

gleichzeitig dabei der Chemie neue Arbeitsgebiete eröffnet. Neben der Etablierung der neuartigen Koordinationschemie von Phenoxyradikalen haben zwei unterschiedliche anorganische Komplexe, die beide sehr effizient unter milden und umweltfreundlichen Bedingungen die Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden mit Disauerstoff katalysieren, ihren Ursprung in solchen Untersuchungen. Diese Glanzleistung verbreitet Zuversicht, daß uns in naher Zukunft ähnliche Erfolge auch in der biomimetischen Forschung von aktiven Zentren anderer Metalloproteine bevorstehen werden.

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 627–631

**Stichwörter:** Bioanorganische Chemie • Galactose-Oxidase • Kupfer • Oxidationen • Radikale

- [1] Y. Wang, J. L. DuBois, B. Hedman, K. O. Hodgson, T. P. D. Stack, *Science* **1998**, *279*, 537.
- [2] P. Chaudhuri, M. Hess, U. Flörke, K. Wieghardt, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2340; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2217.
- [3] Übersichtsartikel: a) J. W. Whittaker in *Metal Ions in Biological Systems*, Vol. 30 (Hrsg.: H. Sigel, A. Sigel), Marcel Dekker, New York, **1994**, S. 315; b) P. F. Knowles, N. Ito in *Perspectives in Bio-inorganic Chemistry*, Vol. 2, Jai, London, **1994**, S. 207; c) J. P. Klinman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2541; d) J. Stubbe, W. A. van der Donk, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 705.
- [4] a) N. Ito, S. E. V. Phillips, C. Stevens, Z. B. Ogel, M. J. McPherson, J. N. Keen, K. D. S. Yadav, P. F. Knowles, *Nature* **1991**, *350*, 87; b) N. Ito, S. E. V. Phillips, K. D. S. Yadav, P. F. Knowles, *J. Mol. Biol.* **1994**, *238*, 794.
- [5] M. M. Whittaker, J. W. Whittaker, *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 6074.
- [6] M. M. Whittaker, J. W. Whittaker, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 9610.
- [7] a) M. M. Whittaker, Y.-Y. Chuang, J. W. Whittaker, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10029; b) G. T. Babcock, M. K. El-Deeb, P. O. Sandusky, M. M. Whittaker, J. W. Whittaker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3727; c) G. J. Gerfen, B. F. Bellew, R. G. Griffin, D. J. Singel, C. A. Ekberg, J. W. Whittaker, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 16739.
- [8] A. Maradufu, G. M. Cree, A. S. Perlin, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 3429.
- [9] a) R. M. Wachter, M. P. Montague-Smith, B. P. Branchaud, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7743; b) B. P. Branchaud, M. P. Montague-Smith, D. J. Kosman, F. R. McLaren, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 798.
- [10] a) M. P. Reynolds, A. J. Baron, C. M. Wilmot, S. E. V. Phillips, P. F. Knowles, M. J. McPherson, *J. Biochem. Soc. Trans.* **1995**, *23*, 510S; b) M. M. Whittaker, J. W. Whittaker, *Biophys. J.* **1993**, *64*, 762.
- [11] Einkernige Phenoxyradikal-Kupfer(II)-Komplexe: a) J. A. Halfen, B. Jazdzewski, S. Mahapatra, L. M. Berreau, E. C. Wilkinson, L. Que, Jr., W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8217; b) A. Sokolowski, H. Leutbecher, T. Weyhermüller, R. Schnepf, E. Bothe, E. Bill, P. Hildebrandt, K. Wieghardt, *J. Biol. Inorg. Chem.* **1997**, *2*, 444; c) D. Zurita, I. Gautier-Luneau, S. Menage, J.-L. Pierre, E. Saint-Aman, *J. Biol. Inorg. Chem.* **1997**, *2*, 46; d) S. Itoh, S. Takayama, R. Arakawa, A. Furuta, M. Komatsu, A. Ishida, S. Takamuku, S. Fukuzumi, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 1407; e) J. A. Halfen, V. G. Young, W. B. Tolman, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1832; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1687.
- [12] Einkernige Phenoxyradikal-Komplexe mit anderen Ionen als Kupfer(II): a) A. Sokolowski, J. Müller, T. Weyhermüller, R. Schnepf, P. Hildebrandt, K. Hildenbrand, E. Bothe, K. Wieghardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8889; b) B. Adam, E. Bill, E. Bothe, B. Goerd, H. Haselhorst, K. Hildenbrand, A. Sokolowski, S. Steenken, T. Weyhermüller, K. Wieghardt, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 308; c) A. Sokolowski, E. Bothe, E. Bill, T. Weyhermüller, K. Wieghardt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 1671; d) J. Hockertz, S. Steenken, K. Wieghardt, P. Hildebrandt, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11222.
- [13] R. Schnepf, A. Sokolowski, J. Müller, V. Bachler, K. Wieghardt, P. Hildebrandt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2352.
- [14] J. Müller, T. Weyhermüller, E. Bill, P. Hildebrandt, L. Ould-Moussa, T. Glaser, K. Wieghardt, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 637; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 616.
- [15] Y. Wang, T. D. P. Stack, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13097.
- [16] N. Kitajima, K. Whang, Y. Moro-oka, A. Uchida, Y. Sasada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1504.

## Nichtsteroidale Antirheumatika: Generationswechsel bei den Cyclooxygenase-Inhibitoren\*\*

Martin Beuck\*

Aspirin® und damit Acetylsalicylsäure, das steht synonym für Hilfe bei Schmerz, Fieber und Entzündungen. Das inzwischen 100 Jahre alte und wohl populärste Arzneimittel soll weitere Konkurrenz bekommen. Nein, nicht einfach nur noch eine neue Substanz, sondern eine neue Klasse mit weitgehend anderen Eigenschaften, mit der vielleicht ganz neue Indikationsgebiete auch außerhalb von Schmerz und Entzündung erschlossen werden können.

[\*] Dr. M. Beuck  
Bayer AG, Geschäftsbereich Pharma, PH-R CSP  
Aprather Weg 18a, D-42096 Wuppertal  
Fax: (+49)202-36-4064  
E-mail: martin.beuck.mb2@bayer-ag.de

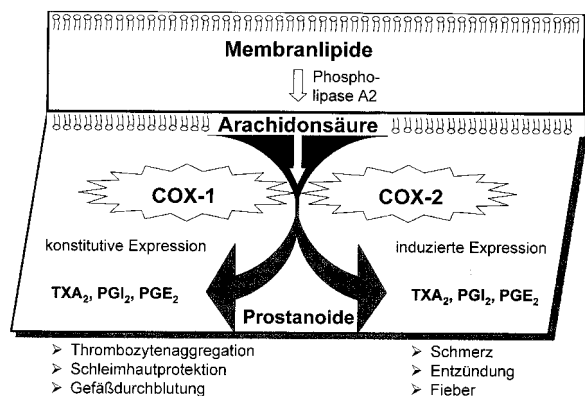
[\*\*] Ich danke Herrn Dr. Dieter Neuser für die Unterstützung und für hilfreiche Diskussionen bei der Erstellung dieses Beitrags.

### Therapeutische Grundlagen

Die therapeutische Wirkung von Acetylsalicylsäure ist auf eine kovalente Modifizierung der Cyclooxygenase und damit auf die Hemmung des ersten Schrittes der Prostaglandinsynthese zurückzuführen, wie von Sir John Robert Vane<sup>[1]</sup> gezeigt wurde. Die Cyclooxygenase (COX) gibt es in zwei Isoformen, die COX-1 und die COX-2, bei denen jeweils ein Serinrest (Ser 530 bzw. Ser 516) durch Acetylierung modifiziert wird. Die Hemmung der COX-1 oder der COX-2 führt zu sehr unterschiedlichen pharmakologischen Wirkungen. Die COX-1-Hemmung ist überwiegend für die antithrombotischen Effekte verantwortlich, während die antiinflammatorische Wirkung im wesentlichen über die COX-2 vermittelt wird.

Die COX-1 ist in allen Geweben konstitutiv exprimiert, d. h. ist ständig präsent und aktiv. Soweit bekannt, ist dies bei

der COX-2 nur in Niere, Hirn und Uterus der Fall. Bei Entzündungsprozessen kommt es allerdings in den betroffenen Geweben zu einem massiven Anwachsen der Produktion von COX-2 und in der Folge auch zu einer vermehrten Bildung von Prostaglandinen, den eigentlichen schmerzauslösenden Mediatoren (Schema 1).



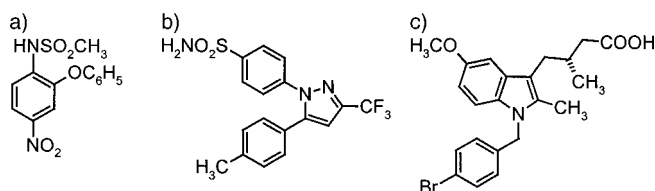
Schema 1. Rolle der COX-1 und der COX-2 im Arachidonsäurestoffwechsel. COX-1/2: Cyclooxygenase-1/2; TXA<sub>2</sub>: Thromboxan A<sub>2</sub>; PGI<sub>2</sub>: Prostacyclin; PGE<sub>2</sub>: Prostaglandin E<sub>2</sub>.

Im Unterschied zur Selbstmedikation von leichtem Kopfschmerz und Unwohlsein wurde die Schmerztherapie von z. B. rheumatischer Arthritis in der Vergangenheit mit hohen Dosen von Acetylsalicylsäure durchgeführt. Als Folge kam es hier zu unerwünschten gastrointestinalen Nebenwirkungen. Diese Effekte im Magen-Darm-Bereich sind im wesentlichen COX-1-vermittelt. Durch die COX-1-Hemmung kommt es zu einer Störung der Synthese von Prostanoiden, die hier eine Schutzwirkung auf die Schleimhaut ausüben.

Es lag somit nahe, über einen Selektivitätswechsel in Richtung von COX-2-spezifischen Inhibitoren nachzudenken, also hin zu neuartigen Schmerzmitteln ohne Risiko hinsichtlich der bekannten Nebenwirkungen.

### Neue Generationen von COX-Inhibitoren

Die derzeit bekannten COX-2-Inhibitoren lassen sich grob in drei Kategorien<sup>[2]</sup> einordnen: 1) Methansulfonanilid (z. B. Nimesulid, Schema 2 a), 2) Methylsulfonyl/Sulfonamid-substituierte Tricyclen (z. B. Celecoxib, Schema 2 b), 3) Analoga auf der Basis nichtselektiver Inhibitoren (z. B. Analoga von Indomethacin, Schema 2 c).



Schema 2. a) Nimesulid: ein COX-2-Inhibitor der ersten Generation; b) Celecoxib: ein COX-2-Inhibitor der zweiten Generation; c) Indomethacin-Abkömmling L-761,066: ein nichtselektiver COX-2-Inhibitor.

Die ersten Ansätze zur Entwicklung von hochspezifischen COX-2-Inhibitoren zur Behandlung von rheumatischer Arthritis und Osteoarthritis werden derzeit von Monsanto sowie Merck & Co entwickelt und befinden sich in fortgeschrittener klinischer Prüfung (Tabelle 1). Bereits auf dem Markt sind mit Meloxicam und in einigen Ländern auch Nimesulid COX-2-Inhibitoren der ersten Generation, die eine etwa 10–30fach höhere Affinität zur COX-2 aufweisen. Bei den in klinischer Prüfung befindlichen Nachfolgern der zweiten Generation konnte bereits eine ca. 300–400fach (Vioxx/Celebra) höhere Selektivität für die COX-2 erreicht werden. Man wird davon ausgehen können, daß die Nachzügler der zweiten Generation nochmals um einen Faktor von etwa 10 besser sein werden.

Bisherige klinische Prüfungen bei Arthritis deuten auf eine ähnliche Wirkung hin; gastrointestinale Nebenwirkungen wurden, jedenfalls innerhalb des relativ kurzen Beobachtungszeitraums von etwa einer Woche, nicht beobachtet.

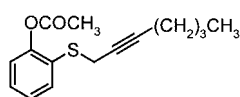
Bei den in klinischer Prüfung befindlichen Verbindungen handelt es sich um selektive und im Prinzip reversibel bindende Inhibitoren der COX-2. Die Reversibilität hat allerdings ihre Grenzen in der Kinetik der Dissoziation des COX-2-Enzym-Inhibitor-Komplexes.<sup>[3]</sup> Nach der anfänglichen Bindung des Inhibitors scheint es zu Konformationsänderungen im Enzym zu kommen, die das Abdissoziieren des Inhibitors sehr stark verlangsamen und damit irreversibel erscheinen lassen.

Die ersten irreversibel bindenden selektiven COX-2-Inhibitoren wurden vor kurzem von Kalgutkar et al.<sup>[4]</sup> präsentiert. Sie beschreiben eine Serie von Verbindungen, die eine Selektivität für die COX-2 aufweisen und das Enzym gleichzeitig kovalent modifizieren, wie es auch Acetylsalicylsäure tut. Chemisch gehören diese Verbindungen zu einer Gruppe von *ortho*-substituierten Acetoxyphenolen. Das Ergebnis der Arbeit kann sich sehen lassen, denn die beste Verbindung bindet immerhin etwa um den Faktor 20 besser an die COX-2

Tabelle 1. COX-2-Inhibitoren in der klinischen Entwicklung.<sup>[a]</sup>

COX-2-Inhibitor	Pharmaunternehmen	Status	Indikationen
Meloxicam	Boehringer Ingelheim	Markt	rheumatische Arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis ankylosans
Nimesulid	Helsinn	Markt	Fieber, rheumatische Arthritis, Schmerzen
Celecoxib (Celebra)	Monsanto	Phase III	rheumatische Arthritis, Osteoarthritis
MK966 (Vioxx)	Merck & Co.	Phase III	rheumatische Arthritis, Osteoarthritis
JTE522	Japan Tobacco	Phase II	rheumatische Arthritis, Osteoarthritis
T-614	Toyama	Phase II	rheumatische Arthritis
SC-57666	Monsanto	Phase I	rheumatische Arthritis
S-2474	Shionogi	Phase I	Arthritis
GR253035	Glaxo Wellcome	Phase I	Alzheimer, chronisch entzündliche Osteoporose, rheumatische Arthritis

[a] Quelle: *Pharmaprojects*, PJB Publications, Richmond, Surrey (Großbritannien).



Schema 3. *o*-(Acetoxyphenyl)-hept-2-ynylsulfid (APHS):<sup>[4]</sup> der erste kovalent bindende COX-2-Inhibitor.

Schema 3), der wirksamsten Verbindung aus der Serie. Mit einem  $IC_{50}$ -Wert von  $0.8 \mu\text{M}$  gegenüber der COX-2 und von  $17 \mu\text{M}$  gegenüber der COX-1 kann man bei APHS sicherlich noch nicht von einem hochspezifischen und hochselektiven Inhibitor sprechen, aber der Anfang ist gemacht, wie auch erste Ergebnisse aus In-vitro- und In-vivo-Testmodellen zeigen. Mit APHS konnte man in einem Rattenentzündungsmodell z. B. mit  $5 \text{ mg kg}^{-1}$  die Synthese von Prostaglandin E2 um 95 % verringern, wohingegen die COX-1-vermittelte Synthese von Thromboxan B2 nicht beeinflusst wurde.

#### Neue Indikationsgebiete für COX-2-Inhibitoren

Neuere Studien aus den letzten beiden Jahren deuten darauf hin, daß neben dem Einsatz bei Arthritis und Schmerz COX-2-Inhibitoren möglicherweise auch bei Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer sinnvoll eingesetzt werden können. In Studien an Ratten<sup>[5]</sup> konnte z. B. gezeigt werden, daß Celecoxib (Monsanto) die durch Azoxymethan induzierte Entstehung von Dickdarmkrebs nach einem Beobachtungszeitraum von fast einem Jahr (50 Wochen) zu über 90 % verringert hatte. Aus vorangegangenen In-vitro-Experimenten war bereits hervorgegangen, daß die COX-2-Expression in den Zellen des Dickdarmkrebses hochreguliert ist.

Bei dem derzeit diskutierten molekularen Mechanismus nimmt man an, daß es durch die COX-2-Hemmung bei den Krebszellen zu einer Verschiebung des Verhältnisses von Zellproliferation und Apoptose, also dem geregelten Zelltod, kommt. Die Apoptose soll durch *N*-Acylsphingosin ausgelöst werden, das vermehrt aus Sphingosin und der als Folge der COX-2-Hemmung angefluteten Arachidonsäure gebildet wird.

Folgerichtig wird derzeit damit begonnen, zu untersuchen, ob z. B. Celecoxib auch beim Menschen die Entstehung von Dickdarmkrebs oder die Weiterentwicklung präneoplastischer Läsionen zum Krebs unterdrücken kann. Vermutlich ist dies ein Mechanismus-bedingter Gruppeneffekt und gilt damit auch für die anderen in der Entwicklung befindlichen COX-2-Inhibitoren. Darüber hinaus gibt es aus epidemiologischen Untersuchungen Grund zu der Annahme, daß auch Acetylsalicylsäure in dieser Indikation wirksam sein könnte.<sup>[6]</sup>

Ferner wird auch die Bedeutung der COX-2 bei der Progression von Alzheimer diskutiert. Es wird vermutet,<sup>[7]</sup> daß es infolge eines Stresses in neuronalen Zellen zu einer Expression der COX-2 kommt, die anschließend im Konzert mit anderen hochregulierten Genen (*c-jun*, *c-fos* und *fos-B*) den Apoptoseprozess einleiten kann. Möglicherweise wird aber auch die Wirkung entzündlicher Komponenten (Blutplättchen-aktivierender Faktor, Interleukin-1 $\beta$ ), die bei der Entstehung von Alzheimer eine Rolle spielen könnten, unterdrückt.

als an die COX-1 und liegt damit hinsichtlich der Selektivität im Bereich der COX-2-Inhibitoren der ersten Generation. Der Ersatz der Acetylseitenkette durch Hept-2-ynylsulfid führte zu *o*-(Acetoxyphenyl)hept-2-ynylsulfid (APHS,

An dieser Stelle wird deutlich, daß die aktuellen Erklärungsversuche das gesamte Wirkungsprofil der COX-2-Inhibition derzeit wohl noch nicht beschreiben können. Auf der einen Seite (Krebs) wird die Apoptose durch COX-2-Hemmung eingeleitet, während es auf der anderen Seite (neuronale Zellen) zu einer Verhinderung der Apoptose kommt. Zu welchen Erkenntnissen die molekulare Pharmakologie am Ende auch kommen wird, zunächst ist es wichtig, daß es diese neuen therapeutischen Ansätze und damit auch Hoffnung für viele Patienten gibt. Welcher therapeutische Stellenwert schließlich erwartet werden kann, muß jetzt in klinischen Studien gezeigt werden.

#### Resümee

Im Mittelpunkt der bisherigen Abhandlung stand – zumindest unterschwellig – weniger die eigentliche Wirkung der COX-2-Inhibitoren, als vielmehr die Hoffnung ein wesentlich verbessertes Nebenwirkungsprofil erreichen zu können. Die bisherigen klinischen Ergebnisse scheinen dies auch zu belegen, zumindest was die Schonung der Magen-Darm-Mukosa angeht. Eine Ausnahme sind vermutlich die bereits vor der Behandlung bestehenden Ulcera, die unter COX-2-Inhibitor-Therapie deutlich schlechter abheilen.

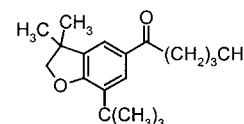
Ob sich nach Langzeittherapie andere Nebenwirkungen einstellen werden, wird man abwarten müssen. Da die COX-2 in Niere und Uterus konstitutiv exprimiert ist, sind nierentoxische Effekte, ZNS-Nebenwirkungen und Fertilitätsstörungen nicht auszuschließen.

Welche zusätzlichen therapeutischen Vorteile aus den kovalent bindenden Inhibitoren von Kalgutkar et al. möglicherweise noch erarbeitet werden können, ist gegenwärtig schwer abzuschätzen und alles andere als offensichtlich. Vor allem auch deshalb, weil die derzeitigen Inhibitoren dieses quasi-irreversible Bindungsverhalten aufweisen.

#### Alternative Ansätze

Neben den COX-2-Inhibitoren gibt es noch zwei weitere Ansätze, die derzeit verfolgt werden, um die Nebenwirkungen in den Griff zu bekommen. Bei Procter & Gamble<sup>[8]</sup> verfolgt man die Strategie eines kombinierten Cyclooxygenase/5-Lipoxygenase-Inhibitors. Die Begründung hierfür ist, daß die eigentliche Magenschleimhaut-schädigende Komponente, Leukotrien B4, von der 5-Lipoxygenase aus Arachidonsäure gebildet wird. Die gefundenen Leitstrukturen gehören zu den 5-substituierten Dihydromethylbenzofuranen (Schema 4), einer neuen Klasse von antiinflammatorisch, analgetisch wirksamen Substanzen. Die Inhibierungskonstanten für die Cyclooxygenasen liegen bereits im submikromolaren Bereich, bei der 5-Lipoxygenase liegt der Wert dagegen noch im Bereich von  $3\text{--}15 \mu\text{M}$ . Um die pharmakologische Tragfähigkeit dieses Konzeptes zu belegen, sind hier wohl noch Verbesserungen um ein bis zwei Zehnerpotenzen notwendig.

Die zweite Strategie sieht vor, eine NO-Acetylsalicylsäure herzustellen, also den Acetylsalicylsäu-



Schema 4. 7-*tert*-Butyl-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-5-pentanoylbenzofuran:<sup>[2]</sup> ein dualer COX-2- und 5-Lipoxygenase-Inhibitor.

re-Grundkörper mit einer NO-Donorgruppe auszustatten. Über die Freisetzung von NO im Magen-Darm-Trakt würde es zu einer lokalen Relaxation der Gefäße kommen, die Adhäsion der Leukozyten würde herabgesetzt, wodurch es zu einem verbesserten Schutz der Mukosa und damit letztendlich zu einer Verringerung der hämorrhagischen Effekte kommt.<sup>[9]</sup> Positive In-vitro- und In-vivo-Befunde liegen vor. Die weiteren präklinischen und klinischen Untersuchungen werden darüber Aufschluß geben, wie groß der therapeutische Fortschritt im Vergleich zur Acetylsalicylsäure sein wird.

## Ausblick

Ist ein COX-2-Inhibitor das bessere Aspirin? Die Frage suggeriert, daß hier eine Vergleichbarkeit gegeben ist. Tatsächlich gilt dies jedoch nur sehr eingeschränkt. Die COX-2-Inhibitoren werden als neues therapeutisches Prinzip in Zukunft voraussichtlich bei der Behandlung von schweren Schmerzen, wie sie bei rheumatischen Erkrankungen und Osteoarthritis auftreten, einen erheblichen Marktanteil haben. Acetylsalicylsäure wird auch heute schon schwerpunktmäßig eher im präventiven Bereich, wie etwa der Herzinfarktprophylaxe, eingesetzt oder bei leichten Schmerzen, wie dem Kopfschmerz. Hier wird mit relativ niedrigen Dosierungen gearbeitet, bei denen die gastrointestinalen Nebenwirkungen eigentlich keine Rolle spielen. Das heißt, das Wirkungsspektrum von Acetylsalicylsäure geht über das der COX-2-Inhibitoren weit hinaus. Möglicherweise werden noch weitere Indikationen wie etwa die Prophylaxe und/oder Behandlung von Dickdarmkrebs oder Alzheimer hinzukommen. Auch in diesem Bereich hat die Acetylsalicylsäure eine gute Chance, den Wettbewerb mit den COX-2-Inhibitoren aufzunehmen. Wenn darüber hinaus noch die NO-Acetylsalicylsäure ihren Weg durch die klinischen Prüfungen macht, dann wird man sicherlich von einer besseren Acetylsalicyl-

säure, einer „Super-Acetylsalicylsäure“ sprechen können. Die eigentliche Stärke der heutigen Acetylsalicylsäure liegt in ihrer pharmakologisch wenig ausgeprägten Spezialisierung. Es ist das Portfolio der verschiedensten Eigenschaften, deren vollständige Aufzählung den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, die die Acetylsalicylsäure zu solch einem einzigartigen Wirkstoff werden läßt. Demgegenüber sind die COX-2-Inhibitoren Experten für einen Ausschnitt aus diesem Wirkungsspektrum.

Es sei an dieser Stelle ein Vergleich mit dem Sport erlaubt: Der Acetylsalicylsäure fiele die Rolle eines Zehnkämpfers zu, während die COX-2-Inhibitoren nur in zwei oder drei Disziplinen ihre Stärken unter Beweis zu stellen haben.

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 631–633

**Stichwörter:** Acetylsalicylsäure • Arthritis • Cyclooxygenasen • Rheuma

- [1] a) J. R. Vane, *Nature* **1971**, 231, 232–235; b) J. R. Vane, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 782–794; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 741–752.
- [2] J. S. Carter, *Exp. Opin. Ther. Patents* **1997**, 8, 21–29.
- [3] M. Quillet, *Biochem. J.* **1995**, 305, 247–251.
- [4] A. S. Kalgutkar, B. C. Crews, S. W. Rowlinson, C. G. Garner, K. Seibert, L. J. Marnett, *Science* **1998**, 280, 1268–1270.
- [5] T. Kawamori, C. V. Rao, K. Seibert, B. S. Reddy, *Cancer Res.* **1998**, 58, 409–412.
- [6] M. J. Thun, *Drug Discovery Today* **1996**, 1, 495–496.
- [7] H. M. Tucker, R. E. Rydel, S. Wright, S. Estus, *J. Neurochemistry* **1998**, 71, 506–516.
- [8] J. M. Janusz, P. A. Young, J. M. Ridgeway, M. W. Scherz, K. Enzweiler, L. I. Wu, L. Gan, R. Darolia, R. S. Matthews, D. Hennes, D. E. Kellstein, S. A. Green, J. L. Tulich, T. Rosario-Jansen, I. J. Magrisso, K. R. Wehmeyer, D. L. Kuhlbeck, T. H. Eichold, R. L. M. Dobson, S. P. Sirko, R. W. Farmer, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1112–1123.
- [9] J. L. Wallace, W. McKnight, T. L. Wilson, P. DelSoldato, G. Cirino, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **1997**, 36, G1246–G1251.

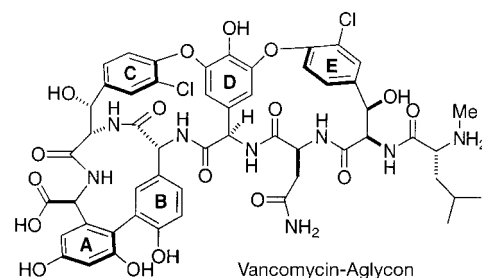
## Totalsynthese von Vancomycin\*\*

Alex J. Zhang und Kevin Burgess\*

In dieser Zeitschrift erschienen kürzlich fünf aufeinanderfolgende Beiträge über zwei Synthesen des Vancomycin-Aglycons. Eine davon entwickelten Evans und Mitarbeiter an der Harvard University,<sup>[1, 2]</sup> während die andere aus Nicolaous Arbeitsgruppe vom Scripps Research Institute (La Jolla, Californien) stammt.<sup>[3–5]</sup> Die Synthesen repräsentieren eine Verschmelzung von Synthesemethoden, für deren Umsetzung einige der erfahrensten präparativ arbeitenden Hochschul-Chemiker Jahre benötigten. Beide Vorgehensweisen werden hier vergleichend gegenübergestellt.

[\*] Prof. K. Burgess, A. J. Zhang  
Department of Chemistry, Texas A&M University  
Box 30012, College Station, TX 77842-3012 (USA)  
Fax: (+1) 409-845-8839  
E-mail: burgess@mail.chem.tamu.edu

[\*\*] K.B. dankt dem Texas Advanced Research Program und der Robert A. Welch Foundation für ihre Unterstützung.



Voraussetzung für den Beginn dieser Arbeiten waren zunächst stereoselektive Synthesen einiger nichtnatürlicher Aminosäuren. Evans' Arbeitsgruppe nutzte asymmetrische Reaktionen chiraler Enolate, um die Ausgangsverbindungen herzustellen [Gl. (1); Bn = Benzyl]. In diesem speziellen Beispiel maskiert eine Isothiocyanatgruppe die Hydroxygruppe eines Aldoladduktes, so daß ein Thiooxazolindion entsteht,