

Metallkomplexe als Proteinkinase-Hemmstoffe**

Conrad Kunick* und Ingo Ott*

Angiogenese · Bioorganometallchemie · Iridium ·
Proteinkinase-Hemmstoffe

Metallkomplexe spielen in der medizinischen Chemie und bei der Entwicklung biologischer Wirkstoffe eine eher untergeordnete Rolle. Ausnahmen bilden einige therapeutisch sehr erfolgreiche Übergangsmetall-Koordinationsverbindungen, wie Goldkomplexe zur Behandlung der rheumathoiden Arthritis oder Platin-haltige Tumortheraeutika.^[1] Die generelle Vernachlässigung von Metallkomplexen in der Wirkstoffforschung dürfte vorwiegend von der historisch gewachsenen Verallgemeinerung herrühren, diese seien für therapeutische Zwecke zu instabil oder zu toxisch.

Dass mit inerten Metallkomplexen die strukturbasierte Entwicklung neuartiger Wirkstoffe mit pharmakologisch relevanten Eigenschaften möglich ist, demonstrierte die Gruppe von Meggers durch die Synthese oktaedrischer Ruthenium(II)-Komplexe mit zweizähligen Pyridocarbazolliganden (Abbildung 1), die als potente Hemmstoffe für Proteinkinasen wirken.^[2–4] Diese Enzymklasse repräsentiert bei der Su-

che nach neuen Antitumorwirkstoffen die derzeit wichtigste Gruppe biologischer Zielstrukturen. Von den etwa 80 niedermolekularen Proteinkinase-Inhibitoren, die es bisher aus den Laboratorien der pharmazeutischen Industrie bis in die klinische Prüfung geschafft haben, wurden 11 bereits von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. Die meisten dieser Wirkstoffe verdrängen Adenosintriphosphat (ATP) aus der entsprechenden Bindetasche im Enzym.^[5] Da einerseits alle der mehr als 500 humanen Proteinkinasen ATP als Cosubstrat benötigen und andererseits die ATP-Bindetaschen der Kinasen einander strukturell ähneln, tritt naturgemäß das Problem der Selektivität bei der Wirkstoffentwicklung auf. Werden nämlich außer den für das unkontrollierte Wachstum der Tumorzelle verantwortlichen Proteinkinasen auch noch weitere Proteinkinasen gehemmt, sind unerwünschte Nebenwirkungen unvermeidbar. Der Naturstoff Staurosporin (Schema 1) ist der Prototyp der Kinaseinhibitoren vom Indolocarbazol-Typ. Als äußerst unselektiver Hemmstoff kann Staurosporin selbst allerdings wegen zu hoher Toxizität nicht klinisch angewendet werden. Der he-

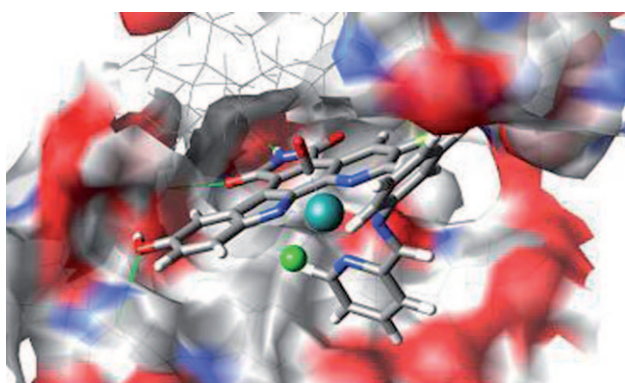
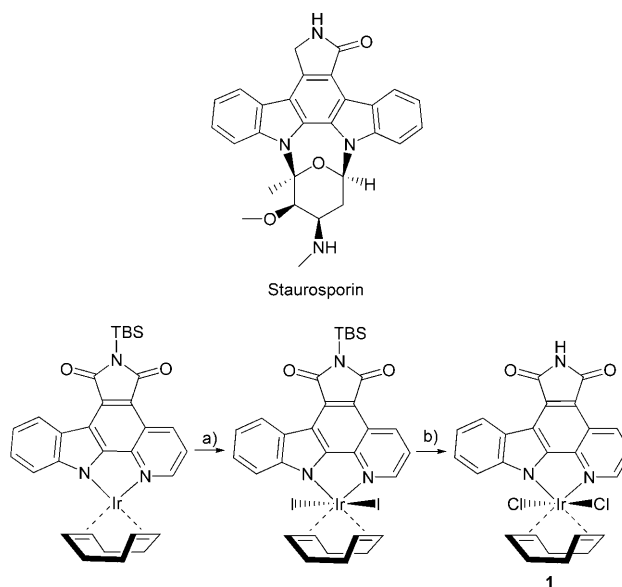


Abbildung 1. Rutheniumkomplex Δ -FL172 in der Proteinkinase PAK1.^[4] Wasserstoffbrücken sind grün dargestellt. Farbcode der durch Kugeln abgebildeten Ionen/Atome: Ru türkis, Cl grün. Abbildung erstellt mit UCSF Chimera^[7] (RCSB-PDB-Code: 3FXZ).

[*] Prof. Dr. C. Kunick, Prof. Dr. I. Ott
Institut für Pharmazeutische Chemie
Technische Universität Braunschweig
Beethovenstraße 55, 38106 Braunschweig (Deutschland)
Fax: (+49) 531-391-2799
E-Mail: c.kunick@tu-bs.de
ingo.ott@tu-bs.de
Homepage: <http://www.pharmchem.tu-bs.de/>

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Forschergruppe FOR630 „Biologische Funktion von Organometallverbindungen“) gefördert.



Schema 1. Oben: Staurosporin ist ein unselektiver Proteinkinase-Inhibitor. Die daraus abgeleiteten Metall-Pyridocarbazol-Komplexe mit maßgeschneiderten Liganden sind selektiv. Unten: wichtigste Synthesestufen zur Herstellung von **1**; a) oxidative Addition, b) Ligandenaustausch und Entfernung der TBS-Schutzgruppe; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

terocyclische Staurosporin-Grundkörper eignet sich aber vorzüglich dazu, durch gezieltes Anbringen funktioneller Gruppen, die optimal mit den verschiedenen ATP-Bindetaschen wechselwirken, selektivere Proteinkinase-Inhibitoren zu erzeugen.^[6] Meggers et al. nutzen zu diesem Zweck Komplexe von Übergangsmetallen mit zweizähligen, heterocyclischen Liganden, die sich von Indolocarbazolen ableiten.

Abbildung 1 zeigt schematisch die Wechselwirkung eines derartigen Ruthenium(II)-Pyridocarbazol-Komplexes mit der Kinase PAK1.^[4] Während die Lactamstruktur des Pyridocarbazolliganden die charakteristischen Wasserstoffbrücken zwischen Kinase und Inhibitor bildet, ermöglicht das Metallzentrum mit seinen weiteren Liganden eine optimierte Ausfüllung der ATP-Bindetasche. Dadurch kann der Inhibitor selektiv mit Bereichen wechselwirken, die sich bei den einzelnen Kinasen unterscheiden. Dem Metallzentrum kommt dabei eine rein strukturelle Rolle zur optimalen Ausrichtung der Liganden zu. Besondere Bedeutung hat die stereochemische Anordnung der einzelnen Liganden, die nach Möglichkeit gezielt eingestellt werden muss.

Meggers et al. haben nun die Synthese einer Serie oktaedrischer Iridium(III)-Koordinationsverbindungen über eine oxidative Addition als Schlüsselschritt beschrieben (Schema 1).^[8] Koordinative Bindungen unter Beteiligung von Iridium(III) gelten als besonders inert und sollten somit stabile Strukturelemente für die Entwicklung potenter Enzymhemmstoffe darstellen. Zudem sind entsprechende Verbindungen über stereospezifische oxidative Additionsreaktionen ausgehend von quadratisch-planaren Iridium(I)-Komplexen herstellbar, was eine ausgezeichnete Kontrolle der Konfiguration der Zielprodukte ermöglicht.

In einem breiten Screening an 229 Proteinkinasen erwies sich der Iridiumkomplex **1** als potenter und selektiver Inhibitor der Proteinkinase Flt4. Dieses Enzym ist an der Bildung von Blut- und Lymphgefäßen (Angiogenese) beteiligt und wird bei vielen Krebserkrankungen überexprimiert. Zu hohe Flt4-Aktivität wird mit der Bildung von Lymphknotenmetastasen und schlechter Krankheitsprognose assoziiert.^[9] Derzeit wird intensiv erforscht, ob die Hemmung von Flt4 die Metastasierung unterdrücken kann und welche Rolle dabei andere an der Gefäßbildung beteiligte Proteinkinasen spielen.^[10] Zur vergleichenden selektiven Inhibition von Flt4 neben anderen Proteinkinasen wurden bisher monoklonale Antikörper verwendet. Selektive niedermolekulare Flt4-Inhibitoren wie **1** könnten diese Forschungsarbeiten wesentlich erleichtern und wertvolle Zusatzinformationen liefern. Dabei ist natürlich Voraussetzung, dass die Verbindungen ihre Wirkung auch in biologischer Umgebung, also z.B. in Zellsystemen oder in Tiermodellen, entfalten. Aus diesem Grund wurde **1** in vivo in zwei etablierten Zebrafischembryo-Modellen untersucht. „Zebrafisch-Assays“ bieten eine rasche und effiziente Methode zur Identifizierung aktiver Leitstrukturen und zur Untersuchung ihres Einflusses auf Stoffwechselfunktionen.^[11] Im ersten hier verwendeten Modell wurden 24 Stunden alte Zebrafischembryos mit der Testsubstanz behandelt und anschließend nach einer gewissen Behandlungszeit mikroskopisch auf Gefäßfehrentwicklungen untersucht. Im zweiten Modell wurden initial humane Tu-

morzellen in die Embryos injiziert. Dies führt zu einer Ansiedelung der „Fremdtumorzellen“ in den sich entwickelnden Embryos und stimuliert die Bildung weiterer Gefäße, die den nun wachsenden Tumor versorgen sollen (Abbildung 2).^[12]

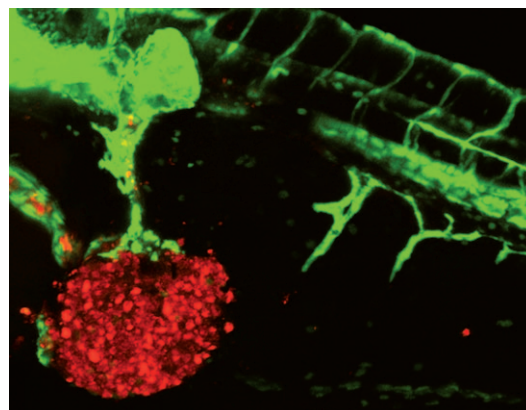


Abbildung 2. Tumorinduzierte Angiogenese im Zebrafischembryo; die transplantierten humanen Tumorzellen sind rot-, die Blutgefäße des Zebrafischembryos grünfluoreszierend; Abbildung erstellt von C. P. Bagowski.^[12]

Bei Behandlung mit antiangiogenen Substanzen kommt es zu einer Verminderung dieser durch Tumorzellen induzierten Angiogenese. **1** zeigte in beiden Assays die erwartete deutliche antiangiogene Aktivität, womit der prinzipielle Eignungsnachweis für diese Klasse von Bioorganometallverbindungen auch in vivo eindrucksvoll geglückt ist. Damit bieten die neuen Iridium(III)-Komplexe eine ideale Ausgangsbasis für die weitere Entwicklung potenter Angiogenese-Inhibitoren.

Ob künftig die traditionelle Skepsis gegenüber Metallkomplexen in der medizinischen Chemie überwunden werden kann und sich die von Meggers et al. entwickelte Methode zum strukturbasierten Design inerter Metallkomplexe in der industriellen Wirkstoffentwicklung etabliert, bleibt abzuwarten. In jedem Fall sollten die neu entdeckten, metallbasierten Kinaseinhibitoren als wertvolle Hilfsmittel zur Untersuchung der physiologischen und pathobiochemischen Rolle von bestimmten Proteinkinasen, z.B. von Flt4, zum Einsatz kommen.

Eingegangen am 7. April 2010

Online veröffentlicht am 29. Juni 2010

- [1] S. H. van Rijt, P. J. Sadler, *Drug Discovery Today* **2009**, *14*, 1089–1097.
- [2] E. Meggers, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 287–292.
- [3] J. E. Debreczeni, A. N. Bullock, Ge. E. Atilla, D. E. Williams, H. Bregman, S. Knapp, E. Meggers, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1610–1615; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 1580–1585.
- [4] J. Maksimoska, L. Feng, K. Harms, C. Yi, J. Kissil, R. Marmorstein, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15764–15765.
- [5] J. Zhang, P. L. Yang, N. S. Gray, *Nat. Rev. Cancer* **2009**, *9*, 28–39.
- [6] O. A. B. S. M. Gani, R. A. Engh, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 489–498.

- [7] E. F. Pettersen, T. D. Goddard, C. C. Huang, G. S. Couch, D. M. Greenblatt, E. C. Meng, T. E. Ferrin, *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1605–1612.
 - [8] A. Wilbuer, D. H. Vlecken, D. J. Schmitz, K. Kräling, K. Harms, C. P. Bagowski, E. Meggers, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3928–3932; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3839–3842.
 - [9] J.-L. Su, C.-J. Yen, P.-S. Chen, S.-E. Chuang, C.-C. Hong, I.-H. Kuo, H.-Y. Chen, M.-C. Hung, M.-L. Kuo, *Br. J. Cancer* **2007**, *96*, 541–545.
 - [10] N. Roberts, B. Kloos, M. Cassella, S. Podgrabinska, K. Persaud, Y. Wu, B. Pytowski, M. Skobe, *Cancer Res.* **2006**, *66*, 2650–2657.
 - [11] T. V. Bowman, L. I. Zon, *ACS Chem. Biol.* **2010**, *5*, 159–161.
 - [12] a) S. Nicoli, M. Presta, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2918–2923; b) I. J. Marques, F. U. Weiss, D. H. Vlecken, C. Nitsche, J. Bakkers, A. K. Lagendijk, L. I. Partecke, C. D. Heidecke, M. M. Lerch, C. P. Bagowski, *BMC Cancer* **2009**, *9*, 128.
-