ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES
Forschen-
Entwickeln-
Optimieren
Ihr Partner für
Auftragsforschung
und -synthese

ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

Übersicht Unternehmen

Standort:
Science Park 2, Campus der Universität des Saarlandes in Saarbrücken
Gründung 1999
Labor: 250 m² Laborfläche
Personal: 6 Chemiker, 3 Laboranten

Geschäftstätigkeit (laufendes Geschäft):
Auftragsforschung und –synthesen für Kunden der forschenden Pharma- und Agro-Industrie

Eigene Forschungsprojekte:
Infektions- und Herzkrankheiten
(kofinanziert von BMWi und der EU-Kommission)

ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

Auftragsforschung und -synthesen

- Chemische Synthesen von Wirkstoffen, Zwischenverbindungen und Reagenzien für die biochemische Testung potentieller Arzneistoffe und Agrochemikalien
- Design, Synthese und Charakterisierung von diversifizierten und fokussierten Substanzbibliotheken zur Wirkstofffindung und zur Leitstrukturoptimierung
- Fluoreszenzfarbstoffe für die Assay-Entwicklung
- Naturstoffchemie (Vitamin D-Derivate, Steroide etc.)
- Kataloggeschäft:
  ca. 1000 Einzelsubstanzen in hoher Reinheit aus eigener Herstellung (incl. ADMET-Profil) kurzfristig erhältlich

ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

Charakterisierung von Substanzen

➢ Eindeutige Strukturbestimmung:
$^{1}H/^{13}C$-NMR, LC-MS, Röntgenstrukturanalyse

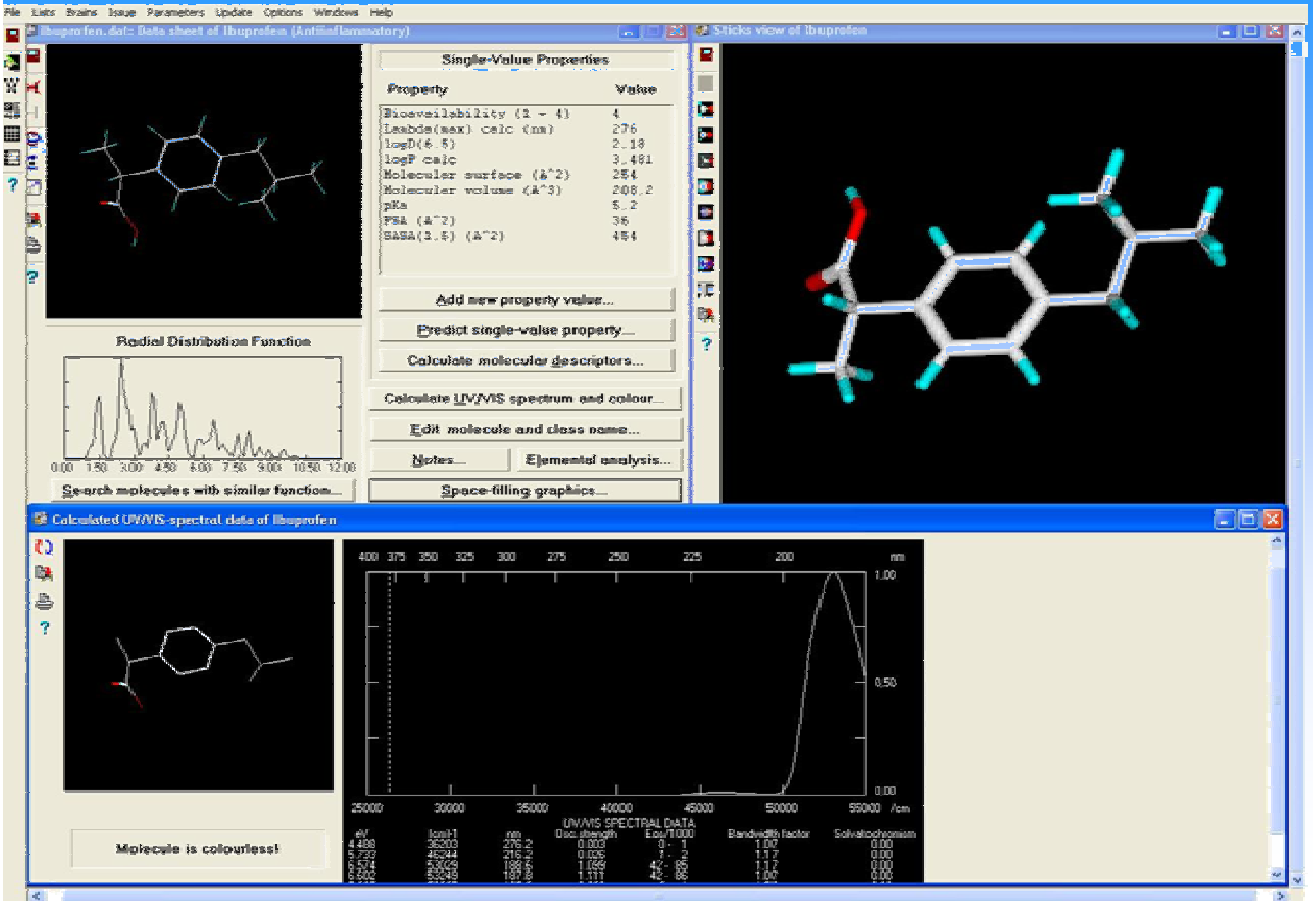
➢ Pharmakodynamische Konformität:
Evaluierung bezüglich Bindungseigenschaften (Enzym, Rezeptor, Ionenkanal, Protein-Protein-Wechselwirkungen), Ausschließen reaktiver funktionaler Gruppen oder potentiell toxischer Substanzen

➢ Pharmakokinetische Konformität:
Voraussage der Bioverfügbarkeit gem. Lipinski-Regeln: Molekulargewicht, Ionisierungskonstante, Lipophilie, polar surface area (PSA), Anzahl von H-Brücken-Donatoren und –Akzeptoren etc.

➢ Pharmazeutische Konformität:
Schmelzpunkt, Wasserlöslichkeit, chemische und physikalische Stabilität

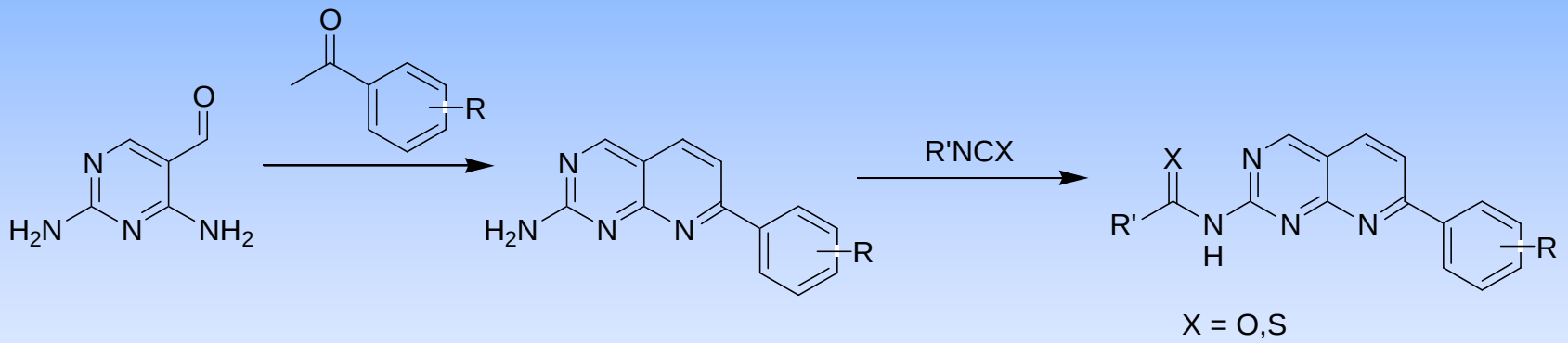
➢ Kommerzielle Konformität:
neu (proprietär, patentierbar), machbare Synthese

ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES



ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

Leitstrukturoptimierung



Repräsentatives Projekt:

~ 30 Einzelsubstanzen

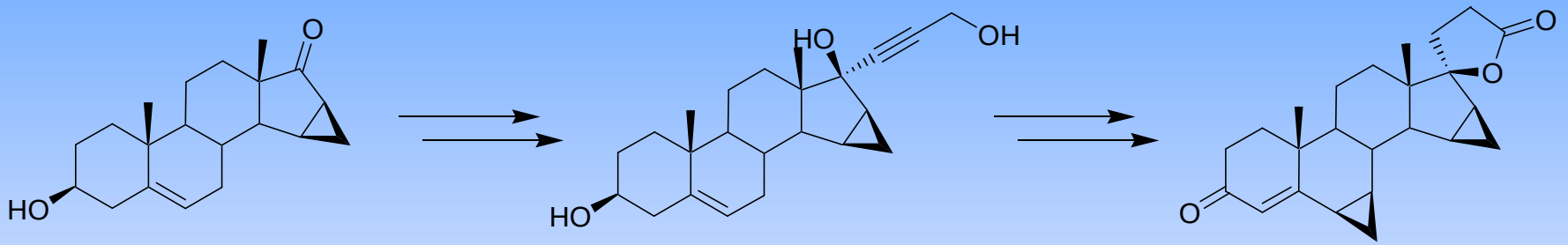
Reinheit >95%

Keine Verunreinigung >2%

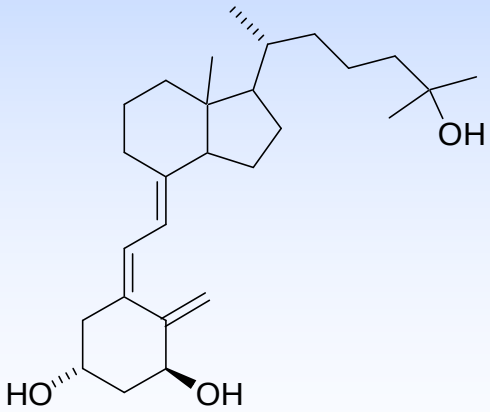
Routine-Analyse durch ^{1}H and ^{13}C-NMR (LC-MS auf Wunsch)

ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

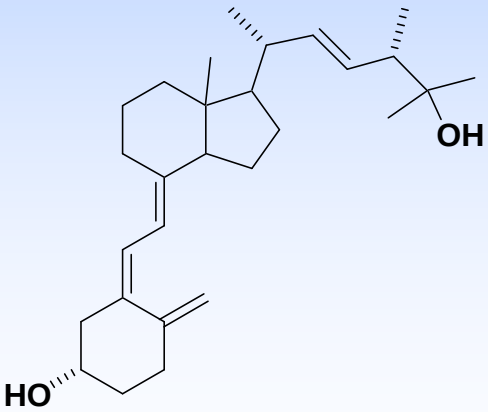
Wirkstoffsynthesen im 50g-Maßstab



Drospirenone



Calcitriol

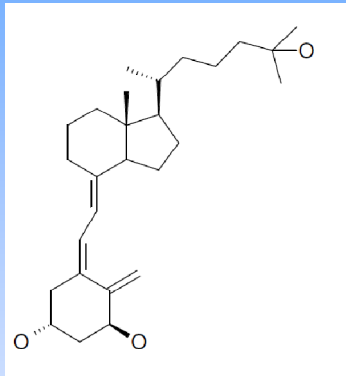


25-Hydroxyvitamin D2

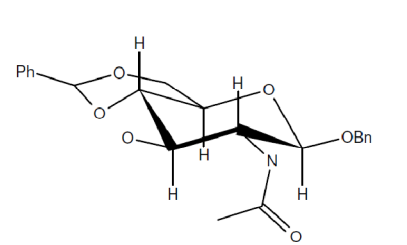
ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

Ausgewählte Produktgruppen

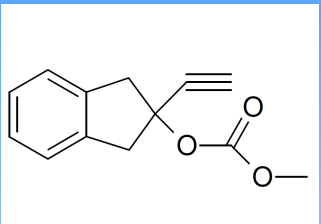
Vitamin D Derivate



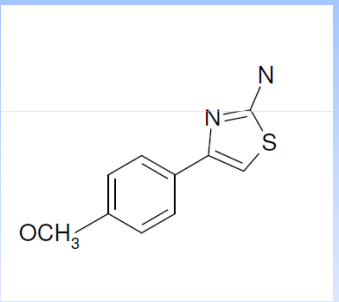
Aminozucker



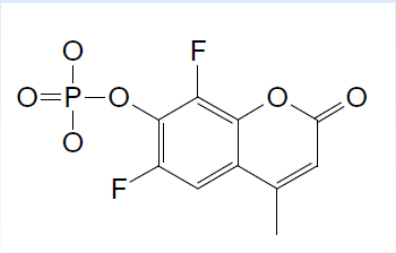
Indane



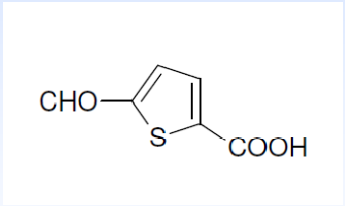
Thiazole



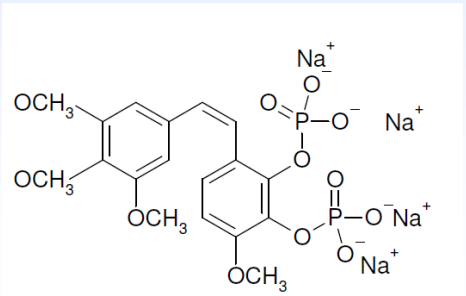
Fluoreszezfarbstoffe



Thiophene



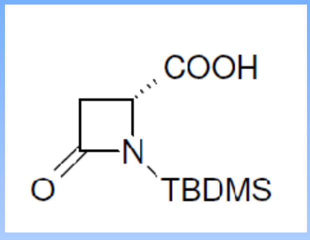
Combretastatine



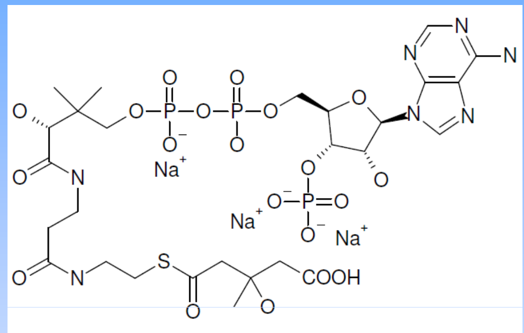
ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

Ausgewählte Produktgruppen

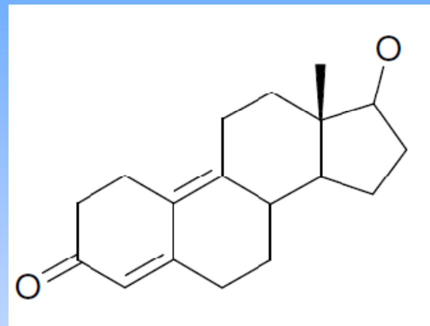
Unnatürliche Aminosäuren, Chirale Synthesbausteine



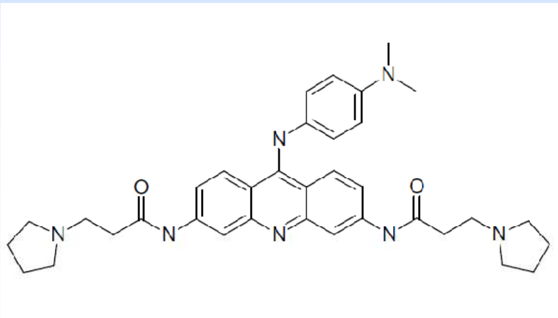
Coenzym A Ester



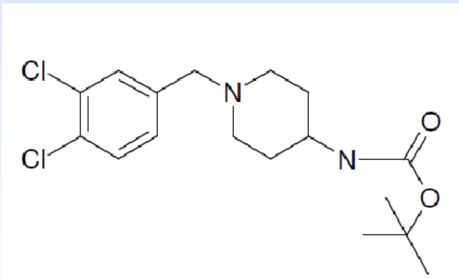
Steroide



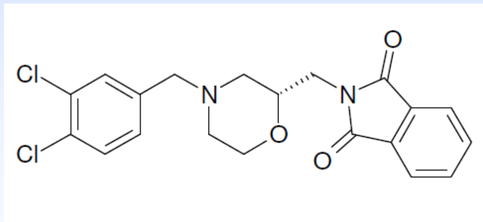
Chinoline



Piperidine

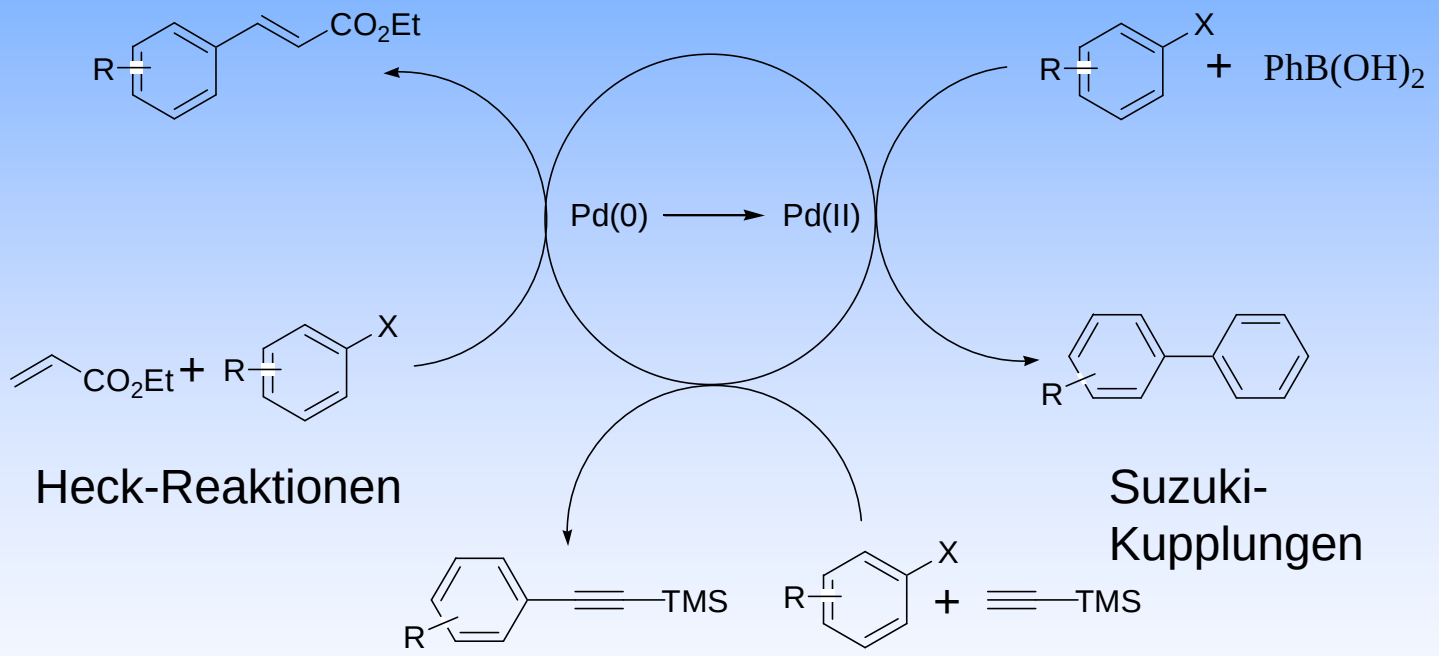


Morpholine



ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

Methoden



Heck-Reaktionen

Suzuki-Kupplungen

Sonogashira-Kupplungen

ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

Einige Kunden

ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

Forschungsprojekte

Therapeutika gegen Dengue-Fieber (Eigenfinanzierung)

Das Dengue-Virus (DENV) infiziert jährlich ca. 50-100 Millionen Menschen, 20.000 sterben daran, ca. 40% der weltweiten Bevölkerung sind infektionsgefährdet

Kooperation mit Prof. Dr. Ch. Klein der Universität Heidelberg. Ziel: Entwicklung eines niedermolekularen Hemmstoffes der NS3-Protease, einem lebenswichtigen Enzym des Dengue-Virus

Endotherm stellt aussichtsreiche Screeningsubstanzen zur Verfügung, welche in einem in Heidelberg entwickelten biochemischen und einem zellbasierten Testverfahren hinsichtlich deren Eignung als NS3-Protease Hemmstoff getestet werden. Endotherm optimiert die Leitstruktur

Bisheriger Erfolg: Ein erster Wirkstoff, der alle Voraussetzungen zur Weiterentwicklung als Arzneistoff erfüllt, wurde gefunden (Patentanmeldung in Vorbereitung)

Entwicklung neuer Antibiotika (BMWi)

Infektionskrankheiten haben in den letzten Jahren dramatisch zugenommen, bedingt durch Antibiotika-Resistenzen, die globale Erwärmung und intensiven globalen Reiseverkehr

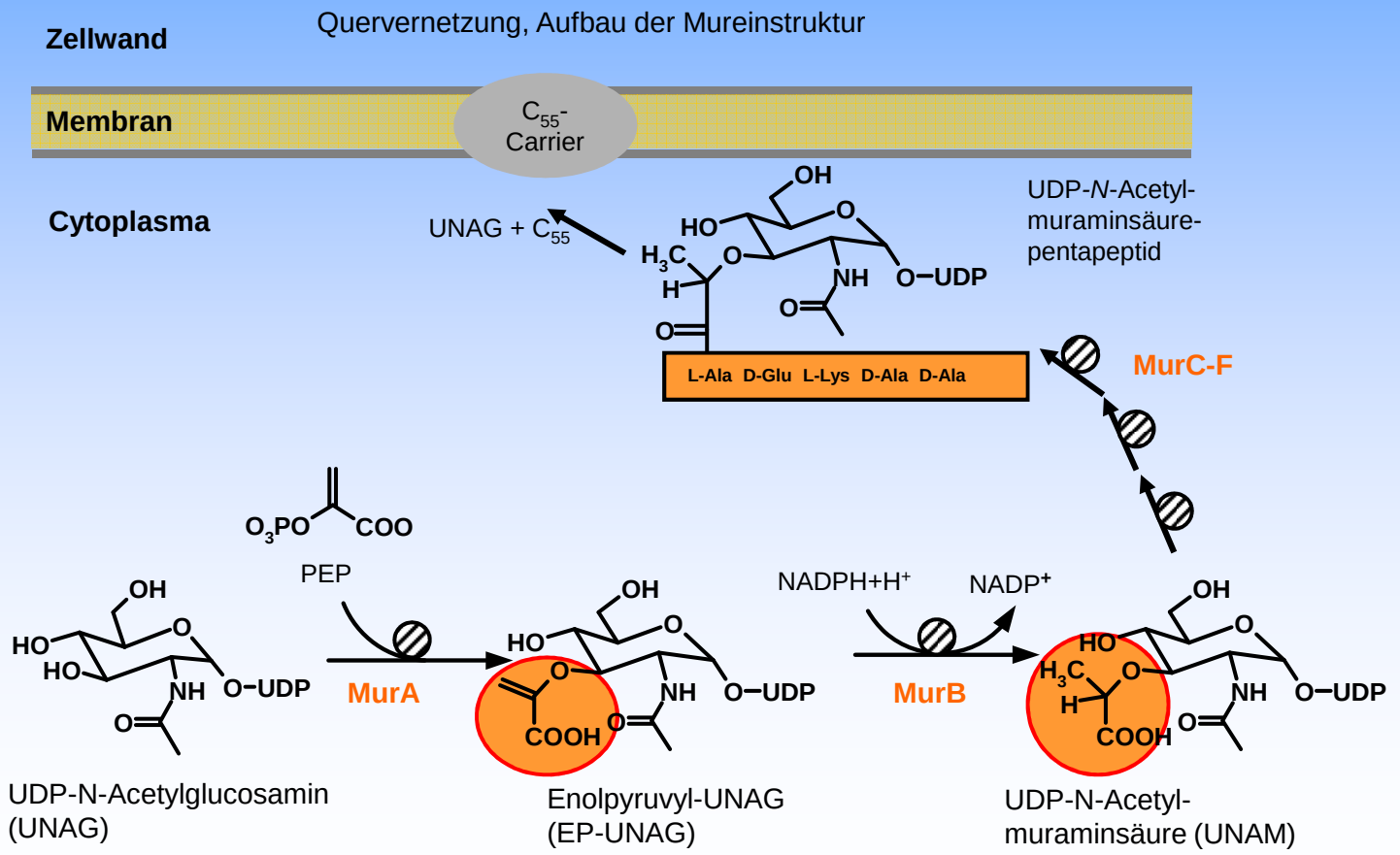
Ziel: Entwicklung von Inhibitoren des Enzyms MurA, welches für den Aufbau der bakteriellen Zellwand essentiell ist.

Kooperation mit Prof. Dr. Ch. Klein der Universität Heidelberg: Endotherm stellt aussichtsreiche Screeningsubstanzen zur Verfügung, welche in einem in Heidelberg entwickelten biochemischen Testverfahren hinsichtlich deren Eignung als Antibiotikum getestet werden.

ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

Forschungsprojekte

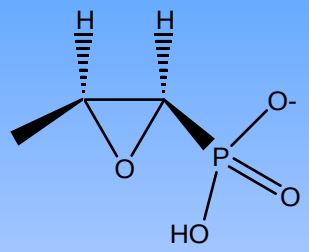
Entwicklung neuer Antibiotika (MurA-Inhibitoren)



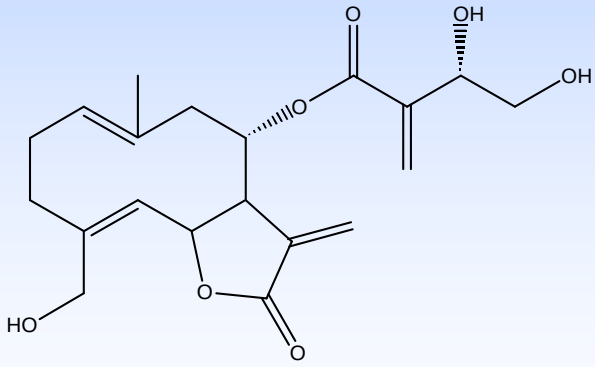
ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

Forschungsprojekte

Entwicklung neuer Antibiotika (MurA-Inhibitoren)

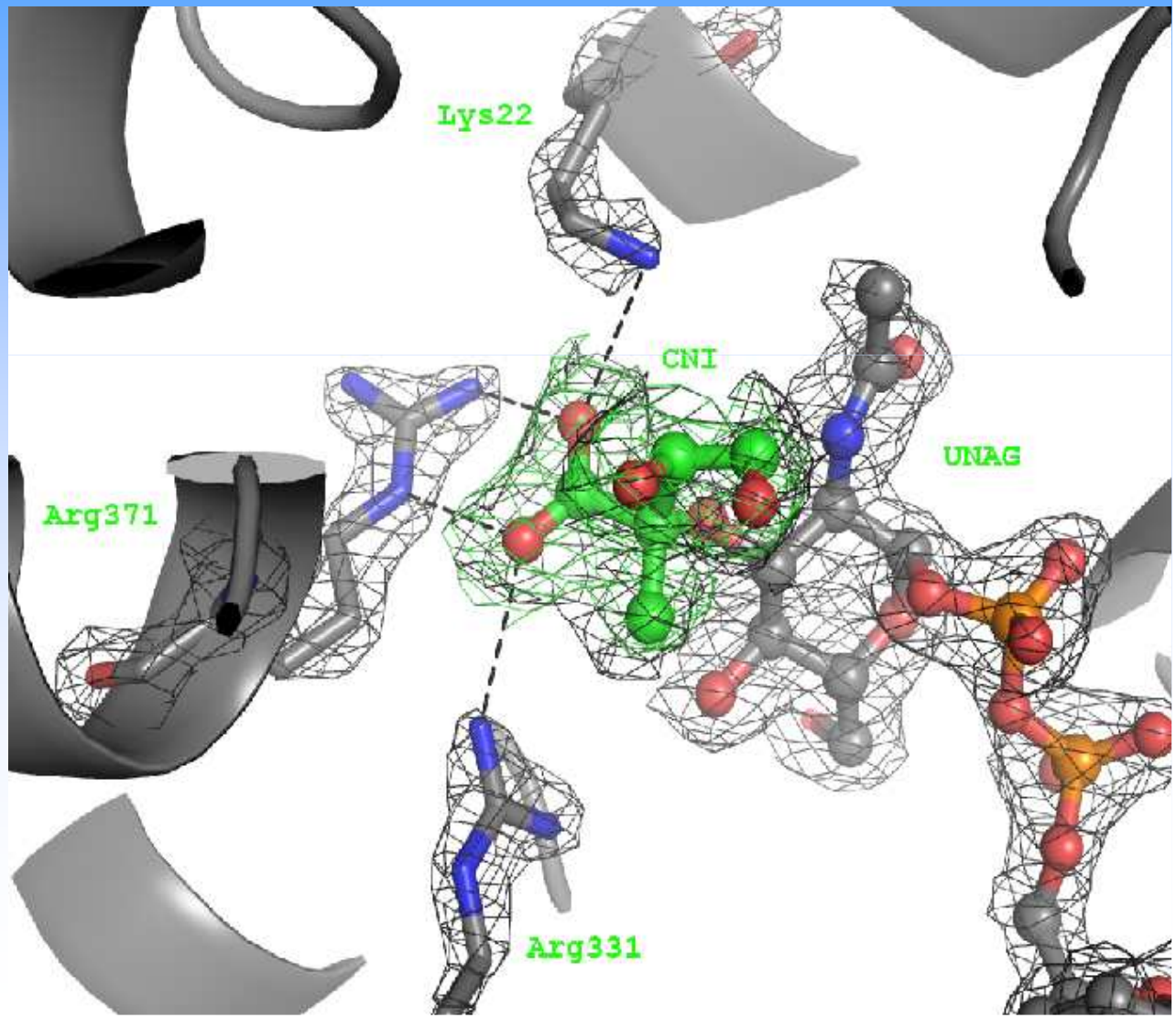


Fosfomycin



Cnicin

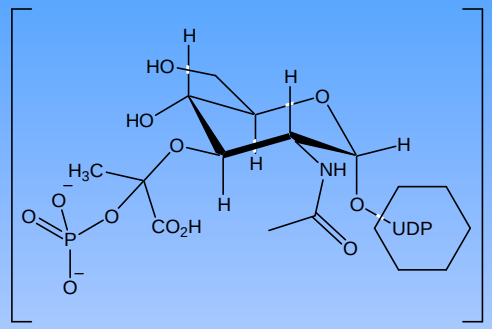
Röntgenstruktur MurA-Cnicin-Komplex



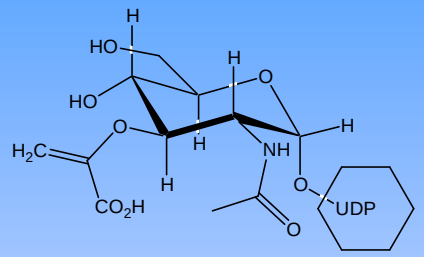
ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

Forschungsprojekte

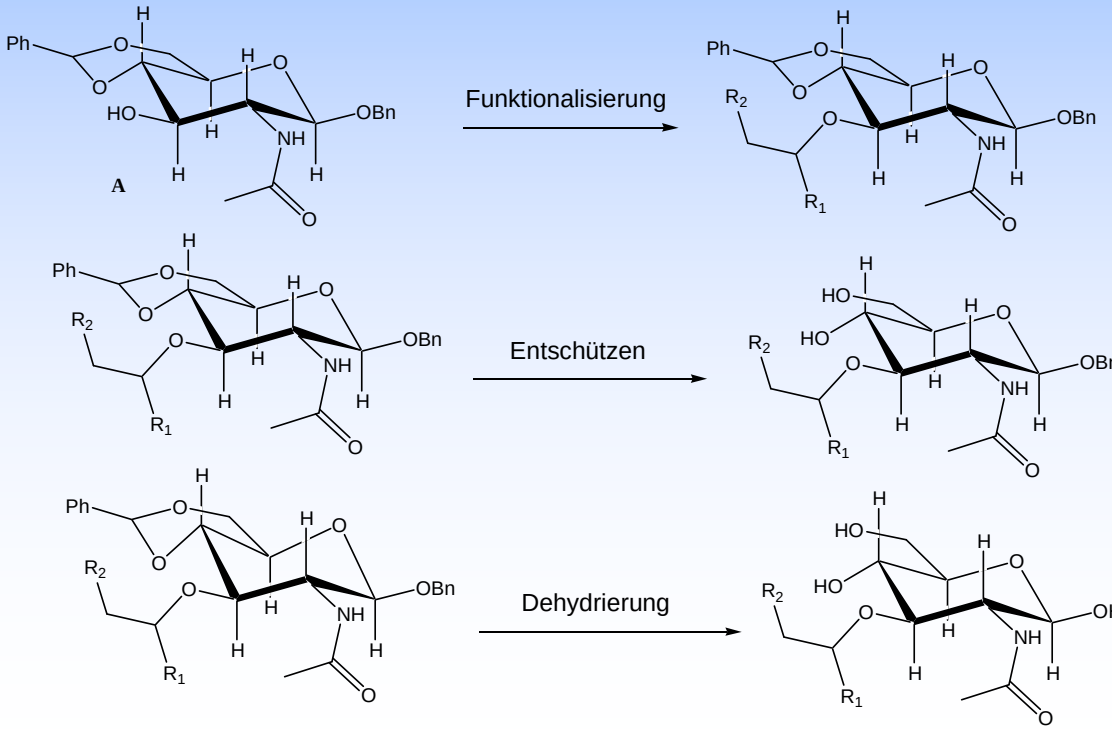
Entwicklung neuer Antibiotika (MurA-Inhibitoren)



Übergangszustand



Produkt

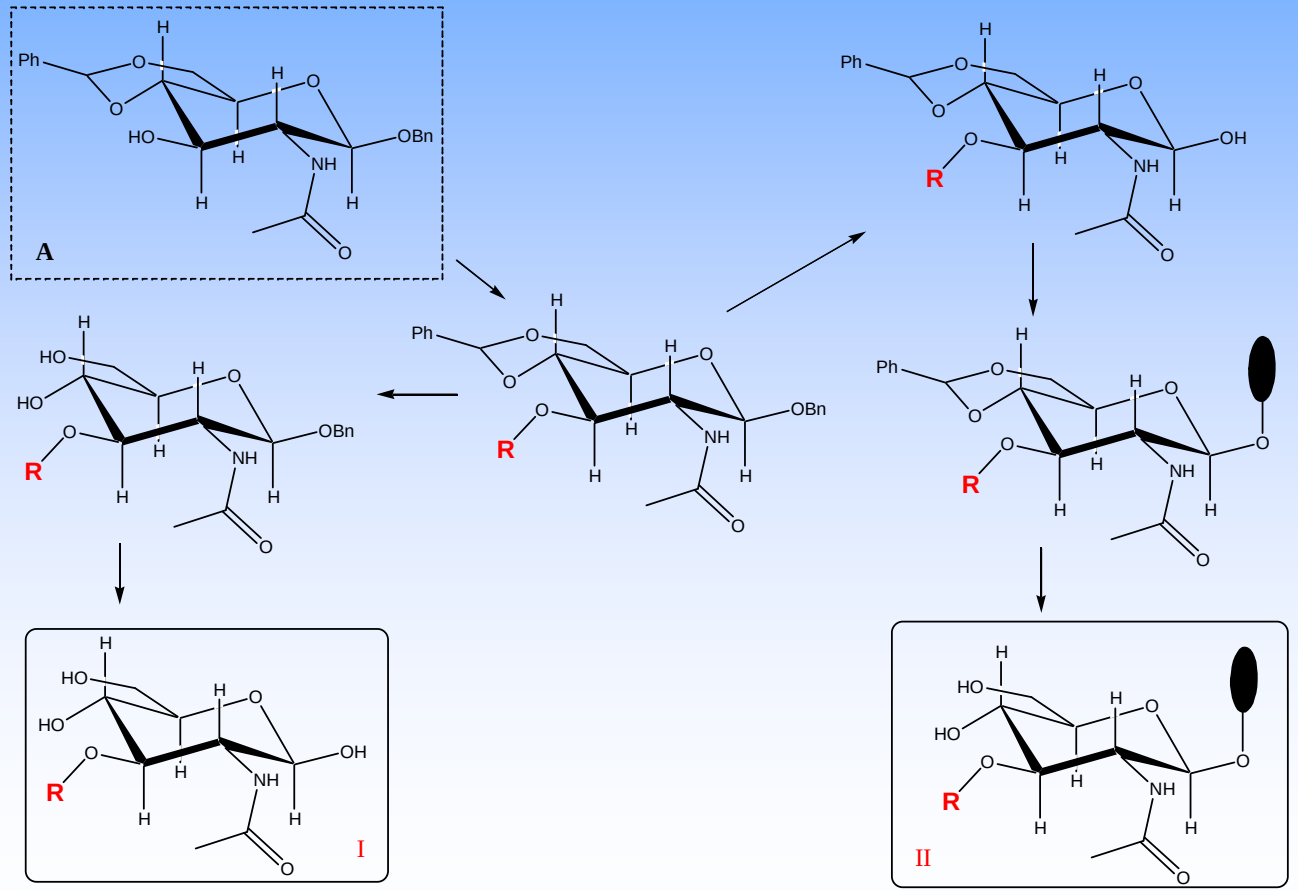


ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

Forschungsprojekte

Entwicklung neuer Antibiotika (MurA-Inhibitoren)

Syntheseschema

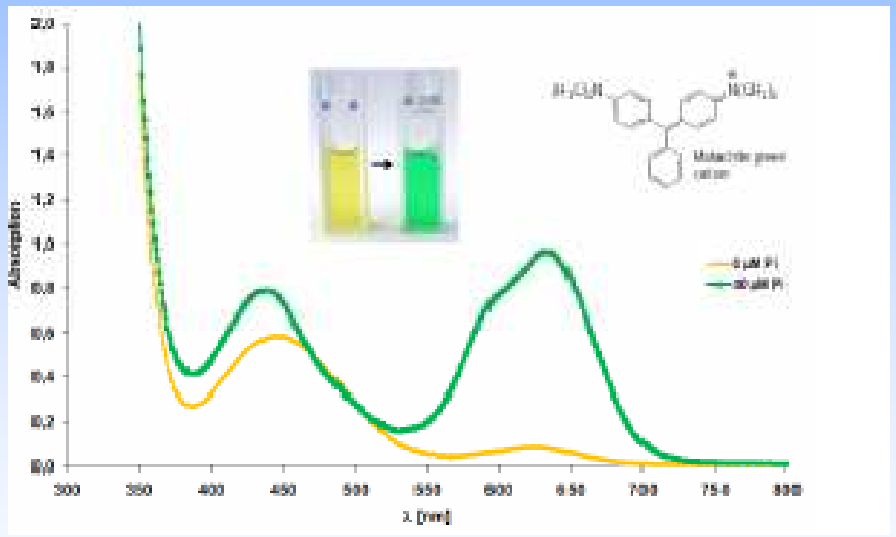


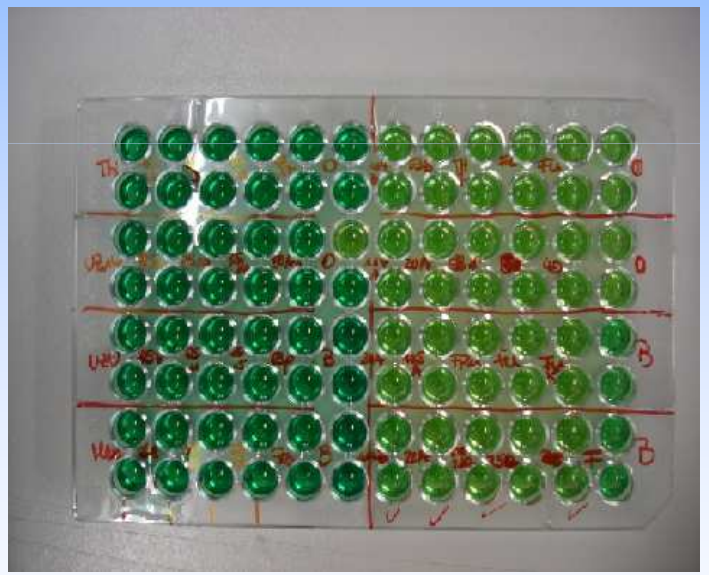
ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

Forschungsprojekte

Entwicklung neuer Antibiotika (MurA-Inhibitoren)

Assay



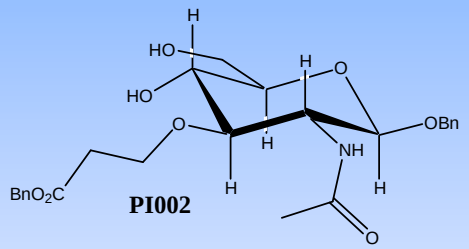


ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

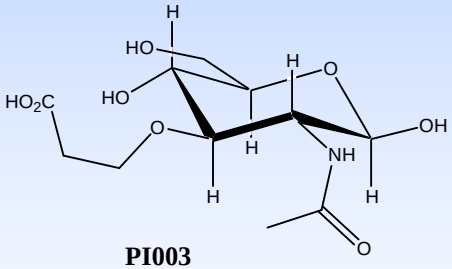
Forschungsprojekte

Entwicklung neuer Antibiotika (MurA-Inhibitoren): Testergebnisse

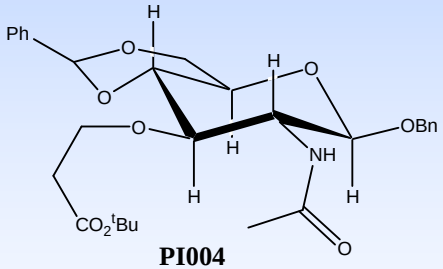
Verbindung	*E. coli* MurA WT Testkonz. 50µM Hemmung [%]	Antibakterielle Testung *E. coli* BL21DE3-Zellen bei 200µM Hemmung [%]
PI002	6	45.4%
PI003	7	44.7%
PI004	7	31.0%
PI022	11	70%
PI023	16	31%
PI025	6	19%
Endotherm Substanzbibliothek	bis zu 62	bis zu 82



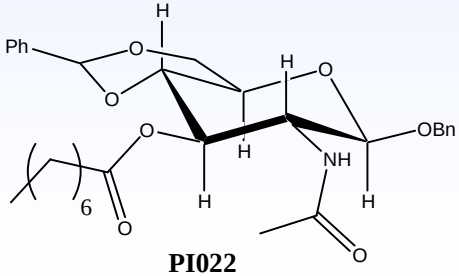
PI002



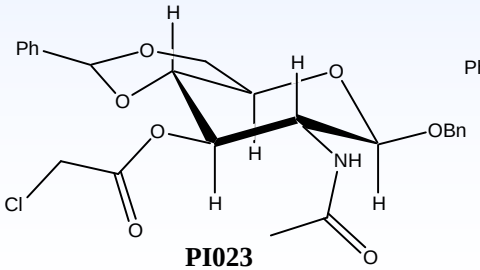
PI003



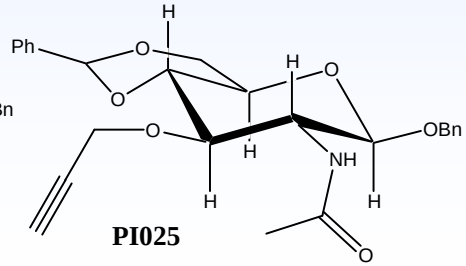
PI004



PI022



PI023



PI025

ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

Forschungsprojekte

EUGeneHeart (EU-FP6)

Herzinfarkt weltweit Todesursache Nummer eins (nach WHO)
Ziel: Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten zur Behandlung von Herzinfarktpatienten durch die Aufklärung und das gezielte Eingreifen in genetisch gesteuerte Signalübertragungswege in der Herzmuskelzelle

Koordinierung durch die Abteilung Kardiologie und Pneumologie des Herzzentrums der Universitätsmedizin Göttingen (Prof. G. Hasenfuß), 23 wissenschaftliche Forschungseinrichtungen und 3 KMU´s aus 10 Ländern beteiligt

Endotherm stellt aussichtsreiche Substanzen für neue Targets her, welche bei Projektpartnern (Universität Hamburg, Universität Paris, Universität Göttingen) biochemisch evaluiert werden

EUTrigTreat (EU-FP7)

Herz-Rhythmusstörungen sind eine wesentliche Ursache von Herzkrankheiten und können zu plötzlichem Herztod führen
Ziel: Entwicklung neuer Diagnose- und Therapiemöglichkeiten zur Behandlung von Herz-Rhythmusstörungen

Koordinierung durch das Herzzentrum der Universität Göttingen (Prof. Lehnart),

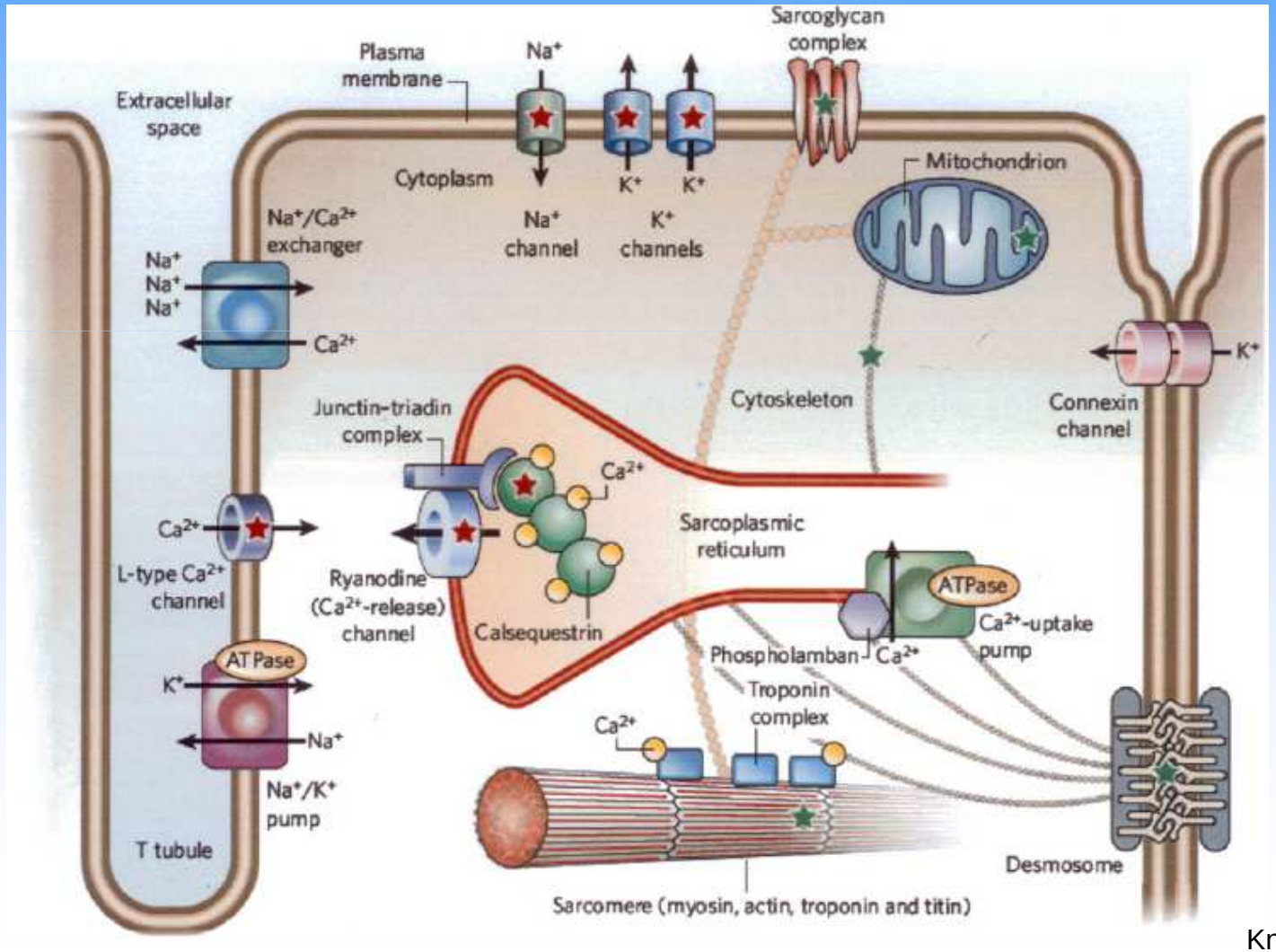
12 wissenschaftliche Einrichtungen und 3 KMU´s aus 9 Ländern beteiligt

a. Endotherm stellt aussichtsreiche Substanzen für relevante Targets des Konsortiums her
b. Endotherm baut eigene Assays zur Evaluierung der intern hergestellten Substanzen auf

ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

Forschungsprojekte

Diagnose und Therapie von Herzkrankheiten (FP7)
(Herz-Rhythmusstörungen: EUTrigTreat)



Knollmann *Nature* 2008

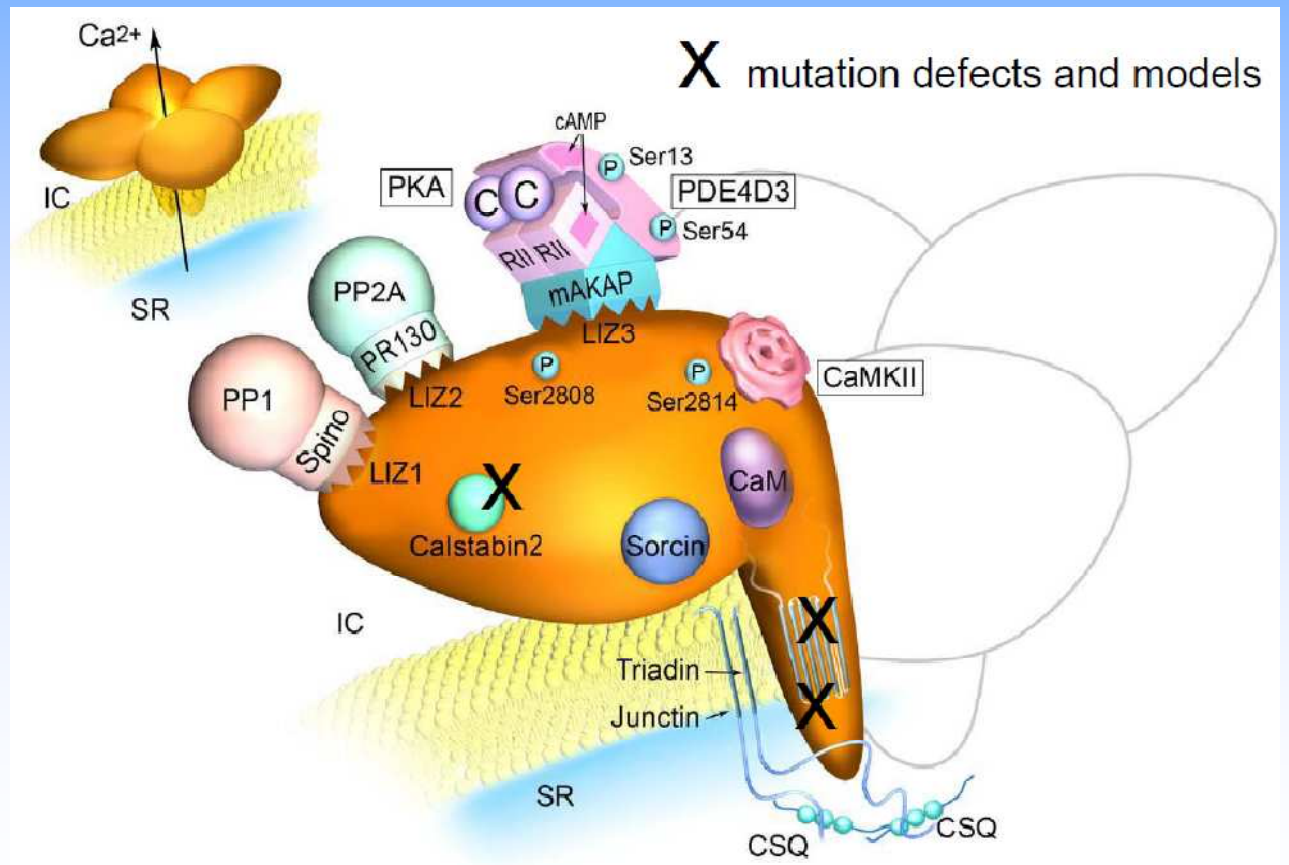
ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

Forschungsprojekte

Diagnose und Therapie von Herzkrankheiten (FP7)

(Herz-Rhythmusstörungen: EUTrigTreat)

Der Ryanodin-Rezeptor Typ 2 Komplex RyR_2



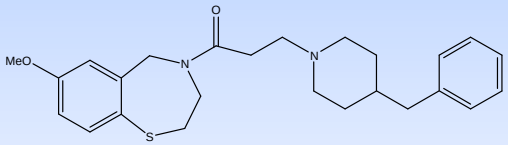
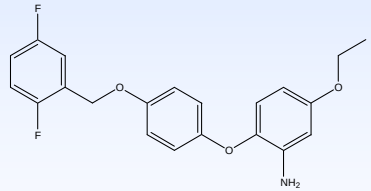
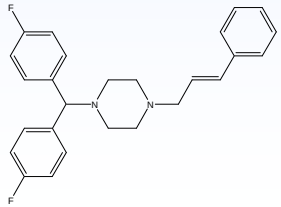
Lehnart *Curr Opin Pharmacol* 2006

ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

Forschungsprojekte

Diagnose und Therapie von Herzkrankheiten (FP7)
(Herz-Rhythmusstörungen: EUTrigTreat)

Selektive und kombinierte Modulatoren der relevanten Ionenkanäle

Referenzverbindung	Struktur	RyR2	NCX	ICa, L-Typ	INa
S107		+			
JTV519		+		+	
SEA0400			+	+	
Flunarizin				+	+

ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

Auszeichnungen

ENDOTHERM
LIFE SCIENCE MOLECULES

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Lars Kattner, Ph.D., CEO

Endotherm GmbH
Science Park II
D-66123 Saarbrücken

Tel.: 0681-3946-7570
Fax: 0681-3946-7571
E-Mail: info@endotherm.de

www.endotherm-lsm.com