

Hoch funktionalisierte Terpyridine als kompetitive Inhibitoren von AKAP-PKA-Wechselwirkungen**

Gesa Schäfer, Jelena Milić, Adeeb Eldahshan, Frank Götz, Kerstin Zühlke, Christian Schillinger, Annika Kreuchwig, Jonathan M. Elkins, Kamal R. Abdul Azeez, Andreas Oder, Marie C. Moutty, Nanako Masada, Monika Beerbaum, Brigitte Schlegel, Sylvia Niquet, Peter Schmieder, Gerd Krause, Jens Peter von Kries, Dermot M. F. Cooper, Stefan Knapp, Jörg Rademann, Walter Rosenthal und Enno Klussmann*

Proteinkinase A (PKA) ist eine ubiquitär exprimierte Kinase, die eine Vielzahl von Substraten phosphoryliert. A-Kinase-Ankerproteine (AKAP) erhöhen die Spezifität PKA-abhängiger Signaltransduktion indem sie die PKA an unterschiedlichen zellulären Kompartimenten positionieren und dadurch einen Zugang zu definierten Substraten ermöglichen.^[1] Die Wechselwirkungen zwischen AKAP und PKA spielen eine Schlüsselrolle bei zahlreichen physiologisch relevanten Prozessen, z. B. bei der Arginin-Vasopressin (AVP)-vermittelten Wasserrückresorption in renalen Hauptzellen; AVP stimuliert die Aktivierung von PKA, das den Wasserkanal Aquaporin-2 (AQP2) phosphoryliert. Dadurch wird das in intrazellulären Vesikeln lokalisierte AQP2 in die Plasmamembran umverteilt und die Rückresorption von Wasser aus dem primären Urin ermöglicht. Die Umverteilung findet nur bei direkter Wechselwirkung der PKA mit AKAP statt.^[2] Fehlregulationen von zellulären Prozessen, die auf AKAP-PKA-Wechselwirkungen beruhen, verursachen Krankheiten oder werden mit ihnen in Verbindung gebracht.^[1b,3] Der bei Herzinsuffizienz erhöhte AVP-Spiegel bewirkt z. B. eine exzessive Wasserretention aufgrund des oben beschriebenen Mechanismus. Bei der Herzinsuffizienz ist die Kontraktilität der Kardiomyozyten vermindert; die Steuerung der Kon-

traktilität hängt wesentlich von AKAP-PKA-Wechselwirkungen ab.^[4]

Das PKA-Holoenzym ist ein Tetramer, bestehend aus einem Dimer regulatorischer (RI α , RI β , RII α oder RII β) und zwei katalytischen (C-) Untereinheiten, die jeweils an ein R-Protomer gebunden sind. Durch die Bindung von cAMP an die R-Untereinheiten werden die C-Untereinheiten freigesetzt und können ihre Substrate phosphorylieren. Die Wechselwirkung zwischen PKA und AKAP wird durch die Dimerisierungs/Docking(D/D)-Domäne der dimerisierten R-Untereinheiten und der RII-Bindungsdomäne (RBD) von AKAP vermittelt. Dimerisierte D/D-Domänen bilden eine hydrophobe Tasche, die direkt mit einer 14–25 Aminosäuren langen α -helikalen RBD wechselwirkt.^[5] Aus den RBD verschiedener AKAP abgeleitete, synthetische Peptide binden die R-Untereinheiten mit Affinitäten im nanomolaren Bereich, z. B. AKAP18 δ -L314E aus AKAP18 δ (K_D = 4 nM; Abbildung S1 und S2 sowie Tabelle S2 in den Hintergrundinformationen).^[6] Diese Peptide hemmen effektiv AKAP-PKA-Wechselwirkungen.^[1] In kultivierten renalen Hauptzellen verhindern z. B. membrangängige Varianten, von AKAP18 δ -L314E^[7] und Ht31^[2a] (aus AKAP-Lbc) die AVP-induzierte Umverteilung von AQP2. Die Hemmung von AKAP-PKA-Wechselwirkungen könnte somit vorteilhaft für

[*] Dr. G. Schäfer,^[†] Dr. J. Milić,^[†] Dr. A. Eldahshan, Dr. F. Götz, Dr. K. Zühlke, A. Oder, Dr. M. C. Moutty, S. Niquet, Dr. J. P. von Kries, Prof. Dr. W. Rosenthal, Priv.-Doz. Dr. E. Klussmann
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)
Robert-Rössle-Straße 10, 13125 Berlin (Deutschland)
E-Mail: enno.klussmann@mdc-berlin.de
C. Schillinger, A. Kreuchwig, M. Beerbaum, B. Schlegel, Dr. P. Schmieder, Dr. G. Krause, Prof. J. Rademann
Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie
Robert-Rössle-Straße 10, Berlin (Deutschland)
Dr. J. M. Elkins, K. R. Abdul Azeez, Prof. Dr. S. Knapp
Nuffield Department of Clinical Medicine, Structural Genomics Consortium and Target Discovery Institute, University of Oxford
Old Road Campus Research Building
Roosevelt Drive, Oxford, OX3 7DQ (Großbritannien)
N. Masada, Prof. D. M. F. Cooper
King's College
Tennis Court Rd., Cambridge (Großbritannien)
Prof. J. Rademann
Freie Universität Berlin, Institut für Pharmazie
Königin-Luise-Straße 2+4, 14195 Berlin (Deutschland)

[†] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

[**] Diese Arbeit wurde unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG KL1415/4-2, RA895/5-2). J.E., K.A.A. und S.K. wurden von der SGC unterstützt, einer Stiftung (Nummer 1097737), die aus Mitteln von AbbVie, Boehringer Ingelheim, der Canada Foundation for Innovation, dem kanadischen Institute for Health Research, Genome Canada, GlaxoSmithKline, Janssen, Lilly Canada, der Novartis Forschungsgemeinschaft, dem Ontario Ministry of Economic Development and Innovation, Pfizer, Takeda und dem Wellcome Trust [092809/Z/10/Z] gefördert wird. AKAP = A-Kinase-Ankerprotein, PKA = Proteinkinase A.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201304686> zu finden.

© 2013 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Lizenz, die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.

die Behandlung von Krankheiten sein, die mit AVP-abhängigen, exzessiven Wassereinträgen assoziiert sind, z.B. die Herzinsuffizienz.^[3]

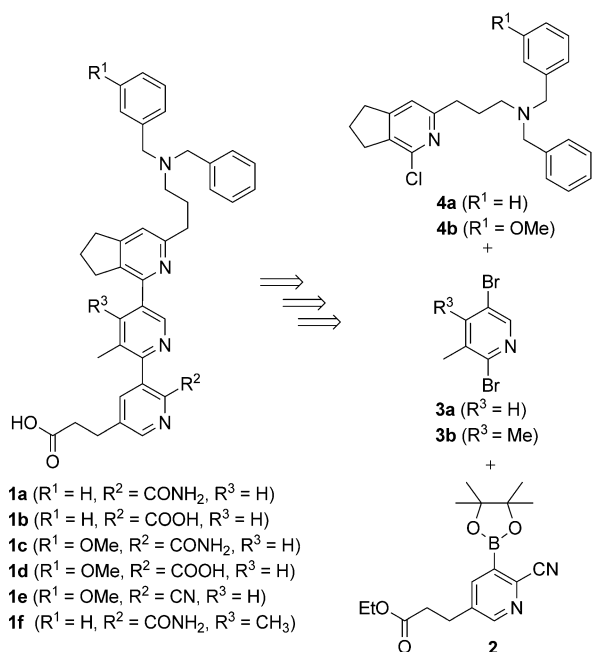
Aufgrund ihrer allgemein geringen Membrangängigkeit und Stabilität sind Peptide für eine Anwendung in Zell- und Tierstudien und für die Entwicklung von Medikamenten nur begrenzt einsetzbar. Alternativ zu Peptiden kommen nicht-peptidische Helixmimetika in Betracht. So wurde eine niedermolekulare Verbindung (FMP-API-1) entwickelt, die AKAP-PKA-Wechselwirkungen hemmt. Allerdings aktiviert FMP-API-1 zusätzlich die PKA. Das führt bei Studien an komplexen Systemen wie einem Tiermodell mit großer Wahrscheinlichkeit zu unerwünschten Effekten.^[8]

Nichtpeptidische Helixmimetika, einschließlich Terphenyl- und Terpyridingerüste,^[9] imitieren α -Helices, indem sie eine stabförmige Achse mit von Aminosäuren abgeleiteten Seitenketten bereitstellen. Sie können Eigenschaften von Peptiden, wie Spezifität und Selektivität, mit denen von niedermolekularen Substanzen, wie Stabilität und Membrangängigkeit, vereinen. In Hinblick auf die Löslichkeit, die Konformation und die biologische Aktivität dieser Klasse entwickelten wir Polypyridine als Helixmimetika des Peptids AKAP188-L314E.^[10] Ausgangspunkt war ein Modell, bei dem zum einen die hydrophoben Reste (L301, L304, L308) des Peptids mit dem hydrophoben Boden der Tasche des D/D-Domänen-Dimers von RII α und zum anderen die hydrophilen Seitenketten des Peptids, wie E300, mit hydrophilen Resten, wie Q4 am peripheren Rand der durch das D/D-Dimer gebildeten Tasche, wechselwirken.^[6] Verschiedene Terpyridine, **1a–f** (Schema 1 und 4), wurden in silico durch Docking-Studien entworfen. Der hydrophobe Bereich der AKAP188-L314E-Helix entspricht der *meta*-Methylgruppe des zweiten Pyridins, dem kondensierten Cyclopentylring des

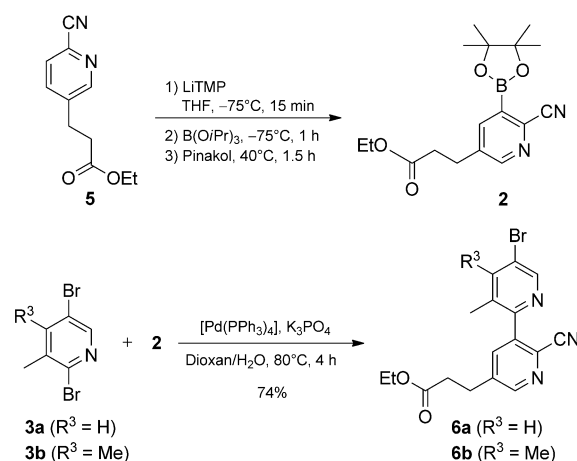
dritten Pyridins und den folgenden zwei Benzylringen in **1b**. Damit können sie mit dem hydrophoben Kern (gelb in Abbildung 4 und Abbildung S1) der Bindungstasche wechselwirken. Andere Substituenten, wie die Carboxygruppe am ersten äußersten Pyridinring, wenden sich den hydrophilen Resten am Rand der D/D-Domäne zu. Sie imitiert die Seitenkette von E300 und wechselwirkt wahrscheinlich mit Q4 der D/D-Domäne.

Für die Synthese der Liganden **1a–f** sind aufeinanderfolgende Suzuki-Kupplungen der 2,5-Dibrompyridine **3a,b** notwendig (Schema 1). Der Schlüssel dieser Strategie war die unterschiedliche Reaktivität der 2-Brom- und 5-Brom-Substituenten, die regioselektive Suzuki-Kupplungen von **3a,b** ermöglichte.^[11]

Die Synthese des ersten Pyridylbausteins, Diisopropylboronsäureester **2**, basiert auf einer *ortho*-Borylierung des Cyanpyridins **5**. Eine *ortho*-Metallierung (DoM) nutzt diese Cyanfunktion, die mit dem ersten Äquivalent des LiTMP als Base reagiert und wahrscheinlich ein Li-Amidinat bildet, das als Donor-Metallierungs-Gruppe (DMG) dient und die Deprotonierung an C3 des Pyridinrings mit dem zweiten Äquivalent der Base lenkt.^[12] Für eine effiziente Metallierung war ein drittes Äquivalent der Base nötig, um voraussichtlich den aliphatischen Ester in ein Enolat umzuwandeln, damit die benachbarte Benzylposition vor einer Deprotonierung geschützt ist. Die Zugabe von vier Äquivalenten der Base erhöhte die Ausbeute ohne weitere Nebenreaktion. Da eine Isolierung des Diisopropylboronsäureesters nicht möglich war und die Isolierung von Boronsäure mit Protodeboronierung verbunden ist, haben wir die Säure durch Zugabe von Pinakol zum Reaktionsgemisch in situ verestert.^[13] Die Synthese des Esters **2** erfordert die Zugabe von Pinakol und das Erwärmen des Reaktionsgemisches auf 40°C (Schema 2).



Schema 1. Geplante Synthese von Terpyridinen **1a–f** durch aufeinanderfolgende Suzuki-Kupplungen.

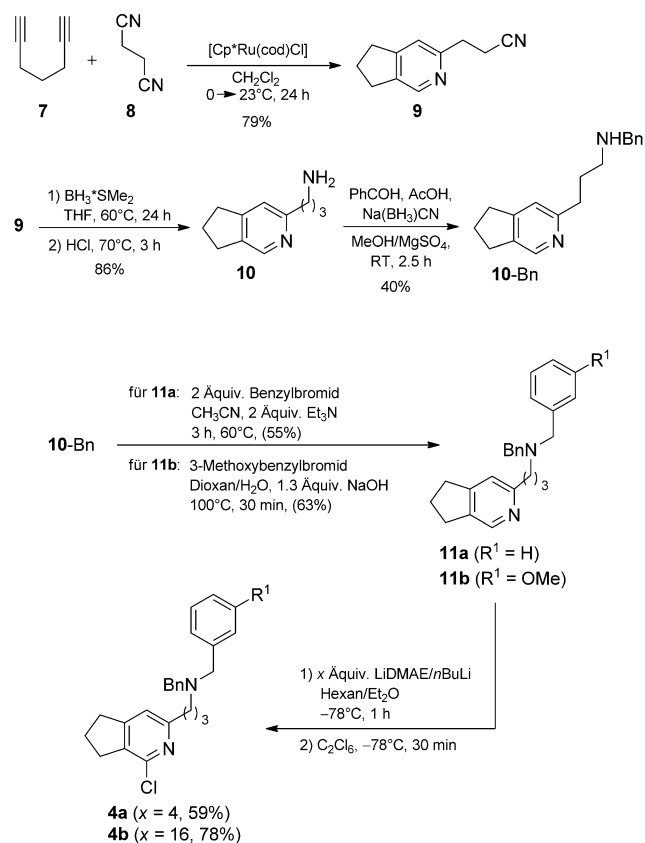


Schema 2. Synthese der Bipyridinbromide **6a,b**, Bausteine für die abschließende Kupplungsreaktion.

Die Pd-katalysierte Kupplung der 2,5-Dibrom-3-methylpyridine **3a,b** mit dem ungereinigten Boronsäureester **2** erfolgte in Gegenwart von Kaliumphosphat und ergab geringe Mengen der Bipyridine **6a,b**. Durch tropfenweises Zugeben

des Boronsäureesters **2** über 90 Minuten konnte die Ausbeute auf 74 % erhöht werden (Schema 2).

Die Cyclopentapyridinreste der Bausteine **4a,b** wurden in einer Rh^{II}-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition von 1,6-Heptadiin (**7**) mit Bernsteinsäuredinitril (**8**) synthetisiert (Schema 3).^[14] Die Reduktion der Nitrilgruppe mit Dime-



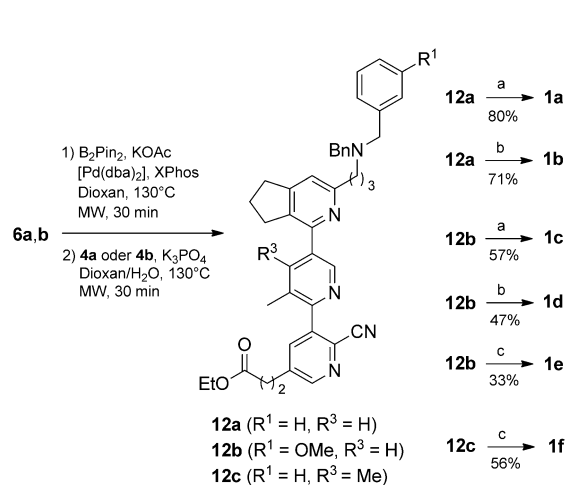
Schema 3. Synthese der Cyclopentapyridylchloride **4a,b**.

thylsulfid-Boran führte zum Amin **10**. Das monobenzylierte Amin **10-Bn** wurde durch reduktive Aminierung und anschließende Dibenzilyierung mit Et₃N als Base gewonnen. Für die regioselektive Halogenierung an C1 des Cyclopentapyridins **11a** wurde ein Lithiumbasengemisch eingesetzt.^[15] Bei der Lithiierung mit *n*-Hexan als Lösungsmittel^[15] wurde kein Ausgangsmaterial umgesetzt. Nur unter Zugabe von Diethylether als zusätzliches Lösungsmittel während des Metallierungsprozesses bildeten sich **4a,b**. CBr₄ und C₂Cl₆ wurden als Elektrophile verwendet. Da sich die Chlorierung als effizienter erwies, wurden die abschließenden Kupplungsreaktionen mit den Chlorpyridinen **4a,b** optimiert.

Die Synthese von Cyclopentapyridin **11b**, mit zwei unterschiedlichen Benzylresten, erforderte eine getrennte Einführung dieser Gruppen. Das sekundäre Amin wurde unter stärkeren, basischen Bedingungen mit NaOH erhalten, wobei die substituierte Benzylgruppe in einer mikrowellenunterstützten wässrigen N-Alkylierung eingeführt wurde.^[16] Für die Lithiierung von Pyridin **4a** waren überraschenderweise die verwendeten vier Äquivalente Li-Base nicht ausreichend

(59 % Ausbeute); eine Vervierfachung der Menge an Base erhöhte die Ausbeute an **4b** auf 78 %.

Für die Synthese der Terpyridine **12a,b** entwickelten wir ein mikrowellenunterstütztes „Eintopf“-Verfahren der Suzuki-Miyaura-Kupplung. Für diese Borylierungs- und C-C-Kupplungsreaktionen wurden Lösungsmittel, Reaktionstemperatur, Pd⁰-Katalysator und Phosphinligand optimiert (Tabelle S1). Die höchsten Ausbeuten (**12a** = 46 %, **12b** = 50 %) ergab die Kombination von [Pd₂(dba)₃] als Pd⁰-Quelle mit XPhos als Ligand im Lösungsmittel Dioxan. Der Einsatz von wässrigem Kaliumphosphat als Base war effektiver als Kaliumcarbonat. Der Borylierungsschritt zeigte, unter Verwendung von KOAc als Base, eine vollständige Umsetzung des Ausgangsmaterials, die Kreuzkupplung erforderte jedoch die Zugabe einer stärkeren Base.^[15] Die letzte Stufe der Synthese war eine Hydrolyse der 2-Cyanterpyridine **12a,b**. Basenkatalyse führte nur zu einer Teilhydrolyse der Nitrilfunktion (Schema 4, Bedingungen a). Die Amidoterpyridylpropion-



Schema 4. Synthese der Terpyridine **12a–c** durch Suzuki-Miyaura-Kupplung in einem mikrowellenunterstützten „Eintopf“-Verfahren und ihre base- oder säurekatalysierte Hydrolyse zu den Terpyridylpropionsäuren **1a–f**. Reagentien und Bedingungen: a) NaOH, EtOH/H₂O, 85 °C, 4 h; b) 6 M HCl, EtOH, 95 °C, 1 h; c) NaOH, EtOH/H₂O, 85 °C, 1 h.

säuren **1a** und **1c** wurden jeweils aus den Ethylestern **12a** und **12b** erhalten. Cyanterpyridylpropionsäure **1e** entstand bei auf eine Stunde reduzierter Hydrolysezeit (Schema 4, Bedingungen c). Die säurekatalysierte Hydrolyse (Schema 4, Bedingungen b) lieferte die erwarteten Dicarbonsäuren **1b** und **1d**.

In ¹⁵N-SOFAST-HMQC-Experimenten wurde untersucht, ob die neuen Verbindungen an die D/D-Domäne binden.^[17] **1a–f** verursachen ähnliche Verschiebungen oder das Verschwinden von Signalen wie die aus AKAP18δ abgeleiteten Peptide. Daher binden sie wahrscheinlich an gleiche Stelle an die D/D-Domäne (siehe die Hintergrundinformationen).

Messungen mit isothermer Titrationskalorimetrie ergaben, dass **1b** und **1f** die D/D-Domäne mit K_D-Werten von etwa 148 μM bzw. 31 μM binden (Abbildung 1). Die Bindung ist hauptsächlich durch eine große positive Entropieänderung

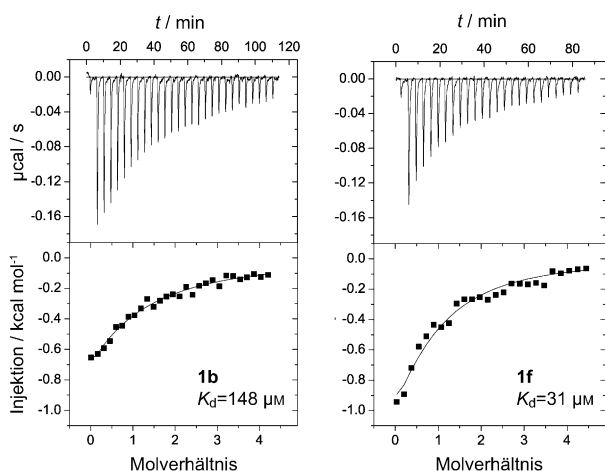


Abbildung 1. Isotherme Titrationskalorimetrie-Messungen zur Bestimmung der K_D -Werte der Bindung der Substanzen **1b** und **1f** an die D/D-Domäne von RII α . Die Messungen erfolgten in einem MicroCal-VP-ITC-Gerät durch wiederholte Injektion von 10 μ L D/D-Domäne in eine niedriger konzentrierte Substanzlösung; mit 1.0 mM D/D-Domäne und 0.05 mM **1b** bzw. 0.6 mM D/D-Domäne und 0.03 mM **1f**. Die Daten wurden auf ein Modell mit einseitiger Bindung angepasst.

gekennzeichnet, die vermutlich auf der Verdrängung von Wassermolekülen an der Bindungsstelle beruht. **1d** bindet die D/D mit einem K_D -Wert ähnlich dem von **1f** (10–60 μ M). Allerdings waren die kalorimetrischen Daten aufgrund der geringeren Enthalpieänderung bei dieser Bindung von minderer Qualität (Abbildung S4).

Quantitativ wurde der Einfluss unserer Verbindungen auf AKAP-PKA-Wechselwirkungen mit HTRF (homogeneous time-resolved fluorescence) bestimmt. Die HTRF-Messungen mit der D/D-Domäne von RII α und AKAP18 α (bei pH 7) ergaben, dass **1b** und **1e** das FRET-Signal reduzieren

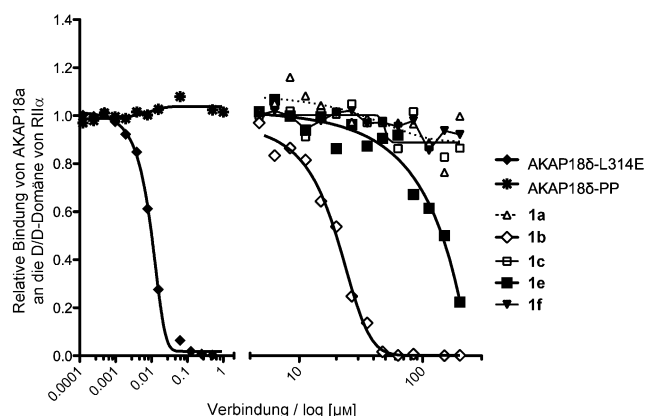


Abbildung 2. Die Verbindungen **1b** und **1e** und das Peptid AKAP18 δ -L314E hemmen die Wechselwirkung der D/D-Domäne von RII α mit AKAP18 α . Die N-terminalen 10 Aminosäuren von AKAP18 α , die die Membranbindestelle umfassen, wurden deletiert. Das Peptid AKAP18 δ -PP entspricht der RII-Bindungsdomäne von AKAP18 δ , enthält aber zwei Proline, die eine Wechselwirkung mit der D/D-Domäne verhindern. Dieses Peptid hatte keinen Einfluss auf die Wechselwirkung.^[6] Für die HTRF-Analysen wurden Proteinkonzentrationen von je 50 nM eingesetzt.

und somit diese Wechselwirkung inhibieren ($IC_{50} = 38 \mu$ M bzw. 138 μ M; Abbildung 2). Wie zu erwarten war, hemmt das Peptid AKAP18 δ -L314E die Wechselwirkung im nanomolaren Konzentrationsbereich (12.7 nM),^[6] und das inaktive Kontrollpeptid AKAP18 δ -PP hat keinen Einfluss auf die Wechselwirkung (Abbildung 2). Eine hemmende Wirkung von **1a** und **1f** war zu gering, um IC_{50} -Werte zu bestimmen.

Daraufhin untersuchten wir den Einfluss von **1b** auf AKAP-PKA-Wechselwirkungen in Zellen. HEK293-Zellen verfügen über einen negativen Rückkopplungsmechanismus, um die durch Prostaglandin E_1 (PGE_1) induzierte cAMP-Synthese zu unterdrücken. Dieser Mechanismus hängt von AKAP-PKA-Wechselwirkungen ab. Die Stimulation der Zellen mit PGE_1 führt zur Aktivierung der Adenylylcyclase und einer Synthese von cAMP. Das cAMP aktiviert die PKA. Diese phosphoryliert die cAMP-Phosphodiesterase PDE4D und erhöht dadurch die PDE-Aktivität, welche die cAMP-Akkumulation hemmt. PDE4D wird durch die an Gravin (AKAP250) gebundene PKA phosphoryliert.^[18] Darüber hinaus verankert AKAP150 die PKA an der Adenylylcyclase und erleichtert so die Phosphorylierung der Cyclase. Ihre Phosphorylierung durch PKA hat ihre Inaktivierung zur Folge.^[19] Die Unterbrechung von AKAP-PKA-Wechselwirkungen durch Peptide (Ht31) oder das kleine Molekül FMP-API-1 und die PKA-Hemmung mit H89 verhindert die PGE_1 -abhängige, negative Rückkopplung und erhält eine hohe Adenylylcyclaseaktivität in Gegenwart von PGE_1 aufrecht.^[8,18,19] **1b** hemmt diese Rückkopplung ebenfalls. Das spricht für eine Hemmung von AKAP-PKA-Wechselwirkungen in Zellen (Abbildung 3). Obwohl **1a** an die D/D-

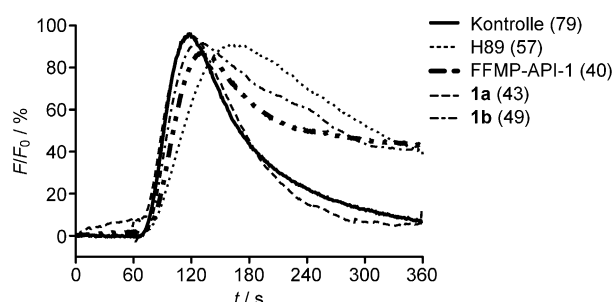


Abbildung 3. HEK293-Zellen, die cAMP-abhängige Ionenkanäle, „cyclic nucleotide-gated channels“ (CNGC), transient exprimieren, wurden mit dem Ca^{2+} -Indikator Fura-2 beladen. Die Zellen wurden mit dem PKA-Hemmstoff H89, mit FMP-API-1 **1a** oder **1b** (jeweils 20 μ M, 30 min) inkubiert oder blieben unbehandelt. Die Zellen wurden zum Zeitpunkt 60 Sekunden mit Prostaglandin E_1 (PGE_1) stimuliert, um die cAMP-Synthese auszulösen. cAMP öffnet die CNGCs, Ca^{2+} gelangt in die Zellen und bindet an Fura-2. Die durch die Bindung erzeugten Fluoreszenzsignale wurden gemessen. In Klammern steht die Anzahl der jeweils gemessenen Zellen.

Domäne bindet (Abbildung S3), hemmt es die Rückkopplung nicht. Vermutlich gelangt es nicht in ausreichender Konzentration in die Zellen. Die Terpyridine hemmen auch nicht die katalytische Aktivität der PKA.

Wir haben eine Reihe von Terpyridinen als α -Helixmimetika des Peptids AKAP18 δ -L314E entwickelt, das die PKA-Bindung an AKAP unterbricht. Die Substanzen binden

die D/D-Domäne der RII-Untereinheiten ähnlich wie das ursprüngliche Peptid. Eine der Verbindungen, **1b**, ist der erste nichtpeptidische Wirkstoff, der die D/D-Domäne der RII-Untereinheiten bindet und die AKAP-PKA-Wechselwirkung sowohl in vitro als auch in vivo hemmt. Das Modell der Wechselwirkung ist in Abbildung 4 dargestellt. Die Auswer-

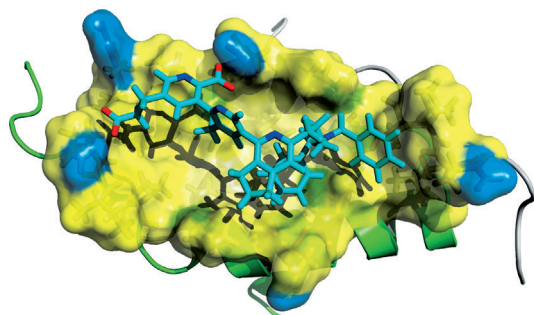


Abbildung 4. Modell der Wechselwirkung des Terpyridins **1b** (cyan) mit der D/D-Domäne der humanen, regulatorischen RII α -Untereinheiten der PKA. Die Primärstruktur der D/D-Domäne ist SHIQIPPLTELLQGYTVEVLRQPPDLVEFAVEYFTRLREAR (Genbank-Eintrag NP_004148); die Aminosäurereste der Tasche sind als Seitenketten mit durchsichtiger Oberfläche dargestellt (gelb: hydrophob, blau: hydrophil). Die Bindungstasche ist überwiegend hydrophob (I5, P6, L9, T10, L13, T17, L21). Am Rand enthält die Tasche die H-Brücken-Donoren Q4, Q14 (blau), die mit den Carboxygruppen am Terpyridinrest von **1b** wechselwirken können. Details siehe die Hintergrundinformation.

tung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) zeigt, dass $R^2 = \text{COOH}$ in der Verbindung **1b** maßgeblich zur Hemmung beiträgt. NH_2 , wie bei **1a**, wird an dieser Stelle nicht toleriert. Da **1b** und **1e** die AKAP-PKA-Wechselwirkungen hemmen, wird sowohl H als auch $R^1 = \text{OME}$ toleriert (Abbildung 2). Der Einfluss von $R^2 = \text{CN}$ bei Verbindung **1e** wird nicht deutlich. Der COOH -Rest als R^2 ermöglicht die Synthese weiterer Derivate und bildet damit eine Grundlage für neue hoch affine Verbindungen, die AKAP-PKA-Wechselwirkungen hemmen können. Diese SAR-Daten zusammen mit unseren NMR-Daten bestätigen das Wechselwirkungsmodell von **1b** und der D/D-Domäne der RII α -Untereinheiten (Abbildung 4), in dem **1b** die Konformation der α -Helix des AKAP18 δ -Fragments imitiert und mit der D/D-Domäne wechselwirkt (Abbildung S1).

Zusammenfassend stellen die neuen Terpyridingerüste die ersten biologisch aktiven und nichtpeptidischen Verbindungen dar, die die Bindungsstelle der AKAP an regulatorischen RII-Untereinheiten der PKA blockieren und somit AKAP-PKA-Wechselwirkungen hemmen können.

Eingegangen am 30. Mai 2013

Online veröffentlicht am 23. September 2013

Stichwörter: AKAP · Peptidomimetika · Proteinkinase A · Protein-Protein-Wechselwirkungen · Suzuki-Kupplung · Terpyridine

- [1] a) J. D. Scott, C. W. Dessauer, K. Tasken, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2013**, 53, 187–210; b) P. Skrobilin, S. Grossmann, G. Schafer, W. Rosenthal, E. Klusmann, *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* **2010**, 283, 235–330.
- [2] a) E. Klusmann, K. Maric, B. Wiesner, M. Beyermann, W. Rosenthal, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 4934–4938; b) R. Okutsu, T. Rai, A. Kikuchi, M. Ohno, K. Uchida, S. Sasaki, S. Uchida, *Kidney Int.* **2008**, 74, 1429–1433.
- [3] J. Tröger, M. C. Moutty, P. Skrobilin, E. Klusmann, *Br. J. Pharmacol.* **2012**, 166, 420–433.
- [4] D. Diviani, K. L. Dodge-Kafka, J. Li, M. S. Kapiloff, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2011**, 301, H1742–1753.
- [5] a) G. N. Sarma, F. S. Kinderman, C. Kim, S. von Daake, L. Chen, B. C. Wang, S. S. Taylor, *Structure* **2010**, 18, 155–166; b) S. S. Taylor, R. Ilouz, P. Zhang, A. P. Kornev, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2012**, 13, 646–658.
- [6] C. Hundsruker et al., *Biochem. J.* **2006**, 396, 297–306; siehe die Hintergrundinformationen.
- [7] M. Szaszák, F. Christian, W. Rosenthal, E. Klusmann, *Cell Signalling* **2008**, 20, 590–601.
- [8] F. Christian et al., *J. Biol. Chem.* **2011**, 286, 9079–9096; siehe die Hintergrundinformationen.
- [9] a) H. Yin, G. I. Lee, H. S. Park, G. A. Payne, J. M. Rodriguez, S. M. Sebt, A. D. Hamilton, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2764–2767; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2704–2707; b) J. M. Davis, L. K. Tsou, A. D. Hamilton, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 326–334; c) M. Peters, M. Trobe, R. Breinbauer, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 2450–2456; d) S. Thompson, A. D. Hamilton, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5780–5782.
- [10] J. M. Davis, A. Truong, A. D. Hamilton, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5405–5408.
- [11] G. Burzicki, A. S. Voisin-Chiret, J. S. D. Santos, S. Rault, *Tetrahedron* **2009**, 65, 5413–5417.
- [12] a) T. Cailly, F. Fabis, A. Bouillon, S. Lemaitre, J. Sopkova, O. de Santos, S. Rault, *Synlett* **2006**, 53–56; b) T. Cailly, F. Fabis, S. Lemaitre, A. Bouillon, S. Rault, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 135–137.
- [13] M. Alessi, A. L. Larkin, K. A. Ogilvie, L. A. Green, S. Lai, S. Lopez, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1588–1594.
- [14] Y. Yamamoto, K. Kinpara, R. Ogawa, H. Nishiyama, K. Itoh, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5618–5631.
- [15] T. Kaminski, P. Gros, Y. Fort, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3855–3860.
- [16] Y. H. Ju, R. S. Varma, *Green Chem.* **2004**, 6, 219–221.
- [17] P. Schanda, B. Brutscher, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8014–8015.
- [18] D. Willoughby, W. Wong, J. Schaack, J. D. Scott, D. M. Cooper, *EMBO J.* **2006**, 25, 2051–2061.
- [19] A. L. Bauman, et al., *Mol. Cell* **2006**, 23, 925–931; siehe die Hintergrundinformationen.