

Medizinische Chemie

Ein generelles Thema der Medizinalchemie im vergangenen Jahr war (und bleibt) die frühzeitige Evaluierung von Leitstrukturen bezüglich ihrer Eignung, durch Optimierungsverfahren in potentielle Medikamente überführt werden zu können. Am Ende dieser Evaluierung steht die Einstufung einer Substanz in die Kategorien „drug-like“ bzw. „non-drug-like“. In diesem interdisziplinären Feld spielen die Medizinalchemiker nach wie vor eine Schlüsselrolle. So konnten bereits 1998 zwei Arbeitsgruppen durch die Verwendung von neuronalen Netzwerken zeigen, dass es möglich ist, „drug-like“-Moleküle mit hoher Trefferquote aus einer großen Substanzsammlung zu selektieren.^{1, 2)} Durch eine Weiterentwicklung dieser Methode gelang es 1999, Substanzen mit spezifischen Wirkungen auf das Zentralnervensystem aufzufinden.³⁾

Proteinkinase-Hemmer

Auf der Suche nach neuen Therapeutika sind in den letzten Jahren mehrere Tyrosin- und Serin-/Threoninkinasen identifiziert worden, welche als attraktive Zielmoleküle für viele verschiedene Indikationen geeignet erscheinen.^{4, 5)} Zurzeit befinden sich mehrere Verbindungen, welche die ATP-Bindungsstelle von Kinasen hemmen, in klinischen Untersuchungen.⁶⁾ Durch kontinuierliche Verbesserungen der Wechselwirkungen, die eine Leitstruktur mit der ATP-Bindungsstelle einer ausgewählten Kinase ausbildet, ist es den Medizinalchemikern in vielen Fällen gelungen, die Potenz und die Selektivität eines Templates drastisch zu verbessern.⁷⁾ Ein exzellentes Beispiel dafür stellt die neue Klasse selektiver und irreversibler Inhibitoren des EGF-Rezeptors und von erbB-2 dar, z.B. PD 183805 (1).^{8, 9)} Die hier verfolgte Strategie nutzt die Anwesenheit einer Cystein-Seitenkette in der ATP-Bindungsstelle der Kinase: PD 183805 enthält eine Michael-Akzeptor-Gruppe, die mit dieser Seitenkette ein Additionsprodukt bildet. Diese Seitenkette in der aktiven Stelle ist einzigartig für die EGFR-Familie und ermöglicht dadurch, gegenüber anderen Rezeptoren oder intrazellulären Kinasen hohe Selektivitäten (bis zu 10⁵-fach) zu erreichen. (1) wird demnächst in klinischen Studien (Phase I) zur Krebsbehandlung eingesetzt. Ebenfalls für klinische Studien an Krebspatienten vorgesehen ist ZD4190 (2), ein kompetitiver Hemmer der ATP-Bindungsstelle des VEGFR.¹⁰⁾ Weitere repräsentative Beispiele von Kinasehemmern, die sich bereits in klinischen Studien der Phase I befinden, sind SU6668 (Indikation Krebs; VEGFR- und PDGFR-Hemmer),¹¹⁾ PKI 166 (3) (Krebs; EGFR-Hemmer) und VX-745 (Entzündung; ein p38 MAP-Kinaseinhibitor).¹²⁾ Die Strukturen von SU6668 und VX-745 wurden noch nicht publiziert. Die biologische Evaluierung von 2,6,9-trisubstituierten Purin-Libraries hat 1999 zur Identifizierung potenter und hoch selektiver CDK-Inhibitoren geführt, z.B. Purvalanol A (4), Purvalanol B (5) oder Aminopurvalanol (6).^{13, 14)} Auch in der Optimierung von GW252 (7) sowie von CDK1/CDK2-Inhibitoren wie (8) wurden Parallelsynthesen eingesetzt.^{15, 16)}

Zusätzlich zu den „traditionellen“ Tyrosin- und Serin-/Threoninkinasen sind auch Histidinkinasen interessante biologische Zielmoleküle: Ihre Hemmung könnte eine interessante Möglichkeit zur Entwicklung neuer Antibiotika mit einem neuartigen Wirkungsmechanismus bieten.¹⁷⁻¹⁹⁾ Bereits bekannte Inhibitoren wie RWJ-49815 (9) zeigen antifungische Wirkung,^{17, 20, 21)} das Selektivitätsprofil gegenüber Histidinkinasen, die in der Signalübertragung pathogener Bakterien essentiell sind, muss dagegen noch verbessert werden.²⁰⁻²²⁾

Immunsuppressive Substanzen in der Transplantation

Anfang der achtziger Jahre wurde der Calcineurin-Inhibitor Cyclosporin A, der die Aktivierung von T-Lymphozyten selektiv inhibiert, zur Unterdrückung der Transplantat-Abstoßungsreaktion eingeführt. Dies hat viele Firmen angespornt, nach neuen Immunsuppressiva zu suchen. Als Resultat dieser Bemühungen kamen vor einigen Jahren der Calcineurin-Inhibitor FK506 und der IMPDH-Inhibitor MMF, der Morpholinoethylester der Mycophenolsäure, auf den Markt. Inzwischen hat die Suche nach metabolisch stabileren IMPDH-Inhibitoren zur Entdeckung des Bisarylharnstoffs VX497 (10) geführt (die exakte Struktur des Restes R ist nach unserem Wissen bisher nicht veröffentlicht worden). Diese Substanz wird zurzeit zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen und Hepatitis C klinisch geprüft. Ihr Wirkungsmechanismus könnte sie aber auch in der Transplantationsmedizin Anwendung finden lassen.²³⁾ Kürzlich ist auch das Pyrid-azin (11) als IMPDH-Inhibitor mit immunsuppressiver Wirkung beschrieben worden.²⁴⁾

Ein wichtiges Ereignis für Transplantationsmediziner war im Jahr 1999 die Zulassung von Rapamycin (12) durch die FDA.²⁵⁾ Rapamycin und dessen Derivat SDZ RAD (13) inhibieren die Zytokin-induzierte Proliferation von Lymphozyten und wirken synergistisch mit Cyclosporin A.²⁶⁾ SDZ RAD besitzt gegenüber Rapamycin eine höhere Zellpermeation;²⁷⁾ außerdem ist die Blut-Halbwertszeit von (13) in Ratten niedriger als die von (12).²⁸⁾

Kürzlich ist mit Sanglifehrin A (14) auch ein weiterer neuer immunsuppressiver Naturstoff beschrieben worden.²⁹⁾ (14) besitzt einen anderen Wirkungsmechanismus als Cyclosporin A, obwohl es wie dieses an Cyclophilin bindet – es inhibiert beispielsweise Calcineurin nicht. Die ungewöhnliche Struktur von Sanglifehrin A hat mehrere Arbeitskreise dazu bewegt, die Totalsynthese,³⁰⁾ eine Relay-Synthese,³¹⁾ sowie die Synthesen von Fragmenten und von Analoga zu untersuchen.^{32, 33)}

Kürzlich sind kleine Moleküle beschrieben worden, welche die Bindung von LFA-1, einem an der Oberfläche von T-Lymphozyten exprimierten Integrin, an seinen natürlichen Liganden ICAM-1 inhibieren. Bisher sind gegen LFA-1 nur Antikörper klinisch geprüft worden. Das Hydantoin BIRT 377 (15) blockiert die LFA-1-abhängige Aktivierung von T-Zellen sowohl in vitro als auch in vivo. Die Bindung dieses Moleküls an LFA-1 konnte nachgewiesen werden.³⁴⁾ Überraschenderweise ist auch Lovastatin (16) ein Inhibitor der LFA-1/ICAM-1 Interaktion – wenn auch nur ein schwacher.³⁵⁾ Inzwischen gibt es aber bereits potentere LFA-1 Antagonisten, die von (16) abgeleitet sind.³⁶⁾ Ebenso haben strukturelle Untersuchungen ergeben, dass Lovastatin an die I-Domäne der α -Kette von LFA-1 bindet.³⁵⁾

Auch das 2-Amino-1,3-propandiol-Derivat FTY 720 (17)³⁷⁾ besitzt ein hohes therapeutisches Potential in der Transplantationsmedizin. Diese äußerst effektive Substanz zeichnet sich durch einen völlig neuartigen Wirkungsmechanismus aus: (17) inhibiert nicht die Aktivierung und Proliferation von T- und B-Lymphozyten, sondern hemmt ihre Freisetzung aus den Lymphknoten in die Blutbahn. Diese Zellen verbleiben dann in den Lymphknoten und können daher nicht mehr an das transplantierte Organ gelangen.³⁸⁾

Adipositas und Diabetes

Der Launch des Pankreaslipase-Hemmers Xenical verstärkte die Diskussion um so genannte „Lifestyle Drugs“ und die präventive Therapie des Risikofaktors Fettleibigkeit.³⁹⁾ Viele Ansätze zur Auffindung besser wirksamer Therapien wurden bereits beschrieben.⁴⁰⁾ Jüngst sind neue attraktive biologische Zielmoleküle hinzugekommen, z.B. das Mahagony-Protein,⁴¹⁾ CART,⁴²⁾ FATP-4,⁴³⁾ oder MCH.⁴⁴⁾ Die Entdeckung von kausativen Obesitas-Genen beim Menschen könnte zu noch gezielteren Angriffspunkten führen.⁴⁵⁾

Enttäuschend war bisher hingegen die Suche nach Mimetika des Peptidhormons Leptin, einem der wichtigsten endogenen Appetit-Regulatoren;⁴⁶⁾ klinische Studien mit Leptin selbst zeigten wenig überzeugende Resultate.⁴⁷⁾ Auf dem kompetitiven Gebiet der NPY-Antagonisten steht die eindeutige Antwort nach dem „feeding receptor“-Subtyp auf Basis des Phänotyps von Y1- und Y5-„Knockout“-Mäusen sowie der Aktivität selektiver Y1- bzw. Y5-Antagonisten noch aus.⁴⁸⁾ Für den bislang potentesten Y1-Antagonisten (18) ($K_i = 52 \text{ pM}$)⁴⁹⁾ wurden noch keine Daten über die Wirksamkeit bezüglich Gewichtsreduktion in vivo bekannt, wie auch für zahlreiche in 1999 beschriebenen neuen Y5-Antagonisten.

Ein lange verfolgtes Konzept ist auch die Thermogenese und die Verbesserung der Glucosetoleranz durch Stimulation von β 3-adrenergen Rezeptoren in Fettzellen. Allerdings hält die Diskussion über die Relevanz des β 3-Subtyps beim Menschen und eines etwaigen β 4-Rezeptors in menschlichen Fettzellen an.⁵⁰⁾ In fortgeschrittener Entwicklung befindet sich immerhin das Tetrazolon L-770,644 (19), ein oral resorbierbarer partieller h- β 3-Agonist (>100fach selektiv gegen β 1, β 2) mit viel versprechender Wirkung am Rhesusaffen.⁵¹⁾

Viel Aufsehen erregte die Entdeckung des Naturstoffs L-783,281 (20), der nach aufwändigem Screening aus einem *Pseudomassaria*-Fungus isoliert wurde: Er zeigt eine insulinartige Wirkung, stimuliert in Fett- und Muskelzellen die Glucoseaufnahme und führt im Diabetes-Tiermodell zur Senkung des Plasma-Glucosespiegels.⁵²⁾ (20) wirkt anders als Insulin: Es führt offenbar über die Interaktion mit der intrazellulären β -Domäne des Insulin-Rezeptors (IR) zu einer Stimulation der Tyrosinkinase-Aktivität. Damit rückt das Auffinden von kleinen, oralen Insulinmimetika womöglich in greifbarere Nähe. Das zum L-783,281 nahe verwandte Asterrichinon B1 (21) zeigt übrigens zelluläre Antitumoraktivitäten,⁵³⁾ was auf ein breiteres Wirkspektrum dieser Substanzklasse hindeutet.

Eine wichtige regulatorische Rolle hinsichtlich Insulinresistenz beim Typ-II-Diabetes könnte auch die Protein-Tyrosin-Phosphatase PTP1b spielen, und zwar über die Inaktivierung der IR-Tyrosinkinase-Funktion.⁵⁴⁾ Mit (22) wurde ein erster potenter nicht-peptidischer Inhibitor von h-PTP1b (>25fach selektiv gegenüber anderen PTPasen) beschrieben, der zur Senkung der Glucose- und Insulin-Plasmaspiegel in ob/ob-Mäusen führte.⁵⁵⁾ Unter dem Aspekt des Drug Designs ist die ausgeprägte Bindungstasche von PTP1b von Interesse. Im Gegensatz zu vielen SH2-Tyrosinkinaseinhibitoren ist hier für die hohe Bindungsaffinität auch keine Phosphatgruppe erforderlich, die für die orale Resorption hinderlich wäre.⁵⁶⁾

Mit Repaglinid (23) und Nateglinid (24) stehen schließlich neue prandiale Insulinotropika zur Verfügung, deren verbesserte Selektivität von klinischem Vorteil sein könnte.^{57, 58)} Durch ihre kurze Halbwertszeit sorgen sie für eine den Mahlzeiten angepasste Stimulierung der Insulin-Ausschüttung.⁵⁹⁾ Die Substanzen wirken über eine direkte Blockade von K_{ATP} -Kanälen der Pankreas-Inselzellen.

„Non substrate“-Bindungstaschen von Proteasen

Mit Piperidinen wie R,R-(25) wurden 1999 überraschend neuartige, hochpotente und oral aktive Inhibitoren der für die Blutdruckregulation wichtigen Aspartyl-Protease Renin beschrieben:⁶⁰⁾ Ihr völlig unerwarteter Bindungsmodus wurde anhand von Kristallstrukturanalysen aufgeklärt. Ausgehend von einem schwachen HTS-Lead konnten da-raufhin die Enzymaffinitäten um bis zu fünf Zehnerpotenzen gesteigert werden. Bemerkenswert ist die konformative Flexibilität insbesondere der „Flap-Region“. Sie ermöglicht eine neue lipophile „induced-fit pocket“ und positioniert den Piperidinteil zwischen den katalytischen Aspartaten, ähnlich wie die OH-Gruppe klassischer „Transition-state“-Mimetika.

Der Schritt zu einer ebenfalls neuen Generation von oral langanhaltend wirksamen Reninhemmern wurde 1999 mit der Substanz CGP60536B (26) gemacht – die Verbindung, derzeit als Blutdrucksenker in klinischer Entwicklung, ging aus einem topologischen Design-Konzept hervor.⁶¹⁾ Auch hier ist die Interaktion zu einer „Non-substrate“-Bindungstasche, bei (26) über die Alkoxy-Gruppe des (P3-P1)-Pharmakophors, für die hohe Enzymaffinität essentiell; auch hier verhalf die Aufklärung der Struktur von Enzym-Inhibitor-Komplexen der Designstrategie zum Durchbruch. Der potente Matrix-Metallo-Proteinase-2-Inhibitor Bay-12-9566 (27) zeigt beispielhaft, dass auch Proteasen anderer Familien Ligand-induzierbare „Non-substrate“-Bindungstasche aufweisen, die für das Design neuartiger und selektiver Inhibitoren genutzt werden können.⁶²⁾ Diese Erkenntnis dürfte bei der Suche nach strukturell innovativen Inhibitoren von Proteasen zunehmend Bedeutung erlangen.

Bradykinin-Antagonisten

Die endogenen Peptide Bradykinin und Kallidin spielen eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von Asthma, Schmerz, Entzündung und anderen Erkrankungen.⁶³⁻⁶⁵⁾ Ihre Effekte resultieren aus der Aktivierung der konstitutiven Bradykinin-Rezeptoren B₁ und B₂, wobei der B₁-Subtyp beispielsweise infolge chronisch-entzündlicher Prozesse induzierbar ist. Die Suche nach B₁-Antagonisten als potenzielle Therapeutika von chronischem Schmerz hat bislang lediglich zu modifizierten Peptidstrukturen geführt.^{64, 66)} Anstrengungen zur Identifizierung von B₂-Rezeptor-Antagonisten führten dagegen seit Mitte der achtziger Jahre zunächst zu potenten peptidischen Substanzen wie Icabitant (HOE-140)^{67, 68)} und Bradycor (CP-0127)⁶⁹⁾ und schließlich zu nicht-peptidischen Antagonisten wie WIN64338, das allerdings eine unzureichende orale Resorption zeigte.⁷⁰⁾ Mit FR-173657 (28) und Analogen, die aus einem selektiven Screening von Angiotensin II-Antagonisten hervorgingen,⁷¹⁾ wurde jetzt ein wichtiger Schritt hin zu oral wirksamen Verbindungen gemacht. Von der gleichen Arbeitsgruppe wurde mit FR-190997 (29) übrigens auch ein erster nicht-peptidischer B₂-Rezeptor-Agonist beschrieben.⁷²⁾

Neurokinine

Die intensive Suche nach NK₁-Antagonisten in den letzten Jahren führte zur Entwicklung von MK-869 (30) mit nachgewiesener antidepressiver Wirkung.⁷³⁾ Im Bereich Asthma waren klinische Studien mit selektiven NK₁-Antagonisten allerdings enttäuschend. Bis auf den Fall des selektiven NK₂-Antagonisten SR-48968 (31), der bei Astmatikern die Neurokinin-A-induzierte Bronchokonstriktion hemmt.⁷⁴⁾ Der an Primaten beobachtete synergistische Effekt nach gleichzeitiger Gabe von (31) und einem selektiven NK₁-Antagonisten, z. B. CP-99994 (32), löste die intensive Suche nach dualen Blockern für beide Rezeptor-Subtypen aus.^{75, 76)} Der erste potente, nicht-peptidische duale NK₁/NK₂ Antagonist mit jeweils nanomolaren Affinitäten war MDL-105212A (33), der strukturell von (31) abgeleitet wurde. Dieses aktuelle Forschungsgebiet ist sehr kompetitiv, wie die große Zahl bekannt gewordener potenter NK₁/NK₂ Antagonisten belegt, die in naher Zukunft erste Resultate aus der klinischen Prüfung erwarten lassen.

CRF-Antagonisten

Der Corticotropin-Releasing-Faktor (CRF), ein peptidischer Neurotransmitter des ZNS, spielt eine kritische Rolle bei der Koordination der körperlichen Reaktion auf Stressfaktoren. Seine Effekte werden überwiegend über den CRF-1-Rezeptor-Subtyp vermittelt. Es gibt mehr und mehr präklinische Hinweise darauf, dass CRF-1-Antagonisten ein beachtliches therapeutisches Potential bei stressbedingten Erkrankungen wie Depressionen, Angstzuständen oder Anorexia nervosa haben könnten. Die nichtpeptidischen CRF-1-Antagonisten CP-154,526 (34), NBI 27914 (35) und DMC-696 (36) zeigten in Tiermodellen bereits nach akuter Dosierung Wirkung. Dies steht im Gegensatz zur Wirkung klassischer Antidepressiva, die erst nach sub-chronischer Gabe effektiv wurden.⁷⁷⁻⁷⁹⁾ Während die klinische Entwicklung von CP-154,526 (34) gegen Depressionen wegen unzureichender Bioverfügbarkeit kürzlich gestoppt wurde, zeigt eine Substanz mit der Bezeichnung NBI-30775 bereits ermutigende Resultate in Phase II-Studien; die Struktur dieser Verbindung ist nicht bekannt, es handelt sich aber offenbar um ein 'follow-up' von NBI 27914.⁸⁰⁾

*Carlos Garcia-Echeverria, Jürgen Maibaum, Rainer Metternich, Esteban Pombo-Villar, Richard Sedrani, Siem Veenstra,
Novartis Pharma AG, Basel*

- 1) a) Ajay, W. P. Walters, M. A. Murcko, *J. Med. Chem.* 1998, 41, 3314; b) W. P. Walters, Ajay, M. A. Murcko, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 1999, 3, 384.
- 2) J. Sadowski, H. Kubinyi, *J. Med. Chem.* 1998, 41, 3325.
- 3) Ajay, G. W. Bemis, M. A. Murcko, *J. Med. Chem.* 1999, *im Druck*.
- 4) Eine sehr umfangreiche Liste von Proteinkinasen inklusive 3D-Informationen findet sich unter: <http://www.sdsc.edu/kinases>. Siehe auch: C. M. Smith et al., *Trends. Biochem. Sci.* 1997, 22, 444.

- 5) Kürzlich erschienene Reviews siehe: a) P. Cohen, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 459; b) D. H. Boschelli, *Drugs Fut.* **1999**, *24*, 515.
- 6) Aktuelle Informationen über Umfang und Status klinischer Studien in der Indikation Krebs sind zu finden unter der Internet-Seite des National Cancer Institute: <http://cancerer.nci.nih.gov/>.
- 7) Kürzlich erschienene Reviews siehe: a) P. Traxler, P. Furet, *Pharmacol. Ther.* **1999**, *2 & 3*, 195; b) L. M. Toledo et al., *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 775; c) D. R. Stover et al., *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* **1999**, *4*, 274; d) J. L. Adams, D. Lee, *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* **1999**, *2*, 96.
- 8) a) J. B. Smail et al., *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1803; ein weiterer kürzlich erschienener Reviewartikel über irreversible Kinase-Inhibitoren: b) A. J. Bridges, *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 825.
- 9) a) P. W. Vincent et al., *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1999**, *40*, 117; b) D. Driscoll et al., *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1999**, *40*, 121.
- 10) L. F. A. Hennequin et al., *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1999**, *40*, 69.
- 11) L. K. Shawver et al., *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1999**, *40*, 723.
- 12) Zusätzliche Informationen über die Verbindung und die klinische Studie: www.vpharm.com/press_rel/1999_press/9March1999.html; Reviewartikel über p38 MAP Kinase-Inhibitoren: F. G. Salituro et al., *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 807. Siehe ebenfalls Lit. 7d).
- 13) Y. T. Chang et al., *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 361.
- 14) G. R. Rosania et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 4797.
- 15) K. Lackey et al., *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1999**, *40*, 124.
- 16) M. J. Luzzio et al., *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1999**, *40*, 622.
- 17) Review: M. C. Pirrung, *Chem. Biol.* **1999**, *R167*.
- 18) H. Jungnitz et al., *Infect. Immun.* **1998**, *66*, 4640.
- 19) L. Alksne, B. A. Rasmussen, *J. Bacteriol.* **1997**, *2006*.
- 20) J. J. Hilliard et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *1693*.
- 21) R. J. Deschenes et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *1700*.
- 22) K. C. Quon et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 120.
- 23) Siehe: www.vpharm.com/disease_targ/disease_targ.html.
- 24) T. J. Franklin, W. P. Morris, V. N. Jacobs, E. J. Culbert, C. A. Heys, W. H. J. Ward, P. N. Cook, F. Jung, P. Plé, *Biochem Pharmacol.* **1999**, *58*, 867.
- 25) Siehe: www.ahp.com/releases/ahp_091599b.htm.
- 26) a) W. Schuler, R. Sedrani, S. Cottens, B. Häberlin, M. Schulz, H.-J. Schuurman, G. Zenke, H.-G. Zerwes, M. H. Schreier, *Transplantation* **1997**, *64*, 36; b) H.-J. Schuurman, S. Cottens, S. Fuchs, J. Joergensen, T. Meerloo, R. Sedrani, M. Tanner, G. Zenke, W. Schuler, *Transplantation* **1997**, *64*, 32; c) R. Sedrani, S. Cottens, J. Kallen, W. Schuler, *Transplant. Proc.* **1998**, *30*, 2192.
- 27) A. Crowe, M. Lemaire, *Pharm. Res.* **1998**, *15*, 1666.
- 28) A. Crowe, A. Bruelisauer, L. Duerr, P. Guntz, M. Lemaire, *Drug Metab. Dispos.* **1999**, *27*, 627.
- 29) a) J.-J. Sanglier, V. Quesniaux, T. Fehr, H. Hofmann, M. Mahnke, K. Memmert, W. Schuler, G. Zenke, L. Gschwind, C. Maurer, W. Schilling, *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 466; b) T. Fehr, J. Kallen, L. Oberer, J.-J. Sanglier, W. Schilling, *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 474.
- 30) K. C. Nicolaou, J. Xu, F. Murphy, S. Barluenga, O. Baudoin, H. Wei, D. L. F. Gray, T. Ohshima, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2599.
- 31) R. Metternich, D. Denni, B. Thai, R. Sedrani, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9632.
- 32) a) K. C. Nicolaou, T. Ohshima, F. Murphy, S. Barluenga, J. Xu, N. Winssinger, *Chem. Commun.* **1999**, *809*; b) R. Banteli, I. Brun, P. Hall, R. Metternich, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2109; c) L. A. Paquette, I. Konezki, M. Duan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7441.
- 33) L. M. Martin Cabrejas, S. Rohrbach, D. Wagner, J. Kallen, G. Zenke, J. Wagner, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2595.
- 34) T. A. Kelly, D. D. Jeanfavre, D. W. McNeil, J. R. Woska, Jr., P. L. Reilly, E. A. Mainolfi, K. M. Kishimoto, G. H. Nabozny, R. Zinter, B.-J. Bormann, R. Rothlein, *J. Immunol.* **1999**, *163*, 5173.
- 35) J. Kallen, K. Welzenbach, P. Ramage, D. Geyl, R. Kriwacki, G. Legge, S. Cottens, G. Weitz-Schmidt, U. Hommel, *J. Mol. Biol.* **1999**, *292*, 1.
- 36) W. Bauer, S. Cottens, D. Geyl, G. Weitz-Schmidt, J. Kallen, U. Hommel, *WO 9911258-A1*, **1999** (Novartis).
- 37) K. Adachi, T. Kohara, N. Nakao, M. Arita, K. Chiba, T. Mishina, S. Sasaki, T. Fujita, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *8*, 853.
- 38) a) K. Chiba, Y. Yanagawa, Y. Masubuchi, H. Kataoka, T. Kawaguchi, M. Ohtsuki, Y. Hoshino, *J. Immunol.* **1998**, *160*, 5037; b) Y. Yanagawa, K. Sugahara, H. Kataoka, T. Kawaguchi, Y. Masubuchi, *J. Immunol.* **1998**, *160*, 5493; c) M.-W. Hwang, A. Matsumori, Y. Furukawa, K. Ono, M. Okada, A. Iwasaki, M. Hara, S. Sasayama, *Circulation* **1999**, *100*, 1322.
- 39) F. Gianfrate, *IDrugs* **1999**, *2*, 1143.
- 40) a) C. P. Kordik, A. B. Reitz, *J. Med. Chem.* **1999**, *2*, 181; b) L. A. Campfield, F. S. Smith, P. Burn, *Science* **1998**, *280*, 1383.
- 41) a) D. L. Nagle, S. H. McGrail, J. Vitale, E. A. Woolf, B. J. Dussault Jr., L. DiRocco, L. Holmgren, J. Montagno, P. Bork, D. Huszar, V. Fairchild-Huntress, P. Ge, J. Keilty, C. Ebeling, L. Baldini, J. Gilchrist, P. Burn, G. A. Carlson, K. J. Moore, *Nature* **1999**, *398*, 148; b) T. M. Gunn, K. A. Miller, L. He, R. W. Hymen, R. W. Davis, A. Azarani, S. F. Schlossman, J. S. Duke-Cohan, G. S. Barsh, *Nature* **1999**, *398*, 152.
- 42) P. R. Couceyro, P. D. Lambert, *Drug News Perspect.* **1999**, *12*, 133.
- 43) A. Stahl, D. J. Hirsch, R. E. Gimeno, S. Punreddy, P. Ge, N. Watson, S. Patel, M. Kotler, A. Raimondi, L. A. Tartaglia, H. F. Lodish, *Mol. Cell* **1999**, *4*, 299.
- 44) a) J. Chambers, R. S. Ames, D. Bergsma, A. Muir, L. R. Fitzgerald, G. Hervieu, G. M. Dytko, J. J. Foley, J. Martin, W.-S. Liu, J. Park, C. Ellis, S. Ganguly, S. Konchar, J. Cluderay, R. Leslie, S. Wilson, H. M. Sarau, *Nature* **1999**, *400*, 261; b) Y. Saito, H.-P. Nothacker, Z. Wang, S. H. S. Lin, F. Leslie, O. Civelli, *Nature* **1999**, *400*, 265; c) M. Shimada, N. A. Tritos, B. B. Lowell, J. S. Flier, E. Maratos-Flier, *Nature* **1998**, *396*, 670.
- 45) A. G. Commuzzi, D. B. Allison, *Nature* **1998**, *280*, 1374.
- 46) J. Dallongeville, J.-C. Fruchart, J. Auwerx, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5339.
- 47) T. Gura, *Science* **1999**, *286*, 881.
- 48) a) A. W. Stamford, E. M. Parker, *Ann. Rep. Med. Chem.* **1999**, *34*, 31; b) A. L. Ling, *Exp. Opin. Ther. Patents* **1999**, *9*, 376.
- 49) a) H. Zarrinmayeh, D. M. Zimmerman, B. E. Cantrell, D. A. Schober, R. F. Bruns, S. L. Gackenheimer, P. L. Ornstein, P. A. Hipskind, T. C. Britton, D. R. Gehlert, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 647; b) einige jüngste Beispiele sind: R.D. Connell et al. (Bayer), US5939462; T. Fukami et al. (Bayer), WO9915516-A; S.L. Dax et al. (Ortho), WO9955667-A; S. Dugar et al. (Schering), WO9964394-A; P. Bühlmayr (Novartis), WO9932466-A.
- 50) J. Galitzky, D. Langin, J.-L. Montastruc, M. Lafontan, M. Berlan, *TIPS* **1998**, *19*, 164.
- 51) T. L. Shih, M. R. Candelore, M. A. Cascieri, S.-H. L. Chiu, L. F. Colwell Jr., L. Deng, W. P. Feeny, M. J. Forrest, G. J. Hom, D. E. MacIntyre, R. R. Miller, R. A. Stearns, C. D. Strader, L. Tota, M. J. Wyratt, M. H. Fisher, A. E. Weber, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1251.
- 52) B. Zhang, G. Salituro, D. Szakowski, Z. Li, Y. Zhang, I. Royo, D. Vilella, M. T. Diez, F. Pelaez, C. Ruby, R. L. Kendall, X. Mao, P. Griffin, J. Calycay, J. R. Zierath, J. V. Heck, R.G. Smith, D. E. Moller, *Science* **1999**, *284*, 974.
- 53) K. Liu, H. B. Wood, A. B. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5119.

- 54) M. Elchebly, P. Payette, E. Michaliszyn, W. Cromlish, S. Collins, A. L. Loy, D. Normandin, A. Cheng, J. Himms-Hagen, C.-C. Chan, C. Ramachandran, M. J. Gresser, M. L. Tremblay, B. P. Kennedy, *Science* 1999, 283, 1544.
- 55) J. Wrobel, J. Sredy, C. Moxham, A. Dietrich, Z. Li, D. R. Sawicki, L. Seestaller, L. Wu, A. Katz, D. Sullivan, C. Tio, Z.-Y. Zhang, *J. Med. Chem.* 1999, 42, 3199.
- 56) P. Furet, C. Garcia-Echeverria, B. Gay, J. Schoepfer, M. Zeller, J. Rahuel, *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2358.
- 57) a) R. D. Connell, *Exp. Opin. Ther. Patents* 1999, 9, 701; b) J. N. Livingston, W. R. Schoen, *Ann. Rep. Med. Chem.* 1999, 34, 190.
- 58) S. Hu, S. Wang, B. E. Dunning, *Diabetes* 1999, 48 (Suppl. 1) A249.
- 59) a) A. D. Mooradian, J. E. Thurman, *Drugs* 1999, 57, 19; b) T. Ikenoue, M. Akiyoshi, S. Fujitani, K. Okazaki, N. Kondo, T. Maki, *Br. J. Pharmacol.* 1997, 120, 137.
- 60) a) C. Oefner, A. Binggeli, V. Breu, D. Bur, J.-P. Clozel, A. D'Arcy, A. Dorn, W. Fischli, F. Grüniger, R. Güller, G. Hirth, H. P. Märki, S. Mathews, M. Müller, R. G. Ridley, H. Stadler, E. Vieira, M. Wilhelm, F. K. Winkler, W. Wostl, *Chemistry & Biology* 1999, 6, 127; b) R. Güller, A. Binggeli, V. Breu, D. Bur, W. Fischli, G. Hirth, C. Jenny, M. Kansy, F. Montavon, M. Müller, C. Oefner, H. Stadler, E. Vieira, M. Wilhelm, W. Wostl, H. P. Märki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999, 9, 1403.
- 61) J. Rahuel, V. Rasetti, J. Maibaum, H. Rüeger, R. Göschke, N.-C. Cohen, S. Stutz, F. Cumin, W. Fuhrer, J. M. Wood, M. G. Grütter, *Structure* 2000 (zur Veröffentlichung eingereicht).
- 62) a) L. A. Sorbera, A. Graul, Y. Silvestre, J. Castaner, *Drugs Future* 1999, 24, 16. b) N. Borkakoti, *Curr. Opin. Drug Disc. Dev.* 1999, 2, 449. *Die Struktur des Kristallkomplexes von (27) wurde kürzlich aufgeklärt: R. Hanko, 37th IUPAC-Congress and 27th GDCh General Meeting, Berlin, Germany, Aug., 14–19, 1999; www.gdch.de/tagung/1999/iupac_hv/tech-hauptseite.htm.*
- 63) H. Heitsch, *IDrugs* 1999, 2, 567.
- 64) M. Altamura et al., *Regulatory Peptides* 1999, 80, 13.
- 65) H. Kayakiri et al., *Drugs Future* 1999, 24, 629.
- 66) A. Ahluwalia, M. Peretti, *TIPS* 1999, 20, 100.
- 67) F. J. Hock et al., *Br. J. Pharmacol.* 1991, 102, 769.
- 68) K. Wirth et al., *Br. J. Pharmacol.* 1991, 102, 774.
- 69) J. C. Cheronis et al., *J. Med. Chem.* 1992, 35, 1563.
- 70) J. M. Salvino et al., *J. Med. Chem.* 1993, 36, 2583.
- 71) N. Inamura et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 333, 79.
- 72) M. Asano et al., *Br. J. Pharmacol.* 1998, 124, 441.
- 73) M. S. Kramer et al., *Science* 1998, 281, 1640.
- 74) J. van Schoor et al., *Eur. Respir. J.* 1998, 9 (Suppl. 23), 289S.
- 75) R. Amann et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1995, 352, 201.
- 76) M. Gerspacher, A. von Sprecher, *Drugs Future* 1999, 24, 883.
- 77) Y. L. Chen et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1749.
- 78) K. Hindman et al., *Neuroendocrine Workshop on Stress, New Orleans, June 21–23, 1998.*
- 79) J. R. McCarthy et al., *Curr. Pharm. Des.* 1999, 5, 289.
- 80) A. Preti, *Curr. Opin. Cent. Peripher. Nerv. Sys. Invest. Drugs* 1999, 1, 528.