

Pharmaforum 2008, 11. November, Saarbrücken

Neue Leitstrukturen durch *in silico* Screening von virtuellen kombinatorischen Bibliotheken

Dr. Jürgen Mack, Head of Combinatorial Chemistry

Boehringer Ingelheim gehört weltweit zu den 20 führenden forschenden Arzneimittelherstellern.



- Mitarbeiter weltweit: 39.800, davon Forschung und Entwicklung, inkl. Medizin 17 Prozent
- Aufwendungen für Forschung und Entwicklung: 1.730 Mio. Euro
- Gesamterlöse: 10.952 Mio. Euro
- Investitionen in Sachanlagen: 654 Mio. Euro

(Stand: Geschäftsjahr 2007)

Forschungsschwerpunkte in Deutschland

- Atemwege
- Stoffwechsel
- Zentrales Nervensystem
- Special Drug Devices

Generierung von Leitstrukturen im Forschungsprozeß

Target-Identifizierung
Assay-Entwicklung

Identifizierung von
Leitstrukturen

Optimierung der
Leitstrukturen

Vorentwicklung,
Entwicklung

- Um die Erfolgswahrscheinlichkeit eines Forschungsprojekts zu erhöhen, werden mindestens **2 Leitstrukturen pro Target** angestrebt
- **Quellen** von Leitstrukturen:
 - High Throughput Screening – Standardfall; aus den hier gefundenen Hits werden nach wie vor die meisten Leitstrukturen generiert
 - Fragment-based Screening
 - *in silico* Screening kommerziell verfügbarer Verbindungen
 - *in silico* Screening virtueller Verbindungen – aber wie?

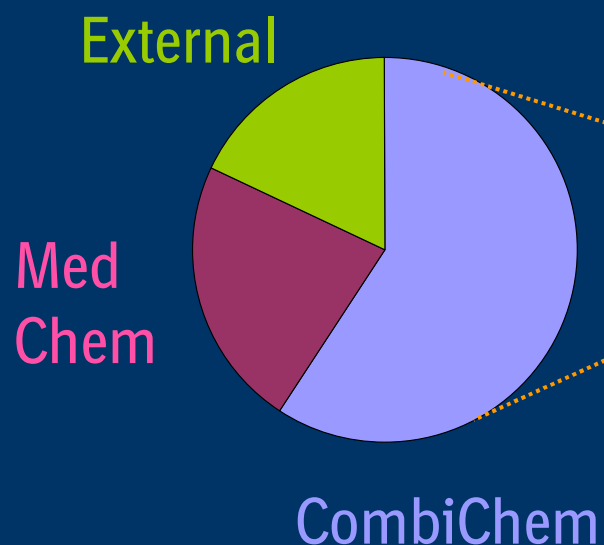
In silico Screening virtueller Verbindungen - das BI CLAIM-Konzept

BI CLAIM = **BI** Comprehensive **L**ibrary of **A**ccessible
Innovative **M**olecules

-> Sammlung von virtuellen Verbindungen, die durch etablierte
Syntheseprotokolle zugänglich sind

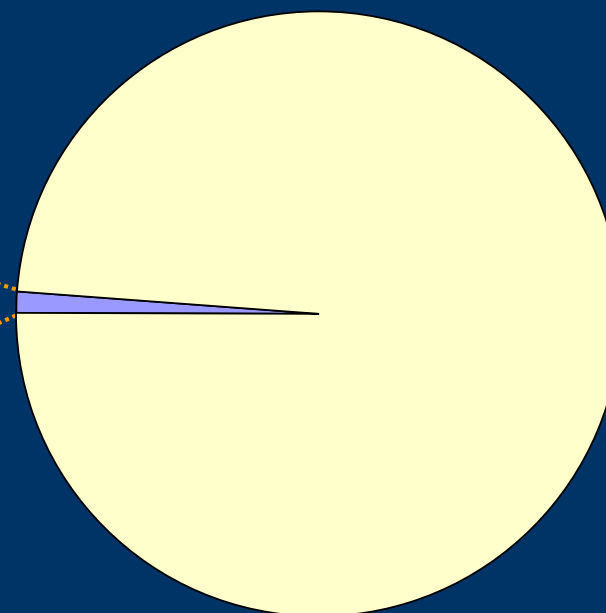
BI Screening Pool

1 Million Verbindungen



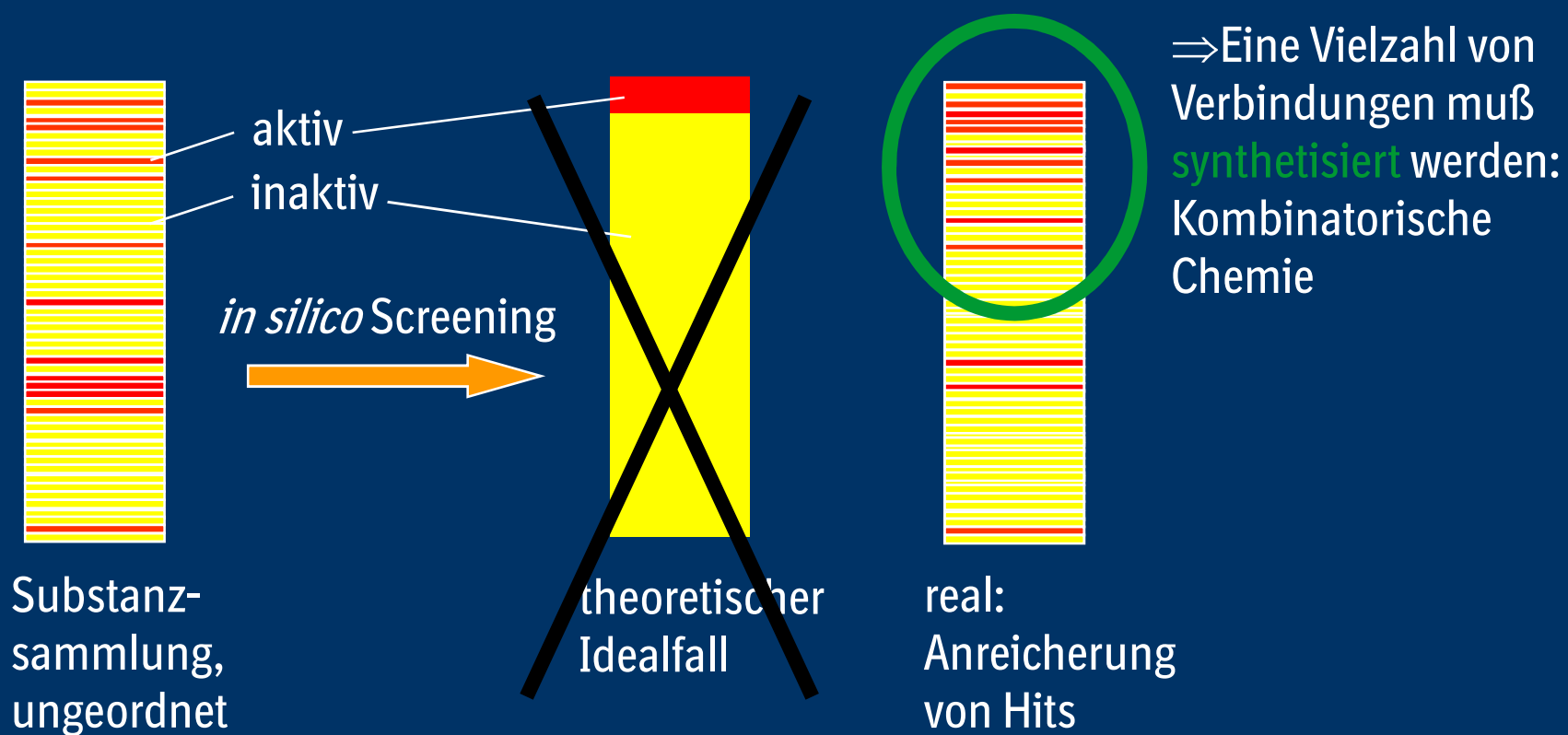
BI CLAIM

2 Milliarden **VIRTUELLE** Verbindungen



In silico Screening und kombinatorische Chemie ergänzen sich optimal

Was kann *in silico* Screening leisten?



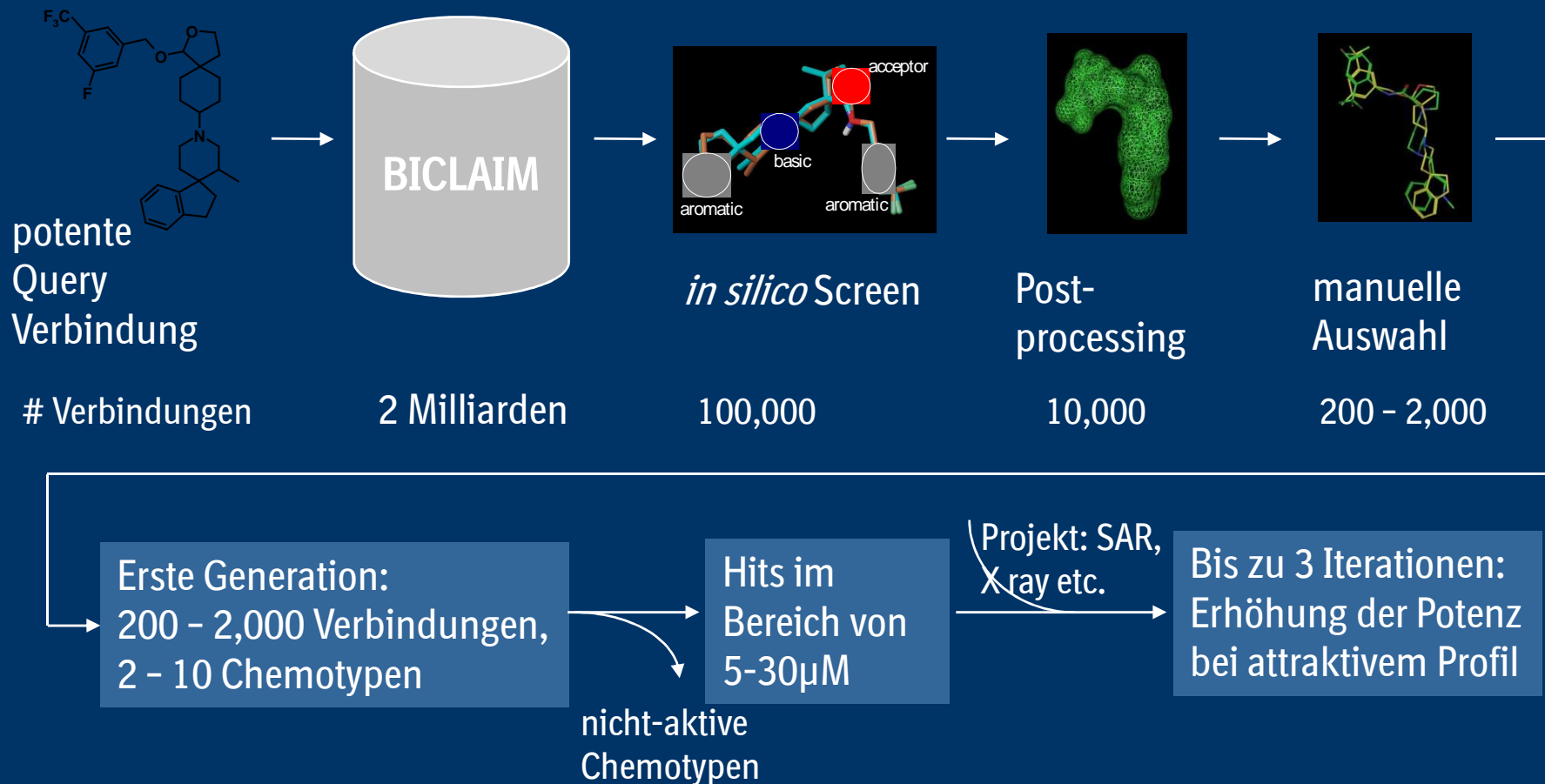
Wann kann in silico Screening von BI CLAIM eingesetzt werden?

- bei Bedarf an zusätzlichen Leitstrukturen
- wenn zusätzliches Wissen beim in silico Screen eingebracht werden kann, zum Beispiel strukturelle Anforderungen für Selektivität gegen ein Anti-Target

Voraussetzungen

- es sind attraktive Moleküle bekannt, auf denen eine Query aufgebaut werden kann (z.B. lead-like, rigide/Bindungskonformation bekannt)
 - voraussichtliche Laufzeit des Projekts mindestens 6 Monate
- Dreidimensionale Informationen über das Target, v.a. Strukturen von Co-Kristallen mit dem Query-Liganden, sind hilfreich

Gesamtprozeß



Fazit: bisher konnte *in silico* Screening in BI CLAIM in 6 von 11 Projekten substantielle Beiträge in Form neuer Leitstrukturen liefern.



Danksagung:

Dr. Uta Lessel
Dr. Bernd Wellenzohn
Dr. Alexander Weber
Dr. Herbert Köppen
Dr. Ingo Mügge

Dr. Ulrike Küfner-Mühl

Dr. Christoph Hoenke
H. Dieter Wiedenmayer
Dr. Bernd Nosse
Dr. Georg Dahmann
Dr. Stefan Peters
Dr. Rocco Mazzaferro
Dr. Stefan Bühler

Prof. Dr. Gerd Schnorrenberg