

# **NWO PROGRAMMA COMBINATORIËLE CHEMIE**

*Combinatoriële chemie: uit veel mogelijkheden en combinaties de beste*

**April 2001**

## Inhoud

<b>Inleiding</b> .....	<b>3</b>
<b>Achtergrond</b> .....	<b>3</b>
<b>Definitie</b> .....	<b>4</b>
<b>Doelstelling</b> .....	<b>4</b>
<b>Onderzoeksthema's</b> .....	<b>4</b>
Ontwikkeling combinatoriële (vaste-fase) synthesesmethoden.....	5
Analysemethoden van bibliotheken en uitbreiding van het aantal toepassingsgebieden van combinatoriële chemie .....	6
<b>Aanpak</b> .....	<b>7</b>
Projectsubsidies .....	7
Netwerkvorming .....	8
<b>Beoordelingsprocedures en selectiecriteria</b> .....	<b>8</b>
Vooraanmeldingen .....	8
Selectiecriteria .....	8
Referenten en beoordeling .....	8
<b>Budget en financiering</b> .....	<b>9</b>
<b>Bijlage</b> .....	<b>10</b>

## Inleiding

De CW-NWO programmavoorbereidingscommissie (PVC) Combinatoriële Chemie bracht op 28 juni 1999 haar rapport uit met daarin beschreven de contouren van een beoogd NWO programma Combinatoriële Chemie. Dit rapport werd ter goedkeuring voorgelegd aan het gebied Chemische Wetenschappen van NWO en drie bedrijven, ieder met grote interesse en veel activiteiten op dit gebied, te weten: DSM, Organon N.V. en Solvay Pharmaceuticals. Na een intentionele financiële commitment door CW-NWO en de drie bovengenoemde bedrijven is de commissie gevraagd doelstelling, inhoud en procedures ten aanzien van het programma nader uit te werken. Deze notitie bevat die uitwerking.

## Achtergrond

Het besef dat er, in vaak zeer tijdrovende procedures, een grote hoeveelheid verschillende chemische stoffen ontwikkeld moeten worden, om er één of enkele te vinden met de gewenste eigenschappen, drong vrijwel direct door bij de startende chemische en farmaceutische industrie in de negentiende eeuw.

Hetzelfde probleem speelde in die tijd ook bij de zich snel ontwikkelende kleurstof-industrie waar men op zoek was naar nieuwe en betere kleurstoffen waarbij het niet duidelijk was, welke kleur een verbinding zou aannemen, of de stof naar verloop van tijd zou verbleken, etc.

Eén van de vroege voorbeelden uit de ontwikkeling van geneesmiddelen, waarbij vele chemische stoffen gemaakt en uitgeprobeerd moesten worden, is de ontwikkeling van salvarsan door Ehrlich en medewerkers in 1910, voor de behandeling van syfilis.

Ook bij de ontwikkeling van katalysatoren voor de petrochemische industrie zijn talloze combinaties gemaakt en uitgeprobeerd. Nog steeds is het zo dat veel verbindingen gemaakt en getest moeten worden en dat tot voor kort de ontwikkelingsstrategie voor een chemische verbinding er uit bestond dat de chemicus eerst een basisverbinding synthetiseerde, met dit uitgangspunt één nieuwe verbinding synthetiseerde en zo verder. In de tachtiger jaren dacht men dat dat zou veranderen door zo veel mogelijk de juiste verbindingen te ontwerpen met behulp van de computer, en vervolgens te synthetiseren. De verwachtingen waren echter veel te hoog gespannen en nog steeds moeten er veel nieuwe verbindingen gesynthetiseerd worden om de gewenste te vinden.

In dezelfde periode nam door de ontwikkeling van de moleculaire biologie de vraag naar testverbindingen exponentieel toe. Aan deze enorme vraag kan slechts worden voldaan door gebruik te maken van nieuwe synthese strategieën uit de combinatoriële chemie, waarmee snel veel verschillende combinaties van stoffen gemaakt kunnen worden.

Dit leidde tot de ontwikkeling van de combinatoriële chemie, waar met behulp van robots in één procesgang via variaties en combinaties hele bestanden van verbindingen (honderden tegelijk) kunnen worden gesynthetiseerd, die vervolgens op specifieke gewenste eigenschappen moeten worden geanalyseerd via high throughput screening technieken.

De combinatoriële chemie kon in korte tijd tot ontplooiing komen door recente ontwikkelingen in de organische chemie waarbij onder meer verbindingen gemaakt kunnen worden op kleine kunststof bolletjes. De recente verdere ontwikkeling van de combinatoriële chemie is mede mogelijk gemaakt door ontwikkelingen in de informatietechnologie waarbij gegevens van de verbindingen (structuur, eigenschappen en biologische activiteit) snel geregistreerd en teruggevonden kunnen worden en robottechnologie, waarbij de vele herhaalde handelingen voor de bereiding en het testen van de verbindingen geautomatiseerd kunnen worden. De huidige combinatoriële chemie speelt in op deze ontwikkelingen en stimuleert ook de verdere toepassing van informatietechnologie, robottechnologie en het gebruik van de biotechnologie, om te komen tot verzamelingen en bestanden ("bibliotheken") van verbindingen die gebruikt

("gescreend") worden om specifieke verbindingen te vinden met de gewenste werking en eigenschappen.

Nederland liep zeker niet voorop bij de introductie van de combinatoriële chemie in bedrijven en academia halverwege de negentiger jaren. Ook de rest van Europa lag ver achter bij ontwikkelingen op dit gebied in de Verenigde Staten. De laatste jaren is er echter een duidelijk kentering te bespeuren. De Nederlandse farmaceutische en chemische industrie zien de combinatoriële chemie als een centrale technologie bij het ontwikkelen van nieuwe producten (geneesmiddelen, katalysatoren of anderszins). Helaas is deze gedachtevorming bij de meeste Nederlandse universiteiten veel langzamer op gang gekomen, hetgeen vooral te wijten is aan een gebrek aan middelen die op dit gebied ingezet kunnen worden.

Echter op korte termijn is er bij de Nederlandse farmaceutische en chemische industrie een grote behoefte aan fundamentele kennis, om te zorgen voor een verdere ontwikkeling van de combinatoriële chemie en het gebruik daarvan. Deze fundamentele kennis en niet te vergeten mensen die opgeleid zijn om met deze kennis om te gaan, zal met name door de Nederlandse academia aangeleverd moeten worden.

Er is daarom grote behoefte aan een landelijk gecoördineerd onderzoeksprogramma op dit gebied aan de Nederlandse universiteiten. Een belangrijke spin-off van dit onderzoeksprogramma is de training en educatie die hiermee gepaard gaat. Jonge onderzoekers zullen op deze wijze opgeleid worden voor een verdere carrière in het bedrijfsleven of aan de universiteiten, om met deze nieuwe technologie uitdagingen op gebieden als life sciences, materialen en de nanotechnologie aan te gaan.

## **Definitie**

**Combinatorische chemie omvat alle methoden en technieken, die gericht zijn op het bereiden, analyseren en toepassen van bestanden ("bibliotheken") van verbindingen.**

## **Doelstelling**

**De doelstellingen van het programma Combinatoriële Chemie zijn:**

- 1. het stimuleren van chemisch synthetisch onderzoek langs combinatoriële weg, inclusief snelle analysemethoden, gericht op bibliotheken van biologisch actieve verbindingen, van nieuwe liganden voor katalyse, van verbeterde katalysatoren en van nieuwe materialen;**
- 2. implementatie van combinatoriële chemie als een belangrijke en nieuwe onderzoeksmethode in de universitaire chemie ten behoeve van zowel onderzoek als van training van onderzoekers voor een toekomstige carrière in industrie of academia.**

Deze doelen worden nagestreefd door enerzijds de chemische groepen die zich in dit gebied gespecialiseerd hebben verder te versterken en anderzijds door ruimte te creëren voor veelbelovende originele benaderingen op dit gebied.

## **Onderzoeksthema's**

Het onderzoek dat uitgevoerd zal worden in het kader van het onderzoeksprogramma heeft betrekking op het ontwikkelen, analyseren, gebruiken en toepassen van combinatoriële chemie. Het gaat daarbij om het vinden van: biologische actieve verbindingen (voor de ontwikkeling van nieuwe en betere geneesmiddelen), nieuwe materialen, nieuwe katalysatoren (voor betere en schonere omzettingen), het produceren van stoffen met een bepaalde ruimtelijke structuur (belangrijk voor scheidings- en omzettingsprocessen), het

produceren van nieuwe "special property" stoffen voor speciale toepassingen (zoals oplichtende kleurstoffen voor computer, TV en andere schermen), detergentia etc. De hiernavolgende onderverdeling is in nauwe afstemming met de bij het programma betrokken bedrijven opgesteld.

▪ **Ontwikkeling combinatoriële (vaste-fase) synthesesmethoden**

Dit onderzoeksthema zal zich met name richten op:

- de ontwikkeling van nieuwe (multistaps) synthesesmethoden waarbij verbindingen gemaakt worden aan de "vaste fase", d.w.z. gehecht aan polymere bolletjes of andere oppervlakken.

Dit betekent ook dat er naar manieren gezocht moet worden om verbindingen vast te zetten aan de vaste fase en na bereiding er weer af te halen. Dit vereist het gebruik en de ontwikkeling van zogenaamde "linkers", hulpstoffen die zorgen voor aanhechting van verbindingen aan plastics en andere polymeren, glas of metaal-oppervlakken waar de "vaste fase" uit bestaat.

Door de "vaste fase" synthesesmethoden kunnen grote bibliotheken van stoffen snel en betrouwbaar worden gemaakt.

- de ontwikkeling van nieuwe "vaste fasen" voor de eerder genoemde nieuwe synthesesmethoden.
- de ontwikkeling van een nieuwe multistaps synthese strategie/denkwijze. Waarbij het chemisch denken voor de synthese in een homogene oplossing vertaald moet worden naar dat voor de chemie die aan de "vaste fase" uitgevoerd kan worden.
- de ontwikkeling van analysemethoden om de identiteit van verbindingen aan de "vaste fase" vast te stellen. Huidige methoden die met name ontwikkeld zijn voor "vrije" stoffen, niet gebonden aan een vaste fase, schieten hier te kort.
- de ontwikkeling van nieuwe chemie voor de synthese van bibliotheken van verbindingen in oplossing. Traditioneel werd elke verbinding afzonderlijk in oplossing gemaakt en daarna gezuiverd. De parallelle synthese van veel verbindingen in oplossing vergt het nodige onderzoek omdat het ondoenlijk is iedere gesynthetiseerde verbinding te zuiveren en er toch bibliotheken van hoge kwaliteit gewenst zijn. Nieuwe en snelle zuiveringsmethoden zijn daarom noodzakelijk. Ook benaderingen, die leiden tot zeer "schone" bereidingen en daarmee zuivere stoffen, zoals het gebruik van polymere reagentia zijn zeer aantrekkelijk.
- de ontwikkeling van nieuwe "start- of kapstokverbindingen" die kunnen leiden tot bibliotheken met de gewenste eigenschappen.  
Er is grote behoefte aan meer diversiteit in de verbindingen bibliotheken, zodat de slaagkans om verbindingen te vinden met gewenste eigenschappen groter wordt. Gezien de grote ontwikkelingen, m.b.t. het humane genoom en de daaropvolgende proteomics ontwikkelingen is het te verwachten dat vele nieuwe aan ziekten gerelateerde targets, die vragen om geneesmiddelen, beschikbaar komen. Deze compleet nieuwe targets vragen, naast nieuwe verbindingen om nieuwe "start- en kapstok-structuren" waaraan molecuulfragmenten bevestigd kunnen worden, die belangrijk zijn voor de biologische activiteit.
- synthese van nieuwe ligand-bibliotheken zowel m.b.v. vaste fase als in vloeistof-fase, met name op de volgende gebieden:
  - chirale liganden voor asymmetrische katalyse (hydrogenering, transfer hydrogenering, vorming van C-C binding, epoxidatie);
  - liganden voor CO-chemie (carbonylering, hydroformylering, etc.) zoals fosfines, difosfines, maar ook andere op fosfor gebaseerde liganden. Eventueel ook nieuwe ligand-types mits actief in CO-chemie.
- synthese van bibliotheken van homogene katalysatoren. Het betreft hier vnl katalysatoren die niet *in situ* uit katalysator-precursor en ligand te maken zijn. Bijv. nieuwe snelle metathese-katalysatoren.

- synthese van een bibliotheek van chirale gastheer verbindingen, die bijvoorbeeld in staat zijn om één enantiomeer uit een racemisch mengsel met hoge selectiviteit te binden.

▪ **Analysemethoden van bibliotheken en uitbreiding van het aantal toepassingsgebieden van combinatoriële chemie**

Dit thema omschrijft het proces waarbij in veel gevallen snelle, relatief eenvoudige methoden nodig zijn om na te gaan of een bibliotheek van chemische stoffen, verbindingen bevat met de gewenste eigenschappen, het zgn. "screenen". Voor het screenen van bibliotheken moeten in veel gevallen speciale "assays" ontwikkeld worden om veel verbindingen efficiënt te kunnen testen. Ook dit maakt onderdeel uit van het combinatoriële proces. Bij het geneesmiddelen onderzoek zijn dit bijvoorbeeld bindingsassays, assays waarbij een verbinding aan een receptor, die een rol speelt in het ziekteverwekkende proces, wordt gebonden en functionele assays, assays die laten zien of binding ook daadwerkelijk resulteert in een effect.

In de katalyse spitst de screening zich toe op het meten van de versnelling van een omzetting, bijvoorbeeld door monitoring van de gevormde producten middels kleurreacties, gas- of vloeistofchromatografische bepalingen of door warmte-effect metingen. De omzettingen moeten soms onder zeer speciale omstandigheden gemeten worden, bijvoorbeeld bij hoge temperatuur en druk. Voor het testen van ligand en/of katalysator bibliotheken bestaan reeds goede methoden om de activiteit te meten. Wel is er behoefte aan innovatieve algemeen toepasbare methoden (dus niet beperkt tot één substraatklasse) om de selectiviteit van een bepaalde reactie te meten, met name ook de enantioselectiviteit.

Voor het bepalen van specifieke eigenschappen van verbindingen, zoals supergeleiding, materiaalsterkte, geleringsgedrag, magnetisch gedrag, geleidingsvermogen en afbreekbaarheid, bestaan vaak nog weinig of geen screeningsmethoden. Een aanzienlijke researchinspanning zal dan ook nog nodig zijn om deze te ontwikkelen.

Een bijkomende complicerende factor is de miniaturisering, noodzakelijk ter voorkoming van grote afvalstromen en ter verhoging van de efficiëntie.

Binnen dit onderzoeksthema zal ook onderzoek uitgevoerd worden dat zich richt op nieuwe toepassingsgebieden van combinatoriële chemie. Het gebruik en de toepassingen van combinatoriële chemie zijn legio. Eigenlijk kan gesteld worden dat in alle gebieden waar men op zoek is naar een verbinding met een specifieke eigenschap, de combinatoriële chemie een rol kan en moet spelen. Niet alleen bij het vinden van nieuwe verbindingen, maar ook in het optimaliseren van de gewenste eigenschappen van bestaande verbindingen. Van dit besef raakt men steeds meer doordrongen. Het is dan ook van groot belang dit op korte termijn in het universitaire onderzoek en onderwijs te laten doorklinken.

De grote omvang en de diversiteit van gebieden waar combinatoriële chemie reeds haar stempel op heeft gedrukt of op korte termijn op zal gaan drukken moge blijken uit de volgende voorbeelden:

- het vinden van "hits" en het optimaliseren van "leads" voor nieuwe geneesmiddelen;
- de ontwikkeling van nieuwe en het optimaliseren van bestaande katalysatoren;
- de ontwikkeling van nieuwe scheidingsmethoden voor het scheiden en zuiveren van stoffen met een gewenste ruimtelijke structuur;
- de ontwikkeling van nieuwe sensoren en receptoren, die gebruikt kunnen worden bij de detectie en monitoring van stoffen bij de kwaliteitscontrole van water, voedingsmiddelen, alsmede de detectie van stoffen in lichaamsvloeistoffen;
- de ontwikkeling van verbindingen die binden aan toxische metaalionen of andere stoffen waardoor ze gebruikt kunnen worden voor bijvoorbeeld ontgifting;
- combinatoriële biosynthetische ontwikkeling van nieuwe antibiotica;
- de ontwikkeling van bouwsteenstoffen voor nieuwe materialen zoals polymeren;
- het vinden van nieuwe verbindingen met supergeleidende eigenschappen;
- de ontwikkeling van nieuwe insecticiden en herbiciden;

- de ontwikkeling van nieuwe milieuvriendelijke coatings en lakken.

Deze voorbeelden laten zien dat, ondanks de enorme ontwikkelingen in met name de Verenigde Staten en landen in Europa, zoals het Verenigd Koninkrijk, Denemarken en Duitsland, de ontwikkeling van de combinatoriële chemie, zelfs in de farmaceutische industrie waar het allemaal begonnen is, nog in de kinderschoenen staat. Dat geldt des te sterker voor de gebieden die op het terrein van de chemische industrie liggen, zoals de katalyse en de materialen. Op dit moment zijn we nog ver verwijderd van een optimaal gebruik van de enorme potentie van de combinatoriële chemie.

## **Aanpak**

Het programma beoogt een stimulering van bestaande toonaangevende universitaire groepen in het onderzoeksveld van de combinatoriële chemie, waardoor zij internationaal aan de top kunnen (blijven) opereren, hetgeen een aanzuigende werking zal hebben op veelbelovende jonge onderzoekers die hard nodig zijn om dit vakgebied verder te ontwikkelen. Daarnaast zal met dit programma getracht worden de combinatoriële chemie breed in de universitaire chemie te implementeren, om op deze wijze de wortels te leggen voor een stevig fundament in de academische wereld. Onderzoek van wetenschappelijk hoge kwaliteit op dit gebied zal tevens resulteren in een goede en gedegen educatie en training van jonge onderzoekers ten behoeve van een toekomstige carrière in de industrie of de academia. In het onderzoeksprogramma zal er nadrukkelijk ruimte zijn voor vernieuwde benaderingen van onderzoeksvragen vanuit een onverwachte hoek. Combinatoriële chemie is een onderzoeksveld dat nog sterk in ontwikkeling is. In het programma is daarom ook gekozen voor een "groeimodel" die zijn beslag zal krijgen in een tweetal projectaanvraagrondes met een tussenliggende periode van twee jaar.

Gezien de snelle en onvoorspelbare ontwikkelingen in dit veld, zal in de loop van het programma geregeld een balans moeten worden opgemaakt, om te zien of de gekozen benadering nog wel de juiste is. Het overleg met de medefinanciers aan het programma, zal van invloed kunnen zijn op de inhoud van het programma. De koppeling die op projectbasis met de industriële medefinanciers aan het programma wordt nagestreefd zal zorgdragen voor een actuele onderzoeksbenadering zowel in de vraagstelling als in de te hanteren aanpak. Gezien de relatieve achterstand van academisch Nederland op dit moment en de toenemende internationalisering zullen ook de ontwikkelingen in het buitenland nauwlettend worden gevolgd.

## **Projectsubsidies**

Het programma kent twee aanvraagrondes, waarbij de tweede aanvraagronde een grotere omvang heeft dan de eerste, omdat hier rekening gehouden is met het groeieffect van de combinatoriële chemie in het academische onderzoek. Daarnaast staat een langer durend onderzoeksprogramma garant voor een betere verankering van het onderzoek aan het eind van het programma en draagt het bij aan de vorming van een solide netwerk.

Alle projecten dienen te passen binnen de genoemde thema's. Gezien de complexiteit van het onderzoek en mede gestimuleerd door het educatieve aspect, is de commissie voorstander van projecten met een wat grotere omvang, waar de meer ervaren en de wat onervaren jonge onderzoekers met elkaar samenwerken.

Het fundamenteel strategische onderzoeksprogramma streeft naar een hechte samenwerking tussen de aan het programma deelnemende bedrijven en de Nederlandse universiteiten.

Het is dan ook de bedoeling dat de ingediende onderzoeksvoorstellen voor adoptie worden voorgedragen aan een van de participerende bedrijven, die een voorstel kunnen adopteren en aldus financieel mede ondersteunen.

Daarnaast worden de projectaanvragers gestimuleerd, ten behoeve van de jonge onderzoekers, in hun aanvragen een stageperiode bij een van de deelnemende bedrijven op te nemen.

Projectaanvragen die door geen van de bedrijven worden geadopteerd worden niet van honorering uitgesloten.

De intellectuele eigendomsrechten op projecten, die in het kader van dit programma worden gefinancierd, zullen evenredig aan de financiële bijdrage door partijen tussen hen worden verdeeld.

### ***Netwerkvorming***

Netwerkvorming zal worden gestimuleerd door het installeren van onderzoeksbegeleidingscommissies bij elk van de gehonoreerde projecten en stageplaatsen bij de bedrijven. Daarnaast zullen workshops georganiseerd worden waar de deelnemers van alle gehonoreerde projecten en onderzoekers uit de bedrijven bijeen worden gebracht.

## **Beoordelingsprocedures en selectiecriteria**

### ***Vooraanmeldingen***

Er wordt met vooraanmeldingen gewerkt, zodat bijsturing en terugkoppeling naar de aanvragers nog mogelijk is.

### ***Selectiecriteria***

Aanvragen moeten aan de volgende voorwaarden voldoen:

- **het moet gaan om wetenschappelijk hoogstaand onderzoek met een vernieuwende benadering;**
- **combinatoriële chemie, volgens de hierboven gegeven definitie, moet centraal staan in de aanvraag;**
- **het voorgestelde onderzoek moet onder te brengen zijn bij tenminste één van de twee genoemde onderzoeksthema's.**

Daarnaast zullen de onderzoeksvorstellen voor adoptie worden voorgedragen aan een van de participerende bedrijven, die een voorstel kunnen adopteren en aldus financieel mede ondersteunen.

### ***Referenten en beoordeling***

De uitgewerkte aanvragen zullen door onafhankelijke referenten worden beoordeeld op wetenschappelijke kwaliteit. Een beoordeling over de industriële relevantie zal worden opgesteld door een of meerdere van de aan het programma deelnemende bedrijven. De beoordelaar is per definitie niet de vertegenwoordiger van een van die bedrijven in de programmacommissie.

De programmacommissie stelt aan de hand van de ingediende aanvraag, de referentenbrieven, het commentaar hierop van de aanvrager en het advies omtrent de industriële relevantie, een prioriteringsadvies op. Dit advies wordt ter honorering voorgedragen aan het Gebiedsbestuur Chemische Wetenschappen van NWO. Het gebiedsbestuur doet de uiteindelijke toekenningen.

## Budget en financiering

De volgende verdeling van middelen wordt nagestreefd:

(miljoenen guldens)	totaal	NWO AB	NWO CW	Ministerie van EZ	industrie*
Projectsubsidies eerste ronde	3,3	0,3	0,3	1,2	1,5
Projectsubsidie tweede ronde	3,6	0,4	0,4	1,3	1,5
Netwerkvorming	0,2	0,1	0,1		
Programmamanagement	0,4	0,2	0,2		
<b>Totaal</b>	<b>7,5</b>	<b>1,0</b>	<b>1,0</b>	<b>2,5</b>	<b>3,0</b>

\* DSM, Solvay Pharmaceutical en Organon N.V. hebben alle een financiële commitment van Mf 1 ten behoeve van het programma uitgesproken.

## **Bijlage**

### *Samenstelling programmacommissie*

Prof. dr. G. van Koten (Universiteit Utrecht), voorzitter

Prof.dr. J.A. van Boom (Universiteit Leiden)

Prof. dr. R.M.J. Liskamp (Universiteit Utrecht)

Prof.dr. B.L. Feringa (Rijksuniversiteit Groningen)

Prof. dr. C.A.A. van Boeckel (Organon N.V./Universiteit Leiden)

Prof. dr. C.G. Kruse (Solvay Pharmaceuticals B.V./Universiteit van Amsterdam)

Prof.dr. J.G. de Vries (DSM/Rijksuniversiteit Groningen)

### *Secretariaat*

Dr. L.B.J. Vertegaal (NWO, gebied Chemische Wetenschappen)

Mw.ir. C.W. Struijk (NWO, gebied Chemische Wetenschappen)