

HOLGER STARK, INSTITUT FÜR PHARMAZEUTISCHE CHEMIE

Medizinische Chemie an membranären Rezeptoren

Membrangebundene Rezeptoren beeinflussen nahezu alle Funktionen einer Zelle und repräsentieren eine strukturell recht heterogene Proteinklasse. Eine der bezüglich der Arzneistoffentwicklung wichtigsten Klasse stellen hierbei die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) mit ihren sieben transmembranären Domänen dar. Innerhalb dieser Familie mit zahlreichen Unterfamilien untersuchen wir die Beeinflussung der Lipidsignalkaskade, insbesondere hinsichtlich der Sphingolipide, sowie Neurotransmitter aus dem Bereich der biogenen Amine mit der Fokussierung auf Dopamin- und Histamin-Rezeptorsubtypen. Da die Forschungsbereiche für Histamin- H_3 - und $-H_4$ -Rezeptoren aktuell besonders spannende Gebiete in verschiedenen therapeutischen Indikationen (Abb.1) mit einigen Wirkstoffen in einer späten klinischen Phase bzw. in einer frühen präklinischen Phase darstellen, soll diese Kurzübersicht sich auf diese Bereiche beschränken.[1]

HOLGER STARK, INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL CHEMISTRY

Medicinal Chemistry on Membrane Receptors

Membrane bound receptors have broad influence on almost any cell function and represent a heterogeneous class of proteins. One of the most important classes concerning drug development is the family of G protein-coupled receptors (GPCR) with their seven membrane spanning domains. Within these families with numerous subfamilies we have focused on lipid signalling, especially sphingolipid signalling, as well as on biogenic amine neurotransmitters with special focus on dopamine and histamine receptor subtypes. As the research on histamine H_3 and H_4 receptor subtypes is highly topical in different therapeutic indications (Fig. 1) with some compounds in late phase of clinical trials and in a preclinical evaluation status, respectively, we would like to focus on these topics in this short overview.[1]

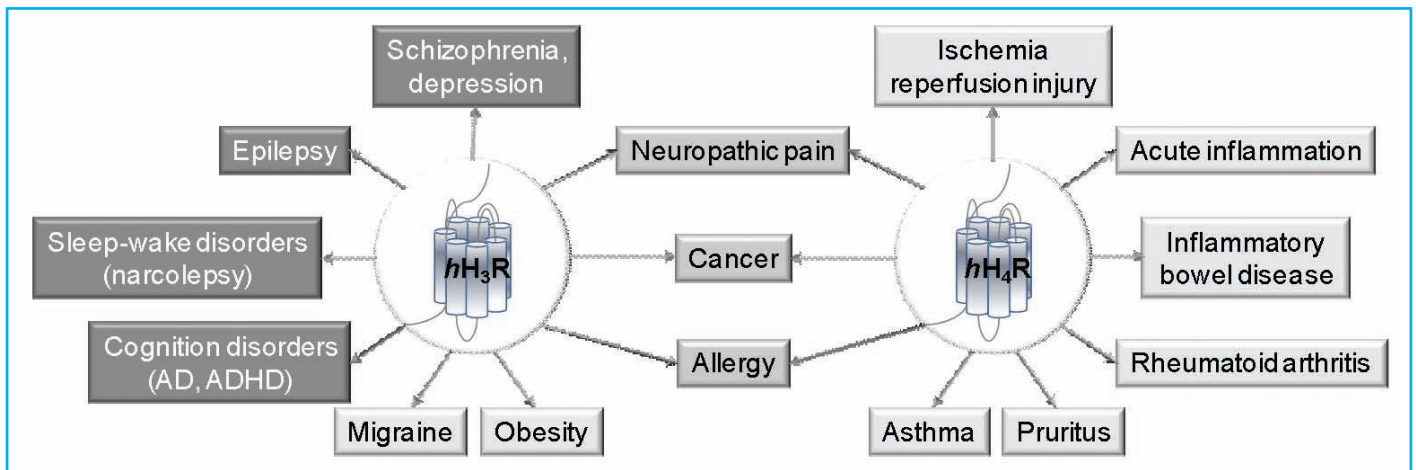


Abb. 1. Therapeutische Indikationen, die mit Histamin- H_3 - (hH_3R) und $-H_4$ - (hH_4R) Rezeptorwirkungen verbunden sind. (Helle Darstellung für Erkrankungen im zentralen Nervensystem; dunkle Darstellung für periphere Erkrankungen).
Abkürzungen: AD, Morbus Alzheimer; ADHD, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom.

Fig. 1. Histamine H_3 (hH_3R) and H_4 (hH_4R) receptor-mediated diseases. (White typing: centrally occurring diseases; black typing: peripherally occurring diseases.)
Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; ADHD, attention deficit hyperactivity disorder.

Das biogene Amin Histamin [2-(1H-Imidazol-4-yl)ethanamin] zeigt als endogener Agonist vielfältige Effekte an allen vier bekannten GPCR-Subtypen (hH_1R – hH_4R). Die molekularbiologische Identifizierung der Histamin- H_3 - (H_3R) und $-H_4$ (H_4R) Rezeptorsubtypen vor einigen Jahren brachte eine Erneuerung in dieses alte Forschungsgebiet. Der endogene Ligand zeigt eine geringe Affinität an hH_1R ($pK_i = 4.2$) und hH_2R ($pK_i = 4.3$), während die Effektivität an hH_3R ($pK_i = 8.0$) und hH_4R ($pK_i = 7.8$) deutlich höher ist. Antagonisten des hH_1R und hH_2R erreichen bzw. erreichten Milliardenumsätze bei der Behandlung von Allergien oder Magen-Darm-Ulzerationen. hH_3R Antagonisten/inverse Agonisten sind hauptsächlich zur Behandlung zentraler Erkrankungen konzipiert und befinden sich heraus aus der frühen Entwicklungsphase

The biogenic amine histamine [2-(1H-imidazol-4-yl)ethanamine] mediates its pleiotropic effects via four GPCR subtypes (hH_1R – hH_4R) acting as agonist on all of them. The identification of histamine H_3 (H_3R) and H_4 (H_4R) receptors some years ago revived the interest in histamine research. The endogenous ligand shows low affinity on hH_1R ($pK_i = 4.2$) and hH_2R ($pK_i = 4.3$), whereas its efficacy on hH_3R ($pK_i = 8.0$) and hH_4R ($pK_i = 7.8$) is considerably higher. Antagonists on hH_1R and hH_2R reached blockbuster status in the therapy of allergy and ulcer, respectively. hH_3R antagonists/inverse agonists designed for the treatment of mainly neuronal diseases are on their way from bench to bedside. The H_3R is a recognised drug target for neuronal diseases, such as cognitive impairment, schizophrenia, sleep-wake disorders, epilepsy and

auf dem Weg zum Patienten. Der hH_3R wird als Ziel von Wirkstoffen zur Behandlung neuronaler Erkrankungen angesehen wie Gedächtnisschwäche, Schizophrenie, Schlaf-Wach-Störungen, Epilepsie und neuropathischen Schmerz. Einige selektive hH_3R -Antagonisten haben bereits die Phase II der Klinischen Prüfung erreicht bzw. überschritten [2]. Während der hH_3R hauptsächlich im zentralen Nervensystem lokalisiert ist, findet man eine bevorzugte Expression des hH_4R s besonders in hämatopoetischen Zellen, was auf Funktionen bei entzündlichen Prozessen und Immunregulationen hinweist. Der hH_4R ist das jüngste Mitglied der Rezeptorfamilie und zeigt eine Sequenzhomologie von 37% zum hH_3R jedoch nur ca. 19% zu hH_1R und hH_2R . Trotz großer struktureller Ähnlichkeiten zwischen H_3R und H_4R und starker Speziesunterschiede bezüglich des pharmakologischen Profils, welche Schwierigkeiten bei der Profilierung von testsubstanzen in unterschiedlichen Tiermodellen hervorrufen, erlaube selektive Liganden für diese Rezeptor-Subtypen eine Evaluierung ihrer physiologischen und pathophysiologischen Funktionen. Präklinische Daten weisen deutlich auf eine mögliche Anwendung von hH_3R Liganden bei der Behandlung von Allergien, Entzündungen, Autoimmunerkrankungen und möglicherweise bei Krebserkrankungen hin.

Bei hH_3R Antagonisten/inversen Agonisten konnten wir innerhalb der letzten Jahre ein robustes imidazolfreies Pharmakophor entwickeln, das aktuell allgemein als ein generelles Bauschema für die Konzeption neuer Liganden mit einem definierten Profil Verwendung findet. Durch dessen Anwendung ist es möglich kleine Moleküle als Rezeptorliganden zu generieren, die neue, erweiterte Eigenschaften aufweisen wie z.B. Fluoreszenz für die Bildgebung, eine Kombination mit anderen Pharmakophoren aus anderen Wirkstoffklassen für ein optimiertes Profil oder als potentielle bildgebende Liganden für radiochemische Untersuchungen (Positron-Emissions-Tomographie) [3]. Eine unserer Entwicklungen (BF2.649; INN: Tiprolisant) [4] hat von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) den „orphan drug status“ für die Indikation 'Narkolepsie' erhalten und befindet sich derzeit mit unterschiedlichen Indikationen in einer späten klinischen Entwicklungsphase.

Im Bereich der H_4R Liganden konnten wir über virtuelle Screening-Methoden in Kooperation mit Prof. Schneider erste Substanzen mit Affinität identifizieren. Durch verschiedene Optimierungen hinsichtlich der funktionellen Gruppen, des Substitutionsmusters und der Freiheitsgrade der Verbindungen konnten deren Affinitäten deutlich gesteigert werden. Darüber hinaus konnte an einem kürzlich etablierten funktionellen Testsystem an Schmetterlingszellen gezeigt werden, dass strukturell sehr ähnliche Verbindungen sich hinsichtlich Ihrer Effektivität häufig deutlich unterscheiden. Die kürzliche Etablierung der europäischen COST Aktion (European Cooperation in the field of Scientific and Technical Research; BM0806 Recent advances in histamine H_4R research) wird eine weitere Charakterisierung [5] sowie die raschere Entwicklung neuer Leitstrukturen erlauben.

In verschiedenen Klassen von Rezeptor-Subtypen und in verschiedenen therapeutischen Indikationen wurde erfolgreich an dem Design, der Synthese und der pharmakologischen Testung neuer Wirkstoffe gearbeitet. In einem interdisziplinären Ansatz mit der Unterstützung

neuropathic pain and a small number of selective H_3R antagonists have already passed some clinical phase II trials [2]. While the H_3R is mainly localized in the central nervous system, the H_4R is primarily expressed in hematopoietic cells indicating its functions in inflammatory processes and on immunomodulation. The hH_4R is the newest target in this receptor family, showing 37% sequence homology to the hH_3R and ~19% to the hH_1R and hH_2R . Although structural similarities between H_3R and H_4R and species differences in their pharmacological profiles are causes of limitations in the evaluation of their biological profile, the development of selective ligands for these receptors facilitates the elucidation of their physiological and pathophysiological functions. Preclinical data strongly suggest the potential therapeutic exploitation of H_4R ligands in allergy, inflammation, autoimmune disorders and possibly cancer.

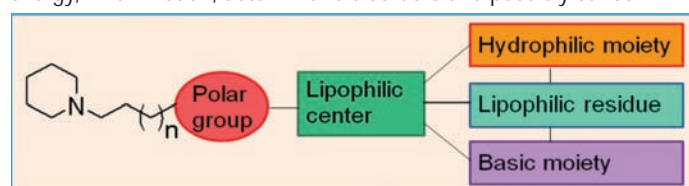


Abb. 2. Allgemeines Aufbauschema für Histamin-H₃-Rezeptorantagonisten.

Fig. 2. Blueprint for histamine H₃ receptor antagonists.

Within the H_3R antagonists/inverse agonists we have developed some years ago a robust non-imidazole pharmacophore which is nowadays used as a blueprint for the design of new ligands with a defined profile. In this respect it is possible to design small molecules for this receptor subtype with fluorescence attributes for imaging, with a combination of different pharmacological properties or as potential positron emission tomography (PET) ligands [3]. One compound from our own lab (BF2.649; INN: tiprolisant) [4] has received orphan drug status by the European Medicines Agency (EMA) on narcolepsy and is currently in late phase of clinical development with different therapeutic indications.

In the research field of H_4R ligands we were able to find some hits by virtual screening methods in co-operation with the group of Prof. Schneider. These hits were further optimized concerning their functionalities, their substitution pattern and their rigid elements. By this way the affinity of the lead structure could be increased by three orders of magnitude with the surprising finding that the compounds displayed strong differences in efficacy on a recently established functional test system using SF9 cells. The recent installation of a European COST Action (European Cooperation in the field of Scientific and Technical Research; BM0806 Recent advances in histamine H_4R research) will allow further characterisation [5] as well as new and faster development of novel compounds.

In different classes of receptor subtypes and also in different classes of therapeutic indications it has successfully been worked on compound design, synthesis and pharmacological testing. With additional interdisciplinary input from many other groups it is possible to create highly potent and selective compounds with an optimized pharmacodynamic and pharmacokinetic profile.



zahlreicher weiterer Gruppen ist es möglich hochpotente und selektive Substanzen zu generieren, die hinsichtlich einer möglichen weiteren Anwendung ein optimiertes pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil aufweisen.

LITERATUR / REFERENCES

- [1] K. Sander, T. Kottke, and H. Stark. Histamine H3 Receptor Antagonists Go to Clinics. *Biol. Pharm. Bull.* **2008**, 31, 2163-2181.
- [2] S. Celanire, F. Lebon, and H. Stark. Drug Discovery: From Hits to Clinical Candidates. The Third Histamine Receptor: Selective Ligands as Potential Therapeutic Agents in CNS Disorders (ed. D. Vohora), CRC Press, Taylor & Francis CRC Press Inc., Boca Raton, Fla/USA., **2009**, pp. 103-165.
- [3] M. Amon, X. Ligneau, J.-C. Camelin, I. Berrebi-Bertrand, J.-C. Schwartz, and H. Stark. Highly Potent Fluorescence-Tagged Nonimidazole Histamine H3 Receptor Ligands. *ChemMedChem* **2007**, 2, 708-716.
- [4] X. Ligneau, D. Perrin, L. Landais, J.-C. Camelin, T. P. G. Calmels, I. Berrebi-Bertrand, J.-M. Lecomte, R. Parmentier, C. Anaclet, J.-S. Lin, V. Bertaina-Anglade, C. Drieu la Rochelle, F. d'Aniello, A. Rouleau, F. Gbahou, J.-M. Arrang, C. R. Ganellin, H. Stark, W. Schunack, and J.-C. Schwartz. BF2.649, a Non-Imidazole Inverse Agonist/Antagonist at the Human Histamine H3 Receptor: Preclinical Pharmacology. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, 320, 365-375.
- [5] R. Gutzmer, S. Mommert, M. Gschwandtner, K. Zwingmann, H. Stark, and T. Werfel. The Histamine H4 Receptor is Functionally Expressed on Th2 Cells. *J. Allergy Clin. Invest.* **2009**, 123, 619-625.

KONTAKT / CONTACT:

Prof. Dr. Holger Stark

Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie
 Institut für Pharmazeutische Chemie
 Max-von-Laue-Str. 9
 D-60438 Frankfurt am Main

Tel.: ++49 (0)69 798-29302

Fax: ++49 (0)69 798-29258

E-Mail: h.stark@pharmchem.uni-frankfurt.de

Homepage: <http://tinyurl.com/5kpvtc>

http://www.pharmazie.uni-frankfurt.de/PharmChem/Prof_Stark/index.html



Ihre Partner rund um Publikation und Druck



Verlag

Faberstrasse 17
 67590 Monsheim
 P: +49.6243.909-0
 F: +49.6243.909-400
 E: info@vmk-verlag.de
www.vmk-verlag.de

Druckerei

Faberstrasse 17
 67590 Monsheim
 P: +49.6243.909-110
 F: +49.6243.909-100
 E: info@vmk-druckerei.de
www.vmk-druckerei.de