

## Kombinatorische Chemie

### EDITORIAL

Zwei wesentliche, voneinander unabhängige Faktoren haben in der letzten Dekade die Forschungs- und Entwicklungstätigkeiten in der biologisch orientierten Pharma- und Agro-Industrie massgeblich beeinflusst. Zum einen hat die überproportionale Zunahme der Kosten für die Entwicklung neuer Produkte dazu geführt, dass enorme Anstrengungen unternommen wurden, alle Prozesse möglichst effizient zu gestalten um die Entwicklungszeiten zu verkürzen und schneller am Markt zu sein. Zum anderen haben bahnbrechende wissenschaftliche und technologische Fortschritte neue Möglichkeiten bei der Suche nach interessanten Leitstrukturen eröffnet und die Identifizierung potentieller Entwicklungskandidaten beschleunigt. So ist es durch die Molekulargenetik und die Molekularbiologie möglich geworden, potentiell relevante therapeutische Ziele zu erkennen und mittels rekombinant hergestellter Proteine – Enzyme und Rezeptoren – zu bearbeiten. Zusätzlich hat die Entwicklung von High Throughput-Screening Methoden, welche die Prüfung einer sehr grossen Zahl von Verbindungen in kurzer Zeit zulassen, den Bedarf nach möglichst vielen, strukturell verschiedenartigen Substanzklassen verstärkt. Die kombinatorische Chemie zur Herstellung von Wirkstoff-Bibliotheken, welche in diesem Heft präsentiert wird, ist eine sehr effiziente Methode zur Generierung und Optimierung von Leitstrukturen und eröffnet in diesem Zusammenhang ganz neue Perspektiven.

Substanz-Bibliotheken stellen Kollektionen von strukturell verwandten Verbindungen dar, die sowohl auf biosynthetischem als auch auf chemischem Weg hergestellt werden können. Je nach Herstellungsmethode umfasst eine bestimmte Bibliothek *ca.*  $10^2$  bis *ca.*  $10^9$  verschiedene Verbindungen, die mit geeigneten Assays auf ihre biologische Wirkung geprüft werden. Art und Umfang der Bibliothek werden hauptsächlich durch die zu bearbeitende Problemstellung bestimmt. Die in der frühen Phase hergestellten Bibliotheken umfassten vorwiegend Peptide und Oligonucleotide, da die Methoden für die automatisierte, multiple Synthese dieser Stoffklassen am weitesten fortgeschritten sind. In neuerer Zeit mehren sich aber die Bemühungen, auch Bibliotheken organischer, 'small molecules' herzustellen, da man sich von diesen günstigere pharmakokinetische Eigenschaften und orale Bioverfügbarkeit erhofft. Diese Stossrichtung konfrontiert die Chemie mit neuen Fragestellungen zum Synthesekonzept, zur Wahl der Reagenzien und der Synthese an polymeren Festkörpern sowie zur analytischen Identifikation der biologisch aktiven Verbindungen. Diese Anforderungen, gekoppelt mit der Notwendigkeit auch andere Disziplinen wie Robotik und Informatik zu integrieren, bedingen ein Vorgehen, das sich von den traditionellen Methoden der Wirkstoffsuche unterscheidet.

Das Potential und die Bedeutung dieser Technologien für die chemische Industrie sind natürlich nicht verborgen geblieben und viele etablierte Pharmafirmen sind auf diesem Gebiet tätig geworden und mindestens zwanzig neue Unternehmungen sind in den USA gegründet worden, um diese Verfahren zu nutzen und weiter zu entwickeln.



Dr. Riccardo Scartazzini  
Ciba, Basel

## Chimie Combinatoire

Durant les deux dernières décades, deux facteurs indépendants ont fortement influencé les activités de recherche et de développement des industries agrochimiques et pharmaceutiques. D'un côté, afin de faire face à l'augmentation exponentielle des coûts de développement des nouveaux produits, des efforts considérables ont été mis en œuvre pour aboutir à des procédés aussi efficaces que possible afin de raccourcir le temps de mise sur le marché. D'un autre côté, les innovations scientifiques et les avancées technologiques ont ouvert de nouvelles voies dans la découverte de composés 'lead' intéressants, et l'identification de candidats potentiels pour la mise en développement. Ainsi, la génétique et la biologie moléculaire ont rendu possible la détermination d'importantes cibles thérapeutiques qui ont pu être étudiées à l'aide de protéines recombinantes, enzymes ou récepteurs. De plus, le développement des méthodes de High Throughput-Screening qui permettent de tester un très grand nombre de composés dans un temps réduit, a accru le besoin en substances appartenant à des classes structurales différentes. La chimie combinatoire utilisée pour l'élaboration de bibliothèques de substances, qui sera discutée dans ce numéro, s'avère être un moyen très efficace pour la génération et l'optimisation de 'leads' et ouvre ainsi de toutes nouvelles perspectives.

Les bibliothèques de substances représentent des collections de familles de composés obtenus soit par voie biosynthétique, soit par synthèse chimique. Selon la technique utilisée, une bibliothèque peut compter de  $10^2$  à  $10^9$  composés différents qui seront évalués biologiquement à l'aide de tests appropriés. Le type et la taille de la bibliothèque seront essentiellement déterminés par la nature du problème auquel on est confronté. Les premières d'entre-elles étaient principalement constituées de peptides et d'oligonucléotides pour lesquels des méthodes de synthèse multi-étapes automatisées étaient les mieux documentées. Actuellement, les efforts se multiplient en direction de bibliothèques de 'petites molécules' organiques, dont on attend de meilleures propriétés pharmacocinétiques et de biodisponibilités orales. Ce challenge confronte la Chimie à de nouvelles interrogations sur les concepts de synthèse, le choix des réactifs et la synthèse en phase solide, ainsi qu'aux problèmes analytiques relatifs à l'identification des substances biologiquement actives. Ces nouvelles exigences couplées avec la nécessité d'intégration d'autres disciplines telles que la robotique et l'informatique, constituent un pas en avant, et se démarquent des méthodes d'investigation traditionnelles.

Le potentiel et les conséquences de ces technologies pour l'industrie chimique ont été rapidement comprises. Beaucoup de compagnies pharmaceutiques ont investi dans ce domaine, et au moins vingt entreprises se sont créées aux Etats-Unis afin d'exploiter et de proposer de nouvelles perspectives à cette technologie.



Dr. Riccardo Scartazzini  
Ciba, Bâle

(Französische Übersetzung von Dr. *Philippe Chemla*, Ciba, Basel)