

Medizinische Chemie

Mit der kompletten Sequenzierung des Humangenoms sieht sich die Medizinische Chemie einer Flut neuer Targets gegenüber. Während die derzeitige Pharmakotherapie auf etwa 500 molekularen Targets beruht, wird die Gentechnik einer groben Schätzung zufolge zur Entdeckung weiterer 5000 bis 10000 potentiell interessanter Targets führen.¹⁾ Für all diese Targets niedermolekulare Wirksubstanzen zu identifizieren, ist sicherlich eine der größten Herausforderungen der näheren Zukunft, so dass in der Medizinischen Chemie die Erzeugung von Hits oder Leitstrukturen zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses rückt.

Das etablierte Konzept der Wirkstofffindung sieht vor, die neuen Targets zu In-vitro- oder zellbasierten Assays umzusetzen und in Hochdurchsatzscreenings gegen klassische Substanzbibliotheken, kombinatorische Libraries oder Naturstoffextrakte zu testen.²⁾ Ob sich mit diesem auf dem Zufall und großen Zahlen basierenden Konzept tatsächlich für alle Targets medizinisch-chemisch verwertbare Hits finden lassen, erscheint aus der Erfahrung vergangener Jahre allerdings eher fraglich: Einem möglichen „Strukturraum“ von etwa 10^{40} niedermolekularen Verbindungen³⁾ (zum Vergleich: das derzeit angenommene Alter des Weltalls beträgt „nur“ etwa 10^{17} Sekunden) stehen Libraries in der Größenordnung von etwa 10^7 Verbindungen gegenüber, so dass ein negativer Ausgang vieler Screenings nicht auszuschließen ist.⁴⁾

Aktuelle Trends bewegen sich aus diesem Grund in Richtung eines verbesserten Librarydesigns, um strukturell möglichst diverse und ausreichend komplexe Substanzbibliotheken zu erhalten, die eine optimale Abdeckung des biologischen Strukturraumes erlauben.⁵⁾ Wesentlich aussichtsreicher als das Screening diverser Libraries erwies sich in der jüngeren Vergangenheit allerdings das Screening von „biased libraries“, in deren Design Strukturinformationen über das zugrundeliegende Target einbezogen wurde.⁶⁾ Da trotz der immensen Fortschritte in der Strukturbioogie⁷⁾ detailliertes Strukturwissen über neue Zielproteine mittelfristig aber eher die Ausnahme bleiben dürfte, wird derzeit vermehrt versucht, strukturelle Gemeinsamkeiten bestimmter Enzym- oder Rezeptorklassen zu nutzen und dieses Wissen in das Design der Libraries einfließen zu lassen.^{3,8)} Trefferquoten um 4 % in einer Bibliothek potentieller Ionenkanalmodulatoren sind eine eindrucksvolle Bestätigung dieses Ansatzes.⁹⁾

Einen durchaus interessanten Anstoß zur Optimierung generischer Libraries bietet auch der Ansatz von Fesik und Mitarbeitern.¹⁰⁾ Sie identifizierten durch die statistische Analyse von NMR-basierten Bindungsdaten Fragmente, die bevorzugt an Proteine zu binden scheinen und deren Verwendung in Substanzbibliotheken die Trefferwahrscheinlichkeit erhöhen könnte.

Neue Ansätze zur Leitstruktur-Findung

Elegante neue Ansätze und Beispiele zum Thema Leitstruktur-Findung wurden dieses Jahr von mehreren akademischen und industriellen Gruppen geliefert. Ellman und Mitarbeiter demonstrierten mit der Generierung selektiver, hochaktiver Tyrosinkinase-c-Src-Inhibitoren das Prinzip eines „target-guided ligand assembly“.¹¹⁾ Ausgehend von potentiellen Bindern, deren wesentliche Voraussetzung eine gute Wasserlöslichkeit und eine gemeinsame chemische Verknüpfungsfunktionalität ist, werden dabei eine Reihe schwach bindender „Fragmente“ identifiziert. Diese werden in einem zweiten Schritt mit Hilfe von Linkern unterschiedlicher Länge permutativ kombiniert. Auf diese Weise wurden aus 305 Aldehyden, die in Form ihrer O-Methyloxime getestet wurden, 37 schwach hemmende Fragmente ausgewählt. Die kombinatorische Verknüpfung dieser Motive mit O,O'-Diaminoalkandiol-Linkern und erneute Testung der auf diese Weise erhaltenen Bis-Oxim-Bibliothek führte letztlich zur Identifikation des nanomolaren Inhibitors (1).

Screenings von Substanzsammlungen oder kombinatorischen Libraries führen häufig zu Strukturen mit bereits relativ hohem Molekulargewicht und hoher Lipophilie, die ihre mikromolare Aktivität über eine Vielzahl relativ schwacher Wechselwirkungen erreichen und deshalb schwer optimierbar sind. Niedermolekulare, polarere Hits, deren Affinität vergleichsweise einfach durch das Hinzufügen lipophiler Seitenketten verbessert werden kann, sind aus diesem Grund von ungleich höherem Wert.¹²⁾ Dieser Erkenntnis folgend erhielten Boehringer und Mitarbeiter über die gezielte Suche nach niedermolekularen Leitstrukturen, neuartige, gegen die ATP-Bindungsstelle der DNA-Gyrase gerichtete, antibakterielle Wirkstoffe.¹³⁾ In einem In-silico-Screening wurden zunächst, unter Verwendung detaillierter Strukturinformation über die ATP-Bindungsstelle des Enzyms, aus rund 350000 Substanzen zirka 3000 potentielle, niedermolekulare Inhibitoren („needles“) identifiziert. Das Screening dieser Verbindungen in einem DNA-Gyrase-Assay führte zu 14 Klassen schwach aktiver Inhibitoren, aus denen in einem aufwendigen Hit-Validierungsprozess mit Hilfe biophysikalischer Methoden schrittweise diejenigen Klassen ausgewählt und bewertet wurden, die tatsächlich an der ATP-Bindungsstelle angreifen. Die daran anschließende, 3D-gesteuerte Anbindung von Seitenketten führte zur Synthese des potenten Gyrase-Inhibitors (2).

Die prinzipielle Möglichkeit, optimierte Wirkstoffe durch die Verknüpfung von targetgebundenen Fragmenten zu erhalten, wurde von Nicolaou und Mitarbeitern demonstriert.¹⁴⁾ Für eine weitere Diskussion dieses interessanten Ansatzes sei auf den diesjährigen Trendbericht zur Kombinatorischen Chemie verwiesen. Erste Versuche, Hits mit Hilfe dynamischer Libraries über quasi-evolutionäre Prinzipien¹⁵⁾ zu erhalten, stecken derzeit noch in den Kinderschuhen, könnten aber durchaus Gegenstand künftiger Trendberichte sein.

Modulatoren des zellulären Ionentransports

Die konsequente Anwendung molekularbiologischer Methoden, neuer Screening-Techniken und des Molecular Modellings führten auch in diesem Jahr erneut zu einer immensen Vergrößerung des Wissens über pathologische Fehlregulationen zellulärer Mechanismen und in der Folge zur Generierung von Leitstrukturen, die zu einer Korrektur dieser Pathomechanismen als Arzneimittel geeignet sein könnten. Es erscheint unmöglich, all die neuen und vielversprechenden zellulären Targets und die mit ihnen wechselwirkenden chemischen Strukturen samt ihrer potentiellen therapeutischen Anwendung in der gebotenen Kürze darzustellen. Allein die jährliche Zusammenstellung von Rezeptoren und Transportern und deren Subtypen umfaßt inzwischen ein eng geschriebenes Listenwerk von 120 DIN-A-4 Seiten.¹⁶⁾ Der folgende Teil dieses Trendberichts beschränkt sich deshalb auf aktuelle Trends auf dem Gebiet des Ionentransports, um an dieser breiten und facettenreichen Forschungsrichtung weitere neue Strömungen der Medizinischen Chemie, insbesondere die immer engere Verzahnung von Chemie und Biologie zu einer „Chemischen Biologie“, zu veranschaulichen. Für eine breitere Diskussion neuartiger Ansätze und neuer Strukturen auf Indikationsgebieten wie Diabetes, Obesitas oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen sei auf eine Serie von Magazinbeiträgen in dieser Zeitschrift verwiesen, die derzeit in Vorbereitung ist.

Aktivatoren und Inhibitoren von Ionentransportmechanismen gelten seit etwa einer Dekade als effizienter Zugang zu neuen Arzneimitteln. Grob unterscheidet man vier Transportertypen: Ionenpumpen, Ionenkanäle, Ionen-Cotransporter oder -Symporter und Ionen-Antiporter oder -Exchanger. Diese Transportsysteme werden in der Pharmakotherapie bevorzugt benutzt, da sie sich in der zellulären Erregungsstrecke meistens hinter der Rezeptor-, Signaltransduktion-, sec. Messenger- oder Enzym-Ebene befinden. Dies hat zur Folge, dass ein by-passing der Signale nicht, oder nur eingeschränkt erfolgen kann. Außerdem liegen diese zellulären Transporter zumeist direkt oder nahe der Zelloberfläche, so dass Wechselwirkungen des Modulators mit intrazellulären Targets und damit Nebenwirkungen vermindert werden können. In den unterschiedlichen Geweben werden zunehmend Transporter-Subtypen gefunden, die sich molekular unterscheiden. Durch selektive Inhibierung oder Aktivierung derselben läßt sich in vielen Fällen eine Organselektivität erreichen, so dass das Prinzip der Ionenkanalmodulation auch hinsichtlich der behandelbaren Indikationen eine stetige Verbreiterung erfährt.

Modulatoren von K^+ -Kanälen

Ein hervorragendes Beispiel für die Abwandlung der Organselektivität eines bekannten Mechanismus durch synthetische Variation eines Wirkstoffmoleküls bietet das Antidiabetikum Glibenclamid (3). Glibenclamid führt an der pankreatischen β -Zelle zur Blockade des Austritts von K^+ -Ionen durch den Adenosintriphosphat-gesteuerten Kaliumkanal (K^+ (ATP)-Kanal). Die Depolarisation des intrazellulären elektrisch-negativen Ladungszustandes führt zur Insulinsekretion. Englert und Kollegen interpretierten die Entdeckung eines K^+ (ATP)-Kanals am Herzmuskel als Möglichkeit, mit herzspezifischen Blockern dieses Kanals zu neuartigen Antiarrhythmika zu kommen, die möglichst keine insulinsezierenden Eigenschaften mehr haben sollten. Die Annahme, dass derartige Stoffe mit dem therapeutischen Ziel, den plötzlichen Herztod zu verhindern, in der Lage sein müssten, die gefährlichen, in der Ischämie auftretenden Arrhythmien zu unterdrücken, wurde in Tierversuchen eindrucksvoll bestätigt. Durch strukturelle Variation wurde so das am Pankreas wirksame orale Antidiabetikum Glibenclamid (3) in das in der klinischen Entwicklung befindliche, weitgehend herzspezifische HMR 1098 (4) abgewandelt.¹⁷⁾

Im Gegensatz zum Glibenclamid steht bei HMR 1098 die kardiale Wirkung im Vordergrund, während die Wirkung auf den Pankreas nur noch schwach ausgeprägt ist. HMR 1098 ist ein vielversprechender Ansatz zur Therapie von Patienten mit koronarer Herzkrankheit und einem erhöhtem arrhythmischen Risiko.

Noch vor den kardioselektiven K^+ (ATP)-Kanalblockern beschäftigte sich die Arzneimittelforschung, insbesondere durch die bahnbrechende Auffindung des Cromakalim (5), intensiv mit Öffnern des K^+ (ATP)-Kanals. Durch ihre Wirkung auf glatte Gefäßmuskulatur führt die Öffnung des K^+ (ATP)-Kanals infolge eines Ausstroms von K^+ -Ionen zur negativen Ladungsanhäufung im Zellinneren, zur Hyperpolarisation. Die aus der Hyperpolarisation zwangsläufig resultierende Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur führte zur Verwendung derartiger K^+ (ATP)-Kanalöffner als Blutdrucksenker, von denen einige als Arzneimittel auf dem Markt sind. In neuerer Zeit gewinnt die Suche nach weiteren K^+ (ATP)-Aktivatoren („Öffnern“) erneut an Bedeutung, indem man versucht, die weniger erwünschte hypotensive Komponente durch Molekülvariationen zugunsten einer relaxierenden Wirkung anderer glattmuskulärer Organe zu verdrängen. Zahlreiche Strukturen werden in neuen Patenten und Publikationen als Aktivatoren des K^+ (ATP)-Kanals zur Behandlung von Asthma, Herzinsuffizienz, Hyperinsulinämie, endokrinologischer Erkrankungen und Diabetes Mellitus beschrieben, auf die nicht weiter eingegangen werden kann. Sie zeigen aber beispielhaft die therapeutische Anwendungsbreite des Ionentransportkonzepts. Neuerdings konnte auch die sedative ZNS-Komponente derartiger Benzopyranderivate, wie etwa (6), herausgearbeitet werden¹⁸⁾: Durch Optimierung der relaxierenden Wirkung auf die Harnblase wurde der relativ blasenspezifisch wirkende K^+ (ATP)-Kanalöffner KCO-616 (WAY-151616, 7) erhalten, der eine Entwicklung zur Behandlung der Harn-Inkontinenz verspricht.¹⁹⁾

Die genannten Beispiele demonstrieren den Trend, durch Veränderung der Target-Spezifität einen einzigen Wirkmechanismus für Arzneimittelentwicklungen unterschiedlicher Indikationen zu nutzen.²⁰⁾

Wie man innerhalb einer Klasse von Transportmodulatoren eines bestimmten Transporterproteins durch geringfügige strukturelle Variation sehr rasch zu Hits für molekularbiologisch völlig neue Transporterproteine kommen kann, zeigt das Beispiel des Iks- oder KvLQT1-Kanals. Hierbei handelt es sich um einen neuen Kanal mit kleiner Ionenleitfähigkeit, der an Herzmuskelzellen und an Epithelien eine wichtige Rolle spielt. Beim Ersatz der Aminocarbonylgruppe in 4-Stellung des Cromakalims (5) gegen eine Aminosulfonylgruppe bleibt zwar die Affinität zu bestimmten, offensichtlich gemeinsamen Merkmalen von Kaliumkanälen erhalten, der vormalige Aktivator des K⁺(ATP)-Kanals wird durch die Variation aber zu einem Blocker des neuen Kanals. Die Iks-Blockade bewirkt am Herzmuskel eine zeitliche Verlängerung des Repolarisationsvorgangs und wirkt damit einer arrhythmogenen Verkürzung des Aktionspotentials entgegen. Das Präparat HMR 1556 (8) wurde zur weiteren Entwicklung als Antiarrhythmikum ausgewählt.²¹⁾ Beim Rennen um das gleiche Target entschied man sich bei Merck-Rahway/USA, für die Entwicklung des hochwirksamen Iks-Blockers L-768673 (9) mit Benzodiazepin-Struktur als Antiarrhythmikum.²²⁾

Wie man direkt vom molekularen Target Ionenkanal zu Wirkstoffen mit neuem therapeutischen Potential kommen könnte, zeigt das Indikationsfeld Vorhofarrhythmien. Die hohe pathogene Relevanz dieser Arrhythmien gilt seit einiger Zeit als eindeutig belegt, eine Pharmakotherapie dieser Erkrankung existiert bislang allerdings nicht. Da der Kv1.5-Kanal sehr spezifisch im Vorhof des Herzens exprimiert wird, lag es nahe, über die selektive Hemmung dieses Kanals Einfluss auf die arrhythmogenen Reize des Vorhofs zu nehmen. Aus diesem Grund wird seit einiger Zeit fieberhaft nach Inhibitoren dieses Kanals gesucht. Von zahlreichen Firmen wurden seit Ende 1999 bis heute zahlreiche Kv1.5-Inhibitoren wie (10), (11) und (12) zum Patent angemeldet.²³⁾ Diese Kv1.5-Kanalinhibitoren verhindern Vorhofarrhythmien nach dem gleichen Wirkmechanismus wie die Iks-Blocker. Der Austrittsblock von K⁺-Ionen führt über depolarisationsbedingte Verzögerung der Repolarisation zur Verlängerung der Erregungszeit und damit zur Verminderung von atrialen Arrhythmien und Vorhofflimmern.

Eine ähnliche Vorgehensweise führte Mitarbeiter der Firma Neurosearch zu Aktivator einer anderen Kaliumkanal-Familie, den Ca²⁺-aktivierten Kaliumkanälen. Ziel sind dabei niedermolekulare Wirkstoffe für die Behandlung der Mucoviscidose. Mit dem 1-Ethyl-4,5-dichlor-2-benzimidazolion (13) wurde eine interessante halbmaximale Stimulation des Ca²⁺-aktivierten K⁺-Kanals bei 10 µM erreicht.²⁴⁾

Anionenkanal-Blocker

Bei der Beschäftigung mit Anionenkanälen fallen insbesondere die Arbeiten über den volumenregulierten Chloridkanal VRAC auf, der neben Cl⁻-Ionen auch andere Anionen wie Taurin durchlässt. Der VRAC ist signifikant an der für Zellen lebenswichtige Volumenregulation beteiligt. Der Arbeitskreis von Nilius fand heraus, dass Inhibitoren des VRAC in potenter Weise Serum-induziertes Wachstum von Endothelzellen hemmt. Es wurde nachgewiesen, dass die Neubildung von Blutgefäßen durch VRAC dosisabhängig signifikant inhibiert wird. VRAC-Blocker wurden als potente Inhibitoren der Angiogenese charakterisiert und als wertvolle Wirkstoffe gegen das Tumorwachstum eingeschätzt.²⁵⁾

Ionenaustauscher, die den zellulären pH-Wert regulieren

Für die Aufrechterhaltung der zellulären Lebensfunktionen ist neben der Volumenregulation die pH-Regulation der Zellen von entscheidender Bedeutung, weil durch sie die Proliferation, Apoptose, Stoffwechselfvorgänge, Enzymaktivitäten und anderes beeinflusst werden. Durch Eingriff in die zelluläre pH-Regulation kann man somit sehr effektiv Krankheiten beeinflussen, bei denen die akute oder chronische Pathogenese stark pH-abhängig sind. Die Regulation im sauren pH-Bereich der Zelle erfolgt hauptsächlich über den Natrium/Wasserstoff-Austauscher (NHE), der ein Proton im Austausch gegen ein extrazelluläres Na⁺-Ion aus der Zelle transportiert. Der pH-Wert wird außerdem über den Natrium-Bicarbonat-Cotransporter (NBC) sowie über den natriumabhängigen Chlorid/Bicarbonat-Austauscher reguliert, die beide basisches Material in Form von Bicarbonat-Ionen in die Zelle hinein transportieren. So wurden auch im Jahr 2000 zahlreiche neue NHE-Inhibitoren entwickelt, wie TY-12533 (14) von Toa Eiyo Ltd.²⁶⁾ Dabei überrascht das von Sanofi als Entwicklungskandidat ausgewählte Präparat SL 59,1227 (15), das erstmals keine Benzoyl- oder Cinnamoylguanidin-Struktur mehr hat.²⁷⁾ Die neuen Verbindungen vergleichen sich unter Bedingungen der Ischämie und Reperfusion mit dem Standard Cariporide (16) auf dem klassischen Indikationsgebiet der NHE-Inhibitoren, der Cardioprotektion.

NHE-Inhibitoren stehen als Beispiel für den bemerkenswerten Trend, die Indikationsbreite von neuen Wirkstoffen durch das Erkennen zusätzlicher Wirkqualitäten mit therapeutischem Potential auszuweiten. So werden solche zusätzlichen, mitunter wertvolleren Arzneimittelwirkungen häufig erst gefunden, nachdem man sich längere Zeit mit einer neuen Wirkstoffklasse beschäftigt und der therapeutischen Entwicklung zugeführt hat. Beispielsweise fand man neben den für NHE-Inhibitoren üblichen cardioprotektiven Effekten überraschende Wirkungen in weiteren Krankheitsbereichen, so dass diese Wirkstoffklasse permanent neue Indikationsgebiete erschließt und offensichtlich längst noch nicht am Ende angekommen ist. So entdeckte man bei Sumitomo für das ursprünglich für die Cardioprotektion vorgesehene

Entwicklungspräparat SM-20220 (17) ganz hervorragende Wirkungen auf ischämische Hirnschädigung, beispielsweise bei cerebralen Infarkten.²⁸⁾ Merck-Darmstadt beansprucht antidiabetische Wirksamkeit für den NHE-Inhibitor Eniporide (18).²⁹⁾ In Langzeitstudien mit Cariporide wurden bei Aventis sehr interessante chronische Wirkungen an Wistar-Ratten gefunden, die auf eine signifikante Prävention der Herzinsuffizienz, fibrotischer Organerkrankungen und altersbedingter Erkrankungen wie dem (altersbedingten) Krebs sowie eine signifikante Verlängerung der Lebensspanne schließen lassen.³⁰⁾

In direktem Zusammenhang mit diesen Ergebnis steht der Trend, nicht nur von einer Wirkstoffklasse und deren Wirkmechanismus (z. B. NHE und deren Inhibitoren) zu neuen potentiellen Arzneimitteln zu kommen, sondern den erzielten zellulären Effekt selbst (z. B. die pH-Regulation) als Target zu wählen. So ermutigten die vielversprechenden Ergebnisse mit den NHE-Inhibitoren, nach Inhibitoren des anderen alkalisierenden Mechanismus der zellulären pH-Regulation zu suchen: die Bicarbonat-Einschleusung über den natriumgekoppelten $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Austauscher (NCBE). Kleemann und Mitarbeiter stellten Ende 1999 mit S1722 (19) den ersten spezifischen NCBE-Inhibitor vor, der mit seiner Inhibition der Zellproliferation ein vielversprechendes neues Wirkprinzip gegen Angiogenese und Tumorwachstum repräsentiert.³¹⁾ Mit der Kombination von Inhibitoren beider Wirkprinzipien, des NHE und des NCBE, wird eine signifikante Verstärkung der biologischen Effekte, insbesondere der kanzerostatischen und kanzerolytischen Wirkung, erwartet.

Hans-Jochen Lang, Hartmut Strobel, Aventis Pharma Deutschland, Frankfurt

- 1) a) J. Drews, *Science* 2000, 287, 1960; b) L. J. Beeley et al., *Prog. Med. Chem.* 2000, 37, 1; c) C. Debouck et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2000, 40, 193; d) G. R. Lenz et al., *Drug Discovery Today* 2000, 5, 145; e) T. Harris, *Med. Res. Rev.* 2000, 20, 203.
- 2) Siehe beispielsweise: a) B. Cox et al., *Prog. Med. Chem.* 2000, 37, 83; b) D. S. Tan, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* 2000, 3, 439; c) R. W. Spencer, *Biotechnol. Bioeng.* 1998, 61, 61.
- 3) M. J. Valler, *Drug Discovery Today* 2000, 5, 286.
- 4) D. Brown, *Mol. Diversity* 1996, 2, 217.
- 5) a) S. L. Schreiber, *Science* 2000, 287, 1964; b) L. A. Wessjohann, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2000, 4, 303; c) D. C. Spellmeyer et al., *Annu. Rep. Med. Chem.* 1999, 34, 297.
- 6) a) M. Ferrer et al., *Nature Struct. Biol.* 1999, 6, 953; b) E. K. Kick et al., *Chem. Biol.* 1997, 4, 297; c) N. S. Gray et al., *Science* 1998 281, 533.
- 7) B. K. Shoichet, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* 2000, 3, 408; a) B. K. Shoichet, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* 2000, 3, 408; b) P. C. Biggin et al., *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2000, 10(4), 456.
- 8) a) S. Bhagwat, *Abstr. Pap. – Am. Chem. Soc.* 2000, 220th, MEDI-318; b) E. Hodgkin, K. Andrews-Cramer., *Mod. Drug Discovery* 2000, 3, 55.
- 9) F.D. Douglas, IBC's 5th Annual World Congress Drug Discovery Technology 2000, Boston, 14.-17. August.
- 10) S. W. Fesik et al., *J. Med. Chem.* 2000, 43, 3443.
- 11) D. J. Maly et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000, 97, 2419.
- 12) S. J. Teague et al., *Angew. Chem.* 1999, 111, 3962.
- 13) M. Boehringer et al., *J. Med. Chem.* 2000, 43, 2664.
- 14) K. C. Nicolaou et al., *Angew. Chem.* 2000, 112, 3981.
- 15) a) I. Huc, J.-M. Lehn, *Actual. Chim.* 2000, 9, 51; b) S. Otto et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 12063; c) P. S. Lukeman et al., *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 10171.
- 16) N. J. M. Birdsall et al., *TiPS Receptor and Ion Channel Nomenclature Supplement* 2000. *Trends Pharmacol. Sci. Supplement* 2000, 1–128.
- 17) H. C. Englert et al. *J. Med. Chem., im Druck.*
- 18) Smithkline Beecham PLC et al. WO 200000484.
- 19) Wyeth-Ayerst Research (US); *Drugs of the Future* 2000, 25(3), 239.
- 20) A. Fujita et al., *Pharmacol. Ther.* 2000, 85(1), 39.
- 21) U. Gerlach et al., *National Meeting, San Francisco*, 2000, MEDI-159.
- 22) Y. J. Shi et al., *Abstr. Pap. Am. Chem. Soc.* 2000, 219th., Pt. 2, ORGN-206.
- 23) a) Icagen et al., WO 9937607; b) Bristol-Myers-Squibb et al., WO0012077; c) Icagen und Eli Lilly et al., WO 9962891.
- 24) Neurosearch AS et al., WO 200034248.
- 25) V. G. Manolopoulos et al., *General Pharmacol.* 2000, 34, 107.
- 26) K. Aihara, et al., *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 404, 221.
- 27) J. Lorrain et al., *Brit. J. Pharmacol.* 2000, 131, 1188.
- 28) Kuribayashi, et al., *J. Pharm. Pharmacol.* 2000, 52(4), 441.
- 29) Merck GmbH et al., WO 200030624.
- 30) W. Linz et al, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., im Druck.*
- 31) H.-W. Kleemann et al., *Posterpräsentation Research Conference on Ion Channels and Transporters, Parkhotel Bad Soden*, 29. – 31. 10. 1999.