

# **Synthese und Charakterisierung von Benzimidazolderivaten als PPAR $\gamma$ -Liganden ausgehend von Telmisartan**

**Dissertation**

zur

Erlangung des akademischen Grades des  
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

**Matthias Goebel**

aus Filderstadt-Plattenhardt

Dezember, 2008



Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Mai 2004 bis Juni 2008 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Gust am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin.

1. Gutachter: Prof. Dr. Ronald Gust
2. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Kintscher

Disputation am 30.04.2009



Ich widme diese Arbeit  
in aller Liebe meinen Eltern

**Rüdiger Goebel & Maria Goebel**  
**Ursula Goebel-Grahm & Ulrich Graham**

und meinem Lieblingsonkel

**Joachim Seelig**



## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Ronald Gust für sein großes Vertrauen bedanken, welches er mir in der langen Zeit meines wissenschaftlichen Vorhabens entgegengebracht hat. Außerdem hatte er immer ein offenes Ohr und verstand es mit seiner kollegialen Art zu motivieren.

Ein großer Dank gilt auch meinem gefühlten zweiten Betreuer und Kooperationspartner Prof. Dr. Ulrich Kintscher, der mich sowohl in meiner wissenschaftlichen als auch persönlichen Entwicklung gefördert hat.

Herrn Prof. Dr. Thomas Unger möchte ich dafür danken, den Einstieg in die wissenschaftliche Karriere ermöglicht zu haben.

Persönlichen und herzlichen Dank möchte ich für meinen Kollegen, Kooperationspartner und Freund Markus Clemenz aussprechen, der für höchst interessante wissenschaftliche und private Diskussionen verantwortlich ist.

Besonderer Dank geht an Dr. Thomas Wiglenda, der mir zu Beginn meiner Arbeit als praxis- und theoriebezogener Ideengeber zur Seite stand.

Ein ganz wichtiger Dank geht an Dr. Michael Schupp, der den Grundstein für meine wissenschaftliche Arbeit und die Kooperation zwischen dem Institut für Pharmazie und dem Center for Cardiovascular Research gelegt hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei all meinen Kollegen des Arbeitskreises von Herrn Prof. Gust und den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Unger bedanken, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen. Insbesondere danke ich Dr. Ronald Clasen, Anna Foryst-Ludwig, Anja Schäfer, Frederike Schwegler, Kai Bochert, Dr. Ingo Ott und Thomas Rudolf für wissenschaftliche, persönliche und experimentelle Unterstützung.





---

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	<i>Angiotensin-Converting-Enzyme</i>
ACEI	<i>Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors</i>
AD	Aktivierungsdomäne
AF	Aktivierungsfunktion
ARB	AT <sub>1</sub> -Rezeptorblocker
AT <sub>1</sub>	Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1
CoRNR	<i>Corepressor Nuclear Receptor</i>
DBD	DNS-Bindungsdomäne
DMF	Dimethylformamid
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DNS	Desoxyribonukleinsäure
FFS	Freie Fettsäuren
GIT	Gastrointestinaltrakt
HDL	<i>High-Density Lipoprotein</i>
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A
H-NMR	<sup>1</sup> H-Nuclear Magnetic Resonance
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
KHK	Koronare Herzkrankheit
LBD	Ligandenbindungsdomäne
LDL	<i>Low-Density Lipoprotein</i>
NCEP ATP	<i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>

NHR	Nukleärer Hormonrezeptor
NR	<i>Nuclear Receptor</i>
PAI-1	<i>Plasminogen Activator Inhibitor 1</i>
PPAR	Peroxisomen Proliferator-Aktivierter Rezeptor
RAS	Renin-Angiotensin-System
RXR	Retinolsäure-X-Rezeptor
SERM	Selektive Estrogenrezeptormodulatoren
SPPAR $\gamma$ M	Selektive PPAR $\gamma$ -Modulatoren
Tab.	Tabelle
TG	Triglyzeride
TNF- $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha
U.S.A.	<i>United States of America</i>
VLDL	<i>Very-Low-Density Lipoprotein</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>METABOLISCHES SYNDROM</b>	<b>2</b>
1.1.1	Definition	2
1.1.2	Prävalenz	3
1.1.3	Ätiologie	4
1.1.4	Risiko & Folgen	6
1.1.5	Behandlung	6
<b>1.2</b>	<b>PEROXISOMEN PROLIFERATOR-AKTIVIERTE REZEPTOREN</b>	<b>9</b>
1.2.1	Aufbau & Mechanismus	9
1.2.2	Funktionen	13
1.2.3	Endogene/Natürliche PPAR-Liganden	15
1.2.4	Synthetische PPAR-Liganden	16
1.2.5	Prinzip der <i>pan</i> - und <i>dual</i> -Agonisten	18
1.2.6	Selektive PPAR $\gamma$ -Modulatoren (SPPAR $\gamma$ Ms)	19
<b>1.3</b>	<b>ZIELSETZUNG</b>	<b>23</b>
<b>2</b>	<b>DARSTELLUNG DER ARBEIT</b>	<b>25</b>
<b>2.1</b>	<b>SYNTHESE &amp; STRUKTURAUFKLÄRUNG</b>	<b>26</b>
<b>2.2</b>	<b>SYNTHETISIERTE VERBINDUNGEN</b>	<b>29</b>
<b>2.3</b>	<b>ERGEBNISSE &amp; DISKUSSION</b>	<b>32</b>
<b>2.4</b>	<b>AUSBLICK</b>	<b>34</b>
<b>3</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG/ABSTRACT</b>	<b>37</b>
<b>4</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>41</b>
<b>5</b>	<b>LEBENS LAUF &amp; PUBLIKATIONS LISTE</b>	<b>49</b>
<b>6</b>	<b>ANHANG – PUBLIKATIONEN (MANUSKRIPTE)</b>	<b>52</b>



# 1 EINLEITUNG

Durch den Einzug des technischen Fortschritts und die rapide Veränderung der Gesellschaft in den westlichen Industrienationen im Lauf des letzten Jahrhunderts finden wir heute eine gänzlich geänderte Situation der gewohnten Lebensumstände vor: Wohlstand und Überfluss bestimmen das Leben. Schwere körperliche Arbeit wurde immer stärker durch spezialisierte Maschinen erledigt. Außerdem führte der wirtschaftliche Aufschwung in Nordamerika und Westeuropa nach dem 2. Weltkrieg zu einem Angebot an Nahrungsmitteln, was eine ausreichende Versorgung der Bevölkerung sicherstellte.

All diese Faktoren zusammen begünstigen einen Lebensstil, der durch verminderte körperliche Aktivität und zu hohe Kalorienaufnahme gekennzeichnet ist. Die langfristige Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch führt zu einer positiven Energiebilanz und damit zur Zunahme an Körperfettgewebe [1, 2]. Die Folgen davon sind multiple Stoffwechselstörungen im Sinne eines metabolischen Syndroms.

## 1.1 METABOLISCHES SYNDROM

### 1.1.1 DEFINITION

Das metabolische Syndrom, früher auch als "*Syndrome X*" oder "*Insulin resistance syndrome*" bezeichnet, ist eine Assoziation von mehreren Erkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren unter einem Deckmantel, denen ein gemeinsamer pathologischer Mechanismus zugeschrieben wird [3-5]. Die Patienten leiden oft gleichzeitig unter Fettleibigkeit (Adipositas), Fettstoffwechselstörungen (Dyslipidämie), Bluthochdruck (Hypertonie) und einer Insulinresistenz bzw. Diabetes Typ II. Jede dieser Krankheiten, die als Bestandteil des metabolischen Syndroms definiert ist, stellt selbst einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar [6]. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die Diagnose des metabolischen Syndroms stärker mit einem kardiovaskulären Risiko korrelierte als die einzelnen Faktoren [7]. Die Auswirkungen dieser vier Risikofaktoren führen zu einer Erhöhung von kardiovaskulären und totalen Sterblichkeitsraten [8], weshalb man auch von einem "tödlichen Quartett" spricht.

Bis heute gibt es keine einheitlichen Kriterien für die Diagnose des metabolischen Syndroms. So existieren neben der Definition der *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) [9], *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR) [10, 11] auch Definitionen der *World Health Organisation* (WHO) [12] bzw. *International Diabetes Federation* (IDF) [13]. Früher gab es noch größere Unterschiede zwischen den verschiedenen Organisationen, wohingegen die NCEP ATP III das Übergewicht in den Vordergrund stellte, fokussierten die WHO-Leitlinien eher auf Insulinresistenz. Mittlerweile nähern sich die Werte der Kriterien einander immer mehr an. Die NCEP schreibt vor, dass mindestens drei der in *Tabelle 1* aufgeführten Risikofaktoren vorhanden sein müssen. Nach der neuen IDF-Definition ist die Stammfettsucht ein zwingendes Kriterium plus mindestens zwei der darauf folgenden vier Faktoren (*Tab. 1*).

Risikofaktoren	NCEP Definition	IDF Definition
Stammfettsucht	Bauchumfang*	Bauchumfang*
bei Männern	> 102cm	> 94cm
bei Frauen	> 88cm	> 80cm
Triglyzeridlevel	≥ 150mg/dL	≥ 150mg/dL
HDL Cholesterol		
bei Männern	< 40mg/dL	< 40mg/dL
bei Frauen	< 50mg/dL	< 50mg/dL
Blutdruck	≥ 130/85mmHg	≥ 130/85mmHg
Nüchternblutglukose	≥ 110mg/dL	≥ 100mg/dL

**Tabelle 1.** Klinische Kriterien, die zur Diagnose des metabolischen Syndroms verwendet werden. \*bezogen auf Europa und Nordamerika.

### 1.1.2 PRÄVALENZ

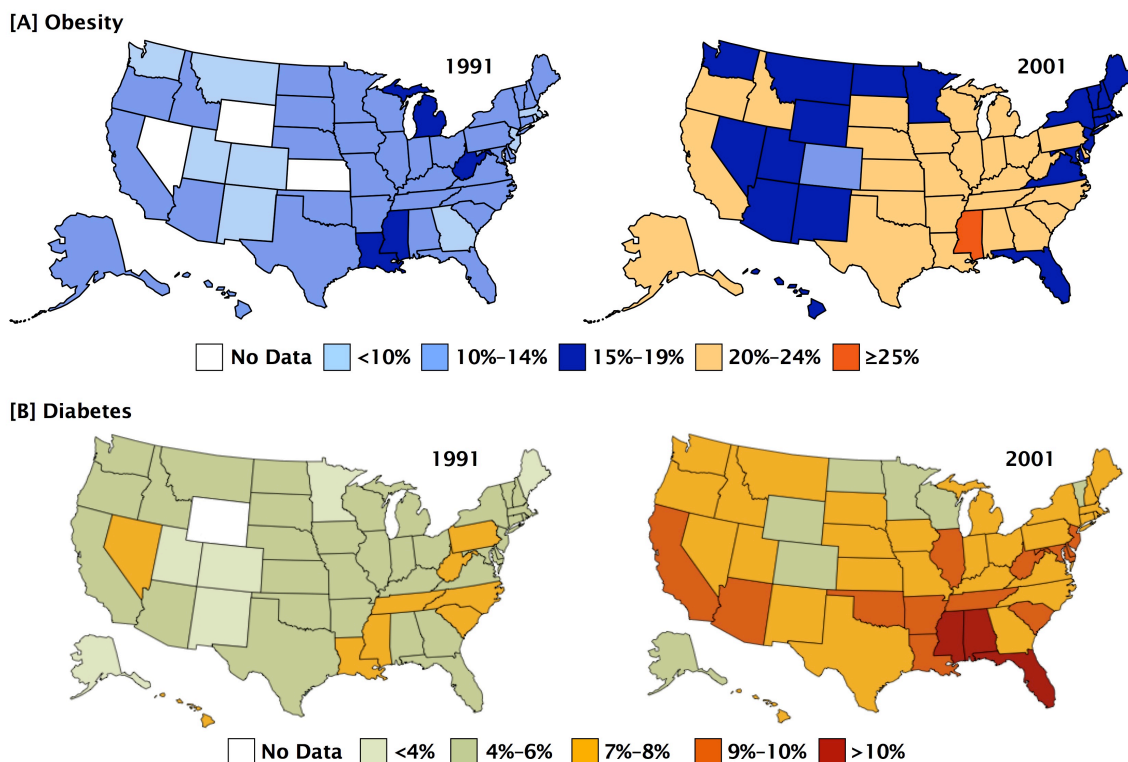
Wenn man die NCEP Kriterien auf die Bevölkerung von den Vereinigten Staaten von Amerika (U.S.A.) anwendet, dann würden geschätzte 47 Millionen U.S. Bürger eine positive Diagnose des metabolischen Syndroms erhalten. Nach *Ford et. al.* liegt nämlich die altersangepasste Prävalenz bei ca. 23,7% und erreicht Werte von ca. 43,5% bzw. 42,0% bei den 60- bis 69-jährigen bzw. älter als 70-jährigen [14]. Es wurden hierfür Daten aus der Studie namens *National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III)* genutzt, an der 8814 Männern und Frauen im Zeitraum von 1988-1994 teilnahmen [15]. Bei einem Vergleich mit der neueren Studie *NHANES 1999-2000* stieg die altersangepasste Prävalenz im Schnitt sogar auf 27,0% [16].

Laut einer Studie innerhalb der deutschen Bevölkerung wies das metabolische Syndrom insgesamt eine Prävalenz von 23.8% auf und besitzt somit eine ähnliche Größenordnung wie in den U.S.A. [17].

### 1.1.3 ÄTIOLOGIE

Die zugrunde liegenden Ursachen für das metabolische Syndrom sind noch immer heiß diskutiert und jede seiner Komponenten ist komplex und noch nicht vollständig aufgeklärt. Es ist jedoch allgemein anerkannt, dass sowohl Adipositas als auch Insulinresistenz als wichtigste Faktoren gelten [18, 19]. Des Weiteren existieren ursächliche Effekte, die auf genetische Prädisposition, mangelnde Bewegung, das Alter, falsche Ernährungsgewohnheiten und auch hormonelle Veränderungen zurückzuführen sind [20]. Und obwohl geschätzt wird, dass die Vererbung einen Anteil von 40% bei der Entstehung von Adipositas ausmacht, wird sie zusätzlich sehr stark durch Umweltfaktoren beeinflusst [21]. Deshalb wurde der Satz geprägt: "*Genes load the gun, but the environment pulls the trigger*" [22].

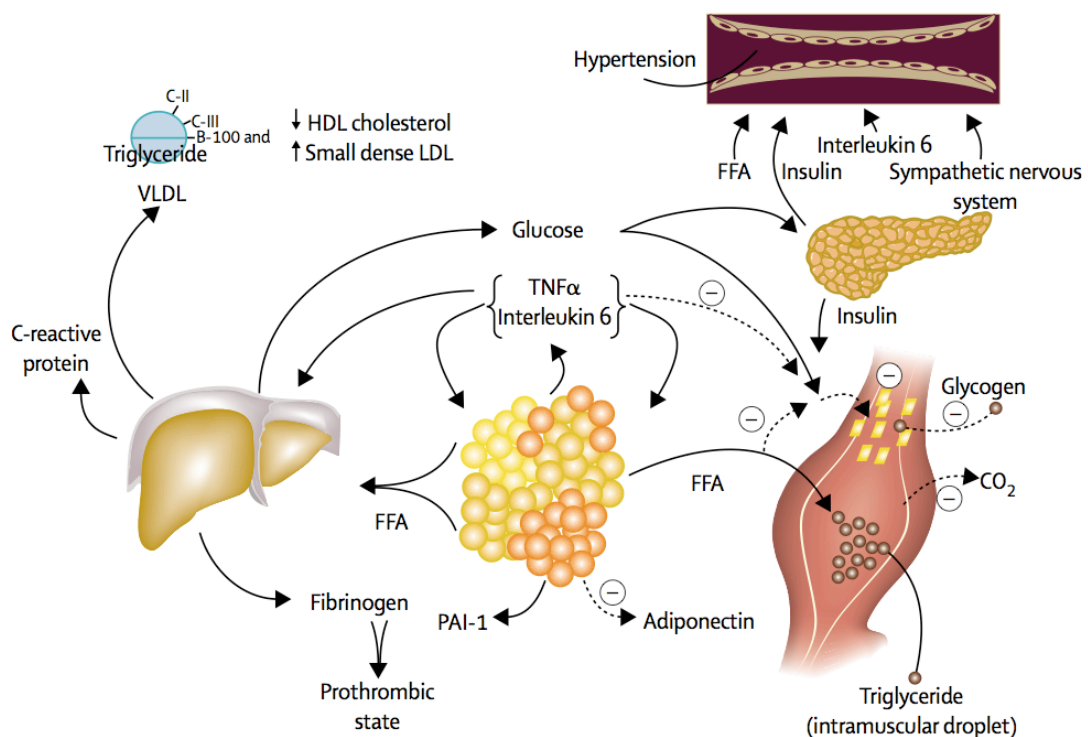
Die gewaltige Zunahme von Fettleibigkeit in der Weltbevölkerung wurde mit einem gleichzeitigen Anstieg der Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 beobachtet (Abb. 1), was einen ätiopathophysiologischen Zusammenhang dieser beiden Erkrankungen vermuten lässt [23, 24].



**Abbildung 1.** Prävalenz von Übergewicht [A Obesity] und Diabetes Typ 2 [B Diabetes] in den U.S.A. im Jahr 1991 und 2001 [25].



Es werden Vermutungen angestellt, dass Adipositas die wichtigste Komponente im metabolischen Syndrom darstellt [26], da sie zum einen die Hauptursache für die Entwicklung einer Insulinresistenz ist, und darüber hinaus eine große Rolle in der Pathophysiologie des Bluthochdrucks, der Dyslipidämie und des Entzündungsstatus spielt [27]. Es gibt viele Anzeichen dafür, dass Fettzellen (Adipozyten) auf molekularer Ebene endokrine Einheiten bilden, die Entzündungsmediatoren ausschütten und Insulinresistenz verursachen [27]. Viszerales Fettgewebe sezerniert so genannte Adipozytokine, wie z.B. *TNF- $\alpha$* , *IL-1* und *IL-6*, die zur Entstehung von Diabetes mit Insulinresistenz einen großen Anteil beisteuern [28, 29]. Außerdem spielen sie eine Rolle bei der Freisetzung des *C-reaktiven Proteins*, ein Entzündungsmarker und kardiovaskulärer Risikofaktor [30]. Die exzessive Freisetzung von Triglyzeriden und freien Fettsäuren fördern eine Dyslipidämie, welche sich in der Veränderung der HDL-, LDL- und VLDL-Werte auswirkt [31]. Des Weiteren werden durch direkte vaskuläre Effekte von Insulin, einer Aktivierung des Sympathikus und durch Renin- und Angiotensinogen-Ausschüttung die Grundlagen für eine Hypertonie gelegt [32, 33]. Überdies tragen eine ganze Menge proinflammatorischer und prothrombotischer Adipozytokine (z.B. *PAI-1*) aus dem Fettgewebe zur Atherosklerose und somit zu kardiovaskulären Erkrankungen bei [27, 34].



**Abbildung 2.** Übersicht der pathophysiologischen Zusammenhänge, die charakteristisch für das metabolische Syndrom sind [34].

#### 1.1.4 RISIKO & FOLGEN

Das metabolische Syndrom hat einen großen Einfluss auf die Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen wie z.B. Atherosklerose, Herzinfarkt, Schlaganfall und koronare Herzkrankheit. Die Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde in mehreren Studien untersucht. Die schon oben erwähnte *NHANES III*-Untersuchung z.B. wies eine signifikante Erhöhung des Auftretens von Herzinsuffizienz und Herzinfarkt sowie Schlaganfall bei Patienten mit metabolischem Syndrom nach [15]. In einer Studie von Familien mit Vorkommen von Diabetes Typ 2 erhöhte das Auftreten des metabolischen Syndroms das Risiko für koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt oder Schlaganfall um das 2- bis 3-fache [35].

Die Untersuchungen zeigen, dass sich während des Verlaufs des metabolischen Syndroms das Risiko schwerwiegender Folgekrankheiten drastisch erhöht und sich sogar teilweise aufgrund des gegenseitig negativen Einflusses der Einzelkrankheiten potenziert.

#### 1.1.5 BEHANDLUNG

Zur Therapie des metabolischen Syndroms zählen in erster Linie Gewichtsreduktion durch Diät und Bewegung [36]. In Studien konnte gezeigt werden, dass schon mit geringem Gewichtsverlust (5-10%) und gleichzeitiger Bewegungssteigerung (30 minütiger Spaziergang) gute klinische Erfolge erreicht werden [37, 38]. Wenn aber die Umstellung des Lebensstils nicht ausreicht und ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen besteht, ist eine medikamentöse Therapie der einzelnen Krankheiten bzw. Symptome angezeigt [6, 39]:

Zur Behandlung von Übergewicht stehen heutzutage zwei Wirkstoffe zur Verfügung: **Orlistat** (*Xenical*<sup>®</sup>), ein Lipasehemmstoff, der die Fettresorption aus dem Gastrointestinaltrakt (GIT) verringert, **Sibutramin** (*Reductil*<sup>®</sup>), ein indirektes Sympathomimetikum als Appetitzügler.

Bei Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2 werden folgende Arzneistoffe eingesetzt: **Metformin** (z.B. *Glucophage*<sup>®</sup>, *Siofor*<sup>®</sup>) hemmt die Glukoneogenese und Triglyzeridsynthese, **Thiazolidindione** (z.B. **Pioglitazon**, *Actos*<sup>®</sup> und **Rosiglitazon**, *Avandia*<sup>®</sup>) führen zu einer Insulinsensitivierung durch PPAR $\gamma$ -Agonismus, **Acarbose** (*Glucobay*<sup>®</sup>) vermindert die Glucoseaufnahme aus dem GIT durch  $\alpha$ -Glucosidasehemmung, **Sulfonylharnstoffe** (z.B. **Glibenclamid**, *Euglucon*<sup>®</sup>) und **Glinide** (z.B. **Repaglinid**, *Novonorm*<sup>®</sup> und **Nateglinid**, *Starlix*<sup>®</sup>) erhöhen die Freisetzung von Insulin durch Blockade von Kaliumkanälen in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas.

Folgende Wirkstoffe finden bei der Dyslipidämie Anwendung: **Statine** (z.B. **Lovastatin**, *Mevinacor*<sup>®</sup>, **Simvastatin**, *Zocor*<sup>®</sup> und **Atorvastatin**, *Sortis*<sup>®</sup>) senken den Cholesterinspiegel durch HMG-CoA-Reduktaseinhibition und **Fibrate** (z.B. **Bezafibrat**, *Cedur*<sup>®</sup> und **Gemfibrozil**, *Gevilon*<sup>®</sup>) verbessern das Lipidprofil durch PPAR $\alpha$ -Agonismus.

Eine erfolgreiche Therapie von Bluthochdruck wird unter anderem mit den folgenden Stoffen erreicht: **ACE-Inhibitoren** (z.B. **Captopril**, *Tensobon*<sup>®</sup>, **Enalapril**, *Xanef*<sup>®</sup> und **Ramipril**, *Delix*<sup>®</sup>) und **AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten** (z.B. **Losartan**, *Lorzaar*<sup>®</sup>, **Irbesartan**, *Aprovel*<sup>®</sup>, **Telmisartan**, *Micardis*<sup>®</sup>) senken den Blutdruck durch Eingriff in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, **Calciumantagonisten** (z.B. Nifedipin, *Adalat*<sup>®</sup> Verapamil, *Falicard*<sup>®</sup> und Diltiazem, *Dilzem*<sup>®</sup>) erzielen ihre Blutdrucksenkung durch negativ inotrope und negativ chronotrope Wirkung am Herzmuskel aufgrund einer Hemmung von Kalziumkanälen.

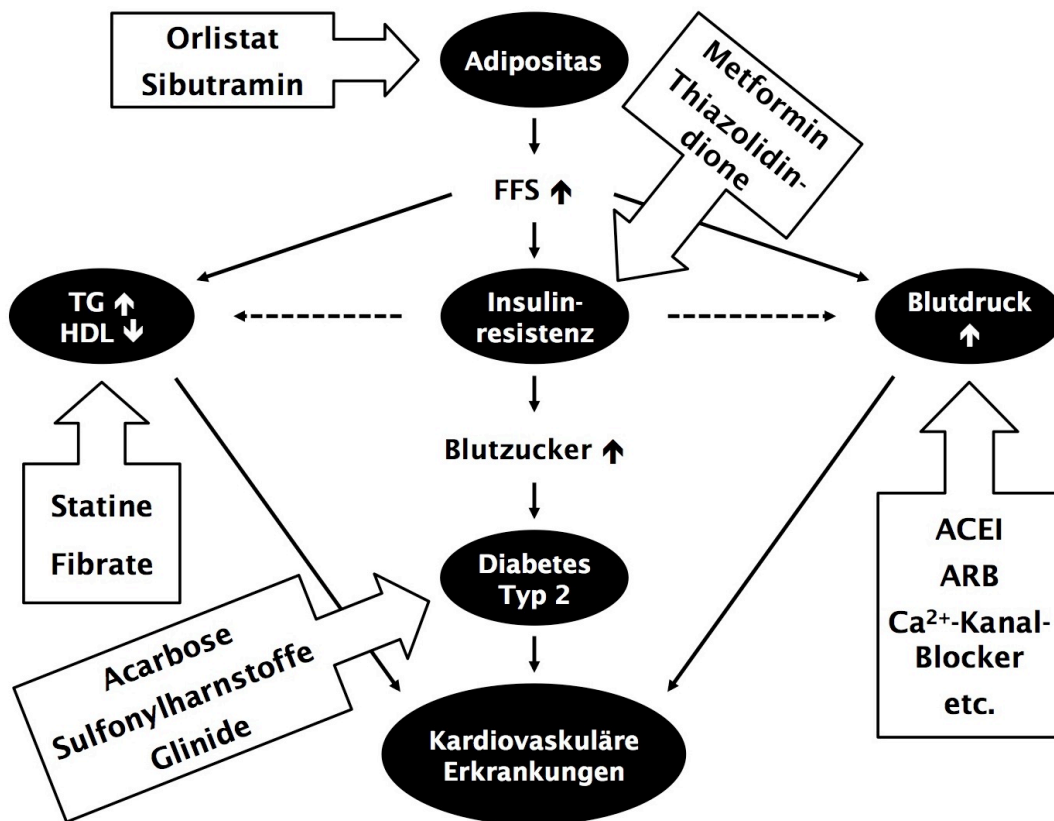


Abbildung 3. Therapie der einzelnen Komponenten des metabolischen Syndroms [39].

Keines der verwendeten Medikamente ist speziell für die Behandlung des metabolischen Syndroms entwickelt worden, und selten werden durch eine Substanz therapeutische Nutzen für mehr als eine Komponente des gesamten Syndroms erzielt. Im Allgemeinen sollte eine Verbesserung der Insulinsensitivität, verbunden mit einer blutdrucksenkenden Wirkung und Beeinflussung des Fettstoffwechsels im Mittelpunkt einer medikamentösen Intervention stehen.

Da die Gruppe der Peroxisomen Proliferator-Aktivierten Rezeptoren (PPARs) eine wichtige Rolle bei der Normalisierung metabolischer Dysfunktionen und Reduzierung kardiovaskulärer Risikofaktoren spielt, ist sie zu einem beliebten *drug target* in der modernen Wirkstoffentwicklung geworden. Es laufen viele Studien und Projekte, die auf das Konzept von *pan*-PPAR-Agonisten (*pan* = alles, ganz), dualen PPAR-Agonisten oder selektiven PPAR-Modulatoren setzen, da die bisherigen Agonisten keine ausreichende Potenz besitzen und/oder viele unerwünschte Nebenwirkungen mit sich ziehen [40, 41]. Diese noch sehr junge Wirkstoffklasse bietet eine Hoffnung für die aktuelle Wirkstoffentwicklung zur Behandlung des metabolischen Syndroms.

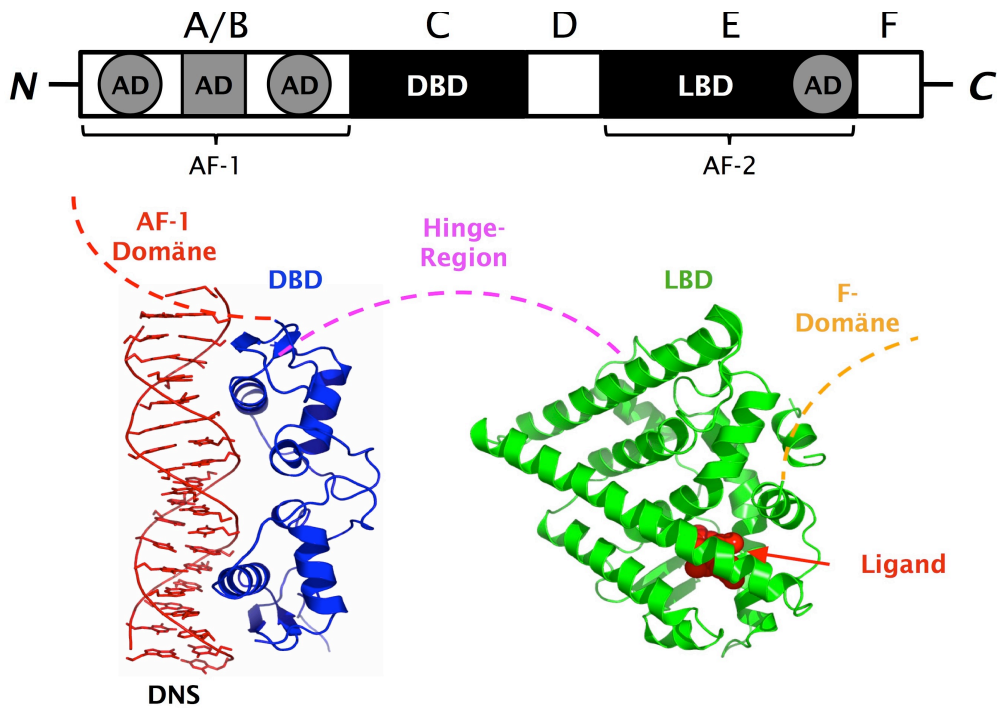
## 1.2 PEROXISOMEN PROLIFERATOR-AKTIVIERTE REZEPTOREN

Peroxisomen Proliferator-Aktivierte Rezeptoren sind ligandenaktivierte Transkriptionsfaktoren und gehören zur Superfamilie der nukleären Hormonrezeptoren [42]. Es werden drei verschiedene Subtypen beschrieben, die in eckigen Klammern nach dem *Nuclear Receptors Nomenclature Committee* klassifiziert sind: **PPAR $\alpha$**  [NR1C1], **PPAR $\gamma$**  [NR1C3] und **PPAR $\delta$**  [NR1C2] (auch als PPAR $\beta$  bezeichnet) [43, 44]. Sie sind hauptsächlich im Zellkern lokalisiert, z.T. schon als Heterodimer mit dem Retinolsäure-X-Rezeptor (RXR) vorliegend und an sogenannte Korepressoren gebunden [45].

Historisch erhielten sie ihren Namen durch chemische Substanzen (bestimmte Herbizide, Weichmacher und lipidsenkende Substanzen), welche in Nagetieren zur Peroxisomenproliferation führten. Diese Substanzen aktivierten dabei ein Protein, welches zur Gruppe der nukleären Transkriptionsfaktoren gehört und als PPAR bezeichnet wurde [46].

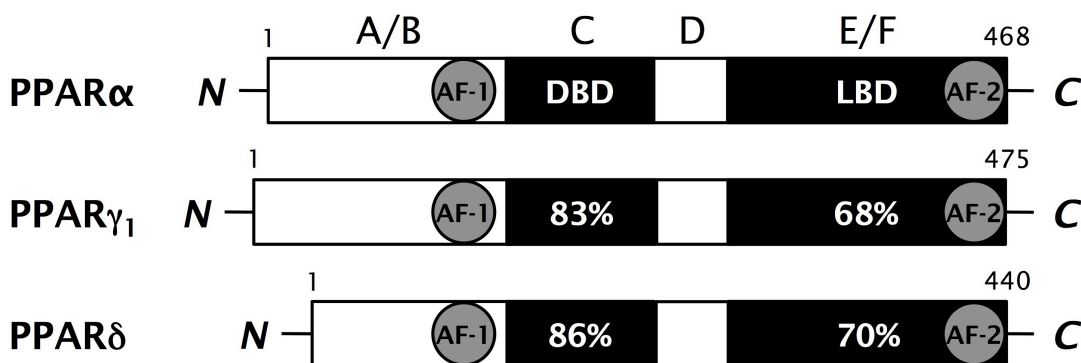
### 1.2.1 AUFBAU & MECHANISMUS

Der vereinfachte, schematische Aufbau und ein 3D-Modell von nukleären Hormonrezeptoren (NHR) sind in *Abbildung 4* dargestellt. Die NH<sub>2</sub>-terminale Region (A/B-Domäne) ist hoch variabel (50-500 Aminosäuren) und beinhaltet die ligandenunabhängige Aktivierungsfunktion *AF-1* mit mehreren autonomen Aktivierungsdomänen. Die A/B-Domäne ist entscheidend für die Bildung von Proteinisoformen. Am meisten konserviert ist die DNS-Bindungsdomäne (DBD, C-Domäne), die über zwei Zinkfinger motive mit der DNS interagiert. Die variable und flexible D-Domäne (*Hinge-Region* = Gelenk-Region) verbindet die DBD mit der mäßig konservierten Ligandenbindungsdomäne (LBD, E-Domäne), welche für die Ligandenerkennung und Dimerisierung des Rezeptors von Bedeutung ist. Am Ende dieser Domäne liegt die ligandenabhängige Aktivierungsfunktion *AF-2*, die unter anderem bei der Kofaktorbindung und Transkriptionsaktivierung eine Rolle spielt. Nukleäre Rezeptoren können, aber müssen keine F-Domäne enthalten, deren Sequenz extrem variabel und deren Funktion noch nicht bekannt ist [42].



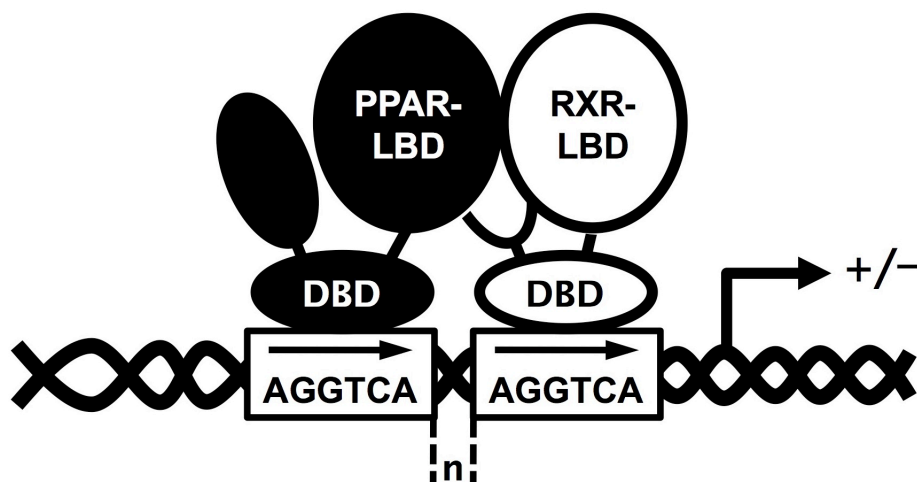
**Abbildung 4.** Schematischer Aufbau eines nukleären Rezeptors [47]. Unten ist ein 3D-Modell der LBD und DBD des Estrogenrezeptors gebunden an die DNS zu sehen.

Da die PPARs Teil der NHR-Superfamilie sind, besitzen alle drei Subtypen einen ähnlichen Domänenaufbau (Abb. 5). Der Sequenzvergleich innerhalb der Subtypen zeigt bei den DBDs eine hohe Konservierung der Aminosäuren, während die LBD-Sequenzen weniger stark übereinstimmen. Innerhalb der LBD wurden gewissen Aminosäuren wichtige Funktionen der Signalübertragung zugeschrieben. Jedoch gibt es noch genug Sequenzvariationen in der Bindungstasche, die den Subtypen bestimmte pharmakologische Effekte zuordnen [43, 48-50]. Neben PPAR $\gamma_1$  gibt es noch die Isoform PPAR $\gamma_2$ , welche sich nur durch zusätzliche 30 NH $_2$ -terminale Aminosäuren unterscheidet. Letztere wird fast ausschließlich im Fettgewebe exprimiert [51].



**Abbildung 5.** Organisation der humanen PPAR Subtypen und deren prozentuale Übereinstimmung in der DBD und LBD [52].

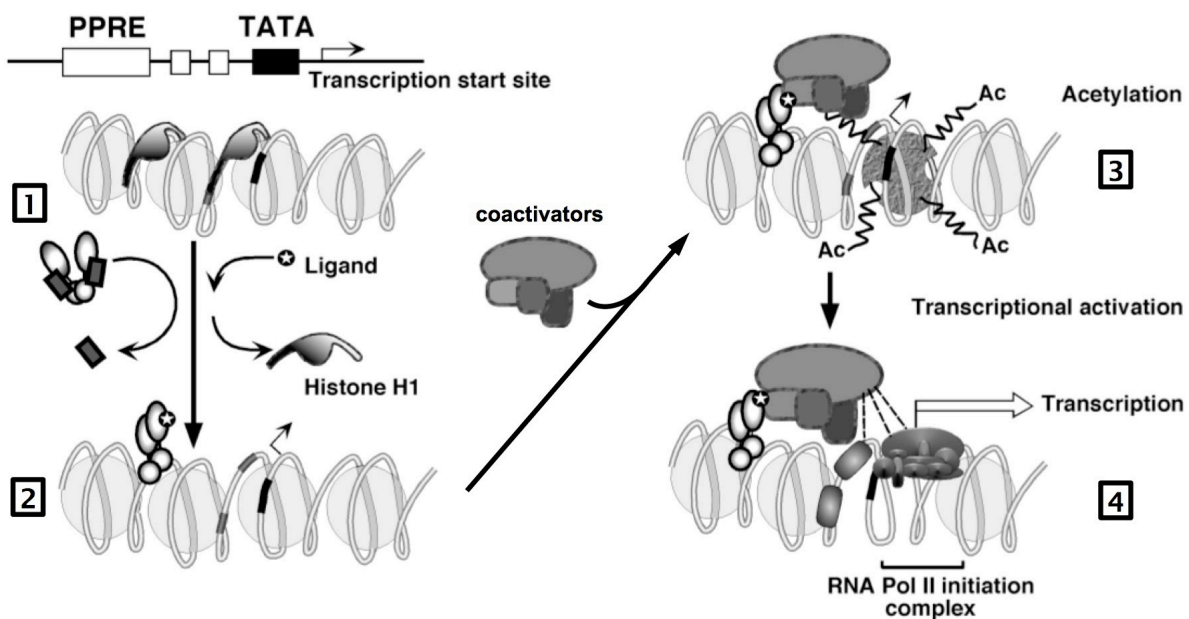
Die PPARs bilden nach Bindung eines synthetischen oder endogenen Liganden und der dadurch induzierten Konformationsänderung Heterodimere mit dem 9-*cis*-Retinolsäure-X-Rezeptor (RXR), einem anderen nukleären Rezeptor vom Klassifizierungstyp NR2B. Die so entstandenen PPAR/RXR-Dimere binden an DNS-Sequenzwiederholungen in Promoterregionen von Zielgenen mit der hexanukleotiden Abfolge AGGTCA (*Abb. 6*), welche durch ein Nukleotid (n) unterbrochen wird, und in ihrer gänzlichen Sequenz AGGTCA<sub>n</sub>AGGTCA als *direct repeat elements* (*DR-1*) bezeichnet werden [53]. Diese Erkennungssequenzen konnten im Promoter einer Vielzahl von PPAR<sub>γ</sub>-regulierten Genen (z.B. *Acyl-CoA-Oxidase* oder *adipocyte fatty acid binding protein*) identifiziert werden, weshalb sie auch *PPAR<sub>γ</sub> Response Elements* (PPRE) genannt werden [54].



**Abbildung 6.** PPAR/RXR-Heterodimerkomplex gebunden an PPRE mit der DNS-Sequenz AGGTCA<sub>n</sub>AGGTCA.

Der genaue Ablauf bis zur Transkriptionsaktivierung gestaltet sich jedoch nicht so einfach wie in *Abbildung 6* gezeigt, da bei der Dimerisierung zusätzlich Korepressoren vom Proteinkomplex abdissoziieren und Koaktivatoren rekrutiert werden [47]. Eine Vielzahl dieser Kofaktoren ist bereits beschrieben worden, mit PPAR<sub>γ</sub> ligandenabhängig oder -unabhängig zu interagieren. Durch verschiedene enzymatische Aktivitäten (wie z.B. Histon-Azetyltransferaseaktivität) der rekrutierten Kofaktoren wird infolge von Histonmodifizierungen und Rekrutierung der basalen Transkriptionsmaschinerie die transkriptionelle Aktivität des Komplexes reguliert, wodurch Art und Ausmaß der Zielgenaktivierung bestimmt wird [55, 56].

Die Abfolge wird in *Abbildung 7* anschaulich dargestellt und im folgenden Text erklärt: Nach Ligandenbindung an den Rezeptor führt eine Konformationsänderung zu einer Abspaltung von Korepressoren (Bindung über die CoNRN-Box "LXX(I/H)IXXX(L/I)", L=Leucin, I=Isoleucin, H=Histidin und X=variabel [57, 58]) (1). Der Rezeptor-Ligandenkomplex bindet an PPRE der DNS (2) und rekrutiert Koaktivatoren über selektive Domänen des Rezeptors, welche die koaktivatorartige NR-Box "LXXLL" erkennen [48]. Auf Rezeptorseite spielt die AF-2 Domäne in Helix 12 eine entscheidende Rolle in der Interaktion mit den Kofaktoren, deren Konformation am stärksten von der Ligandenbindung beeinflusst wird [59]. Die Koaktivatoren bilden zusammen mit anderen Kofaktoren einen Komplex, der neben Azetyltransferaseaktivität auch noch andere Aktivitäten (z.B. *chromatin remodeling* und Histonmethylierung) besitzt [60] (3). Die Azetylierung der Histonbausteine ermöglicht das *uncurling* (=entrollen) der DNS und gibt somit Zielgenabschnitte frei, die dann von dem rekrutierten Basal-Transkriptionskomplex abgelesen und transkribiert werden (4) [52].



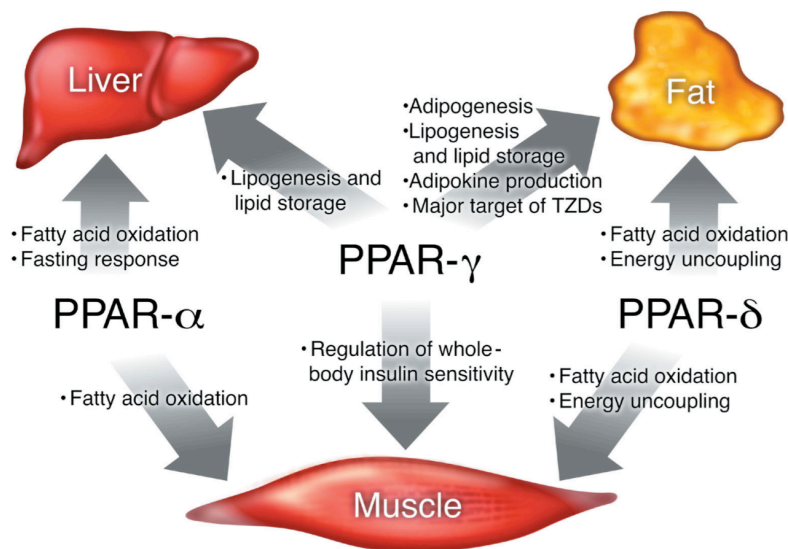
**Abbildung 7.** Aktivierungsablauf im Zellkern von PPA-Rezeptoren bis zur Transkription. (1) Ligandenbindung und Korepressorabspaltung (2) Bildung des Liganden-Rezeptor-DNS-Komplexes (3) Rekrutierung von Koaktivatoren mit Histonazetyltransferaseaktivität (4) Rekrutierung des Transkriptions-Initiator-Komplexes [52].

⇒ **Informations-Tipp:** Weitere Information über nukleäre Rezeptoren und Kofaktoren sind sehr anschaulich auf der Webseite [www.nursa.org](http://www.nursa.org) zu finden.



### 1.2.2 FUNKTIONEN

Als molekulare Sensoren aktivieren PPARs Zielgene in Antwort auf verschiedene endogene Liganden, wie z.B. gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Derivate der Arachidonsäure oder aber synthetische hypolipidämische und antidiabetische Wirkstoffe. Die meisten identifizierten Zielgene implizieren Effekte auf den Glucose- und Lipidstoffwechsel und den gesamten Energiehaushalt des Körpers (*Abb. 8*).



**Abbildung 8.** Funktionen der drei PPAR Subtypen im Überblick [61]

**PPAR $\alpha$ .** Im Einklang mit seiner Verteilung in Gewebe mit hohen Katabolismusraten und hoher Peroxisomenaktivität spielt PPAR $\alpha$  die wichtigste Rolle bei der Regulation der Energiehomöostase und des Fettmetabolismus [62]. Hauptsächlich in der Leber exprimiert, stimuliert PPAR $\alpha$  die Fettsäureoxidation, die Gluconeogenese und die Ketonkörpersynthese. Zusätzlich ist der Rezeptor im Lipoprotein-aufbau involviert [63-67]. Diese Funktionen sind wichtig für die Fastenzeit, in der vermehrt Fettsäuren aus dem Fettgewebe sezerniert und in der Leber zur Energieaufwendung gebraucht werden. Außerdem wurden auch relevante Expressionslevel in Niere, Herz und im Skelettmuskel gefunden. Durch Aktivierung werden die Triglyzeridlevel im Blut gesenkt und die HDL-Cholesterolverte verbessert, was eine Adipositas reduziert und somit die Insulinsensitivität verbessert [68, 69]. Des Weiteren zeigen Agonisten an PPAR $\alpha$  antientzündliche Eigenschaften und somit ein protektive Wirkungen auf das kardiovaskuläre System [70, 71].

**PPAR $\gamma$ .** PPAR $\gamma$  ist ein zentraler Regulator in der Fettzellendifferenzierung und der Aufrechterhaltung spezifischer Fettzellfunktionen, wie z.B. Fettspeicherung in weißem Fettgewebe und Energieverbrauch in braunem Fettgewebe [72-75]. Im Fettgewebe findet man auch die höchsten Expressionslevel [51]. Die Differenzierung von einem Präadipozyten zum Adipozyten läuft über eine transkriptionelle Kaskade, in die neben PPAR $\gamma$  auch Transkriptionsfaktoren der *CAAT/enhancer binding protein (C/EBP)*-Familie involviert sind [76, 77]. In der Folge einer Aktivierung dieses Systems wird die Aufnahme von freien Fettsäuren und die Triglyzeridsynthese gefördert. Außerdem findet eine Umverteilung von viszeralem hin zu subkutanem Fett statt. Des Weiteren werden Insulinresistenz vermittelnde Adipozytokine (z.B. TNF $\alpha$ , Leptin, Resistin) vermindert ausgeschüttet, im Gegensatz zur vermehrten Freisetzung des antiatherogenen und antidiabetischen Adiponektin [76]. Diese Veränderungen führen zur Verbesserung der Insulinsensitivität und der Glukosetoleranz sowie zur Verbesserung der diabetischen Dyslipidämie mit Senkung der Triglyzeridspiegel und Anstieg des HDL-Cholesterols [78].

In braunem Fettgewebe, das auf Fettsäureabbau und Thermogenese ausgerichtet ist, stimuliert PPAR $\gamma$  das gewebespezifische und thermogenetische Protein UCP-1 und andere adipozytenspezifische Gene [79]. Zusätzlich wird PPAR $\gamma$  in kardiovaskulärem Gewebe (Herz, Gefäße) exprimiert und vermittelt dort protektive Effekte [80]. Antientzündliche Effekte werden durch Beeinflussung der Makrophagen erreicht: zum einen wird die Infiltration ins Fettgewebe reduziert und zum anderen wird eine Verschiebung des Gleichgewichts vom M1- zum antiinflammatorischen M2-Phenotyp initiiert [81].

**PPAR $\delta$ .** Der Rezeptorsubtyp PPAR $\delta$  ist notwendig für die Entwicklung der Plazenta und des Darms und deswegen in diesen Geweben auch hoch exprimiert. Ansonsten ist er ubiquitär aber in niedrigen Konzentrationen vorhanden [63]. Seine Funktion ist noch nicht vollständig aufgeklärt, jedoch scheint er nach bisherigen Erkenntnissen eine Rolle im Fettsäurekatabolismus und der Thermogenese zu spielen [82, 83]. Neueste Ergebnisse identifizieren PPAR $\delta$  als Schlüsselregulator bei der Fettverbrennung im Fett- und Muskelgewebe, was ihn zu einem hoffnungsvollen *target* für die Zukunft der Wirkstoffentwicklung macht [84].

### 1.2.3 ENDOGENE/NATÜRLICHE PPAR-LIGANDEN

In der aktuellen Forschung werden PPARs als Lipidsensoren angesehen, die ernährungsbedingte Lipid- bzw. Fettsäurelevel in metabolische Aktivität umsetzen. Das kann bei einer energiearmen Diät zu Fettsäureabbau und bei einer energiereichen Ernährung zu Fettspeicherung im Körper führen.

Als natürliche Liganden wurden sowohl gesättigte als auch ungesättigte Fettsäuren, Eicosanoide und Prostaglandine identifiziert (Abb. 9) [52, 85]. Gesättigte Fettsäuren wie Stearin- und Palmitinsäure binden vorwiegend an PPAR $\alpha$ . Diese sind jedoch eher schwache Liganden im Vergleich zu ungesättigten Fettsäuren (z.B. Linolsäure, Arachidonsäure, Eicosapentaensäure), welche jedoch alle drei PPAR-Subtypen im mikromolekularen Bereich binden. Exemplarische Vertreter der Klasse der Eicosanoide, die als PPAR $\alpha$ -Agonisten fungieren, sind 8(S)-HETE und LTB $_4$ . An PPAR $\gamma$  binden bevorzugt polyungesättigte Fettsäuren und Eicosanoide wie z.B. 15-Desoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ $_2$ , 9-HODE, 13-HODE und 8(S)-HETE. Eicosanoide sind Metabolisierungsprodukte der Arachidonsäure, welche entweder durch Einwirkung von Lipoxygenasen zu Leukotrienen (LT) und Hydroxyeicosatetraensäuren (HETE) oder durch Cyclooxygenasen zu Prostaglandinen (PG) umgewandelt werden [52, 86, 87]. 9-HODE und 13-HODE (9/13-cis-Hydroxyoctadecadiensäure) sind zwei pathophysiologisch oxidierte Metabolite der Linolsäure, welche als Hauptbestandteile von oxidiertem Low-density Lipoprotein (oxLDL) identifiziert wurden [88].

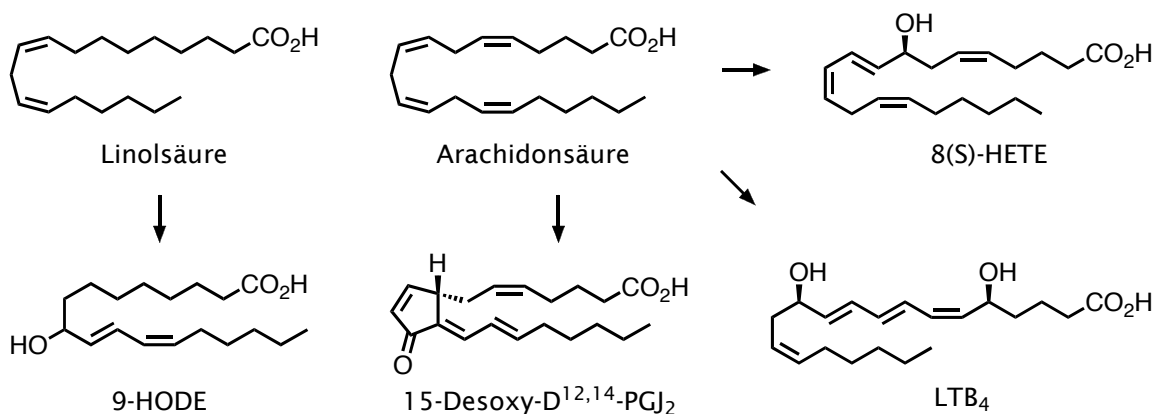
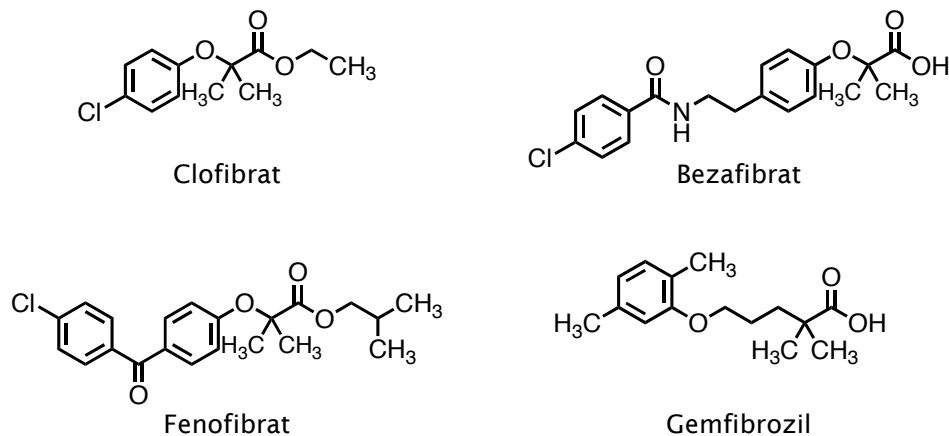


Abbildung 9. Beispiele natürlicher PPAR Liganden.

### 1.2.4 SYNTHETISCHE PPAR-LIGANDEN

**PPAR $\alpha$ -Liganden.** Die Wirkstoffklasse der Fibrate kam schon in den 60er Jahren als Lipidsenker zum Einsatz, lange bevor ihre Vertreter als PPAR $\alpha$ -Agonisten beschrieben wurden [46]. Wegen Nebenwirkungen des ersten Vertreters Clofibrat (außer Handel) werden heutzutage Bezafibrat, Fenofibrat und Gemfibrozil bei Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie eingesetzt. Die Wirkformen sind die freien Säuren, welche z.T. als Prodrug-Ester in *Abbildung 10* dargestellt sind.

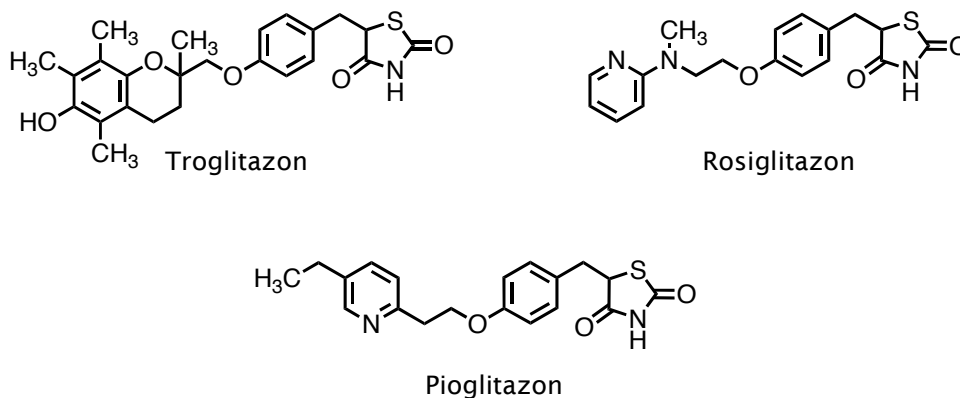


**Abbildung 10.** Beispiele synthetischer PPAR $\alpha$ -Liganden.

Clofibrat und Fenofibrat zeigen duale PPAR $\alpha$ / $\gamma$ -Aktivität, jedoch mit einer 10-15fachen PPAR $\alpha$ -Selektivität. Bezafibrat aktiviert alle drei PPAR-Subtypen in vergleichbaren Konzentrationen und gehört somit eigentlich zur Klasse der *pan*-Agonisten. Alle Wirkstoffe benötigen wegen ihrer schwachen Aktivität hohe Anwendungsdosen (300-1200mg/Tag) um einen klinischen Effekt zu erreichen [89]. Große klinische Studien haben gezeigt, dass Fibrate das kardiovaskuläre Risiko senken und ein Fortschreiten der Koronar-Atherosklerose verlangsamen, wodurch insgesamt die Häufigkeit von Herzinfarktereignissen verringert wird [90]. Es gibt neue potentere Wirkstoffe, welche allerdings noch in klinischen Entwicklungsphasen stecken [91].

**PPAR $\gamma$ -Liganden.** Klinisch bei Diabetes Typ 2 eingesetzte und bis Mitte der 90er Jahre unbekannte PPAR $\gamma$ -Liganden sind die Thiazolidindione (TZDs), auch Glitazone genannt. Sie verbessern die Insulinsensitivität in peripherem Gewebe und der Leber. Troglitazon war der erste *Insulinsensitizer* auf dem Markt, wurde jedoch wegen seiner Hepatotoxizität wieder zurückgezogen [92]. An seine Stelle traten Rosiglitazon und Pioglitazon, die in vielen Ländern entweder in Monotherapie oder in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Metformin für die Behandlung von Diabetes Typ 2 zugelassen sind.

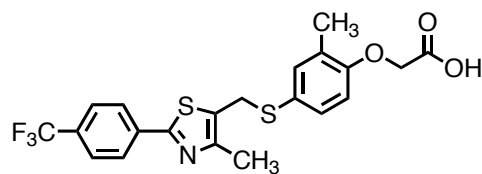
Jedoch sind diese Wirkstoffe in ihrer Anwendung limitiert, da sie mit vielen unerwünschten Nebenwirkungen einhergehen, wie z.B. Flüssigkeitsretention, Ödeme und Gewichtszunahme. Wegen der entstehenden Ödeme wird möglicherweise das Risiko einer kongestiven Herzinsuffizienz bei Patienten erhöht [93, 94]. Auch neueste Erkenntnisse verraten nichts Gutes über das Nebenwirkungsprofil von Glitazonen: Rosiglitazon erhöht paradoxerweise das Risiko eines Myokardinfarktes und das Todesrisiko durch kardiovaskuläre Ursachen [95].



**Abbildung 11.** Strukturen von bekannten Glitazonen.

Weitere synthetische Verbindungen, welche an PPAR $\gamma$  binden, sind auf L-Tyrosin basierende Liganden [96], FMOC-L-Leucin [97] und verschiedene nicht-steroidale Antiphlogistika [98]. Zum Teil dienen diese Strukturen als Ideengeber für neue, dringend benötigte PPAR $\gamma$ -Agonisten [99].

**PPAR $\delta$ -Liganden.** Das Wissen über PPAR $\delta$  hinkt den anderen Subtypen bislang hinterher, da erst spät spezifische Agonisten gefunden wurden. Zurzeit gibt es nur den Wirkstoff GW501516, der es bis in Phase II der klinischen Studien geschafft hat [100]. Seine Anwendungsgebiete werden die Dyslipidämie, Adipositas und Insulinresistenz sein, wobei noch genauere Studien für die einzelnen Indikationen notwendig sind. Bei den Nebenwirkungen gibt es leider Anzeichen dafür, dass die generelle PPAR $\delta$ -Aktivierung karzinogene Effekte nach sich zieht [101].



GW501516

**Abbildung 12.** PPAR $\delta$ -Agonist GW501516 von GlaxoSmithKline in klinischer Studie Phase II [91].

### 1.2.5 PRINZIP DER *PAN*- UND *DUAL*-AGONISTEN

Von potenten Agonisten mit einer gemeinsamen Selektivität gegenüber PPAR $\alpha$  und PPAR $\gamma$ , auch duale PPAR $\alpha/\gamma$ -Agonisten genannt, wird ein signifikantes Wirkpotential hinsichtlich antidiabetischer Effekte erwartet [102]. In den letzten 5 Jahren wurde eine Vielzahl an PPAR $\alpha/\gamma$ -aktiven Verbindungen entwickelt, die sich in unterschiedlichen Phasen der klinischen Entwicklung befinden. Außerdem wurden auch duale PPAR $\delta/\gamma$ -, PPAR $\alpha/\delta$ - und *pan*-PPAR-Agonisten als Wirkstoffe entdeckt. *pan*-Agonisten sind Liganden, die alle Rezeptorsubtypen gleichermaßen aktivieren.

Das Konzept der dualen PPAR $\alpha/\gamma$ -Aktivierung wurde bereits in einer Studie vorgestellt, in der fettleibige Patienten mit Diabetes Typ 2 gleichzeitig mit Rosiglitazon und Fenofibrat behandelt wurden. Die Komedikation verbesserte alle metabolisch relevanten Werte von freien Fettsäuren, Glykämie, Insulinresistenz und Adiponektin [103].

Man erwartet nun von den neuen Wirkstoffen enorme synergistische Effekte, um viele verschiedene Krankheitsparameter auf einmal zu verbessern. Doch trotz

ihrer klinischen Effektivität in Bezug auf metabolische Parameter treten sowohl glitazonähnliche als auch karzinogene und toxische Nebenwirkungen in Nagetierstudien auf, was zur Entwicklungseinstellung mancher Wirkstoffe führte (z.B. Muraglitazar, Tesaglitazar und Ragaglitazar). Die meisten PPAR $\alpha/\gamma$ -Agonisten besaßen volle agonistische PPAR $\gamma$ -Aktivität mit einer höheren Affinität zu PPAR $\gamma$  als zu PPAR $\alpha$ , was mit den unerwünschten Nebenwirkungen assoziiert wurde. Um diese Probleme in Zukunft zu umgehen, wurden duale PPAR $\alpha/\gamma$ -Liganden mit partiellem PPAR $\gamma$ -Agonismus entwickelt, die auf den vielversprechenden Ergebnissen der selektiven PPAR $\gamma$ -Modulatoren beruhen [91].

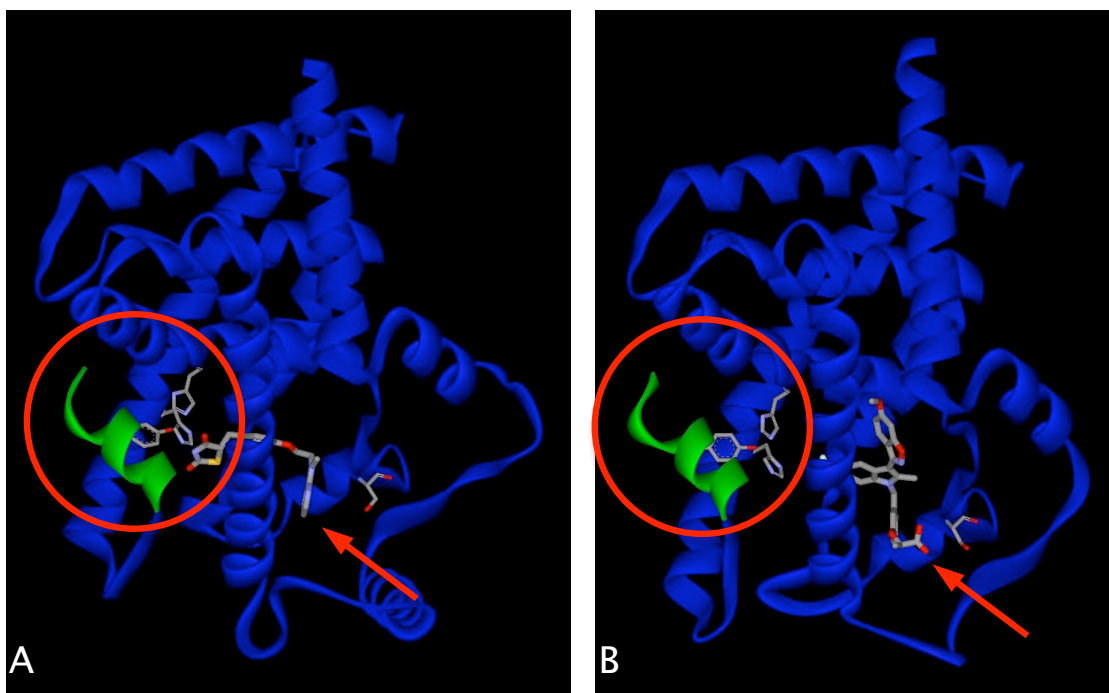
### 1.2.6 SELEKTIVE PPAR $\gamma$ -MODULATOREN (SPPAR $\gamma$ Ms)

Das Konzept selektiver PPAR $\gamma$ -Modulation entstand analog der Funktionsweise selektiver Estrogenrezeptormodulatoren (SERM), welche auf der Grundlage einer selektiven Rezeptor-Kofaktorinteraktion und Zielgenregulation beruht. SERMs sind Substanzen (z.B. Tamoxifen und Raloxifen), die agonistische und antagonistische Estrogenwirkungen entfalten und dabei gewebe-, zell- und zielgenspezifische Effekte besitzen [104, 105]. Allgemein auch als nukleäre Hormonrezeptor-Modulatoren genannt, verändern sie in Abhängigkeit ihrer chemischen Struktur die NHR-LBD-Konformation derartig, dass nur selektiv Kofaktoren gebunden werden [106]. Diese Substanzen aktivieren dann eine Untergruppe der bekannten NHR-Zielgene, was zur Induktion ganz bestimmter NHR-Funktionen in einem definierten Gewebe führt [107]. Durch Ligandenstrukturveränderungen kann somit selektiv eine bestimmte Gruppe von NHR-Zielgenen zell- bzw. gewebespezifisch reguliert werden.

Ziel der Entwicklung von SPPAR $\gamma$ Ms ist die Verbesserung der therapeutischen Wirksamkeit (Insulinsensitivität, Anti-Dyslipidämie, Anti-Inflammation) unter gleichzeitiger Vermeidung der Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Flüssigkeitsretention und Ödeme, die bisher volle Agonisten aus der Gruppe der Thiazolidindione hervorrufen [108]. Das SPPAR $\gamma$ M-Konzept wurde durch die Identifizierung von FMOC-L-Leucin als PPAR $\gamma$ -Liganden bestätigt, welcher starke insulinsensitivierende Effekte zeigte, ohne eine mit den Glitazonen vergleichbare Adipogenese zu induzieren [97]. Dies resultierte aus einer unterschiedlichen

Kofaktorrekrutierung der Koaktivatoren SRC-1 und TIF-2, wobei TIF-2 abgeschwächer rekrutiert wurde. TIF-2 wurde als "adipogener" Koaktivator identifiziert und wird in Zusammenhang mit PPAR $\gamma$ -vermittelter Gewichtszunahme gebracht [109]. Die mangelhafte TIF-2-PPAR $\gamma$ -Bindung wird deshalb für eine abgeschwächte Gewichtszunahme unter SPPAR $\gamma$ M-Therapie verantwortlich gemacht.

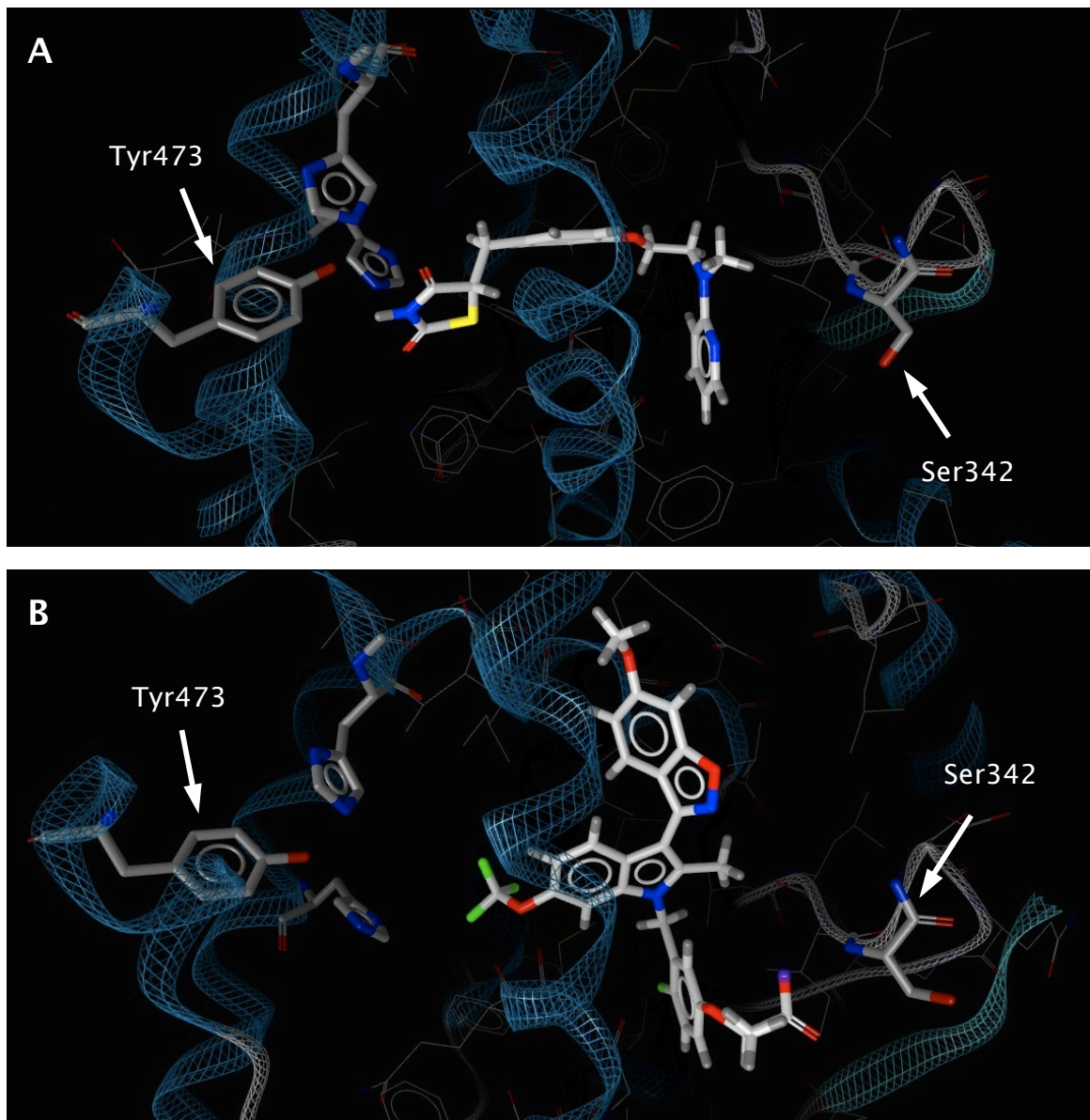
Die Bindung der Koaktivatoren, welche mit dem Rezeptor über spezielle NR-Boxen interagieren, wird durch die Änderung der LBD-Konformation beeinflusst. Für SPPAR $\gamma$ Ms ist hier ein anderer Rezeptorbindungsmodus beschrieben als es für volle Agonisten der Fall ist. Bei Rosiglitazon z.B. interagiert die Kopfgruppe, ein Thiazolidindion, über H-Brücken mit mehreren Aminosäuren (His323 und His449; in rotem Kreis in *Abb. 13*). Insbesondere Tyr473 aus der AF-2 Domäne (Helix 12) liegt in einer möglichen H-Brückenbindungsdistanz [48]. Die H-Brückenbindungen sind z.T. auch zwischen den Aminosäuren vorhanden und bilden somit einen stabilisierten Komplex. Dahingegen zeigt z.B. der neue SPPAR $\gamma$ M2-Wirkstoff von *Merck Laboratories* keine Interaktion mit Tyr473 aus der AF-2 (roter Kreis in *Abb. 13*), was zu einer Destabilisierung der AF-2 führt [110]. Er bildet vielmehr eine H-Brückenbindung über seine Säurefunktion mit dem Stickstoff aus der Serinpeptidbindung (Ser342, roter Pfeil in *Abb. 13*). Diese Interaktion lässt sich bei Rosiglitazon nicht beobachten.



**Abbildung 13.** 3D-Darstellung der Röntgenkristallstruktur von der PPAR $\gamma$ -LBD (blau) inklusive AF-2 (grün) gebunden mit Rosiglitazon (A) bzw. SPPAR $\gamma$ M2 (B).



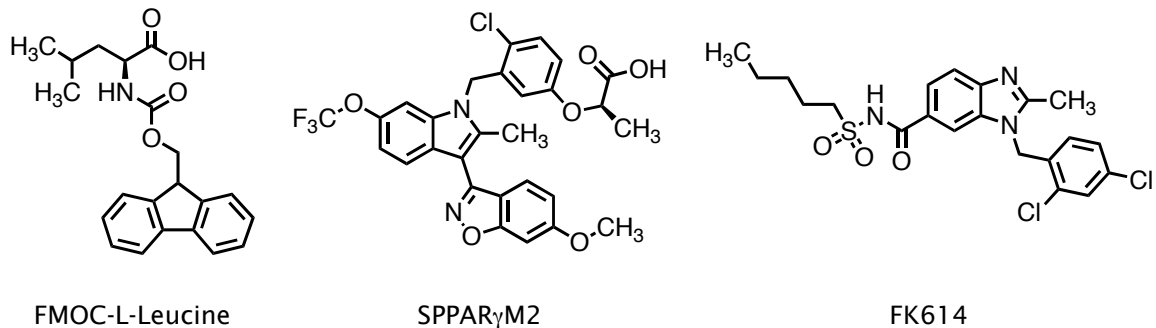
Im Detail ist dies nochmals in *Abbildung 14* dargestellt.



**Abbildung 14.** Vergrößerte Darstellung der Liganden-LBD-Interaktion von Rosiglitazon (A) bzw. SPPAR $\gamma$ M2 (B). Bild wurde mit LigandScout 2.02 erstellt [111].

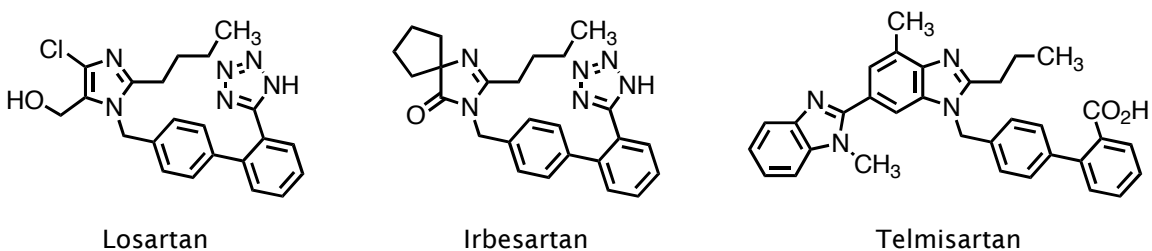
Demnach wird die unterschiedliche Stabilisierungsfähigkeit der vollen oder partiellen PPAR $\gamma$ -Agonisten mit der AF-2 dafür verantwortlich gemacht, die Rezeptor-Koaktivator-Interaktion zu beeinflussen und damit eine bestimmte Gentranskription zu bewirken, die in pharmakologischen Effekten resultiert.

Eine Reihe von SPPAR $\gamma$ Ms befindet sich derzeit in präklinischer und klinischer Entwicklung (*Abbildung 15*) [91, 112].



**Abbildung 15.** Strukturen von selektiven PPAR $\gamma$  Modulatoren [97].

Neueste Untersuchungen konnten sogar noch andere, nicht für PPAR $\gamma$ -konzipierte, Wirkstoffe als SPPAR $\gamma$ Ms enthüllen. Die Wirkstoffklasse der Angiotensin II Rezeptor Typ 1 (AT $_1$ )-Antagonisten, auch Sartane oder Angiotensinrezeptorblocker genannt, ist schon seit über 10 Jahren in der Bluthochdruckbehandlung etabliert [113, 114]. Ausgelöst durch eine Studie, die im Jahre 2002 in *Diabetes* veröffentlicht wurde und sich mit der Rolle des lokalen Renin-Angiotensin-System während der Adipozytendifferenzierung beschäftigte, wurden einige Sartane im diesem Zusammenhang auf pleiotrope Effekte hin untersucht. Die Ergebnisse zeigten moderate Potenzen ( $\mu$ M-Bereich) und partielle Eigenschaften hinsichtlich einer PPAR $\gamma$ -Aktivierung [115]. Als PPAR $\gamma$  aktiv wurden folgende Sartane in steigender Wirksamkeit identifiziert: Losartan < Irbesartan < Telmisartan. Weitere Resultate in Bezug auf Kofaktorrekutierung und Insulinsensitivität ließen insbesondere Telmisartan als SPPAR $\gamma$ M erkennen [116, 117].



**Abbildung 16.** Sartane mit PPAR $\gamma$ -Aktivität.

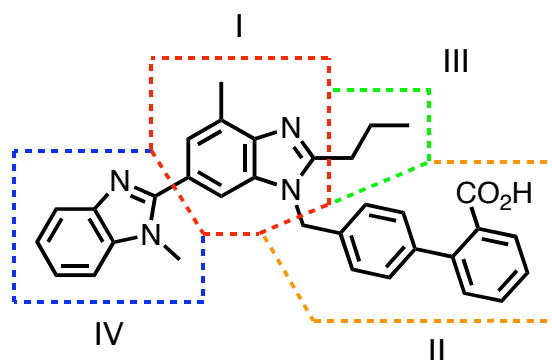
### 1.3 ZIELSETZUNG

Aus den Erkenntnissen und Vorarbeiten von Michael Schupp [115] entstand die Idee, neuartige SPPAR $\gamma$ Ms zu entwickeln. Das Benzimidazolderivat Telmisartan wurde als Leitstruktur ausgewählt, da es die höchste Potenz der in *Abbildung 16* dargestellten Sartane besitzt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zuerst die Strukturmerkmale von Telmisartan zu identifizieren, welche für die PPAR $\gamma$ -Aktivierung ausschlaggebend sind. Aus diesen Ergebnissen wird ein Grundgerüst erstellt, das als essentiell für die Rezeptoraktivierung angesehen werden kann. Im Weiteren geht es um Modifizierungen und Erweiterungen dieses Grundgerüsts, die zur Entwicklung von potenteren SPPAR $\gamma$ Ms führen sollen. Der Hauptbestandteil besteht aus der Synthese von Verbindungen und deren pharmakologische Testung in etablierten *in-vitro* Versuchsmodellen.

Zur genauen Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehungen wurde das Wirkstoffmolekül Telmisartan (nach IUPAC: 4'-[(1,4'-Dimethyl-2'-propyl[2,6'-bi-1*H*-benz[*d*]imidazol]-1'-yl)methyl]-[1,1'-biphenyl]-2-carbonsäure) in vier Bereiche untergliedert:

- (I) Kernbereich, zentrales Benzimidazol
- (II) Position 1 des zentralen Benzimidazols
- (III) Position 2 des zentralen Benzimidazols
- (IV) Position 6 des zentralen Benzimidazols



**Abbildung 17.** Einteilung von Telmisartan in vier Bereiche für die Struktur-Wirkungs-Aufklärung hinsichtlich PPAR $\gamma$



## 2 DARSTELLUNG DER ARBEIT

Die Arbeit wurde in den folgenden Publikationen niedergelegt:

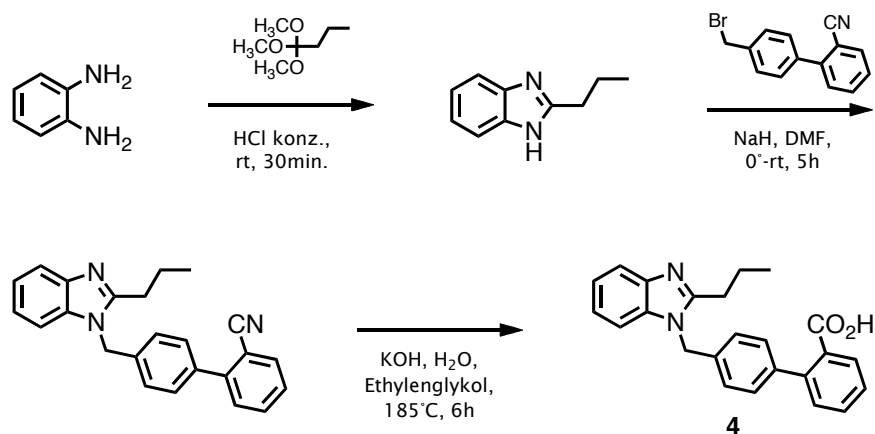
1. Goebel M, Clemenz M, Staels B, Unger T, Kintscher U, Gust R. *Characterization of New PPAR $\gamma$  Agonists: Analysis of Telmisartan's Structural Components*. ChemMedChem, **2009**. 4 (3), 445-456.
2. Goebel M, Staels B, Unger T, Kintscher U, Gust R. *Characterization of New PPAR $\gamma$  Agonists: Benzimidazole Derivatives - Importance of Position 2*. ChemMedChem, **2009**. (akzeptiert)
3. Goebel M, Staels B, Unger T, Kintscher U, Gust R. *Characterization of New PPAR $\gamma$  Agonists: Benzimidazole Derivatives - Importance of Pos. 5 and 6, and computational studies on the binding mode*. ChemMedChem, **2009**. (Manuskript)

Die vollständigen Publikationen und Manuskripte sind im Anhang an diese Arbeit zu finden.

## 2.1 SYNTHESE & STRUKTURAUFKLÄRUNG

Für die Herstellung der Verbindungen wurden sowohl in der Literatur beschriebene, im Arbeitskreis etablierte als auch eigens entwickelte Synthesevorschriften verwendet. Die Aufreinigung und Isolierung der Zwischen- und Endprodukte wurde durch 2-Phasenextraktion, kieselgelbasierte Säulenchromatographie und/oder Umkristallisation erreicht. Die Strukturaufklärung und Reinheitsbestimmung erfolgte über Methoden der instrumentellen Analytik wie z.B.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, Massenspektrometrie, Infrarotspektroskopie und Elementaranalyse (CHN).

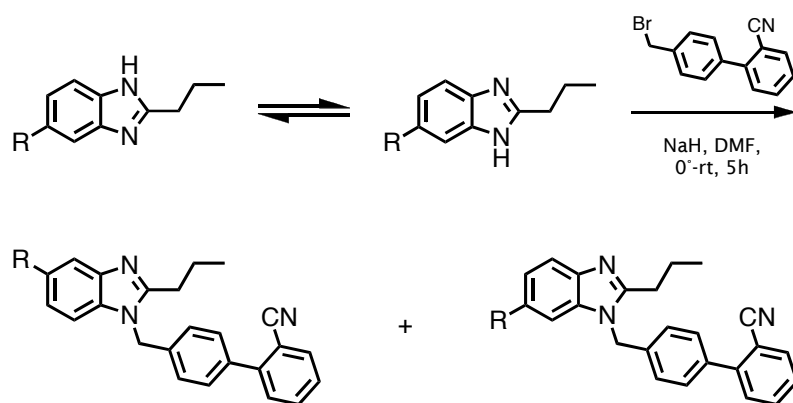
Als ein Beispiel wird hier exemplarisch die Synthese von 4'-[(2-Propyl-1*H*-benz[*d*]imidazol-1-yl)methyl]biphenyl-2-carbonsäure (**4**) in *Abbildung 18* gezeigt.



**Abbildung 18.** Syntheschema von Verbindung **4**.

**Zur Synthese:** Im ersten Schritt wird das 1,2-Phenyldiamin in Buttersäureorthomethylester suspendiert und durch langsames Zutropfen von konzentrierter Salzsäure (36%) zur endothermen Reaktion gebracht. Durch Ringschluss entsteht das 2-Propyl-1*H*-benz[*d*]imidazol. Für die Einführung des 4'-(Bromomethyl)biphenyl-2-carbonsäurenitrils wurde der Benzimidazolstickstoff unter Verwendung von Natriumhydrid (NaH) in Dimethylformamid (DMF) deprotoniert. Anschließend wurde das entstandene Nitril in Ethylenglykol mit Kaliumhydroxid (KOH) bei 180-190°C zur Carbonsäure verseift.

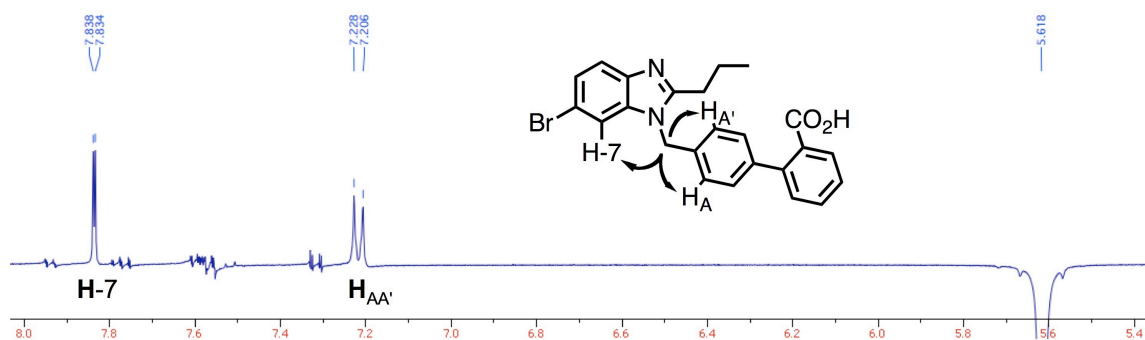
Benzimidazole mit einem freien Iminowasserstoff sind tautomere Systeme. Es existiert ein schneller Austausch des Protons zwischen N-1 und N-3. Die zwei möglichen tautomeren Formen der Benzimidazole sind identisch, wenn man eine Symmetrieebene durch das Molekül legen kann. Die Substitution des Iminowasserstoffes eliminiert die Möglichkeit der Tautomerie. Dies ist sowohl in Position 1 als auch in Position 3 des Benzimidazolgerüsts möglich. Bei unsymmetrischer Substitution des Benzimidazolrings werden daher bei der N-Alkylierung immer zwei Regioisomere erhalten, auch Konstitutions- oder Strukturisomere genannt. Im Falle der Verbindungen in *Abbildung 19* wären es 5- bzw. 6-substituierte Benzimidazolderivate.



**Abbildung 19.** Synthese der 5- und 6-substituierten Benzimidazolverbindungen.

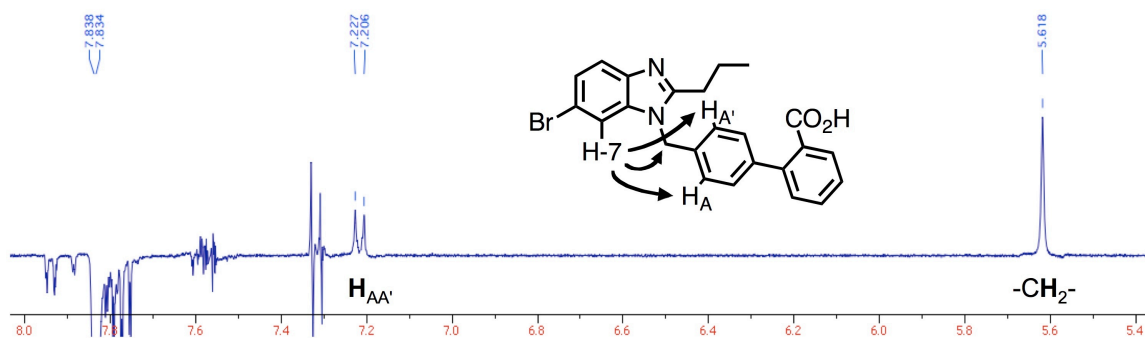
Die unsymmetrisch substituierten Benzimidazolderivate wurden entweder über säulenchromatographische Trennung an Kieselgel oder durch fraktionierte Kristallisation getrennt. Die Strukturaufklärung der verschiedenen Isomere erfolgte über  $^1\text{H-NMR-NOE}$ -Differenzierungsspektren. Durch sukzessive Einstrahlung von Anregungsfrequenzen ausgewählter Protonen (Spin-Entkopplung) und Auswertung der dabei auftretenden Signalintensitäten zu räumlich benachbarten Protonen erhält man eine Aussage über die Konstitution des Isomers.

Dies ist anhand der Verbindung **25-6** in *Abbildung 20* gezeigt, worin ein NOE-Differenzspektrum mit einer Einstrahlung bei 2248Hz bzw. 5.62ppm erstellt wurde. Diese Frequenz bzw. Verschiebung entspricht der benzylichen CH<sub>2</sub>-Gruppe am N-1 des Benzimidazols. Die sichtbaren Signale im positiven Intensitätsbereiches sind die benachbarten Protonen, welche mit der CH<sub>2</sub>-Gruppe in Resonanz treten. In diesem Falle sind es Proton H-7 des Benzimidazols und die zwei Protonen des H<sub>AA'</sub>-Systems der Biphenylfunktion.



**Abbildung 20.** NOE-Differenzspektrum von Verbindung **25-6** in [D<sub>6</sub>]DMSO (400K), Einstrahlungsfrequenz  $\nu_0 = 2248\text{Hz}$  (5.618ppm).

Zur Kontrolle wurde die Rückkopplung von H-7 zur CH<sub>2</sub>-Gruppe untersucht (*Abb. 21*). In diesem Falle wurde bei einer Frequenz von 3135Hz eingestrahlt. Man sieht deutlich die Resonanz der CH<sub>2</sub>-Protonen bei 5.618ppm und sogar der beiden Protonen H<sub>AA'</sub> des Biphenylringsystems bei ca. 7.2ppm.



**Abbildung 21.** NOE-Differenzspektrum von Verbindung **25-6** in [D<sub>6</sub>]DMSO (400K), Einstrahlungsfrequenz  $\nu_0 = 3135\text{Hz}$  (7.836ppm).



## 2.2 SYNTHETISIERTE VERBINDUNGEN

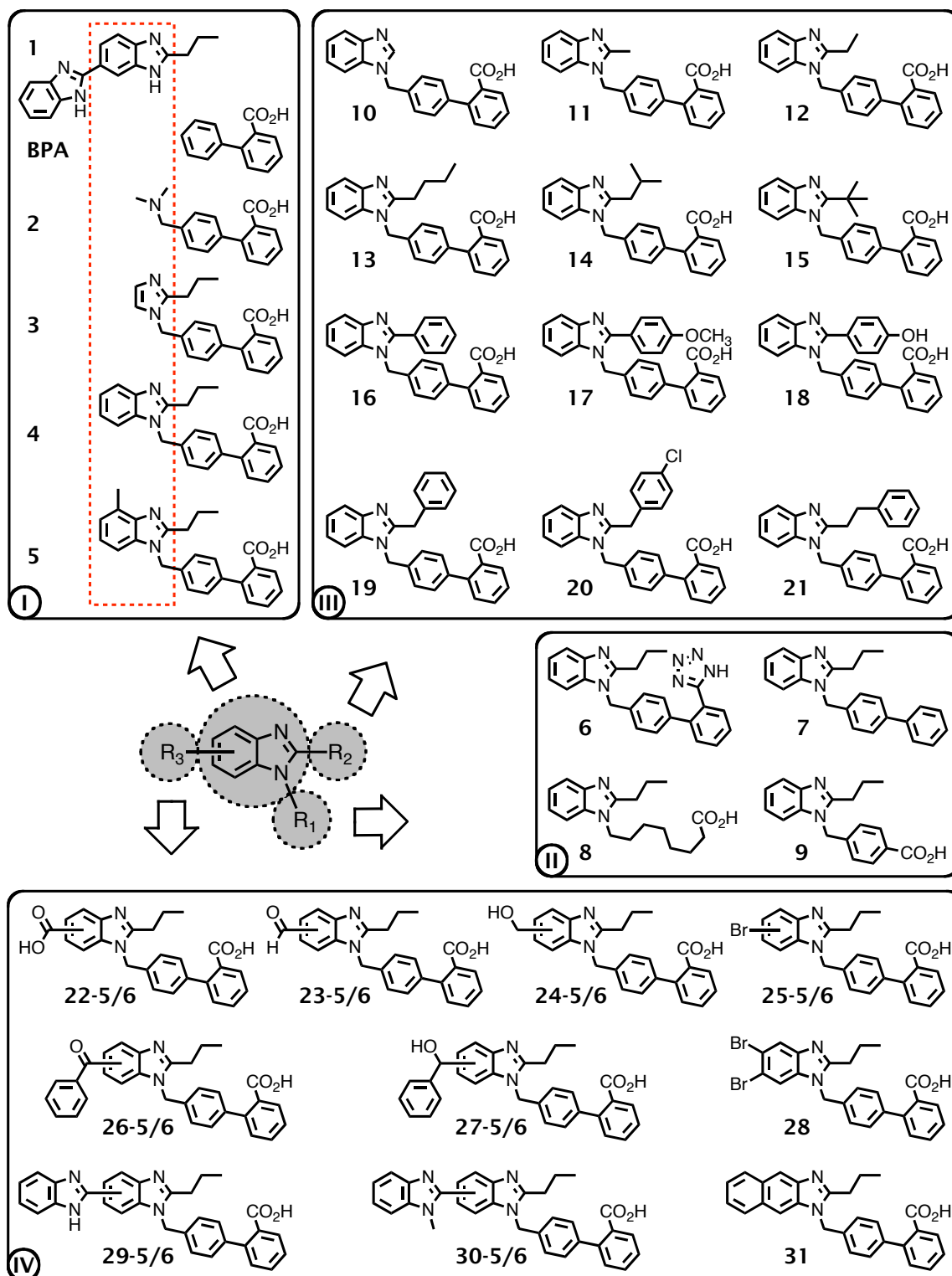


Abbildung 22. Überblick über alle synthetisierten Substanzen.

Da in der Literatur bisher noch keine Struktur-Wirkungsbeziehungen in Bezug auf PPAR $\gamma$  von Telmisartan oder ähnlichen Strukturen beschrieben wurden, musste das Molekül von Grund auf untersucht werden.

Abbildung 22 gibt einen kompletten Überblick über alle synthetisierten Substanzen. Zu Beginn, angefangen mit Verbindung 1 und der Biphenyl-2-carbonsäure (BPA), wurde das zentrale 4-Methyl-2-propylbenzimidazol untersucht, welches in den Verbindungen 2-5 sukzessive aufgebaut wurde (**Gruppe I**). Dann wurde in **Gruppe II** die Biphenyl-2-carbonsäure-Struktur in Position 2 des Benzimidazols verändert, um dessen Relevanz zu prüfen. Zuvor gab es durch die Untersuchung verschiedener Sartane auf PPAR $\gamma$ -Aktivierung von *Schupp et al.* Hinweise darauf, dass das Biphenylringsystem einen entscheidenden Einfluss auf die Rezeptoraktivität hat, da Eprosartan mit einer einfachen *p*-Benzoessäure als Substituent keinen Effekt auslöste [115]. Eine weitere strukturelle Ableitung (6) ergab sich z.B. von Irbesartan, dessen Biphenyl anstelle einer Carbonsäurefunktion dessen Bioisoster Tetrazol besaß. Der Vergleich der Substanzen 4, 6 und 9 erlaubte somit einen Rückschluss auf die PPAR $\gamma$ -Aktivität der verschiedenen Sartane (Abb. 23).

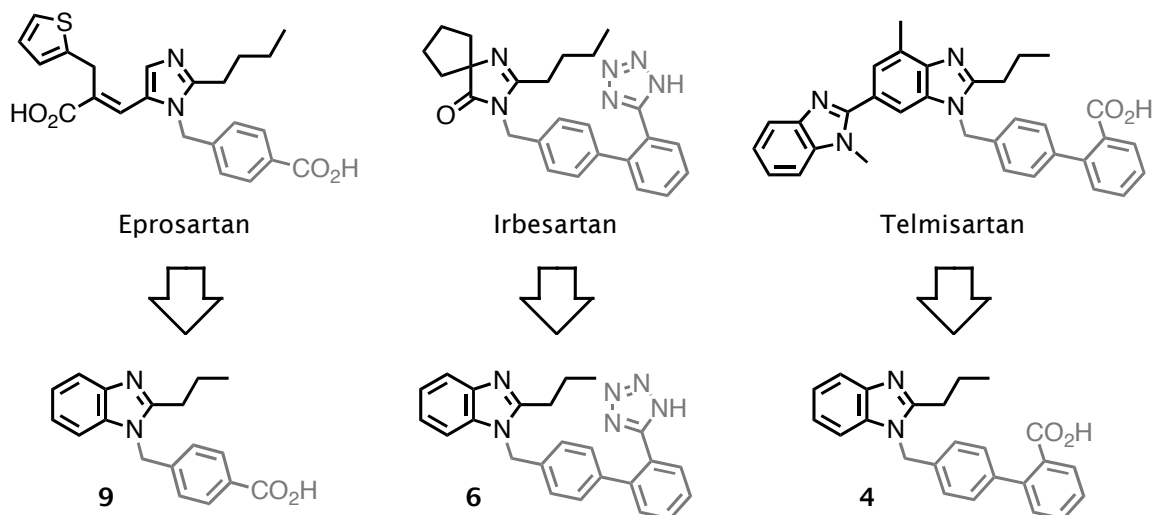


Abbildung 23. Strukturableitungen I.

Bei den Substanzen in **Gruppe III** stand die Position 2 des Benzimidazols im Fokus der Erforschung. Ausgehend von der 4'-[(1*H*-Benz[*d*]imidazol-1-yl)methyl]biphenyl-2-carbonsäure (**10**) wurden dort verschieden lange Alkylketten von Methyl (**11**), Ethyl (**12**), Propyl (**4**), Butyl (**13**), *iso*Butyl (**14**) und *tert*-Butyl (**15**) bis hin zu voluminösen Phenylderivaten (**16-21**) substituiert.

Des Weiteren wurden verschiedene Reste in Position 5 und 6 des Benzimidazols eingeführt, um die Rolle des zweiten Benzimidazols von Telmisartan aufzuklären und essentielle Strukturmerkmale für die PPAR $\gamma$ -Aktivierung zu finden (**Gruppe IV**). Zum einen wurde das zweite Benzimidazol in Position 5 und 6 des zentralen Benzimidazols mit (**30-5/6**) und ohne (**29-5/6**) Methyl Gruppe am Stickstoff untersucht. Zum anderen wurden funktionelle Gruppen in Position 5 und 6 eingefügt, die sich an Losartan und dessen Metaboliten anlehnen (*Abb. 24*), da es Erkenntnisse über eine PPAR $\gamma$ -Aktivierung von *EXP3179* gab [118]. Dies führte zu Überlegungen über H-Brücken-Donor/-Akzeptor-Funktionen in diesen Positionen. Die Hydroxymethyl- und Aldehydfunktion der Verbindungen **23-5/6** und **24-5/6** wurden in **26-5/6** und **27-5/6** mit einem Phenylrest erweitert, um die lipophilen Eigenschaften ähnlich dem zweiten Benzimidazol zu erhöhen. Um den Einfluss der Lipophilieerhöhung ging es auch bei der Substanzreihe **25-5/6**, **28** und **31**.

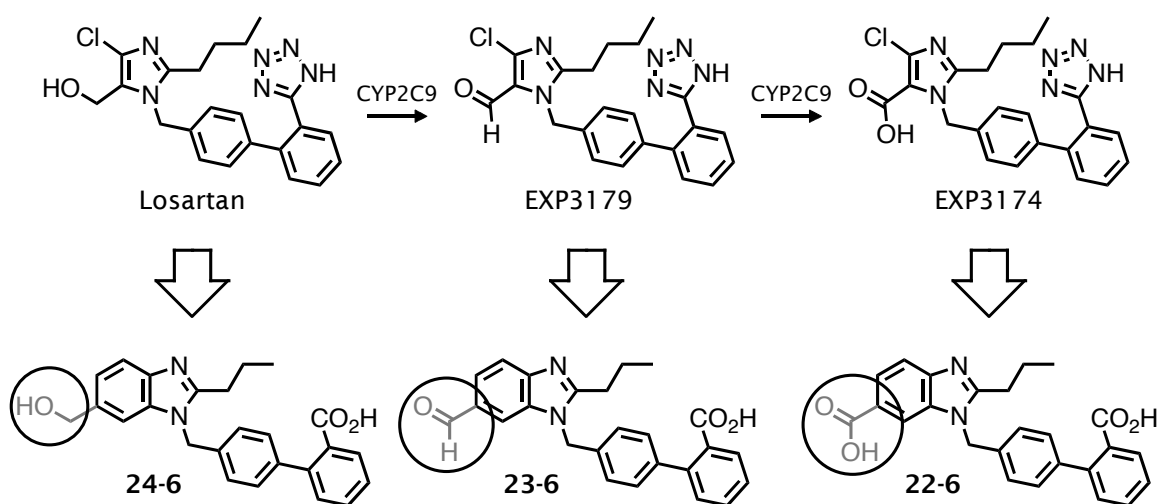


Abbildung 24. Strukturableitungen II.

## 2.3 ERGEBNISSE & DISKUSSION

Alle Wirkstoffe wurden sowohl in einem Adipozyten-Differenzierungs-Assay als auch in einem Luziferase-Aktivitäts-Assay getestet. Die Testresultate waren in beiden Versuchsreihen einheitlich. Die Systeme sind etablierte Untersuchungsmethoden, um eine Rezeptorinteraktion inkl. Aktivierung festzustellen.

Die Ergebnisse für die Substanzen aus **Gruppe I** und **II** ergaben, dass das Grundgerüst 4'-[(2-Propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl]biphenyl-2-carbonsäure elementar wichtig für die Rezeptoraktivierung ist. Wenn man Verbindung **4** und **5** vergleicht, konnte man schon Hinweise über einen Einfluss der Methylgruppe in Position 4 des Benzimidazols auf eine partielle Aktivierung erhalten.

Mit der Testung der Verbindungen in **Gruppe III** wurde deutlich, dass die Position 2 des Benzimidazols einen entscheidenden Einfluss sowohl auf die Aktivität als auch auf die Potenz besitzt. Eine Kettenlänge von mindestens 2 C-Atomen (Ethyl) ist für eine Aktivierung zwingend notwendig. Mit der Substitution eines Phenylethyl-, Phenyl- bzw. 4-Methoxyphenylrestes in dieser Position wurden mit **16**, **17** und **21** die potentesten Verbindungen in dieser Gruppe erzielt. Alle drei EC<sub>50</sub>-Werte lagen im Bereich von 0.3µM, was eine 10fach stärkere Aktivierung im Vergleich zu Telmisartan (3.4µM) bedeutet. Neben der Erhöhung der Potenz wurde jedoch auch die Aktivität verstärkt, was einen Verlust des partiellen Agonismus von Telmisartan bedeutete. Ob dies jedoch positiv oder negativ zu bewerten ist, lässt sich mit diesen Testergebnissen noch nicht beurteilen.

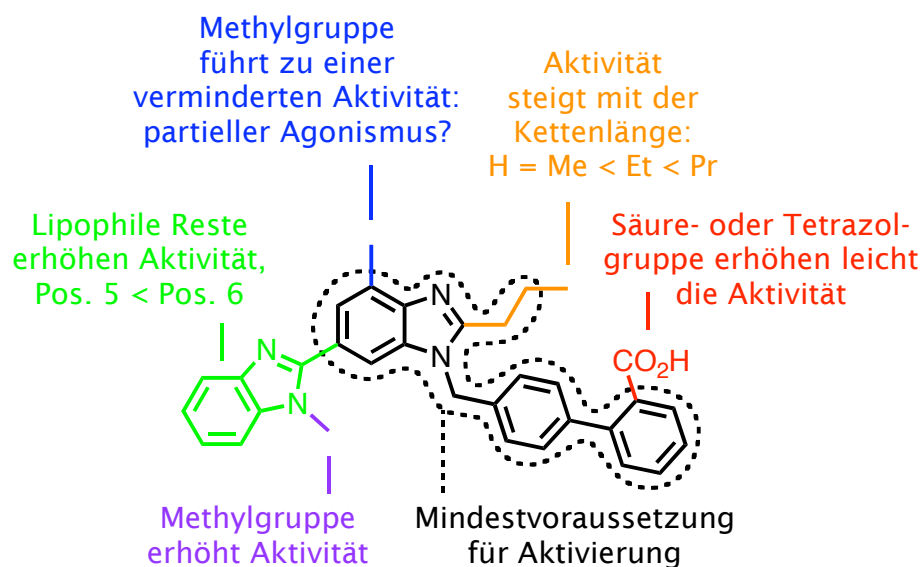
Die Untersuchung der Positionen 5 und 6 lieferten auch einige interessante Ergebnisse (**Gruppe IV**). Mit den Verbindungen **22-5/6** bis **24-5/6** wurde bestätigt, dass die Aldehydgruppe wie bei *EXP3179* für die Aktivierung des Rezeptors entscheidend ist. Sowohl die Hydroxymethyl- als auch die Carboxylfunktion verringerten die Wirkung im Vergleich zum Aldehyd. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass in der Nähe der Position 5 und 6 eine Protonenakzeptorfunktion sinnvoll ist und eine Protonendonorfunktion eher störend wirkt. Dies lässt sich auch bei dem Vergleich von **29-5/6** mit **30-5/6** beobachten. Die N-Methylverbindung ist jeweils wirksamer als die NH-Verbindung.

Zudem zeigen sich bei diesen vier Substanzen deutliche Unterschiede zwischen der 5- und 6-Substitution. Da bei einem Substitutionswechsel von 6 zu 5 eine Wirkverminderung zu beobachten ist, kann man behaupten, dass Position 6 gegenüber der Position 5 zu bevorzugen ist.

Eine wichtige Rolle scheint auch auf dieser Seite des Moleküls die Lipophilie zu spielen: zum einen deutlich zu sehen, wenn man 23-5/6 mit 26-5/6 und 24-5/6 mit 27-5/6 vergleicht. Zum anderen ist im Vergleich zum unsubstituierten Wirkstoff 4 sowohl die Potenz als auch die Aktivität bei 25-5/6, 28 und 31 erhöht.

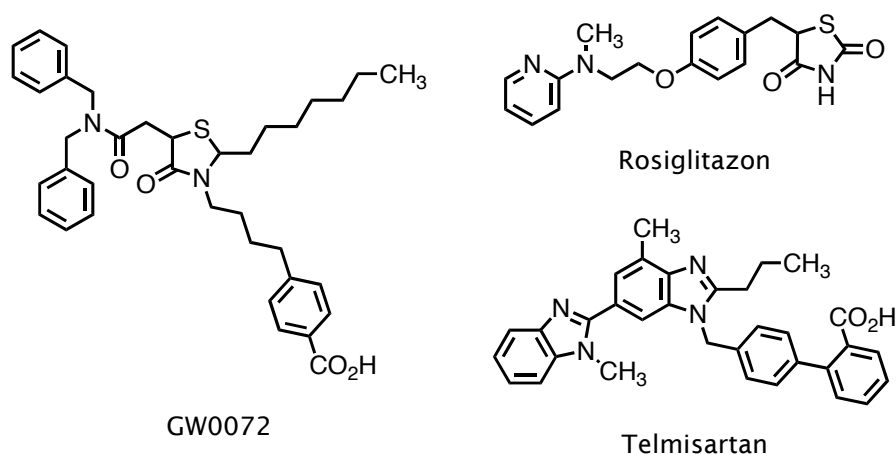
Ein weiterer Vergleich von 30-6 mit Telmisartan, lässt wie schon zuvor bei den Verbindungen 4 und 5 den Schluss zu, dass die in Position 4 ständige Methylgruppe zu einer partiellen Rezeptoraktivierung führt.

#### Zusammenfassung der Ergebnisse:



**Abbildung 25.** Zusammenfassung der Struktur-Wirkungsbeziehungen von Telmisartan in Bezug auf PPAR<sub>γ</sub>.





**Abbildung 27.** Strukturvergleich von GW0072, Rosiglitazon und Telmisartan.

Des Weiteren wäre eine molekulare Charakterisierung der synthetisierten Verbindungen von Interesse, wie z.B. unterschiedliche Zielgenexpression und bestimmte Kofaktorrekutierung. Man könnte sich genau anschauen, ob ein *fine-tuning* der Rezeptorkonformation und somit der Kofaktorbindung durch verschiedene funktionelle Gruppen und Reste möglich ist.

Da die Leitstruktur Telmisartan ein optimierter  $AT_1$ -Rezeptorantagonist ist, wäre es weiterhin interessant, die Verbindungen auf ihre eventuell verbliebene Fähigkeit der  $AT_1$ -Rezeptorblockade zu testen. Die Kombination mit einem  $PPAR\gamma$ -Agonismus würde Wirkstoffe ermöglichen, die im metabolischen Syndrom einen wichtigen Stellenwert bekämen. Der Ansatz dieses dualen Wirkprinzips ist auch schon Thema industrieller Forschung [120, 121].





### 3 ZUSAMMENFASSUNG/ABSTRACT

#### Zusammenfassung

Seit Mitte der neunziger Jahre werden Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1 (AT<sub>1</sub>)-Antagonisten, auch Sartane genannt, als neue Wirkstoffklasse in der Behandlung von Bluthochdruck eingesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass AT<sub>1</sub>-Antagonisten positive Effekte auf eine Insulinresistenz haben. Die zugrunde liegenden, molekularen Mechanismen dieser Prozesse sind jedoch weitgehend unbekannt. Einige Sartane zeigten pleiotrope Effekte bei *in-vitro* Untersuchungen in Adipozytendifferenzierung. Es konnte eine agonistische Aktivität am Peroxisomen Proliferator-Aktivierten Rezeptor gamma (PPAR<sub>γ</sub>) festgestellt werden. PPAR<sub>γ</sub> ist ein nukleärer Hormonrezeptor, dessen Funktion als transkriptioneller Regulator eine bedeutende Rolle im Lipid- und Glukosestoffwechsel spielt. Aktiviert durch synthetische Liganden wie Thiazolidindione, auch Glitazone genannt, verbessert PPAR<sub>γ</sub> die Insulinsensitivität.

Der Wirkstoff Telmisartan (IUPAC-Name: 4'-[(1,4'-Dimethyl-2'-propyl[2,6'-bi-1*H*-benz[*d*]imidazol-1'-yl)methyl]-[1,1'-biphenyl]-2-carbonsäure) zeigte sich unter den Sartanen als potentester PPAR<sub>γ</sub>-Ligand mit partiell agonistischen Eigenschaften, aus welchem Grund er für diese Arbeit als Leitstruktur für die Entwicklung neuartiger PPAR<sub>γ</sub>-Agonisten ausgewählt wurde. Diese neue Wirkstoffgruppe wird nach dem Prinzip der selektiven Estrogenrezeptormodulatoren als selektive PPAR<sub>γ</sub>-Modulatoren (SPPAR<sub>γ</sub>Ms) bezeichnet. Ihnen wird bei gleicher Wirksamkeit ein verbessertes Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu den vollen Agonisten, den Glitazonen, zugeschrieben.

Im Mittelpunkt dieser Arbeit standen die Synthese von Verbindungen und deren pharmakologische Untersuchung in etablierten *in-vitro* Versuchsmodellen. Zunächst wurde eine Struktur-Wirkungs-Untersuchung von Telmisartan-Fragmenten durchgeführt, um relevante Strukturmerkmale zu identifizieren, welche für die PPAR<sub>γ</sub>-Aktivierung ausschlaggebend sind. Dafür wurde das Wirkstoffmolekül in vier Bereiche untergliedert: das zentrale Benzimidazol und die verschiedenen Reste in Position 1, 2 und 6.

Aus diesen ersten Ergebnissen wurde ein Grundgerüst (4'-[(2-Propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl]biphenyl-2-carbonsäure) erstellt, das als essentiell für die Rezeptoraktivierung angesehen werden kann. Anschließend wurden Modifizierungen und Erweiterungen dieses Grundgerüsts an den genannten Positionen durchgeführt. Als besonders wichtig für die PPAR $\gamma$ -Aktivierung wurde die Position 2 identifiziert. Der Methylgruppe in Position 4 wird ein positiver Einfluss hingehend einer partiellen Rezeptoraktivität zugeschrieben. Veränderungen an den Positionen 5 und 6 ergaben eine erhöhte Wirksamkeit auf Seiten der 6-substituierten Verbindungen. Neben der Beobachtung, dass lipophile Reste in Position 5 und 6 für eine Potenserhöhung sorgten, zeigte an diesen Positionen ein H-Brückenakzeptor eine höhere Wirksamkeit als ein H-Brückendonor.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bieten eine Grundlage für zukünftige SPPAR $\gamma$ M-Wirkstoffentwicklung, die in der Behandlung des metabolischen Syndroms einen wichtigen Stellenwert erhalten können.

## Abstract

Since the mid of 1990's angiotensin-II-receptor type 1 (AT<sub>1</sub>) antagonists, also known as sartans, are used for treatment of hypertension. They have been shown to exhibit positive effects on the state of insulin resistance. However, the underlying molecular mechanism of this process is widely unknown. A subgroup of sartans demonstrate pleiotropic effects in *in-vitro* assays like adipocyte differentiation. They could be identified as Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma (PPAR<sub>γ</sub>) agonists. PPAR<sub>γ</sub> is a nuclear hormone receptor, which plays a central role in lipid- and glucose homeostasis. Activated by synthetic ligands like thiazolidindiones, also known as glitazones, PPAR<sub>γ</sub> improves insulin sensitivity.

The compound telmisartan (IUPAC name: 4'-[(1,4'-Dimethyl-2'-propyl[2,6'-bi-1*H*-benzo[*d*]imidazole-1'-yl)methyl]-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid) was identified as the most potent PPAR<sub>γ</sub> activating sartan with partial agonistic activity, for which reason it was chosen as lead structure for development of novel PPAR<sub>γ</sub>-ligands. This new class of compounds is termed analogously to the concept of selective estrogen receptor modulators as selective PPAR<sub>γ</sub> modulators. They are considered as compounds with an improved side effect profile, compared to full agonists like glitazones, and maintenance of their clinical efficacy.

The focus of this work was the synthesis of compounds and their pharmacological testing in established *in-vitro* assays. Initially, several fragments of telmisartan are investigated, to identify the structural components with relevant PPAR<sub>γ</sub> activity. Thus, the molecule was partitioned into four sections: the central benzimidazole and its different moieties in position 1, 2 and 6.

From the first results a basic scaffold (4'-[(2-Propyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole-1-yl)methyl]biphenyl-2-carboxylic acid) was created, which was considered as the most essential structure for receptor activity. This was followed by modifications and extensions on above mentioned positions. Results showed a high impact of position 2 on PPAR<sub>γ</sub> activation. The methyl group in position 4 positively influenced receptor activity towards partial agonism. Introducing lipophilic moieties at position 5 and 6 increased efficacy, meanwhile a shift of the moieties from position 6 to 5 led to a

diminished activity. Further studies showed a preference of an H-bond acceptor to an H-bond donor at these positions.

The data obtained in this structure activity relationship study provide the basis for the development of new SPPAR $\gamma$ Ms, which could be used for the treatment of the metabolic syndrome in the future.

## 4 LITERATURVERZEICHNIS

1. Speakman JR. *Obesity: the integrated roles of environment and genetics*. **J Nutr**, 2004. 134(8 Suppl): p. 2090S-2105S.
2. Popkin BM and Gordon-Larsen P. *The nutrition transition: worldwide obesity dynamics and their determinants*. **Int J Obes Relat Metab Disord**, 2004. 28 Suppl 3: p. S2-9.
3. Garber AJ. *The metabolic syndrome*. **Med Clin North Am**, 2004. 88(4): p. 837-46.
4. Moller DE and Kaufman KD. *Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective*. **Annu Rev Med**, 2005. 56: p. 45-62.
5. Reaven GM. *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. **Diabetes**, 1988. 37(12): p. 1595-607.
6. Haffner S and Taegtmeyer H. *Epidemic obesity and the metabolic syndrome*. **Circulation**, 2003. 108(13): p. 1541-5.
7. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. *NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older*. **Diabetes**, 2003. 52(5): p. 1210-4.
8. Obunai K, Jani S, and Dangas GD. *Cardiovascular Morbidity and Mortality of the Metabolic Syndrome*. **Medical Clinics of North America**, 2007. 91(6): p. 1169-1184.
9. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. **Jama**, 2001. 285(19): p. 2486-97.
10. Balkau B and Charles MA. *Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)*. **Diabet Med**, 1999. 16(5): p. 442-3.
11. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, et al. *Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome*. **Diabetes Metab**, 2002. 28(5): p. 364-76.
12. WHO. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of WHO Consultation*, 1999. [www.WHO.int](http://www.WHO.int).
13. IDF. *IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome*. 2006. [www.idf.org](http://www.idf.org).
14. Ford ES, Giles WH, and Dietz WH. *Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. **JAMA**, 2002.
15. *Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. Series 1: programs and collection procedures*. **Vital Health Stat 1**, 1994(32): p. 1-407.
16. Ford ES, Giles WH, and Mokdad AH. *Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults*. **Diabetes Care**, 2004.

17. Hannelore Neuhauser UE. *Prävalenz des metabolischen Syndroms in Deutschland: eine Sensitivitätsanalyse*. 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (gmds), Freiburg im Breisgau, 2005. <http://www.egms.de/en/meetings/gmds2005/05gmds183.shtml>.
18. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. *Plasma insulin and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women: a meta-analysis of data from eleven prospective studies*. **Diabetologia**, 2004. 47(7): p. 1245-56.
19. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. *Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome*. **Diabetes**, 2004. 53(8): p. 2087-94.
20. Anderson PJ, Critchley JA, Chan JC, et al. *Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality*. **Int J Obes Relat Metab Disord**, 2001. 25(12): p. 1782-8.
21. Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, et al. *The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart*. **Int J Obes Relat Metab Disord**, 1996. 20(6): p. 501-6.
22. Olden K and Wilson S. *Environmental health and genomics: visions and implications*. **Nat Rev Genet**, 2000. 1(2): p. 149-53.
23. WHO. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation*. **WHO Technical Report Series 894**. Geneva: World Health Organization, 2000. [www.who.int](http://www.who.int).
24. CDC. *State-Specific Prevalence of Obesity Among Adults - United States*. **MMWR**. [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov), 2006. 55(36): p. 985-988.
25. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. *Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001*. **JAMA**, 2003. 289(1): p. 76-9.
26. Pladevall M, Singal B, Williams LK, et al. *A single factor underlies the metabolic syndrome: a confirmatory factor analysis*. **Diabetes Care**, 2006. 29(1): p. 113-22.
27. Shirai K. *Obesity as the core of the metabolic syndrome and the management of coronary heart disease*. **Curr Med Res Opin**, 2004. 20(3): p. 295-304.
28. Sutherland JP, McKinley B, and Eckel RH. *The metabolic syndrome and inflammation*. **Metab Syndr Relat Disord**, 2004. 2(2): p. 82-104.
29. Trayhurn P and Wood IS. *Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue*. **Br J Nutr**, 2004. 92(3): p. 347-55.
30. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, et al. *The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes*. **J Clin Endocrinol Metab**, 2003. 88(6): p. 2422-9.
31. Franssen R, Monajemi H, Stroes ES, et al. *Obesity and dyslipidemia*. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 2008. 37(3): p. 623-33.
32. Hall JE. *Louis K. Dahl Memorial Lecture. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity*. **Hypertension**, 1994. 23(3): p. 381-94.

33. Segura J and Ruilope LM. *Obesity, essential hypertension and renin-angiotensin system.* **Public Health Nutr**, 2007. 10(10A): p. 1151-5.
34. Eckel RH, Grundy SM, and Zimmet PZ. *The metabolic syndrome.* **The Lancet**, 2005.
35. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome.* **Diabetes Care**, 2001. 24(4): p. 683-9.
36. Lakka T and Laaksonen D. *Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome.* **Appl. Physiol. Nutr. Metab.**, 2007. 32(1): p. 76-88.
37. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, et al. *The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity.* **Diabetes Care**, 2003. 26(12): p. 3230-6.
38. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance.* **N Engl J Med**, 2001. 344(18): p. 1343-50.
39. Ballesteros-Pomar MD and León-Sanz M. *Nutrition in the metabolic syndrome: Pharmacological treatment.* **e-SPEN**, 2008.
40. Bragt M and Popeijus H. *Peroxisome proliferator-activated receptors and the metabolic syndrome.* **Physiology & Behavior**, 2008. 94(2): p. 187-197.
41. Gross B and Staels B. *PPAR agonists: multimodal drugs for the treatment of type-2 diabetes.* **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, 2007. 21(4): p. 687-710.
42. Robinson-Rechavi M, Escriva Garcia H, and Laudet V. *The nuclear receptor superfamily.* **J Cell Sci**, 2003. 116(Pt 4): p. 585-6.
43. Kliewer SA, Forman BM, Blumberg B, et al. *Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors.* **Proc Natl Acad Sci USA**, 1994. 91(15): p. 7355-9.
44. Committee NRN. *A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily.* **Cell**, 1999. 97(2): p. 161-3.
45. Akiyama TE, Baumann CT, Sakai S, et al. *Selective intranuclear redistribution of PPAR isoforms by RXR alpha.* **Mol Endocrinol**, 2002. 16(4): p. 707-21.
46. Issemann I and Green S. *Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators.* **Nature**, 1990. 347(6294): p. 645-50.
47. Gronemeyer H, Gustafsson JA, and Laudet V. *Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily.* **Nature reviews Drug discovery**, 2004. 3(11): p. 950-64.
48. Nolte RT, Wisely GB, Westin S, et al. *Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma.* **Nature**, 1998. 395(6698): p. 137-43.
49. Uppenberg J, Svensson C, Jaki M, et al. *Crystal structure of the ligand binding domain of the human nuclear receptor PPARgamma.* **J Biol Chem**, 1998. 273(47): p. 31108-12.
50. Xu HE, Lambert MH, Montana VG, et al. *Structural determinants of ligand binding selectivity between the peroxisome proliferator-activated receptors.* **Proc Natl Acad Sci USA**, 2001. 98(24): p. 13919-24.

51. Fajas L, Auboeuf D, Raspe E, et al. *The organization, promoter analysis, and expression of the human PPARgamma gene.* **J Biol Chem**, 1997. 272(30): p. 18779-89.
52. Desvergne B and Wahli W. *Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism.* **Endocr Rev**, 1999. 20(5): p. 649-88.
53. Kliewer SA, Umesono K, Noonan DJ, et al. *Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors.* **Nature**, 1992. 358(6389): p. 771-4.
54. Wahli W, Braissant O, and Desvergne B. *Peroxisome proliferator activated receptors: transcriptional regulators of adipogenesis, lipid metabolism and more...* **Chem Biol**, 1995. 2(5): p. 261-6.
55. Rosenfeld MG and Glass CK. *Coregulator codes of transcriptional regulation by nuclear receptors.* **J Biol Chem**, 2001. 276(40): p. 36865-8.
56. Desvergne B, Michalik L, and Wahli W. *Transcriptional regulation of metabolism.* **Physiol Rev**, 2006. 86(2): p. 465-514.
57. Hu X and Lazar MA. *The CoRNR motif controls the recruitment of co-repressors by nuclear hormone receptors.* **Nature**, 1999. 402(6757): p. 93-6.
58. Xu HE, Stanley TB, Montana VG, et al. *Structural basis for antagonist-mediated recruitment of nuclear co-repressors by PPARalpha.* **Nature**, 2002. 415(6873): p. 813-7.
59. Wurtz JM, Bourguet W, Renaud JP, et al. *A canonical structure for the ligand-binding domain of nuclear receptors.* **Nat Struct Biol**, 1996. 3(1): p. 87-94.
60. Yu S and Reddy JK. *Transcription coactivators for peroxisome proliferator-activated receptors.* **Biochim Biophys Acta**, 2007. 1771(8): p. 936-51.
61. Evans RM, Barish GD, and Wang YX. *PPARs and the complex journey to obesity.* **Nat Med**, 2004. 10(4): p. 355-61.
62. Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC, et al. *Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis.* **J Clin Invest**, 2006. 116(3): p. 571-80.
63. Auboeuf D, Rieusset J, Fajas L, et al. *Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptor-alpha in humans: no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients.* **Diabetes**, 1997. 46(8): p. 1319-27.
64. Reddy JK and Hashimoto T. *Peroxisomal beta-oxidation and peroxisome proliferator-activated receptor alpha: an adaptive metabolic system.* **Annu Rev Nutr**, 2001. 21: p. 193-230.
65. Kersten S, Mandard S, Escher P, et al. *The peroxisome proliferator-activated receptor alpha regulates amino acid metabolism.* **Faseb J**, 2001. 15(11): p. 1971-8.
66. Staels B, Vu-Dac N, Kosykh VA, et al. *Fibrates downregulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal acyl coenzyme A oxidase. A potential mechanism for the hypolipidemic action of fibrates.* **J Clin Invest**, 1995. 95(2): p. 705-12.
67. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, et al. *Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor.* **J Clin Invest**, 1995. 96(2): p. 741-50.



68. Guerre-Millo M, Gervois P, Raspe E, et al. *Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity.* **J Biol Chem**, 2000. 275(22): p. 16638-42.
69. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, et al. *Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism.* **Circulation**, 1998. 98(19): p. 2088-93.
70. Barbier O, Torra IP, Duguay Y, et al. *Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis.* **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 2002. 22(5): p. 717-26.
71. Berger JP, Akiyama TE, and Meinke PT. *PPARs: therapeutic targets for metabolic disease.* **Trends Pharmacol Sci**, 2005. 26(5): p. 244-51.
72. Tontonoz P, Hu E, Graves RA, et al. *mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer.* **Genes Dev**, 1994. 8(10): p. 1224-34.
73. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, et al. *PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro.* **Mol Cell**, 1999. 4(4): p. 611-7.
74. Rosen ED, Walkey CJ, Puigserver P, et al. *Transcriptional regulation of adipogenesis.* **Genes Dev**, 2000. 14(11): p. 1293-307.
75. Barak Y, Nelson MC, Ong ES, et al. *PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development.* **Mol Cell**, 1999. 4(4): p. 585-95.
76. Tontonoz P and Spiegelman BM. *Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma.* **Annu Rev Biochem**, 2008. 77: p. 289-312.
77. Rosen ED, Hsu CH, Wang X, et al. *C/EBPalpha induces adipogenesis through PPARgamma: a unified pathway.* **Genes Dev**, 2002. 16(1): p. 22-6.
78. Picard F and Auwerx J. *PPAR(gamma) and glucose homeostasis.* **Annu Rev Nutr**, 2002. 22: p. 167-97.
79. Sears IB, MacGinnitie MA, Kovacs LG, et al. *Differentiation-dependent expression of the brown adipocyte uncoupling protein gene: regulation by peroxisome proliferator-activated receptor gamma.* **Mol Cell Biol**, 1996. 16(7): p. 3410-9.
80. Marx N, Duez H, Fruchart JC, et al. *Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells.* **Circ Res**, 2004. 94(9): p. 1168-78.
81. Ricote M, Li AC, Willson TM, et al. *The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation.* **Nature**, 1998. 391(6662): p. 79-82.
82. Peters JM, Lee SS, Li W, et al. *Growth, adipose, brain, and skin alterations resulting from targeted disruption of the mouse peroxisome proliferator-activated receptor beta(delta).* **Mol Cell Biol**, 2000. 20(14): p. 5119-28.
83. Barak Y, Liao D, He W, et al. *Effects of peroxisome proliferator-activated receptor delta on placentation, adiposity, and colorectal cancer.* **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2002. 99(1): p. 303-8.
84. Wang YX, Lee CH, Tiep S, et al. *Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity.* **Cell**, 2003. 113(2): p. 159-70.

85. Xu HE, Lambert MH, Montana VG, et al. *Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors*. **Mol Cell**, 1999. 3(3): p. 397-403.
86. Willson TM and Wahli W. *Peroxisome proliferator-activated receptor agonists*. **Curr Opin Chem Biol**, 1997.
87. Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, et al. *The PPARs: from orphan receptors to drug discovery*. **J Med Chem**, 2000. 43(4): p. 527-50.
88. Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JG, et al. *Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma*. **Cell**, 1998. 93(2): p. 229-40.
89. Gaw A, Packard, CJ, Shepherd, J. *Fibrates*. **Handb Exp Pharmacol**, 1994. 109: p. 325-348.
90. Staels B and Fruchart JC. *Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists*. **Diabetes**, 2005. 54(8): p. 2460-70.
91. Gross B and Staels B. *PPAR agonists: multimodal drugs for the treatment of type-2 diabetes*. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, 2007. 21(4): p. 687-710.
92. FDA. *Withdrawal of Troglitazone and Cisapride*. **JAMA**, 2000. 284(17).
93. Yki-Järvinen H. *Thiazolidinediones*. **N Engl J Med**, 2004. 351(11): p. 1106-18.
94. Rubenstrunk A, Hanf R, Hum DW, et al. *Safety issues and prospects for future generations of PPAR modulators*. **Biochim Biophys Acta**, 2007. 1771(8): p. 1065-81.
95. Nissen SE and Wolski K. *Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes*. **N Engl J Med**, 2007.
96. Henke BR, Blanchard SG, Brackeen MF, et al. *N-(2-Benzoylphenyl)-L-tyrosine PPARgamma agonists. 1. Discovery of a novel series of potent antihyperglycemic and antihyperlipidemic agents*. **J Med Chem**, 1998. 41(25): p. 5020-36.
97. Rocchi S, Picard F, Vamecq J, et al. *A unique PPARgamma ligand with potent insulin-sensitizing yet weak adipogenic activity*. **Mol Cell**, 2001. 8(4): p. 737-47.
98. Lehmann JM, Lenhard JM, Oliver BB, et al. *Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs*. **J Biol Chem**, 1997. 272(6): p. 3406-10.
99. Berger JP, Petro AE, Macnaul KL, et al. *Distinct properties and advantages of a novel peroxisome proliferator-activated protein [gamma] selective modulator*. **Mol Endocrinol**, 2003. 17(4): p. 662-76.
100. Sznajdman ML, Haffner CD, Maloney PR, et al. *Novel selective small molecule agonists for peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPARdelta)--synthesis and biological activity*. **Bioorg Med Chem Lett**, 2003. 13(9): p. 1517-21.
101. Gupta RA, Wang D, Katkuri S, et al. *Activation of nuclear hormone receptor peroxisome proliferator-activated receptor-delta accelerates intestinal adenoma growth*. **Nat Med**, 2004. 10(3): p. 245-7.

102. Gervois P, Fruchart JC, and Staels B. *Inflammation, dyslipidaemia, diabetes and PPARs: pharmacological interest of dual PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  agonists.* **Int J Clin Pract Suppl**, 2005(143): p. 22-9.
103. Boden G, Homko C, Mozzoli M, et al. *Combined use of rosiglitazone and fenofibrate in patients with type 2 diabetes: prevention of fluid retention.* **Diabetes**, 2007. 56(1): p. 248-55.
104. Jordan VC. *Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators as multifunctional medicines. 1. Receptor interactions.* **J Med Chem**, 2003. 46(6): p. 883-908.
105. Jordan VC. *Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators as multifunctional medicines. 2. Clinical considerations and new agents.* **J Med Chem**, 2003. 46(7): p. 1081-111.
106. Gronemeyer H, Gustafsson JA, and Laudet V. *Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily.* **Nature Rev Drug Discov**, 2004. 3(11): p. 950-64.
107. Smith CL and O'Malley BW. *Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators.* **Endocr Rev**, 2004. 25(1): p. 45-71.
108. Wang M and Tafuri S. *Modulation of PPAR $\gamma$  activity with pharmaceutical agents: treatment of insulin resistance and atherosclerosis.* **J Cell Biochem**, 2003. 89(1): p. 38-47.
109. Picard F, Géhin M, Annicotte J, et al. *SRC-1 and TIF2 control energy balance between white and brown adipose tissues.* **Cell**, 2003. 111(7): p. 931-41.
110. Einstein M, Akiyama T, Castriota G, et al. *The Differential Interactions of PPAR $\gamma$  Ligands with Tyrosine 473 is a Physical Basis for Their Unique Biological Activities.* **Mol Pharmacol**, 2007.
111. Wolber G and Langer T. *LigandScout: 3-D pharmacophores derived from protein-bound ligands and their use as virtual screening filters.* **J Chem Inf Model**, 2005. 45(1): p. 160-9.
112. Zhang F, Lavan BE, and Gregoire FM. *Selective Modulators of PPAR- $\gamma$  Activity: Molecular Aspects Related to Obesity and Side-Effects.* **PPAR Res**, 2007. 2007: p. 32696.
113. De Gasparo M. *AT 1 receptor antagonists: Pharmacology.* **Handbook Exp Pharmacol**, 2004.
114. Burnier M. *Angiotensin II type 1 receptor blockers.* **Circulation**, 2001. 103(6): p. 904-12.
115. Schupp M, Janke J, Clasen R, et al. *Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  activity.* **Circulation**, 2004. 109(17): p. 2054-7.
116. Schupp M, Clemenz M, Gineste R, et al. *Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  modulators with angiotensin receptor blocking activity.* **Diabetes**, 2005. 54(12): p. 3442-52.
117. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al. *Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR $\gamma$ -modulating activity.* **Hypertension**, 2004. 43(5): p. 993-1002.

118. Schupp M, Lee LD, Frost N, et al. *Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity by losartan metabolites*. **Hypertension**, 2005. 47(3): p. 586-9.
119. Oberfield JL, Collins JL, Holmes CP, et al. *A peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand inhibits adipocyte differentiation*. **Proc Natl Acad Sci USA**, 1999. 96(11): p. 6102-6.
120. Pershadsingh HA. *New generation angiotensin II type 1 receptor antagonists that selectively modulate Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma*. **Drug Dev Res**, 2006.
121. Pershadsingh HA and Avery MA. *Novel PPAR agonists, pharmaceutical compositions and uses thereof*. **US Patent App. 2005/0020654 A1**, 2004.

## **5   LEBENS LAUF & PUBLIKATIONS LISTE**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten

**Publikationen**

**Goebel M**, Staels B, Unger T, Kintscher U, Gust R. *Characterization of New PPAR $\gamma$  Agonists: Benzimidazole Derivatives - Importance of Pos. 5 and 6, and computational studies on the binding mode*. ChemMedChem, **2009**. (Manuskript)

Kappert K, Tsuprykov O, Kaufmann J, Ott I, **Goebel M**, Nirmala Bähr I, Häßle P, Gust R, Fleck E, Unger T, Stawowy P, Kintscher U. *Chronic Treatment Of Hypertensive Patients With The AT1 Receptor Blocker Losartan Results In Sufficient Serum Levels Of The Metabolite EXP3179 Exhibiting PPAR $\gamma$ -stimulating Properties*. Hypertension, **2009**. (in Revision)

**Goebel M**, Staels B, Unger T, Kintscher U, Gust R. *Characterization of New PPAR $\gamma$  Agonists: Benzimidazole Derivatives - Importance of Position 2*. ChemMedChem, **2009**. (akzeptiert)

Kintscher U, **Goebel M**. *INT-131, a PPAR $\gamma$  agonist for the treatment of type 2 diabetes*. Curr Opin Investig Drugs (Thomson Reuters), **2009**. 10 (4), 381-7.

**Goebel M**, Clemenz M, Staels B, Unger T, Kintscher U, Gust R. *Characterization of New PPAR $\gamma$  Agonists: Analysis of Telmisartan's Structural Components*. ChemMedChem, **2009**. 4 (3), 445-456.

Scheffé J, Neumann C, **Goebel M**, Danser J, Kirsch S, Gust R, Kintscher U, Unger T, Funke-Kaiser H. *Prorenin engages the (pro)renin receptor like renin and both ligand activities are unopposed by aliskiren*. J Hypertens, **2008**. 26 (9), 1787-94.

**Goebel M**, Clemenz M, Unger T. *Effective Treatment of Hypertension by AT $_1$ R Antagonism - The Past and The Future of Telmisartan*. Expert Rev. Cardiovasc. Ther., **2006**. 4 (5), 615-629.

**Goebel M**, Steckelings UM, Unger T. *Was leisten ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten jenseits der Blutdrucksenkung?* Journal für Hypertonie, **2004**. 8 (2), 7-11.

## Poster und Präsentationen

**Goebel M.** *Telmisartan as a Lead Structure for Novel Selective PPAR $\gamma$  Modulators.* **Präsentation** auf dem "Pre-Satellite Meeting of the 3rd Pharmaceutical Sciences World Congress" (PSWC) in Amsterdam, **2007**.

**Goebel M,** Kintscher U, Gust R. *Telmisartan as a Lead Structure for Novel Selective PPAR $\gamma$  Modulators.* **Poster** auf dem "Frontiers in Medicinal Chemistry - Joint German-Swiss Meeting on Medicinal Chemistry" in Berlin, **2007**.

**Goebel M,** Kintscher U, Gust R, *Structure-Activity Relationship of Telmisartan and Derivatives Regarding their PPAR $\gamma$  Activity.* **Poster** auf dem "19th International Symposium on Medicinal Chemistry" (ISMC) in Istanbul, **2006**.

**Goebel M.** *Molecular Characterization of Angiotensin-II-Receptor Blockers as Selective PPAR $\gamma$  Modulators.* **Präsentation** auf dem "Expert Forum in Total Cardiovascular Risk: The Metabolic Syndrome and Obesity" an der McMaster University in Hamilton, Kanada, **2005**.

Clemenz M, Frank J, Schupp M, **Goebel M,** Unger T, Kintscher U. *The PPAR $\gamma$ -Activating ARB Irbesartan Stimulates Expression of the Insulin-Signaling Protein CAP and Enhances Insulin-Induced Glucose-Uptake.* **Poster** auf dem "3rd Symposium on PPARs, Efficacy And Safety" in Monaco, **2005**.

## **6 ANHANG – PUBLIKATIONEN (MANUSKRIPTE)**