

stände verlaufen, relativ niedrige Aktivierungsbarrieren ($\leq 30 \text{ kcal mol}^{-1}$) vorhergesagt. Niedrigere Aktivierungsbarrieren und stärker exotherme Reaktionen sollten für donor-substituierte Arene gefunden werden. Diese unterschiedlichen, durch Substituenten steuerbaren Reaktivitäten könnten zur selektiven, dirigierten Funktionalisierung von Kohlenwasserstoffen genutzt werden.

Eingegangen am 13. Juni 2000 [Z15267]

- [1] a) *Selective Hydrocarbon Activation* (Hrsg.: J. A. Davies, P. L. Watson, J. F. Liebman, A. Greenberg), VCH, New York, **1990**; b) C. L. Hill, *Activation and Functionalization of Alkanes*, Wiley-Interscience, New York, **1989**.
- [2] Übersichten: a) D. Schröder, C. Heinemann, W. Koch, H. Schwarz, *Pure Appl. Chem.* **1997**, 69, 273–280; b) A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879–2932; c) R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 987–1007; d) B. A. Arndtsen, R. G. Bergman, T. A. Mobley, T. H. Peterson, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 154–162; e) D. Schröder, H. Schwarz, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2126–2150; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1973–1995.
- [3] Übergangsmetallkatalysierte Bildung von B-C-Einheiten aus Alkanen: a) H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science* **2000**, 287, 1995–1997; b) K. M. Waltz, J. F. Hartwig, *Science* **1997**, 277, 211–213.
- [4] Radikalische Prozesse: a) P. R. Schreiner, O. Lauenstein, E. D. Butova, A. A. Fokin, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2956–2958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2786–2788; b) M. Mohr, H. Zipse, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3046–3054.
- [5] Studien in der Gasphase: a) P. B. Armentrout in *Organometallic Bonding and Reactivity* (Hrsg.: J. M. Brown, P. Hofmann), Springer, Heidelberg, **1999**, S. 1–45; b) S. Shaik, M. Filatov, D. Schröder, H. Schwarz, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 193–199; c) M. C. Holthausen, A. Fiedler, H. Schwarz, W. Koch, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 6236–6242; d) D. Schröder, H. Schwarz, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 504, 123–135.
- [6] a) F. Lhermitte, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2597–2599; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2459–2461; b) D. J. Parks, W. E. Piers, *Tetrahedron* **1998**, 54, 15469–15488; c) L. D. Field, S. P. Gallagher, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6125–6128; d) S. E. Wood, B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 555–562; e) H. Laaziri, L. O. Bromm, F. Lhermitte, R. M. Gschwind, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6940–6941.
- [7] R. Köster, G. Rotermund, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 563.
- [8] a) R. Köster, W. Larbig, G. W. Rotermund, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1965**, 682, 21–48. Weitere Untersuchungen: b) R. Köster, G. Benedikt, W. Fenzl, K. Reinert, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 702, 197–223; c) G. J. Abruscato, T. T. Tidwell, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 4151–4156.
- [9] Für CH_3B oder $\text{C}_6\text{H}_5\text{B}$ sind der CAS-Datenbank (**2000**) zufolge keine entsprechenden Strukturen von Übergangszuständen bekannt.
- [10] Lewis-Säure-Base-Komplexe von Borverbindungen: V. Jonas, G. Frenking, M. T. Reetz, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8741–8753.
- [11] a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648–5652. Zur Berechnung spektroskopischer Eigenschaften siehe z. B.: b) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623–11627.
- [12] Gaussian 98, Revision A.5, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1998**.
- [13] Auf dem G-2-Niveau wurden die Komplexierungsenergien von $\text{H}_3\text{B}-\text{NH}_3$ und $\text{H}_3\text{B}-\text{OH}_2$ zu 26.1 bzw. 10.3 kcal mol^{-1} berechnet: H. Anane, A. Boutalib, F. Tomás, *J. Phys. Chem.* **1997**, 101, 7879–7884.
- [14] Auf dem MP2/6-311++G(2d,2p)-Niveau wurden für die Dehydrierungsbarrieren von $\text{H}_3\text{B}-\text{NH}_3$ und $\text{H}_3\text{B}-\text{OH}_2$ 36.5 bzw. 22.2 kcal mol^{-1} berechnet: S. A. Kulkarni, *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 990–9335.
- [15] Die Verlässlichkeit der B3LYP-Methode zur Berechnung von Aktivierungsenergien wurde beschrieben: a) W. Koch, M. C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; b) B. S. Jursic, *Theor. Comput. Chem.* **1996**, 4, 709–741; c) O. Wiest, K. N. Houk, *Top. Curr. Chem.* **1996**, 183, 1–24.
- [16] Diese formale [2+2]-, „Metathese“-Reaktion wird durch das vakante p-Orbital am Borzentrum ermöglicht. Reaktionen von Methan mit anderen Elektrophilen, wie z. B. H^+ (Angriff an die C-H-Bindung) und NO^+ (Angriff an das C-Atom), wurden intensiv untersucht: a) G. A. Olah, G. Rasul, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 245–250; b) P. R. Schreiner, P. von R. Schleyer, H. F. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 453–461; b) P. R. Schreiner, P. von R. Schleyer, H. F. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9659–9666.
- [17] Übersicht zu Organoborane: A. Berndt, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1034–1058; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 985–1009.
- [18] Die Unterschätzung schwacher Wechselwirkungen durch Dichtefunktionaltheorie(DFT)-Verfahren ist bekannt, vgl. die B3LYP- und die MP2-Werte für E_{ad} in Tabelle 2.^[15a]
- [19] Die Ähnlichkeiten zwischen diesem Übergangszustand und denen der Lithierungen von Benzol mit LiH oder LiMe sind offensichtlich: a) N. J. R. van Eikema Hommes, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 768–771; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 755–758; b) N. J. R. van Eikema Hommes, P. von R. Schleyer, *Tetrahedron* **1994**, 50, 5903–5916.
- [20] Die höhere Reaktivität von Arylsubstraten ist im Einklang mit experimentellen Befunden.
- [21] Die Hammett-Werte σ_p wurden entnommen aus: J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1985**, S. 244.
- [22] Eine Elektrophilieskala zur Vorhersage von Geschwindigkeitskonstanten für Reaktionen von Carbokationen mit unterschiedlichsten Nucleophilen wurde von Mayr et al. beschrieben: H. Mayr, M. Patz, M. F. Gotta, A. R. Ofial, *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 1993–2000; H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 990–1010; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 938–955.

Evolutionäres De-novo-Design bioaktiver Moleküle: ein Ansatz zum virtuellen Screening

Gisbert Schneider,* Odile Clément-Chomienne, Laurence Hilfiger, Petra Schneider, Stefan Kirsch, Hans-Joachim Böhm und Werner Neidhart

Ein Ziel der Computerchemie ist der Entwurf neuer Molekülstrukturen, die vergleichbare biologische Aktivitäten wie ein bereits bekannter Wirkstoff („Templat“) haben, jedoch ein anderes Bauprinzip aufweisen. Es besteht insbesondere ein Bedarf an solchen Methoden, die auch dann angewendet werden können, wenn eine hochaufgelöste räumliche Struktur des Rezeptormoleküls nicht bekannt ist. Damit

[*] Priv.-Doz. Dr. G. Schneider, O. Clément-Chomienne, L. Hilfiger, P. Schneider, S. Kirsch, H.-J. Böhm, W. Neidhart
F. Hoffmann-La Roche AG, Division Pharma
4070 Basel (Schweiz)
Fax: (+41) 61-68-8904
E-mail: gisbert.schneider@Roche.com



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

könnten konventionelle Methoden des strukturorientierten Moleküldesigns sinnvoll ergänzt werden. Besonders attraktiv erscheint diese Möglichkeit für verschiedene Bereiche der Wirkstoffentwicklung, etwa den Entwurf kombinatorischer Molekülbibliotheken und „Fast-Follower“-Projekte. Zwei Hauptprobleme müssen dabei gelöst werden: Erstens muss die Methode eine systematische und effiziente Navigation in sehr großen chemischen Räumen ermöglichen, welche Milliarden virtueller Moleküle enthalten können – es ist nach dem gegenwärtigen Stand der Technik unmöglich, alle theoretisch zugänglichen Moleküle hinsichtlich einer gewünschten biologischen Aktivität zu testen. Zweitens muss unsere Modellvorstellung von einem Molekül so geschaffen sein, dass ein paarweiser Vergleich zweier Moleküle hinsichtlich ihrer Funktion möglich wird – anstelle einer rein strukturorientierten Gegenüberstellung. Ein Grundgedanke ist dabei, mit Hilfe des Rechnereinsatzes eine schnelle Ähnlichkeitssuche nach neuartigen, zu einem Templatmolekül isofunktionellen Molekülen durchzuführen.

Zum Zweck des „Strukturspringens“ liefern verschiedene Pharmakophorkonzepte sinnvolle Ansätze.^[1] Adaptive stochastische Prozesse, insbesondere evolutionäre Algorithmen, stellen ergänzend eine praktische Möglichkeit für die Suche und Optimierung in hochdimensionalen Räumen dar. Diese Verfahren sind besonders dann attraktiv, wenn es keine oder nur sehr wenige Informationen über die Beschaffenheit der zugehörigen Qualitätsfunktion („Fitnesslandschaft“) gibt.^[2] Dies ist beim virtuellen Screening oft der Fall. Hier stellen wir einen effizienten Algorithmus für die evolutionäre Suche in chemischen Räumen vor, das auf dem Prinzip der topologischen Pharmakophorähnlichkeit (TOPAS, *TOP*ology-Assigning System) beruht.^[3] Die experimentelle Validierung des Ansatzes erfolgt am Beispiel des erfolgreichen Entwurfs einer neuen Strukturklasse potenter Kaliumkanalblocker. TOPAS stellt eine Lösung für das Moleküldesign auf Templatbasis dar, wobei neuartige Moleküle anhand einer bekannten bioaktiven Verbindung als Bezugspunkt zusammengesetzt werden.

Eine besondere Herausforderung beim De-novo-Design ist der Entwurf von „wirkstoffartigen“, leicht zu synthetisierenden Verbindungen.^[4] Um dies zu erleichtern und gleichzeitig die Erzeugung von Molekülstrukturen mit unerwünschten Merkmalen und Eigenschaften zu verhindern, wurde TOPAS mit einer Sammlung von Molekülbausteinen ausgestattet, die durch eine einfache retrosynthetische Zerlegung des Derwent Word Drug Index (WDI) erhalten wurde.^[5] Der Grundgedanke beruht dabei auf der Annahme, dass der Zusammenbau von neuen Molekülen aus diesen Fragmenten mit einer begrenzten Zahl chemischer Reaktionen wiederum zu „wirkstoffartigen“ Verbindungen führt, sowohl aus der Sicht der medizinischen Chemie als auch der Synthesepaltung. Zu diesem Zweck wurden sämtliche Moleküle des WDI, die einen Datenbankeintrag zu „Mechanismus“ oder „Aktivität“ haben, einer retrosynthetischen Fragmentierung unterworfen. Elf Reaktionsschemata wurden zur Zerlegung der Wirkstoffstrukturen verwendet. Details zu diesem Fragmentierungsansatz, der in seiner ursprünglichen Form von Hann und Mitarbeitern entwickelt wurde (RECAP-Verfahren), können der Originalliteratur entnommen werden.^[6] Wir haben die von

Daylight kommerziell erhältlichen ProgrammROUTINEN für die Implementierung verwendet (Daylight Toolkit).^[7] Insgesamt wurden aus unserer Analyse 24563 unterschiedliche Bausteine erhalten.^[3] Dieselben elf Reaktionsschemata, die zur Fragmentierung eingesetzt wurden, fanden auch beim anschließenden De-novo-Design Verwendung.

TOPAS beruht auf einem besonderen evolutionären Algorithmus, einer (1, λ)-Evolutionsstrategie.^[2, 8] Dieser Algorithmus wurde in früheren Experimenten bereits erfolgreich für das Peptiddesign eingesetzt.^[9] Ein gemeinsames Merkmal aller evolutionären Algorithmen ist ein zyklischer Variations-/Selektionsprozess: „Eltern“ erzeugen „Nachkommen“, und die „Besten“ einer „Generation“ werden die Eltern des nächsten Optimierungszyklus. Ausgehend von einem beliebigen Punkt im Suchraum, d.h. einer zufällig gewählten chemischen Struktur, erzeugt TOPAS eine Reihe von λ -Varianten, die eine glockenförmige Verteilung um die Elternstruktur im chemischen Raum bilden. Dies bedeutet, dass die meisten Nachkommen einer Generation der Elternstruktur sehr ähnlich sein werden, wobei mit steigendem Abstand zur Elternstruktur im chemischen Raum die Zahl von Varianten abnimmt.^[3] Als Distanzmaß diente eine topologische Pharmakophorähnlichkeit (siehe unten).

Evolutionsstrategien werden oft zur Optimierung technischer Systeme eingesetzt, wobei der Algorithmus unmittelbar auf die zu optimierenden Variablen zugreift.^[2] Dagegen werden die Objektvariablen bei genetischen Algorithmen üblicherweise in eine „Chromosomendarstellung“ überführt, welche die Grundlage für die Optimierung bildet.^[10] Evolutionsstrategien verfügen außerdem über einen zusätzlichen Satz von Strategieparametern. Dies sind vererbare Variablen, deren Werte die Bildung von Nachkommen entscheidend steuern und eine adaptive stochastische Suche ermöglichen. Sie garantieren unter anderem eine endliche Wahrscheinlichkeit dafür, dass in jeder Generation zu den Eltern sehr ungleiche Varianten gebildet werden („Schnüfflerstrukturen“ im chemischen Raum).^[9] Die Breite der Variantenverteilung wird durch die Varianz oder Standardabweichung (σ) der glockenförmigen Verteilung der Nachkommen um die Elternstruktur bestimmt. Die Standardabweichung kann als ein Diversitätsmaß für Molekülbibliotheken aufgefasst werden: Kleine Werte führen zu schmalen Variantenverteilungen, große Werte resultieren hingegen in vielen neuartigen Strukturen, die sich deutlich von der Elternstruktur unterscheiden.

Zu Beginn eines virtuellen Screeningexperiments sollte σ auf einen großen Wert gesetzt werden, um so den chemischen Raum zunächst nach möglichen Optima abzusuchen („universelle“ Molekülbibliothek). Im weiteren Verlauf der virtuellen Suche muss σ kleinere Werte annehmen, damit ein lokales Gipfelklettern erleichtert wird („fokussierte“ Molekülbibliothek). Im Unterschied zu verwandten Methoden gibt es bei der Evolutionsstrategie keine vorgegebene Abklingfunktion für σ . Dessen Wert darf während der Optimierung frei variieren, um so die Variantenverteilung den jeweils aktuellen Gegebenheiten der Fitnesslandschaft anzupassen.^[2] Weitere Details zu diesem Mechanismus sowie einen Überblick und Vergleich zu anderen Implementierungsmöglichkeiten bietet die entsprechende Literatur.^[2, 10]

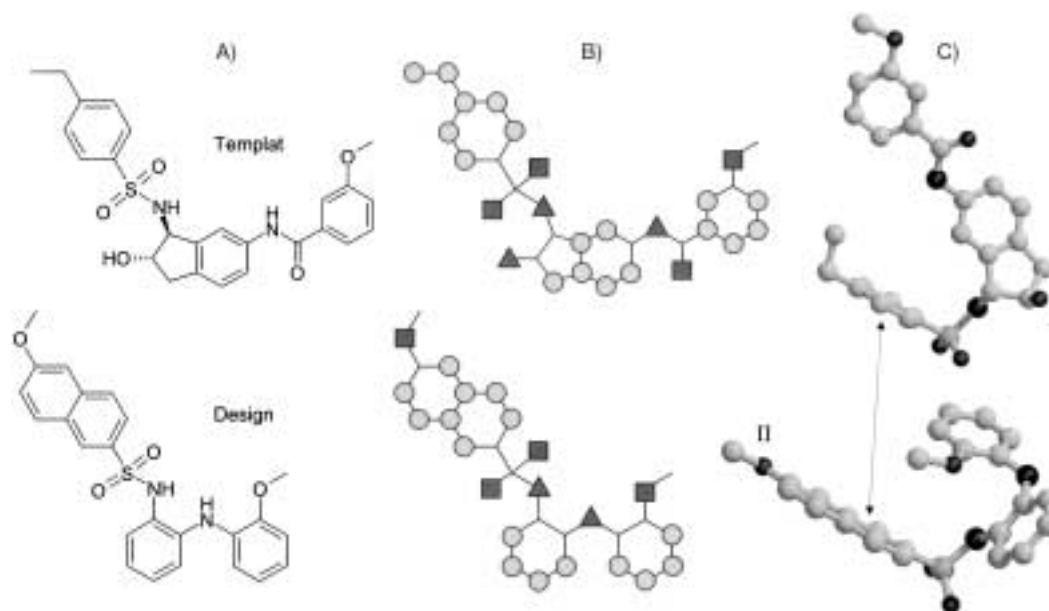
Bei unseren TOPAS-Experimenten wurde „Fitness“ als die paarweise Ähnlichkeit zwischen dem Templatmolekül und den virtuellen Strukturen über einen topologischen Pharmakophordeskriptor definiert (euklidischer Abstand).^[3] Dabei werden Moleküle durch alle möglichen Zweipunkt-Pharmakophore beschrieben, dargestellt als die Paarhäufigkeiten von fünf allgemeinen Atomtypen (H-Brücken-Donor/Acceptor, positiv/negativ geladen, lipophil). Diese Methode ist der Molekülcodierung durch Korrelationsvektoren angelehnt.^[11] Der Ansatz ermöglicht einen Vergleich von Molekülen hinsichtlich der Verteilung der allgemeinen Atomtypen in der zweidimensionalen Molekülstruktur und abstrahiert dabei von der Art der chemischen Bindung. Auf diese Weise können zwei Moleküle als sehr ähnlich erkannt werden, die verschiedene Gerüstbauweisen haben.^[12] Ein Nachteil ist, dass wichtige Informationen über die dreidimensionale Struktur und die volle Topologie eines Moleküls vernachlässigt werden. Wenn solche Informationen entscheidend für die Bioaktivität der chemischen Verbindung sind, ist es wahrscheinlich, dass der Designalgorithmus nicht zu befriedigenden Ergebnissen führt. TOPAS kann aber leicht zusammen mit anderen Fitnessfunktionen eingesetzt werden. Ein kürzlicher Erfolg der zweidimensionalen topologischen Pharmakophore bei der Suche nach neuen Calciumkanalblockern mit dem Programm CATS ermutigte uns, dieselbe Fitnessfunktion auch beim TOPAS-gestützten Moleküldesign zu verwenden.^[13]

Einige zusätzliche Strafterme wurden bei der Fitnessberechnung verwendet, um unerwünschte Strukturen beim Design zu vermeiden. Der Fitnesswert wurde verringert, wenn ein Moleküldesign a) aus mehr als 50 Atomen bestand, b) mehr als insgesamt 12 Stickstoff- und Sauerstoffatome oder c) mehr als 7 potentielle Wasserstoffbrückendonoren enthielt.

Diese groben Filter sollen den Entwurf von bioverfügbaren Molekülen erleichtern.^[14]

Für einen anspruchsvollen Test von TOPAS wählten wir einen bekannten Kaliumkanalblocker als Templatmolekül, *trans*-(2*S*,3*S*)-*N*-[3-(4-Ethylphenylsulfonylamino)-2-hydroxyindan-5-yl]-3-methoxy-benzamid (Schema 1 A, oben).^[15] Bei unseren elektrophysiologischen Messungen erhielten wir als Aktivität $IC_{50} = 0.11 \pm 0.02 \mu\text{M}$ für die Hemmung des humanen Kv1.5-Kaliumkanals (hKv1.5). Inhibitoren von spannungsabhängigen Kaliumkanälen induzieren einen verringerten Kaliumionenstrom über die Zellmembran. In Herzmuskelzellen führt dies zu einer Verlängerung des Aktionspotentials. Die dadurch erzielte Verlängerung der myokardialen Refraktionszeit wird als hilfreich bei der Behandlung von Herzarrhythmien angesehen.^[16] Die Blockade von Kaliumkanälen kann zur Regulation weiterer biologischer Prozesse eingesetzt werden, etwa der T-Zell-Aktivierung unter immunreaktiven Bedingungen.^[17]

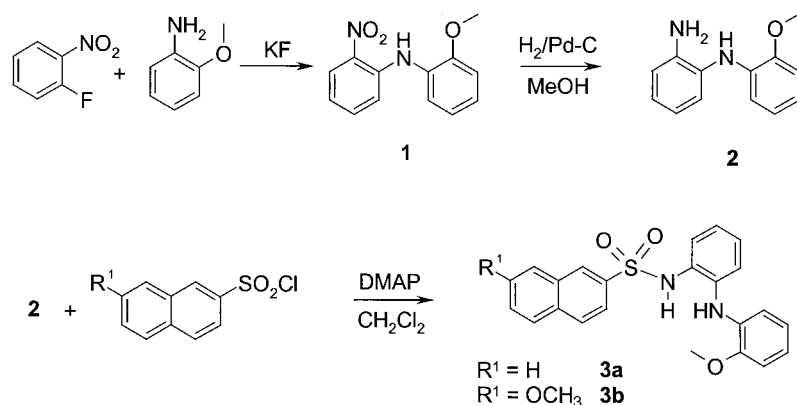
Wir führten mehrere Designexperimente mit TOPAS durch, die alle zu leicht verschiedenen Moleküldesignen führten (nicht gezeigt). Ein Experiment dauerte 100 Generationen mit jeweils 100 Varianten (Nachkommen). Der beste Moleküldesign war ein Naphthylsulfonamid (Schema 1 A, unten). Rein strukturell betrachtet gibt es außer einer gemeinsamen Sulfonamidgruppe keine offensichtliche Ähnlichkeit zwischen dem Templat und dem TOPAS-Entwurf. Die Zuweisung von allgemeinen Atomtypen auf den Molekülgrafen deutet aber auf eine ausgeprägte Ähnlichkeit hin, und ein gemeinsames potentiell Pharmakophormuster wird erkennbar (Schema 1 B). Dieses Beispiel zeigt, dass eine einfache Abstraktion von der chemischen Struktur manchmal helfen kann, „versteckte“ Ähnlichkeiten zu finden. Um eine bessere Vorstellung von den wichtigen Merkmalen zu be-



Schema 1. Modelle des Templatmoleküls (oben) und der entworfenen Struktur (unten). (A) und (B) sind zweidimensionale Darstellungen, wobei in (B) allgemeine Atomtypen zugewiesen wurden (Quadrate: H-Brücken-Acceptoren, Dreiecke: H-Brücken-Donoren, Kreise: lipophile Zentren). Dreidimensionale Modelle sind in (C) gezeigt.^[20] Diese Strukturen wurden hinsichtlich ihrer potentiellen Pharmakophorpunkte überlagert. Zur besseren Übersichtlichkeit sind sie hier nebeneinander dargestellt. Zwei besondere funktionelle Gruppen sind durch I und II markiert (Heteroatome sind dunkelgrau dargestellt).

kommen, wurden dreidimensionale Modelle der Moleküle angefertigt und mit einer Routine zur Überlagerung von Pharmakophorpunkten zur Deckung gebracht. Beide Moleküle scheinen eine gebogene räumliche Struktur zu bevorzugen, die eine gute Überlagerung der planaren aromatischen Ringsysteme und der angrenzenden Sulfonamidbrücke ermöglicht (Schema 1C). Daraus schlossen wir, dass die Hydroxygruppe **I** nicht entscheidend am relevanten Pharmakophormotiv beteiligt ist und dass ein Weglassen der Methoxygruppe **II** die Bioaktivität der entworfenen Struktur erhöhen könnte. Tatsächlich wurde diese Hypothese nach Fertigstellung unserer Arbeit auch experimentell bestätigt.^[18]

Zwei Moleküleentwürfe wurden gemäß Schema 2 synthetisiert. Anhand von Verbindung **3a** sollte der Einfluss der Methoxygruppe **II** auf die biologische Aktivität untersucht werden; Struktur **3b** entspricht dem TOPAS-Originalentwurf. Durch nucleophile aromatische Substitution wurde 1-Fluor-2-nitrobenzol mit *o*-Anisidin nahezu quantitativ zu (2-Methoxyphenyl)-(2-nitrophenyl)amin **1** umgesetzt.



Schema 2. Synthese der mit TOPAS entworfenen Verbindungen **3a** und **3b**. DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin.

oxyphenyl)-(2-nitrophenyl)amin **1** umgesetzt. Die anschließende Reduktion der Nitrogruppe erfolgte durch katalytische Hydrierung an Palladium und lieferte das Diamin **2** in 88 % Ausbeute. Die Kondensation von **2** mit 7-Methoxynaphthalin-2-sulfochlorid oder Naphthalin-2-sulfochlorid in Methylenchlorid mit 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) als Base führte zu den beiden Sulfonamiden **3a** bzw. **3b** als farblose Feststoffe in 42 % bzw. 35 % Ausbeute nach chromatographischer Reinigung.

Elektrophysiologische Messungen ergaben eine deutliche Blockierung von Kaliumkanälen durch **3a** und **3b** ($IC_{50} = 0.47$ bzw. $7.34 \mu M$; Abbildung 1). Dieser Befund bestätigt, dass TOPAS zum Entwurf neuer, zu einem Templatmolekül isofunktionaler Molekülstrukturen verwendet werden kann. Es muss allerdings betont werden, dass der Originalentwurf **3b** um etwa zwei Größenordnungen weniger aktiv war ($IC_{50} = 7.34 \pm 0.22 \mu M$) als das Templat ($IC_{50} = 0.11 \pm 0.02 \mu M$). Gleichwohl handelt es sich aber um eine neue Klasse von Kaliumkanalblockern, die gegenwärtig weiter untersucht wird. Einfache strukturelle Modifikationen dieser Verbindung führten bereits zum verbesserten Molekül **3a**, welches eine ähnliche biologische Aktivität wie das Templat hat ($IC_{50} = 0.47 \pm 0.09 \mu M$).

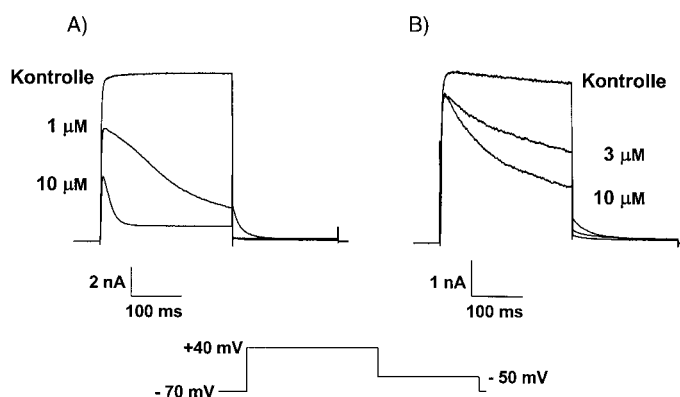


Abbildung 1. Hemmung des spannungsabhängigen Kaliumflusses aus hKv1.5-exprimierenden CHO-Säugerzellen. Repräsentative Familien von Ganzzellströmen sind gezeigt, hervorgerufen durch 250 ms dauernde Testpulse mit +40 mV mit einem anschließenden 200 ms dauernden Schritt bei -50 mV. A) Effekt von Struktur **3a** bei $1 \mu M$ und $10 \mu M$. B) Effekt von Struktur **3b** bei $3 \mu M$ und $10 \mu M$.

Unsere TOPAS-Strategie bietet eine Reihe von Vorteilen: 1) Eine adaptive stochastische Suche wird in einem virtuellen chemischen Raum durchgeführt; 2) die entworfenen Molekülstrukturen sind nicht auf eine vordefinierte Klasse beschränkt (wie im Fall von Peptiden oder Ugi-Reaktionsprodukten); 3) neuartige Strukturen werden aus von Wirkstoffen abgeleiteten Bausteinen durch einfache Reaktionsfolgen zusammengesetzt; 4) eine große Vielfalt („Diversität“) virtueller molekularer Bausteine steht zur Verfügung; 5) der Designalgorithmus kann auch dann eingesetzt werden, wenn eine hochaufgelöste dreidimensionale Rezeptorstruktur nicht bekannt ist. Eine besonders attraktive Einsatzmöglichkeit von TOPAS ist der Entwurf neuer Effektoren zur Steuerung G-Protein-gekoppelter Rezeptoren.

Ein bedeutsamer Vorteil bei der Verwendung von wirkstoffähnlichen Bausteinen liegt in der Annahme, dass auch die aus diesen Bausteinen neu zusammengesetzten Moleküle wiederum Stoffeigenschaften haben. Jedoch wird man mit diesem Ansatz wahrscheinlich nicht in bisher unerforschte Regionen im chemischen Raum vordringen können. Ähnliches gilt auch für den begrenzten Satz an chemischen Reaktionen, die gegenwärtig in TOPAS implementiert sind. Besonders kritisch scheint zu sein, dass beim „Strukturspringen“ mit TOPAS die für die biologische Aktivität relevanten und unwichtigen Strukturmerkmale eines Templatmoleküls nicht a priori bekannt sind. Dieser Umstand kann leicht zu inaktiven Moleküleentwürfen führen. Es darf dabei nicht vergessen werden, dass es vergleichsweise einfach ist, neue Moleküle zu finden, die eine gewünschte Aktivität aufweisen. Das De-novo-Design von Wirkstoffen kommt hingegen nur langsam voran.^[19] Wir sind überzeugt, dass Ansätze auf Fragmentbasis wie TOPAS, die in der Lage sind, mehrere Fitnessfunktionen gleichzeitig zu berücksichtigen – einschließlich der Vorhersagen von metabolischen und pharmakokinetischen Eigenschaften –, zu einem deutlichen

Fortschritt auf diesem Gebiet der Computerchemie und des virtuellen Screenings führen werden.

Eingegangen am 13. April,
veränderte Fassung am 5. Juli 2000 [Z14984]

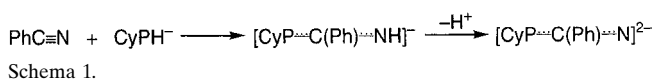
- [1] J. S. Mason, M. A. Hermsmeier, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, 3, 342–349.
- [2] I. Rechenberg, *Evolutionsstrategie*, Frommann-Holzboog, Stuttgart, **1973**.
- [3] G. Schneider, M.-L. Lee, M. Stahl, P. Schneider, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2000**, 14, 487–494.
- [4] H.-J. Böhm, D. W. Banner, L. Weber, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1999**, 13, 51–56.
- [5] Derwent World Drug Index, Version vom November 1998, Derwent Information, London, Großbritannien.
- [6] X. O. Lewell, D. B. Judd, S. P. Watson, M. M. Hann, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1998**, 38, 511–522.
- [7] The Daylight Toolkit; Daylight Chemical Information Systems Inc., Irvine, CA, USA.
- [8] a) J. H. Holland, *Adaptation in Natural and Artificial Systems*, M.I.T. Press, Cambridge, **1975**; b) D. E. Goldberg, *Genetic Algorithms in Search, Optimization & Machine Learning*, Addison-Wesley, Reading, **1989**; c) B. Levitan, S. Kauffman, *Mol. Diversity* **1995**, 1, 53–68.
- [9] a) G. Schneider, J. Schuchhardt, P. Wrede, *Biophys. J.* **1995**, 68, 434–447; 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. Wrede, O. Landt, S. Klages, A. Fatemi, U. Hahn, G. Schneider, *Biochemistry* **1998**, 37, 3588–3593.
- [10] a) P. Willett, *Trends Biotechnol.* **1995**, 13, 516–521; b) R. C. Glen, A. W. Payne, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1995**, 9, 181–202; c) M. G. Bures, Y. C. Martin, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, 2, 376–380; d) N. Saravanan, D. B. Fogel, K. M. Nelson, *Biosystems* **1995**, 36, 157–166.
- [11] a) G. Moreau, P. Broto, *Nouv. J. Chim.* **1980**, 4, 757; b) M. Wagener, J. Sadowski, J. Gasteiger, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7769–7775; c) S. Anzali, W. W. R. K. Mederski, M. Osswald, D. Dorsch, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 8, 11–16; d) G. Schneider, P. Wrede, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **1998**, 70, 175–222.
- [12] P. Willett, J. M. Barnard, G. M. Downs, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1998**, 38, 983–996.
- [13] G. Schneider, W. Neidhart, T. Giller, G. Schmid, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3068–3070; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2894–2896.
- [14] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, 23, 3–25.
- [15] N. A. Castle, S. P. Hollinshead, P. F. Hughes, J. S. Mendoza, J. W. Wilson, G. Amato, S. Beaudoin, M. Gros, G. McNaughton-Smith (Icagen Inc., Eli Lilly and Company), WO-A 98/04521, **1998**.
- [16] A. Naie, A. O. Grant, *Cardiovasc. Drugs Ther.* **1997**, 11, 149.
- [17] C. S. Lin, R. C. Boltz, J. T. Blake, M. Nguyen, A. Talento, P. A. Fischer, M. S. Springer, N. H. Sigal, R. S. Slaughter, M. L. Garcia, *J. Exp. Med.* **1993**, 177, 637–645.
- [18] M. F. Gross, N. A. Castle (Icagen Inc.), WO-A 99/37607, **1999**.
- [19] V. J. Gillet, A. P. Johnson in *Designing Bioactive Molecules – Three-dimensional Techniques and Applications* (Hrsg.: Y. C. Martin, P. Willett), ACS, Washington, **1998**, S. 149–174.
- [20] Molscript v2.1.2; P. J. Kraulis, *J. Appl. Crystallogr.* **1991**, 24, 946.

Ein Li₁₀-Käfig mit dem Dianion [C₆H₁₁P≡C(Ph)≡N]²⁻ – Umpolung bei der Oligomerisierung eines Nitrils**

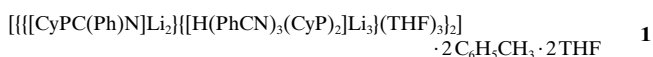
Neil Feeder, Yvonne G. Lawson, Paul R. Raithby, Jeremy M. Rawson, Alexander Steiner, Jody A. Wood, Anthony D. Woods und Dominic S. Wright*

Untersuchungen an oligomeren Imido-Alkalimetallkomplexen $[(R')RC=NLi]_n$, die durch Reaktionen von Organoalkalimetallreagentien R'M (M = Li–Cs) mit organischen Nitrilen RC≡N im Verhältnis 1:1 leicht zugänglich sind, waren von grundlegender Bedeutung für die Entwicklung von Strukturmodellen zur Beschreibung einer Fülle verwandter Alkalimetallkomplexe.^[1] Im Unterschied zu den eingehend untersuchten Reaktionen von Organoalkalimetallreagentien mit Nitrilen^[1,2] ist über die analoge Addition von Alkalimetallphosphiden RR'PM an Nitrile nur wenig bekannt.^[3] Während Alkalimetallkomplexe, die Monoanionen vom Typ $[R^1P≡C(R^2)≡NR^3]^-$ enthalten, bereits synthetisiert und strukturell charakterisiert wurden, gibt es unseres Wissens über Dianionen vom Typ $[R^1P≡C(R^2)≡N]^{2-}$ keine Berichte. Unser Interesse an diesen Dianionen rührt von deren möglicher Verwendung als Ausgangsverbindungen für die Synthese von Hauptgruppenelement-Heterocyclen her.

Wir untersuchten daher die Reaktion von CyPHLi (Cy = C₆H₁₁) mit PhCN, der sich die Deprotonierung des intermediär entstehenden Anions $[CyP≡C(Ph)≡NH]^{-[3b]}$ mit *n*BuLi anschloss (Schema 1; siehe Experimentelles). Das Produkt



dieser Reaktionsfolge ist der Käfigkomplex **1**, der nicht nur das gewünschte Dianion $[CyP≡C(Ph)≡N]^{2-}$ enthält, sondern



auch das Trianion $[H(PhCN)_3(CyP)_2]^{3-}$, in dem eine C–C-Bindung zwischen zwei PhCN-Molekülen geknüpft worden ist (Schema 2). Die dieser Verknüpfung zugrunde liegende Umpolung unterscheidet diese Reaktion von der gewöhnlichen Oligomerisierung von Nitrilen, bei der unter Kopf-

[*] Dr. D. S. Wright, N. Feeder, Dr. Y. G. Lawson, Dr. P. R. Raithby, Dr. J. M. Rawson, J. A. Wood, A. D. Woods
Department of Chemistry
University of Cambridge
Lensfield Road, Cambridge CB21EW (Großbritannien)
Fax: (+44) 1223-336362
E-mail: dsw1000@cus.cam.ac.uk

Dr. A. Steiner
Department of Chemistry
University of Liverpool
Crown Street, Liverpool, L69 7ZD (Großbritannien)

[**] Diese Arbeit wurde vom EPSRC (N.F., Y.G.L., J.A.W., A.D.W., A.S.) und von der Royal Society (P.R.R., D.S.W.) gefördert. Wir danken Dr. John E. Davies für die Aufnahme der Kristallstrukturdaten und Duncan Howe für die Aufnahme der ³¹P-NMR-Spektren.