

**Stichwörter:** Hydrothermalsynthesen • Polyoxometallate • Templatsynthesen • Vanadium

- [1] C. R. Walk in *Lithium Batteries* (Hrsg.: J. P. Gabano), Academic Press, New York, **1983**.
- [2] F. Garcia-Alvarado, J. M. Tarascon, B. Wilkens, *J. Electrochem. Soc.* **1992**, *139*, 3206.
- [3] W. Li, J. R. Dahn, D. S. Wainwright, *Science* **1994**, *264*, 1115.
- [4] a) E. A. Boylan, T. Chirayil, J. Hinz, P. Zavalij, M. S. Whittingham, *Solid State Ionics* **1995**, *90*, 1; b) P. Zavalij, M. S. Whittingham, E. A. Boylan, V. K. Pecharsky, R. A. Jacobson, *Z. Kristallogr.* **1996**, *211*, 464.
- [5] a) D. Riou, G. Férey, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 6520; b) D. Riou, G. Férey, *J. Solid State Chem.* **1995**, *120*, 137.
- [6] a) D. Riou, G. Férey, *J. Solid State Chem.* **1995**, *120*, 137; b) Y. Zhang, C. J. O'Connor, A. Clearfield, R. C. Haushalter, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 595; c) Y. Zhang, R. C. Haushalter, A. Clearfield, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4950.
- [7] L. F. Nazar, B. E. Koene, J. F. Britten, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 327.
- [8] T. G. Chirayil, E. A. Boylan, M. Mamak, P. Y. Zavalij, M. S. Whittingham, *Chem. Commun.* **1997**, 33.
- [9] Y. Zhang, F. R. DeBord, C. J. O'Connor, R. C. Haushalter, A. Clearfield, J. Zubietta, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1067; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 989.
- [10] L. Kihlberg, *Acta Chem. Scand.* **1967**, *21*, 2495.
- [11] A. Müller, R. Rohlfing, E. Krickemeyer, H. Bögge, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 916; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 909.
- [12] J. Livage, *Proceedings of the 1st International Conference on Composites: Design for Performance* (Lake Louise, Kanada) **1977**, 45–52.

## „Grundgerüstwechsel“ (Scaffold-Hopping) durch topologische Pharmakophorsuche: ein Beitrag zum virtuellen Screening\*\*

Gisbert Schneider,\* Werner Neidhart, Thomas Giller und Gerard Schmid

Bei der Entwicklung neuer Arzneimittel ist der entscheidende Schritt im Verlauf eines medizinisch-chemischen Projekts die Identifizierung von Molekülen, die mit einer speziellen Zielstruktur, z. B. einem Enzym, einem Rezeptor oder einem Ionenkanal, wechselwirken können. Ein übliches Experiment, um diese Leitstrukturen zu finden, ist das „blind screening“, eine stochastische Suche nach brauchbaren Molekülen. Auch wenn heute die Automatisierung diesen Prozeß für große Familien von Rezeptoren beschleunigt hat, gibt es noch immer besondere Fälle, in denen die Entwicklung des Screening-Verfahrens teuer und zeitaufwendig ist. Dies gilt besonders, wenn, z. B. in einem funktionellen Rezeptor-Assay, ein sehr komplexes Gerät benutzt wird, um die Wechselwir-

kung der chemischen Verbindung mit einem Protein zu bestimmen. In solchen Fällen ist es, sobald einige Leitstrukturen gefunden wurden, ein sehr reizvoller komplementärer Ansatz, aus der bekannten aktiven Struktur (der „Saat“- oder „Such“-Struktur) ein Pharmakophormodell abzuleiten und damit eine computerbasierte Suche nach ähnlichen Strukturen durchzuführen, um den Vorgang der Identifizierung von Leitstrukturen zu beschleunigen.<sup>[1]</sup>

Es wurden bereits mehrere solcher „virtueller Screening-Verfahren“ entwickelt, die auf der Grundlage zwei- und dreidimensionaler Darstellungen der molekularen Strukturen und vielfältiger Definitionen der Biophore/Pharmakophore beruhen.<sup>[2]</sup> Diesen liegt die Idee zugrunde, nach der Festlegung einer Maßeinheit für molekulare Ähnlichkeit aus einer großen Sammlung möglicher Kandidaten diejenigen Verbindungen herauszusuchen, die einer gegebenen „Saatstruktur“ am ähnlichsten sind. Trotz der kürzlich erreichten Fortschritte in der Vorhersage dreidimensionaler Strukturen<sup>[3]</sup> beruhen die momentan laufenden Hochdurchsatz-Ähnlichkeitssuchen primär auf zweidimensionalen (2D) Topologien.<sup>[4]</sup> Wir möchten hier die erfolgreiche Anwendung einer neuen, einfachen Technik des „Scaffold-hoppings“, d. h. der Identifizierung isofunktioneller Molekülstrukturen mit deutlich voneinander verschiedenen molekularen Rückgraten, vorstellen.

Ein einfacher molekularer Deskriptor für diesen Zweck ist die topologische Kreuzkorrelation allgemeiner Atomtypen. Er führt zu einer kompakten Beschreibung der potentiellen Pharmakophore und ist unabhängig von der Molekülgröße.<sup>[5]</sup> Der Grundgedanke dieser Darstellungsweise ist es, die Abstände der einzelnen Atompaare zu bestimmen und dann das daraus resultierende Histogramm dieser Zahlen als einen vereinfachten, aber erschöpfenden Pharmakophor-Fingerabdruck des Moleküls zu betrachten. „Abstände“ bedeutet hierbei die Zahl der Bindungen entlang des kürzesten Wegs zwischen zwei Knotenpunkten (d. h. Nichtwasserstoffatomen) des molekularen Graphen (Abbildung 1). Jeder Knotenpunkt

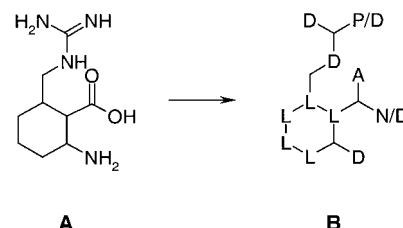


Abbildung 1. Umwandlung einer zweidimensionalen Moleküldarstellung (A) in den molekularen Graphen (B), in dem die allgemeinen Atomtypen angegeben sind, wie sie in CATS implementiert wurden. Näheres siehe Text.

wird dahingehend untersucht, ob er zu einer der folgenden allgemeinen Typen zählt: Wasserstoffbrückendonator (D), Wasserstoffbrückenacceptor (A), positiv geladen (P), negativ geladen (N) oder lipophil (L). Für alle 15 möglichen Paare von allgemeinen Atomtypen (DD, DA, DP, DN, DL, AA, AP, AN, AL, PP, PN, PL, NN, NL, LL) werden die Distanzwerte im resultierenden Histogramm bestimmt und die absoluten Häufigkeiten durch die Gesamtzahl der Nichtwasserstoffatome geteilt, um skalierte Vektoren zu erhalten. In der

[\*] G. Schneider, W. Neidhart, T. Giller, G. Schmid  
Hoffmann-La Roche, Pharmaceuticals Division  
CH-4070 Basel (Schweiz)  
Fax: (+41) 61-688-9041  
E-mail: gisbert.schneider@roche.com

[\*\*] Wir möchten unseren Kollegen Petra Schneider, Eric Ertel, Hans-Joachim Böhm, Eva-Maria Gutknecht, Christian Hubschwerlen, Man-Ling Lee, Martin Stahl und Manfred Kansy für hilfreiche Diskussionen und Anregungen danken.

vorliegenden Studie wurden Abstände bis zu zehn Bindungen berücksichtigt. Der sich ergebende 150dimensionale ( $15 \times 10$ ) Vektor repräsentiert eine molekulare Verbindung.

Auf der Grundlage dieser Korrelationsvektor-Darstellung können große Bibliotheken virtueller Verbindungen nach Strukturen durchsucht werden, die einem gegebenen Molekül mit definierter biologischer Aktivität ähneln. Jedes Molekül der Bibliothek wird mit dem Suchvektor verglichen (der von der Suchstruktur abgeleitet wurde). Wir haben hier die euklidische Abstandsbestimmung  $D(A,B)$  [Gl. (1)] verwendet, um die Ähnlichkeit zwischen zwei Molekülen A und B anzugeben.

$$D(A,B) = \sqrt{\sum_{i=1}^{150} (v_i^A - v_i^B)^2} \quad (1)$$

$v^A$  und  $v^B$  sind jeweils die aus den Molekülen A und B abgeleiteten Korrelationsvektoren. Im Ergebnis werden die Strukturen der Bibliothek nach ihrem Abstand zur „Saatstruktur“ sortiert und eine Rangfolge der virtuellen Treffer konstruiert. Diese Technik nennen wir „CATS“ (chemisch erweiterte Templatsuche, engl.: *chemically advanced template search*). Von Molekülen mit einem niedrigen Abstandswert zur Saatstruktur erwartet man eine globale Verteilung von Paaren der allgemeinen Atomtypen, die die Charakteristika des Suchmoleküls widerspiegeln. Die In-vivo- oder In-vitro-Aktivität der möglichen Treffer kann dann in biologischen Assays untersucht werden.

Korrelationsvektoren sind im Bereich der computergetriebenen Ähnlichkeitssuchen nicht neu, sie wurden z.B. verwendet, um molekulare Oberflächeneigenschaften und Aminosäuresequenzen zu kodieren.<sup>[5,6]</sup> Der besondere Reiz von CATS ist das vollständige 2D-Pharmakophor/Biophor-Modell, das auf der Kreuzkorrelation allgemeiner Atomtypen beruht. Dadurch können einige Probleme, die bei der Erstellung eines dreidimensionalen Modells und multipler Konformere auftreten, umgangen werden.<sup>[7]</sup> Alle möglichen Ligand-Rezeptor-Wechselwirkungen werden durch fünf Wechselwirkungstypen beschrieben (D, A, P, N, L) und als skaliertes Histogramm von Zweipunkt-Pharmakophoren dargestellt. Durch die Definition dieses topologischen Deskriptors für die Ähnlichkeitssuche kann das Risiko eines irreführenden dreidimensionalen Pharmakophor-Modells minimiert werden. Dieses ist groß, wenn beispielsweise die Konformation des rezeptorgebundenen Liganden nicht bekannt ist oder verschiedene Konformationen gleich wahrscheinlich erscheinen.<sup>[2]</sup> Wir sind uns bewußt, daß die Vernachlässigung der dritten Dimension die Gefahr in sich birgt, essentielle Informationen zur Auffindung relevanter Pharmakophore und Enantiomere zu verlieren. Die heuristische Darstellung des Pharmakophors mit CATS kann aber leicht um die dritte Dimension erweitert werden.

Als einen einfachen retrospektiven Test für CATS suchten wir mit dem Thrombin-Inhibitor PPACK als Suchstruktur in der MEDCHEM-Bibliothek (Version 1997, Daylight Chemical Information Systems Inc., Irvine, CA, USA), die etwa 33 000 Moleküle enthält, nach anderen bekannten Thrombin-Inhibitoren.<sup>[8]</sup> CATS war in der Lage, 15 von 29 (52%) als solche bezeichnete Thrombin-Inhibitoren unter den ersten 100 möglichen Treffern einzustufen. Zum Vergleich: Das von

derselben Firma erhältliche Suchprogramm MERLIN, das auf der von Daylight festgelegten Definition für topologische Fingerabdrücke basiert, fand nur 12 (41%) der bekannten Inhibitoren unter den ersten 100 wieder. Zusätzlich fand CATS fünf Inhibitoren, die von MERLIN nicht gefunden werden, während MERLIN nur zwei fand, die CATS nicht unter den ersten 100 aufführt. Aus dieser Untersuchung, in der CATS eine größere Zahl relevanter Strukturen wiederfand als eine konventionelle Suche auf Fingerabdruck-Basis, schlossen wir, daß CATS ein nützliches Programm zur Ähnlichkeitssuche in Datenbanken sein dürfte.

In einem weiteren Experiment wurde CATS zur Vorhersage neuartiger cardialer T-Typ- $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal-Blocker eingesetzt, wobei die Roche-eigene Präparatesammlung durchsucht wurde. Mibefradil **1**, ein bekannter T-Kanal-Blocker ( $\text{IC}_{50} = 1.7 \mu\text{M}$ ; Abbildung 2),<sup>[9]</sup> wurde als Suchstruktur für CATS verwendet. Die zwölf höchstrangigen Moleküle wurden in einem Zellkultur-Assay bezüglich ihres Vermögens, den zellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom zu inhibieren, untersucht.<sup>[10]</sup>

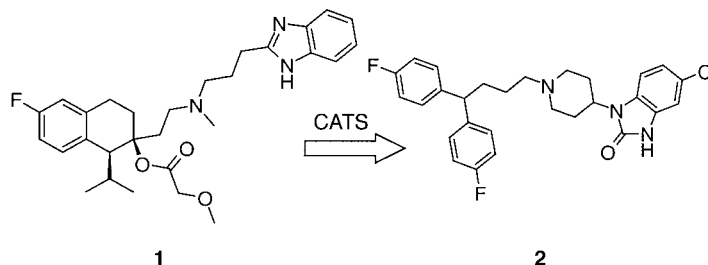


Abbildung 2. Suchstruktur **1** (Mibefradil) und die hoch eingestufte isofunktionelle Struktur **2** (Clopimozid), die durch CATS von **1** abgeleitet wurde.

Neun Verbindungen (75%) zeigten signifikante Aktivität ( $\text{IC}_{50} < 10 \mu\text{M}$ ), eine dieser Verbindungen (**2**, Clopimozid<sup>[11]</sup>) hatte einen  $\text{IC}_{50}$ -Wert  $< 1 \mu\text{M}$ . Die  $\text{IC}_{50}$ -Werte der nächstbesten Strukturen (nicht gezeigt) waren: 1.7, 2.2, 3.2 und  $3.5 \mu\text{M}$ . Diese Treffer haben strukturelle Grundgerüste, die signifikant von der Suchstruktur **1** abweichen. Dennoch bleiben essentielle, funktionsbestimmende Strukturmerkmale erhalten, die die Grundlage des pharmakophoren Musters bilden.

Aus diesen experimentellen Ergebnissen schließen wir, daß CATS nutzbringend eingesetzt werden kann, um neuartige molekulare Strukturen mit signifikanter biologischer Aktivität zu identifizieren. Diese Vorgehensweise könnte Zeit und Aufwand sparen, um gerichtete Verbindungsbibliotheken zu erstellen und rationales molekulares Design zu betreiben.<sup>[12]</sup>

Eingegangen am 17. Mai 1999 [Z13432]

International Edition: *Angew. Chem.* **1999**, *38*, 2894–2896

**Stichwörter:** Computerchemie • Struktur-Aktivitäts-Beziehungen • Virtuelles Screening • Wirkstoff-Forschung

[1] a) *Molecular Similarity in Drug Design* (Hrsg.: P. M. Dean), Chapman & Hall, Glasgow, **1995**; b) G. Schneider, W. Schrödl, G. Wallukat, J. Müller, E. Nissen, W. Rönspack, P. Wrede, R. Kunze, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 12179–12184; c) P. Willett, J. M. Barnard, G. M. Downs, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1998**, *38*, 983–996.

- [2] a) G. W. Milne, M. C. Nicklaus, S. Wang, *SAR QSAR Environ. Res.* **1998**, 9, 23–38; b) H. Briem, I. D. Kuntz, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3401–3408.
- [3] a) J. Sadowski, J. Gasteiger, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2567–2581; b) R. S. Bohacek, C. McMartin, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, 1, 157–161.
- [4] a) R. D. Brown, Y. C. Martin, *SAR QSAR Environ. Res.* **1998**, 8, 23–39; b) H. Matter, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1219–1229.
- [5] G. Schneider, P. Wrede, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **1998**, 70, 175–222, zit. Lit.
- [6] a) G. Moreau, P. Broto, *Nouv. J. Chim.* **1980**, 4, 757–764; b) M. Wagener, J. Sadowski, J. Gasteiger, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7769–7775; c) S. Anzali, W. W. K. R. Mederski, M. Osswald, D. Dorsch, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 8, 11–16; d) D. D. Jones, *J. Theor. Biol.* **1975**, 50, 167–183.
- [7] M. Vieth, J. D. Hirst, C. L. Brooks III, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1998**, 12, 563–72.
- [8] a) C. Kettner, E. Shaw, *Methods Enzymol.* **1981**, 80, 824–826; b) P. D. Grootenhuis, M. Karplus, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1996**, 10, 1–10.
- [9] a) S. I. Ertel, E. A. Ertel, *Trends Pharmacol. Sci.* **1997**, 18, 37–42; b) D. Sarsero, T. Fujiwara, P. Molenaar, J. A. Angus, *Br. J. Pharmacol.* **1998**, 125, 109–119.
- [10] Der klonierte  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal vom T-Typ wurde in HEK293 exprimiert und die Inhibierung der Verbindung durch einen Fluoreszenzassay gemessen: T. Giller, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [11] J. Qar, J. P. Galizzi, M. Fosset, M. Lazdunski, *Eur. J. Pharmacol.* **1987**, 141, 261–268.
- [12] D. R. Liu, P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 36–56; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 36–54.

## Kombinatorische Methoden zur Synthese von Alumophosphatmolekularsieben\*\*

Kwangwook Choi, David Gardner, Nicole Hilbrandt und Thomas Bein\*

Die Effizienz und Geschwindigkeit, mit der die bekannten Hydrothermalsynthesen zur Herstellung mikroporöser Materialien verbessert oder neue Phasen dieser Art entdeckt werden können, hängen von guten Verarbeitungsmöglichkeiten sowie von Methoden zum Strukturscreening ab. Angesichts des enormen Einflusses, den kombinatorische Methoden in der Organik,<sup>[1]</sup> der Biochemie<sup>[2]</sup> und der Anorganik<sup>[3]</sup> erlangt haben, bietet sich die Entwicklung eines kombinatorischen Ansatzes zur Hydrothermalsynthese von mikroporösen Materialien an.

Akporiaye und Mitarbeiter wendeten kombinatorische Methoden bei Hydrothermalsynthesen bereits mit einem Mehrkammerreaktor an;<sup>[4]</sup> zur Isolierung und Identifizierung der erhaltenen Phasen mußte jede Probe manuell bearbeitet werden. Maier und Mitarbeiter beschrieben Hydrothermalsynthesen mikroporöser Materialien im Mikrogrammaßstab, wobei die Produkte geordnet auf einem Siliciumträger vorlagen, was eine automatische Röntgenpulverbeugungsanalyse ermöglichte.<sup>[5]</sup>

Wir haben eine auf dem automatischen Dosieren von Reagentien in Autoklavenblöcke basierende Methode entwickelt, wobei auch die Synthesen, die Isolierung der Produkte sowie die durchzuführenden Strukturanalysen automatisch ablaufen. Die von uns verwendeten Reaktionskammern („Multiklaven“) sind in Teflonblöcke (36 mm Durchmesser) gebohrte Löcher (8 und 19 Löcher mit 6 bzw. 4,5 mm Durchmesser sowie 25 mm Tiefe), so daß die Reaktionen in inertem Material durchführbar und Reaktionsvolumina von 150–300 µL pro Loch verwendbar sind. Dünne Teflonscheiben sowie Teflondeckel dienen als Abdeckungen der Reaktionskammern. Die Teflonblöcke werden anschließend in speziell angefertigte Stahlautoklaven gesetzt. Die Reagentien werden direkt in die Multiklaven dosiert, wobei ein kommerziell erhältlicher Pipettierroboter oder ein speziell angefertigter Roboter<sup>[6]</sup> verwendet wird, mit dem mehrere flüssige Reagentien injiziert werden können. Nach der Hydrothermalsynthese werden die Produktbibliotheken durch Filtrieren und Waschen mit einer speziell angefertigten Zentrifuge gereinigt,<sup>[7]</sup> was eine nahezu quantitative Isolierung ermöglicht. Die erhaltenen Produkte werden im Transmissionsmodus entweder unter Verwendung eines Standard-Röntgenpulverdiffraktometers oder eines Diffraktometers mit Drehanode und CCD-Detektor analysiert. In beiden Fällen wird eine automatische Bühne zur Verschiebung der Proben in x- und y-Richtung verwendet. Die Vorteile unserer Methode sind der Einsatz nur geringer Chemikalienmengen dank der direkten Dosierung im Mikrolitermaßstab, die Herstellbarkeit von vielen Proben in Milligrammengen sowie die nahezu vollständige Isolierung, die es ermöglicht, die Ausbeuten zu bestimmen.

Wir berichten hier über die Synthesen von Alumophosphaten unter Verwendung kombinatorischer Methoden. Von besonderem Interesse ist der Einfluß der Kombination von metallorganischen ( $[\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{OH}$ , Cp = Cyclopentadienyl) und organischen ( $\text{Pr}_2\text{NH}$ ) strukturdirigierenden Reagentien auf die Strukturen der entstehenden Alumophosphate unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Größe und Flexibilität der metallorganischen Komponente. Alumophosphate vom AFI- ( $\text{AlPO}_4\text{-5}^{[8]}$ ) und AST-Typ ( $\text{AlPO}_4\text{-16}^{[9]}$ ) wurden bereits mit Cobaltoceniumsalzen als Template synthetisiert. Bei einer typischen Synthese wurden die Alumophosphatgele durch Mischen einer Aluminiumquelle mit  $\text{H}_3\text{PO}_4$  und Wasser sowie anschließendes Zugeben verschiedener Templatmoleküle, u. a. Cobaltoceniumsalze, hergestellt.

Wir untersuchten den Einfluß des Molenbruchs der beiden Template bei einer konstanten Gesamtkonzentration von 1.0 Mol pro Mol  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Weiterhin wurde der Einfluß zunehmender Mengen jedes einzelnen Templates untersucht. In Tabelle 1 sind die molaren Zusammensetzungen der

[\*] Prof. T. Bein,<sup>[+]</sup> K. Choi, D. Gardner, Dr. N. Hilbrandt  
Department of Chemistry  
Purdue University  
West Lafayette, IN 47906 (USA)  
Fax: (+1) 765-494-0239  
E-mail: tbein@chem.purdue.edu

[+] Neue Adresse:  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Butenandtstraße 5–13(E), D-81377 München  
Fax: (+49) 89-2180-7624  
E-mail: tbein@cup.uni-muenchen.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (USA), der Purdue Research Foundation (K.C.) sowie der Humboldt-Stiftung (N.H.) unterstützt. Wir danken Dr. P. Fanwick für seine Unterstützung bei der Röntgenbeugungsanalyse.