

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/87177>

Please be advised that this information was generated on 2019-03-21 and may be subject to change.

De quest naar de magische sleutels

Het startpunt bepaalt in een grote mate de kwaliteit van het medicijn

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. PEDRO HERMKENS

Radboud Universiteit Nijmegen



INAUGURELE REDE

PROF. DR. PEDRO HERMKENS



Pedro Hermkens gaat in zijn oratie als hoogleraar Industrial Pharmaceutical Chemistry in op het vinden van de ideale chemische startpunten voor medicijnen: de quest naar de magische sleutels. De farmaceutische industrie staat voor de uitdaging om enerzijds efficiënter te worden en anderzijds zijn succes per

fase te verhogen. Alle relevante disciplines in het proces spelen hierbij een belangrijke rol, maar in deze rede wordt alleen de rol van de chemie eruit gelicht. Twee ontwikkelingen in de chemie worden nader belicht namelijk ontwikkelde technologieën die het proces efficiënter maken en het proces van het verkrijgen van een zo goed mogelijke set van startpunten voor medicijnen oftewel chemische sleutels.

Pedro Hermkens (1958) studeerde scheikunde aan de Radboud Universiteit Nijmegen. In 1990 promoveerde hij aan deze universiteit op een onderzoek getiteld *N-hydroxy- β -carbolines: synthesis, applications and biological activities*.

Sinds 1990 werkt hij bij Organon/Schering Plough/MSD in de afdeling medicinal chemistry en heeft hij bijgedragen aan de optimalisatie van verschillende potentiële medicijnen voor uiteenlopende therapeutische gebieden. Verder heeft hij aan de basis gestaan van combinatoriële chemie binnen dit bedrijf en was daardoor betrokken bij het opzetten van de screeningsbibliotheek van chemische stoffen (de startsleutels). Sinds 1 februari 2008 is hij hoogleraar Industrial Pharmaceutical Chemistry aan de Radboud Universiteit Nijmegen.

DE QUEST NAAR DE MAGISCHE SLEUTELS

De quest naar de magische sleutels Het startpunt bepaalt in een grote mate de kwaliteit van het medicijn

*Rede in verkorte vorm uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
Industrial Pharmaceutical Chemistry aan de Faculteit der Natuurwetenschappen,
Wiskunde & Informatica van de Radboud Universiteit Nijmegen op donderdag 9 juni 2011*

door prof. dr. Pedro Hermkens

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen
Fotografie omslag: Gerard Verschooten
Drukwerk: Van Eck & Oosterink

ISBN 978-90-817075-1-0

© Prof. dr. Pedro Hermkens, Nijmegen, 2011

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

Meneer de rector magnificus, geachte collega's, familieleden, vrienden en alle toehoorders,

Op 1 februari 2008 startte mijn loopbaan als buitengewoon hoogleraar met de leerstoel 'Industrial Pharmaceutical Chemistry' binnen de onderzoeksgroep Synthetisch Organische chemie van het Institute for Molecules and Materials (IMM) aan de Radboud Universiteit Nijmegen. In mijn optimisme ging ik ervan uit binnen een jaar mijn oratie te houden en daarnaast mijn onderwijstaken in te vullen en natuurlijk een eigen onderzoekslijn te starten. Wie kan er nu rekening mee houden dat het bedrijf waar je werkt in zo'n korte periode tweemaal van eigenaar verandert en dat je vervolgens ook nog te horen krijgt dat de gehele research & development oftewel R&D uit Nederland gaat verdwijnen. Dit resulteert natuurlijk in een verschuiving van je focus.

Toch doet het me genoegen te kunnen constateren dat in de afgelopen periode er een caput college Industrial Pharmaceutical Chemistry voor masterstudenten, PhD's en postdocs gerealiseerd is. Centraal in dit college staan de vele chemische concepten die de studenten geleerd hebben, maar die nu in praktijk gebracht worden in de farmaceutische industrie (concepten geplaatst in context). Het college begint bij de eerste keer dat chemie zijn intrede doet in het *discovery*-proces, het vinden van nieuwe chemische verbindingen door *High Throughput Screening* (HTS). Vervolgens volgen we het pad van deze stoffen door de *lead identification*- en *lead optimization*-fase. Focus ligt hier op het vinden van de juiste balans tussen de biologische activiteit aan de ene zijde en aan de andere zijde de vele concepten die een molecuul beschrijven en die we aanduiden als eigenschappen van dat molecuul; zoals bijvoorbeeld lipofiliciteit, molgewicht, oplosbaarheid, permeabiliteit en stabiliteit (chemisch en metabool). Het college eindigt bij *process development* in al zijn facetten. Ik dank mijn collega's die actief bijdragen aan de invulling van dit college.

Het doet me ook genoegen dat ik actief heb kunnen bijdragen aan de begeleiding van PhDs die aan projecten werken waarbij MSD (*legacy* Schering-Plough, *legacy* ODS, *legacy* Organon) betrokken is. Onderwerpen zijn hier vooral gericht op: chemieontwikkeling voor de productie van nieuwe *privileged* bibliotheken, biokatalyse en duurzame chemie. Het woord bibliotheek refereert hier (en ook later in de rede) naar een collectie van verschillende verbindingen die in één synthese operatie gemaakt worden.

Maar laten we ons nu richten op mijn derde ambitie; het houden van de inaugurele rede. Helaas niet binnen een jaar, maar het werd tijd dit ter hand te nemen.

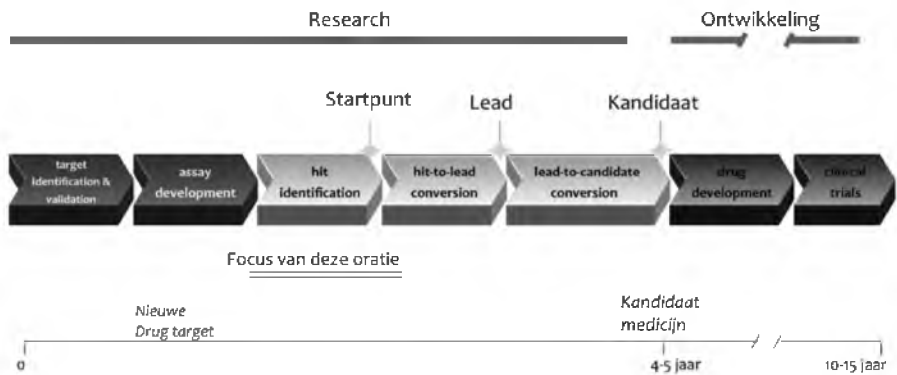
De keuze van het onderwerp heeft ook bijgedragen aan het uitstellen van deze activiteit. De meeste hoogleraren kunnen hun onderzoekslijn als uitgangspunt nemen. Bij het ontbreken van een echte onderzoekslijn is dit wat gecompliceerder. Toch heeft mijn carrière binnen de farmaceutische industrie altijd een centraal thema gehad. Het vinden van optimale startpunten voor het *discovery*-proces en derhalve voor de ontwikkeling van medicijnen. Een *quest* dus naar de magische sleutels. Waarom dan ook niet deze kennis gebruiken om zowel historisch als toekomstige perspectieven te beschrij-

ven. Dit biedt mij onder andere ook de mogelijkheid om lopende onderzoeksgebieden binnen de onderzoeksgroep te belichten waarbij ik betrokken ben en mijn eigen interesse wat meer in de spotlights te zetten: α -helix mimetica. Ondanks dat eiwitten, peptiden en nucleïne zuren (*biologicals*) ook tot de discovery chemische ruimte behoren, richt ik me hier op de zogenaamde *small molecules*.

HET DISCOVERY-PROCES

Als het thema is het vinden van optimale startpunten voor het *discovery*-proces en daardoor voor de ontwikkeling van medicijnen, is het nuttig om eerst voor de leek dit proces stap voor stap uit te leggen.

Figuur 1 toont stapsgewijs hoe het proces ontwikkeling van medicijnen in zijn werk gaat. De eerste stap in het *discovery*-proces is het ontdekken van een nieuw aangrijpingspunt voor medicijnen (*drug target*). In deze fase wordt bekeken hoe een ziekte wordt veroorzaakt en welke biologische factoren hierin een rol spelen. Deze biologische factoren kunnen dan het aangrijpingspunt (*target*) zijn om de ziekte te beïnvloeden door deze factoren te remmen of te stimuleren. De volgende stap is een meetsysteem te maken, zodat we kunnen bepalen of we deze factoren remmen of stimuleren (*assay development*). Indien het gewenste effect is dat we willen stimuleren, dan moeten we met dit meetsysteem op zoek gaan naar chemische verbindingen die als een sleutel op een slot deze stimulatie bewerkstelligen. Dit gedeelte van het proces heet *hit identification*, oftewel vertaald startpuntidentificatie.

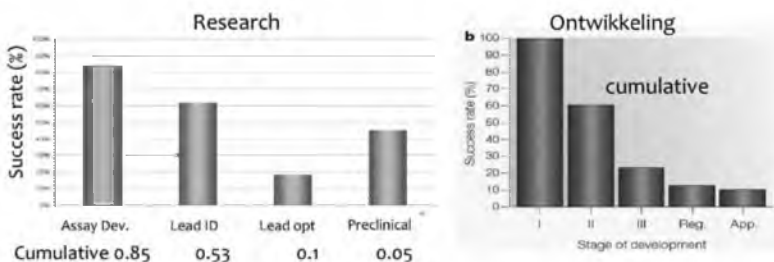


Figuur 1. Overzicht van het medicijn discovery-proces.

Ieder bedrijf heeft een zo'n uniek mogelijke set van startpunten (een verzameling sleutels) die allemaal getest worden in het meetsysteem op hun vermogen om te kunnen stimuleren. De focus van deze oratie ligt op het maken van een zo goed mogelijke set

van startpunten die de hoogste kans van slagen hebben in het vervolg van het proces; magische sleutels dus. Wat verstaan we onder zo goed mogelijk? Het antwoord is niet onder een noemer te vangen, maar is juist een complex samenspel van vele facetten. Later in deze rede zal ik hierop terugkomen

Startpunten hebben het in zich om een medicijn te worden, maar zijn het nog niet. In een tweetal stappen wordt een startpunt geoptimaliseerd, waarbij de eerste stap is te komen tot een chemische verbinding die biologische activiteit laat zien in bijvoorbeeld een diermodel. Deze sleutel krijgt dan de status lead en geeft aan dat de optimalisatie op de goede weg is, maar ook dat we nog geen medicijn hebben. In de laatste researchfase wordt deze kansrijke sleutel verder verbeterd. Er worden vele variaties gemaakt waarbij nu niet alleen gekeken wordt of de sleutel goed past, maar ook of hij de juiste eigenschappen heeft om in een mens te werken en veilig is. Voor alle eigenschappen en randvoorwaarden waaraan een potentieel medicijn moet voldoen zijn van tevoren criteria opgesteld. Uiteindelijk als er een sleutel gevonden wordt die de juiste balans heeft van al deze criteria krijgt deze chemische verbinding de status kandidaatstof en start de ontwikkelingsfase. In de ontwikkelingsfase gaat de kandidaatstof voor het eerst de mens in, allereerst in vrijwilligers om onder strikt gecontroleerde omstandigheden te onderzoeken wat de stof doet met het menselijke lichaam en wat een lichaam doet met de stof. Indien deze klinische fase I positief is, dan wordt de stof onderzocht in een kleine groep patiënten. Een positief resultaat van deze trial (fase II) indiceert dat het gekozen aangrijppingspunt met de daarbijbehorende kandidaatstof juiste keuzes zijn. Dit wordt ook wel klinische *Proof of Concept* genoemd en is een erg belangrijk moment voor iedere onderzoeker betrokken bij het project en natuurlijk voor het bedrijf. Dit is het eerste echte meetpunt dat van belang is en aangeeft dat we op weg zijn naar een medicijn.



Figuur 2. Afvalrace in research en ontwikkeling.

Hierna beginnen de grote klinische trials (fase III) met omvangrijke groepen patiënten. De laatste fase in het proces bestaat uit het verkrijgen van goedkeuring van de autoriteiten, het schrijven van de bijsluiter, het ontwerpen van een verpakking, het geven van voorlichting en het op de markt brengen naar de doelgroep.

Om een idee te krijgen van tijdslijnen en succes per fase hierbij een aantal kerngetallen (figuur 1 & 2). De researchfase van eerste idee tot kandidaatstof duurt 4-5 jaar. Er zijn ongeveer 7-20 projecten nodig, startend vanaf *hit identification* om één kandidaatstof te vinden. De ontwikkelingsfase duurt tussen de 5-10 jaar en de kosten bedragen ongeveer 60-70 procent van de totale kosten. Daarnaast zijn er circa negen kandidaatstoffen nodig om er één naar de markt te brengen. De farmaceutische industrie is bepaald niet een efficiënte industrie te noemen. Je hebt gemiddeld circa 120 projecten nodig om één medicijn naar de markt te brengen. De geschatte totale kosten, dit is inclusief alles wat fout is gegaan, om 1 medicijn naar de markt te brengen liggen momenteel boven de 1 miljard Amerikaanse dollars. De farmaceutische industrie staat dus voor de uitdaging om enerzijds efficiënter te worden en anderzijds haar succes per fase te verhogen. Alle relevante disciplines in het proces spelen hierbij een belangrijke rol. In het vervolg van dit betoog ga ik alleen in op wat dit voor de chemie betekent. Twee ontwikkelingen in de chemie zal ik nader belichten; ontwikkelde technologieën die het proces efficiënter maken en het proces van het verkrijgen van een zo goed mogelijk set van startpunten oftewel chemische sleutels. Iedere projectmanager kent het gezegde '*shit in geeft shit out*' en dus weet deze manager dat als hij een zo hoog mogelijke kans op succes wil hebben, de kwaliteit van wat het proces in gaat, de startsleutels in dit geval, zo hoog mogelijk moet zijn. De ontwikkelingen op beide gebieden van de laatste twintig jaar zal ik de revue laten passeren, echter de quest naar de magische sleutels is nog volop gaande.

IN DE RACE VOOR AANTALLEN (BEGINJAREN NEGENTIG)

De term industrialisatie van het *discovery*-proces deed begin jaren negentig zijn intrede. Door de ontwikkeling in de moleculaire biologie werd het mogelijk om *in-vitro*-testen op te zetten waar duizenden stoffen per dag op te testen zijn. Dit proces kan volledig geautomatiseerd uitgevoerd worden en wordt daarom ook *High Throughput Screenen* (HTS) genoemd. Probleem is dat in deze aanvangsperiode de meeste bedrijven slechts de beschikking hadden over enkele tienduizenden chemische stoffen afkomstig uit hun historisch opgebouwde collectie. Meestal bestonden deze collecties uit afgeleiden van endogene liganden, natuurstoffen, afgeleiden van bestaande medicijnen. Elk bedrijf had zo wel een aantal *compound*-klassen waar het ervaring mee had. Door de komst van HTS werd de schreeuw om meer verbindingen luider. Echter de chemie kon in die tijd niet aan die schreeuw voldoen. De introductie van combinatoriële chemie leidde tot een paradigma-shift binnen de chemie van enkelvoudige volledig gekarakteriseerde verbindingen naar mengsels van verbindingen waarbij de karakterisering achteraf kwam.

De mogelijkheid om miljoenen verbindingen te maken en te testen resulteerde in hoge verwachtingen dat er een nieuwe era aangebroken was. Tengevolge van het humane genoom project (veel nieuwe *targets*) in combinatie met nieuwe geautomatiseerde technologieën zouden er veel *new chemical entities* (NCE's) gevonden worden. Het was het tijdperk van de brute getallen. De chemie kon hier echter alleen aan voldoen door gebruik te maken van een aantal simpele en betrouwbare chemische omzettingen vaak aan vaste fase materiaal. Dit resulteerde vooral in kleine aantallen van verschillende bibliotheken (verschillende *scaffolds*) met enorme aantallen van verbindingen binnen een bibliotheek zonder dat vaak aangetoond was of alle verbindingen aanwezig of juist waren. De diversiteit was dus eigenlijk zeer gering. De focus was op kwantiteit en niet op kwaliteit. Het slechte rapportcijfer kon dan ook niet uitblijven. Dramatisch slechte succes *rates* en slechte kwaliteit van verbindingen die niet verder te optimaliseren waren noopten de industrie haar beleid aan te passen.

IN DE RACE VOOR KWALITEIT (EIND JAREN NEGENTIG)

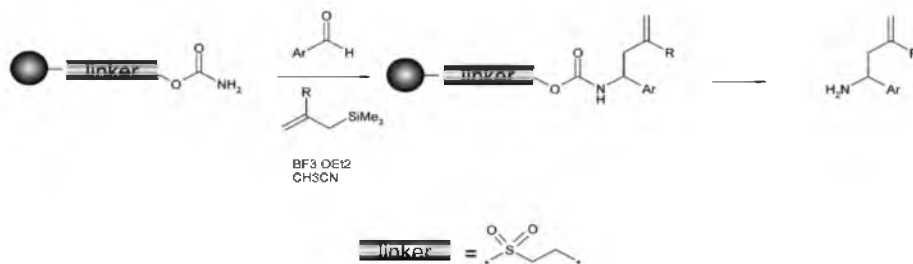
Het *discovery*-proces moest verbeterd worden en de nadruk kwam eind jaren negentig te liggen op verbeteren van de kwaliteit van de nieuwe stoffen. De startverbinding moest optimaal zijn en *best chance of becoming a drug* werd de leidraad. Nadruk lag nu op eenvoudige verbindingen met zuiverheden boven de 85 procent waarvan de identiteit op voorhand bekend en bevestigd was. Daarnaast moesten de verbindingen een *drug-like* karakter en geen toxiciteit oplemen hebben en niet interfereren met *assay*-technologieën. Het *drug-like* karakter werd vooral nagestreefd door het verbeteren van de fysisch chemische eigenschappen. De *Lipinski rule of 5* ($Ro5$: $Mw \leq 500$, $clogP < 5$, aantal H-brug donoren ≤ 5 en acceptoren ≤ 10) uitgebreid met Vebers criteria (Polar Surface Area ≤ 140 en aantal roteerbare bindingen ≤ 10) gaven de chemicus een handvat om verbindingen te synthetiseren die in potentie oplosbaar en biobeschikbaar zijn en daardoor een hogere kans van slagen zouden hebben in het *discovery*-proces en *development*. Ter illustratie: de oraal actieve medicijnen die de FDA in de laatste twintig jaar goedgekeurd heeft, hebben een gemiddelde MW van 343 en een $clogP$ van 2.3. Deze beide parameters zijn in deze twintig jaar nagenoeg stabiel gebleven. Recent werd aangetoond in een analyse van 335 voorbeelden geabstraheerd uit literatuur tussen 2000 en 2008 dat in het optimalisatieproces van *hit* (het startpunt) naar *lead*, verbindingen complexer (hoger MW , meer zware atomen, meer ringen), flexibeler, vetter ($\log P$) en minder wateroplosbaar worden. Daarnaast werd aangetoond dat het moleculaire skelet nagenoeg gelijk blijft in de *hit-to-lead* optimalisatie. De conclusie kan dus getrokken worden dat voor bibliotheken van startverbindingen nog strengere regels moeten gelden dan de $Ro5$. De laatste jaren zijn deze dan ook stringenter geworden en gelden voor molgewicht en lipofiliciteit $MW < 400$ en $clogP < 4$.

Het oplossen van toxiciteitsproblemen en mogelijkheden tot *assay*-beïnvloeding werden vooral gerealiseerd door het toepassen van chemische filters en structuur-*alerts*

voor chemisch reactieve groepen, toxicoforen, fluoriserende groepen, groepen die sterke kleuring aan verbindingen geven en groepen waarvan bekend is dat zij aggregatie bevorderen. Vaak is het niet eenvoudig om gebaseerd op deze virtuele regels probleemverbindingen te identificeren. De invoering van orthogonale *assays* moesten deze stoffen opsporen, zodat die geormerkt konden worden als *promiscuous* of potentieel vals positief. Dit zijn vaak *assays* gebaseerd op een vergelijkbaar uitleesprincipe, maar geen relatie hebben met het echte *target*.

De zuiverheidscriteria en structuurtoekenning stonden eind jaren negentig ook onder druk tengevolge van een misbalans tussen stoffenbibliotheek productie- en analyse- en opzuiverings-mogelijkheden. Het resultaat was dat ondanks het besef dat de kwaliteit beter moest, er nog veel vals positieven werden gevonden, doordat veel onzuivere stoffen getest werden. Iedere vals positieve resulteert in tijdverlies omdat een fantoom nagejaagd wordt. Voor een efficiëntere hit-bevestiging werd het noodzakelijk dat de zuiverings- en analysecapaciteiten in de pas gingen lopen met de synthese-capaciteiten. Dit resulteerde in investeringen in zuiveringsystemen zoals eerst *Solid Phase Extraction* (SPE), later HPLC en tenslotte LC-MS. Deze laatste techniek was de doorbraak waar men op zat te wachten en had tot gevolg dat iedere verbinding eerst gezuiverd en geanalyseerd werd voordat deze toegevoegd werd aan de stoffencollectie.

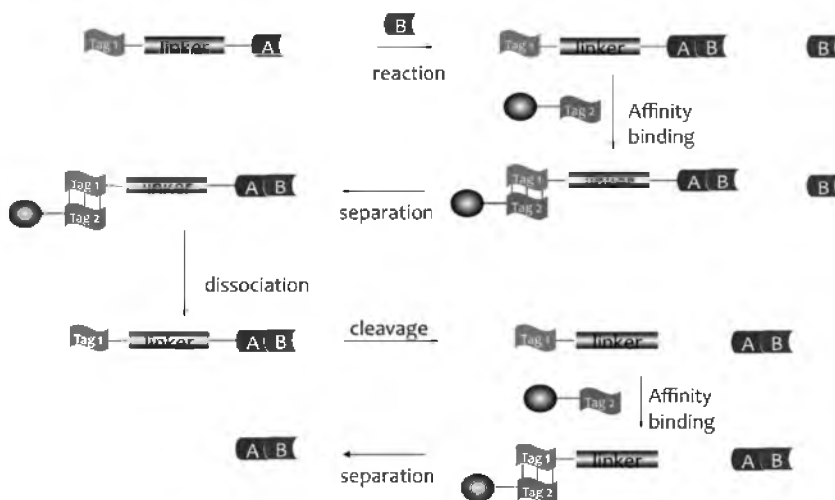
In de beginjaren van combinatoriële chemie werden stoffenbibliotheeken vooral gesynthetiseerd via de vaste-fase technologie omdat dit enigszins de mogelijkheid gaf tot automatisering en opzuivering. Het tekstboek organische chemie was echter geschreven voor oplossingschemie en al snel werd duidelijk dat voor iedere chemische omzetting in oplossing een onderzoek op zich nodig was om deze te vertalen naar de vaste fase. Ik ben bij tal van deze ‘vertalingen’ nauw betrokken geweest zoals de vertaling van N-acyliminium chemie in samenwerking met prof. Rutjes (Radboud Universiteit) en prof. Hiemstra (Universiteit van Amsterdam). Centraal hierin stond het vinden van de juiste vaste fase, linker-systeem en reactieomstandigheden die met elkaar compatibel waren. De sulfonylethylcarbamaat (SEC) linker eerder ontwikkeld door prof. Tesser (Radboud Universiteit) voor *Solid Phase Peptide Synthesis* (SPPS) bleek de ideale linker te zijn (zie figuur 3).



Figuur 3. Solid phase N-acyliminium chemie benadering.

Langzaamaan werd duidelijk dat door geen gebruik te kunnen maken van de enorme kennisbron van oplossingschemie er een limiet zat aan de mogelijkheden om bibliotheken van nieuwe verbindingen te maken. Er is een aantal pogingen gedaan om de voordelen van oplossingschemie te combineren met de voordelen van de vaste fase-chemie.

Een elegante benadering is gebaseerd op *Affinity Separation (AS)* die tot stand kwam in een samenwerking tussen toenmalig Organon, prof. Sybesma (Technische Universiteit Eindhoven) en prof. Rutjes (Radboud Universiteit). Deze techniek is gebaseerd op het aanbrengen van een *affinity tag* aan reagentia of startmaterialen, die het mogelijk maakt om deze verbindingen eenvoudig te isoleren door gebruik te maken van AS door de *counterpart* van de *affinity tag* aan een vaste fase te koppelen. De reacties vinden in oplossing plaats en alle voordelen van oplossingschemie zouden dus van toepassing zijn. Na het plaatsvinden van de reacties wordt het product geïsoleerd door de aan de vaste fase gekoppelde *affinity tag* toe te voegen en associatie te laten plaatsvinden. Na een simpele filtratie wordt het product in handen verkregen (figuur 4).

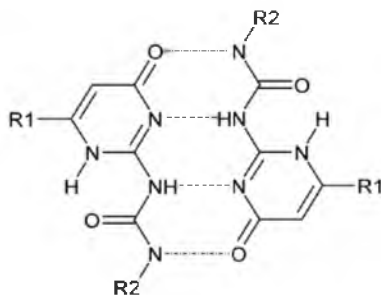


Figuur 4. Affinity separation -technologie.

Door dissociatie van het *affinity tag*-complex komt het reactieproduct beschikbaar voor vervolgstappen in oplossing. Door steeds de cyclus reactie-associatie-scheiding-dissociatie-scheiding toe te passen kunnen complexere moleculen opgebouwd worden. Alternatief kan ook de *affinity tag* aan een reagens of katalysator gekoppeld worden waardoor snellere opzuivering en recycling mogelijk worden. Het *affinity tag* complex is gebaseerd op de door de TU Eindhoven ontwikkeld UPy-units die een uniek en sterk H-brugnetwerk vormen (figuur 5).

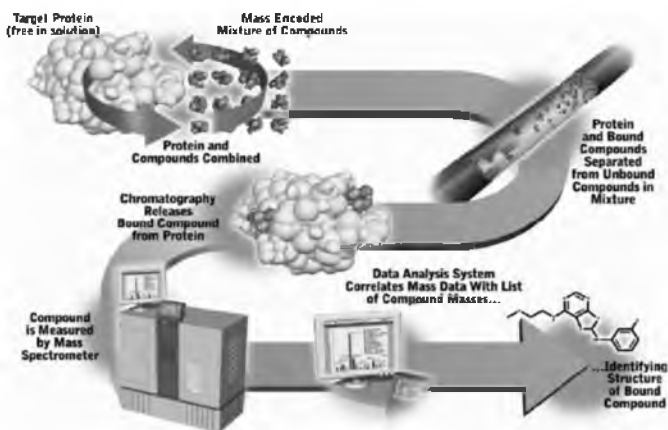
Uitdaging in dit onderzoek was enerzijds het vinden van de juiste vaste fase, de afstand en rigiditeit van koppeling *affinity tag* aan vaste fase, de keuze van het juiste *linker*-systeem en de identificatie van ideale associatie- en dissociatieomstandigheden en anderzijds de complexiteit dat deze factoren met elkaar *compatible* moesten zijn. Ondanks de complexiteit werd onder andere in twee voorbeelden *Proof of Principle* aangetoond.

- Synthese van een dipeptide bibliotheek door middel van de U-4CR-reactie.
- Recycling van een koperkatalysator in de tandem Sonogashira koppeling/cyclisatie reactie naar benzofuranen.



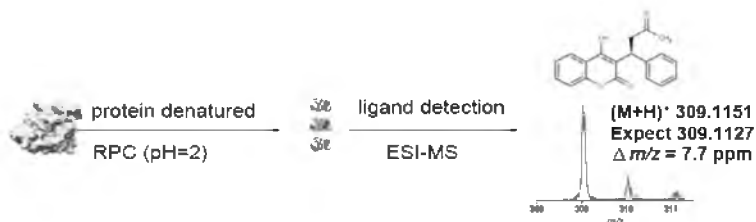
Figuur 5. UPy-unit als affinity tag-systeem.

Ondanks alle inspanningen om vaste fase-gerelateerde technieken te ontwikkelen met als doel efficiënter en met een bredere *scope* verbindingen te kunnen synthetiseren, is de eindconclusie dat oplossingschemie de slag om bibliotheek syntheses gewonnen heeft. Vooral de eerder genoemde inhaalslag van opzuivering- en analyse-technieken ligt hieraan ter grondslag. De ontwikkeling van vaste fase-chemie naar oplossings chemie als standaard voor bibliotheekproductie liep parallel aan de ontwikkeling van het testen van mengsels van verbindingen naar het testen van volledig gekarakteriseerde enkel-



Figuur 6. ALIS technologie.

voudige verbindingen. In de beginjaren was er veel aandacht voor het testen in mengsels (hoge *throughput* synthese en *testing*), maar zoals al aangegeven waren de resultaten slecht. Er waren simpelweg teveel nadelen; valspositieven en negatieven tengevolge van versterking of uitdoving, geen eenduidige verbindingen (tussenproducten, reagentia) en veel 'verloren' tijd tengevolge van deconvolutie. Is het testen van mengsels dan helemaal uit? Nee, er is een aantal specifieke technieken ontwikkeld die het nog steeds interessant maken om mengsels te testen. Een voorbeeld is het zogenaamde *Automated Ligand Identification System* (ALIS) technologieplatform. Deze technologie omvat de combinatie van AS en MS, door respectievelijk gebruik te maken van *Size Exclusion Chromatography* (SEC) en mass encoded mengsels van verbindingen welke via oplossingschemie gemaakt zijn (figuur 6 en 7).



Figuur 7. ALIS technologie.

DE KENNISTOEVOEGING (NA 2000)

De laatste jaren zijn de voornaamste bronnen voor de opbouw van een stoffencollectie: de stoffen van de interne projecten, acquisitie bij gespecialiseerde bedrijven (geen onderdeel van dit verhaal, maar dit is een multimiljoen dollar *business* waar miljoenen kwaliteitsverbindingen in omgaan) en tenslotte *designed screening libraries*. Het zal duidelijk zijn dat interne projectstoffen belangrijk zijn en dat deze zo spoedig mogelijk toegevoegd dienen te worden aan de algemene stoffencollectie. Het opzetten van een gecentraliseerd *compound management system* is essentieel om te garanderen dat de stof snel onderdeel wordt van de collectie maar ook snel getest wordt in lopende screeningrondes. Deze stoffen hebben het voordeel dat de intellectuele eigendom (IP) al vaak bij het bedrijf ligt en er is ondervonden dat deze stoffen vaak een hogere *success rate* geven. Het is een bron van *scaffolds* die hun nut bewezen hebben in het verleden. Deze verbindingen kunnen in het bijzonder interessant zijn voor nieuwe projecten welke *target*-gerelateerd zijn, maar ook voor niet *target*-gerelateerde projecten waarvan bekend is dat er sprake is van overeenkomsten in de bindingsholte. Het nadeel van deze stoffen is dat zij meestal meer *drug-like* en minder *lead-like* zijn.

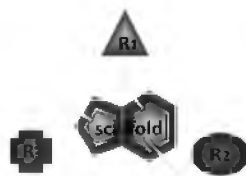
Veel aandacht is er de laatste jaren (in industrie en aan universiteiten) voor *designed screening libraries*. Er zijn hierbij twee hoofdlijnen te benoemen: *Diversity-based* and *focused-based*.

DIVERSITY-BASED

Bij de *diversity-based* benadering speelt chemie de boventoon en is het doel vergroting van diversiteitsruimte. De huidige *diversity-based* ontwerpmethoden wijken sterk af van die van de eerste dagen. Stoffen binnen zo'n bibliotheek moeten voldoen aan de strenge eisen van *lead-likeness*. Het zijn over het algemeen ook bibliotheken van kleinere aantallen en gebaseerd op meer *scaffolds*. De term *scaffold-gap* begint een belangrijke rol te spelen en de *scaffolds* die voldoen aan de *scaffold-gap* moeten ook voldoen aan verschillende andere criteria zoals een lage Mw (<200) en al goede fysische chemische eigenschappen hebben, zodat na enumeratie van de bibliotheek de eindverbindingen nog steeds vallen binnen de criteria van lead-like. Drijvende kracht is het vinden van nieuwe synthetische procedures en strategieën die kunnen leiden naar nieuwe *chemotypes* die vallen in nog onbekende chemische ruimte. Deze procedures en strategieën moeten in het teken staan van chemische betrouwbaarheid. Naast betrouwbare chemie en nieuwe chemische ruimtes speelt ook IP een belangrijke rol. De stoffen moeten uniek zijn, maar nog belangrijker patenteerbaar. Dus onderdeel van *diversity-based* ontwerpen is niet alleen de beoordeling van de primaire literatuur, maar nog belangrijker van de patentliteratuur inclusief de bijbehorende claims.

Een relevante discussie die de laatste jaren steeds weer opbloeit, is wat de ideale grootte is van een bibliotheek. Dit is geen eenvoudig te beantwoorden vraag, omdat veel factoren bepalen hoe groot een bibliotheek kan worden. Dit hangt samen met het aantal verschillende *scaffolds* binnen een bibliotheek, de R-groep dimensie (bv. 1-D, 2-D, 3-D), maar ook met de beschikbaarheid van R-groepen en wat nog belangrijker is met de complementariteit ten opzichte van de bestaande stoffencollectie. In onderstaande tabel 1 staat een voorbeeld van de verschillende mogelijke combinaties van deze factoren die kunnen leiden tot een bibliotheek van duizend verbindingen.

aantal scaffolds	R ₁	R ₂	R ₃	aantal dimensies
1	10	10	10	3D
1	100	10	1	2D
1	1000	1	1	1D
10	10	10	1	2D
10	100	1	1	1D
100	10	1	1	1D



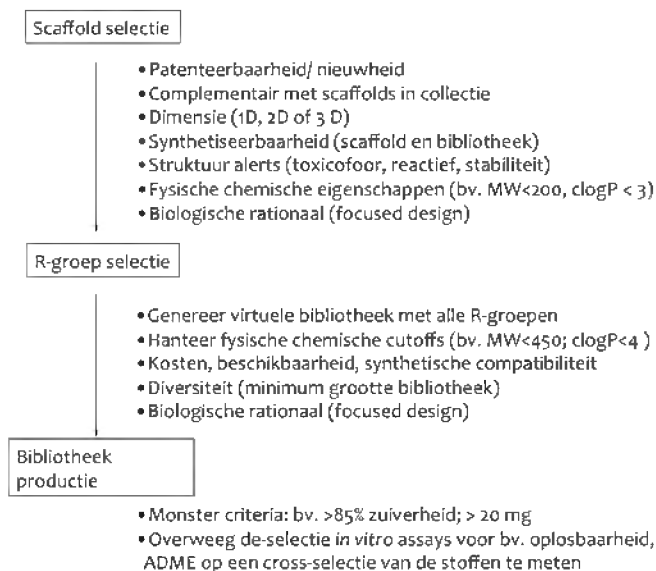
Tabel 1. Combinatie mogelijkheden voor een bibliotheek van duizend verbindingen.

Voor een bedrijf speelt bij deze discussie de kostenfactor een belangrijke rol; namelijk twee derde van tijd/geld zit in de ontwikkeling van de chemie per *scaffold* en een derde in de productie van de bibliotheek. Als gevolg zal een bedrijf in het midden gaan zitten, terwijl idealiter dit niet de beste *diversity-based* ontwerpen zijn. Toch moet dichtheid

voldoende zijn om geen actieve serie te missen en om de mogelijkheid te bevorderen dat er een aantal hits gevonden wordt in een actieve serie. Dit laatste zegt iets over de optimaliseerbaarheid, omdat er sprake kan zijn van een gevalideerde Structuur Activiteits Relatie (SAR). Inschatting is momenteel dat de combinatie optimale kostenfactor/dichtheid bereikt wordt met bibliotheken van ergens tussen de 200-650 verbindingen. Universiteiten kunnen een belangrijke rol spelen in deze discussie. Zij zijn in staat om te investeren in de ontwikkeling van robuuste chemie die het mogelijk maakt om *scaffolds* op grote schaal te synthetiseren (> 50 gram) en zij kunnen de onafhankelijke chemische stappen optimaliseren voor de introductie van een brede variabiliteit van R-groepen. Zij zullen meestal niet de bibliotheken van honderd-tallen maken, maar meer als *Proof of Principle* een bibliotheek van enkele tien-tallen.

FOCUSED-BASED

Focused-based bibliotheken volgen de dezelfde regels als de *diversity-based* bibliotheken. Extra is echter het gebruik maken van biologische data voor de keuze van *scaffolds* en R-groepen. Door informatie in te bouwen van of de *ligand*-kant of van de *target*-kant wordt er meer naar biologische- dan naar chemische ruimte gekeken. We onderscheiden dan ook de *ligand*- en de *structure-based* (of een combinatie van beide) *focused* bibliotheken. In figuur 8 wordt een generieke samenvatting gegeven van het proces van het ontwerpen van *diversity*- of *focused-based* bibliotheken.

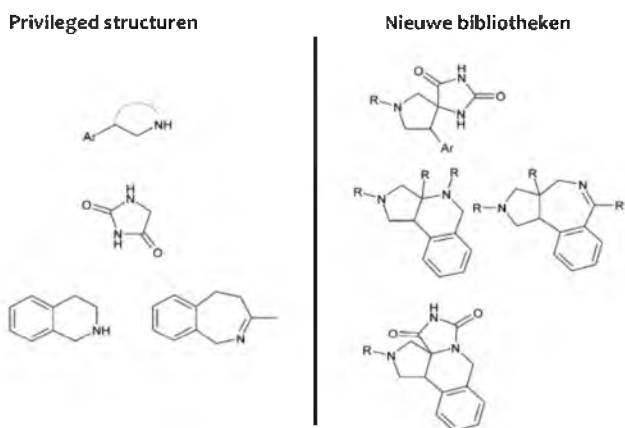


Figuur 8. Ontwerp proces van diverse- of focused-based bibliotheken.

Focused-ligand-based bibliotheken worden meestal ontworpen voor die *target* families (zoals GPCRs) waar weinig biostructurele informatie van beschikbaar is. Eerste doelstelling is dan het verzamelen van zoveel mogelijk *ligand* informatie voor de relevante *target* (familie) uit literatuur en databases. Databases die te gebruiken zijn voor het vinden van relevante en gevalideerde structuur en activiteiten data zijn: WDI, Wombat, MDDR, PubChem en StARLite.

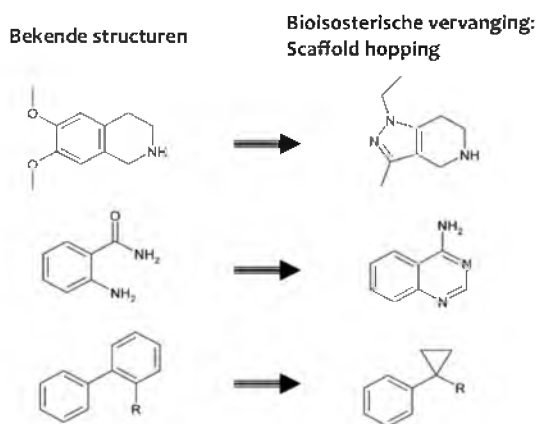
De identificatie van regelmatig terugkerende motieven of *scaffolds* kan een startpunt zijn voor het ontwerp van *focused ligand-based* bibliotheken. Evans introduceerde in 1988 het concept dat bepaalde structuren/*scaffolds* in liganden aanwezig zijn die kunnen binden met verschillende biologische *targets* (over verschillende *target*-families heen of binnen een *target*-familie). Hij noemde deze structuren *privileged structures*. Analyse van commerciële drugs laat zien dat slechts 3 procent van de structuurskeletten in 50 procent van de medicijnen voorkomen. Dit suggereert net zoals Evans postuleerde dat bepaalde motieven een intrinsieke voorkeur hebben voor het binden aan targets die biologische activiteit triggeren. Aanpassen van de periferie kan dus liganden op leveren voor verschillende biologische *targets*. Bibliotheken die ontworpen werden op basis van dit principe bleken over het algemeen verhoogde *succes rates* te hebben. Een *privileged structure* moet voldoen aan: 1-3 ringssystemen, met voldoende frameworkrigiditeit, zodat er geen *hydrophobic collapse* kan plaatsvinden; ook moet het gedefinieerde vectoren hebben voor R-groepen, nodig voor targetherkenning. Verder gelden dezelfde criteria als eerder genoemd voor *scaffolds*.

Dit concept was onderwerp van een onderzoek uitgevoerd samen met prof. Rutjes waar de strategie was om chemie te ontwikkelen die het mogelijk maakte om combinaties te maken van verschillende *privileged structures* binnen één molecuul (zie figuur 9).



Figuur 9. Combinaties van privileged structuren binnen een molecuul.

Verdere focussing is mogelijk door het inbouwen van vaak voorkomende *privileged* R-groepen (de periferie). Ieder bedrijf heeft zo zijn eigen IP beschermde *scaffolds* en R-groepen, die vooral gerelateerd zijn aan historische ontwikkeling binnen dit bedrijf. Een bedrijf zal zich er in eerste instantie vooral op richten om een maximale dekking van bibliotheken van dit soort verbindingen te hebben en zal focused ligand-based bibliotheken rondom deze motieven ontwerpen.



Figuur 10. Scaffold-hopping als benadering voor nieuwe *privileged* structuren

De echte uitdaging is nu juist het vinden van nieuwe *privileged* structuren (bijvoorbeeld bio-isosterische vervangers, ook wel *scaffold hopping* genoemd; zie figuur 10); dit biedt mijns inziens mogelijkheden voor academisch onderzoek. Dit kan een waardevolle exercitie zijn, omdat nieuwe IP gegenereerd kan worden die gebaseerd is op bestaande informatie. Naast bioisosterisch ontwerpen kan ook *virtuele screening* een belangrijke bron zijn voor het vinden van nieuwe *scaffolds*. Een andere bron van nieuwe *scaffolds* zijn de nieuw geïdentificeerde gevalideerde hits waarvan maar enkele representanten in de aanwezige *compound* collectie zitten. Dit worden *singletons* genoemd en kunnen waardevolle startpunten zijn voor andere leden van eenzelfde target-familie. Dit is ook de reden dat historische *compound* collecties in het algemeen hogere *success rates* geven.

Chemogenomics is een concept dat sterk gerelateerd is aan het ontwerpen van *focused ligand-based* bibliotheken. Kenmerken van dit concept zijn:

- verbindingen die overeenkomstige structuur kenmerken hebben kunnen ook binden aan vergelijkbare biologische targets.
- biologische targets waar vergelijkbare liganden aan binden hebben waarschijnlijk ook overeenkomstige bindingsholtes.

Door de structuur van een *ligand* te koppelen aan de sequentie van een *target* classificeer je receptoren naar hun mogelijke *ligand*-bindingsholte en kijk je minder naar sequentie-homologie. Een bekend voorbeeld hiervoor is het zogenaamde *thematic GPCR design*.

Natuurstoffen zijn altijd al een bron van inspiratie geweest voor chemici en worden al duizenden jaren gebruikt om ziektes te bestrijden. Veel van onze moderne geneesmiddelen zijn natuurstoffen of zijn geïnspireerd op natuurstoffen; 34 procent van alle NCEs goedgekeurd tussen 1981-2006 zijn natuurstoffen of semi-synthetische derivaten. Toch zijn de natuurstoffen jarenlang verbannen als bron voor het vinden van nieuwe startpunten, omdat bibliotheeksynthese van simpelere verbindingen als oplossing gezien werd.

Natuurproducten zijn gemaakt door eiwitten met als doel een interactie aan te gaan met eiwitten en het zijn dus door de natuur pregevalideerde *scaffolds*. Voor bijvoorbeeld *beta-carbolines* zijn meer dan twintig verschillende receptorinteracties beschreven. Dus eigenlijk zijn natuurstoffen ook privileged structuren. Het zal duidelijk zijn dat de biocompatibiliteit van natuurstoffen geen boterbrief is voor het vinden van registreerbare medicijnen. Ook deze verbindingen moeten voldoen aan de strikte eigenschappen van een medicijn. Echter doordat deze verbindingen bewezen hebben werkzaam te zijn in biologische gastheren hebben zij wel een pre ten opzichte van 'normale' developmentstoffen. Van deze laatste is bekend dat deze vaak falen, omdat een biocompatibiliteit ontbreekt of te gering is. Toch zijn er ook nog steeds negatieve signalen dat natuurstoffen niet de juiste invalshoek zijn naar de *quest* voor de magische sleutels. Een natuurstof wordt gemaakt door een gastheer en is afgestemd op aanwezige biosynthetische *pathways* en zijn biologische functie. Deze verbindingen zijn dus gelimiteerd geoptimaliseerd en niet noodzakelijkerwijs de ideale verbinding voor een startpunt van nieuwe medicijnen. Dit laatste werd nog extra belicht door een recente provocatieve publicatie van Schreiber waarin hij aantoonde dat natuurstoffen juist vaker een interactie aangaan met eiwitten die veel eiwit-eiwitinteracties hebben (hoge biologische *network connectivity*) dan met eiwitten die essentieel zijn voor ziektegenen. Dit is ook begrijpelijk omdat veel natuurstoffen meestal functioneren als afweermechanisme tegen indringers en daarom hoe harder zij een organisme kunnen raken des te beter. Dit staat natuurlijk loodrecht op medicijnontwikkeling, omdat er hierdoor een grotere kans zal zijn op toxiciteit en *off-target* effecten. Zijn natuurstoffen dan nu wel of niet geschikte startpunten voor medicijnen? Het antwoord hierop lijkt toch ja te zijn gezien de duidelijk hernieuwde interesse voor natuurstoffen. Hierbij wordt vooral gekeken naar de unieke combinatie van natuurstoffen met een bekende bioactiviteit gekoppeld aan een andere chemische diversiteitsruimte. Natuurstoffen wijken af van drugs wat betreft een aantal eigenschappen; ze zijn meer rigide, hebben meer geannuleerde-, gebrugde- en/of spiro-ringsystemen, ze zijn minder aromatisch, hebben meer chirale centra, hebben een hogere C-O count en lagere C-N count en bieden toegang

tot een zeer brede *scaffold* diversiteit. Er is een relatie tussen natuurstoffen en endogene metaboliëten en er zijn analyses die laten zien dat verhoogde polariteit in combinatie met rigide structuren en stereochemische complexiteit een belangrijke uitbreiding is van de *compound*-collectie.

Er is een aantal benaderingen te onderscheiden voor het exploiteren van natuurstoffen als bron voor nieuwe *focused ligand-based* bibliotheken. De eerste benadering gaat uit van het imiteren van de eigenschappen van natuurstoffen. Er is zelfs een algoritme ontworpen dat de *natuurstof-likeness* beoordeelt van iedere stof. Alleen die stoffen die voldoen aan een bepaald vooraf gesteld criterium van *natuurstof-likeness* en die voldoen aan de standaard fysisch chemische regels worden gemaakt. Een tweede benadering maakt gebruik van hulpmiddelen zoals *Structural Classification of Natural Products* (SCONP) en de *Scaffold Hunter*. Deze hulpmiddelen worden gebruikt om interactief de natuurstof chemische en biologische ruimte in te delen in hiërarchische bomen van *scaffolds* en fragmenten. Het resultaat kan zijn dat een bepaald fragment van een natuurstof toegang geeft tot nieuwe chemische/biologische ruimtes en dat gebaseerd op dit fragment een nieuwe bibliotheek wordt ontworpen. Uitdaging blijft natuurlijk de complexe chemie die gekoppeld is aan natuurstoffen. Er zijn wel robuuste synthese-routes nodig, niet alleen naar het *scaffold* of fragment, maar zeker ook naar routes die snelle synthese mogelijk maakt van analogen. Veel aandacht is er vanuit academische groepen om biologische geïnspireerde moleculen te maken. Bekend zijn de *Diversity Organic Synthesis* (DOS) benadering van Schreiber waar een maximale *scaffold* diversiteit nagestreefd wordt of de *Diverted Total Synthesis* (DTS) benadering van Danishefsky. Doel van al van deze voorgaande benaderingen is de positieve elementen van natuurstoffen in te bouwen en de negatieve (zoals complexe synthese) te vermijden.

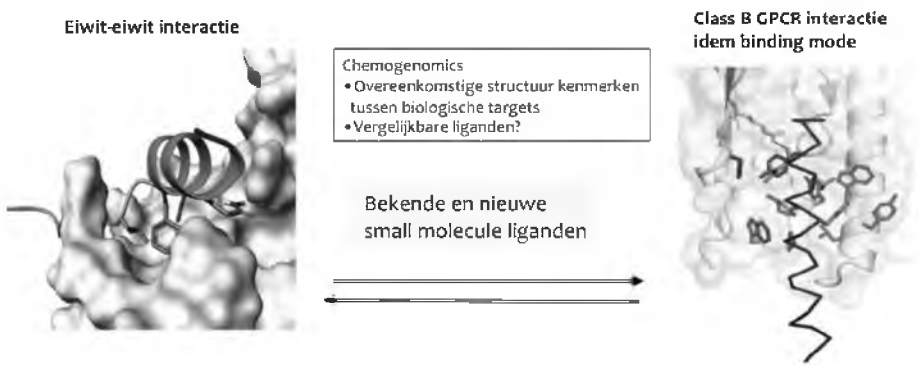
Focused- structure-based bibliotheken worden ontworpen voor die targets waar veel eiwitstructuur-ligand (*biostructural*) informatie van aanwezig is. Denk aan kinases of nucleaire receptoren, waar een hoge resolutie aan informatie voor aanwezig is. Deze bibliotheken zijn eerder voor *single targets* (of kleine subpopulatie met hoge analogie in de bindingsholte) dan voor families van *targets*. *Structure Based Drug Design* (SBDD) speelt dus een belangrijke rol bij het ontwerpen van deze bibliotheken.

Specifieke eiwitstructuren kunnen ook over verschillende *targets* heen evolutie behouden zonder dat er aminozuurhomologie is. Liganden voor één specifieke eiwitklasse kunnen dus hogere *succes rates* geven in een andere eiwitklasse mits zij een vergelijkbare 3D-omgeving hebben voor hun bindingsholtes. Deze benadering heeft mijn persoonlijke interesse. Als we eiwit-eiwitinteracties bestuderen dan is hier een subklasse aan te wijzen die gebaseerd is op een interactie van de α -helix van het ene eiwit met een bindingsoppervlakte van het andere eiwit. Nu blijkt dat binnen de klasse B GPCRs er ook steeds meer aanwijzingen komen dat een α -helixgedeelte van de peptide *ligand* een interactie aangaat met het extracellulaire loop gedeelte van de GPCR. Volgens dit concept

zouden liganden die gevonden zijn als remmers van eiwit-eiwitinteracties een verhoogde kans hebben om de interactie van het natuurlijke peptide met de GPCR te verhinderen en andersom verbindingen waarvan bekend is dat zij de interactie tussen peptide/GPCR in het extracellulaire domein kunnen beïnvloeden dit mogelijk ook bij een eiwit-eiwitinteractie zouden kunnen doen. Gebaseerd op deze informatie samen met *chemogenomics* op deze klasse van interacties uitgevoerd door onze groep is een voorstel geschreven dat binnenkort ingediend zal worden. Doelstelling is het ontwerpen van nieuwe α -helix mimetica die de basis vormen van bibliotheken van stoffen met een verhoogde kans op het vinden van startpunten voor eiwit-eiwitinteracties en voor class B GPCRs (figuur 11).

Als er geen biostructurele informatie aanwezig is kunnen homologiemodellen gebaseerd op analoge eiwitten gebruikt worden. Startpunten kunnen onder andere gevonden worden in swiss-model, protein model portal en Modbase, waarbij de kanttekening geplaatst moet worden dat deze homologiemodellen vele iteraties van verfijning moeten ondergaan om ze betrouwbaar te maken.

De ontwikkeling van de *focused-based* bibliotheken startte ook de discussie of screenen van alle aanwezige verbindingen altijd noodzakelijk is of juist het testen van kleinere en meer kennis gedreven selecties van verbindingen. Er is (nog) geen eindoordeel welke van deze beide strategieën beter is. Er zijn voor- en tegenstanders van beide. Bedrijven die de capaciteit hebben (logistiek en budget) streven ernaar alles te testen vooral als een nieuw biologisch target onderzocht gaat worden.



Figuur 11. α -Helix mimetica als potentiële startpunten voor eiwit-eiwit interacties of class B GPCRs.

Kleinere bedrijven die keuzes moeten maken ondersteunen het principe van *focused* of *targeted* testen. De kostenfactor speelt niet alleen een rol bij het uitvoeren van de testen, maar ook daarna. Een totale screen van 2-3 miljoen verbindingen kan wel tientallen startpunten opleveren. Hoe ga je hieruit selecteren welke de beste kans van slagen hebben? Ook dit gedeelte van het proces kost dan veel tijd en geld. Vooral als je weet dat je als je twee lead optimisation-projecten wilt hebben gebaseerd op hetzelfde target maar met verschillende startpunten, je minimaal drie tot vijf goede startpunten moet vinden.

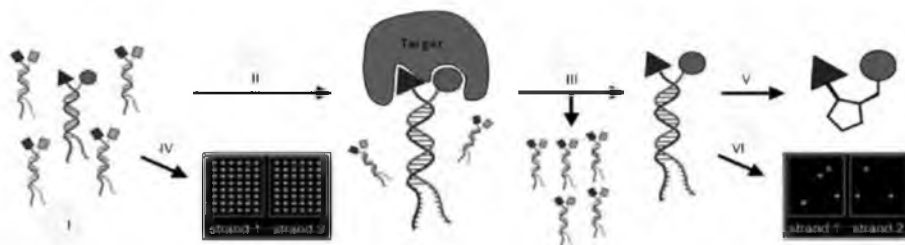
TOEKOMST

Nieuwe technologieën

HTS zal niet voor ieder target een startpunt geven en dus zien we dat complementaire technieken ontwikkeld worden om alternatieven te bieden wanneer HTS minder geschikt is. Een belangrijke ontwikkeling is *Fragment Based Drug Discovery* (FBDD). De laatste tien jaar heeft deze technologie een enorme ontwikkeling doorgemaakt. Het besef dat de chemische ruimte efficiënter afgestruind kan worden met collecties van fragmenten (schatting circa 10^7 fragmenten gebaseerd op maximaal 12 zware atomen) dan met bibliotheken van potentiële hitverbindingen (schatting 10^{60} *drug-like* moleculen gebaseerd op maximaal 30 zware atomen) heeft bijgedragen aan deze ontwikkeling. Nadeel van deze technologie is dat de meettechnieken gevoeliger moeten zijn dan de traditionele *bioassays* en vaak gebaseerd zijn op het karakteriseren van interacties van fragmenten met de eiwitactieve site. De gebruikte meettechnieken zoals X-ray en NMR hebben weliswaar deze hogere gevoeligheid maar hebben ook een lage *throughput*. Een ander nadeel van deze technologie is dat gevonden fragmenten moeten evolueren naar een *lead*-verbinding. Om een aantal van deze nadelen het hoofd te bieden hebben het bedrijf Nuevolution en prof Neri onafhankelijk van elkaar een technologie ontwikkeld waarbij bibliotheken van individuele fragmenten gecodeerd door stukjes DNA via combinatorische *Self-Assembling* DNA-duplexen vormen. Twee subbibliotheken van ieder 1000 fragmenten geven zo een bibliotheek van 1.000.000 combinaties. Ieder fragment is gekoppeld aan een oligonucleotide die bestaat uit een constante DNA-sequentie geflankeerd door een variabel stukje verantwoordelijk voor de codering.

Het testen van een *encoded*-ESAC bibliotheek is gebaseerd op een *Affinity Selection*-procedure waarbij het biomoleculaire target geïmmobiliseerd is. De niet-gebonden leden van de bibliotheek worden eenvoudig weggewassen en de DNA-code van de binders kan gelezen worden (bijvoorbeeld door gemodificeerde PCR gevolgd door hybridisatie op oligonucleotide *microarrays* of door *sequencing*). Deze code geeft de combinatie van fragmenten (Figuur 12). Net zoals bij traditionele FBDD zullen de combinaties van individuele fragmenten moeten evolueren in een enkelvoudige verbinding. Dit blijft een uitdaging en is niet eenvoudig voorspelbaar, omdat net zoals bij FBDD de karakteristieken van de *linker* (lengte, flexibiliteit, geometrie, chemische compositie en chemische en

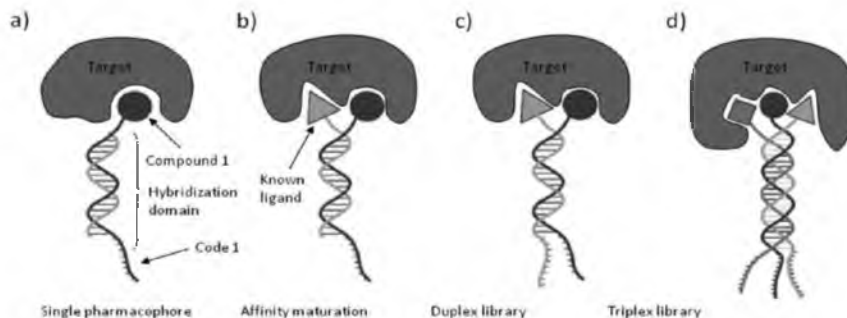
fysische eigenschappen) invloed hebben op de bindingsaffiniteit. De keuze en kwaliteit van de fragmenten zal hier net zoals bij FBDD het succes bepalen van het uiteindelijke startpunt.



Figuur 12. DNA encoded-ESAC bibliotheken van fragmenten.

Er zijn vier verschillende toepassingen te bedenken voor de ESAC-subbibliotheken (Figuur 13).

- Een subbibliotheek kan gekoppeld worden aan een complementair stukje DNA en heeft zo een covalent gebonden enkelvoudig fragment te gebruiken in de *affinity* selectie procedure.
- Een subbibliotheek kan gekoppeld worden met een oligonucleotide waaraan een bekende binder gekoppeld is voor het *target*.
- Twee subbibliotheken worden gemengd en geven een duplex DNA bibliotheek die de identificatie van twee fragmenten mogelijk maakt.
- Drie subbibliotheken worden gemengd en geven een triplex DNA bibliotheek welke de identificatie van drie fragmenten mogelijk maakt.



Figuur 13. Toepassingen voor DNA encoded ESAC-bibliotheken.

ACADEMISCHE INBRENG

Tijdens mijn rede heb ik soms al aangestipt waar academische instituten hun inbreng kunnen hebben in het genereren van ideale startpunten voor de ontwikkeling van medicijnen. Hier wil ik er wat dieper op in gaan.

Op het gebied van *diversity-based* bibliotheken is het de uitdaging om de *scaffold* gap te dichtten. Het identificeren van nieuwe *scaffolds* die voldoen aan de criteria zoals geschikte fysisch chemische eigenschappen, $M_w < 200$, geschikt voor een 1D- of 2 D-enumeratie met R-groepen, patentvrij, geen structuur *alerts* en robuuste chemie is nog steeds belangrijk. Nieuwe synthetische procedures die tot nieuwe *scaffolds* kunnen leiden zijn hiervoor de drijvende kracht. Maar ook nieuwe synthetische procedures om een andere periferie (R-groepen) te kunnen invoeren is hierbij relevant. De juiste fysisch chemische eigenschappen gaan een steeds belangrijkere rol spelen. Wat maakt een verbinding oplosbaar in water? Is dit te sturen door het scaffold al de juiste informatie te geven en/of wordt dit door de periferiegroepen bepaald. Fundamenteel onderzoek zou hier meer duidelijkheid in kunnen brengen. Een mooi voorbeeld hiervan is het werk van Klaus Muller. Systematisch onderzocht deze wetenschapper de invloed van de oxetaanring als potentiële bio-isosteer van de methyleengroep, de *gem*-dimethyl groep of zelfs de carbonylgroep. Hiertoe werden parallel aan de ontwikkeling van nieuwe chemische routes naar dit type verbindingen alle relevante fysisch chemische en biochemische parameters bepaald zoals oplosbaarheid, lipofiliciteit ($\log P$), pK_a , metabole stabiliteit (*Clint*). Gevonden werd dat de oxetaanring meestal de verbindingen meer oplosbaar en polair maakt en tegelijk stabielere voor metabole afbraak. Hiermee leverde deze groep een nieuwe variatie die in te bouwen is in bestaande moleculen of in nieuwe bibliotheken om een nieuwe chemische ruimte af te scannen met een groep met verbeterde intrinsieke eigenschappen.

Hetzelfde geldt voor het identificeren van nieuwe *scaffolds* voor de *focused-based* bibliotheken. Als extra dimensie moet er bij het ontwerpen van deze bibliotheken sprake zijn van het inbouwen van biologische data/kennis. Dit kan zowel op *ligand*- als *structure-based* bibliotheken van toepassing zijn. Een goede samenwerking met de *computational chemist* is hierbij niet overbodig. Een uitdaging voor de academische wereld zou hierbij kunnen zijn het ontwerpen van nieuwe bioisosterische *scaffolds* van bekende *privileged* structuren en het ontwikkelen van robuuste chemie om deze vervolgens ook te maken. Een andere belangrijke bijdrage die de academische wereld kan leveren is het ontwerpen van natuurstof gebaseerde *focused-based* bibliotheken via bijvoorbeeld op DOS- of DTS-gerelateerde technologieën. Bibliotheken gebaseerd op nieuwe *scaffolds* die specifieke secundaire structuren kunnen nabootsen zoals β -turns of α -helices kunnen hun belang bewijzen voor bijvoorbeeld het identificeren van startpunten voor eiwit-eiwit interacties.

Naast het identificeren van nieuwe potentiële startpunten is er ook ruimte voor de academische wereld om slimme technologieën te ontwikkelen die het mogelijk

maken om sneller en efficiënter de chemische ruimte af te screenen naar nieuwe startpunten. Dit soort nieuwe technologieën zal de universiteit de mogelijkheid geven om nieuwe spin-off bedrijven op te starten.

Tot slot. In de drie jaar dat ik nu rondloop op deze universiteit zie ik dat hier interessante nieuwe targets geïdentificeerd worden, maar dat het proces dat daarna komt ook door de universiteit niet efficiënt opgepakt wordt. Nodig is een autonoom en centraal *discovery*-platform dat over de instituten heen geprioritiseerde targets ter hand neemt en deze naar een *lead*- of kandidaatstofstatus brengt. Dan is er pas sprake van waardevermeerdering en zal dit ook voor de universiteit en voor de oorspronkelijke onderzoeker vruchtbaar zijn. Het vinden van de medicijnen van de toekomst ligt niet meer alleen in de handen van *big-farma* maar juist meer in de handen van *micro-farma* (vele kleine spin-off bedrijven al dan niet gelieerd aan universiteiten).

EINDCONCLUSIE

Het ontwerpen van een hoge kwaliteit bibliotheeksleutels waarin alle facetten van medicijnontwikkeling zijn opgesloten start met medicinal chemistry en niet met synthetische chemie. Meer aandacht aan het ontwerpproces voor goede startpunten zal zich terugbetalen in een makkelijker ontwikkelingsproces met een hogere kans van slagen. Dit soort bibliotheken vormen het goud van de farmaceutische industrie, waaruit mooie sieraden te maken zijn. Het startpunt bepaalt daarom in een grote mate de kwaliteit van het medicijn. Hiermee eindigt mijn quest naar de magische sleutels.

DANKWOORD

Uiteraard hoort aan het eind van een oratie een dankwoord. Ik sta hier als hoogleraar voor u, maar aan de ontwikkeling van deze persoon hebben veel mensen een belangrijke bijdrage geleverd.

Uiteraard te beginnen met de mensen die deze positie mogelijk gemaakt hebben. Leden van het college van bestuur, bestuur van de Faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica en bestuur van het Institute for Molecules and Materials; bedankt voor het vertrouwen dat u in mij heeft.

Geachte professor Rutjes, beste Floris. Als motor achter het realiseren van deze aanstelling ben ik je veel dank verschuldigd. De eerste drie jaar hebben al veel leuke interacties opgeleverd. Het zaad is gezaaid en ik hoop de komende jaren met je te kunnen oogsten.

Uiteraard een dankwoord aan de medewerkers van MSD/Organon: allereerst het management: Ton Rijnders en Stan van Boeckel wil ik bedanken dat zij mij de ruimte hebben gegeven om deze functie te kunnen aanvaarden. Mijn promotor en ex-chef Harry Ottenheijm ben ik dank erkentelijk voor de ruimte en kritische coaching die ik van hem heb gekregen in onderzoeksgebieden, maar vooral ook in mijn persoonlijke ontwikkeling. Tegen mijn collega's en medewerkers wil ik zeggen: teamwerk en multi-

disciplinair denken en werken zijn essentiële voorwaarden voor succesvolle projecten. Bedankt voor jullie constante input en ik ben er trots op teamgenoot van jullie te zijn geweest.

Mijn familie, vrienden en kennissen. Ik heb een rijk sociaal leven waar jullie de basis van vormen. Zonder de reflectie van mensen aan de 'andere' kant van de medaille (werk versus maatschappij) was ik ongetwijfeld alleen maar die saaie wetenschapper geweest. Mijn ouders zijn mijn trouwste fans en ik wil me bij dezen verontschuldigen bij de rest van mijn familie als ik soms teveel aandacht van ze krijg.

Niels en Luuk. Wat kan een vader zich nog meer wensen dan dat zijn zonen maatjes worden. Ik geniet iedere dag van jullie ontwikkeling en hoop dat we nog lang een stimulerende factor in elkaars leven kunnen zijn.

Lieve, lieve Miranda. Vorig jaar waren we 25 jaar getrouwd en in die periode heb je die eigenwijze soms nukkige partner van je altijd gesteund. Ik realiseer me dat ik vaak in de schijnwerpers sta en jij dan alleen maar geeft. Trots als een pauw en wee degene die aan haar mannetje komt. Belangrijker dan altijd naast me te staan vind ik echter dat jij me geleerd hebt ook te investeren in mijn sociale en emotionele vaardigheden. Zonder jou aan mijn zijde had ik zeker dit alles niet bereikt.

Ik heb gezegd.

LITERATURE

- *The Contribution of Combinatorial Chemistry to Lead Generation: an Interim analysis*, A. Adang, P.H.H. Hermkens, *Current Medicinal Chemistry*, 2001, 8, 985-998.
- *The Impact of Combinatorial Chemistry on Drug Discovery*, P.H.H. Hermkens, G. Mueller, Ernst Schering Research Foundation Workshop 42, *Small Molecule-Protein Interactions*, Eds. H. Waldmann, M. Koppitz, Springer-Verlag, Berlin, pag. 201-220, 2003.
- *Compound profiling. Size impact on primary screening libraries*, W. Downey; C. Liu; J. Hartigan, *Drug Discovery World*, spring 2010, 81-86.
- *High Throughput Screening Approach to Lead Discovery*, Z. Rankovic; C. Jamieson; R. Morphy, Chapter 2 Lead Generation Approaches in Drug Discovery, Eds. Z. Rankovic, R. Morphy, 2010, John Wiley & Sons, Inc.
- *Enhancement of screening collections to address areas of unmet medical need: an industry perspective*, D. H. Drewry; R. Macarron, *Current Opinion in Chemical Biology*, 2010, 14, 289-298.
- *The influence of lead discovery strategies on the properties of drug candidates*, G.M. Keserü, G. M. Makara, | *Nature Reviews Drug Discovery*, 2009, 8, 203-212.
- *Combinatorial applications of N-acyliminium ion intermediates in the synthesis of homoallylic amines*, Wim Meester, academisch proefschrift, 2002.
- *Affinity separation based on hydrogen bonding. Scope and limitations in synthetic applications*, Bas Gruijters, academisch proefschrift, 2007.
- *A combinatorial approach towards pharmaceutically relevant cyclic peptides*, Jasper Springer, academisch proefschrift, 2008.
- *Parallel synthesis of potential drugs base don the 2-arylethyl amine moiety*, Daniel Blanco Ania, academisch proefschrift, 2009.
- *Natural Product-likeness Score and its Application for Prioritization of Compound Libraries*, P. Ertl, S. Roggo, A. Schuffenhauer, *J. Chem. Inf. Model.*, 2008, 48, 68-74.
- *Interactive exploration of chemical space with Scaffold Hunter*, S. Wetzel, K. Klein, S. Renner, D. Rauh, T.I. Oprea, P. Mutzel, H. Waldmann, *Nature Chemical Biology*, 2009, 5, 581-583.
- *On the potential of natural products in the discovery of pharma leads: A case for reassessment*, S. Danishefski, *Nat. Prod. Rep.*, 2010, 27, 1114-1116.
- *Distinct Biological Network Properties between the Targets of Natural Products and Disease Genes*, V. Dančik, K. Petri Seiler, D.W. Young, S.L. Schreiber, P.A. Clemons, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 9259-9261.
- *DNA-Encoded Chemical Libraries: A Tool for Drug Discovery and for Chemical Biology*, J. Scheuermann; D. Neri, *ChemBioChem*, 2010, 11, 931-937.

