

# Entwicklung einer neuen Klasse von Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase-B aus *Mycobacterium tuberculosis* durch Biologie-orientierte Synthese (BIOS)\*\*

Andrea Nören-Müller, Wolfram Wilk, Krishna Saxena, Harald Schwalbe, Markus Kaiser\* und Herbert Waldmann\*

Der Erreger der Lungentuberkulose, *Mycobacterium tuberculosis*, sekretiert die Proteintyrosinphosphatasen MptpA und MptpB, die selektiv Proteine der menschlichen Interferon- $\gamma$ -Signalkaskade dephosphorylieren und so die Wirtabwehr unterdrücken.<sup>[1]</sup> Eine Hemmung dieser Enzyme könnte deshalb das Wachstum von *Mycobacterium tuberculosis* in menschlichen Makrophagen unterbinden und somit ein möglicher Ansatz zur Entwicklung selektiver Antibiotika gegen dieses schwerwiegende Pathogen sein.<sup>[2]</sup> Da *Mycobacterium tuberculosis* zu den gefährlichsten Humanpathogenen gehört und in letzter Zeit zunehmend neue Antibiotika-resistente Stämme auftreten, besteht ein hoher Bedarf an neuartigen Chemotherapeutika.

Von entscheidender Bedeutung für eine De-novo-Entwicklung neuer Enzyminhibitoren ist die biologische Relevanz der getesteten Substanzklassen. Naturstoffe sind biologisch validierte Startpunkte für die Generierung von Substanzkollektionen, weil ihre Gerüststrukturen in der Evolu-

tion als validierte Proteinliganden selektiert wurden.<sup>[3,4]</sup> In diesem Zusammenhang haben wir kürzlich eine strukturelle Klassifizierung von Naturstoffen (SCONP)<sup>[5]</sup> für die Entwicklung von Hypothesen zur Bibliothekssynthese eingeführt. Zusätzlich haben wir das Konzept der Biologie-orientierten Synthese (BIOS) etabliert, in dem biologische Relevanz und Prävalidierung im Zentrum der Syntheseplanung und -ausführung stehen. So werden z.B. Gerüststrukturen von Naturstoffen als Template für Verbindungskollektionen eingesetzt.<sup>[6]</sup> BIOS setzt daher auf fokussierte Diversität um einen biologisch prävalidierten Startpunkt innerhalb des riesigen chemischen Strukturraumes und rastet diesen lokal um den Startpunkt herum ab.<sup>[7]</sup>

Die Kombination dieser beiden Konzepte hat unsere Aufmerksamkeit auf Indolalkaloid-Template als mögliche Substanzklassen für die Entwicklung von MptpB-Inhibitoren gelenkt.<sup>[6]</sup> Wir haben das BIOS-Konzept nun auf Macroline angewendet, eine Familie von mehr als 100 Indolalkaloiden mit einem tetracyclischen Cycloocta[b]indolgrundgerüst und vielfältigen biologischen Aktivitäten. Eine vergleichende Analyse der biologischen Aktivitäten von Substanzkollektionen, die auf einem tetracyclischen Cycloocta[b]indolmotiv basieren, wurde bisher noch nicht durchgeführt, was diese zu einem interessanten Testfall für das Potenzial von BIOS macht.

Als Zielstrukturen für die Bibliotheksgenerierung wurden  $\beta$ -Ketoesterderivate der Cycloocta[b]indole **1** gewählt, da diese über *trans*-konfigurierte Diester **2** in einer Eintopfreaktion durch regioselektive Epimerisierung und Dieckmann-Cyclisierung zugänglich sind.<sup>[8]</sup> Die Intermediate **2** sollten über eine asymmetrische Pictet-Spengler-Reaktion immobilisierter sekundärer Amine zugänglich sein, die wiederum durch reduktive Aminierung erhältlich sind (Schema 1). Dieser anspruchsvolle Syntheseplan umfasst somit zwei asymmetrische Transformationen während der Bibliotheks-synthese.<sup>[9]</sup>

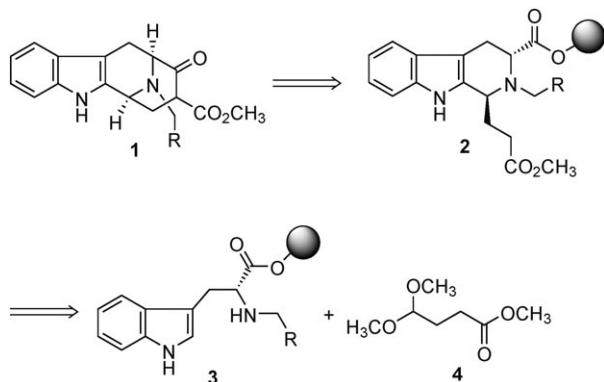
Da die enantiospezifische Pictet-Spengler-Cyclisierung unter sauren Bedingungen verläuft, wurde der basenlabile Hydroxymethylbenzoësäure(HMBA)-Anker zur Festphasensynthese ausgewählt, wodurch eine Abspaltung vom polymeren Träger und die anschließende Dieckmann-Cyclisierung in einer praktischen Eintopfreaktion möglich wurden. Die Synthese der Cycloocta[b]indole **1** ist in Schema 2 bei-spielhaft für Derivate auf Basis von (D)-Tryptophan dargestellt.

Das mit (D)- oder (L)-Tryptophan beladene HMBA-Harz **5** wurde entschützt und anschließend über zwei Stufen re-

[\*] Dr. M. Kaiser  
Chemical Genomics Centre der Max-Planck-Gesellschaft  
Otto-Hahn-Straße 15, 44227 Dortmund (Deutschland)  
Fax: (+49) 231-9742-6479  
E-Mail: markus.kaiser@cgc.mpg.de  
Dipl.-Chem. A. Nören-Müller, Dipl.-Chem. W. Wilk,  
Prof. Dr. H. Waldmann  
Abteilung für Chemische Biologie  
Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie  
Otto-Hahn-Straße 11, 44227 Dortmund (Deutschland)  
Fax: (+49) 231-133-2499  
E-Mail: herbert.waldmann@mpi-dortmund.mpg.de  
Homepage: <http://www.mpi-dortmund.mpg.de/forschungProjekte/Forschungsgruppen/waldmann/index.html>  
Dipl.-Chem. A. Nören-Müller, Dipl.-Chem. W. Wilk,  
Prof. Dr. H. Waldmann  
Fachbereich 3, Chemische Biologie  
Technische Universität Dortmund  
Otto-Hahn-Straße 6, 44227 Dortmund (Deutschland)  
Dr. K. Saxena, Prof. Dr. H. Schwalbe  
Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie  
Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Zentrum für Biomolekulare Magnetische Resonanz  
Max-von-Laue-Straße 7, 60438 Frankfurt am Main (Deutschland)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Max-Planck-Gesellschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie finanziell unterstützt. H.S. dankt sich für die Unterstützung durch das Land Hessen (BMRZ) und den DFG-geförderten Exzellenzcluster: Makromolekulare Komplexe.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200801566> zu finden.



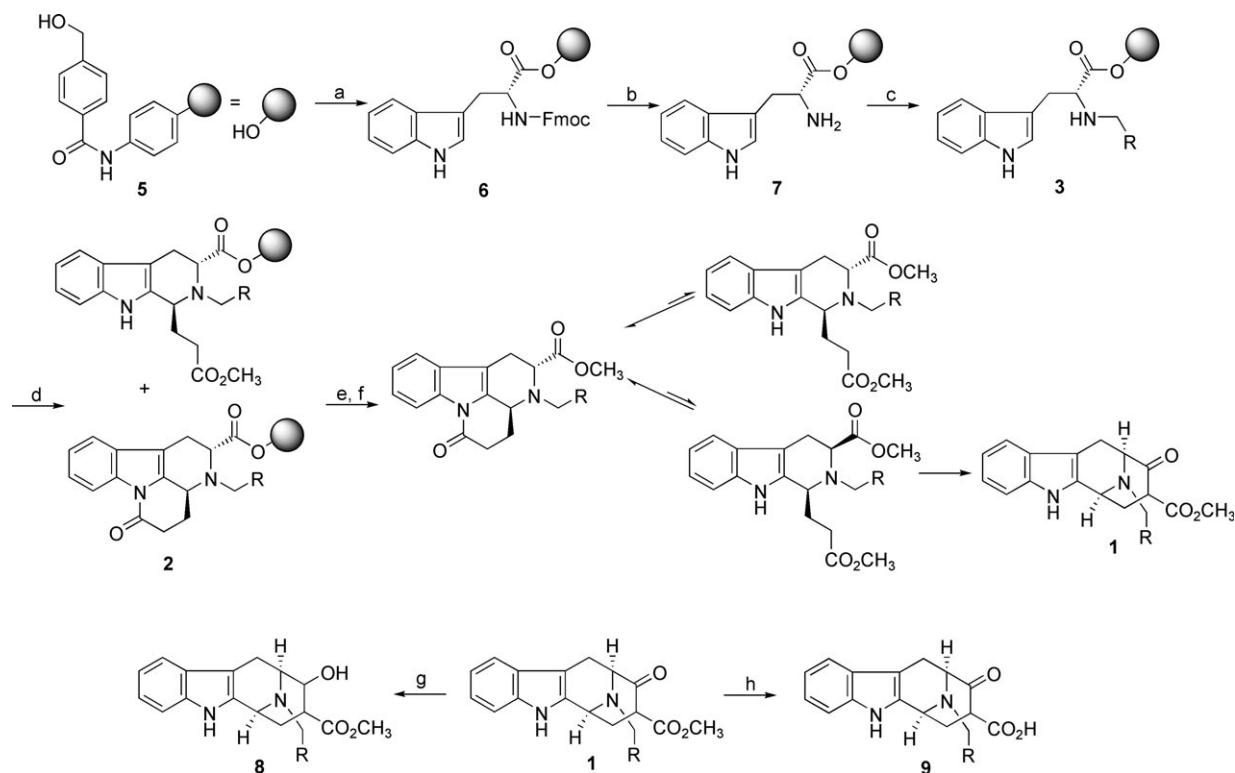
**Schema 1.** Retrosynthese der Cycloocta[b]indol-Zielstruktur.

duktiv zu den sekundären Aminen **3** aminiert. Die anschließende Pictet-Spengler-Reaktion wurde unter sauren Bedingungen mit Methyl-4,4-dimethoxybutyrat (**4**) durchgeführt, wodurch die gewünschten 1,3-trans-Isomere **2** als β-Carboline oder als die entsprechenden δ-Lactame entstanden. Abspaltung vom polymeren Träger, regioselektive Epimerisierung über ein Lactam-Intermediat und anschließende Dieckmann-Cyclisierung durch Natriummethylat führten schließlich zum gewünschten cis-β-Ketoester **1**. Die hierzu analoge Lösungssynthese wurde bereits von Yu et al. untersucht. Anhand von

Modelluntersuchungen an einem Benzyllderivat wurden eine Spiroindolenin-Zwischenstufe und eine intramolekulare Umlagerung als Ursache für die beobachtete Stereoselektivität vorgeschlagen.<sup>[8b]</sup> Daher verwendeten wir Verbindung **1a** (Tabelle 1) exemplarisch zur Überprüfung der absoluten Konfiguration unserer Endprodukte, sowohl durch Vergleich der spezifischen Rotation mit Literaturwerten ( $[\alpha]_D^{22} = -177^\circ$  ( $c = 1 \text{ g dL}^{-1}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); Lit. [8b]:  $[\alpha]_D^{22} = -177.4^\circ$  ( $c = 1 \text{ g dL}^{-1}$ ,  $\text{CHCl}_3$ )) als auch durch NMR-spektroskopische Untersuchungen.<sup>[8]</sup>

Die Sechs-Stufen-Sequenz ermöglichte die Synthese der gewünschten β-Ketoester **1** in 12–75 % Gesamtausbeute nach HPLC-Reinigung (ausgewählte Beispiele siehe Tabelle 1 und Hintergrundinformationen). Durch Kombination von (D)- und (L)-Tryptophan mit unterschiedlich substituierten aromatischen, heteroaromatischen und Allylaldehyden wurden mehr als 100 isomerereine tetracyclische Alkaloidanaloga in einer Reinheit > 90 % (HPLC) hergestellt. Darüber hinaus konnte die Bibliothek durch eine Reduktion in Lösung zu den β-Hydroxyestern **8** erweitert werden. Zusätzlich wurden einige Ester **1** in β-Ketosäuren **9** umgewandelt, um wasserlöslichere Derivate zu erhalten (ausgewählte Beispiele siehe Tabelle 1). Diese sind für Enzymassays und NMR-Experimente ausreichend stabil.

Die so synthetisierten Cycloocta[b]indole wurden als potentielle Inhibitoren in Enzymassays mit den Tyrosinphos-



**Schema 2.** Festphasensynthese der Cycloocta[b]indole. a) 2,6-Dichlorbenzoylchlorid (8 Äquiv.), Pyridin (12 Äquiv.), (L)- oder (D)-Fmoc-Tryptophan (4 Äquiv.); b) 20 % Piperidin in DMF, RT,  $2 \times 10 \text{ min}$ ; c) 1. RCHO (5 Äquiv.),  $\text{HC}(\text{OMe})_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1), RT, 12 h; 2.  $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$  (5 Äquiv.), 20 % HOAc in THF,  $0^\circ\text{C}$ , über Nacht; d) 1. 15 % TFA in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT,  $2 \times 5 \text{ min}$ ; 2. Methyl-4,4-dimethoxybutanoat (**4**, 10 Äquiv.), 15 % TFA in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 3 d; e) 1. 15 %  $\text{NEt}_3$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT,  $2 \times 5 \text{ min}$ ; 2. 1 m  $\text{NaOMe}$  in MeOH/Dioxan (1:1),  $50^\circ\text{C}$ , über Nacht; f)  $\text{NaOMe}$  (35 Äquiv.), MeOH/Toluol (1:9), Rückfluss, 3 d; 12–75%; g)  $\text{NaBH}_4$  (2 Äquiv.) in EtOH,  $-60^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , über Nacht, 71–92%; h) 15 % TFA in  $\text{H}_2\text{O}/\text{Acetonitril}$  (1:1), RT, über Nacht, 75–81%. Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl, TFA = Trifluoressigsäure.

**Tabelle 1:** Ergebnisse der Synthesen ausgewählter Cycloocta[b]indole.

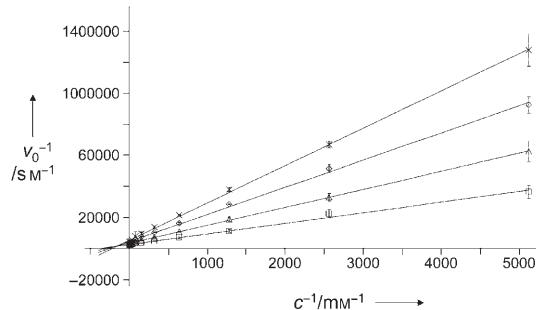
Nr.		Verbindung	Ausb. <sup>[a]</sup> [%]
1	1a		56
2	1b		61
3	1c		54
4	1d		55
5	1e		55
6	8a		23
7	9a		34
8	9b		37

[a] Ausbeuten für ausgewählte Cycloocta[b]indole nach Festphasensynthese und anschließenden Lösungsreaktionen. Anmerkung: Die Formelnummern weichen von den entsprechenden Formelnummern in den Hintergrundinformationen ab.

phatasen MptpA, MptpB, VE-PTP, PTP1B und TC-PTPN2 sowie der dual-spezifischen Phosphatase Cdc25A geprüft (Tabelle 2 und die Tabelle in den Hintergrundinformationen). Verbindungen mit einem  $IC_{50}$ -Wert  $< 10 \mu\text{M}$  wurden als Treffer eingestuft. Das Screening lieferte mehrere potente Inhibitoren der Tyrosinphosphatase MptpB mit  $IC_{50}$ -Werten im unteren mikromolaren Bereich (Tabelle 2). **1i** und **1k** hemmten MptpB selektiv mit  $IC_{50}$ -Werten von  $(7.04 \pm 0.99)$  und  $(9.64 \pm 0.93) \mu\text{M}$ , ohne eine Hemmung anderer Phosphatasen bis zu einer Konzentration von  $100 \mu\text{M}$  (Nr. 4 und 6,

Tabelle 2) zu zeigen. **1j** war annähernd gleich selektiv und hemmte MptpB mit einem  $IC_{50}$ -Wert von  $(8.26 \pm 4.57) \mu\text{M}$  (Nr. 5, Tabelle 2). Der potenteste MptpB-Inhibitor in der Bibliothek war das Macrolinderivat **1f** mit  $IC_{50} = (4.71 \pm 1.14) \mu\text{M}$  und einer mindestens 15-fachen Selektivität gegen PTP1B und VE-PTP und keinerlei Hemmung von MptpA, TC-PTPN2 und Cdc25A bis zu einer Konzentration von  $100 \mu\text{M}$  (Nr. 1, Tabelle 2). Erstaunlicherweise enthielt die Verbindungskollektion mit **1m** und **1h** auch noch zwei weitere PTP1B-Inhibitoren mit  $IC_{50}$ -Werten von  $(8.90 \pm 0.80)$  bzw.  $(11.9 \pm 1.9) \mu\text{M}$  (Nr. 8 bzw. Nr. 3, Tabelle 2). Diese repräsentieren zwei neue Beispiele der pharmazeutisch relevanten nicht-sauren PTP1B-Inhibitoren.<sup>[10]</sup> Eine Korrelation der Aktivität aller Macrolinderivate mit ihrer Struktur zeigte, dass die *S*-Konfiguration an den Positionen C-6 und C-10 essenziell für die Hemmung ist, da sämtliche *R*-Enantiomere vollständig inaktiv waren. Das gleiche gilt für die  $\beta$ -Ketosterfunktion, da Reduktion der  $\beta$ -Ketogruppe die biochemische Aktivität der MptpB-Hemmung vollständig aufhob. Der Einfluss der *N*-Benzylreste auf die MptpB-Hemmung ist schwieriger zu beschreiben. Es scheint, dass eine aromatische Gruppe, die ein Sauerstoffatom innerhalb des aromatischen Systems enthält, oder ein Phenolsubstituent bevorzugt sind (Nr. 1–4, 6, Tabelle 2). Alternativ zeigen auch Benzylreste mit einer *meta,para*-Disubstitution elektronenziehender Gruppen starke Hemmung (Nr. 5 und 7, Tabelle 2).

Um einen tieferen Einblick in den MptpB-Hemmmodus zu erhalten, wurde **1i** anschließend einer Lineweaver-Burk-Analyse unterzogen. Die kinetischen Daten lassen den Schluss zu, dass eine Mischung aus kompetitiver und nicht-kompetitiver Hemmung vorliegt (Abbildung 1). Basierend

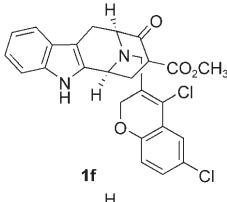
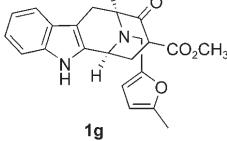
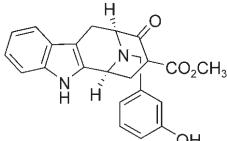
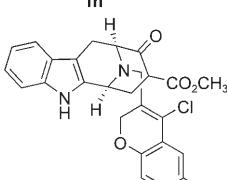
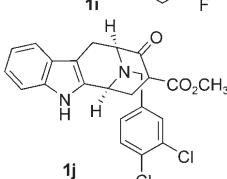
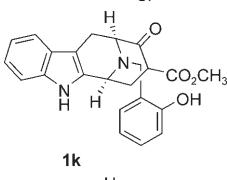
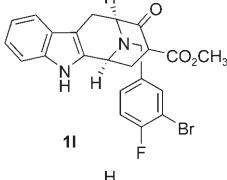
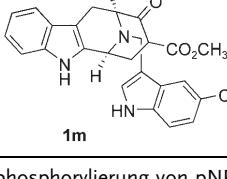


**Abbildung 1.** Lineweaver-Burk-Plot von **1i** bei vier Konzentrationen: □ kein Inhibitor, △  $16.2 \mu\text{M}$ , ◇  $32.4 \mu\text{M}$ , ×  $64.8 \mu\text{M}$ .

auf diesem Hemmmodus wurde ein  $K_I$ -Wert von  $(1.34 \pm 0.32) \mu\text{M}$  für **1i** berechnet und so die starke Hemmwirkung dieser Substanzklasse belegt.

Der MptpB-Bindungsmodus der Macrolinderivate wurde NMR-spektroskopisch charakterisiert. Hierzu wurden Sättigungs-Transfer-Differenz(STD)-NMR-Experimente mit den besser wasserlöslichen  $\beta$ -Ketosäuren durchgeführt.<sup>[11]</sup> So wurde z. B. die Wechselwirkung von **9b**, das MptpB mit einem  $IC_{50}$ -Wert von  $(6.91 \pm 2.39) \mu\text{M}$  hemmt, mit MptpB untersucht (Abbildung 2 a). Da ein STD-Verbindungsscreening häufig sehr viele Treffer identifiziert, wurden anschließend  $^{15}\text{N}$ -TROSY-NMR-Experimente durchgeführt, die eine Identifizierung von Ligandenbindung durch Änderung der chemi-

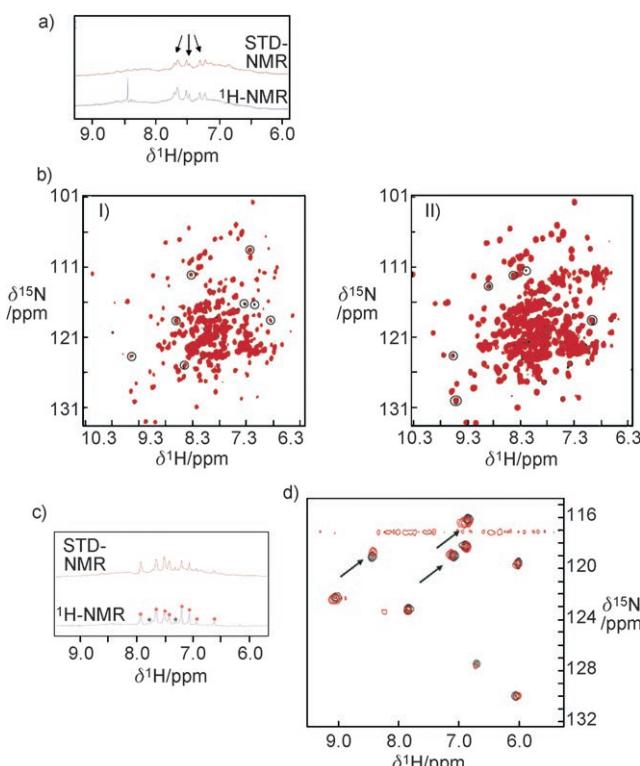
**Tabelle 2:** Durch biochemisches Screening identifizierte MptpB-Inhibitoren.<sup>[a]</sup>

Nr.	Verbindung	MptpA	MptpB	PTP1B	IC <sub>50</sub> [μM]	TC-PTPN2	VE-PTP	Cdc25A
1		n.a.	4.71 ± 1.14	84.2 ± 21.0	n.a.	n.a.	73.2 ± 6.0	n.a.
2		n.a.	5.95 ± 1.43	34.2 ± 3.1	n.a.	n.a.	68.3 ± 4.6	n.a.
3		n.a.	6.10 ± 1.17	11.9 ± 1.9	9.88 ± 2.14	31.8 ± 2.4	85.4 ± 3.1	n.a.
4		n.a.	7.04 ± 0.99	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
5		n.a.	8.26 ± 4.57	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	97.2 ± 7.1
6		n.a.	9.64 ± 0.93	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
7		n.a.	10.7 ± 7.2	63.2 ± 28.3	n.a.	32.0 ± 4.2	n.a.	n.a.
8		n.a.	11.6 ± 7.4	8.90 ± 0.80	11.3 ± 2.3	30.2 ± 4.6	n.a.	n.a.

[a] Die Dephosphorylierung von pNPP wurde über die Änderung der Absorption bei 405 nm bestimmt. Die Konzentration (μM) der Inhibitoren ist angegeben, bei der eine Reduktion einer Enzymaktivität von 50% (IC<sub>50</sub>) auftrat. Die Werte wurden aus mindestens drei unabhängigen Messungen bestimmt; n.a.: nicht aktiv (keine Hemmung in der Gegenwart von Inhibitor der Konzentration 100 μM).

schen Verschiebungen (chemical-shift perturbations, CSP) an einem <sup>15</sup>N-markierten Proteinerückgrat ermöglichen. In diesen Experimenten konnten einige kleine CSPs gefunden werden, die für eine Bindung von **9b** an MptpB sprechen (Abbildung 2b).

Um die Bindungsstelle des Inhibitors zu identifizieren, wurde das Substratanalogon Fmoc-Phosphonomethylphenylalanin (Fmoc-Pmp-OH) eingesetzt. Ein Vergleich der CSPs im hochauflösten <sup>1</sup>H/<sup>15</sup>N-HSQC-Spektrum der Phosphatase (Abbildung 2b), die einerseits durch Zugabe



**Abbildung 2.** a) STD- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **9b** in Gegenwart von MptpB; Pfeile bezeichnen charakteristische Signale. 0.2 mM MptpB (blau) + 1 mM **9b** (rot), 50 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 150 mM NaCl, 10 mM DTT, 2 mM EDTA, 10% DMSO, pH 6.0. b) <sup>15</sup>N-TROSY-Spektren von MptpB und Einfluss von I) **9b** und II) Fmoc-Pmp-OH auf MptpB; die Kreise markieren verschobene Signale. 0.2 mM MptpB (schwarz) + I) 1 mM **9b** (rot) und II) 1 mM Fmoc-Pmp-OH (rot), 50 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 150 mM NaCl, 10 mM DTT, 2 mM EDTA, 10% DMSO, pH 6.0. c) STD- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektren des Konkurrenzexperiments zwischen Fmoc-Pmp-OH (rote Sterne) und **9b** (schwarze Sterne) in Gegenwart von MptpB. 0.2 mM MptpB, 1 mM **9b**, 1 mM Fmoc-Pmp-OH, 50 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 150 mM NaCl, 10 mM DTT, 2 mM EDTA, 10% DMSO, pH 6.0. d) <sup>15</sup>N-TROSY-Spektrum von <sup>15</sup>N-Phe-markiertem MptpB und Einfluss von **9b**; schwarze Pfeile heben verschobene Phenylalaninsignale hervor. 0.2 mM <sup>15</sup>N-Phe-markiertes MptpB (schwarz) + 1 mM **9b** (rot), 50 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 150 mM NaCl, 10 mM DTT, 2 mM EDTA, 10% DMSO, pH 6.0. DTT = 1,4-Dithiothreitol, EDTA = Ethyldiamintetraacetat, Fmoc-Pmp-OH = Fmoc-Phosphonomethyl-phenylalanin.

von Fmoc-Pmp-OH und andererseits durch **9b**-Zugabe sichtbar werden, macht deutlich, dass beide gleichzeitig an unterschiedlichen Stellen von MptpB binden. Ein zusätzliches Kompetitionsexperiment zwischen Fmoc-Pmp-OH und **9b** (Abbildung 2c) bestätigt diesen unerwarteten Befund. Um einen tieferen Einblick in den Bindungsmodus zu erhalten, wurde die Interaktion von **9b** mit den Phenylalaninen (161, 222) im katalytischen Zentrum der Phosphatase untersucht. Hierzu wurde MptpB selektiv mit <sup>15</sup>N-markierten Phenylalaninen exprimiert. Die Zugabe von **9b** zu diesem selektiv markierten MptpB bewirkte nur kleine CSPs, was darauf schließen lässt, das offensichtlich weder eine Reorientierung des Proteinrückgrates, wie sie normalerweise bei einer Bindung an das aktive Zentrum des Enzyms auftritt, noch eine signifikante Änderung der Proteindynamik vorliegen (Ab-

bildung 2d). Dieser Befund verdeutlicht erneut den ungewöhnlichen Bindungsmodus dieser Substanzklasse.

Zusammenfassend haben wir eine stereoselektive Festphasensynthese von Macrolinderivaten entwickelt, die 120 Naturstoffanaloga lieferte. Enzymatische Hemmstudien und NMR-spektroskopische Untersuchungen belegen, dass diese Macroline zu einer neuen Klasse potenter und selektiver MptpB-Inhibitoren gehören, die nicht substratkompaktiv binden. Das Cycloocta[b]indolsystem könnte daher ein vielversprechendes neues Templat zur Entwicklung von Antibiotika gegen *Mycobacterium tuberculosis* sein.

Eingegangen am 4. April 2008  
Online veröffentlicht am 4. Juli 2008

**Stichwörter:** Biologie-orientierte Synthese · Chemische Biologie · Enzyminhibitoren · Naturstoffe · Phosphatasen

- [1] a) D. Butler, *Nature* **2000**, *406*, 670–672; b) R. Singh, V. Rao, H. Shakila, R. Gupta, A. Khera, N. Dhar, A. Singh, A. Koul, Y. Singh, M. Naseema, P. R. Narayanan, C. N. Paramasivan, V. D. Ramanthan, A. K. Tyagi, *Mol. Microbiol.* **2003**, *50*, 751–762; c) L. Bialy, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3880–3906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3814–3839.
- [2] a) M. B. Soellner, K. A. Rawls, C. Grundner, T. Alber, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9613–9615; b) C. Grundner, D. Perrin, R. H. van Huijsdijnen, D. Swinnen, J. Gonzales, C. L. Gee, T. N. Wells, T. Alber, *Structure* **2007**, *15*, 499–509; c) A. Koul, T. Herget, B. Klebl, A. Ullrich, *Nat. Rev. Microbiol.* **2004**, *2*, 189–202.
- [3] M. A. Koch, L.-O. Wittenberg, S. Basu, D. A. Jeyaraj, E. Gourzoulidou, K. Reinecke, A. Odermatt, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 16721–16726.
- [4] M. A. Koch, H. Waldmann, *Drug Discovery Today* **2005**, *10*, 471–483.
- [5] M. A. Koch, A. Schuffenhauer, M. Scheck, S. Wetzel, M. Casals, A. Odermatt, P. Ertl, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 17272–17277.
- [6] a) A. Nören-Müller, I. Reis-Corrêa, Jr., H. Prinz, C. Rosenbaum, K. Saxena, H. J. Schwalbe, D. Vestweber, G. Cagna, S. Schunk, O. Schwarz, H. Schiewe, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 10606–10611; b) I. Reis-Corrêa, Jr., A. Nören-Müller, H.-D. Ambrosi, S. Jakupovic, K. Saxena, H. Schwalbe, M. Kaiser, H. Waldmann, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1109–1126.
- [7] Beispiele zu SCONP und BIOS zur Substanzbibliothekssynthese: a) O. Barun, S. Sommer, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3258–3261; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3195–3199; b) D. Brohm, N. Philippe, S. Metzger, A. Bhargava, O. Müller, F. Lieb, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13171–13178; c) M. A. Sanz, T. Voigt, H. Waldmann, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1511–1515; d) S. Sommer, H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2005**, 5684–5686; e) A. B. García, T. Leßmann, J. D. Umarey, V. Mamane, S. Sommer, H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2006**, 3868–3870; f) B. Meseguer, D. Alonso-Díaz, N. Griebenow, T. Herget, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3083–3087; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2902–2906; g) D. Brohm, S. Metzger, A. Bhargava, O. Müller, F. Lieb, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 319–323; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 307–311; h) T. Leßmann, M. G. Leuenberger, S. Menninger, M. Lopez-Canet, O. Müller, S. Hümmer, J. Bormann, K. Korn, E. Fava, M. Zerial, T. U. Mayer, H. Waldmann, *Chem. Biol.* **2007**, *14*, 443–451; Übersicht: i) M. Kaiser, S. Wetzel, K. Kumar, H. Waldmann, *Cell. Mol. Life Sci.* **2008**, *65*, 1186–1201.

- [8] a) S. Zhao, X. Liao, T. Wang, J. Flippen-Anderson, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6279–6295; b) P. Yu, T. Wang, J. Li, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3173–3191; c) J. Li, T. Wang, P. Yu, A. Peterson, R. Weber, D. Soerens, D. Grubisha, D. Bennett, J. M. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6998–7010; d) E. D. Cox, L. D. Hamaker, J. Li, P. Yu, K. M. Czerwinski, L. Deng, D. W. Bennett, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 44–61; e) E. D. Cox, J. M. Cook, W. H. Watson, M. Krawiec, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797–1842.
- [9] Übersicht über Pictet-Spengler-Reaktionen am polymeren Träger: a) T. E. Nielson, F. Diness, M. Meldal, *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **2003**, *6*, 801–814; Beispiele asymmetrischer Pictet-Spengler-Reaktionen am polymeren Träger: b) S. Hotha, J. C. Yarrow, J. G. Yang, S. Garrett, K. V. Renduchintala, T. U. Mayer, T. M. Kapoor, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2481–2484; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2379–2382; c) A. G. Myers, B. A. Lanman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12969–12971; d) N. Srinivasan, A. Ganeshan, *Chem. Commun.* **2003**, 916–917; eine Übersicht über asymmetrische Transformationen am polymeren Träger: e) T. Leßmann, H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2006**, 3380–3389.
- [10] a) Z.-Y. Zhang, S.-Y. Lee, *Expert Opin. Invest. Drugs* **2003**, *12*, 223–233; b) S. Zhang, Z.-Y. Zhang, *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 373–381.
- [11] M. Mayer, B. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6108–6117.