbildung 3B): Jedes der Grundgerüste wurde einmal mit dem Satz exemplarischer Endgruppen funktionalisiert. Bemerkenswerterweise konnte die mittlere berechnete Lipophilie der erhaltenen Bibliotheken innerhalb der strukturell hoch konservierten Reihe enorm variiert werden (ca. 3 AlogP-Einheiten; Abbildung 3C). Wir untersuchten die Synthese der Grundgerüste **1d–f** experimentell und erhielten alle drei in guter Ausbeute (60–87%) und mit hoher Diastereoselektivität.^[13c] Später wurde diese Methode zur Synthese von mehr als 500 Verbindungen genutzt, die in die Verbindungskollektion der „European Lead Factory“ aufgenommen wurden.

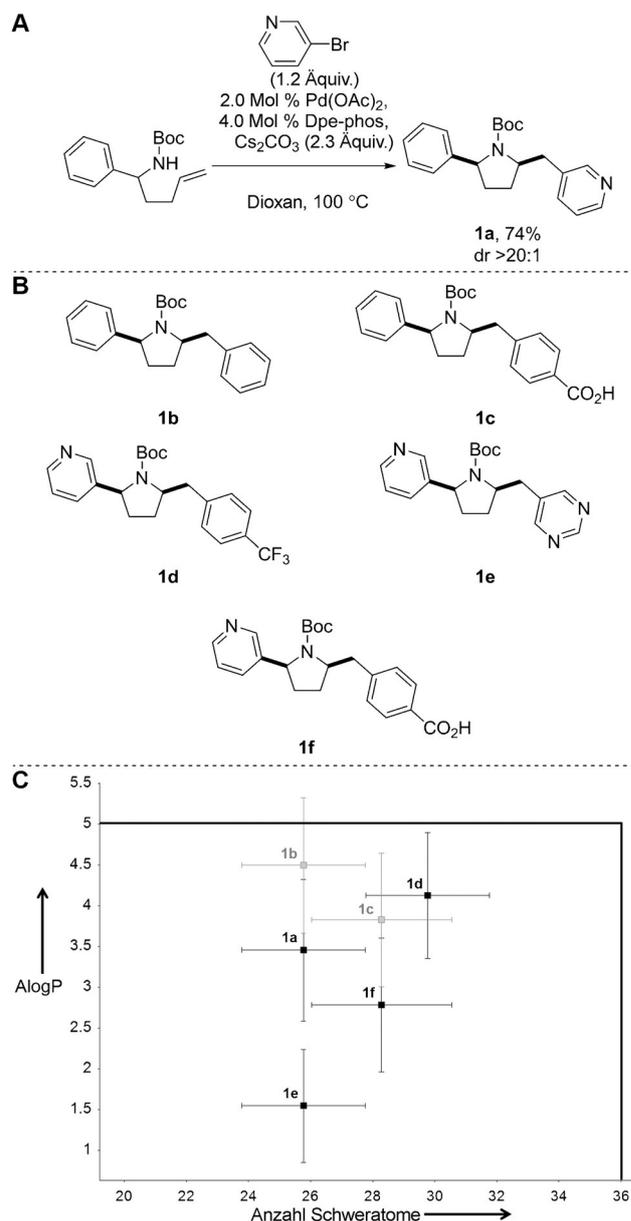


Abbildung 3. Synthese von 2,5-disubstituierten Pyrrolidinen durch Pd-katalysierte Aminoarylierung. A) Synthese des Pyrrolidins **1a** durch Wolfe.^[22a] B) Pyrrolidine, die mit dieser Methode ebenfalls zugänglich sein könnten. C) Mittlere Moleküleigenschaften der aus den Grundgerüsten **1** abgeleiteten virtuellen Substanzbibliotheken. In allen Fällen wurde die Boc-Gruppe entfernt und das Grundgerüst einmal mit einer Reihe von Standard-Endgruppen verändert. Die durchgezogene schwarze Linie kennzeichnet die Lipinski-Richtlinien für oral bioverfügbare Wirkstoffe. Neue Grundgerüste (verglichen mit einer 2%-Zufallsauswahl aus der ZINC-Datenbank) sind schwarz dargestellt, bekannte Unterstrukturen dagegen grau. Standardabweichungen sind angegeben.

3.3. Identifizierung neuer Grundgerüste für Anwendungen in der Wirkstoff-Forschung

Die synthetisch effiziente Entwicklung diverser neuer Grundgerüste, die Substanzbibliotheken erweitern, ist eine wichtige Aufgabe. Bode et al. haben SnAP-Reagentien ent-

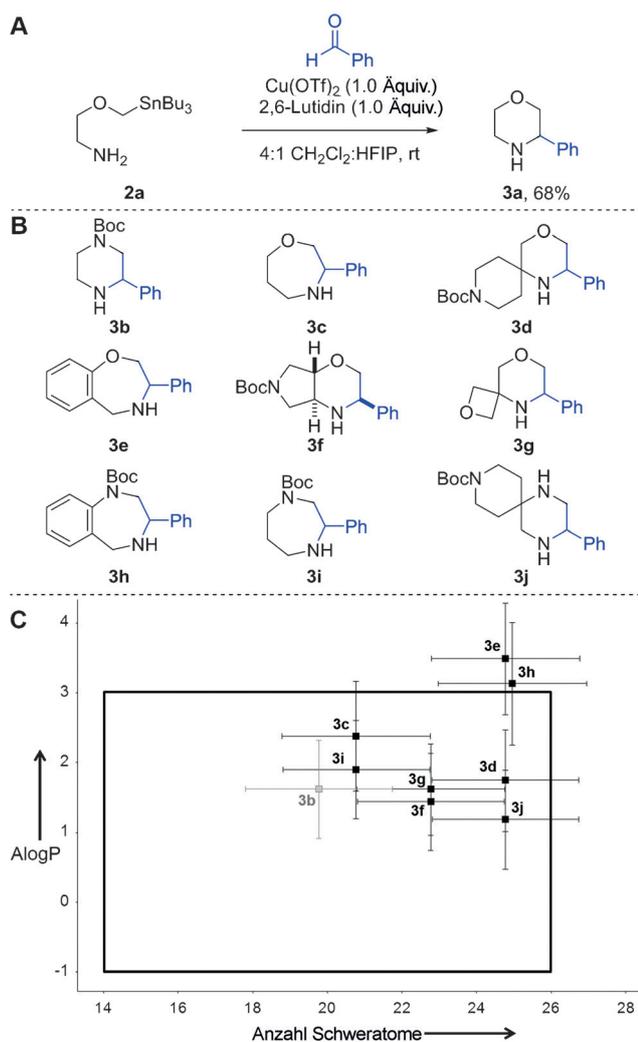


Abbildung 4. Von Bode beschriebene Synthesemethode für Stickstoffheterocyclen unter Verwendung von SnAP-Reagentien.^[23] A) Beispielreaktion von Benzaldehyd mit einem SnAP-Reagens. B) Weitere Grundgerüste, die mit dieser Methode aus Benzaldehyd hergestellt wurden oder hergestellt werden könnten. C) Mittlere Moleküleigenschaften der aus den Grundgerüsten **3** abgeleiteten virtuellen Substanzbibliotheken nach Einführung einer Gruppe. Neue Grundgerüste sind schwarz bezeichnet, grau dagegen sind solche, die als Unterstrukturen in einer 2%-Zufallsauswahl aus der ZINC-Datenbank gefunden wurden. Standardabweichungen sind angegeben. Der schwarze Kasten bezeichnet den Leitstruktur-ähnlichen Moleküleigenschaftsraum.^[5]

wickelt, mit denen strukturell verschiedene Heterocyclen aus Aldehyden oder Ketonen synthetisiert werden können (Abbildung 4).^[23] So liefert die Kondensation des aminosubstituierten Stannans **2a** mit Benzaldehyd das entsprechende Morpholin **3a** (Abbildung 4A). Eine Reihe von SnAP-Reagentien wurde beschrieben (viele sind kommerziell erhältlich), jedes davon führt zu charakteristischen Heterocyclengerüsten. Der potenzielle Nutzen der Produkte als Synthesebausteine in der Wirkstoff-Forschung wurde besonders erwähnt.^[24]

Um mögliche Anwendungen der Methode zu belegen, betrachteten wir eine Reihe von Synthesebausteinen, die

durch die Kombination bekannter SnAP-Reagentien mit Benzaldehyd hergestellt werden könnten (Abbildung 4B). Um die mögliche Diversität durch Variieren des Aldehyds zu vervollständigen, wurden die Synthesebausteine in jedem Fall zusätzlich einmal mit den exemplarischen Endgruppen funktionalisiert (siehe die Hintergrundinformationen). Die Moleküleigenschaften der resultierenden virtuellen Substanzbibliotheken sind in Abbildung 4C dargestellt.

Daraus geht hervor, dass es für alle Grundgerüste (**3b–j**) mindestens einige Derivate mit Leitstruktur-ähnlichen Moleküleigenschaften gibt.^[5] Der Leitstruktur-ähnliche Eigenschaftsbereich wird aber am effizientesten mit den Grundgerüsten **3b**, **3c**, **3f**, **3g** und **3i** und dem Satz der verwendeten Endgruppen erreicht. Natürlich lassen sich die Moleküleigenschaften der Derivate einstellen, indem der spezielle Aldehyd und/oder die verwendeten Endgruppen variiert werden. Andere haben jedoch festgestellt,^[25] dass sich das Vorhandensein von benzanellierten Ringen wie in **3e** und **3h** sehr deutlich auf die Eigenschaften der Derivate auswirkt. Hinsichtlich der Neuartigkeit der Verbindungen haben wir (nach virtueller Abspaltung der Boc-Schutzgruppe) bei der Suche in einer Zufallsauswahl von 2% aus der ZINC-Datenbank nur **3b** als Unterstruktur gefunden. Daraus schließen wir, dass mit den Grundgerüsten **3c,d**, **3f**, **3g** und **3i,j** die Untersuchung wichtiger neuer Bereiche des Leitstruktur-ähnlichen Eigenschaftsraums möglich wäre.

Die Suche nach Wirkstoffen gegen Zielorte im Zentralnervensystem (ZNS) beinhaltet als zusätzliche Schwierigkeit die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke. Das Problem verschärft sich bei der Suche nach wertvollen Leitstrukturverbindungen, die generell kleiner und auch weniger lipophil sein müssen als die endgültigen Wirkstoffkandidaten.^[5]

Marcaurrelle et al. berichteten über die Synthese einer Reihe von Azetidin-Grundgerüsten (**4–11**), die entsprechend den Anforderungen der ZNS-Wirkstoffsuche geplant wurden (Abbildung 5A).^[26] Wir haben jedes Grundgerüst einmal mit unserem Standardsatz von Endgruppen für die medizinische Chemie verändert. Damit die resultierenden virtuellen Substanzbibliotheken für die ZNS-Wirkstoffsuche relevant sind, haben wir sie gegen bekannte Richtlinien für ZNS-Wirkstoffe bewertet (Abbildung 5B).^[19] Danach erfüllen 81% der Verbindungen die Richtlinien für Molekülgröße wie auch für Lipophilie ($AlogP \leq 3$; schwere Atome ≤ 26), während die übrigen Verbindungen zu einem Übergangsbereich gehören ($3 < AlogP < 5$ und $26 \leq$ schwere Atome ≤ 36). Zudem hat eine Analyse der Moleküleigenschaften der Verbindungen bezogen auf jedes Grundgerüst ergeben, dass der dem ZNS-Wirkstoff ähnliche Bereich am effizientesten mit den Grundstrukturen **4–6** und **9–11** und der von uns beschriebenen Veränderungsstrategie zu erreichen ist. Marcaurrelle et al. haben außerdem das Grundgerüst **9** paarweise verändert und mehr als 1900 Verbindungen erhalten. Die experimentelle Messung der Zellpermeabilität von sieben exemplarischen Endverbindungen ergab, dass sie für den Transport im Darm und durch die Blut-Hirn-Schranke geeignet sind.

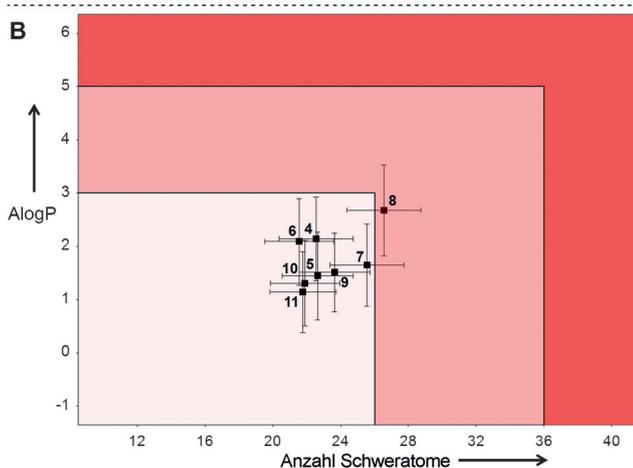
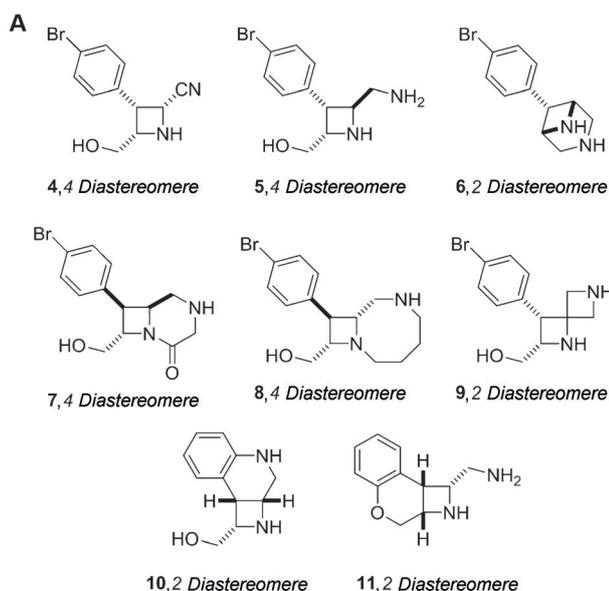


Abbildung 5. Bewertung der Relevanz von Grundstrukturen bei der Suche nach ZNS-Wirkstoffen. A) Die in dieser Untersuchung betrachteten Grundgerüste.^[26] B) Mittlere Moleküleigenschaften von virtuellen Substanzbibliotheken, die sich aus den Grundgerüsten 4–11 nach einer Veränderung ableiten. Standardabweichungen sind angegeben. Der Moleküleigenschaftsraum ist entsprechend den Pfizer-Richtlinien zur Relevanz für die Suche nach ZNS-Wirkstoffen getönt (hellrosa: optimal, dunkelrosa: Übergangsbereich, rot: unerwünscht).^[19]

3.4. Einführung der Formenvielfalt von niedermolekularen sp^3 -Hybrid-reichen Substanzbibliotheken

Neue sp^3 -Hybrid-reiche Molekülgerüste, die definierte Molekülstrukturen mit funktionellen Gruppen als Anknüpfungspunkten für eine Diversifizierung kombinieren, haben erheblichen Nutzen für Anwendungen in der Wirkstoff-Forschung.^[6,7,25a] Allerdings wird die Bedeutung einer Grundstruktur für die Dreidimensionalität ihrer Derivate oft nicht durch einfache Untersuchung deutlich. Carreira und Rogers-Evans haben effiziente Synthesen für kleine sp^3 -Hybrid-reiche spirocyclische Grundgerüste entwickelt (z. B. **12** und **13**; Abbildung 6A).^[27] Wir haben die Diversität von Molekülformen analysiert, die erhalten werden könnten, indem diese

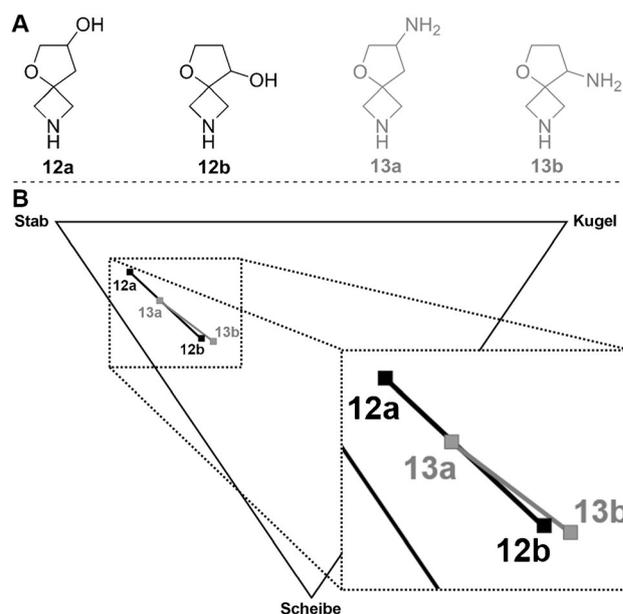


Abbildung 6. Untersuchung der Formenvielfalt von virtuellen Bibliotheken auf der Basis der von Carreira und Rogers-Evans beschriebenen spirocyclischen Grundgerüste.^[27] A) Die Grundgerüste dieser Untersuchung. B) Mittlere Hauptträgheitsmomente der virtuellen Substanzbibliotheken, die durch ein- oder zweimaliges Verändern der Grundgerüste mit dem Standardsatz von Endgruppen erhalten wurden. Zu weiteren Einzelheiten siehe die Hintergrundinformationen.

Grundgerüste mit verschiedenen Gruppen versehen werden. Ähnliche Analysen lassen sich auch für andere Synthesemethoden von verschiedenen Molekülgerüsten durchführen.^[28]

Wir haben virtuelle Substanzbibliotheken spezifiziert, in denen vier Grundgerüste **12a/b** und **13a/b** ein oder zweimal mit dem Standardreagentensatz der Endgruppen verändert wurden. Es gibt mehrere Maße zur Beurteilung der Formenvielfalt,^[29,30] wovon wir graphische Darstellungen der Hauptträgheitsmomente („principal moments of inertia“, PMI) verwendet haben. Für ein energiearmes Konformer jeder Verbindung wurden die PMIs bestimmt, die mittleren PMIs für die zu jeder Grundstruktur gehörenden Verbindungen sind in Abbildung 6B dargestellt. Danach hängt die Form der resultierenden Verbindungen entscheidend von der Position der funktionalisierbaren Gruppen innerhalb der Grundgerüste ab (und demzufolge die zu untersuchenden Vektoren). Von den Grundgerüsten **12a** und **13a** abgeleitete Verbindungen sind systematisch linearer als solche, die aus den regioisomeren Grundgerüsten **12b** und **13b** erhalten werden; der signifikante Unterschied zwischen den mittleren PMIs der Grundgerüste **12a** und **13a** (gegenüber den entsprechenden Werten für **12b/13b**) ist jedoch bemerkenswert und war durch einfache Betrachtung nicht vorhersehbar.

Bull et al. haben eine effiziente Synthesemethode für verschiedene substituierte Oxetane entwickelt, um den dreidimensionalen Raum dieses Fragments zu untersuchen (Abbildung 7).^[31] So lieferte die Rh-katalysierte Reaktion der Diazoverbindung **14** mit dem 2-Bromalkohol **15** das zugehörige O-H-Insertionsprodukt **16**, das anschließend durch basenvermittelte Cyclisierung in das substituierte Oxetan **17a** überführt wurde (Abbildung 7A).

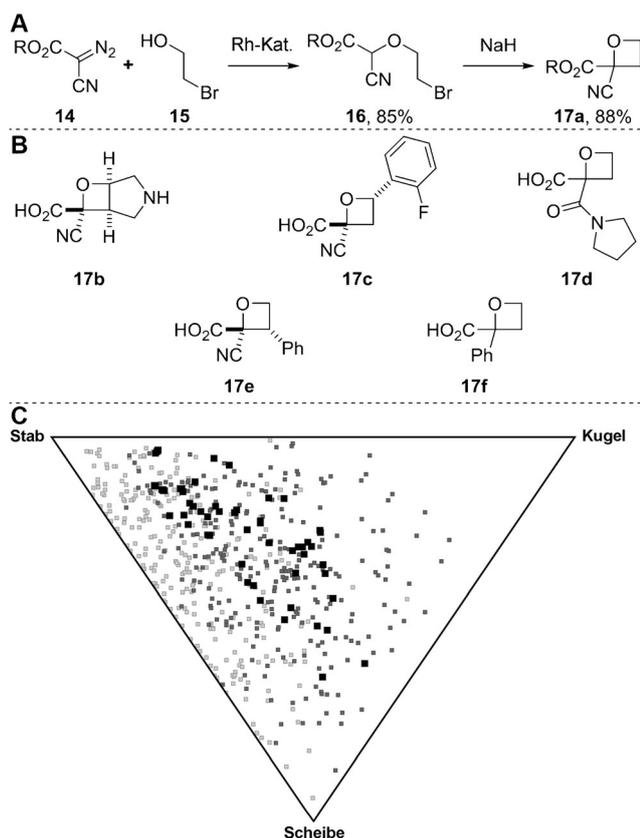


Abbildung 7. Von Bull beschriebene Synthesemethode für substituierte Oxetane.^[31] A) Synthese eines exemplarischen Oxetans ($R = \text{H}$, wurde vor der rechnerischen Untersuchung virtuell entfernt). B) Weitere Grundgerüste, die mit 28 niedermolekularen Aminen zu einer virtuellen Bibliothek aus Amidinen kombiniert wurden (siehe die Hintergrundinformationen). C) PMI-Graphik für 61 Fragment-ähnliche Verbindungen aus der virtuellen Bibliothek (schwarz), 257 zufällig aus der Datenbank eMolecules ausgewählte Fragmente (hellgrau) und 261 zufällig aus der Datenbank GDB-17 ausgewählte Fragmente (dunkelgrau). Eine Analyse der am besten passenden Ebene (Lit. [30]) ist ebenfalls in den Hintergrundinformationen zu finden.

Um den potenziellen Nutzen der Methode zur Herstellung charakteristischer Fragmente zu beurteilen, haben wir eine virtuelle Bibliothek aus Amidinen aufgebaut, indem wir sechs entschützte Grundgerüste (Abbildung 7B) mit 28 kommerziell erhältlichen niedermolekularen Aminen kombinierten (siehe die Hintergrundinformationen). 36% (61/168) der virtuellen Produkte hatten Fragment-ähnliche Eigenschaften ($9 \leq \text{schwere Atome} \leq 17$; $-1 \leq \text{AlogP} \leq 3$). Wir haben die Formen der energiearmen Konformere dieser 61 Fragmente mit denen von 257 kommerziell erhältlichen Fragmenten und 261 aus der Datenbank GDB-17 mit umfassend aufgelisteten Verbindungen zufällig ausgewählten Fragmenten verglichen (Abbildung 7C).^[32] Die Datenbank GDB-17 gibt einen Einblick in die Formenvielfalt aller möglichen Fragmente; diese potenzielle Diversität wird durch kommerziell erhältliche Fragmente kaum belegt, die tendenziell nahe der Stab-Scheibe-Kante in einer PMI-Graphik liegen. Unserer Analyse zufolge können die von Bull beschriebenen Grundgerüste durch Anfügen von Gruppen zu

Fragmenten verändert werden, die signifikant dreidimensionaler sind als kommerziell erhältliche Fragmente.

4. Schlussfolgerungen und Ausblick

Wir haben gezeigt, dass sich mithilfe einfacher, leicht zugänglicher Rechenprogramme semiquantitative Informationen über den wahrscheinlichen Nutzen von neuen Synthesemethoden in der Wirkstoff-Forschung gewinnen lassen. Auch wenn in der Literatur allmählich Beispiele für die retrospektive Anwendung dieser Programme erscheinen, begründen wir hier, dass nun ihre Verwendung zur Gewährleistung eines umfassend erstellten Anwendungsbereichs und der Grenzen neuer Methoden von Bedeutung ist. Die Informationen aus solchen Analysen können unter anderem genutzt werden, um passende typische Substratsätze zu entwerfen, an denen Reaktionen geprüft werden, oder um Prioritäten bezüglich der Synthese von „hochwertiger“ Grundstrukturen aus einer Reihe möglicher Produkte zu setzen. Wir vertreten (ebenso wie andere in ähnlichem Zusammenhang)^[33] die Ansicht, dass eine solche Vorgehensweise nicht als Einschränkung betrachtet werden sollte, sondern vielmehr als eine Herausforderung und Inspiration für die Synthesechemiker an Hochschulen. Ein besseres Verständnis des Anwendungsbereichs und der Grenzen neuer Methoden führt schließlich zu einer schnelleren Übernahme der nützlichsten Methoden und ist damit sowohl für die Anwender (Verfügbarkeit von zuverlässigen neuen Methoden) als auch für die wissenschaftlichen Autoren (Zitierhäufigkeit, nachweisbarer Impact) von Vorteil.

Danksagung

Wir danken Dr. Chris Empson für die Unterstützung bei rechnerischen Methoden sowie Prof. Jean-Louis Reymond und Mahendra Awale (Universität Bern) für einen Satz von Verbindungen aus GDB-17. Dem EPSRC danken wir für ein Doctoral Prize Fellowship (an D.J.F.; 2015–2017) und für die Förderung (EP/J00894X/1).

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13650–13657
Angew. Chem. **2016**, *128*, 13850–13857

- [1] a) C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *23*, 3; b) C. A. Lipinski, *Drug Discovery Today Technologies* **2004**, *1*, 337; c) H. Pajouhesh, G. R. Lenz, *NeuroRx* **2005**, *2*, 541; d) T. T. Wager, R. Y. Chandrasekran, X. Hou, M. D. Troutman, P. R. Verhoest, A. Villalobos, Y. Will, *ACS Chem. Neurosci.* **2010**, *1*, 420.
- [2] a) E. D. Clarke, J. S. Delaney, *Chimia* **2003**, *57*, 731; b) H. Rao, C. Huangfu, Y. Wang, X. Wang, T. Tang, X. Zeng, Z. Li, Y. Chen, *Mol. Inf.* **2015**, *34*, 331; c) M. N. Gandy, M. G. Corral, J. S. Mlyne, K. A. Stubbs, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5586.
- [3] a) W. P. Walters, J. Green, J. R. Weiss, M. A. Murcko, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6405; b) D. G. Brown, J. Boström, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443.
- [4] a) A. H. Lipkus, Q. Yuan, K. A. Lucas, S. A. Funk, W. F. Bartelt, R. J. Schenck, A. J. Trippie, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4443; b) D. G. Brown, M. M. Gagnon, J. Boström, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2390.

- [5] A. Nadin, C. Hattotuwagama, I. Churcher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1114; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1140.
- [6] C. W. Murray, D. C. Rees, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 488; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 498.
- [7] F. W. Goldberg, J. G. Kettle, T. Kogej, M. W. D. Perry, N. P. Tomkinson, *Drug Discovery Today* **2015**, *20*, 11.
- [8] T. W. J. Cooper, I. B. Campbell, S. J. F. Macdonald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8082; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8258.
- [9] H. Wild, D. Heimbach, C. Huwe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7452; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7590.
- [10] C. Lamberth, S. Jeanmart, T. Luksch, A. Plant, *Science* **2013**, *341*, 742.
- [11] a) A. Karawajczyk, F. Giordanetto, J. Benningshof, D. Hamza, T. Kalliokoski, K. Pouwer, R. Morgentin, A. Nelson, G. Müller, A. Piechot, D. Tzalis, *Drug Discovery Today* **2015**, *20*, 1310; b) K. Kingwell, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2016**, *15*, 221.
- [12] Andere Hindernisse für eine Übertragung könnten unter anderem ein unzureichender Nachweis der Robustheit der Reaktion, die Unvereinbarkeit von Methoden mit industriellen Verfahren (z. B. Parallelsynthese) und der Widerstand von Wissenschaftlern gegenüber neuen Methoden sein.
- [13] Beispiele für neuere Synthesemethoden (zusätzlich zu den im Text besprochenen), deren Nutzen für Anwendungen in der Wirkstoff-Forschung retrospektiv mit rechnerischen Methoden ermittelt wurde: a) R. G. Doveston, P. Tosatti, M. Dow, D. J. Foley, H. Y. Li, A. J. Campbell, D. House, I. Churcher, S. P. Marsden, A. Nelson, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 859; b) D. J. Foley, R. G. Doveston, I. Churcher, A. Nelson, S. P. Marsden, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11174; c) P. Craven, A. Aimon, M. Dow, N. Fleury-Brégeot, R. Guilleux, R. Morgentin, D. Roche, T. Kalliokoski, R. Foster, S. P. Marsden, A. Nelson, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2629; d) M. Lüthy, M. C. Wheldon, C. Haji-Cheteh, M. Atobe, P. S. Bond, P. O'Brien, R. E. Hubbard, I. J. S. Fairlamb, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2680; e) S. J. Chambers, G. Coulthard, W. P. Unsworth, P. O'Brien, R. J. K. Taylor, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 6496; f) A. Isidro-Llobet, K. H. Georgiou, W. R. J. D. Galloway, E. Giacomini, M. R. Hansen, G. Méndez-Abt, Y. S. Tan, L. Carro, H. F. Sore, D. R. Spring, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4570; g) M. J. Rawling, T. E. Storr, W. A. Bazwazir, S. J. Cully, W. Lewis, M. S. I. T. Makki, I. R. Strutt, G. Jones, D. Hamza, R. A. Stockman, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12867; h) T. E. Storr, S. J. Cully, M. J. Rawling, W. Lewis, D. Hamza, G. Jones, R. A. Stockman, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2621; i) M. Å. Petersen, M. A. Mortensen, A. E. Cohrt, R. Petersen, P. Wu, N. Fleury-Brégeot, R. Morgentin, C. Lardy, T. E. Nielsen, M. H. Clausen, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2695; j) P. Wu, M. Å. Petersen, R. Petersen, M. O. Rasmussen, K. Bonnet, T. E. Nielsen, M. H. Clausen, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5633; k) M. Garcia-Castro, L. Kremer, C. D. Reinkemeier, C. Unkelbach, C. Strohmann, S. Ziegler, C. Ostermann, K. Kumar, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6516.
- [14] M. El Khatib, R. A. M. Serafim, G. A. Molander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 254; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 262.
- [15] a) K. D. Collins, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 597; b) K. D. Collins, A. Rühling, F. Glorius, *Nat. Protoc.* **2014**, *9*, 1348; c) K. D. Collins, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 619.
- [16] Zu neueren Beispielen siehe a) W. Xie, S. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1876; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 1908; b) P. J. Moon, H. M. Halperin, R. J. Lundgren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1894; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 1926; c) T. Yasukawa, A. Suzuki, H. Miyamura, K. Nishino, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6616; d) A. O. Toutov, W.-B. Liu, K. N. Betz, A. Fedorov, B. M. Stolz, R. H. Grubbs, *Nature* **2015**, *518*, 80; e) T. C. Atack, R. M. Lecker, S. P. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9521.
- [17] I. Colomer, C. J. Empson, P. Craven, Z. Owen, R. G. Doveston, I. Churcher, S. P. Marsden, A. Nelson, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7209; auf LLAMA kann kostenlos zugegriffen werden über <https://llama.leeds.ac.uk>. LLAMA wurde zwar zur Bewertung der Leitstruktur-Ähnlichkeit von Molekülgerüsten entwickelt, kann aber auch allgemeiner zur Auflistung und Analyse virtueller Substanzbibliotheken verwendet werden.
- [18] S. Beisken, T. Meinel, B. Wiswedel, L. F. de Figueiredo, M. Berthold, C. Steinbeck, *BMC Bioinf.* **2013**, *14*, 257.
- [19] T. T. Wager, X. Hou, P. R. Verhoest, A. Villalobos, *ACS Chem. Neurosci.* **2010**, *1*, 435.
- [20] G. R. Bickerton, G. V. Paolini, J. Besnard, S. Muresan, A. L. Hopkins, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 90.
- [21] A. S. Deeming, C. J. Russell, M. C. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1168; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 1184.
- [22] a) M. B. Bertrand, M. L. Leathen, J. P. Wolfe, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 457; zu einer Übersicht siehe b) J. P. Wolfe, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 571.
- [23] a) C.-V. T. Vo, M. U. Luescher, J. W. Bode, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 310; b) M. U. Luescher, C.-V. T. Vo, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1236; c) K. Geoghegan, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1934; d) M. U. Luescher, J. W. Bode, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10884; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 11034; e) W.-Y. Siau, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17726.
- [24] a) J. W. Bode, „Cross Coupling 2.0“, Lead-Oriented Synthesis: Exploring Drug-Relevant Chemical Diversity (Tagung), GlaxoSmithKline Medicines Research Centre, Stevenage, Großbritannien, 25. September **2015**. b) Übersicht zur Anwendung von SnAP-Reagentien: M. U. Luescher, K. Geoghegan, P. L. Nichols, J. W. Bode, *Aldrichimica Acta* **2015**, *48*, 43.
- [25] a) F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752; b) T. J. Ritchie, S. J. F. Macdonald, *Drug Discovery Today* **2009**, *14*, 1011.
- [26] J. T. Lowe, M. D. Lee, L. B. Akella, E. Davoine, E. J. Donckele, L. Durak, J. R. Duvall, B. Gerard, E. B. Holson, A. Joliton, S. Kevasan, B. C. Lemerrier, H. B. Liu, J. C. Marié, C. A. Mulrooney, G. Muncipinto, M. Welzel-O'Shea, L. M. Panko, A. Rowley, B. C. Suh, M. Thomas, F. F. Wagner, J. Wei, M. A. Foley, L. A. Marcaurrelle, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7187.
- [27] D. B. Li, M. Rogers-Evans, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4766.
- [28] Zum Beispiel: a) S. V. Ryabukhin, D. M. Panov, D. S. Granat, E. N. Ostapchuk, D. V. Kryvoruchko, O. O. Grygorenko, *ACS Comb. Sci.* **2014**, *16*, 146; b) T. Druzhenko, O. Denisenko, Y. Kheylik, S. Zozulya, S. S. Shishkina, A. Tolmachev, P. K. Mykhailiuk, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1922.
- [29] 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.
- [30] N. C. Firth, N. Brown, J. Blagg, *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, *52*, 2516.
- [31] a) O. A. Davis, R. A. Croft, J. A. Bull, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15446; b) O. A. Davis, J. A. Bull, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14230; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 14454.
- [32] L. Ruddigkeit, R. van Deursen, L. C. Blum, J. L. Reymond, *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, *52*, 2864.
- [33] Q. Michaudel, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 712.

Eingegangen am 29. April 2016,
veränderte Fassung am 1. Juni 2016
Online veröffentlicht am 30. August 2016
Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld