

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 829 460 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:

18.03.1998 Patentblatt 1998/12

(51) Int. Cl.⁶: **C07B 61/00**

(21) Anmeldenummer: **97115796.1**

(22) Anmeldetag: **11.09.1997**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**

Benannte Erstreckungsstaaten:

AL LT LV RO SI

(30) Priorität: **13.09.1996 DE 19637516**

(71) Anmelder:

**BASF AKTIENGESELLSCHAFT
67056 Ludwigshafen (DE)**

(72) Erfinder:

- **Gehrer, Eugen, Dr.
67069 Ludwigshafen (DE)**
- **Friedrich, Thomas, Dr.
64283 Darmstadt (DE)**

(54) **Verfahren zur Herstellung von Molekülbibliotheken**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Molekülbibliotheken, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Mischung von Edukten in der Gasphase mit einem Heterogenkatalysator unter Bedingungen in Kontakt bringt, die eine chemische Reaktion der Edukte untereinander gestatten, sowie die Verwendung der Molekülbibliotheken.

EP 0 829 460 A1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Molekülbibliotheken und die Verwendung dieser Molekülbibliotheken.

Neue Testmethoden der Molekularbiologie (z.B. zelluläre oder nicht zelluläre Testsysteme wie Enzymassays oder Rezeptorassays) ermöglichen die Identifizierung von biologisch aktiven Wirkstoffen, die in geringen Mengen und in einem komplexen Produktgemisch vorliegen können. Durch die Automation der Testmethoden kann man Testsubstanzen in der Größenordnung von einigen Hunderttausend Verbindungen pro Jahr prüfen. Diese hohe Zahl von Testsubstanzen kann jedoch mit konventionellen organischen Synthesemethoden nicht mehr mit vertretbarem Aufwand hergestellt werden.

Mit Hilfe der kombinatorischen Chemie wurden in jüngster Zeit komplexe Produktmischungen, sogenannte Molekülbibliotheken, durch die Kombination von jeweils analog funktionalisierten Molekülbausteinen erzeugt, die dann für die Suche nach neuen Wirkstoffen oder Leitstrukturen für Wirkstoffe eingesetzt wurden. (Houghten, Biochemistry 1993, 32, 11035-41, Smith, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1994, Vol. 4, No. 24, 2821-24, Rebek, Angew. Chem. 1994, 106, 2159, Rebeck, Angew. Chem. 1994, 106, 2162, SCIENCE, 1994, Vol. 264, 1399, C&EN, 1994, 7, 20).

Die Vielfalt der in diesen Molekülbibliotheken enthaltenen Molekülen kommt, wie der Name bereits andeutet, durch kombinatorische Verknüpfung der Molekülbausteine über jeweils gleichartige funktionelle Gruppen zu Stande und ist so auf genau vorbestimmbare Molekültypen mit an sich bekannten Strukturelementen beschränkt.

Es bestand jedoch trotz dieser Möglichkeiten der kombinatorischen Chemie weiterhin ein Bedarf an Verfahren, die schnell und reproduzierbar eine Vielzahl von chemisch unterschiedlichen Verbindungen liefern. Da in der Regel eine bestimmte biologische Aktivität einer Verbindung nicht auf einen einzigen chemischen Strukturtyp beschränkt ist, bestand vor allem ein Bedarf an Verfahren, die eine möglichst große Zahl unterschiedlicher chemischer Strukturtypen liefern.

Die vorliegende Erfindung löst diese beschriebenen Aufgaben. Sie betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Molekülbibliotheken, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Mischung von Edukten in der Gasphase mit einem Heterogenkatalysator unter Bedingungen in Kontakt bringt, die eine chemische Reaktion der Edukte untereinander gestatten.

Unter Molekülbibliotheken sind dabei Gemische chemisch unterschiedlicher Substanzen zu verstehen. Molekülbibliotheken sind vorteilhaft solche Gemische, bei denen der molare Anteil der einzelnen Substanzen am Gesamtgemisch in etwa der gleichen Größenordnung liegt oder jedenfalls nicht mehr als zwei Zehnerpotenzen zwischen dem Anteil der am geringsten repräsentierten Verbindung und der am höchsten reprä-

sentierten Verbindung liegt.

Die Reaktionsbedingungen, bei denen Edukte und Heterogenkatalysator in Kontakt kommen, werden dabei so gewählt, daß eine Vielzahl von Neben- und Folgereaktionen ablaufen.

Dies geschieht beispielsweise durch Einstellen einer Reaktionstemperatur von mehr als 200, bevorzugt mehr als 300 und besonders bevorzugt mehr als 400°C. Ein sehr guter Temperaturbereich für das erfindungsgemäße Verfahren ist der Bereich von 450 - 550°C.

Als Heterogenkatalysatoren können verwendet werden:

- Oxide und Mischoxide, insbesondere Zeolithe, Schichtsilikate, Hydrotalcite, Alumosilikate, super-saure Zirkonoxide oder geträgerte Säuren.
- Metalle und geträgerte Metalle, insbesondere Edelmetalle der 8. Nebengruppe auf oxidischen Trägern.
- Sulfide, Carbide, Nitride und Phosphate.

Es können insbesondere literaturbekannte Heterogenkatalysatoren wie zum Beispiel Alkylierungs-, Acylierungs-, Alkoxylierungs-, Acetalysierungs-, Aromatisierungs-, Decarboxylierungs-, Entalkylierungs-, Cycloalkylierungs-, Cyclokondensations-, Eliminierungs-, Disproportionierungs-, Metathese-, Veretherungs-, Veresterungs-, Aminierungs-, Nitrierungs-, Oligomerisierungs-, Oxidations-, Hydrier-, Dehydrier-, Chlorierungs-, Hydratisierungs- und Kondensationskatalysatoren eingesetzt werden.

Die Reaktion wird bevorzugt in einem kontinuierlichen Rohrreaktor oder einem Pulsreaktor durchgeführt.

Edukte für das erfindungsgemäße Verfahren können aus einer großen Zahl von chemischen Stoffgruppen entnommen werden. Besonders geeignete Stoffgruppen sind Alkohole, Aldehyde, Ketone, Carbonsäuren, Amine, Olefine, Alkine, Aromaten, Nitrile, Ester, Carbonsäureanhydride, Carbonsäurechloride, Alkylhalogenide, Isocyanate, Carbonate, Epoxide, Ether, Alkane, Halogene, Halogenwasserstoffe, Oxide des Kohlenstoffs und des Stickstoffs.

Man kann als Edukte Mischungen innerhalb einer Stoffgruppe, beispielsweise verschiedene Amine, oder Mischungen aus zwei oder mehr unterschiedlichen Stoffgruppen, beispielsweise Amine und Aldehyde, verwenden. Bevorzugt verwendet für das erfindungsgemäße Verfahren werden Mischungen von Edukten aus zwei oder drei verschiedenen Stoffgruppen.

Edukte wie Ammoniak, Chlor, Brom, Fluor, HCl, HBr, HF, N₂O, NO, NO₂, CO, CO₂, Ethylen, Propen, Butene, Butadien, Acetylen etc. können auch mit dem Trägergasstrom zugeführt werden.

Die Edukte können ohne Lösungsmittel oder auch in einem Lösungsmittel gelöst zudosiert werden.

Der Druck im Reaktor kann in breiten Bereichen

variiert werden. Das Verfahren ist bei Drücken, die von 1 mbar bis in den überkritischen Bereich von 300 bar reichen, durchführbar.

Man kann zur schnelleren Abführung der Produkte ein, bevorzugt inertes, Trägergas wie z. B. N₂, Ar oder He verwenden.

Es kann aber auch gewünscht sein, daß man weitere chemische Umsetzungen wie Oxidationen oder Reduktionen ausführt. Für diese Fälle bietet es sich an ein "Trägergas" zu verwenden, daß neben seiner Eigenschaft als Transportmittel auch die gewünschte chemische Reaktion durchführt.

Um durch Oxidation zusätzliche funktionelle Gruppen in die Produkte einzuführen, kann Luft oder ein sauerstoffhaltiges Gas als Trägergas verwendet werden.

Um durch Reduktion funktionelle Gruppen oder aromatische Ringe zu hydrieren kann man ein wasserstoffhaltiges Trägergas einsetzen.

Die Reaktionsprodukte werden abgekühlt, kondensiert und ggf. nach Vorreinigung dem biologischen Test zugeführt. Der biologische Test kann sowohl direkt mit der Produktmischung, wie es nach der Reaktion erhalten wird, als auch mit einzelnen Fraktionen der Produktmischung oder den daraus isolierten Komponenten durchgeführt werden.

Eine Vor- oder Aufreinigung des erhaltenen Produktgemisches kann mit üblichen Verfahren, bevorzugt mit chromatographischen Methoden durchgeführt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die Molekülbibliotheken, die nach den oben beschriebenen Verfahren herstellbar sind und die Verwendung dieser Molekülbibliotheken zum Auffinden von Wirkstoffen oder Leitstrukturen für Wirkstoffe, insbesondere für Arzneimittel und Pflanzenschutzmittel.

Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Veranschaulichung der Erfindung

Beispiel 1

Herstellung des Heterogenkatalysators

220 g BETA-Zeolith der Firma Uetikon (Zeokat-Beta) mit der Zusammensetzung SiO₂ = 91 %, Al₂O₃ = 7.8 %, Na₂O = 0.5 %, K₂O = 0,7 % wurden mit 5 % Walocel und 230 g Wasser 45 Minuten lang in einem Knetter verdichtet. Anschließend wurde die Masse mit 70 bar Preßdruck zu 2 mm Strängen verformt. Diese wurden bei 110°C getrocknet und bei 500°C 16 Stunden lang calciniert. 195 g dieser Stränge wurden mit 3 Liter 20%iger NH₄Cl-Lösung bei 80°C 2 h lang ausgetauscht und anschließend mit 10 l Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen bei 110°C wurde 5 h lang bei 500°C calciniert.

Herstellung einer Molekülbibliothek durch Reaktion von Aldehyden, Ammoniak und Methanol

10 g dieser Stränge wurden in einen Rohrwendelreaktor eingefüllt und unter N₂ auf 450°C gebracht. Eine Mischung von 10 g Acetaldehyd, 10 g Benzaldehyd, 15 g 25%ige NH₃-Lösung und 25 g Methanol wurde mit einer Rate von 10 g/h über den Kontakt geleitet. Das Produkt wurde auskondensiert und im Rotationsverdampfer von Leichtsiedern befreit. Der Rückstand wurde in DMSO gelöst und mittels GC analysiert.

Es wurden 54 größere Peaks im Bereich der Ein- bis Dreikernaromaten gefunden. Die Probe wurde für das biologische Screening bereitgestellt.

Beispiel 2

Herstellung einer Molekülbibliothek durch Reaktion von Aldehyden, Ammoniak und Methanol

Der Versuch aus Beispiel 1 wurde mit einer Mischung von 10 g Acetaldehyd, 10 g Glutardialdehyd, 15 g 25%ige NH₃-Lösung und 25 g Methanol wiederholt. Die GC-Analyse ergab 82 größere Peaks im Retentionsbereich der Ein- bis Dreikernaromaten.

Beispiel 3

Herstellung einer Molekülbibliothek durch Reaktion von Glycerin, Anilin und Methanol

Bei diesem zum Beispiel 1 analogen Versuch wurde als Katalysator ein Alumosilikat der Firma BASF mit der Bezeichnung D11-50 eingesetzt. SiO₂/Al₂O₃ (85/15). Eine Mischung von 20 g Glycerin, 20 g Anilin und 60 g Methanol lieferte eine Produktmischung mit 37 größeren Peaks im Retentionsbereich der Ein- bis Dreikernaromaten.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Molekülbibliotheken, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Mischung von Edukten in der Gasphase mit einem Heterogenkatalysator unter Bedingungen in Kontakt bringt, die eine chemische Reaktion der Edukte untereinander gestatten.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Temperatur so hoch wählt, daß durch eine Reihe von Parallel- und Folgereaktionen ein breites Produktgemisch entsteht.
3. Verfahren gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Temperatur von mehr als 300°C verwendet.
4. Verfahren gemäß einem der vorstehenden Ansprüche

che, dadurch gekennzeichnet, daß man als Heterogenkatalysatoren Zeolithe oder Schichtsilikate verwendet.

5. Verfahren gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man eine als Heterogenkatalysatoren Oxide oder Mischoxide verwendet. 5
6. Verfahren gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man eine als Heterogenkatalysatoren Metalle oder geträgerte Metalle verwendet. 10
7. Verfahren gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man eine als Heterogenkatalysatoren Carbide, Nitride oder Silicide verwendet. 15
8. Verfahren gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man bei einem Druck von 0.001 bar bis 300 bar arbeitet. 20
9. Verfahren gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Trägergas verwendet. 25
10. Verfahren gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man als Trägergas N_2 , Luft, O_2 , H_2 , He, Ar, CO_2 oder NH_3 verwendet. 30
11. Verfahren gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man als Edukte Verbindungen aus den Stoffgruppen der Alkohole, Aldehyde, Ketone, Carbonsäuren, Amine, Olefine, Alkine, Aromaten, Nitrile, Ester, Carbonsäureanhydride, Carbonsäurechloride, Alkylhalogenide, Isocyanate, Carbonate, Epoxide, Ether oder Alkane sowie Mischungen von Verbindungen innerhalb oder zwischen diesen Stoffgruppen verwendet. 35
40
12. Verwendung der Molekülbibliotheken, die nach einem Verfahren gemäß einem der vorstehenden Ansprüche hergestellt wurde, zum Auffinden von biologischen Wirkstoffen. 45
13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Molekülbibliotheken zum Auffinden von Arzneimitteln oder Pflanzenschutzmitteln eingesetzt werden. 50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 97 11 5796

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
X	EP 0 131 887 A (NEPERA CHEMICAL) * Ansprüche; Beispiele *	1-5,8,11	C07B61/00
X	GB 906 528 A (DISTILLERS COMPANY) * das ganze Dokument *	1-3,5,6,8,11	
X	DE 565 798 C (DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHNEIDANSTALT) * das ganze Dokument *	1-3,5,8-11	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			C07B C07D
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen. Vollständig recherchierte Patentansprüche: Unvollständig recherchierte Patentansprüche: Nicht recherchierte Patentansprüche: Grund für die Beschränkung der Recherche: Siehe Ergänzungsblatt C			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	
DEN HAAG		18.Dezember 1997	
		Prüfer	
		Wright, M	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EPO FORM 1503 03 82 (P04C09)



Europäisches Patentamt

EP 97 11 5796 - C -

UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.

Vollständig recherchierte Patentansprüche:

Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 1-13

Nicht recherchierte Patentansprüche:

Grund für die Beschränkung der Recherche: Da der Umfang der Patentansprüche bezüglich der Reaktionsproduktsorte gänzlich unbeschränkt ist, wurde die Recherche in der Dokumentation durchgeführt, die den vermutlichen Produkten (aromatische Stickstoffheterocyclen) der Beispiele entspricht. (Richtlinien, B, K-III, 3.1 & 3.7).