

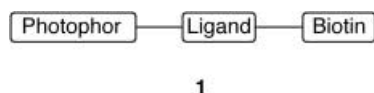
Tetrafunktionelle Reagentien für die Affinitätschromatographie, die sich von Nakanishis *m*-Nitroalkoxy-substituiertem Phenyltrifluormethyldiazirin ableiten**

Mohammed Daghigh, Lothar Hennig, Matthias Findeisen, Sabine Giesa, Frank Schumer, Horst Hennig, Annette G. Beck-Sickinger und Peter Welzel*

Die Photoaffinitätsmarkierung ist eine bemerkenswert leistungsfähige Methode zum Studium der Wechselwirkungen von biologisch wirksamen Verbindungen (Liganden) mit den zugehörigen makromolekularen Zielstrukturen.^[1] Die Methode erlaubt sowohl die Identifizierung der Zielstruktur (z.B. eines Bindeproteins) als auch der eigentlichen Bindungsdomäne auf dem Protein. Für die Photoaffinitätsmarkierung geeignete Verbindungen müssen drei Strukturelemente enthalten:

- a) einen Liganden, der das Reagens an die Bindungsstelle auf dem Protein lenkt,
- b) eine photolabile Gruppe für die Quervernetzung mit dem Protein,
- c) einen Indikator, der die markierten Peptide nach dem enzymatischen Abbau der markierten Proteine anzeigt.

Ein solcher Indikator kann ein radioaktiver Ligand sein oder ein nichtradioaktives Erkennungselement, z.B. eine angeknüpfte Biotin-Einheit. Das Biotin-Verfahren hat den großen Vorteil, dass man markierte Proteine und markierte Proteinfragmente anhand der Wechselwirkung von Biotin mit Avidin oder Streptavidin nachweisen und durch Affinitätschromatographie auch isolieren kann.^[2] Häufig sehen Photoaffinitätsreagentien wie **1** aus, d.h., sie enthalten eine



[*] Prof. Dr. P. Welzel, M. Daghigh, Dr. L. Hennig
Institut für Organische Chemie
Universität Leipzig
Johannisallee 29, 04103 Leipzig (Deutschland)
Fax: (+49) 341-9736-551
E-mail: welzel@organik.chemie.uni-leipzig.de

Dr. M. Findeisen, Dr. S. Giesa
Institut für Analytische Chemie
Universität Leipzig
Johannisallee 29, 04103 Leipzig (Deutschland)
F. Schumer, Prof. Dr. H. Hennig
Institut für Anorganische Chemie
Universität Leipzig
Johannisallee 29, 04103 Leipzig (Deutschland)

Prof. Dr. A. G. Beck-Sickinger
Institut für Biochemie
Universität Leipzig
Talstraße 33, 04103 Leipzig (Deutschland)

[**] Wir danken Frau R. Herold und Frau R. Oehme für die Hilfe bei der Durchführung der Experimente und der Deutschen Forschungsgemeinschaft der BC Biochemie GmbH, und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

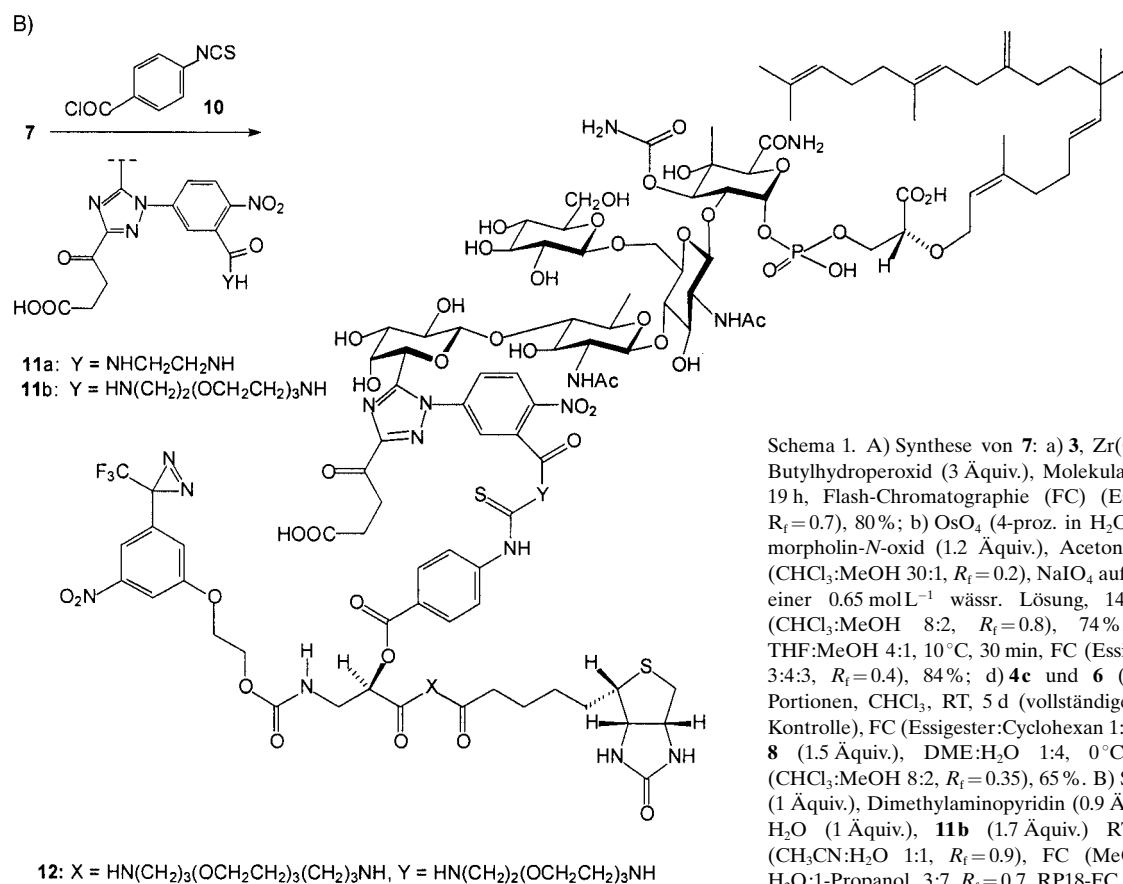
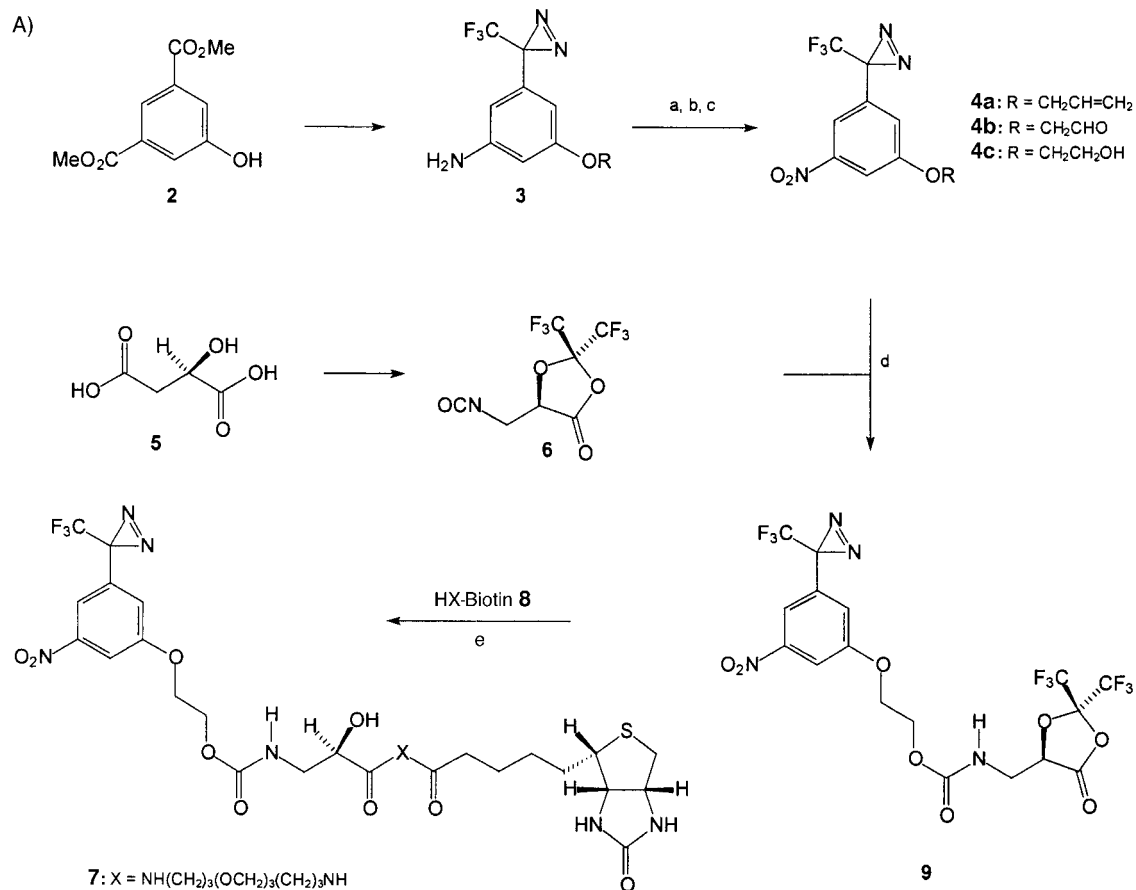
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

photoaktive Gruppe, den Liganden und die Biotin-Einheit in linearer Anordnung. Dementsprechend sind die Synthesen solcher Verbindungen linear und von begrenzter Effizienz.

Wir stellen hier die beiden universell einsetzbaren Photoaffinitätsreagentien **7** (Schema 1 A) und **18** (Schema 3) vor, die eine photophore Gruppe (hier ein Aryltrifluormethyldiazirin, eine von Brunner eingeführte Carben-Vorstufe^[3, 4]), den Biotin-Indikator sowie die Ligandenanknüpfungsstelle unabhängig voneinander enthalten.^[5] An die freie OH-Gruppe von **7** und an die Quadratsäureesterfunktion von **18** können beliebige Liganden geknüpft werden. Bei der Bestrahlung (350 nm) zerfällt das Diazirin zum Carben.^[6] Darüber hinaus enthalten diese Verbindungen eine weitere photolabile Gruppe, den *m*-Nitrophenylether, dessen Bestrahlung in schwach alkalischer Lösung (ebenfalls bei 350 nm) eine aromatische Photosubstitution auslöst, die zum entsprechenden *m*-Nitrophenol führt.^[7] Nakanishi^[8] et al. haben darauf hingewiesen, dass man die Photosubstitution dazu verwenden kann, den Liganden und den Biotin-Rest vor der massenspektrometrischen (MS) Sequenzierung zu entfernen, um Schwierigkeiten bei der MS-Analyse zu vermeiden.

Das Amin **3** wurde nach Nakanishi et al. aus 5-Hydroxyisophthalsäuredimethylester **2** hergestellt (Schema 1 A).^[8] Die Oxidation von **3** zu **4a** mit Dimethyldioxiran erwies sich unter den beschriebenen Bedingungen (angegebene Ausbeute: 66 %) als schwierig zu reproduzieren. Nach unseren Erfahrungen liefert die von Krohn^[9] et al. entwickelte (Zr(O*t*Bu)₄-vermittelte Oxidation mit *tert*-Butylhydroperoxid) wesentlich bessere Ergebnisse. Die Ausbeuten lagen zuverlässig bei 80 %. Oxidativer Abbau^[10] von **4a** ergab den Aldehyd **4b**, und dessen Reduktion führte zum primären Alkohol **4c**. Das Isocyanat **6** wurde aus (*R*)-Äpfelsäure **5** nach bekannter Vorschrift gewonnen.^[11] **6** reagierte mit **4c** zum Urethan **9**, welches dann mit dem Biotin-Derivat **8** (gewonnen aus dem entsprechenden kommerziell erhältlichen Diamin und *N,N'*-Carbonyldiimidazol(CDI)-aktiviertem Biotin in Pyridin) durch Amidbildung und Verlust der Schutzgruppe **7** lieferte. Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von **7** sind mit Hilfe von H,H-COSY- und ¹³C,¹H-COSY-Spektren vollständig interpretiert worden. Das ¹⁹F-Signal trat bei $\delta = 12.65$ ppm auf (CDCl₃, TFA = 0 ppm). Das ESI-Massenspektrum^[12] zeigte die erwarteten Quasi-Molekülionen-Peaks.^[13] **7** ist ein allgemein anwendbares Reagens für die Photoaffinitätschromatographie mit einem Biotin-Label. Wir verknüpften **7** mit dem bereits beschriebenen Moenomycin-Derivat **11** (zugänglich aus Moenomycin A durch Azokupplung und eine Japp-Klingemann-Reaktion^[14]) unter Bildung von **12** (Schema 1 B), das ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopisch sowie massenspektrometrisch charakterisiert wurde.^[15]

Die Photochemie des Systems wurde mit **4c** und **7** als Modellverbindungen untersucht. Experimente im analytischen Maßstab (0.76 mmol L⁻¹ in Methanol, Quecksilberhochdrucklampe, Monochromator, 350 nm) zeigten (siehe die isosbestischen Punkte in Abbildung 1), dass **4c** einheitlich zum Methoxy-Derivat **13** reagiert. Im präparativen Maßstab ergab die Bestrahlung (0.7 mmol L⁻¹ in Methanol, 10 °C, Argon-Schutzgas-Atmosphäre, 350 nm, Rayonet-Reaktor) **13** in 70 % Ausbeute (laut ¹⁹F-NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches). Nach chromatographischer Reinigung wurde **13**



Schema 1. A) Synthese von 7: a) 3, Zr(O-*t*Bu)₄ (0.1 Äquiv.), *tert*-Butylhydroperoxid (3 Äquiv.), Molekularsieb 3 Å, CH₂Cl₂, 20 °C, 19 h, Flash-Chromatographie (FC) (Essigester:Cyclohexan 2:8, *R*_f = 0.7), 80%; b) OsO₄ (4-proz. in H₂O, 0.04 Äquiv.), *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (1.2 Äquiv.), Aceton:H₂O 8:1, 20 °C, 3 h, FC (CHCl₃:MeOH 30:1, *R*_f = 0.2), NaIO₄ auf Kieselgel (hergestellt aus einer 0.65 mol L⁻¹ wässr. Lösung, 14 Äquiv.), RT, 24 h, FC (CHCl₃:MeOH 8:2, *R*_f = 0.8), 74%; c) NaBH₄ (1 Äquiv.), THF:MeOH 4:1, 10 °C, 30 min, FC (Essigester:Toluol:Cyclohexan 3:4:3, *R*_f = 0.4), 84%; d) 4c und 6 (1.5 Äquiv.) in mehreren Portionen, CHCl₃, RT, 5 d (vollständiger Umsatz von 4c, TLC-Kontrolle), FC (Essigester:Cyclohexan 1:1, *R*_f = 0.5), 88%; e) 9 und 8 (1.5 Äquiv.), DME:H₂O 1:4, 0 °C, 2.5 h → RT, 12 h, FC (CHCl₃:MeOH 8:2, *R*_f = 0.35), 65%. B) Synthese von 12: 7 und 10 (1 Äquiv.), Dimethylaminopyridin (0.9 Äquiv.), Pyridin, 0 °C, dann H₂O (1 Äquiv.), 11b (1.7 Äquiv.) RT, 30 h, RP18-Filtration (CH₃CN:H₂O 1:1, *R*_f = 0.9), FC (MeOH:CHCl₃ 2:8, *R*_f = 0.1, H₂O:1-Propanol, 3:7, *R*_f = 0.7, RP18-FC (CH₃CN:H₂O 3:7), 10%.

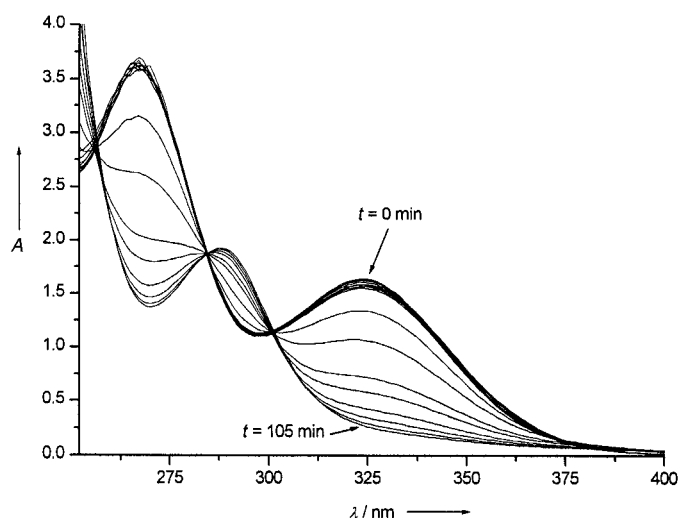
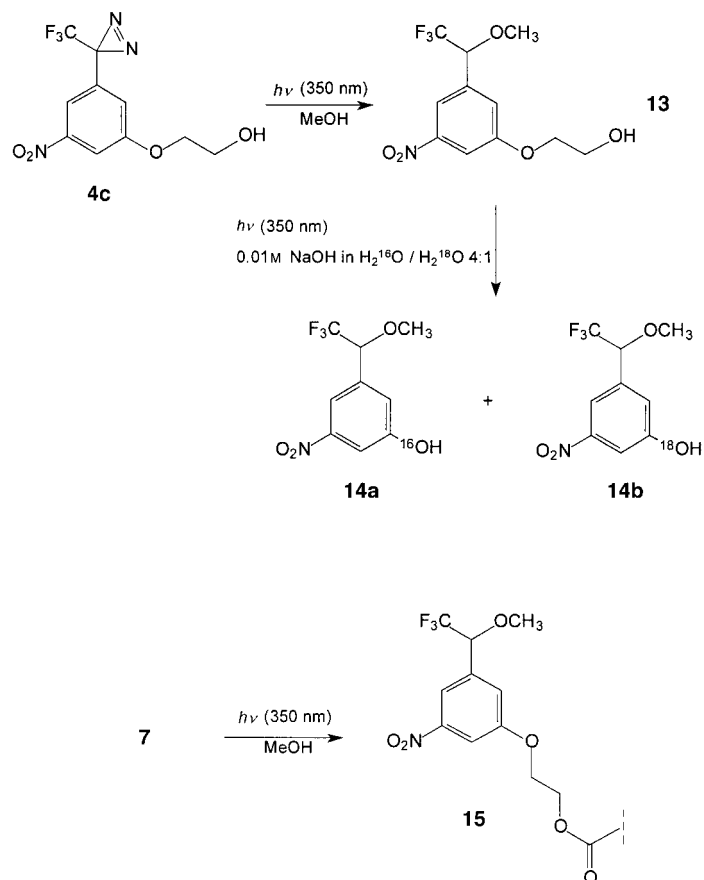


Abbildung 1. UV/VIS-spektroskopische Kontrolle der Umwandlung von **4c** in **13**.

durch NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie charakterisiert (Schema 2).

Die aromatische Photosubstitution, durch die die *m*-Nitroalkoxy-Verbindungen in die entsprechenden *m*-Nitrophenole umgewandelt werden, machen diese Gruppierung zur vierten Sonde unseres Systems. Sie eröffnet die erfolgversprechende Aussicht, die MS-Strukturanalyse durch Ausführen der Photosubstitution in einem Gemisch aus H_2^{16}O und H_2^{18}O zu erleichtern. Wir haben die Spaltung von **13** in



Schema 2. Photochemische Transformationen.

$0.01 \text{ mol L}^{-1} \text{ NaOH}$ in einem 4:1-Gemisch von H_2^{16}O und H_2^{18}O durchgeführt. Abbildung 2 zeigt eindrucksvoll, dass das 4:1-Verhältnis von H_2^{16}O und H_2^{18}O in das 4:1-Intensitätsverhältnis der Moleküllionen der Substitutionsprodukte **14a** und

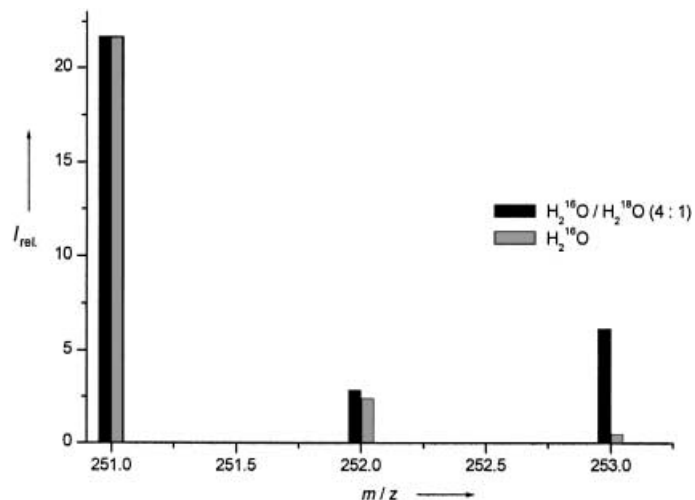


Abbildung 2. Moleküllionen der (des) Photosubstitutionsprodukte(s) von **13**. Hellgrau: Reaktion in H_2^{16}O , schwarz: Reaktion in 4:1 $\text{H}_2^{16}\text{O}/\text{H}_2^{18}\text{O}$.

14b übertragen worden ist. Dies bedeutet, dass nach einem Photoaffinitätsmarkierungsexperiment alle markierten Peptide leicht im Massenspektrum durch solche Dubletts mit einer Massendifferenz von 2 erkennbar sein sollten.

Wir haben auch den Photoabbau von **7** im analytischen Maßstab (1.34 mmol L^{-1} , Methanol) unter den oben beschriebenen Bedingungen durchgeführt. Die UV-Spektren erwiesen sich durch Banden-Überlagerungen als komplizierter als bei **4c**. Um die interessierenden Absorptionen des reagierenden Systems zu trennen, wurden die in Abbildung 3 gezeigten Differenzspektren ($A_{(t)} - A_{(t=0)}$) berechnet. Abbildung 3 zeigt wieder sehr schön zwei isosbestische Punkte, was auf die einheitliche Umwandlung von **7** in **15** hinweist.

Ein zweites breit anwendbares und von einem *m*-Nitroalkoxy-substituierten Phenyltrifluormethyldiazirin (Nakanishi-Diazirin) abgeleitetes Reagens für die Photoaffinitätsmarkierung ist das sekundäre Amin **17**. Es wurde in 60% Ausbeute aus dem Aldehyd **4b** und dem Amin **16** durch reduktive Aminierung erhalten (Schema 3). Bei der Reaktion mit Quadratsäurediethylester^[16, 17, 18] lieferte **17** das Quadratsäureesteramid **18**.^[19] Wie man es häufig bei Quadratsäureesteramiden findet, trat eine Reihe von ^{13}C -Signalen im NMR-Spektrum doppelt auf, was auf das Vorliegen zweier Konformere hinwies. **18** kann mit jedem gewünschten Liganden mit einer primären oder sekundären Amingruppe verknüpft werden. Dementsprechend ergab **18** mit dem Moenomycin-Derivat **11c** das Konjugat **19**, welches NMR-spektroskopisch und durch MS analysiert wurde.^[20]

Sowohl **12** als auch **19** erwiesen sich gegenüber einer Reihe von *Staphylococcus-aureus*-Stämmen als

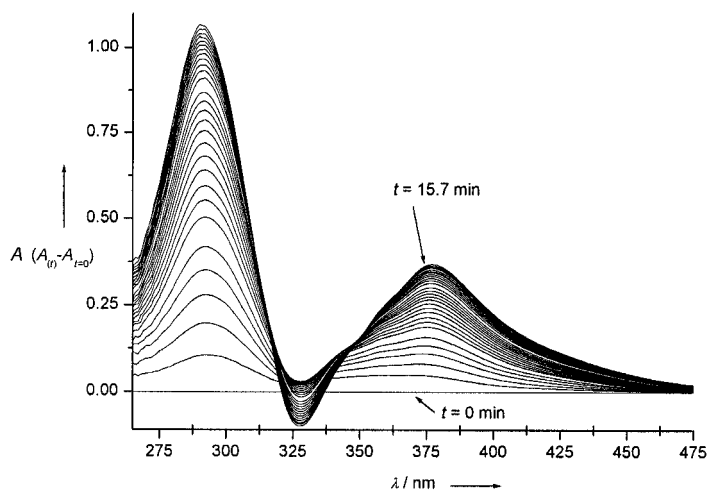
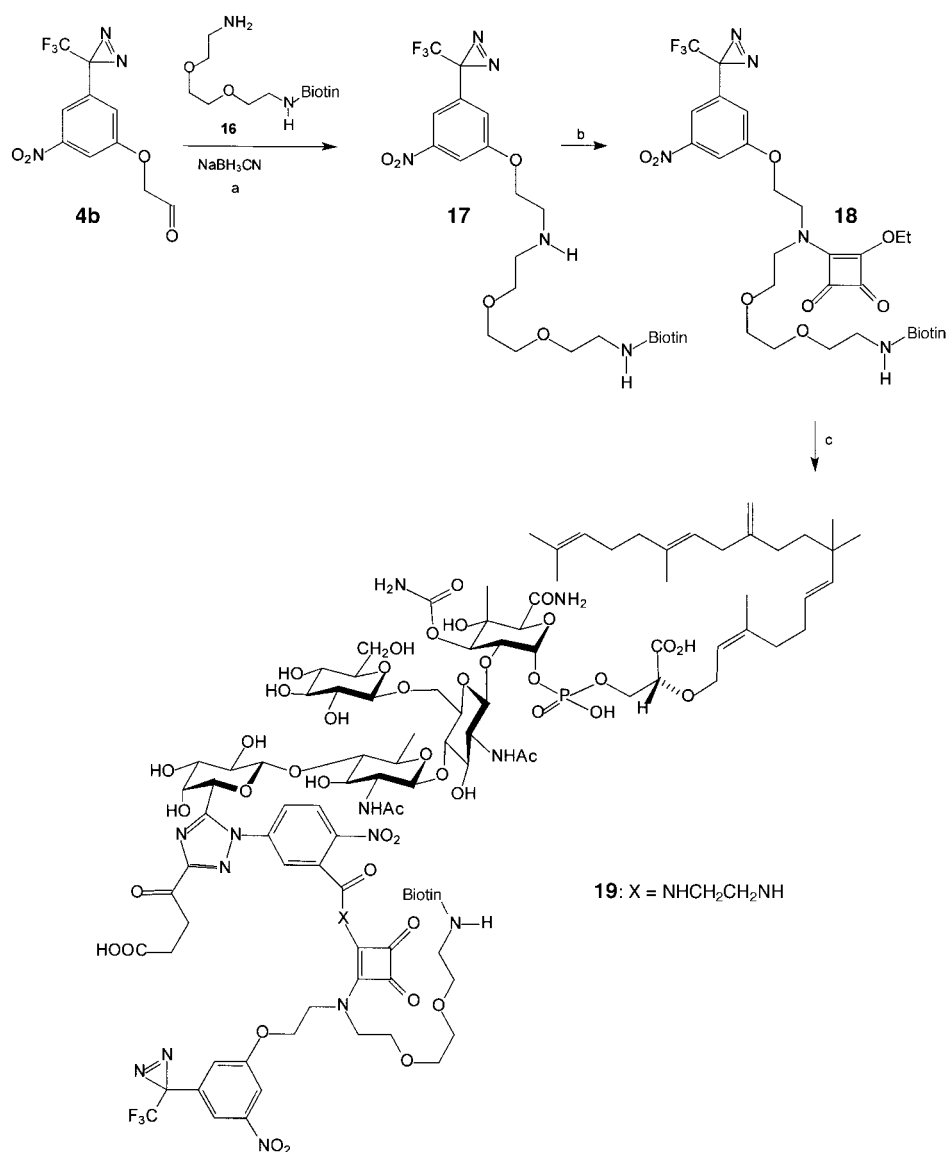


Abbildung 3. UV/VIS-spektroskopische Kontrolle der Umwandlung von **7** in **15**, Differenzspektren $A(t) - A(t=0)$.

antibiotisch aktiv (MHK-Werte 4.8×10^{-7} bzw. $3.2 \times 10^{-7} \text{ mol L}^{-1}$),^[21] sie zeigten allerdings eine niedrigere Aktivität als Moenomycin A.^[22]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zwei biotinylierte Reagentien für die Photoaffinitätsmarkierung entwickelt wurden, die auf Nakanishis-Diazirin basieren und an die man jeden geeigneten Liganden, der die gesuchte Bindungsstelle an der Zielstruktur erkennt, anhängen kann. Die photochemische Abspaltung von Ligand und Biotin vor der MS-Sequenzierung kann dazu genutzt werden, ein $^{16}\text{O}/^{18}\text{O}$ -Erkennungselement in markierte Peptide einzuführen. Dies sollte die massenspektrometrische Identifizierung markierter Peptide und Fragmente enorm erleichtern. Die antibiotisch aktiven Verbindungen **12** und **19** sind für Photoaffinitätsmarkierungsexperimente sehr geeignet. Ihren Einsatz bei der Photoaffinitätsmarkierung ihres Zielproteins, der Transglycosylase-Domäne des Penicillin-bindenden Proteins 1b,^[23] hoffen wir in nächster Zeit beschreiben zu können.



Schema 3. Synthese von **19**: a) **4b** und **16** (1.5 Äquiv.), MeOH, TFA (0.2 mol L⁻¹ in MeOH, pH auf 7.0 eingestellt), NaCNBH₃ (1 Äquiv.), RT, 32 h, FC (MeOH:CHCl₃ 1:9, $R_f = 0.1$), 60%; b) 3,4-Diethoxy-3-cyclobuten-1,2-dion (2.7 Äquiv.), EtOH, RT, 19 h, FC (MeOH:CHCl₃ 2:10, $R_f = 0.5$), 91%; c) **11a** (1 Äquiv.), H₂O:MeOH 1:1, Et₃N (pH auf 9 eingestellt), **18**, RT, 5 d, FC (1-Propanol:H₂O 7:2, $R_f = 0.5$), 32%.

Eingegangen am 7. Dezember
2001 [Z18343]

- [1] F. Kotzyba-Hilbert, I. Kapfer, M. Goeldner, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1391–1408; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1296–1312; S. A. Fleming, *Tetrahedron* **1995**, 51, 12479–12520; G. Dormán, *Top. Curr. Chem.* **2001**, 211, 169–225; G. Dormán, G. D. Prestwich, *Trends Biotechnol.* **2000**, 18, 64–76.
- [2] *A Laboratory Guide to Biotin Labeling in Biomolecule Analysis* (Hrsg.: T. Meier, F. Fahrenholz), Birkhäuser, Basel **1996**.
- [3] J. Brunner, *Annu. Rev. Biochem.* **1993**, 62, 483–514; T. Weber, J. Brunner, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3084–3095.
- [4] Einen Vergleich von vier photoaktivierbaren Reagentien findet man bei P. J. A. Weber, A. G. Beck-Sicking, *J. Peptide Res.* **1997**, 49, 375–383.
- [5] Vgl. B. A. Gilbert, R. R. Rando, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8061–8066.
- [6] M. Nassal, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1510–1523; Y. Ambroise F. Pillon, C. Miokowski, A. Valleix, B. Rousseau, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3961–3964, zit. Lit.
- [7] E. Havinga, M. E. Kronenberg, *Pure Appl. Chem.* **1968**, 16, 137–152.
- [8] K. Fang, M. Hashimoto, S. Jockusch, N. J. Turro, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8543–8544; M. Hashimoto, Y. Liu, K. Fang, H. Li, G. Campiani, K. Nakanishi, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 1181–1194.
- [9] K. Krohn, J. Kúpke, H. Rieger, *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 335–339.
- [10] M. Daumas, Y. Vo-Quang, L. Vo-Quang, F. Le Goffic, *Synthesis* **1989**, 64–65.
- [11] T. Rühl, L. Hennig, Y. Hatanaka, K. Burger, P. Welzel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 4, 4555–4558; K. Burger, E. Windeisen, R. Pires, *J. Org. Chem.*

- 1995, 60, 7641–7645; R. Pires, K. Burger, *Synthesis* **1996**, 1277–1279, zit. Lit.
- [12] FT-ICR-MS (Apex II, Bruker Daltonics, Wasser-Methanol).
- [13] $C_{34}H_{40}F_3N_8O_{12}S$ (850.86, 850.34), ESI-MS: $m/z = 889.27644$ ($[M+K]^+$), ber. 889.27743; 873.30178 ($[M+Na]^+$), ber. 873.30350.
- [14] U. Kempin, L. Hennig, D. Knoll, P. Welzel, D. Müller, A. Markus, J. van Heijenoort, *Tetrahedron* **1997**, 53, 17669–17690.
- [15] $C_{124}H_{177}F_3N_{19}O_{52}PS_2$ (2917.95, 2916.09), ESI-MS: $m/z = 971.02420$ ($[M-3H]^3-$), ber. 971.02343.
- [16] L. F. Tietze, M. Arlt, M. Beller, K.-H. Glüsenkamp, E. Jähde, M. F. Rajewsky, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 1215–1221.
- [17] Übersicht: A. Schmidt, *Synthesis* **1980**, 961–994; L. F. Tietze, C. Schröter, S. Gabius, U. Brinck, A. Goerlach-Graw, H.-J. Gabius, *Bioconjugate Chem.* **1991**, 2, 148–153; V. P. Kamath, P. Diedrich, O. Hindsgaul, *Glycoconjugate J.* **1996**, 13, 315–319; V. Pozsgay, E. Dubois, L. J. Pannell, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2832–2864; J. Zhang, A. Yergey, J. Kowalak, P. Kovác, *Carbohydr. Res.* **1998**, 313, 15–20.
- [18] A. Buchynskyy, U. Kempin, S. Vogel, L. Hennig, M. Findeisen, D. Müller, S. Giesa, H. Knoll, P. Welzel, *Eur. J. Org. Chem.*, im Druck.
- [19] $C_{32}H_{40}F_3N_7O_{10}S$ (771.77, 771.25), ESI-MS: $m/z = 772.25759$ ($[M+H]^+$), ber. 772.25822; 794.23993 ($[M+Na]^+$), ber. 794.24017.
- [20] $C_{108}H_{151}F_3N_{17}O_{46}PS$ (2543.50, 2541.94), ESI-MS: $m/z = 1269.96424$ ($[M-2H]^2-$), ber. 1269.96320; 864.30686 ($[M-3H]^3-$), ber. 864.30637.
- [21] Die MHK-Werte wurden im Mikroverdünnungstest bestimmt (Iso-Sensitest-Medium, Oxoid). Die Präparate wurden seriell im Medium verdünnt und anschließend mit den entsprechenden Keimen inokuliert. Die Keimsaat betrug 1×10^5 cfu mL⁻¹. Nach 24-stündigem Inkubieren bei 37 °C wurde die MHK als die Konzentration ermittelt, bei der visuell kein Bakterienwachstum (Trübung) sichtbar war.
- [22] S. Vogel, A. Buchynskyy, K. Stembera, K. Richter, L. Hennig, D. Müller, P. Welzel, F. Maquin, C. Bonhomme, M. Lampilas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1963–1965, zit. Lit.
- [23] Siehe K. Stembera, A. Buchynskyy, S. Vogel, D. Knoll, A. A. Osman, J. A. Ayala, P. Welzel, *ChemBioChem* **2002**, 3, 332–340.

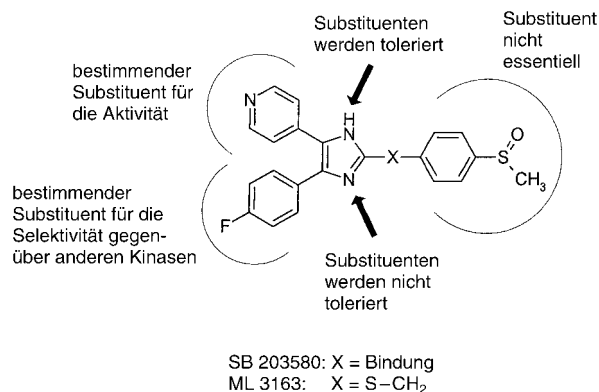
One, Thione und N-Oxide: ein allgemeiner Zugang zu Imidazolderivaten**

Stefan Laufer,* Gerd Wagner und
Dunja Kotschenreuther

Professor Wolfgang Wiegrebe zum 70. Geburtstag gewidmet

Die Hemmung der proinflammatorischen Cytokine Interleukin 1 β (IL-1 β) und Tumornekrose-Faktor α (TNF- α) ist der Schlüsselprozess bei der Entwicklung entzündungshemmender Arzneistoffe.^[1] Zu den vielversprechenden nieder-

molekularen Cytokin-Hemmstoffen zählen Inhibitoren der p38-MAP-Kinase, einer Kinase mit Serin/Threonin-Spezifität, die an der Biosynthese und der Freisetzung verschiedener Cytokine beteiligt ist.^[2a] Unsere Leitverbindung ML 3163 ist wie andere potente Hemmstoffe der p38-MAP-Kinase auch vom 5-(Pyridin-4-yl)imidazol SB 203580 abgeleitet (Schema 1), das an die ATP-Bindungsstelle der Kinase bindet^[2b] und seine Wirksamkeit in verschiedenen Testmodellen unter



Schema 1. Strukturelle Voraussetzungen für die Hemmung der p38-MAP-Kinase.

Beweis gestellt hat.^[2c] Bei der Entwicklung von Arzneistoffen müssen neben der pharmakologischen Aktivität der Leitstruktur weitere Parameter wie Bioverfügbarkeit und Toxizität berücksichtigt werden. So wurde beispielsweise die Weiterentwicklung von SB 203580 durch dessen hohe Lebertoxizität verhindert, die auf einer Wechselwirkung mit Cytochrom P450 (P450) beruht.^[2d] Für jede Leitstrukturoptimierung ist daher ein einfacher präparativer Zugang zu einer Vielzahl von pharmakologisch wirksamen und strukturell unterschiedlichen Derivaten von zentraler Bedeutung.

Hier stellen wir solch eine vielseitige Synthesestrategie vor, die der zügigen Herstellung zahlreicher Analoga von ML 3163 dient. In dieser Substanzklasse (Schema 1) sind die Substituenten an den Positionen 4 und 5 des Imidazolgerüsts für eine effiziente und selektive Hemmung der p38-MAP-Kinase entscheidend,^[2b,e,f] während die Substituenten an den Positionen 1 und 2 hauptsächlich dazu dienen, die Wechselwirkung mit P450 zu reduzieren und die Zellpermeabilität zu verbessern. Um p38-MAP-Kinase-Inhibitoren mit erhöhter zellulärer Aktivität und verminderter Toxizität zu erhalten, haben wir eine Synthese zur Herstellung von 1,2,4,5-substituierten Imidazolen entwickelt, die hinsichtlich der Art der Substituenten sehr flexibel ist. Besonders wichtig ist hierbei die Möglichkeit zur regioselektiven Einführung des Substituenten am Stickstoffatom des Imidazols, da das Ausmaß der Enzymhemmung entscheidend von der räumlichen Anordnung des N-Substituenten abhängt (Schema 1).^[2e,f] Auf diese Weise konnten wir mehrere ML-3163-Analoga synthetisieren, die ein hohes cytokinhemmendes Potential aufweisen und damit für die Weiterentwicklung geeignet sind. Darüber hinaus kann die Methode auch für die Suche nach ATP-kompetitiven Hemmstoffen anderer Kinasen eingesetzt werden.

[*] Prof. Dr. S. Laufer, G. Wagner, D. Kotschenreuther
Pharmazeutisches Institut
Abteilung für Pharmazeutische und Medizinische Chemie
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Auf der Morgenstelle 8, 72076 Tübingen (Deutschland)
Fax: (+49) 7071-29-5037
E-mail: stefan.laufer@uni-tuebingen.de

[**] Wir danken der Merckle GmbH, Blaubeuren, für finanzielle und organisatorische Unterstützung, dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung, Dr. W. Zimmermann für hilfreiche Diskussionsbeiträge und C. Greim für die Einrichtung des p38-Testmodells.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.