

- [1] Für Übersichtsartikel zur Aldolreaktion siehe: a) S. Masamune, W. Choy, J. S. Peterson, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 1–31; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 1–30; b) C. H. Heathcock, *Aldrichim. Acta* **1990**, 23, 99–111; c) D. A. Evans, *Science* **1988**, 240, 420–426; d) C. J. Cowden, I. Paterson, *Org. React.* **1997**, 51, 1; e) A. S. Franklin, I. Paterson, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, 1, 317.
- [2] a) S. G. Nelson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 357–389; b) A. Yanagisawa, Y. Matsumoto, H. Nakashima, K. Asakawa, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9319–9320; c) E. M. Carreira, W. Lee, R. A. Singer, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3649–3650; d) D. A. Evans, D. W. C. MacMillan, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10859–10860; e) D. J. Ager, M. B. East, *Asymmetric Synthetic Methodology*, CRC Press, Boca Raton, **1996**; f) C. H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1994**; g) C. H. Wong, R. L. Halcomb, Y. Ichikawa, T. Kajimoto, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 453–474; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 412–432; h) W. D. Fessner, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, 2, 85–89.
- [3] a) J. Wagner, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Science* **1995**, 270, 1797–1880; b) R. Björnstedt, G. Zhong, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11720–11724; c) G. Zhong, T. Hoffmann, R. A. Lerner, S. Danishefsky, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8131–8132; d) C. F. Barbas III, A. Heine, G. Zhong, T. Hoffmann, S. Gramatikova, R. Björnstedt, B. List, J. Anderson, E. A. Stura, E. A. Wilson, R. A. Lerner, *Science* **1997**, 278, 2085–2092; e) T. Hoffmann, G. Zhong, B. List, D. Shabat, J. Anderson, S. Gramatikova, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2768–2779; f) G. Zhong, D. Shabat, B. List, J. Anderson, S. C. Sinha, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2609–2612; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2481–2484; g) S. C. Sinha, J. Sun, G. Miller, C. F. Barbas III, R. A. Lerner, *Org. Lett.* **1999**, im Druck; h) B. List, D. Shabat, G. Zhong, J. M. Turner, A. Li, T. Bui, J. Anderson, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7283–7291; i) für eine alternative Aldolaseantikörper-Strategie siehe: J. L. Reymond, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2471–2473; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2285–2287; J. L. Reymond, Y. Chen, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6970–6979.
- [4] Für Diskussionen der Geometrie des Übergangszustands der Aldolreaktion siehe: a) H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920–; b) S. E. Denmark, B. R. Henke, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2177–2194, zit. Lit.; c) C. Gennari, S. Vieth, A. Comotti, A. Vulpetti, J. M. Goodman, I. Paterson, *Tetrahedron* **1992**, 48, 4439–4458.
- [5] a) P. G. Schultz, R. A. Lerner, *Science* **1995**, 269, 1835–1842; b) N. R. Thomas, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 13, 479–511.
- [6] B. List, C. F. Barbas III, R. A. Lerner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, 95, 15351–15355.
- [7] I. Paterson, J. M. Goodman, M. A. Lister, R. C. Schumann, C. K. McClure, R. D. Norcross, *Tetrahedron* **1990**, 46, 4663–4684.
- [8] Wir haben zwei Katalysatoren mit Enantioselektivitäten identifiziert, die denen von ab38C2 ähnlich sind.
- [9] A. R. Radzicka, R. A. Wolfenden, *Science* **1995**, 267, 90–93.
- [10] N. R. Thomas, *Appl. Biochem. Biotechnol.* **1994**, 47, 345–372.
- [11] Die Daten für Muskelaldolase wurden für 4°C angegeben: A. J. Morris, D. R. Tolan, *Biochemistry* **1994**, 33, 12291–12297.

Schrittweise Replikation eines Analogons der Trögerschen Base**

Braja G. Bag und Günter von Kiedrowski*

Die molekulare Replikation ist das Herzstück biologischer Systeme. Auf der einfachsten Ebene bedeutet „molekulare Replikation“ die Fähigkeit eines Moleküls, eine Kopie seiner selbst herzustellen, wobei Informationen über die Konstitution weitergegeben werden. In den letzten Jahren wurde dieses Phänomen anhand verschiedener chemischer Modellsysteme auf der Grundlage von Oligonukleotiden,^[1] Peptiden^[2] und anderen synthetischen supramolekularen Systemen^[3] mit dem Ziel untersucht, ein besserens Verständnis für die präbiotische Replikation zu erlangen.^[4] Ein gemeinsames Problem dieser templatvermittelten katalytischen Systeme, unabhängig davon, ob sie autokatalytisch oder kreuzkatalytisch (cross-catalytic) sind, ist das durch Produktinhibierung bedingte parabolische Wachstum. Erst kürzlich berichteten Luther et al. über eine schrittweise exponentielle Replikation von Oligonukleotiden, die auf einem festen Träger immobilisiert waren.^[5] Wir berichten hier über ein neues Konzept zur schrittweisen Replikation, das auf einem Analogon der Tröger'schen Base basiert und eine Makrocyclisierung sowie die kovalente Anbindung eines Templat beinhaltet.

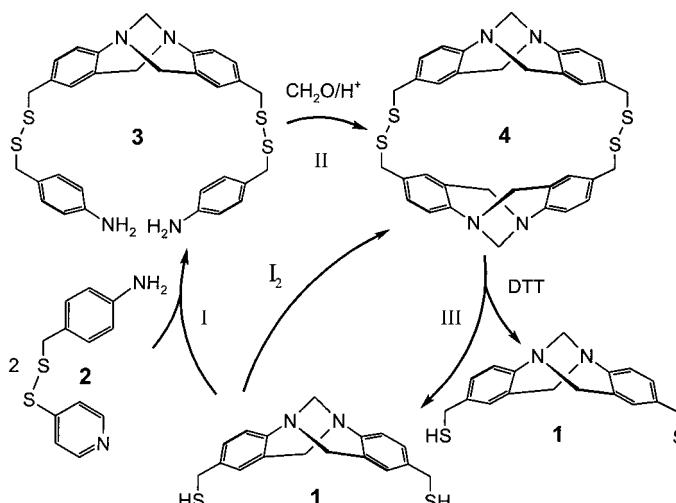
Die Tröger'sche Base mit ihrer steifen, V-förmigen Struktur hat in den vergangenen Jahren gerade auf dem Gebiet der supramolekulare Chemie großes Interesse gefunden.^[6] Wir erkannten, daß eine Thiol-Disulfid-Austauschreaktion^[7] mit der Bildung der Tröger'schen Base verbunden werden kann. Darauf basierend konnte ein neuartiges Replikationssystem entwickelt werden.^[6b] Molecular-Modeling-Rechnungen unter Verwendung des PCMODEL-Programms^[8] ergaben, daß die Synthese der „dimeren“ Struktur des Makrocyclus **4** geometrisch möglich sein sollte (siehe Schema 1). Als Templat wählten wie die Verbindung **1**, die im Unterschied zur Tröger'schen Base an den 2- und 8-Methylgruppen jeweils eine Thiolgruppe aufweist. Die Reaktion von **1** mit **2** liefert über eine Disulfidaustauschreaktion die Verbindung **3** (Schema 1). Die intramolekulare Kondensation der beiden Anilineinheiten in **3** führt zu **4** und die reduktive Spaltung der Disulfidbrücken zu einem Replikat von **1** sowie zum Vorstufen-Templat.

Die Synthese von **1** haben wir bereits publiziert.^[9] Einen indirekten Hinweis auf die Praktikabilität dieses Replikationsschemas lieferte die Tatsache, daß die Oxidation von **1** mit Iod^[10] in einer hochverdünnten THF-Lösung als Hauptprodukt **4** lieferte, das mittels HPLC nachgewiesen werden

[*] Prof. Dr. G. von Kiedrowski, Dr. B. G. Bag

Lehrstuhl für Organische Chemie I–Bioorganische Chemie der Universität
Universitätsstraße 150, D-44780 Bochum
Fax: (+49) 234-32-14355
E-mail: kiedro@ernie.orch.ruhr-uni-bochum.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 452) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Rolf Breuckmann, Beate Materne und Klaus Körner für ihre technische Hilfe.



Schema 1. Schrittweise Replikation eines Analogons **1** der Tröger'schen Base durch Makrocyclisierung und kovalente Templatbildung.

konnte (Tabelle 1). Versetzte man eine Lösung von **1** in Chloroform mit **2** in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure, so erhielt man **3** in quantitativer Ausbeute. Das unlösliche

Tabelle 1. Ausgewählte Daten der Verbindungen **2–4**.

2: Schmp. 129–131 °C; ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.88 (s; CH₂), 3.67 (br. s, 2H; NH₂); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 147.8, 145.3, 129.4, 124.3, 119.1, 114.0, 42.2; MS: *m/z* (%): 248 (*M*⁺, 1.5), 138 (3), 106 (100); HR-MS: ber. für C₁₂H₁₂N₂S₂: 248.0442, gef.: 248.0432

3: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.05 (s, 4H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.73 (s, 2H), 6.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.66 (d, *J* = 16.3 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.11 (d, *J* = 16.3 Hz, 2H), 3.49 (s, 4H), 3.47 (s, 4H); ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 146.7, 144.3, 132.7, 130.0, 128.2, 127.4, 127.3, 124.6, 115.4, 66.6, 58.3, 42.5, 39.8; Positiv-Ionen-FAB-MS: ber. für C₃₁H₃₃N₄S₄ (*M*⁺+H): 589.8, gef.: 589.2

4: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Diastereomerengemisch): δ = 7.07–7.01 (m, 4H), 6.81–6.75 (m, 4H), 6.49 (br. s, 4H), 6.39 (br. s, 4H; das Verhältnis der Integrale der Signale bei 6.49 und 6.39 ist 1:1.8), 4.67 (d, *J* = 16.1 Hz, 4H), 4.64 (d, *J* = 16.6 Hz, 4H), 4.38 (s, 4H), 4.37 (s, 4H), 4.06 (d, *J* = 16.6 Hz, 4H), 4.05 (d, *J* = 16.1 Hz, 4H), 2.91 (d, *J* = 12.6 Hz, 4H), 2.85 (d, *J* = 12.3 Hz, 4H), 2.75 (d, *J* = 12.3 Hz, 4H), 2.69 (d, *J* = 12.6 Hz, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, Diastereomerengemisch): δ = 146.9, 146.7, 133.4, 133.1, 129.1, 128.9, 127.8, 127.3, 124.5, 124.4, 67.7, 67.5, 59.9, 59.7, 42.8, 41.9; Positiv-Ionen-FAB-MS: ber. für C₃₄H₃₃N₄S₄ (*M*⁺+H): 625.2, gef.: 625.2

Nebenprodukt 4-Thiopyridon wurde durch Filtration entfernt und das Bisamin **3** direkt in der Makrocyclisierung eingesetzt. Die Kondensation von **3** mit Formaldehyd in Chloroform/Ethanol (3/1) unter starker Verdünnung in Gegenwart von Salzsäure lieferte **4** als 1:1.8-Diastereomerengemisch. Nach Neutralisation mit Ammoniak und Äquilibrierung mit Wasser wurde das Rohprodukt der Reaktion direkt mit Dithiothreitol (DTT)^[11] in Gegenwart von Triethylamin zu **1** reduziert. Der Fortgang der einzelnen Reaktionsschritte wurde mittels HPLC verfolgt und die Ausbeute des Endproduktes aus der Fläche des HPLC-Signals abgeleitet. Nach einem vollständigen Replikationszyklus hatte die Stoffmenge der Verbindung **1** um 40% zugenommen. Ein Kontrollexperiment mit der doppelten Anfangskonzentration des Amins **2** in bezug auf

die Makrocyclisierung lieferte nur Spuren des gewünschten Derivats der Tröger'schen Base. Der größte Teil der Ausgangsverbindungen wurde reisoliert, was den templatvermittelten Reaktionsweg untermauert, der in Schema 1 dargestellt ist.

In Gegenwart von DTT im Überschuss und von Spuren an Triethylamin wurden abweichende Ergebnisse bei der Wiedergewinnung des Materials erhalten. Die Verwendung einer kontrollierten Menge an DTT in der Reduktion (Schema 1, Schritt III), die nachfolgende gründliche Entfernung des Triethylamins unter verminderter Druck und die Verwendung eines sauren Katalysators (*p*-Toluolsulfonsäure) im folgenden Schritt (Schritt I) lieferten zufriedenstellende Ergebnisse über bis zu drei Generationen mit Ausbeuten von etwa 35–40% pro Kreisprozeß (Abbildung 1).^[12]

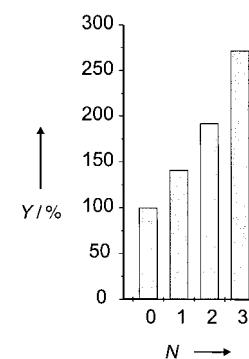


Abbildung 1. Graphische Darstellung der Gesamtausbeute *Y* der Verbindung **1** bezogen auf die Zahl *N* der Replikationszyklen. Wenn die Reaktion mit 0.75 g **1** gestartet wurde, waren die Ausbeuten des ersten, zweiten und dritten Replikationszyklus 141, 192 bzw. 272 %. Dies lieferte am Ende 2.04 g **1**.^[12]

Das hier vorgestellte Verfahren der schrittweisen Replikation ist ein neuer Weg zur exponentiellen Amplifikation im Zuge einer chemischen Selbstreplikation. Es kann auf andere Arten von Kupplungsreaktionen ausgedehnt werden. Momentan richten wir unsere Aufmerksamkeit auf die Problematik des Chiralitätstransfers während der schrittweisen Replikation. Auch sollten Studien zu entsprechenden Kupplungsreaktionen unter Aufbau eines Chiralitätszentrums^[13] helfen, neue Strategien zur chiralen Amplifikation zu entwerfen.^[14]

Eingegangen am 21. Juni 1999 [Z13589]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3713–3714

Stichwörter: Makrocyclen • Selbstreplikation • Templatthesen • Trögersche Base

- [1] a) D. Sievers, G. von Kiedrowski, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 629; b) D. Sievers, G. von Kiedrowski, *Nature* **1994**, *369*, 221; c) G. von Kiedrowski, B. Wlotzka, J. Helbing, M. Matzen, S. Jordan, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *103*, 456; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 423; d) T. Achilles, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1225; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1198; e) W. S. Zielinski, L. E. Orgel, *Nature* **1987**, *327*, 346; f) T. Li, K. C. Nicolaou, *Nature* **1994**, *369*, 218.
- [2] a) D. H. Lee, J. R. Granja, J. A. Martinez, K. Severin, M. R. Ghadiri, *Nature* **1996**, *382*, 525; b) S. Yao, I. Ghosh, R. Zutshi, J. Chmielewski, *Nature* **1998**, *396*, 447.
- [3] a) J. S. Nowick, Q. Feng, T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8831; b) D. N. Reinhoudt, D. M. Rudkevich, F. de Jong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6880; c) A. Terfort, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 626; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 654; d) B. Wang, I. O. Southerland, *Chem. Commun.* **1997**, 1495.
- [4] Übersichtsartikel: a) B. G. Bag, G. von Kiedrowski, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2145; b) L. E. Orgel, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 109; c) J. Rebek, Jr., *Chem. Brit.* **1994**, *30*, 286; d) A. Eschenmoser, E. Loewenthal, *Chem. Soc. Rev.* **1992**, *21*, 1.

- [5] A. Luther, R. Brandsch, G. von Kiedrowski, *Nature* **1998**, 396, 245.
- [6] a) J. Tröger, *J. Prakt. Chem.* **1887**, 36, 225; Übersichtsartikel: b) B. G. Bag, *Curr. Sci.* **1995**, 68, 279; c) T. H. Webb, C. S. Wilcox, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 383; d) *Fascinating Molecules in Organic Chemistry* (Hrsg.: F. Vögtle), Wiley, New York, **1992**, Kap. 5, S. 237; siehe auch e) A. P. Hansson, P.-O. Norrby, K. Wärmark, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4565; f) Y. Coppel, C. Coulombeau, C. Coulombeau, J. Lhomme, M. L. Dheu-Andries, P. Vatton, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1994**, 12, 637.
- [7] Y. W. Ebright, Y. Chen, P. S. Pendergrast, R. H. Ebright, *Biochemistry* **1992**, 31, 10664.
- [8] „PCMODEL for Windows“, Version 1.0, Serena Software, Bloomingtom, IN (USA).
- [9] B. G. Bag, G. von Kiedrowski, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1289.
- [10] T. S. Price, D. F. Twiss, *J. Chem. Soc.* **1909**, 95, 1725.
- [11] W. W. Cleland, *Biochemistry* **1964**, 3, 480.
- [12] Bei einer durchschnittlichen Ausbeute von 39% pro Replikationszyklus ist die Gesamtausbeute Y durch die Gleichung $Y = 100(1+x)^N$ gegeben, wobei N die Zahl der Replikationszyklen und $x = 0.39 \pm 0.03$ sind. Weiterhin deutet die Gleichung bei einem Wert von $x > 0$ auf ein exponentielles Inkrement der Templatkonzentration hin.^[5]
- [13] U. Maitra, B. G. Bag, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6979; U. Maitra, B. G. Bag, P. Rao, D. Powell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 2049.
- [14] K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature* **1995**, 378, 767.

Design kombinatorischer Leitstruktur-Bibliotheken

Simon J. Teague,* Andrew M. Davis,
Paul D. Leeson und Tudor Oprea

Die kombinatorische Chemie wird mittlerweile in großem Umfang in der Wirkstoffsuche angewendet – sowohl für die Identifizierung als auch für die Optimierung von Leitverbindungen (chemischen Startpunkten). Als entscheidende Faktoren beim Entwurf der für die Leitstruktursuche gedachten Verbindungsbibliotheken wurden ursprünglich die Bibliotheksgröße und -diversität angesehen.^[1] In neuerer Zeit galten zunehmende Überlegungen dem Entwurf von Bibliotheken, in denen die Verbindungen ähnliche physikochemische Eigenschaften wie Wirkstoffe haben.^[2] Diese „wirkstoffartigen“ Eigenschaften werden üblicherweise über die „5er-Regeln“ definiert: M_r ist kleiner als 500, der berechnete Logarithmus des Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten (clg P) ist kleiner als 5, es gibt weniger als 5 Wasserstoffbrückendonoren pro Molekül, und die Gesamtzahl der Stickstoff- und Sauerstoffatome ist kleiner als 10.^[3] Diese Leitlinien erlangten weitgehende Akzeptanz als Definition der Eigenschaftsbeschränkungen der meisten oral applizierten Wirkstoffe, die auch über

passive Mechanismen absorbiert werden können. Trotzdem sollte nicht außer acht gelassen werden, daß es sich um empirische Regeln handelt, die durch Betrachtung der Eigenschaften bekannter Wirkstoffe erhalten wurden. Wir zeigen hier, daß die Eigenschaften, die von Bibliotheksverbindungen erfüllt werden müssen, die zur Suche von Leitstrukturen gedacht und für spätere Optimierung geeignet sind, davon deutlich abweichen können.

Unsere Analyse ging von der Betrachtung bekannter Quellen von Leitstrukturen für die Wirkstoffsuche aus (Abbildung 1). Diese wurden grob in drei Klassen unterteilt. Die erste enthält leitstrukturähnliche Verbindungen mit niedriger Affinität ($> 0.1 \mu\text{M}$),^[4] die niedrige Molekülmassen und clg P -Werte aufweisen, z. B. körpereigene Moleküle wie Histamin und GABA. Diese wurden durch Optimierung ihrer Wirksamkeit und ihres pharmakokinetischen Profils in Wirkstoffe umgewandelt, indem ihre Molekülmasse und ihre Lipophilie erhöht wurden (Tabelle 1, Nr. 1–8). Die zweite Hauptquelle für Leitverbindungen zeichnet sich durch hohe Affinität und hohe Molekülmassen aus. Sie umfaßt viele peptidische Verbindungen und einige wirksame Naturstoffe. Diese Leitklasse hat eine Reihe von Wirkstoffen geliefert, zum Beispiel Indinavir aus HIV-Proteasesubstrat^[5] und Trimethoprim aus Dihydrofolat.^[6] In dieser Klasse ist das Anliegen gewöhnlich die Erhaltung ausreichender Wirksamkeit bei Verbesserung des pharmakokinetischen Profils. Dies

Leitstrukturen hoher Affinität
Affinität $<< 0.1 \mu\text{M}$
 $M_r >> 350$
clg $P < 3$



„leitstrukturartige“ Leitstrukturen „wirkstoffartige“ Leitstrukturen
Affinität $> 0.1 \mu\text{M}$
 $M_r < 350$
clg $P < 3$ Affinität $> 0.1 \mu\text{M}$
 $M_r > 350$
clg $P > 3$

Abbildung 1. Klassifizierung von Leitstrukturen nach ihrer Bindungsaffinität. Leitstrukturen mit geringerer Wirksamkeit sind unter Bezug auf ihre M_r und clg P -Werte weiter unterteilt in leitstrukturartig und wirkstoffartig.

wird häufig durch eine Verringerung der Molekülmasse und eine Erhöhung der Lipophilie erreicht. Die zunehmende Abhängigkeit vom Screening historischer Verbindungssammlungen und kombinatorischer Bibliotheken mit dem Ziel, Leitstrukturen zu finden, hat allerdings oft zu einer dritten Klasse von Leitverbindungen geführt. Diese haben eine niedrige Affinität sowie wirkstoffähnliche Molekülmassen (350–500) und Lipophilien (clg P 3–5). Entsprechendes erhielten wir durch eine Überprüfung der Ergebnisse, die wir beim Hochdurchsatz-Screening erhielten. Die Verteilung der IC₅₀-Werte von ungefähr 3000 Verbindungen, die aus 10⁶ Hochdurchsatz-Screening-Reihen bei AstraZeneca R&D Charnwood identifiziert wurden, ist in Abbildung 2 zusammen mit der zugehörigen Verteilung von M_r und clg P dargestellt.

Wir stellen fest, daß potente Liganden (IC₅₀ $> 0.1 \mu\text{M}$) nur selten direkt ausgehend von Bibliotheken wirkstoffartiger Verbindungen gefunden werden. Um eine hohe Wirksamkeit

[*] Dr. S. J. Teague, A. M. Davis, P. D. Leeson, T. Oprea
Department of Medicinal Chemistry
AstraZeneca R&D Charnwood
Bakewell Road
Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (Großbritannien)
Fax: (+44) 1509-645-571
E-mail: simon.teague@charnwood.gb.astra.com