

Von komplexen Naturstoffen zu synthetisch leicht zugänglichen Mimetika mithilfe von computergestütztem De-novo-Design

Lukas Friedrich, Tiago Rodrigues, Claudia S. Neuhaus, Petra Schneider und Gisbert Schneider*

Abstract: Diese Konzeptstudie präsentiert einen neuen Ansatz für den Entwurf Naturstoff-inspirierter chemischer Verbindungen mit gewünschten pharmakologischen Eigenschaften. Wir stellen hier das computergestützte De-novo-Design von synthetisch zugänglichen Mimetika des strukturell komplexen, pflanzlichen Sesquiterpens (–)-Englerin A vor. Wir synthetisierten leitstrukturähnliche Verbindungen ausgehend von käuflich verfügbaren Grundbausteinen und testeten diese auf ihre Aktivität gegen mehrere mit einem Computerprogramm vorhergesagte makromolekulare Targets. Sowohl die Designvorlage (–)-Englerin A als auch deren niedermolekulare Mimetika zeigten nanomolare Bindungsaaffinitäten und blockierten den Kalziumkanal TRPM8 (transient receptor potential melastatin 8) in einem zellbasiertem Assay. Die mit dem Computerverfahren erhaltene neuartige Leitstruktur besitzt keine ersichtliche Targetpromiskuität oder Frequent-Hitter-Eigenschaften.

Naturstoffe sind von grundlegender Bedeutung für die Untersuchung von biologischen Systemen und Prozessen.^[1,2] Sie besitzen eine biologisch validierte Architektur und ermöglichen die Findung von neuen bioaktiven Substanzen innerhalb des wirkstoffartigen chemischen Raums.^[3] Die breite Verwendung von pharmakologisch aktiven Naturstoffen in der Wirkstoffentwicklung ist jedoch aufgrund eingeschränkter Verfügbarkeit und die oft komplexen chemischen Strukturen der Naturstoffe, einhergehend mit anspruchsvollen Totalsynthesen, begrenzt.^[4] Hier stellen wir ein computerbasiertes De-novo-Designverfahren für den Entwurf von synthetisch zugänglichen isofunktionellen Naturstoffmimetika vor. Die vom strukturell anspruchsvollen Naturstoff (–)-Englerin A, einem Sesquiterpen der Pflanze *Phyllanthus engleri*, abgeleiteten synthetischen Verbindungen zeigten Bindungsaaffinitäten im nanomolaren Konzentrationsbereich sowie hohe Ligandeneffizienz gegenüber dem TRPM8-Ionenkanal. Die molekulare Grundlage für die stark antiproliferative Aktivität von (–)-Englerin A wurde kürzlich von Waldmann und Mitarbeitern aufgedeckt.^[5] (–)-Englerin A

tötet selektiv Nierenkrebszellen ($GI_{50} = 1\text{--}87 \text{ nM}$) durch Aktivierung der Kalziumkanäle TRP canonical 4/5 (TRPC4/5), musste jedoch aufgrund akuter Toxizität als Leitstruktur für die weitere Entwicklung ausgeschlossen werden.^[6] Die erste Totalsynthese von (–)-Englerin A wurde von Willot et al. durchgeführt^[7] und vor kurzem auf 14 Stufen reduziert.^[8] Der rationale Entwurf von Terpenderivaten als Mimetika von (–)-Englerin A führte bisher nicht zu neuen chemischen Strukturen mit potenter Antikrebsaktivität.^[9]

Sogenannte „Scaffold-Trees“ haben sich für die systematische Untersuchung von Naturstoff-basierten molekularen Grundgerüsten als nützlich erwiesen.^[10] Aufbauend auf dieser Idee stellten wir die Hypothese auf, dass es mit einem rein Liganden-basierten Computerverfahren möglich sein könnte, komplexe Pharmakophormuster von Naturstoffen auf einfache, synthetisch zugänglichere Moleküle zu übertragen.

Wir verwendeten die Software DOGS (Design of Genuine Structures),^[11] um zunächst vollautomatisch virtuelle Mimetika von (–)-Englerin A zu entwerfen (Abbildung 1). Auf der Grundlage von 83 organisch-chemischen Reaktionen und 25214 Grundbausteinen verfolgt der Algorithmus einen reaktionsbasierten Moleküldesignprozess, der bereits im Rahmen von früheren De-novo-Designprojekten erfolgreich eingesetzt wurde und zu neuen chemischen Strukturen („new chemical entities“, NCEs) führte.^[12] Der automatisierte Prozess lieferte 903 In-silico-Molekülstrukturen (Abbildung 2), welche anschließend anhand der Ähnlichkeiten der topologischen Pharmakophoreigenschaften mit denen von (–)-Englerin A verglichen wurden (CATS-Methode).^[13] Dieser zusätzliche Überprüfungsschritt wurde durchgeführt, um die Chance zu erhöhen, isofunktionelle NCEs zu finden. Dazu wurden die beiden bereits genannten Ähnlichkeitskriterien verwendet, die DOGS-Bewertungsfunktion^[14] und die CATS-Ähnlichkeit (siehe Hintergrundinformationen).^[15] Die Moleküle mit den besten Bewertungen wurde anschließend hinsichtlich ihrer potenziellen makromolekularen Targets analysiert. Zu diesem Zweck verwendeten wir eine weitere Software, welche bereits zur Targetvorhersage von sowohl Wirkstoff- und Fragment-ähnlichen Molekülen als auch komplexen Naturstoffen erfolgreich eingesetzt wurde (SPiDER-Methode).^[16] SPiDER leitet für eine gegebene Molekülstruktur auf der Grundlage von Pharmakophor- und Eigenschaftsähnlichkeiten zu bereits bekannten pharmakologisch aktiven Substanzen und deren Targets mögliche Wirkstofftargets ab.

Unter Berücksichtigung der berechneten Ähnlichkeiten zu (–)-Englerin A und der Targetvorhersage wurden für weitere Untersuchung die Verbindungen **1** und **2** ausgewählt, die auf den Rangplätzen 4 und 18 der Resultatliste zu finden waren. Zu den Auswahlkriterien gehörten außerdem die

[*] L. Friedrich, Dr. T. Rodrigues, C. S. Neuhaus, Dr. P. Schneider, Prof. Dr. G. Schneider

Department für Chemie und Angewandte Biowissenschaften
Eidgenössische Technische Hochschule
Vladimir-Prelog-Weg 4, 8093 Zürich (Schweiz)
E-Mail: gisbert.schneider@pharma.ethz.ch

Dr. P. Schneider
inSili.com GmbH
Segantinisteig 3, 8049 Zürich (Schweiz)

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind unter:
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.201601941> zu finden.

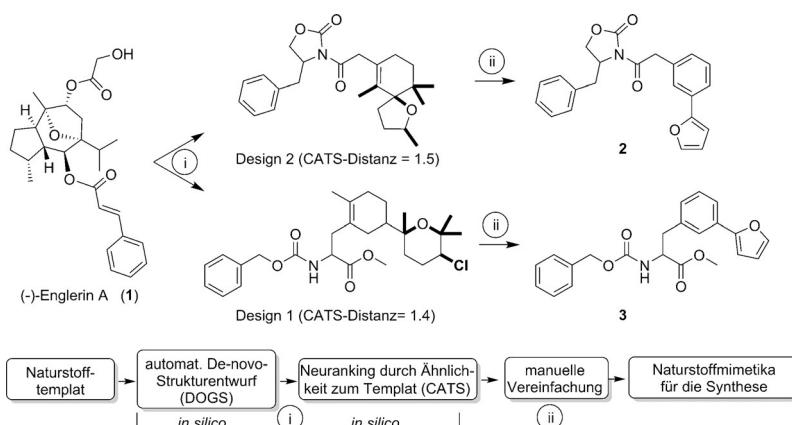


Abbildung 1. Die hier verfolgte Wirkstoffdesignstrategie. Im ersten Schritt (i) wurde die Designvorlage 1 mittels reaktionsbasiertem Zusammenfügen von Grundbausteinen in 903 De-novo-Molekülentwürfe umgewandelt. Diese vom Computerprogramm erzeugten Strukturen wurden anschließend mit der topologischen Pharmakophormetrik CATS^[13] bewertet (ein niedrigerer Wert steht für eine größere Ähnlichkeit zu (-)-Englerin A). Nach Überprüfung der Durchführbarkeit der jeweiligen Synthesevorschläge wurden zwei Originaldesigns (Design 1 und 2) ausgewählt. Eine Vereinfachung der molekularen Struktur der beiden Entwürfe ermöglichte eine weitere Reduktion des Syntheseaufwands und resultierte in den Molekülentwürfen **2** und **3** (Schritt (ii)). Die Substrukturen der Computerdesigns, die nicht in den finalen Verbindungen **2** und **3** enthalten sind, sind fett markiert. Die Chiralität der gezeigten Moleküle wurde nicht bestimmt, da die verwendete Software die Stereochemie nicht berücksichtigt.

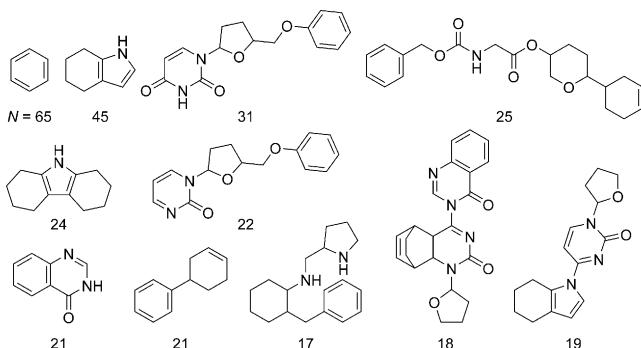


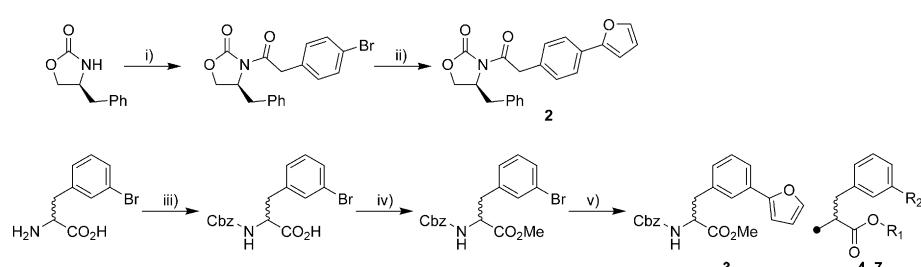
Abbildung 2. Die häufigsten molekularen Grundgerüste der 903 de novo erzeugten (-)-Englerin-A-Mimetika. Die Zahlen sind absolute Häufigkeiten.

Verfügbarkeit der jeweiligen Edukte, das Fehlen von potenziell reaktiven Substrukturen sowie die vorhergesagte Löslichkeit (Abbildung 1, Hintergrundinformationen). Aliphatische Ringe wurden manuell in aromatische Ringe umgewandelt, um die Synthese zu vereinfachen und deren Kosten zu senken. Wir synthetisierten Verbindung **2** ausgehend vom jeweiligen Oxazolidinon und Acylchlorid, gefolgt vom Einfügen eines Furanrings. Suzuki-Kupplung eines N-

und C-geschützten 3-Bromphenylalanins führte zu Verbindung *rac*-**3** (Schema 1).

Beide Substanzen wurden in zellbasierten Assays auf ihre TRPM8- und TRPV1-Modulation getestet (Tabelle 1). Sowohl Verbindung **2** als auch **3** blockierten den Subtyp TRPM8 stark ($K_B = 1.4$ und $0.2 \mu\text{M}$) und zeigten keine Hemmung des V-Typs (TRPV1) bei einer Konzentration von $10 \mu\text{M}$. (-)-Englerin A führte zu einer ähnlich starken Blockierung von TRPM8 ($K_B = 0.4 \mu\text{M}$), was auf ein breiteres Aktivitätsspektrum dieser Naturstoffs schließen lässt als bislang vermutet wurde.^[5] Die Resultate dieser Studie zeigen, dass die durch De-novo-Design erzeugten Mimetika die Fähigkeit zur Wechselwirkung mit der TRP-Targetfamilie vom Naturstoff „geerbt“ haben. (-)-Englerin A sowie die Designer-Verbindungen sind isofunktionelle Antagonisten des Kalziumkanals TRPM8. Während (-)-Englerin A selbst akut toxisch ist,^[6] deutet eine vorläufige Studie auf humanen Glioblastomzellen (U-87 MG Zellen), die TRPM8 nicht exprimieren, an, dass die Verbindungen **2** und **3** nicht zytotoxisch sind (siehe Hintergrundinformationen). Die synthetischen Strukturen weisen zudem eine hohe Ligandeneffizienz auf ($LE > 0.30$), weshalb beide als Ausgangspunkte für die weitere Entwicklung als TRPM8-Antagonisten in Frage kommen.^[17]

Um Messartefakte weitgehend auszuschließen, haben wir zum einen die Löslichkeit der Verbindung **3** gemessen und zum anderen eine In-silico-„Frequent-Hitter“-Analyse durchgeführt. Bis zu einer Konzentration von $60 \mu\text{M}$ wurde keine kolloidale Aggregation in Wasser beobachtet. Weder reaktive noch andere unerwünschte Substrukturen sind in der Verbindung zu finden. Außerdem besitzt Verbindung **3** eine sehr geringe vorhergesagte Targetpromiskuität (< 2%).^[18] Daraus folgerten wir, dass die Verbindung **3** den TRPM8-gesteuerten Ca^{2+} -Fluss in einer spezifisch konzentrationsabhängigen Weise blockiert und ein geringes Off-Target-Potential aufweist. Um diese Hypothese zu prüfen, wurde die Aktivität des Designermoleküls **3** gegenüber einem Panel von 12 verschiedenen potentiellen Targets getestet, die von der SPiDER-Software präferiert wurden (Hintergrundinforma-



Schema 1. Synthese der (-)-Englerin-A-Mimetika **2** und **3**. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: i) *n*-BuLi, 2-(4-Bromphenyl)acetylchlorid, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 4 h; ii) Furan-2-ylborsäure, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, Na_2CO_3 , DMF/ H_2O , 100°C , 5 h; iii) Cbz-Cl, Na_2CO_3 , Dioxan, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 24 h; iv) H_2SO_4 , MgSO_4 , MeOH , CH_2Cl_2 , RT 24 h; v) Furan-2-ylborsäure, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , DMF/ H_2O , 100°C , 5 h.

Tabelle 1: Hemmende Aktivität von (–)-Englerin A (**1**) und der entworfenen Strukturen **2–7** (Schema 1) auf den TRPM8-Ionenkanal.

Nr.	R ₁	R ₂	IC ₅₀ / μ M	K _B / μ M
1 ^[a]			3.0 ± 0.08 log. Einh.	0.4
2 ^[b]			10 ± 0.08 log. Einh.	1.4
3	Me		1.7 ± 0.12 log. Einh.	0.2
4	t-Bu		2.0 ± 0.13 log. Einh.	0.3
5	Me		4.5 ± 0.07 log. Einh.	0.6
6	Me		3.7 ± 0.50 log. Einh.	0.5
7	Me		>10	

[a] (–)-Englerin A wurde von Axon Lab AG (Baden, Schweiz) erworben.

[b] $K_B = IC_{50} [1 + (C/EC_{50,C})]^{-1}$, wobei C die Konzentration des Referenzagonisten im Assay ist und EC_{50,C} dessen EC₅₀-Wert.

tionen). Von diesen 12 Targets wurde einzig PXR von Verbindung **3** bei einer Konzentration von 10 μ M schwach antagoniert (52 % Verdrängung des radioaktiv markierten Agonisten T0901317, $K_i = 100$ nm). Diese Ergebnisse stützen die These, dass Naturstoffe passende Schablonen für den De-novo-Entwurf synthetischer Mimetika liefern können. Zudem bestätigen die Resultate die Vorhersagen des Targetpromiskuitätsvorhersagmodells (inSili.com GmbH, Zürich, Schweiz), welches Verbindung **3** als einen für eine Targetfamilie selektiven Liganden eingestuft hat.^[18]

Anschließend stellten wir Derivate von Verbindung **3** her, um eine vorläufige Struktur-Aktivitäts-Beziehung zu erhalten. Als Grundlage diente ein flexibles Struktur-Alignment. Dazu wurde Verbindung **3** sowohl in der *R*- als auch der *S*-Konfiguration flexibel an eine energiearme Konformation von (–)-Englerin A ausgerichtet, um anschließend die überlagerten Pharmakophoreigenschaften zu analysieren (Abbildung 3). Das *S*-Enantiomer zeigte insgesamt eine bessere strukturelle und Pharmakophor-Übereinstimmung als (*R*)-**3** und könnte das bioaktive Enantiomer sein. Die Derivate **4–7** wurden ausgewählt, um den Effekt von Substitutionen des Furanrings bezüglich der TRPM8-Aktivität zu testen (Tabelle 1). Mit Ausnahme von Verbindung **7** zeigten alle Derivate eine starke Blockierung des Ionenkanals mit submikromolarer Aktivität.

Die Ergebnisse unserer Studie verdeutlichen, dass computergestütztes De-novo-Design erfolgreich eingesetzt werden kann, um ausgehend von strukturell komplexen Naturstoffen synthetisch zugängliche NCEs zu erhalten. Obwohl hier nur ein zweidimensionales ligandenbasiertes Konzept verwendet wurde, deutet sich an, dass relevante Aspekte der Stereochemie des Naturstoffs (–)-Englerin A mithilfe der Ähnlichkeitskriterien, die den gesamten In-silico-Designprozess gesteuert haben, indirekt erfasst

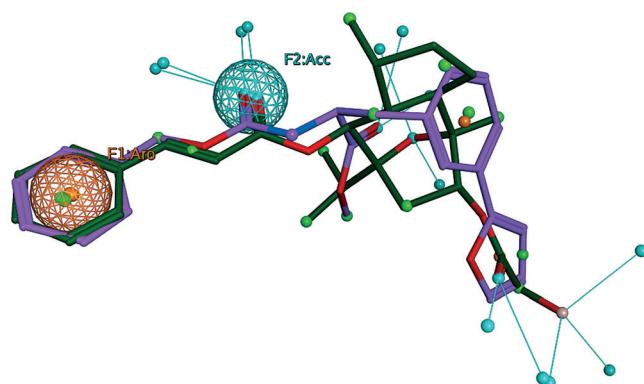


Abbildung 3: Alignment niedrigenergetischer Konformationen von (–)-Englerin A (grün) und Verbindung (*S*)-**3** (rot). Zwei perfekt überlagernde Pharmakophorpunkte sind hervorgehoben (F1: aromatisch, F2: H-Brückenakzeptor).

wurden. Die vereinfachten Struktur- und Pharmakophoreigenschaften der erzeugten Verbindungen waren offensichtlich hinreichend für die potente Hemmung des TRPM8-Kanals im zellulären Test. Diese Beobachtung ist nicht zwangsläufig auf strukturell noch anspruchsvollere Naturstoffvorlagen, wie z. B. flexible Makrocyclen, oder andere Targets übertragbar. In solchen Fällen könnte das Designkonzept um eine konformationssensitive Molekülbewertung ergänzt werden. Der Austausch von einigen dreidimensionalen Bereichen des Naturstoffs durch planare aromatische Ringsysteme (Abbildung 1) führte zur Eliminierung eines häufig aufgeführten Vorteils von Naturstoffen.^[19] Es muss noch geprüft werden, ob diese Idee generell anwendbar ist. Im Vergleich zu alternativen Ansätzen, einen TRPM8-Liganden zu finden, liegt ein besonderer Vorteil unserer Designstrategie in der Erforschung von neuartigen Chemotypen ohne den Einsatz experimenteller Hochdurchsatz-Verfahren.^[20] Unser Konzept stellt einen vollautomatisierten Entwurfsprozess dar. Dennoch beseitigt De-novo-Design nicht die Notwendigkeit zur nachfolgenden Leitstrukturoptimierung.

Ungeachtet der Tatsache, dass die vorgestellte Methode einen attraktiven Lösungsansatz für den schnellen Entwurf von biologisch relevanten chemischen Strukturen mit Naturstoffeigenschaften beschreibt, sollte eine einzelne Konzeptstudie keinesfalls überbewertet und -interpretiert werden. Eine ausführliche Beurteilung des Potenzials und der Beschränkungen unseres De-novo-Designkonzepts ist erforderlich. Bei aller gebotener Skepsis könnte die hier beschriebene Wirkstoffdesignstrategie jedoch einen neuen Weg für die Naturstoff-inspirierte chemische Biologie und medizinische Chemie eröffnen.^[2,21]

Danksagung

Wir danken A. Finkelmann, D. Reker und S. Haller für technische Unterstützung. Diese Arbeit wurde von der ETH Zürich und der OPO Stiftung Zürich finanziell unterstützt. P.S. und G.S. sind die Gründer der inSili.com GmbH, Zürich.

Stichwörter: Chemische Biologie ·
Computergestütztes Moleküldesign · Organische Synthese ·
Polypharmakologie · Wirkstoffforschung

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6789–6792
Angew. Chem. **2016**, *128*, 6901–6904

- [1] a) A. L. Harvey, R. Edrada-Ebel, R. J. Quinn, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2015**, *14*, 111–129; b) A. Bauer, M. Bronstrup, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 35–60.
- [2] a) T. Rodrigues, D. Reker, P. Schneider, G. Schneider, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, DOI: 10.1038/NCHEM.2479; b) E. A. Crane, K. Gademann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3882–3902; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 3948–3970; c) P. Schneider, G. Schneider, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01849.
- [3] a) R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329–8351; b) M. L. Lee, G. Schneider, *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 284–289; c) L. Du, A. J. Robles, J. B. King, D. R. Powell, A. N. Miller, S. L. Mooberry, R. H. Cichewicz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 804–809; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 823–828; d) H. van Hattum, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11853–11859; e) V. Eschenbrenner-Lux, P. Kuchler, S. Ziegler, K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2134–2137; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2166–2169; f) R. Narayan, J. O. Bauer, C. Strohmann, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12892–12896; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13130–13134; g) M. C. McLeod, G. Singh, J. N. Plampin 3rd, D. Rane, J. L. Wang, V. W. Day, J. Aube, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 133–140; h) T. Miyao, D. Reker, P. Schneider, K. Funatsu, G. Schneider, *Planta Med.* **2015**, *81*, 429–435; i) Y. L. Bennani, *Drug Discovery Today* **2011**, *16*, 779–792.
- [4] A. G. Atanasov, B. Waltenberger, E. M. Pferschy-Wenzig, T. Linder, C. Wawrosch, P. Uhrin, V. Temml, L. Wang, S. Schwaiger, E. H. Heiss, J. M. Rollinger, D. Schuster, J. M. Breuss, V. Bochkov, M. D. Mihovilovic, B. Kopp, R. Bauer, V. M. Dirsch, H. Stuppner, *Biotechnol. Adv.* **2015**, *33*, 1582–1614.
- [5] Y. Akbulut, H. J. Gaunt, K. Muraki, M. J. Ludlow, M. S. Amer, A. Bruns, N. S. Vasudev, L. Radtke, M. Willot, S. Hahn, T. Seitz, S. Ziegler, M. Christmann, D. J. Beech, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3787–3791; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 3858–3862.
- [6] C. Carson, P. Raman, J. Tullai, L. Xu, M. Henault, E. Thomas, S. Yeola, J. Lao, M. McPate, J. M. Verkuyl, G. Marsh, J. Sarber, A. Amaral, S. Bailey, D. Lubicka, H. Pham, N. Miranda, J. Ding, H.-M. Tang, H. Ju, P. Tranter, N. Ji, P. Krastel, R. K. Jain, A. M. Schumacher, J. J. Loureiro, E. George, G. Berellini, N. T. Ross, S. M. Bushell, G. Erdemli, J. M. Solomon, *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0127498.
- [7] M. Willot, L. Radtke, D. Könnig, R. Fröhlich, V. H. Gessner, C. Strohmann, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9105–9108; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9269–9272.
- [8] H. Kusama, A. Tazawa, K. Ishida, N. Iwasawa, *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 64–67.
- [9] M. J. Acerson, B. S. Bingham, C. A. Allred, M. B. Andrus, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3277–3280.
- [10] S. Renner, W. A. van Otterlo, M. Dominguez Seoane, S. Möcklinghoff, B. Hofmann, S. Wetzel, A. Schuffenhauer, P. Ertl, T. Oprea, D. Steinhilber, L. Brunsved, D. Rauh, H. Waldmann, *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 585–592.
- [11] a) M. Hartenfeller, H. Zettl, M. Walter, M. Rupp, F. Reisen, E. Proschak, S. Weggen, H. Stark, G. Schneider, *PLoS Comput. Biol.* **2012**, *8*, e1002380; b) M. Hartenfeller, M. Eberle, P. Meier, C. Nieto-Oberhuber, K.-H. Altmann, G. Schneider, E. Jacoby, S. Renner, *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, *52*, 1167–1178; c) M. Hartenfeller, G. Schneider, *Methods Mol. Biol.* **2011**, *672*, 299–323.
- [12] a) T. Rodrigues, G. Schneider, *Synlett* **2014**, 170–178; b) T. Rodrigues, D. Reker, M. Welin, M. Caldera, C. Brunner, G. Gamberet, P. Schneider, B. Walse, G. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15079–15083; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 15294–15298.
- [13] a) M. Reutlinger, C. P. Koch, D. Reker, N. Todoroff, P. Schneider, T. Rodrigues, G. Schneider, *Mol. Inf.* **2013**, *32*, 133–138; b) G. Schneider, W. Neidhart, T. Giller, G. Schmid, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2894–2896; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3068–3070.
- [14] a) M. Rupp, E. Proschak, G. Schneider, *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, *47*, 2280–2286; b) M. Rupp, G. Schneider, *Mol. Inf.* **2010**, *29*, 266–273.
- [15] P. Willett, *Mol. Inf.* **2014**, *33*, 403–413.
- [16] a) T. Rodrigues, D. Reker, J. Kunze, P. Schneider, G. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10516–10520; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 10662–10666; b) D. Reker, T. Rodrigues, P. Schneider, G. Schneider, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2014**, *111*, 4067–4072; c) D. Reker, A. M. Perna, T. Rodrigues, P. Schneider, M. Reutlinger, B. Monch, A. Koeberle, C. Lamers, M. Gabler, H. Steinmetz, R. Muller, M. Schubert-Zsilavec, O. Werz, G. Schneider, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 1072–1078.
- [17] a) P. Pérez-Faginas, M. Teresa Aranda, R. de la Torre-Martínez, S. Quirce, A. Fernández-Carvajal, A. Ferrer-Montiel, R. González-Muñiz, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 6868–6877; b) A. Bertamino, C. Ostacolo, P. Ambrosino, S. Musella, V. Di Sarno, T. Ciaglia, M. V. Soldovieri, N. Iraci, A. Fernandez Carvajal, R. de la Torre-Martínez, A. Ferrer-Montiel, R. Gonzalez Muniz, E. Novellino, M. Taglialatela, P. Campiglia, I. Gomez-Monterrey, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 2179–2191.
- [18] P. Schneider, M. Röthlisberger, D. Reker, G. Schneider, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1135–1138.
- [19] P. A. Clemons, N. E. Bodycombe, H. A. Carrinski, J. A. Wilson, A. F. Shamji, B. K. Wagner, A. N. Koehler, S. L. Schreiber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 18787–18792.
- [20] a) M. A. Sherkheli, A. K. Vogt-Eisele, D. Bura, L. R. Beltrán Márques, G. Gisselmann, H. Hatt, *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2010**, *13*, 242–253; b) J. DeFalco, M. A. Dunton, D. Emerling, *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11*, 2237–2252.
- [21] a) J. M. Rollinger, *Curr. Pharm. Des.* **2010**, *16*, 1654–1655; b) H. Lachance, S. Wetzel, K. Kumar, H. Waldmann, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5989–6001.

Eingegangen am 24. Februar 2016
Online veröffentlicht am 25. April 2016