

- 1976, 1163; f) D. E. Harwell, M. D. Mortimer, C. B. Knobler, F. A. L. Anet, M. F. Hawthorne, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2679; g) R. Narayanaswamy, M. A. Young, E. Parkhurst, M. Ouellette, M. E. Kerr, D. M. Ho, R. C. Elder, A. E. Bruce, M. R. M. Bruce, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 2506.
- [8] a) C. M. Che, H. L. Kwong, V. W. W. Yam, K. C. Cho, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 885; b) C. M. Che, H. L. Kwong, C. K. Poon, V. W. W. Yam, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1990**, 3215; c) V. W. W. Yam, T. F. Lai, C. M. Che, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1990**, 3747; d) C. M. Che, H. K. Yip, V. W. W. Yam, P. Y. Cheung, T. F. Lai, S. J. Shieh, S. M. Peng, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 427; e) V. W. W. Yam, S. W. K. Choi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 2057; f) V. W. W. Yam, W. K. Lee, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 2097; g) V. W. W. Yam, C. L. Chan, K. K. Cheung, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 4019.
- [9] a) T. M. McCleskey, H. B. Gray, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 1733; b) C. King, J. C. Wang, N. I. Md. Khan, J. P. Fackler, Jr., *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 2145; c) N. I. Md. Khan, C. King, D. D. Heinrich, J. P. Fackler, Jr., L. C. Porter, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 2150; d) H. R. C. Jaw, M. M. Savas, R. D. Rogers, W. R. Mason, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 1028; e) H. R. C. Jaw, M. M. Savas, W. R. Mason, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 4366; f) A. Vogler, H. Kunkely, *Chem. Phys. Lett.* **1988**, *150*, 135; g) W. B. Jones, J. Yuan, R. Narayanaswamy, M. A. Young, R. C. Elder, A. E. Bruce, M. R. M. Bruce, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 1996; h) S. D. Hanna, J. I. Zink, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 297; i) S. D. Hanna, S. I. Khan, J. I. Zink, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5813; j) D. V. Toronto, B. Weissbart, D. S. Tinti, A. L. Balch, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 2484; k) J. C. Vickery, M. M. Olmstead, E. Y. Fung, A. L. Balch, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1227; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1179; l) D. Li, C. M. Che, S. M. Peng, S. T. Liu, Z. Y. Zhou, T. C. W. Mak, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 189.
- [10] **1**: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.7–4.1 (m, 34H, CH₂ (Kronenether) und PCH₂P), 6.6, 7.0–7.1 (m, 6H, Ar-H), 7.2–7.4, 7.6–7.7 (m, 20H, PPh₂); Positiv-Ionen-FAB-MS: m/z: 1077 [M⁺ – S-Benzo[15]krone-5]; C,H-Analyse (%): ber. für **1**·2CH₂Cl₂: C 42.71, H 4.14; gef.: C 42.89, H 3.91. – **2**: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.1–2.2 (m, 46H, dcpm), 3.7–4.1 (m, 32H, CH₂ (Kronenether)), 6.6, 7.0–7.1 (m, 6H, Ar-H); Positiv-Ionen-FAB-MS: m/z: 1101 [M⁺ – S-Benzo[15]krone-5]; C,H-Analyse (%): ber. für **2**·1/2CH₂Cl₂: C 44.53, H 5.89; gef.: C 44.28, H 5.88. – **3**: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.7–3.8 (m, 14H, OCH₃ und PCH₂P), 6.6, 7.0–7.1 (m, 6H, Ar-H), 7.2–7.4, 7.6–7.7 (m, 20H, PPh₂); Positiv-Ionen-FAB-MS: m/z: 947 [M⁺ – SC₆H₄(OMe)₂]; C,H-Analyse (%): ber. für **3**: C 44.11, H 3.58; gef.: C 43.94, H 3.67. – **4**: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.1–2.2 (m, 46H, dcpm), 3.8 (d, 12H, OCH₃), 6.6, 7.0–7.1 (m, 6H, Ar-H); Positiv-Ionen-FAB-MS: m/z: 971 [M⁺ – SC₆H₄(OMe)₂]; C,H-Analyse (%): ber. für **4**·CH₂Cl₂·H₂O: C 40.57, H 5.47; gef.: C 40.21, H 5.21.
- [11] V. W. W. Yam, K. K. Cheung, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [12] J. M. Forward, D. Bohmann, J. P. Fackler, Jr., R. J. Staples, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 6330.

Synthese von Inhibitoren für zwei Familien biologischer Targets in einer Sequenz: ein nächster Schritt beim Aufbau kombinatorischer Bibliotheken?*

Christopher J. Burns,* Robert D. Groneberg, Joseph M. Salvino, Gerard McGeehan, Stephen M. Condon, Robert Morris, Matthew Morrisette, Rose Mathew, Shelley Darnbrough, Kent Neuenschwander, Anthony Scotese, Stevan W. Djuric, John Ullrich und Richard Labaudiniere

Die Anwendung der kombinatorischen Chemie und von Methoden der parallelen Synthese bei der Suche nach neuen Wirkstoffen helfen dem Chemiker, große Bibliotheken pharmakologisch relevanter Verbindungen aufzubauen.^[1] Bisher war es üblich, beim Aufbau von Bibliotheken niedermolekularer Verbindungen entweder das Augenmerk auf die Bildung einer allgemeinen Leitstruktur^[2] zu richten, oder man konzentrierte sich auf Bibliotheken zur Optimierung einer Leitstruktur.^[1] Neuere empirische Befunde legen nahe, daß minimale pharmakophore Muster,^[3] die in den Leitstrukturen niedermolekularer Verbindungen vorliegen, von mehr als einem Mitglied einer bestimmten Targetfamilie (z.B. G-Proteingekoppelten Rezeptoren) erkannt werden können.^[4] Als Folge davon ergibt sich eine dritte Klasse kombinatorischer Bibliotheken: die auf eine Targetfamilie ausgerichteten Bibliotheken.^[5] Ein Schlüsselschritt beim Aufbau solcher Bibliotheken ist der Einbau spezifischer pharmakophorer Muster oder Zentren (z.B. Hydroxamsäure- oder Thiolgruppen für Metalloenzyme), die von den Mitgliedern der in Frage kommenden Targetklasse bevorzugt erkannt werden. Auf eine Targetfamilie ausgerichtete Bibliotheken ermöglichen eine rasche Bereitstellung neuer Leitstrukturen für neuartige Targets, wie sie in der Molekularbiologie und der Genomforschung in jeder Familie vorkommen können.^[6]

Idealerweise sind die Verbindungen einer auf eine Targetfamilie ausgerichteten Bibliothek ein oder mehrere bevorzugte pharmakophore Muster, die ausreichend diversifiziert sind, wodurch eine große Bandbreite pharmakologischer, pharmakokinetischer und physikochemischer Eigenschaften abgedeckt wird. Das Screening einer solchen Bibliothek kann dadurch nicht nur Leitstrukturen für biologische Targets innerhalb einer bestimmten Familie ergeben, sondern auch erste Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) und Selektivitätsdaten liefern. Es ist darum wichtig, Synthesewege auf der Basis der kombinatorischen Chemie für einen schnellen und

[*] Dr. C. J. Burns, Dr. R. D. Groneberg, Dr. J. M. Salvino, Dr. G. McGeehan, Dr. S. M. Condon, R. Morris, M. Morrisette, R. Mathew, S. Darnbrough, Dr. K. Neuenschwander, A. Scotese, Dr. S. W. Djuric, Dr. J. Ullrich, Dr. R. Labaudiniere
Rhône-Poulenc Rorer
500 Arcola Rd., Collegeville, PA 19426 (USA)
Fax: (+1) 610-454-3311
E-mail: christopher.burns@rp-rore.com

[**] Wir danken Dr. R. Harrison, Dr. J. Souness, Dr. J. Uhl und J. Kline für die pharmakologischen Daten.

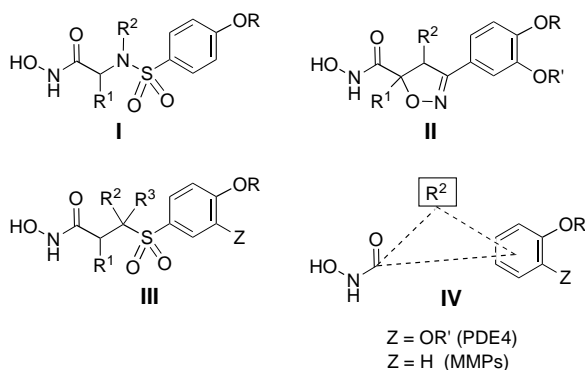


Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

erfolversprechenden Zugang zu solchen Substanzbibliotheken zu erschließen.

Hier berichten wir über eine besondere Umsetzung des Konzeptes der kombinatorischen Chemie mit möglicherweise allgemeinerer Bedeutung: den Aufbau mehrerer Bibliotheken über eine einzige Synthesesequenz, mit denen Mitglieder zweier, nicht miteinander verwandter biologischer Targetfamilien erkannt werden können. Der Ausgangspunkt dieses Ansatzes war das neuartige Strukturtemplat **III**, das nach einer kleinen, aber entscheidenden Änderung seiner Funktionalitäten die nötigen, voneinander unabhängigen pharmakophoren Muster aufweist, um Mitglieder aus einer von zwei unterschiedlichen Targetfamilien (Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) oder Phosphodiesterasen (PDEs)) zu inhibieren. Damit wurde es möglich, einen einfachen Syntheseweg zur erfolgreichen Herstellung einer Vielfalt auf kombinatorischem Weg diversifizierter α,β -ungesättigter Ester als Zwischenprodukte (**I_{m-n}**, siehe Schema 1) zu verfolgen. Diese Zwischenprodukte können dann durch die Wahl von Bausteinen mit unterschiedlichen pharmakophoren Charakteristika, z.B. zwei strukturell verwandten, aber funktionell unterschiedlichen β -Sulfonylhydroxamsäure-Bibliotheken, im zur Verzweigung führenden Schritt diversifiziert werden.

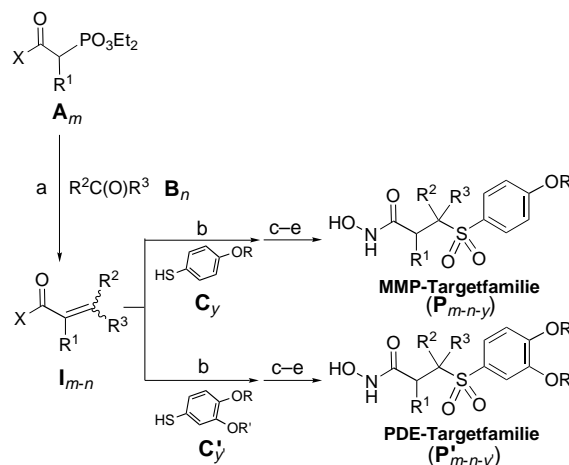
Die Inhibierung der MMP-Kollagenase-1 (MMP-1, EC3.4.24.7), der 72-kDa-Gelatinase (MMP-2, EC3.4.24.24) und des Enzyms Stromelysin-1 (MMP-3, EC3.4.24.17) sowie der cAMP-spezifischen Phosphodiesterase-Isoenzyme (z.B. PDE4) war bisher der Ausgangspunkt für eine beträchtliche Zahl von Untersuchungen zur Therapie von onkologischen Krankheiten, Asthma und rheumatischer Arthritis.^[7] Für beide Targetfamilien hat man niedermolekulare Verbindungen als Inhibitoren identifiziert, die derzeit in der klinischen Entwicklung sind.^[7] Zwar ist die Ähnlichkeit zwischen den Strukturen der natürlichen Substrate dieser beiden unterschiedlichen Enzymfamilien nur gering (eine Peptidsequenz für die MMPs und ein cyclisches Nucleotidmonophosphat für die PDEs), doch stimmen die pharmakophoren Muster (**IV**) zweier voneinander unabhängiger Serien von MMP- und PDE4-Inhibitoren (**I**^[8] bzw. **II**^[9]) auf Hydroxamat-Basis offensichtlich überein. Diese Muster enthält



auch das von uns entwickelte, leicht zugängliche Templat **III**. Je nach Arylsubstituent Z kann **III** pharmakophore Schlüsselemente aufweisen, die entweder zur molekularen Erkennung der MMP- oder der PDE-Targetfamilie dienen können, so daß wir dieses Templat als Grundlage zum Aufbau unserer

ersten auf mehrere Targetfamilien ausgerichtete Bibliotheken benutzen.

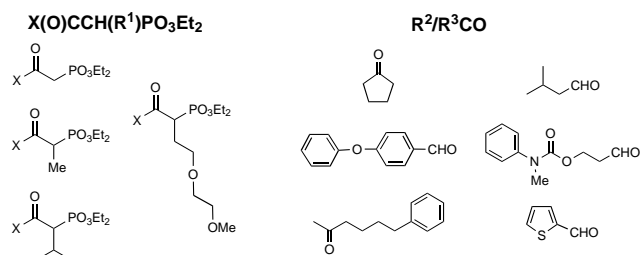
Es wurden Synthesen in Lösung und an fester Phase entwickelt, nach denen die als Zwischenprodukte dienenden diversifizierten Ester **I_{m-n}** aufgebaut werden können (Schema 1).^[10] Die Synthese in Lösung (Methode A) diente dazu, die erforderlichen chemischen Umwandlungen zu testen, die Reaktionen im Millimol-Maßstab durchzuführen und funktionelle Gruppen einzuführen, von denen man annahm, daß sie durch Festphasensynthese nicht eingebaut werden können. Durch Festphasensynthese (Methode B) erhielt man die Substanzen rasch in Mikromol-Mengen für ein In-vitro-Screening.^[11]



Schema 1. Ein Syntheseweg für Substanzbibliotheken, die auf Familien mit mehreren Targets ausgerichtet sind. Methode A (Synthese in Lösung): a) NaH (1 Äquiv.), THF, $-40^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, dann $\text{R}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ (1 Äquiv.); b) $n\text{BuLi}$ (0.1 Äquiv.), ArSH (1.5 Äquiv.), THF, $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$; c) TFA/ CH_2Cl_2 , 1/5 (v/v); d) $(\text{COCl})_2$ (2 Äquiv.), CH_2Cl_2 , DMF, dann TMS-ONH₂ (5 Äquiv.), CH_2Cl_2 ; e) Oxon (1.5 Äquiv.), MeOH/Wasser, 1/1 (v/v), $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$; Methode B (Festphasensynthese): a) KHMDS oder LiHMDS (4 Äquiv.), THF, $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 0.5 h, filtrieren, dann $\text{R}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ (5 Äquiv.), THF/Cyclohexan, 72 h; b) $n\text{BuLi}$ (4 Äquiv.), ArSH (20 Äquiv.), THF, 100 h; c) $m\text{-CPBA}$ (13 Äquiv.), 1,4-Dioxan, 16 h; d) TFA/ CH_2Cl_2 , 1/1 (v/v), 2 h; e) EDCI (4 Äquiv.), Hydroxylamin-Wang-Harz, 20 h, dann TFA/ CH_2Cl_2 , 1/1 (v/v), 1.5 h. – TFA = Trifluoressigsäure; TMS = Trimethylsilyl; HMDS = Hexamethyldisilazanid; X = OrBu, Wang-Harz.

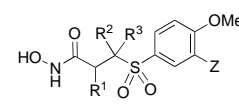
Durch eine fünfstufige Synthese konnte das Templat **III** an drei Stellen (R^1 , R^2/R^3 und $\text{SAr}(\text{OR})(\text{Z})$) unabhängig voneinander variiert werden. Die Diversifizierung von R^1 und R^2/R^3 geschieht bereits in einer frühen Stufe des Syntheseweges über eine Wadsworth-Horner-Emmons-Olefinierung ausgewählter Aldehyde und Ketone. Die Substituenten für diese Positionen wurden im Hinblick auf mehrere Parameter einschließlich ihrer Größe, Gestalt und Hydrophobie/Hydrophilie ausgewählt (Schema 2). Der entscheidende chemische Schritt, bei dem die ungesättigten Ester **I_{m-n}** für die eine oder andere Targetfamilie modifiziert werden, d.h. der diversifizierende Schritt, ist die Addition aromatischer Thiole an das konjugierte Doppelbindungssystem. Die Thiole sind dabei in geeigneter Weise so funktionalisiert, daß man die gewünschten pharmakophoren Muster erhält.

Durch die Wahl eines geeigneten Arylthiolats (**C_y** oder **C_{y'}**) im Diversifizierungsschritt (Schema 1) wird entschieden, ob die Endprodukte Metalloproteinasen oder Phosphodiesterasen inhibieren (Tabelle 1). Mit *p*-Alkoxythiophenolen wie



Schema 2. Eine Auswahl von Bausteinen für den Aufbau diversifizierter Zwischenprodukte I_{m-n} .

Tabelle 1. Aktivitäten von Enzyminhibitoren aus Bibliotheken, die auf Familien mit mehreren Targets ausgerichtet sind.^[a]



Verb. ^[d]	MMP-1	K_i [μ M] ^[b] MMP-2	MMP-3	IC_{50} [μ M] ^[c] PDE4
1	0.2	0.01	0.05	> 1
2	7	0.02	9	> 1
3	> 10	> 10	> 10	0.001

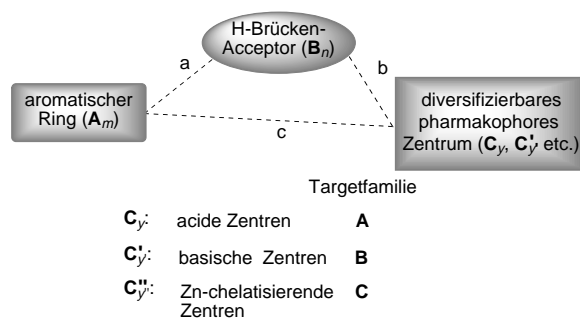
[a] K_i - und IC_{50} -Werte sind Mittelwerte aus zwei oder mehreren Bestimmungen mit gereinigten Verbindungen (siehe Hintergrundinformationen). [b] Lit. [12]. [c] Lit. [13]. [d] Verbindung **1** (RPR 121683): $R^1 = H$; $R^2/R^3 = (-CH_2CH_2CH_2CH_2-)$; $Z = H$; **2**: (RPR 123303): $R^1 = H$; $R^2 = 4$ -Phenylbenzyl; $R^3 = Z = H$; **3** (RPR 123145): $R^1 = H$; $R^2 = Ph(CH_2)_4$; $R^3 = H$; $Z = OMe$.

4-Methoxythiophenol werden wirksame Inhibitoren für MMP-1, MMP-2 und MMP-3 erhalten.^[14a] Die Selektivität gegenüber den MMPs hing dabei von den Substituenten R^1 und R^2/R^3 ab, die in den ersten Diversifizierungsschritten eingebaut wurden. Wie das Screening ergab, wurden gleichzeitig ein MMP-Inhibitor mit einem breiten Wirkungsspektrum (**1**) und ein selektiv wirkender (**2**) erhalten, was die Flexibilität dieses kombinatorischen Ansatzes unterstreicht. Wenn man dagegen ein 3,4-Dialkoxyphenylthiolat an I_{m-n} addiert, erhält man Verbindungen, die auf die andere Targetfamilie ausgerichtet sind und gelangt so zu in nanomolaren Konzentrationen wirksamen Inhibitoren für PDE4, z. B. **3**, die nur eine sehr geringe Aktivität gegenüber MMPs aufweisen.^[14b]

Bei der Suche nach neuen Wirkstoffen mit der kombinatorischen Chemie erhält man beim Screening von Bibliotheken strukturell ähnliche Inhibitoren für mehrere Targets (darunter auch Mitglieder von mehreren Targetfamilien).^[15] Demgegenüber ist es zur Beschleunigung dieses Verfahrens besonders verlockend, Verbindungen durch Addition von elaborierten Bausteinen aufzubauen. Die Vorteile eines auf mehrere Targets ausgerichteten kombinatorischen Verfahrens, bei dem nur eine Synthesesequenz angewendet wird, bestehen in der Möglichkeit besserer Trefferquoten beim Screening der dabei entstandenen Bibliotheken gegen solche biochemischen Targets, die zu den anvisierten Familien gehören, und darin, daß man seltener zwei Synthesewege (zu zwei unterschiedlichen Bibliotheken) erarbeiten muß, um zum gleichen Ziel zu gelangen.

Wir gehen davon aus, daß solch eine Methode, in der Möglichkeiten des kombinatorischen Designs gebündelt sind,

über das hier beschriebene Beispiel hinaus Anwendung finden wird und eine logische Weiterentwicklung der Bibliotheken ist, die auf Targets nur einer einzelnen Familie gerichtet sind.^[5] Durch die Analyse empirischer Struktur-Aktivitäts-Beziehungen können pharmakophore Schlüsselpositionen und ganze pharmakophore Muster, die in mehr als einer Targetfamilie vorkommen (oder in diesen zwar verschieden sind, aber doch in sehr ähnlicher Form vorliegen) zweifelsfrei identifiziert werden (Schema 3 zeigt ein hypo-



Schema 3. Ähnlichkeiten und Unterschiede in den hypothetischen pharmakophoren Mustern dreier Targetfamilien, die für einen erleichterten Aufbau von auf Familien mit mehreren Targets ausgerichtete Bibliotheken zu einer Einheit zusammengefügt sind. Die beste Art, entsprechende Bibliotheksstrukturtypen aufzubauen und einen Syntheseweg zu entwerfen, umfaßt eine Diversifizierung der unverändert beibehaltenen pharmakophoren Komponenten A_m und B_n (verschiedene aromatische Ringe und im vorliegenden Beispiel dazu im Abstand a H-Brückenacceptoren) und einen anschließenden Verzweigungsschritt für die so erhaltenen Kombinationen, bei dem die Bausteine mit den unterschiedlichen pharmakophoren Komponenten C_y , C_y' oder C_y'' verknüpft wurden, im Hinblick auf Produktbibliotheken mit unterschiedlichen pharmakophoren Mustern zur Erkennung unterschiedlicher biologischer Targetfamilien.

thetisches Beispiel). Hat man diese bevorzugten pharmakophoren Muster identifiziert, kann man typische Sturktureinheiten aufbauen sowie Synthesewege ausarbeiten und sich damit einen Weg zur kombinatorischen oder parallelen Diversifizierung erschließen. Der Syntheseweg enthält am besten einen Verzweigungsschritt, durch den man die Mitglieder der Verbindungsbibliothek in die Richtung des einen oder anderen pharmakophoren Musters lenken kann. Solch ein Schritt kann zu einem hohen Grad an Selektivität für eine Targetfamilie im Vergleich zu einer anderen führen, auch wenn die beiden zum Teil gemeinsame pharmakophore Muster aufweisen (wie in dem hier beschriebenen Beispiel von MMP und PDE).

Bei der hier beschriebenen Methode werden der Aufbau eines Templats und kombinatorische Prinzipien so kombiniert, daß man damit den Wert eines einzelnen Syntheseweges optimieren kann. Auf diese Weise können dann zwei Bibliotheken aus niedermolekularen Verbindungen aufgebaut werden, die auf Familien von Targets mit unterschiedlichen Funktionalitäten ausgerichtet sind. Nach dieser Methode konnten wir schnell neuartige, wirksame und selektive Inhibitoren für zwei therapeutisch wichtige Targetfamilien, die Matrix-Metalloproteinasen und die Phosphodiesterasen, erhalten. Das Auffinden pharmazeutisch wirksamer Leitstrukturen sollte man letztlich dadurch beschleunigen können, daß man beim Aufbau kombinatorischer Bibliotheken

elaborierte Bausteine verwendet, die auf eine Familie aus mehreren Targets ausgerichtet sind.

Eingegangen am 11. Mai 1998 [Z11843]

Stichwörter: Enzyme • Enzyminhibitoren • Kombinatorische Chemie • Metalloenzyme • Wirkstoff-Forschung

- [1] Neuere Übersichtsartikel: a) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436–2487; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288–2337; b) E. M. Gordon, M. A. Gallop, D. V. Patel, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 144–154; c) D. V. Patel, E. M. Gordon, *Drug Discovery Today* **1996**, *1*, 134–144.
- [2] Im allgemeinen werden Verbindungsbibliotheken für die Leitstruktursuche vielfach mit Blick auf hohe pharmakophore Diversität und Neuartigkeit aufgebaut. In einigen Fällen wird gezielt eine Gruppe eingebaut, die von bestimmten Motiven (z. B. β -Turn-Motiven) auf molekularer Ebene erkannt wird, und/oder es werden Strukturelemente eingeführt, die bekanntermaßen pharmakokinetische oder andere Eigenschaften von Wirkstoffen aufweisen. Solche Bibliotheken sind üblicherweise nicht auf ein bestimmtes Target oder auf eine Targetklasse ausgerichtet. Ein neuerer Übersichtsartikel hierzu: R. A. Fecik, K. E. Frank, E. J. Gentry, S. R. Menon, L. A. Mitscher, H. Telikepalli, *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 149–185.
- [3] P. Gund, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1979**, *14*, 299–308.
- [4] Siehe beispielsweise: T. W. Schwartz, U. Gether, H. T. Schambye, S. A. Hjorth, *Curr. Pharm. Design* **1995**, *1*, 325–342.
- [5] Eine Einführung hierzu: J. C. Hogan, *Nature* **1996**, *384* (Suppl.), 17–19. Beispiele für Bibliotheken, die direkt oder indirekt aufgebaut wurden, um mit mehreren Mitgliedern einer speziellen Targetfamilie zu wechselwirken: 1) Rezeptoren mit sieben membrandurchspannende Domänen, die an ein G-Protein gekoppelt sind: a) R. N. Zuckermann, E. J. Martin, D. C. Spellmeyer, G. B. Stauber, K. R. Shoemaker, J. M. Kerr, G. M. Figliozzi, D. A. Goff, M. A. Siani, R. J. Simon, S. C. Banville, E. G. Brown, L. Wang, L. S. Richter, W. H. Moos, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2678–2685; b) R. Hirschmann, W. Yao, M. A. Cascieri, C. D. Strader, L. Maechler, M. A. Cichy-Knight, J. Hynes Jr., R. D. van Rijn, P. A. Sprengler, A. B. Smith III, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2441–2448, zit. Lit.; 2) Aspartyl-Proteasen: E. K. Kick, J. A. Ellman, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1427–1430; 3) Kinasen: a) J. K. Chen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1041–1058; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 953–969; b) T. C. Norman, N. S. Gray, J. T. Koh, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7430–7431; 4) Matrix-Metalloproteinasen: D. A. Campbell, J. C. Bernak, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6039–6040.
- [6] L. J. Beeley, D. M. Duckworth, *Drug Discovery Today* **1996**, *1*, 474–480.
- [7] Matrix-Metalloproteinasen: R. P. Beckett, M. Whittaker, *Exp. Opin. Ther. Patents* **1998**, *8*, 259–282; Phosphodiesterasen: J. A. Karlsson, D. Aldous, *Exp. Opin. Ther. Patents* **1997**, *7*, 989–1003.
- [8] L. J. MacPherson, D. T. Parker (Ciba-Geigy), EP-B 606046 A1, **1994**. Ausführliche Beschreibung: L. J. MacPherson, E. K. Bayburt, M. P. Capparelli, B. J. Carroll, R. Goldstein, M. R. Justice, L. Zhu, S. Hu, R. A. Melton, L. Fryer, R. L. Goldberg, J. R. Doughty, S. Spirito, V. Blancuzzi, D. Wilson, E. M. O'Byrne, V. Ganu, D. T. Parker, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2525–2532.
- [9] E. F. Kleinman (Pfizer), WO-A 95/14681, **1995**. Ausführliche Beschreibung: E. F. Kleinman, E. Campbell, L. A. Giordano, V. L. Cohan, T. H. Jenkinson, J. B. Cheng, J. T. Shirley, E. R. Pettipher, E. D. Salter, T. A. Hibbs, F. M. DiCapua, J. Bordner, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 266–270.
- [10] Qualität und Reinheit aller Verbindungen der Bibliothek wurden per HPLC/MS-Kopplung überprüft; alle nach Methode A erhaltenen Endprodukte wurden darüber hinaus NMR-spektroskopisch und durch Elementaranalyse charakterisiert. Werden nach Methode A Ketone als Komponenten **B_n** eingesetzt, müssen die Schritte b und c vertauscht werden, wobei die Thioladdition üblicherweise in Pyridin unter Erhitzen durchgeführt wird. Die beiden letzten Stufen d und e bleiben unverändert. Sind R¹ und entweder R² oder R³ keine H-Atome, erhält man bei der Synthese in Lösung und an fester Phase prinzipiell das (E)-Olefin (für **I_{m-n}**) und durch eine stereospezifische anti-Thioladdition das „erythro“-Produkt, was mit einer neueren Studie über entsprechende Reaktionen in Lösung von Naito und Mitarbeitern in Einklang ist: O. Miyata, T. Shinada, I. Ninomiya, T. Naito, T. Date, K. Okamura, S. Inagaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6556–6564. Der Anteil an „threo“-Epimer blieb üblicherweise unter 15 %, erreichte aber 40–50 % bei Methode B, wenn R¹ voluminös war, z. B. CH₂CH₂SPh.
- [11] Für unsere ersten Bibliotheken wurden fast 300 Verbindungen (mehr als 200 nach Methode B) synthetisiert und als Einzelsubstanzen wie in Lit. [14] angegeben einem Screening unterworfen. Im allgemeinen war die Gesamtausbeute bei Methode A > 30 %, und die durchschnittliche Ausbeute pro Stufe betrug > 80 %. Bei Methode B lagen die Gesamtausbeuten üblicherweise bei 5–25 %. Weiter Informationen hierzu sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/> angewandte/ erhältlich oder können beim Autor angefordert werden.
- [12] Die Inhibitoraktivität gegenüber den rekombinanten Humanenzymen MMP-1, MMP-2 und MMP-3 (Biogenese) wurde nach der Methode von C. G. Knight, F. Willenbrock und G. Murphy (*FEBS Lett.* **1992**, *296*, 263–266) bestimmt.
- [13] Die Inhibitoraktivität gegenüber dem Macrophagenhomogenat PDE4 aus Meerschweinchen wurde nach einer zweistufigen Radioisotopenmethode bestimmt: W. J. Thompson, W. L. Terasaki, P. M. Epstein, S. J. Strada, *Adv. Cyclic Nucl. Res.* **1979**, *10*, 69–92.
- [14] a) 73 % der Verbindungen mit einem MMP-Pharmakophor-Muster (**P_{m-n-y}** in Schema 1) ergaben beim Screening in einer Konzentration von 10 μ M zumindest gegenüber einem MMP > 90 % Inhibierung mit typischen Werten für K_i von $\leq 1 \mu$ M; b) 33 % der Verbindungen mit einem PDE-Pharmakophor-Muster (**P_{m-n-y'}**) wiesen im PDE4-Assay einen IC₅₀-Wert von < 100 nM auf.
- [15] Als Beispiel seien Verbindungen mit dem 1,4-Benzodiazepin-Grundgerüst aufgeführt, die als starre β -Turn-Peptidmimetika eine lange erfolgreiche biopharmazeutische Vorgeschichte haben. Indem man beim Aufbau ihres Grundgerüsts diese Merkmale geschickt mit dem Einbau von drei bis vier Substituenten für die Diversität verband, wurde die Benzodiazepinstruktur für die kombinatorische Synthese von Bibliotheken interessant (Übersichtsartikel hierzu: S. H. DeWitt, A. W. Czarnik, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 114–122 and J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 132–143) und eine ergiebige Quelle für Wirkstoffe und Leitstrukturen gegenüber Targets aus einer ganzen Anzahl biologischer Klassen (z. B. CCK-A, FTase, gpIIb/IIIa). In solchen Fällen erreicht man das angestrebte Ziel, Wirkstoffe und Leitstrukturen gegenüber Familien mit mehreren Targets durch einen einzigen Syntheseweg (oder zumindest mit mehreren ähnlichen Synthesewegen) zu erhalten, letztendlich, ohne daß man tatsächlich die pharmakophoren Muster der verschiedenen Targettypen vergleichen muß, die einem Screeningprozeß zu unterwerfen sind.

Enantioselektive Hydrierung von Olefinen mit Phosphandihydrooxazol-Iridium-Katalysatoren

Andrew Lightfoot, Patrick Schnider und Andreas Pfaltz*

Enantioselektive Hydrierungen mit chiralen Diphosphan-rhodium- und -ruthenium-Katalysatoren gehören zu den leistungsfähigsten Methoden in der asymmetrischen Katalyse.^[1] Als Substrate eignen sich jedoch mit wenigen Ausnah-

[*] Prof. Dr. A. Pfaltz, Dr. A. Lightfoot, Dr. P. Schnider
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim an der Ruhr
Fax: (+49) 208-306-2992
E-mail: pfaltz@mpi-muelheim.mpg.de