

### Zwei neue privilegierte Bausteine und ein unerwarteter Bindungsmodus für HIV-Protease-Inhibitoren\*\*

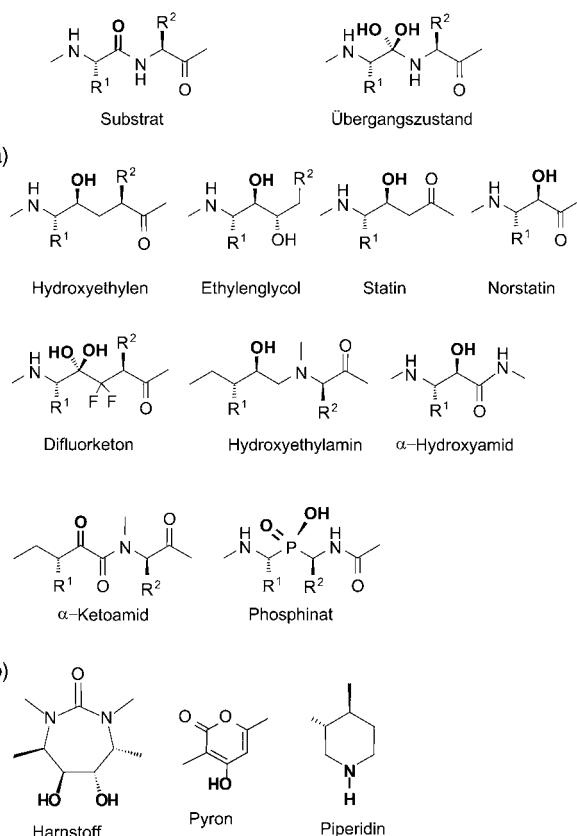
Edgar Specker, Jark Böttcher, Hauke Lilie,  
Andreas Heine, Andreas Schoop, Gerhard Müller,  
Nils Griebenow und Gerhard Klebe\*

Die HIV-Protease ist wahrscheinlich das am intensivsten erforschte Enzym in der kurzen Geschichte des strukturbasierten Wirkstoff-Designs.<sup>[1]</sup> Über ein Jahrzehnt hat das Streben nach effizienteren Inhibitoren die Neugier und das Talent vieler Wissenschaftler beflügelt.<sup>[2]</sup> Für die HIV-Protease ist in der Literatur eine Zahl von Kristallstrukturen unterschiedlicher Protein-Ligand-Komplexe beschrieben worden, die höher ist als für jedes andere Protein. In der öffentlich zugänglichen Proteindatenbank sind bisher mehr als 200 Strukturen hinterlegt.<sup>[3]</sup> Dank dieser intensiven Forschung sind mittlerweile neun Arzneistoffe auf den Markt gebracht worden, die sowohl die Lebensdauer als auch die Lebensqualität vieler HIV-positiver Patienten verbessern.<sup>[4]</sup> Die Euphorie, mit der diese Erfolge anfangs aufgenommen wurden, ist jedoch mittlerweile abgeklungen, da sich infolge der mit diesen Wirkstoffen durchgeführten Therapie zunehmend virale Resistzenzen bildeten.<sup>[5]</sup> Aus diesem Grund konzentriert sich die aktuelle Wirkstoffforschung auf Inhibitoren mit alternativen Grundgerüsten, die auch zu den Mutanten mit Resistzenzen gegen herkömmliche Wirkstoffe hoch affin sind.

Kann man im Fall eines so gründlich untersuchten Mitglieds der Aspartylproteasefamilie noch neue Inhibitionsprinzipien entdecken? Auf der Suche nach neuen privilegierten Bausteinen zur Adressierung des konservierten Bindungsepitops der Aspartylprotease haben wir zwei neue Leitstrukturen entworfen und synthetisiert, die Aminohydro-

xsulfone und die Pyrrolidinmethanamine. Beide Leitstrukturen wurden entwickelt, um an das konservierte katalytische Zentrum der gesamten Aspartylproteasefamilie und an die Peptiderkennungsmotive, die für die Substraterkennung verantwortlich sind, zu binden. Ihre maßgeschneiderten Seitenketten sollten zudem einfach variierbar sein, um auf diese Weise die unterschiedlichen Substratbindungsäschten des Proteins systematisch ausfüllen zu können.

Bis zum heutigen Tag ist eine Vielzahl von Gerüstbausteinen zum Aufbau von HIV-Protease-Inhibitoren entwickelt worden (Abbildung 1). Mit den Inhibitoren der ersten



**Abbildung 1.** Häufig verwendete Gerüstbausteine zum Adressieren des katalytischen Zentrums von Aspartylproteasen; a) klassische Übergangszustandsmimetika, die in peptidmimetische Inhibitoren eingebaut wurden; b) neu entwickelte Inhibitoren zur Adressierung von Aspartylproteasen, insbesondere der HIV-Protease.

Generation wurde die Struktur des bei der Peptidspaltung durchlaufenden, tetraedrischen Übergangszustands nachgeahmt. Bei der zweiten Generation von HIV-Protease-Inhibitoren wurde dagegen vor allem versucht, das an der Substratbindung beteiligte Strukturwasser in das Inhibitor-Design einzubeziehen,<sup>[6,7]</sup> das im Fall der substratanalogen Inhibitoren die Protein-Ligand-Wechselwirkung vermittelt. Ende der neunziger Jahre wurde bei Roche mit einem Hochdurchsatz-Screening das Piperidinringgrundgerüst als vielversprechender privilegierter Baustein für die Adressierung des katalytischen Zentrums in Renin entdeckt.<sup>[8]</sup>

Unser Design der Aminohydroxsulfone wurde von vier unterschiedlichen Strukturelementen, die Teil bereits be-

[\*] Dr. E. Specker, J. Böttcher, Dr. A. Heine, Prof. G. Klebe  
Institut für Pharmazeutische Chemie  
Philipps-Universität Marburg  
Marbacher Weg 6, 35032 Marburg (Deutschland)  
Fax: (+49) 6421-282-8994  
E-mail: klebe@mail.uni-marburg.de

Dr. H. Lilie  
Institut für Biotechnologie  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Kurt-Mothes-Straße 3, 06120 Halle/Saale (Deutschland)

Dr. A. Schoop  
Boehringer Ingelheim, Wien (Österreich)

Dr. G. Müller  
Axxima Pharmaceuticals AG, München (Deutschland)

Dr. N. Griebenow  
Bayer AG, Elberfeld (Deutschland)

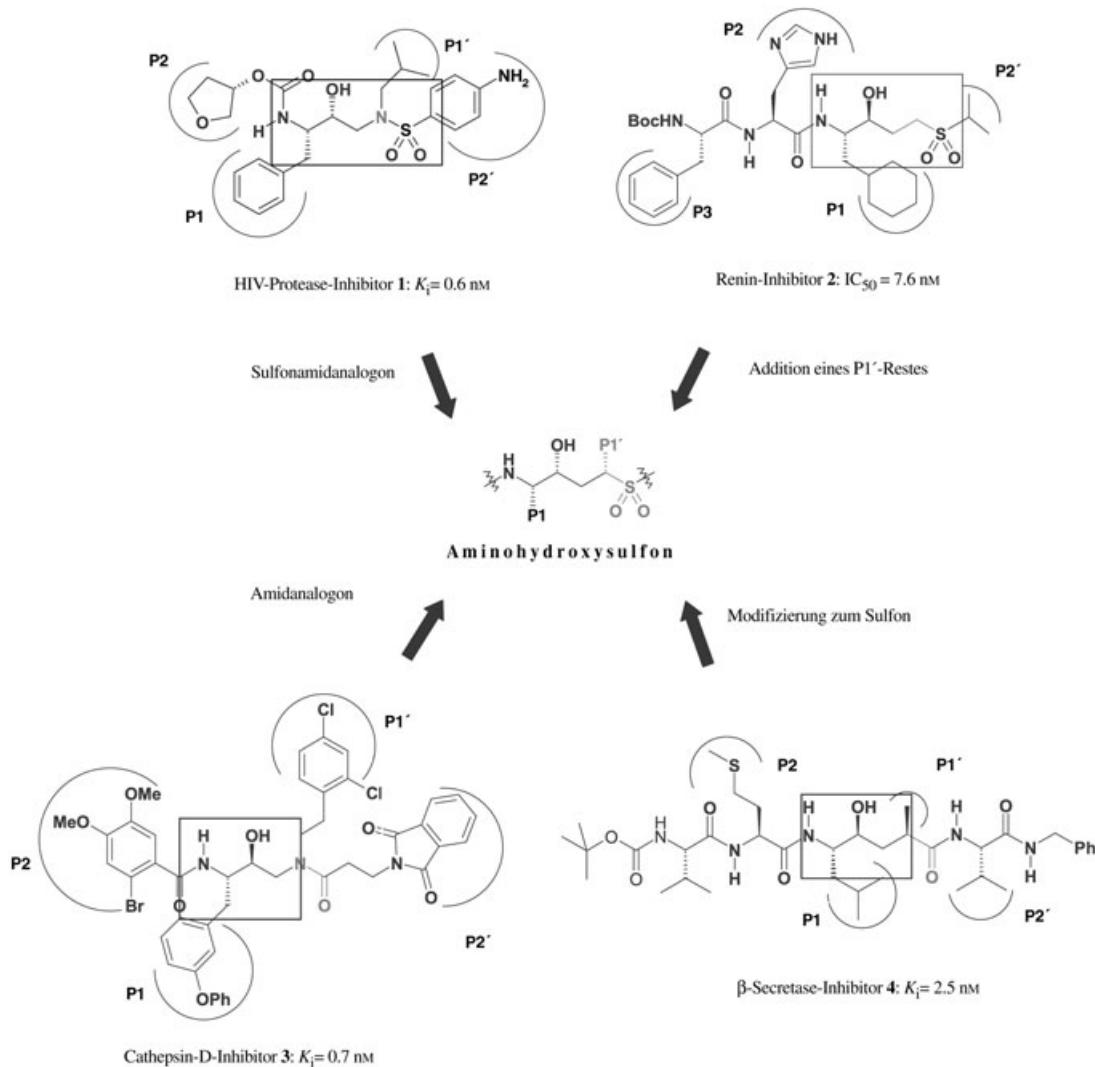
[\*] gleichermaßen beteiligte Autoren

[\*\*] Die Autoren danken der Bayer AG für die finanzielle Unterstützung.  
Der Klon der Protease wurde freundlicherweise von Prof. Helena  
Danielson, University of Uppsala, Department of Biochemistry, zur  
Verfügung gestellt.

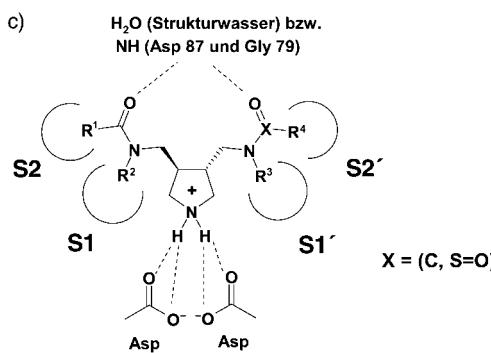
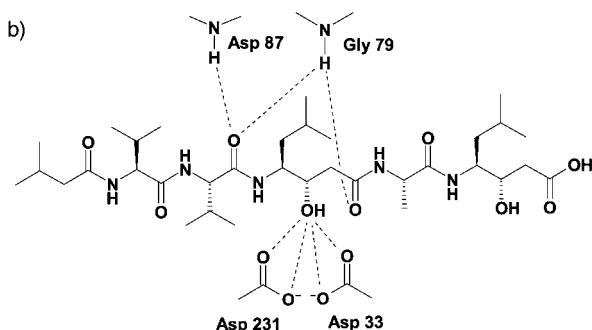
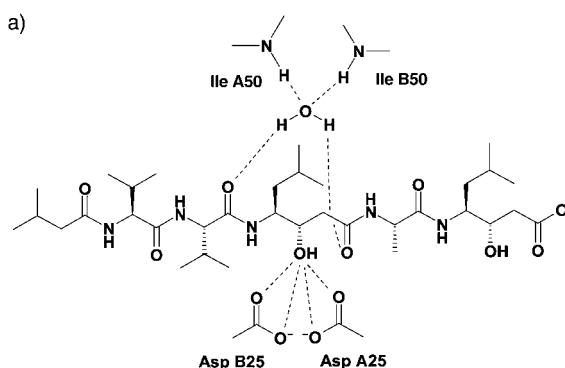
kannter Inhibitoren diverser Aspartylproteasen sind, beeinflusst (Schema 1): Im Vergleich zum Hydroxyethylenamingerüst des HIV-Protease-Inhibitors Amprenavir (**1**)<sup>[9]</sup> wurde bei den Aminohydroxysulfonen das mit einer *sec*-Butylgruppe substituierte Stickstoffatom in der  $\alpha$ -Position durch ein Kohlenstoffatom ersetzt; dies ist analog zur entsprechenden Sulfonfunktion des Renin-Inhibitors **2**, bei der allerdings wiederum der Substituent zur Adressierung der S1'-Tasche fehlt.<sup>[10]</sup> Von den zentralen Bausteinen des Cathepsin-D-Inhibitors **3**<sup>[11]</sup> und des  $\beta$ -Secretase-Inhibitors **4**<sup>[12]</sup> gelangt man formal durch den Austausch der Amidbindung bzw. der Ketofunktion gegen ein Methylensulfonfragment zu unseren Aminohydroxysulfonen. Für den Test der Aminohydroxysulfone auf ihr Potenzial als neue Leitstruktur für die Inhibition der HIV-Protease wurde das vorgestellte Zentralgerüst mit den bereits für die Inhibitoren **1**–**4** optimierten Seitenketten für die Substratbindungsstellen S2–S2' ausgestattet.

Mit dem Design der Pyrrolidinmethanamine wollten wir zwei Strukturprinzipien miteinander verbinden: Zum einen kopieren wir die klassischen peptidmimetischen Substratanaloga wie Pepstatin (**5**, Schema 2),<sup>[13,14]</sup> und zum anderen

möchten wir aus dem neu entwickelten Inhibitortyp (siehe Abbildung 1) das cyclische Amin zur Adressierung der zentralen Position zwischen den katalytischen Aspartaten übernehmen. Die Hydroxygruppe des Statins koordiniert direkt an die beiden gegenüberliegenden Aspartatreste; diese Hydroxygruppe wollen wir durch ein Pyrrolidinringgerüst ersetzen, das dann symmetrisch in Richtung auf die N- bzw. C-terminalen Subtaschen erweitert wird. Dabei sollen die Seitenketten verwendet werden, die auch in den substratanalogen Inhibitoren vorkommen. Diese Inhibitoren (z. B. Pepstatin **5**, Schema 2) bilden Wasserstoffbrücken von ihrem Peptidrückgrat zu den Flap-Regionen der Proteasen, was durch zahlreiche Kristallstrukturen belegt ist. Im Fall der HIV-Protease wird dieser Kontakt über das erwähnte Strukturwassermolekül zu den Amidfunktionen der Isoleucinreste Ile A50 und Ile B50 vermittelt, in Cathepsin D bildet der Inhibitor hingegen direkte Wasserstoffbrücken zu den Amidfunktionen von Gly 79 und Asp 87. Zum Test der Pyrrolidinmethanamine auf ihre Eignung als neue privilegierte Struktur für Aspartylproteasen wurde die zentrale Pyrrolidinfunktion mit den bereits für den HIV-Protease-Inhibitor Amprenavir



**Schema 1.** Design der Aminohydroxysulfone in Anlehnung an Strukturelemente bereits bekannter Aspartylprotease-Inhibitoren.



**Schema 2.** a) Wasserstoffbrücken von Pepstatin (3) im katalytischen Zentrum der HIV-Protease; b) Wasserstoffbrücken von 3 im katalytischen Zentrum von Cathepsin D; c) Pyrrolidinmethanamine und ihre Wasserstoffbrücken im katalytischen Zentrum einer Aspartylprotease.

(1) optimierten Seitenketten dekoriert. Eine diastereoselektive Synthese führte zu den Racematen der vorgestellten Zielverbindungen. Diese Synthese wird an anderer Stelle beschrieben.

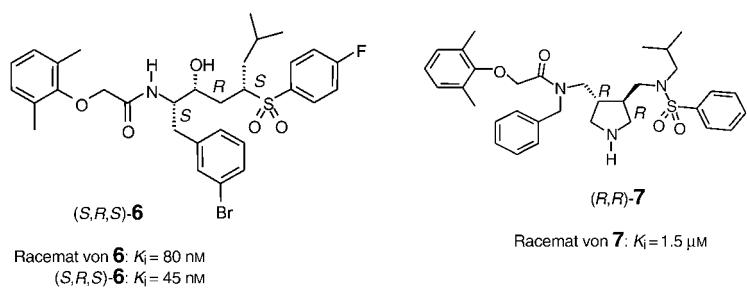
In der Serie der Aminohydroxysulfone wurde für das Racemat von **6** (Abbildung 2) ein  $K_i$ -Wert von 80 nm für die Inhibition der HIV-Protease bestimmt. Nach der Racemattrennung konnte für das stärker bindende Enantiomer ein  $K_i$ -Wert von 45 nm ermittelt werden. Um zu prüfen, ob der im ursprünglichen Design vorgegebene Bindungsmodus von **6** auch tatsächlich so beobachtet wird, haben wir die Kristallstruktur des Komplexes mit der HIV-Protease bestimmt (Tabelle 1). In Abbildung 3a sind die Komplexe der HIV-Protease mit

dem stärker bindenden Enantiomer (*S,R,S*)-**6** einerseits und mit Amprenavir (**1**) andererseits überlagert. Der Komplex mit **1** fungierte dabei als Referenz während unseres Designs. Beide Inhibitoren wechselwirken über ihre zentralen OH-Gruppen mit den Aspartatresten und bilden mit ihren Carbonyl- und Sulfonylfunktionen Wasserstoffbrücken zum Strukturwasserstoffmolekül der HIV-Protease. Die S1-Tasche (Leu A23, Pro A81, Val A82, Ile A84) wird nahezu identisch mit den Benzyl- bzw. Brombenzyl-Seitenketten von **1** und **6** besetzt. Der sterisch anspruchsvolle *meta*-Brom-Substituent

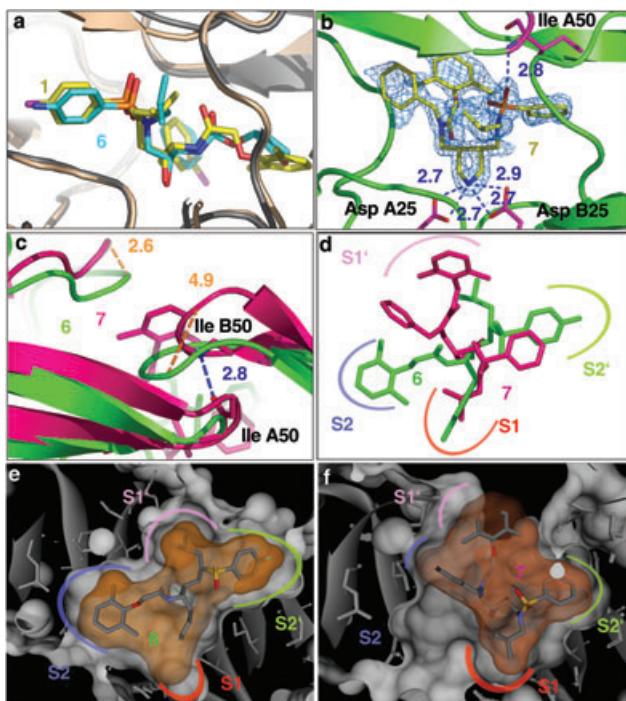
**Tabelle 1:** Datensammlung und Verfeinerungsstatistik für die Komplexe **6** und **7**.

	HIV1-Komplex mit <b>6</b>	HIV1-Komplex mit <b>7</b>
Auflösung [Å]	25–1.73	20–1.5
Raumgruppe	$P2_12_12$	$P2_12_12_1$
Zellkonstanten [Å]	$a = 57.9$ $b = 85.8$ $c = 46.8$	$a = 51.9$ $b = 57.7$ $c = 62.2$
Schale mit höchster Auflösung [Å]	1.76–1.73	1.53–1.5
Zahl der gemessenen Reflexe	101 892	109 029
Zahl der unabhängigen Reflexe	24 462	29 849
Vollständigkeit der Daten [%]	97.6 (79.2) <sup>[a]</sup>	97.5 (77.3) <sup>[a]</sup>
$I/\sigma$	12.8 (1.7) <sup>[a]</sup>	18.6 (1.6) <sup>[a]</sup>
$R_{\text{sym}}$ [%]	7.8 (45.2) <sup>[a]</sup>	6.3 (54.0) <sup>[a]</sup>
verfeinerte Reste	198	198
verfeinerte Ligandatome	40	41
verfeinerte Wassermoleküle	207	190
verfeinerte Glycerolmoleküle	–	2
verfeinerte $\text{Cl}^-$ -Ionen	3	2
Auflösung in der Verfeinerung [Å]	8–1.73	8–1.5
$R_{\text{krist.}}$ ( $F > 4\sigma F_o$ ; $F_o$ )	16.7; 20.1	16.7; 18.1
$R_{\text{frei}}$ ( $F > 4\sigma F_o$ ; $F_o$ )	21.0; 24.7	22.0; 23.6
Durchschnittlicher B-Wert [ $\text{\AA}^2$ ]	17.2; 14.6	16.7; 19.0
(Proteinkette A; B)		
Hauptkette [ $\text{\AA}^2$ ]	12.8; 11.4	13.1; 15.8
Seitenketten [ $\text{\AA}^2$ ]	22.1; 18.0	20.6; 22.5
Ligand [ $\text{\AA}^2$ ]	23.0	33.0
Wasser [ $\text{\AA}^2$ ]	28.1	29.0
Glycerol [ $\text{\AA}^2$ ]	–	52.8
Cl-Ionen [ $\text{\AA}^2$ ]	18.3	20.2
Ramachandran-Diagramm		
besonders bevorzugt [%]	95.6	94.9
zusätzlich erlaubt [%]	4.4	5.1
allgemein erlaubt [%]	0	0
verboten [%]	0	0

[a] Werte in Klammern beziehen sich auf die Schale mit höchster Auflösung.



**Abbildung 2.** Strukturformel von (*S,R,S*)-**6** und (*R,R*)-**7** mit den entsprechenden  $K_i$ -Werten für die Inhibition der HIV1-Protease.



**Abbildung 3.** a) Überlagerung von *(S,R,S)*-6 und 1 im Komplex mit der HIV1-Protease; b) Bindungsmodus von 7 mit dem Pyrrolidin-Stickstoff in der zentralen Position zwischen den beiden Aspartatresten; die Differenzelektronendichte (Konturniveau:  $1\sigma$ ) ist als blaues Netz dargestellt; c) Überlagerung der Komplexe 6 und 7 zur Darstellung der starken Verzerrung der Flap-Region von 7; d) Überlagerung beider Ligan- den zur Verdeutlichung der unterschiedlichen Besetzung der jeweiligen Subtaschen der Protease; e) und f) Schnitt durch die Bindungsmodi von 6 (e) und 7 (f), gezeigt ist die Besetzung der Subtaschen S2–S2' durch die Seitenketten der Inhibitoren; Proteinoberfläche in Weiß, Ligandoberfläche in Orange.

von 6 ragt in die angrenzende Lösungsmittelumgebung, ohne eine konformativ Adaption des Proteins herbeizuführen. Die *para*-Aminophenyl- (1) bzw. *para*-Fluorophenyl-Seitenketten (6) besetzen die S2'-Tasche in nahezu identischer Weise. Der *para*-Fluor-Substituent von 6 bildet keine Wasserstoffbrücke zum benachbarten Aspartatrest, wie sie im Komplex von 1 ausgehend von dessen Aminogruppe zu beobachten ist. Der *sec*-Butyl-Substituent der Aminogruppe von 1 und der *sec*-Butyl-Rest am  $\alpha$ -C-Atom der Sulfon-Einheit von 6 richten ihre terminalen Methylgruppen in sehr ähnlicher Weise in die S1'-Tasche (Leu A23, Gly A27, Ile B81, Val B82, Ile B84). Die beiden Inhibitoren unterscheiden sich in der Größe der in der S2-Subtasche (Ala B28, Val B32, Ile B47, Ile A50) lokalisierten Seitenkette: Während 1 mit einer Tetrahydrofuranfunktion ausgestattet ist, verfügt 6 über eine sterisch anspruchsvollere 2,6-Dimethylphenoxy-Seitenkette, die mehr Raum in der S2-Tasche einnimmt<sup>[15]</sup> und über die von 1 besetzte Region hinaus in das umgebende Lösungsmittel ragt. Trotz dieser Variationen der Seitenketten sind kaum konformativ Unterschiede oder induzierte Anpassungen des Enzyms zu erkennen.

Das Aminohydroxysulfongerüst von 6, entwickelt anhand eines konservativen Designkonzepts und aufbauend auf

bekannten Inhibitoren, nimmt damit den erwarteten Bindungsmodus ein. Es wird ein 75-facher Affinitätsabfall beobachtet, vermutlich hervorgerufen durch das Bromatom der *meta*-Brombenzyl-Seitenkette, das im gebundenen Zustand teilweise dem Lösungsmittel ausgesetzt bleibt und durch seine unvollständige Desolvatisierung die Bindung schwächt. Des Weiteren scheint der enge Wasserstoffbrückenkontakt der *para*-Aminophenyl-Seitenkette von 1 zu der Carboxyfunktion von Asp 30 günstiger zu sein als der eher repulsive Kontakt des Asparaginrestes zum polarisierten *para*-Fluorophenylrest in 6.

Während das recht konservative Design der Aminohydroxysulfone zu einem Zentralbaustein führte, der dem natürlichen Substrat einer gestreckten Peptidkette ähnelt, hat das Pyrrolidinmethanamingerüst kaum strukturelle Verwandtschaft mit einem Peptid. Docking-Studien ließen auf einen Bindungsmodus schließen, der jenem von klassischen substratanalogen Inhibitoren ähnlich ist. Das Racemat von 7 (Abbildung 2) inhibiert die HIV-Protease mit einem  $K_i$ -Wert von  $1.5\ \mu\text{M}$ . Die Cokristallisation der HIV-Protease mit diesem Racemat ergab, dass das *R,R*-Enantiomer an das Protein gebunden wird (Tabelle 1). Wie erwartet besetzt das vermutlich protonierte Stickstoffatom des Pyrrolidinrings die zentrale Position zwischen den beiden Aspartatresten und ist somit ein optimales Mimetikum für die Hydroxygruppe von z. B. 6 (Abbildung 3b). Überraschenderweise bindet (*R,R*)-7 aber – trotz der Ähnlichkeit der Seitenketten – in einem neuen, unerwarteten Modus an das Protein: Das Strukturwasser wird aus der Bindungstasche verdrängt, und der Inhibitor bildet über eines der Sulfoxysauerstoffatome eine Wasserstoffbrücke zu dem Amid-Stickstoffatom von Ile A50. Zwischen der Carbonylgruppe der Amidfunktion des Inhibitors und dem Enzym gibt es keine polaren Kontakte, und infolgedessen richtet sich das Amid-Stickstoffatom von Ile B50 zu der Carbonylgruppe des Ile-A50-Restes der benachbarten Polymerkette aus und stabilisiert das Dimer in der Flap-Region. Eventuell fungiert diese zusätzliche Wasserstoffbrücke als Ersatz für die entfallene Wasserstoffbrücke zum verdrängten Strukturwasser. Diese ungewöhnliche Struktur wird von einer signifikanten Verzerrung (bis zu  $4.9\ \text{\AA}$ ) des Proteins in der Flap-Region im Vergleich z. B. zu Komplex 6 begleitet (Abbildung 3c). Die Seitenketten von 7 wurden analog zu denen von 6 ausgewählt, um in die Subtaschen S2–S2' zu passen.

Der Inhibitor 7 zeigt im Vergleich zu 6 eine völlig andere Orientierung in der Bindungstasche. Nur in den Subtaschen S1 und S2' kann eine zum Teil ähnliche Besetzung festgestellt werden (Abbildung 3d–f): So beherbergt die S1-Tasche (Leu A23, Val A82, Val A84, Gly B48, Gly B49) die *sec*-Butyl-Seitenkette von 7 in ähnlicher Weise wie die *meta*-Brombenzyl-Seitenkette von 6. Der Phenylsulfonamid-Substituent ist in der S2'-Tasche (Ala A28, Val A32, Ile A84, Ile B50) lokalisiert, die im Fall von 6 mit der *para*-Fluorophenyl-Seitenkette besetzt wird. Die zwei verbleibenden Seitenketten, die *N*-Benzyl- und die 2,6-Dimethylphenoxy-Gruppe, besetzen die aufgeweitete S1'-Tasche und ragen in den angrenzenden Lösungsmittelraum. Der *N*-Benzyl-Substituent reicht nur wenig in die S2-Tasche, die praktisch unbesetzt bleibt. An der Bindung dieser Seitenketten von 7 sind die

folgenden Aminosäuren beteiligt: Ile A50, Val B32, Ile B47, Ile B54, Thr B80, Pro B81, Val B82, Ile B84.

Interessanterweise kristallisierten **6** und **7** in zwei unterschiedlichen Raumgruppen,  $P2_12_12$  bzw.  $P2_12_12_1$ . Entsprechend wäre es denkbar, dass die beobachteten Unterschiede zwischen beiden Strukturen durch Kristallpackungseffekte hervorgerufen werden; allerdings weist keine der bisher bekannten Strukturen in einer der beiden Raumgruppen eine ähnliche konformativ Adaption der Flap-Region auf wie der Komplex mit **7**. Zusätzlich verglichen wir die Anteile der bei der Bindung vergraben Ligandenoberfläche in den Komplexen:<sup>[16]</sup> In **1** und **6** stehen 95 % der Ligandenoberfläche in engem Kontakt mit dem Protein, bei **7** nur 85 %. Dieser deutlich kleinere Wert für **7** ist im Einklang mit der Beobachtung, dass die voluminöse 2,6-Dimethylphenoxy-Seitenkette in die Lösungsmittelumgebung hineinreicht. Im Fall von **6** besetzt eine kurze *sec*-Butyl-Gruppe diese Tasche, die jeden Lösungsmittelkontakt vermeidet.

Es ist uns gelungen, zwei neue Leitstrukturen, die Aminohydroxysulfone und die Pyrrolidinmethanamine, zu entwickeln, die das konservierte Bindungsmotiv der Aspartylproteasen adressieren. Die Bindungsmodi der beiden Gerüste, die mit für HIV-Protease-Inhibitoren optimierten Seitenketten dekoriert sind, konnten röntgenographisch aufgeklärt werden. Eine detaillierte Analyse der Konformation im Protein-Inhibitor-Komplex und der Wechselwirkungen mit dem Protein wird dabei helfen, den beobachteten Bindungsmodus zu erklären und eine strukturbasierte Optimierung des Ligandengerüsts zur Verbesserung der Bindungsaffinität vorzunehmen. Die neue Leitstruktur bietet die Chance, die aufgetretenen viralen Resistenzen zu überwinden, denn obwohl eine Subtasche unbesetzt bleibt, verfügt der Inhibitor noch über eine hinreichende inhibierende Wirkung – damit ist dem Virus zumindest die Option genommen, sich über Mutationen in dieser Subtasche einen Resistenzvorteil zu verschaffen. Die induzierte Konformationsänderung tritt zudem in einem Bereich auf, in dem Mutationen wahrscheinlich mit dem Verlust der Aktivität der Protease einhergehen.

Wirkstoff-Designer können aus dieser Arbeit einige Lehren ziehen: Der Bindungsmodus von **6**,<sup>[17]</sup> entwickelt über ein eher konservatives Design, wurde im Hinblick auf die Stereochemie von **6** richtig vorhergesagt – die Seitenketten werden tatsächlich in den dafür vorgesehenen Subtaschen angetroffen. Das Gegenteil ist im Fall von **7** zu beobachten: Die Substitution der Übergangszustands-analogen Hydroxygruppe durch die Pyrrolidinfunktion wurde zwar erfolgreich vorhergesagt, aber die Seitenketten, die analog zu **6** ausgewählt wurden, platzieren sich in andere Subtaschen. Zudem wurde der Inhibitor symmetrisch mit zwei Acceptorgruppen ausgestattet, die an das Strukturwasser binden sollten, dieses wurde jedoch stattdessen aus dem Komplex verdrängt. Es bleibt festzustellen, dass an dieser Stelle Design und Docking nicht in der Lage waren, den Bindungsmodus korrekt vorherzusagen. Ohne die Anwendung röntgenographischer Methoden wäre die Diskrepanz zwischen Design und Experiment nicht festgestellt worden. Mit etwas Glück hätte höchstens eine aufwändige und langwierige, aber im Einzelnen nicht wirklich schlüssige Aufstellung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen Hinweise auf die bestehende Diskrepanz gege-

ben. Dies zeigt deutlich die Grenzen des Computerdesigns auf und unterstreicht die Unverzichtbarkeit von Experimenten.

Eingegangen am 17. November 2004  
Online veröffentlicht am 8. April 2005

**Stichwörter:** HIV-Protease · Inhibitoren · Proteine · Strukturaufklärung · Wirkstoff-Design

- [1] R. E. Babine, S. L. Bender, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1359–1472.
- [2] S. Thaisivongs, J. W. Strohbach, *Biopolym. Pep. Sci.* **1999**, *51*, 51–58.
- [3] J. Vondrasek, A. Wlodawer, *Proteins Struct. Funct. Genet.* **2002**, *49*, 29–31.
- [4] D. D. Richman, *Nature* **2001**, *410*, 995–1001.
- [5] L. Romano, G. Venturi, S. Giomi, L. Pippi, P. E. Valensin, M. Zazzi, *J. Med. Virol.* **2002**, *66*, 143–150.
- [6] E. De Clercq, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2004**, *36*, 1800–1822.
- [7] A. Brik, C.-H. Wong, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 5–14.
- [8] E. Vieira, A. Binggeli, V. Breu, D. Bur, W. Fischli, R. Güller, G. Hirth, H. P. Märki, M. Müller, C. Oefner, M. Scalone, H. Stadler, M. Wilhelm, W. Wostl, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1397–1402.
- [9] E. E. Kim, C. T. Baker, M. D. Dwyer, M. A. Murcko, B. G. Rao, R. D. Tung, M. A. Navia, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1181–1182.
- [10] G. Bolis, A. K. L. Fung, J. Greer, H. D. Kleinert, P. A. Marcotte, T. J. Perun, J. J. Plattner, H. H. Stein, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1729–1737.
- [11] E. C. Lee, E. K. Kick, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9735–9747.
- [12] A. K. Ghosh, G. Bilcer, C. Harwood, R. Kawahama, D. Shin, K. A. Hussain, L. Hong, J. A. Loy, C. Nguyen, G. Koelsch, J. Ermolieff, J. Tang, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2865–2868.
- [13] P. M. D. Fitzgerald, B. M. McKeever, J. F. van Middlesworth, J. P. Springer, J. C. Heimbach, C.-T. Leu, W. K. Herber, R. A. F. Dixon, P. L. Darke, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 14209–14219.
- [14] E. T. Baldwin, T. N. Bhat, S. Gulnik, M. V. Hosur, D. Sowder, R. E. Cachau, J. Collins, A. M. Silva, J. W. Erickson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 6796–6799.
- [15] P. L. Beaulieu, P. C. Anderson, D. R. Cameron, G. Croteau, V. Gorys, C. Grand-Maitre, D. Lamarre, F. Liard, W. Paris, L. Plamondon, F. Soucy, D. Thibeault, D. Wernic, C. Yoakim, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1094–1108.
- [16] M. L. Connolly, *J. Appl. Crystallogr.* **1983**, *16*, 548–558.
- [17] Die Strukturdaten von **6** und **7** sind in der Proteindatenbank (PDB) unter den Codes 1XL2 und 1XL5 zu finden.