

Zur Rolle der chemischen Synthese in der Entwicklung antibakterieller Wirkstoffe

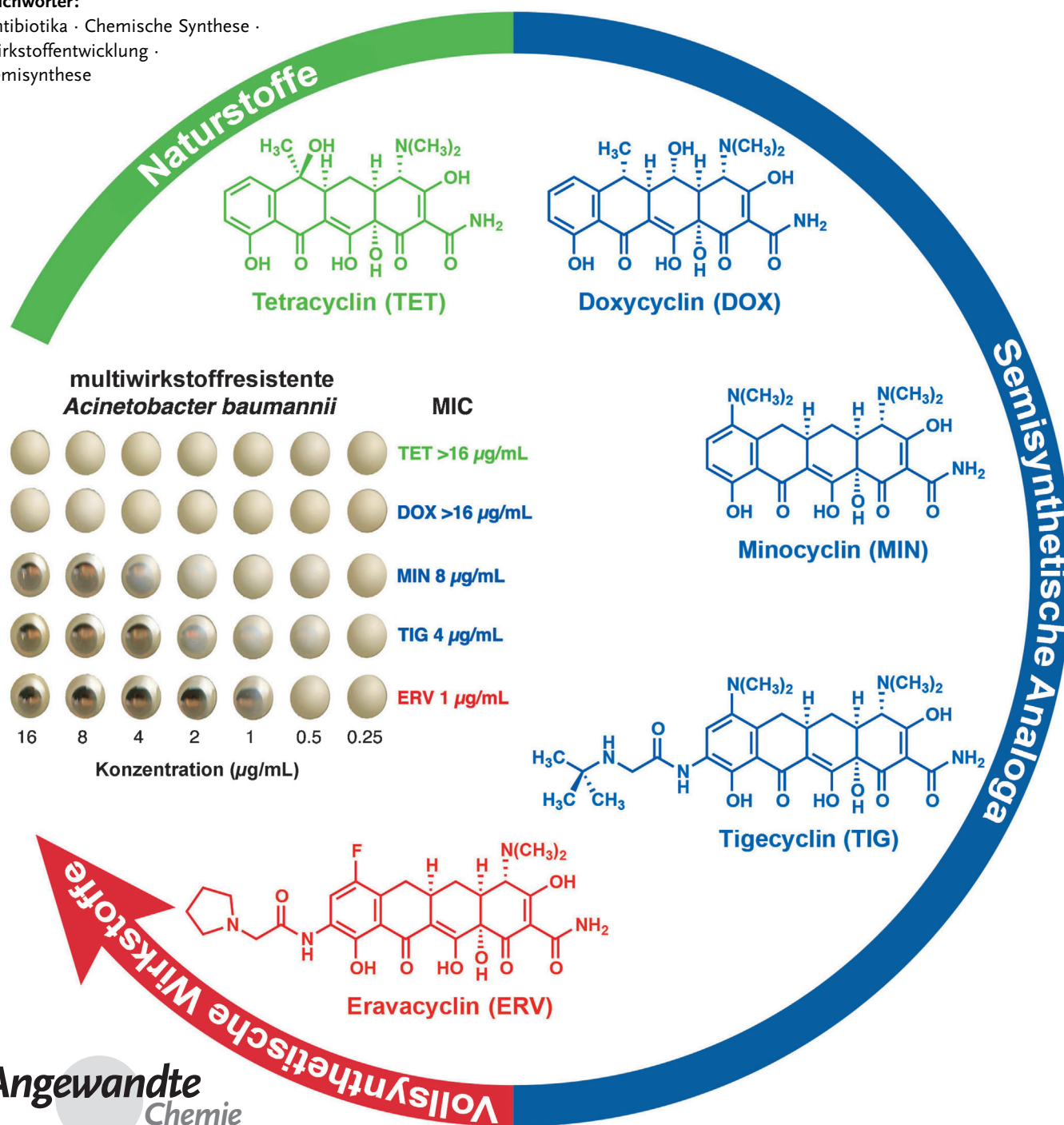
Peter M. Wright, Ian B. Seiple und Andrew G. Myers*

Stichwörter:

Antibiotika · Chemische Synthese ·

Wirkstoffentwicklung ·

Semisynthese



Die Entdeckung und Einführung der Antibiotika im frühen zwanzigsten Jahrhundert hatte gewaltige Auswirkungen auf das Gesundheitswesen. Die chemische Synthese ermöglichte die Entwicklung der ersten antibakteriellen Substanzen, Organoarsenverbindungen und Sulfa-Medikamente, die jedoch bald von wirksameren und weitaus komplexeren natürlichen Antibiotika verdrängt wurden: unter anderem Penicillin, Streptomycin, Tetracyclin und Erythromycin. Diese ersten Abwehrstoffe sind inzwischen – als unvermeidbare Folge der raschen Resistenzentwicklung bei pathogenen Bakterien – deutlich weniger wirksam, was durch die weit verbreitete falsche Anwendung von Antibiotika noch verstärkt wurde. Jahrzehntelang ergänzten Medizinchemiker das Repertoire der Antibiotika durch semisynthetische und in geringerem Maße vollsynthetische Routen, aber ökonomische Faktoren haben einen Rückgang dieser Bemühungen ausgelöst, was die Gesellschaft an den Rand einer Katastrophe führt. Wir sind überzeugt, dass die strategische Anwendung moderner chemischer Synthesemethoden zur Entwicklung antibakterieller Wirkstoffe von entscheidender Bedeutung ist, wenn eine globale Krise abgewendet werden soll.

1. Einleitung

Das Auftreten pathogener Bakterien, die gegen viele oder alle gängigen Antibiotika resistent sind, ist ein großes Problem im Gesundheitswesen und besonders wichtig im klinischen Umfeld. Das Weltwirtschaftsforum identifizierte im Weltrisikobericht 2013 die Antibiotikaresistenz als eine der größten Bedrohungen der menschlichen Gesundheit.^[1] Das Center for Disease Control and Prevention veröffentlichte 2013 einen Überblick zu Gefahren der Antibiotikaresistenz in den Vereinigten Staaten und umriss die „potentiell katastrophalen Folgen der Untätigkeit“.^[2] Durch natürliche Selektion, kombiniert mit globalem Fehlgebrauch vorhandener Antibiotika, und der verzögerten Entwicklung neuer Antibiotika gelangt die Gesellschaft an oder nahe an einen kritischen Punkt. Das Innovationsdefizit beruht größtenteils darauf, dass viele große pharmazeutische Firmen die antibakterielle Forschung und Entwicklung eingestellt haben, was den starken Rückgang an neuen antibakteriellen Substanzen in den letzten 30 Jahren verursacht hat oder zumindest dazu beigetragen hat (Abbildung 1).^[3] Indes steigen weltweit die Resistenzraten,^[4] neue Resistenzmechanismen entstehen^[5] und Infektionen durch multiresistente Gram-negative Bakterien erweisen sich als besonders schwer behandelbar. Das Problem wird durch die Vereinfachung internationaler Reisen und die zunehmende globale Bevölkerungsdichte verschärft. Unser derzeitiges Spektrum an Antibiotika verliert stetig an Wirksamkeit, und es gibt wenig Anzeichen für eine adäquate Ergänzung in naher Zukunft.^[3,6] Die Entwicklung bakterieller Resistenzen ist eine unvermeidbare Konsequenz der Evolution, und ohne kontinuierlichen Nachschub an neuen antibakteriellen Substanzen läuft die Menschheit Gefahr, in eine präantibiotische Ära zurückzufallen.

Aus dem Inhalt

| | |
|--|------|
| 1. Einleitung | 8985 |
| 2. Die Chemische Synthese leitet das Goldene Zeitalter der Antibiotika-Forschung ein | 8987 |
| 3. Semisynthese: Ein leistungsfähiger Nachkriegsmotor zur Entdeckung antibakterieller Substanzen | 8990 |
| 4. Vollsynthetische Antibiotika, 1940 bis heute | 8996 |
| 5. Die chemische Synthese als Innovationsmotor | 9002 |

Unter diesem Blickwinkel untersuchen wir die 100-jährige Geschichte der Antibiotikaentdeckung und -entwicklung, beginnend mit der Synthese

der ersten arsenhaltigen Substanz bis hin zu den wenigen antibiotischen Mitteln, die sich gegenwärtig im Spätstadium der klinischen Prüfung befinden,^[6] mit Fokus auf der essenziellen und wachsenden Bedeutung der chemischen Synthese. Wir wollen ausgewählte Schlüsselbeiträge, die zum modernen antibakteriellen Arzneibuch beigetragen haben, würdigen und darauf hinweisen, dass der offenkundigste Weg zur Entdeckung zukünftiger lebensrettender Medikamente über die chemische Synthese führen wird.

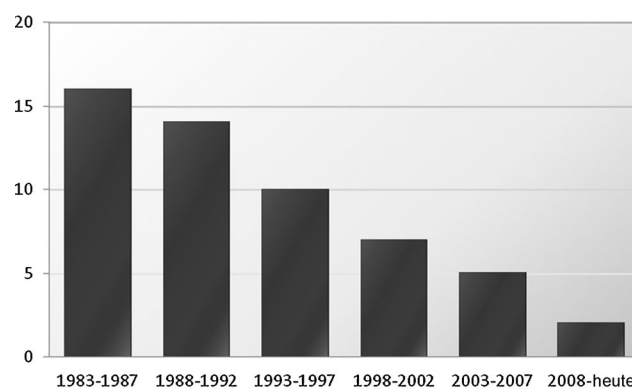


Abbildung 1. Anzahl der von 1983 bis heute von der FDA neu zugelassenen Antibiotika, jeweils für Fünfjahreszeiträume angegeben.^[3]

[*] Dr. P. M. Wright, Dr. I. B. Seiple, Prof. Dr. A. G. Myers
Department of Chemistry and Chemical Biology, Harvard University
Cambridge, MA 02138 (USA)
E-Mail: myers@chemistry.harvard.edu

Insbesondere weisen wir darauf hin, dass die Erarbeitung praktischer, diversifizierbarer, vollsynthetischer Reaktionswege zu bisher nicht zugänglichen Gerüsten von antibiotischen Naturstoffen die größte Chance zur raschen Entdeckung und Entwicklung neuer Antibiotika in naher Zukunft (5–20 Jahre) bietet. Viele der natürlichen Produktklassen, die während des goldenen Zeitalters der Antibiotikaentdeckung (ca. 1940–1960) aufkamen und dieses definierten, sind somit ungenutzte Ressourcen. Wir vertreten die Auffassung, dass die Entwicklung brauchbarer, vollsynthetischer Routen zu solchen antibakteriellen Molekülen eine bewährte Strategie ist und dass deren Beschränkungen (Molekülgröße und -komplexität, Skalierbarkeit) angesichts der Fortschritte der modernen chemischen Synthese strategisch und methodisch neu bewertet werden müssen. Unserer Meinung nach muss die ambitionierte, translatorische chemische Synthese, wie seit Beginn dieses Arbeitsgebietes, im Zentrum der fortschreitenden Antibiotikaforschung stehen.

1.1. Umfang und Fokus dieses Aufsatzes

Die ausgedehnte Literatur zu Antibiotika umfasst mehrere ausgezeichnete Übersichtsartikel,^[7] viele davon wurden in dieser Zeitschrift veröffentlicht.^[8] Für klare und umfangreiche Berichte zu allen Aspekten dieses Arbeitsgebietes – einschließlich Resistenz, Wirkmechanismen, mikrobielles Screening für antibiotische Naturstoffe, Biosynthese von Antibiotika und Wirkstoffentwicklung – verweisen wir auf zwei hervorragende Texte, der eine veröffentlicht von Christopher Walsh,^[9] der andere von Thomas Dougherty und Michael Pucci.^[10] Für den Erfolg eines jeden Wirkstoffentwick-

lungsprogramms ist ein tieferes Verständnis der molekularen Grundlagen der antibiotischen Aktivität und Resistenz unabdingbar, diese Faktoren sind aber kein Schwerpunkt dieses Aufsatzes. Mit Ausnahme eines Überblicks über Rifampicin wird auch das komplexe, besonders herausfordernde und wichtige Problem der Entwicklung von Tuberkulose-Medikamenten hier nicht behandelt. Während andere bereits die Bedeutung der chemischen Synthese zur Entdeckung antibiotischer Wirkstoffe verdeutlichten,^[7f,8c,d] liegt unser Schwerpunkt auf der Entwicklung von Plattform-Technologien, um über konvergente, Komponenten-basierte, vollsynthetische Synthesewege Naturstoff-Gerüste (breit definiert) zugänglich zu machen. Wir möchten die Rolle der chemischen Synthese bei der Entdeckung und Entwicklung neuer antibakterieller Substanzen darlegen, um das Potenzial zu zeigen, mit dem die chemische Synthese zur Verminderung des aktuellen Innovationsdefizits beitragen kann. Im letzten Abschnitt dieses Aufsatzes ermitteln wir spezielle Möglichkeiten für chemische Innovation, um die zukünftige Entwicklung von Antibiotika anzuregen. Obwohl unsere Expertise und Schwerpunkt chemiebezogen sind, möchten wir anmerken, dass das Gebiet der Antibiotikaforschung ohne die entscheidenden Beiträge von Forschern vieler anderer Disziplinen nicht existieren oder Fortschritte machen könnte: Naturstoffchemiker, Mikrobiologen, Kristallographen, Kliniker, Genetiker, Toxikologen, Formulierungsexperten und viele mehr.

1.2. Nomenklatur

Alle Antibiotika, die seit Beginn des Antibiotikum-Zeitalters in den frühen 1900er Jahren für die Humantherapie eingesetzt wurden, kann man je nach endgültiger großtechnischer Fertigungsweise in die drei folgenden Kategorien einteilen:

Naturstoffe sind direkt aus großtechnischer Fermentation von Bakterien oder Pilzen gewonnene Verbindungen.

Semisynthetische Antibiotika werden durch chemische Synthese ausgehend von einem Naturstoff hergestellt.

Vollsynthetische Antibiotika sind vollständig synthetisch hergestellte Verbindungen.

Innerhalb dieses Aufsatzes verwenden wir in Schemata und Abbildungen eine grüne, blaue bzw. rote Farbkodierung,



Peter M. Wright wurde in Southport, Großbritannien, geboren. Er studierte Chemie am St. John's College, University of Oxford, unter der Leitung von Prof. George W. J. Fleet und forschte mit Prof. Timothy J. Donohoe. Anschließend wechselte er an die Harvard University in den USA zu Prof. Andrew G. Myers und arbeitete dort an der Synthese von Tetracyclin-Antibiotika. Gegenwärtig ist er Angestellter bei McKinsey & Company in New York City.



Ian B. Seiple erhielt seinen B.Sc. von der University of California in Berkeley bei Prof. Dirk Trauner und wechselte 2006 als NSF-Doktorand in die Gruppe von Prof. Phil S. Baran am Scripps Research Institute. Seine Studienarbeiten galten der Entwicklung von vollsynthetischen Routen zu Pyrrolimidazol-Alkaloiden, einschließlich Palau'amin. Zurzeit arbeitet er als NIH-Postdoc in der Gruppe von Prof. Andrew G. Myers an der Harvard University.



Andrew G. Myers erhielt seinen B.Sc. 1981 am Massachusetts Institute of Technology und setzte sein Studium bei Prof. Elias J. Corey an der Harvard University fort. Er begann seine unabhängige Karriere 1987 am California Institute of Technology und wechselte 1998 an die Harvard University, wo er aktuell Amory Houghton Professor der Chemie ist. Sein Forschungsprogramm umfasst die Synthese und Untersuchung komplexer Moleküle mit Bedeutung für Biologie und Humanmedizin. Er und seine Studenten haben auch Methoden entwickelt, die zum Aufbau komplexer Moleküle allgemein von Nutzen sind.

um die Herstellungsart der jeweiligen Antibiotika zu kennzeichnen. Obwohl neue Kategorien entstehen können, z.B. mittels Metabolic Engineering hergestellte Antibiotika, konzentrieren wir uns hier auf Prozesse, die bereits klinische Ergebnisse lieferten.

2. Die Chemische Synthese leitet das Goldene Zeitalter der Antibiotika-Forschung ein

2.1. Entdeckung und Entwicklung der ersten Antibiotika

Die erste wirksame Behandlung einer bakteriellen Infektion ergab sich durch Konvergenz unterschiedlicher Entwicklungen, dazu gehören eine frühe chemische Synthese von Anilin, Paul Ehrlichs Zauberkugel-Hypothese und die ersten Behandlungsmethoden für die Afrikanische Schlafkrankheit. 1854 gelang dem französischen Chemiker Antoine Béchamp die erste wirtschaftliche Synthese von Anilin durch Reduktion von Nitrobenzol mit Eisen in Anwesenheit von Salzsäure, eine Entdeckung, die das Wachstum der synthetischen Farbenindustrie förderte.^[11] Anschließend Bestrebungen zur Herstellung von Anilinderivaten führten Béchamp 1859 durch die Reaktion von Anilin mit Arsensäure zu einer als Atoxyl bekannten Verbindung. Die von Béchamp angenommene chemische Struktur von Atoxyl wurde später revidiert (siehe Schema 1).

Im späten 19. Jahrhundert begann Paul Ehrlich seine erstaunliche Suche nach der „Zauberkugel“, einem Molekül, das krankheitserregende Organismen bekämpfen könne.^[12] Ehrlich war besonders an vollsynthetischen Farbstoffen, deren selektiven Affinitäten zu lebenden Geweben und dem therapeutischen Potential interessiert. Er vermutete, dass die Affinität spezifischer Zelltypen für Farbstoffmoleküle genutzt werden könnte, um Mikroorganismen im Körper selektiv zu zerstören ohne menschliche Zellen zu schädigen. Ein früher Durchbruch geschah 1891, als Ehrlich und Paul Guttman berichteten, dass zwei an Malaria erkrankte Pati-

enten mit dem vollsynthetischen Thiazin-Farbstoff Methylenblau erfolgreich behandelt worden waren,^[13] möglicherweise das erste Beispiel für die Verwendung eines vollsynthetischen Medikaments in der Humanmedizin. Ehrlich war auch an der Entwicklung synthetischer Farbstoff-Therapeutika für die Afrikanische Schlafkrankheit, die um die Wende des 19. Jahrhunderts in Äquatorialafrika epidemisch wütete und zwischen 300 000 und 500 000 Leben forderte, beteiligt.^[14] Sein Interesse wurde durch eine Veröffentlichung von H. W. Thomas von 1905 geweckt, worin die Aktivität von Béchamps Atoxyl gegen Trypanosomen, einschließlich den Erregern der Schlafkrankheit, beschrieben wurde.^[15]

Unter Ehrlichs Leitung erkannte Alfred Berthelm 1907, dass die chemische Struktur von Atoxyl falsch zugeordnet war: Atoxyl war *p*-Aminophenylarsensäure (mit funktioneller Amin- und Arsensäuregruppe, siehe Abbildung 2), nicht ein Arsensäureanilid (ein weniger derivatisiertes Strukturisomer mit einer Stickstoff-Arsen-Bindung), wie von Béchamp vorgeschlagen.^[16] Dies war eine bedeutsame Entdeckung, wie Berthelm später beschrieb: „Wohl zum ersten Mal existierte eine biologisch wirksame Substanz, deren Struktur nicht nur genau bekannt war, sondern die auch einfach aufgebaut und außergewöhnlich reaktiv war, was eine Vielzahl an Modifikationen zuließ.“ Ehrlich zufolge ermöglichte Atoxyl, dass die „Chemotherapie von rein empirischen Versuchen und Fehlerprüfungen abrückte und die chemische Synthese eingeführt wurde.“^[17]

Berthelm, Ehrlich und Mitarbeiter fuhren fort, hunderte strukturverwandte Organoarsen-Verbindungen auf der Basis von Atoxyl zu synthetisieren und auf Aktivität gegen Trypanosomen zu testen. Nach einem Vorschlag von Erich Hoffmann wurden diese Organoarsen-Verbindungen auch gegen die 1905 von Hoffmann und Schaudinn entdeckten Mikroorganismen und Erreger der Syphilis getestet.^[18] Diese Arbeit gipfelte in der Entdeckung von Salvarsan (Abbildung 2),^[19] dem ersten wirksamen Medikament gegen Syphilis und dem ersten antibakteriellen Stoff. Salvarsan war auch als „Verbindung 606“ bekannt, was seinen Platz in der Reihenfolge

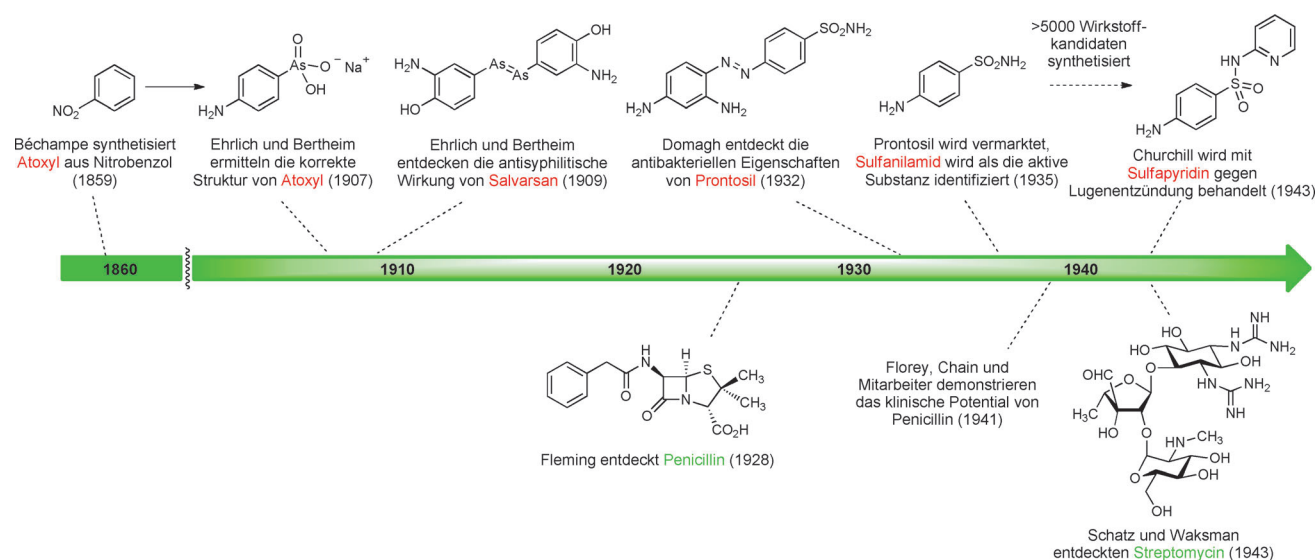


Abbildung 2. Frühe Geschichte der Entdeckung und Entwicklung von Antibiotika.

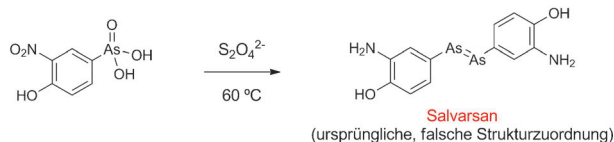
der etwa 2000 von Ehrlich untersuchten und bewerteten vollsynthetischen Moleküle kennzeichnet, und wurde rasch das weltweit meistverschriebene Medikament. 1920 wurden alleine in den USA jährlich 2 Millionen Dosen Salvarsan und Neosalvarsan („Verbindung 914“, ein besser wasserlösliches Derivat von Salvarsan) produziert.^[20] Da Salvarsan sehr schwierig zu applizieren war und schreckliche Nebenwirkungen (unter anderem Taubheit) hatte, blieb die Chemotherapie ein hoch kontroverses Konzept.^[21]

In den frühen 1900er Jahren veranlasste Heinrich Hörlein, Direktor der pharmazeutischen Forschung des deutschen Chemiekonzerns I.G. Farben, eine groß angelegte Suche nach Chemotherapeutika für bakterielle Infektionen.^[22] Hörlein und chemische Mitarbeiter hatten zuvor entdeckt, dass die Addition von Sulfonamid-Substituenten an synthetische Farbstoffe oft deren Bindung an Woll- oder Seidenfasern verstärkte. Sie folgerten, dass die Suche nach einem Chemotherapeutikum auf dieser Einsicht aus der Farbstoffindustrie insofern aufbauen könnte, dass eine strukturelle Modifikation, die die Affinität eines Moleküls zu Fasern verbesserte, auch die Affinität zum Protoplasma von Bakterien steigern könnte.^[23]

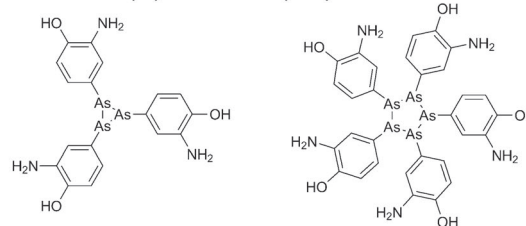
Um 1927 begannen die Chemiker Fritz Mietzsch und Joseph Klarer (I.G. Farben) Azofarbstoffe für biologische Versuche zu synthetisieren. Mehrere Faktoren führten sie zur Untersuchung von Azofarbstoffen: Bei früheren Bemühungen auf der Suche nach Therapeutika für die Schlafkrankheit wurden zahlreiche Azoverbindungen mit vielversprechender Aktivität gegen Trypanosomen entdeckt;^[14] 1913 wies man dem Azofarbstoff Chrysoidin in vitro bakterizide Effekte nach;^[23] die I.G. Farben dominierten den globalen Markt für synthetische Farbstoffe, sodass die zur Synthese von Azofarbstoffen notwendige Fachkompetenz und Einrichtungen im Betrieb vorhanden waren, und Azoverbindungen großer struktureller Variabilität waren chemisch zugänglich (ein Hauptgrund für die Attraktivität dieser Verbindungsklasse).^[22] 1932 hatten Mietzsch und Klarer mehr als 300 Azoverbindungen synthetisiert – einschließlich einer Reihe mit Sulfonamid-Substituenten – und stellten diese Gerhard Domagk und anderen zur Verfügung, die eine Abfolge von In-vitro- und In-vivo-Assays zur Bestimmung der Wirksamkeit gegen Streptokokken-Infektionen (unter anderem) entwickelt hatten.^[22]

Domagk entdeckte, dass der rote Farbstoff Prontosil unglaubliche heilende Effekte bei Mäusen hatte, denen zuvor letale Dosen Streptokokken injiziert wurden. In den folgenden Jahren rettete Prontosil das Leben eines 10 Monate alten Babys, das an einer Staphylokokkensepsis litt, und bekannterweise das von Domagks eigener sechsjähriger Tochter. Gleichzeitig mit der kommerziellen Einführung von Prontosil 1935 enthüllten Forscher des Pasteur Instituts in Paris, dass der aktive Bestandteil des ersten „Sulfa-Medikaments“ eine einfachere, als Sulfanilamid (Abbildung 2, Schema 1) bekannte Substanz war, die trotz relativ primitiver damaliger Methoden sehr einfach im Labor herzustellen war. Diese Arbeit bewies, dass weder die funktionelle Azogruppe noch der Farbstoffcharakter von Prontosil für die therapeutische Wirkung verantwortlich waren. Während des darauf folgenden Jahrzehnts synthetisierten Chemiker mehr als 5000

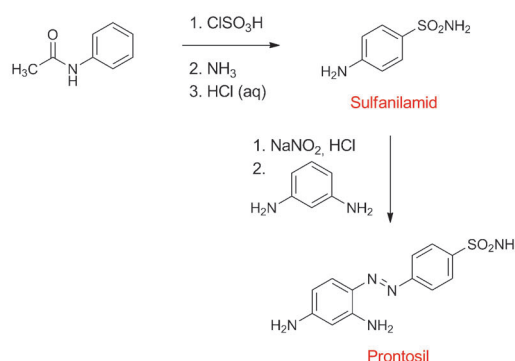
Synthese von Salvarsan (1909):



Revidierte Struktur(en) von Salvarsan (2005):



Synthese von Prontosil (1932):



Schema 1. Chemische Synthese von Salvarsan und Prontosil.

strukturelle Varianten von Sulfanilamid, wovon einige als Medikamente eingeführt wurden.^[23] Eine davon, Sulfapyridin (allgemein bekannt als „M&B“ nach dem britischen Hersteller May & Baker), wurde im Winter 1943 bei Winston Churchill zur Behandlung einer Lungenentzündung eingesetzt.^[24] Einige Sulfa-Medikamente wie Sulfamethoxazol werden auch heute noch verabreicht, doch für viele Antibakteria dieser Klasse bedeuteten problematische Nebenwirkungen und die Verbreitung von Resistenzen das Ende.^[25] Es ist bemerkenswert, dass die ersten beiden Antibiotikaklassen mit klinischer Relevanz in der Geschichte der Humanmedizin nicht auf Naturstoffen basierten, sondern vollsynthetische Substanzen waren, die umfangreicher chemischer Synthese und Gespür entsprangen.

2.2. Der Zweite Weltkrieg katalysiert die Produktion von Penicillin durch Fermentation – chemische Synthesen schlagen zunächst fehl^[23]

Eine der größten wissenschaftlichen Durchbrüche des 20. Jahrhunderts geschah, als Alexander Fleming 1928 feststellte, dass eine vom Pilz *Penicillium chrysogenum* (früher bekannt als *Penicillium notatum*) produzierte Substanz antibakterielle Aktivität zeigte.^[26] Obwohl dieser Befund vor den Ergebnissen von Domagk und Mitarbeitern vorlag, befanden sich vollsynthetische Sulfa-Pharmazeutika viele Jahre in breiter klinischer Anwendung, bevor Penicillin für die The-

rapie bakterieller Infektionen verfügbar wurde. Nach Flemings berühmter Entdeckung verging fast ein Jahrzehnt bis Howard Florey und Ernst Chain von der Rockefeller-Stiftung ein Stipendium erhielten, um Penicillin zu isolieren und seine biologischen Eigenschaften zu untersuchen. 1940 zeigte das Oxforder Teammitglied Norman Heatley, dass die Behandlung mit ungereinigtem Penicillin die Lebensdauer von Mäusen nach Injektion eines letalen Streptokokken-Stammes signifikant verlängerte.^[27] Der bahnbrechende Bericht in *The Lancet* 1940 beginnt wie folgt: „*In recent years interest in chemotherapeutic effects has been almost exclusively focused on the sulphonamides and their derivatives. There are, however, other possibilities, notably those connected with naturally occurring substances*“. Im Februar 1941 wurden einem Oxforder Polizisten, der an einer Staphylokokken-Infektion litt, mehrere Dosen einer teilweise gereinigten Penicillin-Brühe verabreicht.^[28] Der Zustand des Polizisten besserte sich nach der Behandlung mit Penicillin drastisch, doch nach fünf Tagen war der begrenzte Vorrat erschöpft und der Polizist erlag der wiederauflebenden Infektion. Florey und Chain benötigten sehr viel größere Mengen.

1941 wurde die britische Industrie vom Krieg beansprucht, weshalb die Ressourcen für ein großangelegtes experimentelles Projekt fehlten. Seine Rockefeller-Verbindungen nutzend, überquerte Florey den Atlantik und ersuchte amerikanische Pharmaunternehmen, die Massenproduktion ihres therapeutischen Präparats durch Fermentation in Betracht zu ziehen. Der Zeitpunkt war günstig. Im Juni 1941 gründete Präsident Roosevelt das Office of Scientific Research and Development (OSRD), eine Bundesbehörde zur Koordination wissenschaftlicher und medizinischer Forschung im Zusammenhang mit der nationalen Verteidigung. Die Alliierten brauchten dringend neue Behandlungsmethoden für die gewaltige Anzahl von Truppen mit Krankheiten und Wundinfektionen. Sulfa-Medikamente waren ein enormer medizinischer Durchbruch, hatten aber auch erhebliche Einschränkungen – ihr Wirkspektrum war schmal, und einige Bakterien bildeten rasch Resistenzen aus. Außerdem war die Produktion dieser Antibiotika im nationalsozialistischen Deutschland konzentriert. Das Komitee für Medizinische Forschung des OSRD startete ein gewaltiges Projekt zur Produktion von Penicillin: das Projekt war einerseits auf die Maximierung der Produktion von Penicillin durch Fermentation gerichtet, andererseits wurde nach einer vollsynthetischen Route gesucht.

Diese beispiellose Zusammenarbeit von Regierungen, Pharmaunternehmen und akademischen Wissenschaftlern befeuerte die rasche wissenschaftliche Innovation. Regulierende Hürden wurden genommen – sogar unreines Penicillin hatte heilende Wirkung –, und Bedenken bezüglich des geistigen Eigentums wurden zeitweise beiseitegeschoben.^[29] Ein grundlegender Fortschritt gelang James Currie und Jasper Cane von Pfizer mit der Implementierung der Hochtank-Fermentationstechnik für die Penicillin-Produktion, wodurch die Herstellung dieser lebensrettenden Arznei enorm gesteigert wurde.^[30] Indes scheiterten die Bemühungen von über 1000 Chemikern und 39 größeren Laboren, eine chemische Synthese von Penicillin zu realisieren, und das Projekt wurde 1945 eingestellt.^[23] Uneinigkeit über die wahre chemische

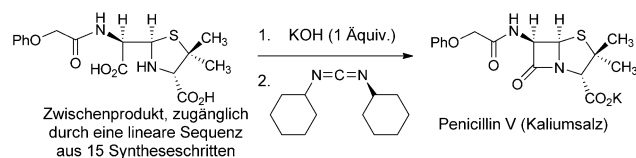
Struktur von Penicillin bedeutete, dass verschiedene Gruppen versuchten, unterschiedliche Moleküle zu synthetisieren. Ironischerweise gelang es einem Team aus Chemikern unter der Leitung von Vincent du Vigneaud, eine winzige Menge Penicillin G herzustellen, obwohl sie eine Struktur anstrebten, die sich später als falsch erwies.^[31] Alle Bemühungen, die als korrekt bestätigte Struktur von Penicillin mit einem sogenannten β -Lactam oder einer viergliedrigen cyclischen Amidfunktion zu synthetisieren, schlugen fehl aufgrund der Spannung und Empfindlichkeit des entscheidenden β -Lactamrings.^[32] Diese „teuflische Verknüpfung reaktiver Gruppen“^[33] im Kern des Penicillin-Moleküls blieb nach dem wohl größten koordinierten Projekt in der Geschichte der organischen Synthese tatsächlich unerreichbar.

2.3. Ein Hoffnungsschimmer für einen praktischen, vollsynthetischen Weg zu Penicillin

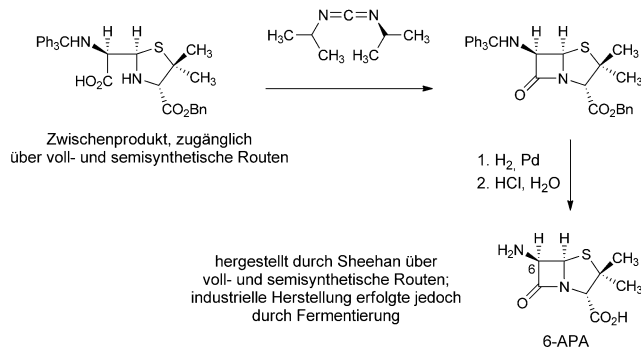
Das Versagen des Penicillinsynthese-Projekts während des Zweiten Weltkriegs ließ Ernst Chain 1946 verkünden, dass das Molekül durch vollsynthetische Mittel unzugänglich bleibe, „*unless someone invents an entirely new technique unknown to chemistry*.“^[34] Trotz des starken Rückgangs der Forschungsbemühungen (und -förderung) hin zur Entwicklung eines vollsynthetischen Weges, begann John Sheehan kurz darauf Fortschritte in Richtung seiner bahnbrechenden Laborsynthese von Penicillin V zu machen. Seine Forschung auf diesem Gebiet wurde durch die langfristige Unterstützung der Firma Bristol ermöglicht. 1950 beschrieb Sheehan die Totalsynthese eines Penicillin-Derivats mit einem neuartigen 5-Phenyl-Substituenten.^[35] Obwohl dieses nichtnatürliche, vollsynthetische Analogon inaktiv war, markierte die Arbeit einen wichtigen Schritt vorwärts. Wie von Chain vermutet, wurde die vollsynthetische Route nur durch eine neue chemische Transformation erreicht. Sheehan gelang dies durch die Entwicklung einer extrem milden Methode zur Bildung von Amid-Bindungen mittels Carbodiimid-Reagentien.^[36] Diese Transformation wurde zum Schlüsselschritt der ersten vollsynthetischen Route zu einem natürlichen Penicillin (Penicillin V), 1957 von Sheehan und Henery-Logan veröffentlicht (Schema 2).^[37]

Im März 1958 berichtete Sheehan auf einem Symposium, dass seine Arbeitsgruppe eine als 6-Aminopenicillansäure (6-APA) bekannte Verbindung sowohl vollsynthetisch als auch semisynthetisch hergestellt hatte. Dies war die erste Veröffentlichung einer Verbindung, die sich als richtungsweisend für die zukünftige Entdeckung dutzender neuer β -Lactam-Antibiotika, alle mit modifizierten C6-Seitenketten, herausstellen sollte.^[38] Im folgenden Jahr beschrieben Wissenschaftler der Beecham Research Laboratories in Großbritannien die Isolierung von 6-APA aus Penicillin-Fermentationsbrühen (Patentanmeldung 1957),^[39] und bald wurde dieses nun durch Fermentation hergestellte Zwischenprodukt zum wichtigsten Ausgangsstoff für die Produktion semisynthetischer Penicilline. Infolge der notwendigen Schritte und der geringen Gesamtausbeute war Sheehans vollsynthetische Route nicht konkurrenzfähig zur Produktion durch Fermentation-Semisynthese, aber seine wegweisenden Synthesever-

Erste vollsynthetische Route zu einem natürlichen Penicillin (1957):



Synthese von 6-Aminopenicillansäure (APA, erster Bericht 1958):



Schema 2. Vollsynthetische Zugänge zu Penicillin V und 6-Aminopenicillansäure.^[23]

suche führten zur Entdeckung von 6-APA und damit zur Herstellung von Strukturanaloga durch Semisynthese, die anders nicht zugänglich gewesen wären.

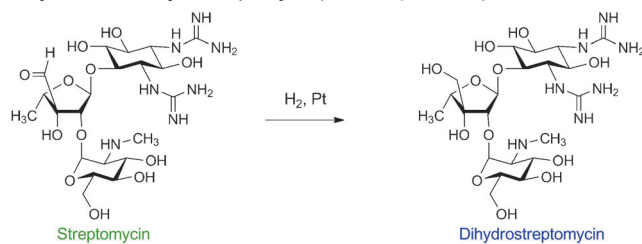
3. Semisynthese: Ein leistungsfähiger Nachkriegsmotor zur Entdeckung antibakterieller Substanzen

Bakterien und Pilze haben sich über annähernd 10⁹ Jahre stetig weiterentwickelt, um Verbindungen zu produzieren, die einen evolutionären Vorteil gewähren, indem (andere) Bakterien abgetötet werden – keineswegs jedoch aufgrund ihrer Wirksamkeit in der Behandlung von Menschen mit opportunistischen bakteriellen Infektionen. Der Evolutionsdruck auf die humane Pharmakokinetik, Sicherheit, orale Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit begann in den 1940er Jahren, als Medizinchemiker Fermentationsprodukte veränderten, um sicherere, wirksamere (und patentrechtlich geschützte) Antibiotika zu erhalten – ein Prozess, den wir „humane chemische Evolution“ nennen. Die Semisynthese – eine chemische Synthese mit Naturstoffen als Ausgangsverbindung – ist eine grundlegende Methode, mit der Menschen für mehr als 60 Jahre neue antibakterielle Therapien entdeckt und entwickelt haben.

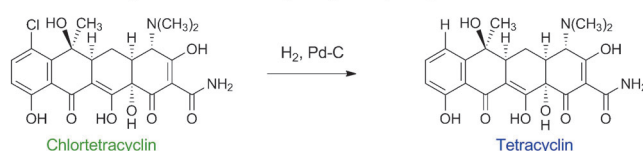
3.1. Ursprünge der antibakteriellen Semisynthese

Durch innovative chemische Veränderungen natürlich vorkommender Aminoglycoside und Tetracycline wurde die Semisynthese führend in der antibakteriellen Forschung. Das erste Aminoglycosid-Antibiotikum wurde 1943 entdeckt, als Albert Schatz, ein Doktorand von Selman Waksman, Streptomycin aus der Bodenmikrobe *Streptomyces griseus* isolierte.

Semisynthese von Dihydrostreptomycin (Merck / Squibb, 1946):



Conovers Semisynthese von Tetracyclin (Pfizer, 1952)



Schema 3. Ursprünge der antibakteriellen Semisynthese.

Wie einige Jahre zuvor bei Penicillin, begannen pharmazeutische Chemiker sofort, die Struktur und Eigenschaften von Streptomycin zu untersuchen. 1946 entdeckten Robert Peck, Charles Hoffhine und Karl Folkers bei Merck^[40] und Quentin Bartz, John Controulis, Harry Crooks und Mildred Rebstock bei Park, Davis & Co.^[41] unabhängig voneinander, dass die katalytische Hydrierung von Streptomycin eine neue Verbindung ergab, Dihydrostreptomycin, das ähnliche antibakterielle Eigenschaften, aber eine größere chemische Stabilität aufwies (Schema 3). 1950 stellten amerikanische Pharmaunternehmen fast 100 Tonnen Streptomycin und Dihydrostreptomycin her, da beide Antibiotika rasch klinische Anwendung fanden.^[42] Die klinische Verwendung dieser Wirkstoffe beim Menschen wurde später aufgrund der Ototoxizität ausgesetzt, sie werden jedoch weiterhin in der Veterinärmedizin genutzt.

Das erste Tetracyclin-Antibiotikum wurde 1948 entdeckt, als Benjamin Duggar in den Lederle Laboratories Chlortetracyclin (Aureomycin) aus der Kulturbrühe von *Streptomyces aureofaciens* isolierte.^[43] Binnen zwei Jahren fanden Pfizer-Wissenschaftler das zweite natürliche Tetracyclin, Oxytetracyclin (Terramycin).^[44] Chlortetracyclin und Oxytetracyclin erwiesen sich als wirksam gegenüber einer großen Auswahl an Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien – zusammen mit Chloramphenicol (siehe Abschnitt 4.1) waren sie die ersten „Breitband“-Antibiotika. Gram-positive und Gram-negative Bakterien werden wegen ihrer unterschiedlichen Reaktionen auf ein übliches Färbeprotokoll nach Hans Christian Gram benannt. Alle Bakterienzellen sind von einer Cytoplasmamembran begrenzt, einer Lipid-Doppelschicht, die für ungeladene, lipophile Moleküle permeabel ist. Gram-negative Bakterien (wie *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*) haben zudem eine äußere Membran, die für lipophile Moleküle signifikant weniger durchlässig ist. Zusätzlich haben Gram-negative Bakterien häufig Multidrug-Effluxpumpen, die viele Antibiotika ausstoßen. Daher ist die Entwicklung von Antibiotika mit Wirkung gegen Gram-negative Bakterien besonders anspruchsvoll und gegenwärtig eine dringende klinische Anforderung.^[3,7i,45]

Kurz nach der Entdeckung von Chlortetracyclin und Oxytetracyclin bemerkte Lloyd Conover von Pfizer, dass die Kohlenstoff-Chlor-Bindung von Chlortetracyclin durch katalytische Hydrogenolyse gespalten werden kann, unter Bildung des ersten semisynthetischen Tetracyclin-Antibiotikums – Tetracyclin selbst (Schema 3).^[46] Der Name „Tetracyclin“ stammt von den vier linear kondensierten, sechsgliedrigen Ringen, die allen Molekülen dieser Familie gemeinsam sind. Später wurde Tetracyclin als Naturstoff identifiziert,^[47] und gegen Ende der 1950er Jahre war es das meistverschriebene Breitband-Antibiotikum in den USA.

Obwohl die chemischen Neuerungen, die die Entdeckung von Dihydrostreptomycin und Tetracyclin ermöglichten, heute trivial erscheinen mögen, hatten sie seismische Auswirkungen auf die strategische Denkweise der Antibiotikaforschung und der pharmazeutischen Entwicklung generell. Diese Innovationen zeigten, dass Naturstoffe als Ausgangspunkte für den Entdeckungsprozess verwendet werden können – extrem nützliche, aber nicht unbedingt optimale molekulare Gerüste –, und fortan betrieben Wissenschaftler in der Industrie und an Hochschulen die antibiotische Forschung mit gleichem Nachdruck an zwei Fronten: Screening von Bodenproben auf neue antibakterielle Naturstoffe und chemische Modifikation natürlicher Antibiotika auf der Suche nach semisynthetischen Derivaten mit verbesserten therapeutischen Eigenschaften und patentierbaren chemischen Strukturen.^[29] Semisynthetische Innovationen erlaubten drastische Verbesserungen in der antibiotischen Therapie über alle Hauptfamilien natürlicher Antibiotika hinweg – hier werden wir die Schlüsselereignisse und chemischen Einsichten erörtern, die dazu beitrugen, die zahlreichen (und ständig evolvierenden) Limitierungen der Cephalosporin-, Tetracyclin- und Makrolid-Antibakteria zu überwinden.

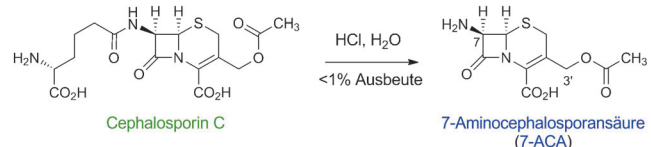
3.2. Semisyntese von β -Lactam-Antibiotika

Der erste Cephalosporin-produzierende Erregerstamm wurde 1948 von Giuseppe Brotzu, Professor an der Universität von Cagliari, entdeckt. Brotzu beobachtete die Neigung des lokalen Abwassers zur Selbstreinigung und führte dies auf Mikroorganismen zurück. Er untersuchte die Mikroorganismen an der Mündung eines Abwasserrohrs und fand heraus, dass Kulturen des Schimmelpilzes *Cephalosporium acremonium* eine oder mehrere Substanzen enthielten, die Bakterien antagonisierten. Brotzu konnte das Interesse der italienischen Pharmaindustrie an seiner Entdeckung nicht wecken, aber irgendwann gelangten seine Daten und eine Probe von *Cephalosporium acremonium* zu Edward Abraham in Oxford.^[21]

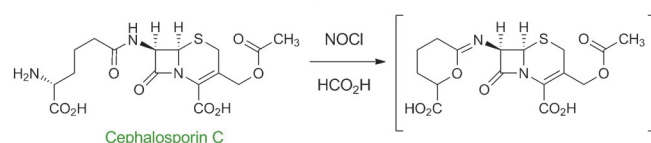
1955 gelang es Edward Abraham und Guy Newton, zwei Chemiker, die mit Florey arbeiteten, Cephalosporin C aus der *Cephalosporium*-Kultur aufzureinigen.^[48] Abraham hatte wie andere, die subtil oder deutlich unterschiedlichen Eigenschaften strukturell verschiedener natürlicher β -Lactame beobachtet und brannte darauf, die Cephalosporine chemisch zu modifizieren. Cephalosporin C betreffend rekapitulierte er später: „*There was a great incentive to modify the molecule chemically with a view to increasing its intrinsic activity with-*

out affecting its resistance to staphylococcal penicillinase.“^[38c] (Penicillinase ist eine β -Lactamase mit Penicillin-Spezifität; β -Lactamasen sind eine Reihe bakterieller Enzyme, die den β -Lactam-Ring hydrolytisch spalten und so inaktive Moleküle produzieren). Bis 1959 hatten Abraham und Newton durch Hydrolyse von Cephalosporin C unter sauren Bedingungen kleine Mengen an 7-Aminocephalosporansäure (7-ACA) gewonnen (Schema 4).^[49] Obwohl die Ausbeute dieser

Erste Semisyntese von 7-ACA (Abraham & Newton, 1959):



Praktische Semisyntese von 7-ACA (Eli Lilly, 1962):



Schema 4. Semisyntese von 7-Aminocephalosporansäure (7-ACA) aus Cephalosporin C.

Reaktion für eine kommerzielle Produktion zu gering war, hatten sie eine Verbindung entdeckt, die bald (und bis heute) die wichtigste semisynthetische Zwischenstufe zur Produktion von Cephalosporin-Antibiotika bilden sollte. Einige Jahre später entwickelten Robert Morin und Bill Jackson von Eli Lilly eine neue chemische Methode zur Entfernung der Seitenkette von Cephalosporin C, die semisynthetisches 7-ACA in einer kommerziell brauchbaren Ausbeute (40%) lieferte.^[50]

Die Synthese von 6-Aminopenicillansäure (6-APA, Sheehan, 1958), die Semisyntese von 7-Aminocephalosporansäure (7-ACA, Abraham & Newton, 1959) und die folgende Entwicklung praktischer Methoden zur Herstellung durch Fermentation (6-APA, Beecham Forschungslabor, 1959) bzw. Semisyntese (7-ACA, Eli Lilly, 1962) eröffneten die reichhaltigste Fundgrube an Antibiotika der menschlichen Geschichte. Mehr als fünfzig kommerzielle Antibiotika wurden entdeckt und durch chemische Modifizierungen von semisynthetischem 6-APA und 7-ACA produziert. Hier beschränken wir uns auf Cephalosporine und beschreiben die günstigen Eigenschaften, die in aufeinanderfolgenden Generationen während 50 Jahren humaner chemischer Evolution eingeführt wurden. Dieser evolutionäre Prozess begann mit Cephalosporinen, die brauchbare Aktivität nur gegen Gram-positive Bakterien zeigten und führte zur Entwicklung von Verbindungen, die sowohl gegen Gram-positive als auch Gram-negative Organismen wirken (Abbildung 3). Dieser Übergang ist höchst bemerkenswert und wird im Laufe dieses Aufsatzes erörtert.

Parenterale Cephalosporine der ersten Generation wie Cephalothin (Eli Lilly, zugelassen 1964)^[51] zeigten hohe

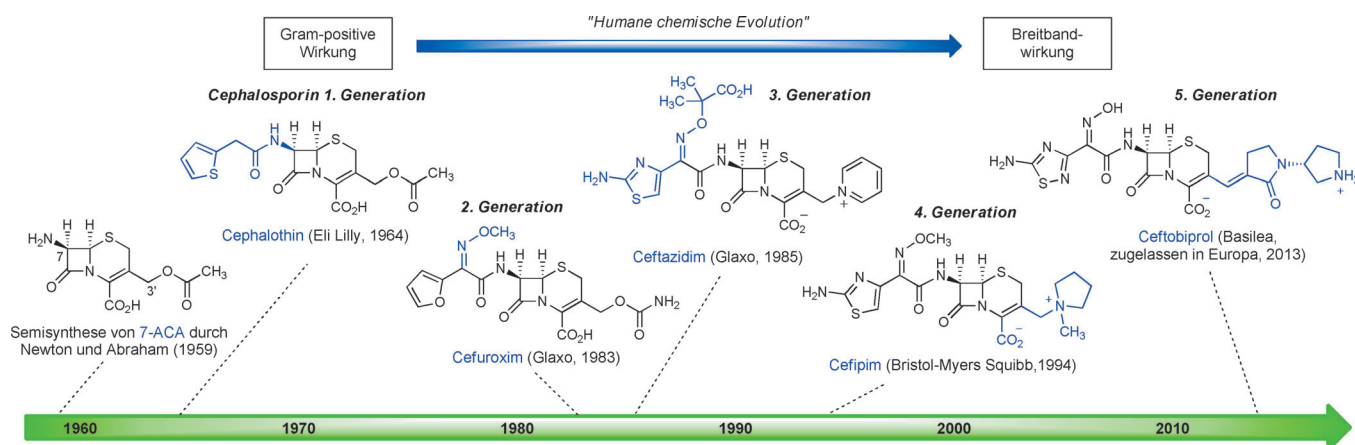


Abbildung 3. Humane chemische Evolution semisynthetischer Cephalosporin-Antibiotika (besondere Strukturmerkmale jeder Generation sind blau hervorgehoben).

Wirksamkeit gegen Gram-positive Organismen, aber nur mäßige Wirksamkeit gegen Gram-negative Bakterien. Seit den 1960er Jahren konnten Chemiker durch Einbau neuer Seitenketten an den beiden modifizierbaren Stellen von 7-ACA – den Aminfunktionen an C7 und C3' (siehe Abbildung 3) – Verbindungen synthetisieren, die ein breiteres Wirkspektrum, günstigere pharmakologische Eigenschaften sowie eine niedrige Anfälligkeit für Resistenzmechanismen aufweisen. Die Cephalosporine der 2. Generation mit erweitertem Spektrum waren etwas weniger wirksam gegen Gram-positive Bakterien, aber signifikant aktiver gegen Gram-negative Bakterien, verursacht durch bessere Zellpenetration und Resistenz gegenüber β -Lactamasen. Besonders die zuerst in Cefuroxim (Glaxo, zugelassen 1983) eingeführte α -Methoxyimino-Gruppe^[52] reduzierte die Empfindlichkeit gegen β -Lactamase durch sterische Blockade der β -Lactam-Ringspaltung. Die Gram-negative Aktivität wurde für Cephalosporine der 3. Generation wie Ceftazidim (Glaxo, zugelassen 1985) weiter verbessert.^[53] Ceftazidim enthielt ein Aminothiazoloxim mit einer geladenen Carboxylat-Seitenkette. Diese Kombination verbesserte die Penetration durch die in der äußeren Membran Gram-negativer Bakterien eingebundenen Porine und half, die hohe Affinität zur bakteriellen Zielstruktur (Penicillin-bindende Proteine) zu erhalten. Das Auftreten von β -Lactamasen, die Cephalosporine der 3. Generation spalteten, führte zur Entwicklung von Molekülen der 4. Generation wie Cefipim (Bristol-Myers Squibb, 1994),^[54] die stärker als viele Cephalosporine der 3. Generation gegen Gram-positive und Gram-negative Pathogene, inklusive *Pseudomonas aeruginosa*, wirkten.^[55] Das Cephalosporin der 5. Generation, Ceftobiprol, wurde 2013 in Europa für die Behandlung der im Krankenhaus erworbenen (nosokomialen) Pneumonie zugelassen.^[56]

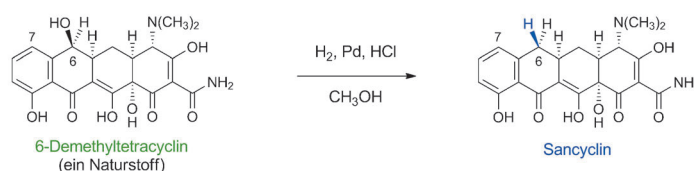
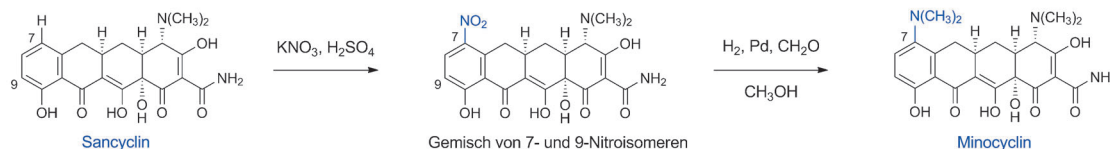
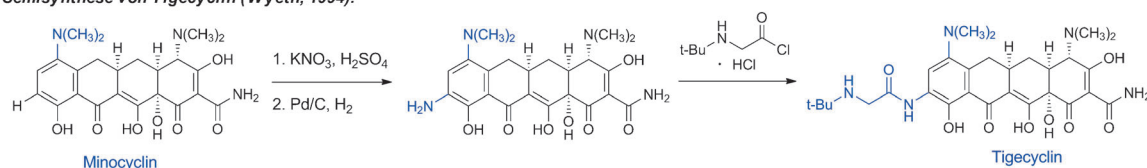
Die humane chemische Evolution der Cephalosporine veranschaulicht, dass Medizinchemiker die Eigenschaften von Antibiotika fortlaufend maßschneidern können, um diese an spezifische klinische Erfordernisse anzupassen. Die verbreitete klinische Anwendung von Cephalosporinen und anderen β -Lactam-Antibiotika selektierte Bakterien mit heftigen Ansammlungen an Resistenzdeterminanten, doch blei-

ben Cephalosporine ein wichtiger Teil unseres antibiotischen Rüstzeugs. Von den sieben Medikamenten zur Behandlung von Infektionen mit Gram-negativen Keimen, die sich aktuell in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung (Phase II oder III) befinden, sind drei Kombinationen aus einem Cephalosporin und einem β -Lactamase-Inhibitor.^[3] Nur eine dieser neuen Kombinationstherapien (Ceftolozan/Tazobactam, Cubist Pharmaceuticals) enthält ein neuartiges Cephalosporin-Antibiotikum, was nahelegt, dass die Entwicklung neuer β -Lactame zunehmend schwieriger wird.

3.3. Semisynthese von Tetracyclin-Antibiotika

Seit Conovers richtungsweisender Semisynthese von Tetracyclin aus Chlortetracyclin ist die Entwicklung semisynthetischer Tetracycline durch eine Reihe spezifischer, wirkungsvoller Entdeckungen gekennzeichnet. Charles Stephens und Mitarbeitern bei Pfizer gelang 1958 – 10 Jahre nach Identifikation der Klasse – ein großer Fortschritt mit dem Beweis, dass die C6-Hydroxygruppe der Naturstoffe Oxytetracyclin, Tetracyclin und 6-Demethyltetracyclin reduktiv entfernt werden konnte (Schema 5).^[57] Die daraus entstandenen 6-Desoxytetracycline waren stabiler als die Ausgangsverbindungen, behielten aber dennoch ihre antibakterielle Breitbandaktivität. Die verbesserte chemische Stabilität erlaubte weitere Strukturveränderungen, die mit säure- und baseempfindlichen natürlichen Tetracyclinen nicht möglich waren und führte 1967 zur Entdeckung von Minocyclin durch Michael Martell, Jr. und James Boothe (Lederle Laboratories).^[57b,58] Minocyclin wurde aus 6-Desoxy-6-demethyltetracyclin (Sancyclin) durch elektrophile aromatische Substitution an C7 synthetisiert und zeigte ein breiteres Aktivitätsspektrum als bisherige Tetracycline (inklusive Wirksamkeit gegen einige Tetracyclin-resistente Staphylokokken). Wie bei anderen Mitgliedern dieser Familie nahm die klinische Verwendung von Minocyclin in den folgenden Jahrzehnten aufgrund zunehmend verbreiteter Resistenz ab.

Um die Tetracyclin-Resistenz zu überwinden, synthetisierte ein Team von Wyeth-Forschern um Frank Tally in den

Semisyntese von 6-Deoxytetracyclinen (Pfizer, 1958):

Semisyntese von Minocyclin (Lederle, 1967):

Semisyntese von Tigecyclin (Wyeth, 1994):


Schema 5. Chemische Innovationen der Tetracyclin-Semisyntese (wichtige neue Strukturmerkmale jeder Generation sind blau hervorgehoben).

späten 1990er Jahren 7,9-disubstituierte Tetracyclin-Derivate, was zur Entdeckung des lebensrettenden Antibiotikums Tigecyclin (US-Zulassung 2005, Schema 5) führte.^[59] Tigecyclin ist das definierende Mitglied einer neuen Tetracyclin-Klasse, bekannt als Glycylcycline, die das Spektrum der Tetracycline stark erweitern, besonders gegen Tetracyclin-resistente Mikroorganismen. Tigecyclin wurde zur „letzten Verteidigungslinie“ gegen multiresistente Bakterien; es ist z. B. eines von nur zwei zugelassenen Antibiotika gegen einige Carbapenem-resistente Bakterien mit New Delhi Metallo- β -Lactamasen (NDMs, siehe Abschnitt 4.3 für die Diskussion zu Carbapenem-Antibiotika).^[5] Das andere ist Colistin, das

Nieren- und Nervenschäden verursachen kann. Einige der Vorteile von Tigecyclin beruhen darauf, dass es verglichen mit älteren Tetracyclinen stärker an die kleine Untereinheit des bakteriellen Ribosoms (dem biologischen Angriffspunkt aller Tetracycline) bindet.^[60] Seine Nachteile sind die dosislimitierende Verträglichkeit (Übelkeit, Erbrechen) und die mangelhafte orale Bioverfügbarkeit. Die humane chemische Evolution semisynthetischer Tetracycline lieferte antibakterielle Therapien, die viele Grenzen ihrer Vorgänger überwinden konnten, aber die stockende Rate an Entdeckungen auf diesem Gebiet ist offensichtlich (Abbildung 4).

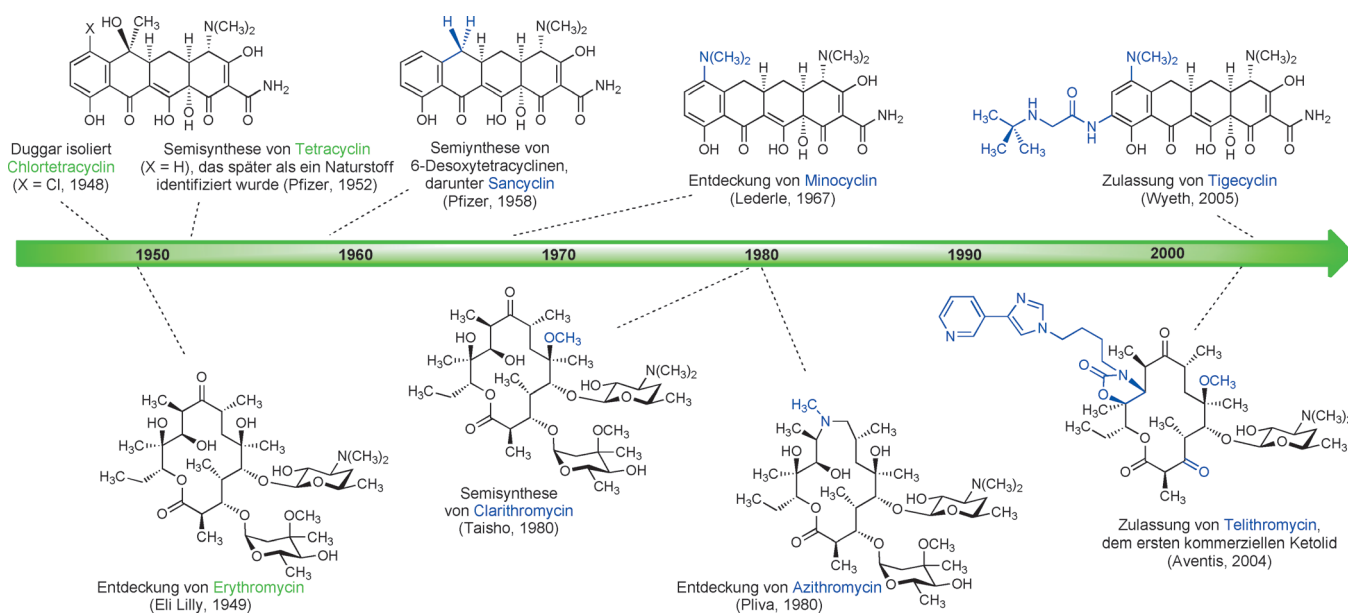
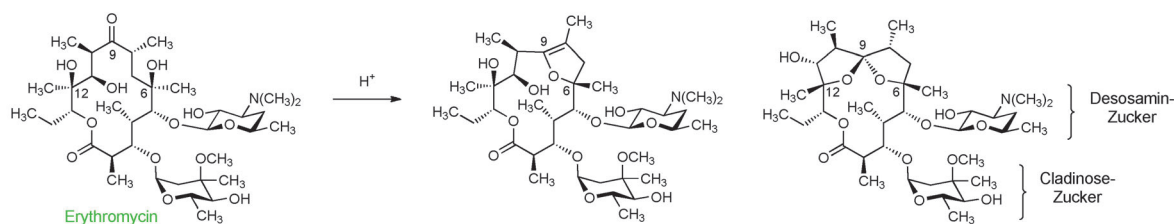
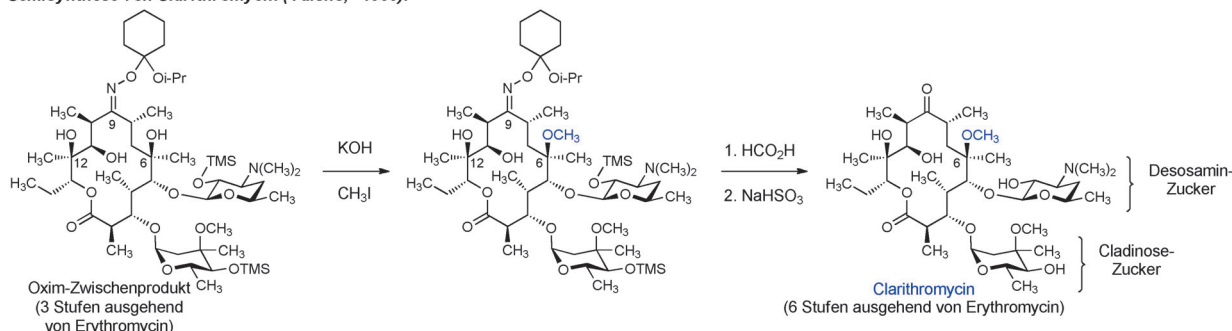


Abbildung 4. Humane chemische Evolution der Tetracyclin- und Makrolid-Antibiotika durch Semisyntese (wichtige neue Struktureigenschaften jeder Generation sind blau markiert).

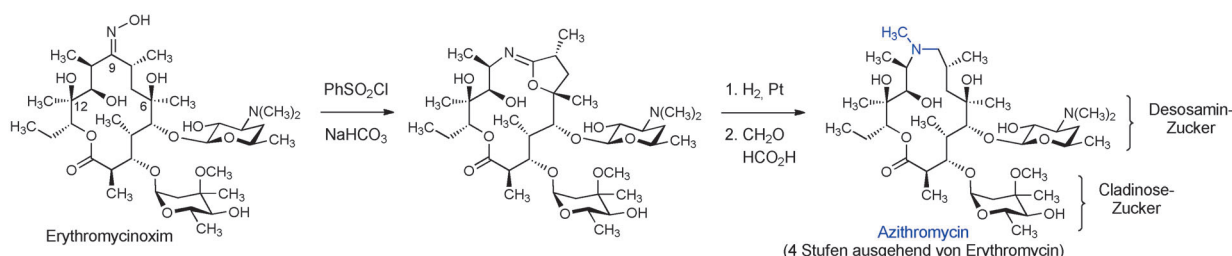
Säurekatalysierte Zersetzung von Erythromycin:



Semisynthese von Clarithromycin (Taisho, ~1980):



Semisynthese von Azithromycin (Pliva, 1980):



Schema 6. Chemische Neuerungen der Makrolid-Semisynthese.

3.4. Semisynthese von Makrolid-Antibiotika

Makrolid-Antibiotika wurden laufend der fortschreitenden humanen chemischen Evolution angepasst, ähnlich wie dies bei den Tetracyclin-Antibiotika geschah. Jede semisynthetische Weiterentwicklung baute auf vorherigen Innovationen auf und jedes neue (erfolgreiche) semisynthetische Antibiotikum wurde zum Ausgangsmaterial für weitere chemische Modifizierung (Abbildung 4).^[61] Diese Strategie ist sinnvoll, da sie die Übertragung günstiger Eigenschaften ermöglicht, aber sie führt unweigerlich zur allmählichen Zunahme der Anzahl an chemischen Operationen, die zur Herstellung neuer Derivate aus dem ursprünglichen Naturstoff benötigt werden.

1949 isolierten Wissenschaftler bei Eli Lilly das erste Makrolid-Antibiotikum, Erythromycin, aus der Kulturbühe des im Boden lebenden Pilzes *Saccharopolyspora erythraea*. Der Begriff „Makrolid“ wurde 1957 von R. B. Woodward eingeführt, um metabolische Produkte von *Streptomyces* zu beschreiben, die einen Makrolacton-Ring enthielten.^[62] Erythromycin wurde zur Behandlung von Infektionen mit unterschiedlichen Gram-positiven Bakterien zugelassen, doch nach breiter klinischer Anwendung erkannte man rasch einige Einschränkungen: Erythromycin verfügte über eine geringe orale Bioverfügbarkeit, eine kurze Halbwertszeit

in vivo und erwies sich unter sauren Bedingungen als instabil, was Nebenwirkungen wie Bauchschmerzen verursachte. Die Verabreichung als magensaftresistente Tablette vermied die Instabilität durch Magensäure; dennoch waren innovative chemische Lösungen erwünscht. Studien zur chemischen Instabilität unter sauren Bedingungen zeigten, dass Erythromycin durch intramolekulare Cyclisierung zerfällt, die mit der Addition der C6-Hydroxygruppe an das C9-Keton beginnt und zur Bildung von Anhydrohalbketal- und Spiroketal-Derivaten führt (Schema 6).^[63] Das Wissen um die chemische Grundlage dieser Instabilität förderte die Entdeckung semisynthetischer Makrolide ohne diese signifikante Einschränkung.

Eine Lösung lieferten Sadafumi Omura und Mitarbeiter von Taisho Pharmaceutical Co. in Japan, die über eine sechsstufige, von Erythromycin ausgehende Sequenz durch selektive Blockade des Hydroxy-Substituenten an C6 mit einer Methylgruppe das Antibiotikum Clarithromycin synthetisierten (Schema 6). Der Schutz des Ketons an C9 als Oxim war entscheidend für diese Arbeit und lieferte eine Zwischenstufe, deren Konformation die selektive Methylierung am C6-OH gestattete.^[64] Clarithromycin zeigte ein geringfügig erweitertes Wirkspektrum im Vergleich zu Erythromycin und war sowohl säurestabil als auch oral aktiv.

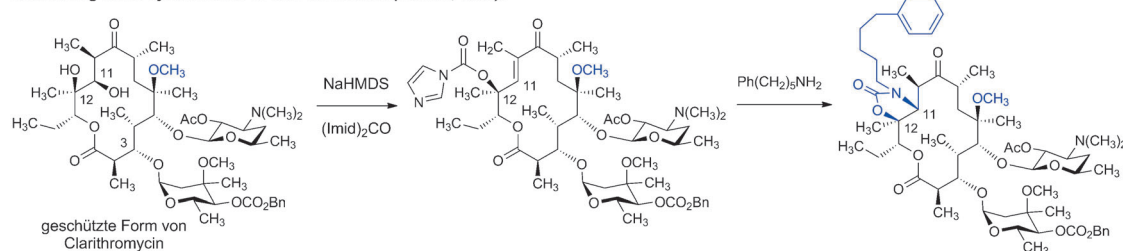
Eine weitere innovative semisynthetische Lösung für die chemische Instabilität von Erythromycin wurde 1980 von Gorjana Lazarevski et al. bei Pliva in Kroatien entwickelt. Dabei wurde das Keton an C9 über eine Sequenz aus Oximbildung, Beckmann-Umlagerung (Ringerweiterung) und Hydrogenolyse der entstandenen Iminoether-Zwischenstufe vollständig aus dem Erythromycin-Gerüst entfernt (Schema 6).^[65] Diese chemischen Innovationen führten zur Entdeckung einer „Azalid“-Struktur, die als Azithromycin bekannt wurde. Azithromycin bot eine exzellente Säurestabilität, orale Bioverfügbarkeit und ein erweitertes Wirkungsspektrum, das das Gram-negative Bakterium *Haemophilus influenzae* einschloss. Dieses Makrolid zeigte auch eine lange Halbwertszeit und erreichte in bestimmten Geweben sehr hohe Konzentrationen. Azithromycin wurde 1991 von der FDA zugelassen und wurde 2010 zum siebthäufigst verschriebenen Medikament (über alle therapeutischen Bereiche) in den USA (52.6 Millionen Verschreibungen). Aufgrund jüngster Hinweise auf Kardiotoxizität wurden trotz niedrigster Inzidenz Bedenken gegen eine solch verbreitete Verwendung geäußert.^[66]

Die Evolution und weite Verbreitung der Resistenz gegenüber Erythromycin, Clarithromycin und Azithromycin zwang Chemiker, neue und verbesserte Makrolid-Derivate zu entwerfen, um durch resistente Bakterien verursachte Infektionen zu bekämpfen. Zwei wichtige Fortschritte führten zur Entwicklung der „Ketolid“-Antibiotika, die antibakterielle Wirkung gegen viele Makrolid-resistente Organismen behielten. 1988 entwickelten William Baker und Team an den Abbott Laboratories eine Synthesesequenz für den Einbau eines cyclischen C11-C12-Carbamats, an das eine Reihe von Aryl-Alkyl-Seitenketten angeheftet werden konnte (Schema 7).^[67] Bald nach Entwicklung dieser Sequenz berichteten Abbott-Forscher, dass viele dieser Verbindungen gegen Makrolid-resistente Bakterien wirksam waren.^[68] Röntgenkristallographisch wurde kürzlich nachgewiesen,^[69]

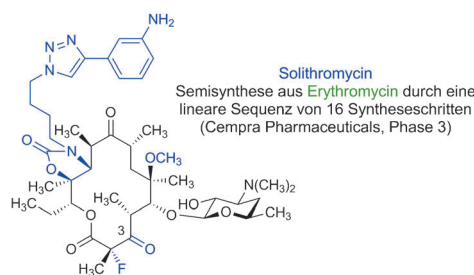
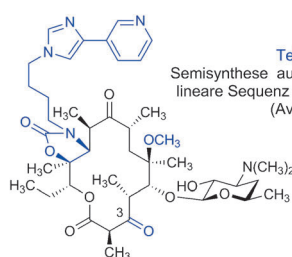
dass die Aryl-Alkyl-Seitenkette des Ketolids in eine benachbarte (neue) Bindungsstelle im bakteriellen Ribosom reicht, wodurch mehrere zusätzliche Kontakte entstehen und die gesteigerte Wirksamkeit dieser Klasse bedingen. Es sollte angemerkt werden, dass die bahnbrechenden kristallographischen Untersuchungen von Yonath, Ramakrishnan, Steitz und anderen Ribosomologen detaillierte molekulare Ansichten dutzender Ribosom-angreifender Antibiotika im Komplex mit ihrer molekularen Zielstruktur lieferten und damit ein äußerst leistungsfähiges Werkzeug zur Entdeckung von Antibiotika bereitstellten.^[70,71]

Zuvor war beobachtet worden, dass einige Formen von Makrolid-Resistenz in Anwesenheit bestimmter natürlicher und nichtnatürlicher Makrolide, die keinen L-Cladinose-Zucker (normalerweise an die C3-Hydroxygruppe gebunden) enthalten, nicht induziert werden;^[72] allerdings wurde aus dieser Erkenntnis kein Nutzen gezogen, da man irrtümlich annahm, dass L-Cladinose für die Wirksamkeit erforderlich war. Abbotts chemische Innovationen und der Austausch des L-Cladinose-Zuckers gegen eine C3-Ketogruppe ermöglichten die Entwicklung der „Ketolid“-Antibiotika, die eine ausgezeichnete Aktivität gegen viele Makrolid-resistente Organismen aufweisen.^[73] Die FDA ließ das erste kommerzielle Ketolid, Telithromycin (Aventis, Schema 7), 2004 zu. Obwohl die Anwendung dieses Medikaments aufgrund von Hinweisen auf Lebertoxizität (vermutlich durch die 3-Pyridylgruppe verursacht) stark eingeschränkt war,^[74] führten die an seiner Entdeckung beteiligten Innovationen zur Wiederbelebung der Makrolidforschung und lieferten viele neue klinische Kandidaten zur Behandlung bakterieller Infektionen. Zu erwähnen ist, dass die Semisynthese von Telithromycin und Solithromycin (ein von Cembra Pharmaceuticals entwickeltes Ketolid, zurzeit in Phase III der klinischen Prüfung)^[75] lineare Sequenzen mit 12 bzw. 16 Syntheseschritten ausgehend vom gemeinsamen Ausgangsmaterial, dem Fermentationsprodukt Erythromycin, benötigt.

Einführung eines cyclischen C11-C12-Carbamats (Abbott, 1988):



Semisynthetische Ketolid-Antibiotika:



Schema 7. Chemische Innovationen ermöglichen die Entwicklung semisynthetischer Ketolid-Antibiotika.

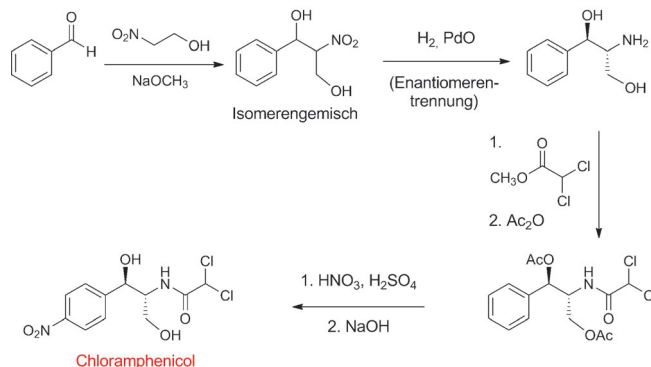
4. Vollsynthetische Antibiotika, 1940 bis heute

Trotz des Aufkommens der Semisynthese nach dem Krieg und der bis heute ununterbrochen breiten Anwendung, haben auch vollsynthetische Ansätze in der antibakteriellen Wirkstoffforschung (die mit den arsenhaltigen und Sulfa-Medikamenten begann, wie oben beschrieben) zu wichtigen neuen Antibiotikaklassen und einer großen Anzahl zugelassener Arzneimittel geführt. Die anerkanntesten Beispiele sind wohl Chinolone, Carbapeneme und Oxazolidinone, aber die Entwicklung dieser Familien geschah lang nach der Entdeckung von vier anderen wichtigen vollsynthetischen Antibiotika: Chloramphenicol, Metronidazol, Trimethoprim und Fosfomycin.

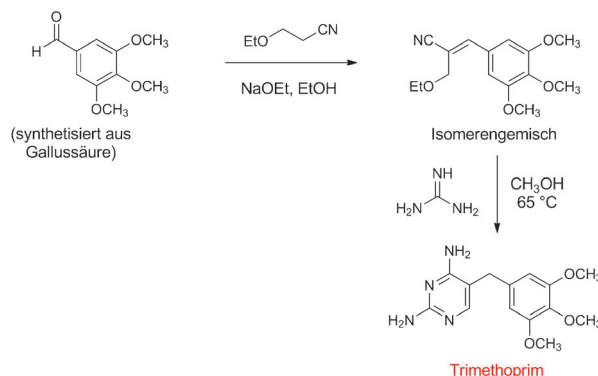
4.1. Amphenicole, Trimethoprim und Nitroimidazole

Das nach den Sulfa-Medikamenten nächste, vollsynthetisch produzierte Antibiotikum war Chloramphenicol, ein erstmals 1947 aus einer Kultur *Streptomyces venezuelae* von John Ehrlich und Mitarbeitern bei Parke, Davis & Company isolierter Naturstoff mit nachgewiesener Breitbandaktivität (Schema 8).^[76] Chloramphenicol ist ein seltenes Beispiel für einen Naturstoff, der großtechnisch durch chemische Synthese ökonomischer hergestellt werden kann als durch Fermentation (ein anderes Beispiel ist Thienamycin, die Vorstufe von Imipenem). Eine geeignete vollsynthetische Route zu Chloramphenicol wurde von John Controulis, Mildred Rebstock und Harry Crooks von Parke, Davis & Co.^[77] entwickelt, und das Medikament wurde 1949 zugelassen. Millionen Patienten wurden mit dem neuen Antibiotikum behandelt, bevor Befunde auf eine seltene, aber schwerwiegende aplastische Anämie hindeuteten.^[78] Dies führte mit anderen ungünstigen Wirkungen und der Entwicklung weiterer Breitband-Antibiotika zum reduzierten klinischen Einsatz von Chloramphenicol; dennoch wird die Massenproduktion aufgrund leichter Herstellung sowie geringer Kosten und die breite Anwendung in Entwicklungsländern fortgeführt und es bleibt Bestandteil der WHO-Liste der Essentiellen Medikamente.^[79] Ein Strukturanalogue von Chloramphenicol mit ähnlicher antibakterieller Aktivität – Thiamphenicol – wurde

Ursprüngliche Synthese von Chloramphenicol (Parke, Davis & Co., 1949):



Synthese von Trimethoprim (Burroughs Wellcome, 1962):



Schema 8. Chemische Synthese von Chloramphenicol und Trimethoprim.

erstmalig 1952 synthetisiert (Abbildung 5).^[80] Der Ersatz der Nitrogruppe in Chloramphenicol durch eine Methansulfonylgruppe steigerte die Wirksamkeit und vermied die aplastische Anämie, was die Klasse sicher machte für die Anwendung beim Menschen.

Zeitgleich mit der Entdeckung von Chloramphenicol entdeckten George Hitchings, Gertrude Elion und Mitarbeiter der Wellcome Research Laboratories, dass synthetische Analoga von Purin- und Pyrimidinbasen das Wachstum des gutartigen Bakteriums *Lactobacillus casei* (ihr ursprünglicher Testorganismus) sowie pathogener Bakterien hemmt.^[81] Wie

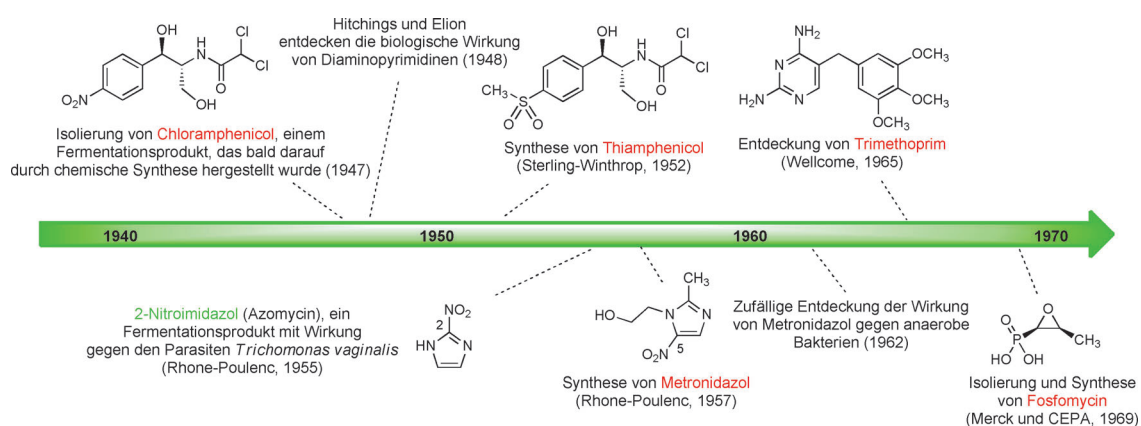


Abbildung 5. Meilensteine in der Entwicklung vollsynthetischer Antibiotika, 1940–1969.

Hitchings 1988 in seinem Nobel-Vortrag schilderte, war ihr Forschungsprogramm darauf angelegt, „die Nukleinsäure-Biosynthese durch den Einsatz synthetischer Purin- und Pyrimidin-Analoga in einem System, das diese heterocyclischen Verbindungen zur Biosynthese nutzt, auf neue und aufschlussreiche Art zu erforschen.“^[82] Rasch war nachgewiesen: Die Diaminopyrimidin-Strukturklasse wirkte als Inhibitor der Dihydrofolat-Reduktase, eines Enzyms, das sowohl in Bakterien als auch in Eukaryoten vorkommt und die Umwandlung von Folsäure (Vitamin B9) zu Tetrahydrofolat, das essentiell für die Zellteilung ist, katalysiert. Die Synthese und biologische Prüfung verschiedener Diaminopyrimidine führte Anfang der 1960er Jahre zur Entdeckung von Trimethoprim (Schema 8), einem starken und hochselektiven Inhibitor der bakteriellen Form der Dihydrofolat-Reduktase.^[83] Vorher hatte man festgestellt, dass Diaminopyrimidine und Sulfonamide (die einen früheren Schritt der Tetrahydrofolat-Biosynthese hemmen) in vitro synergistisch wirken, und Trimethoprim wurde anfänglich nur in Kombination mit Sulfamethoxazol entwickelt (eine als Cotrimoxazol oder Bactrim bekannte Therapie, zugelassen 1969).^[84] Folgende klinische Studien stellten den Einfluss dieser Synergie infrage, sodass Trimethoprim nun auch als Einzelmittel erhältlich ist.^[85] Wie Chloramphenicol gilt Trimethoprim aufgrund geringer Kosten als besonders attraktive Therapieoption in Entwicklungsländern. Es wird berichtet, dass allein in Indien jährlich 1000 Tonnen produziert werden.^[86]

Als weitere Klasse vollsynthetischer Antibiotika wurden in dieser Periode die Nitroimidazole entwickelt. 1953 isolierten Hamao Umezawa und Mitarbeiter an der Universität von Tokyo 2-Nitroimidazol (Azomycin, Abbildung 5),^[87] ein Fermentationsprodukt, das anschließend durch Forscher von Rhône-Poulenc in Paris erfolgreich gegen *Trichomonas vaginalis*, den Trichomoniasis erregenden Parasiten, getestet wurde.^[84] Azomycin war giftig und durch chemische Synthese schwer herzustellen (erstaunlich in Anbetracht der einfachen Struktur), doch die Synthese und Auswertung einiger Nitroimidazole führte 1957 zur Entdeckung eines vollsynthetischen 5-Nitroimidazols, Metronidazol, das das erste wirksame

Medikament zur Behandlung der Trichomoniasis war (1959, Rhône-Poulenc). Drei Jahre später beschrieb eine Patientin, die aufgrund dieser Indikation Metronidazol einnahm, ihrem Zahnarzt eine unerwartete Nebenwirkung: das Abklingen ihrer Zahnfleischinfektion.^[88] Diese zufällige Entdeckung führte letztendlich zur Verwendung von Metronidazol (Flagyl) für die Behandlung von Infektionen durch verschiedene anaerobe Bakterien (inklusive *C. difficile*), wofür es heute trotz einiger ungünstiger Effekte weiterhin verschrieben wird.

1969 beschrieben David Hendlin (Merck), Justo M. Mata (Compañía Española de la Penicilina y Antibióticos, CEPA) und Mitarbeiter die Isolierung von Fosfomycin aus drei *Streptomyces*-Stämmen.^[89] Dieses sehr polare kleine Molekül zeigte bakterizide Wirkung auf Gram-positive und Gram-negative Bakterien, was der Unterbrechung der Zellwand-Biosynthese zugeschrieben werden konnte. In einer zeitgleichen Publikation beschrieben Burton Christensen et al. (Merck) die racemische Synthese und Enantiomerentrennung von Fosfomycin.^[90] Adaptionen davon werden noch heute für die großtechnische Produktion genutzt.^[91] Fosfomycin wird aktuell am häufigsten bei Harnwegsinfekten verschrieben und angenehmerweise als Einzeldosis verabreicht.^[92]

4.2. Vollsynthetische antibakterielle Chinolone

Das erste Chinolon-Antibiotikum wurde in den frühen 1960er Jahren von George Lescher und Mitarbeitern am Sterling-Winthrop Research Institute entdeckt, als ein Nebenprodukt aus einer früheren Synthese des Antimalariamittels Chloroquin in ein neues Screening-Programm aufgenommen wurde. Das Chinolon-Nebenprodukt zeigte mäßige Aktivität gegen Gram-negative Bakterien, aber die anschließende Synthese vieler ähnlicher Verbindungen führte zur Entdeckung von Nalidixinsäure (ein 1,8-Naphthyridin), die zum ersten klinisch erprobten Antibiotikum in dieser Familie wurde (Abbildung 6).^[93] Nalidixinsäure wurde in den

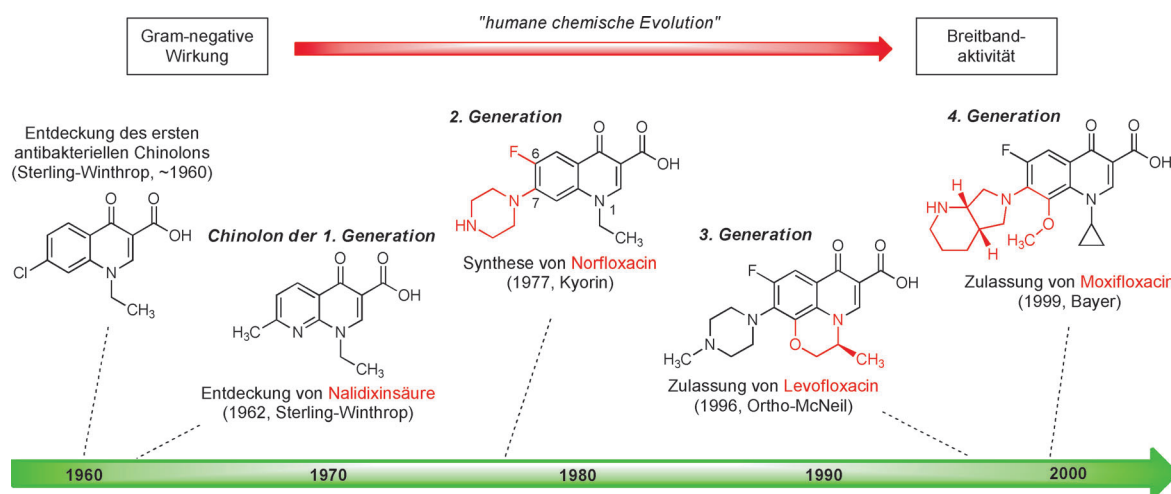


Abbildung 6. Meilensteine in der Entwicklung vollsynthetischer Chinolon-Antibiotika, 1960–1999.

1960er und 1970er Jahren für die Behandlung von Harnwegsinfektionen durch Gram-negative Pathogene eingesetzt, doch erforderten die fehlende Wirkung gegen Gram-positive Bakterien und Stämme von *Pseudomonas aeruginosa* sowie signifikante Nebenwirkungen die Entwicklung effektiverer Substanzen.

Chinolone lassen sich im Labor schwieriger synthetisieren als Sulfonamide, sind aber dennoch über kurze Syntheserouten einfach zugänglich. Im Rahmen der antibakteriellen Forschung und Entwicklung der Chinolone wurden schätzungsweise mehr als 10000 Chinolone oder strukturverwandte Substanzen synthetisiert, was die Zulassung von mehr als 25 vollsynthetischen Antibiotika dieser Klasse nach sich zog.^[94] Ein großer Fortschritt erfolgte 1977, als Hiroshi Koga und Mitarbeiter der Firma Kyorin in Japan erstmals Norfloxacin synthetisierten (Abbildung 6),^[95] das ein Fluoratom an C6 und einen Piperazin-Substituenten an C7 enthielt.^[96] Norfloxacin zeigte eine stark verbesserte Gram-negative Aktivität, aber mäßige Wirkung gegen Gram-positive Bakterien. Austausch der *N*-1-Ethylgruppe durch einen Cyclopropyl-Substituenten ergab Ciprofloxacin, das 1987 die FDA-Zulassung erhielt und als erstes Chinolon-Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen der Atemwege, Haut und Gelenke, einschließlich der durch *Pseudomonas aeruginosa* verursachten, eingesetzt wurde.

Analog den oben beschriebenen humanen evolutionären Prozessen bei der Entwicklung semisynthetischer Antibiotika behielt jede Generation vollsynthetischer Chinolone die strukturellen Merkmale, die das Produkt vorangegangener medizinchemischer Bemühungen waren, während neue Elemente eingebaut wurden, um das Anwendungsspektrum zu erweitern. Chinolone der dritten und vierten Generation wie Levofloxacin^[97] (Hayakawa und Mitarbeiter, Daiichi Seiyaku, zugelassen 1996) und Moxifloxacin (Klaus Grohe und Mitarbeiter, Bayer, zugelassen 1999)^[98] zeigten verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften und bessere Wirksamkeit gegen Anaerobier und Gram-positive Bakterien. Obwohl Chinolone eine der am häufigsten verschriebenen Antibiotikaklassen sind, sind sie mit einer Vielzahl ungünstiger Nebenwirkungen verbunden.^[99] Die Entdeckung und Entwicklung neuer vollsynthetischer Chinolon-Antibiotika bleibt ein aktives Forschungsgebiet.^[100]

Die Einführung von Chinolonen der dritten und vierten Generation förderte die humane chemische Evolution dieser Antibiotikafamilie durch die Umwandlung der nur gegen Gram-negative Bakterien wirksamen Moleküle in Breitband-Agentien. Dieser Prozess spiegelt die Entwicklung der semisynthetischen Cephalosporine (oben besprochen) wider, die selektiv gegen Gram-positive Bakterien wirkten, bis durch die strategische Erkundung des chemischen Spielraums Gram-negative Wirkung erreicht wurde. Medizinchemiker bewiesen mehrfach, dass sie das Wirkspektrum antibakterieller Substanzen verschieben können (Gram-positiv zu Gram-negativ, oder andersherum), sodass Moleküle mit Gram-positiver Wirkung als Ausgangsmaterial zur Entwicklung neuer Antibiotika mit Gram-negativer Wirkung (gegenwärtig die dringendere klinische Notwendigkeit) nicht unberücksichtigt bleiben sollten. Ebenso demonstrierten Chemiker häufig, dass die gegenüber einer Antibiotikaklasse

erworbenen Resistenzmechanismen durch weitere strukturelle Optimierung überwunden werden können.

4.3. Vollsynthetische Routen zu β -Lactamen: letzte Eignung in der kommerziellen Produktion

Alle antibakteriellen Wirkstoffe, die von den frühen 1900er Jahren bis 1980 über vollsynthetische Ansätze entwickelt und dann hergestellt wurden, hatten sehr einfache Strukturen (vom Standpunkt der chemischen Synthese). Alle außer zwei – Chloramphenicol und Thiamphenicol – waren achirale Moleküle. Die Entwicklung vollsynthetischer β -Lactame in den 1980er und frühen 1990er Jahren markierte einen drastischen Sprung in der Komplexität antibakterieller Moleküle, die in industriellem Maßstab vollsynthetisch erzeugt werden konnten. Ungeheure Anstrengung wurde in die Entwicklung vollsynthetischer Routen zu einer Vielzahl natürlicher und nichtnatürlicher β -Lactame investiert. Für eine vollständige Liste der untersuchten, vollsynthetischen β -Lactame und einen ausführlichen Bericht zur β -Lactam-Entwicklung generell verweisen wir auf das entsprechende Kapitel in *Antibiotic Discovery and Development*.^[101] Unsere Diskussion hier wird sich auf die vollsynthetischen β -Lactame konzentrieren, die klinische Bedeutung erlangt haben.

Der Erfolg der Cephalosporin-Antibiotika generierte ein großes Interesse für die Gestaltung und Synthese von Cephalosporin-Analoga mit modifizierten Kernstrukturen. 1974 beschrieben Cama, Christensen und Guthikonda von Merck vollsynthetische Wege zu „Carbacephalosporin“- und „Oxacephalosporin“-Analoga durch den Ersatz des Schwefelatoms im bicyclischen Kern von Cephalothin (ein Cephalosporin der ersten Generation) durch ein Kohlenstoff- bzw. Sauerstoffatom (Abbildung 7).^[102] Diese vollsynthetischen Analoga zeigten eine biologische Aktivität vergleichbar mit der von Cephalothin.

Die signifikantesten Fortschritte waren daraufhin die Entdeckung und Entwicklung der Carbapeneme, doch zwei andere Innovationen folgten dieser frühen Arbeit unmittelbar. Die Idee, das Schwefelatom im Kern der Cephalosporine durch ein Sauerstoffatom auszutauschen, wurde von Mitsuru Yoshioka, Teruji Tsuji, Wataru Nagata und Mitarbeitern der Shionogi Research Laboratories aufgegriffen. Sie entwickelten eine semisynthetische Route von Penicillin zu Oxacephalosporinen, einschließlich des Antibiotikums Lata-moxef,^[103] das in den frühen 1980er Jahren, jedoch nach mehreren fatalen Fällen von Koagulopathie eingestellt wurde. Aufbauend auf der ursprünglichen Merck-Synthese eines Carbacephalosporins und anderer wichtiger synthetischer Vorstufen^[104] entwickelten Leland Weigel und Mitarbeiter bei Eli Lilly eine Synthese von Loracarbef, einem vollsynthetischen Cephalosporin, das 1991 die FDA-Zulassung erhielt, im Kilogramm-Maßstab.^[105] Obwohl die klinische Anwendung von Loracarbef 2006 in den USA ausgesetzt wurde, stellt die beeindruckende Grundlage dieser Arbeit, die zur Entdeckung und Entwicklung dieser Verbindung führte, noch immer eine bedeutende Leistung in der Geschichte vollsynthetischer β -Lactam-Antibiotika dar (Abbildung 7).

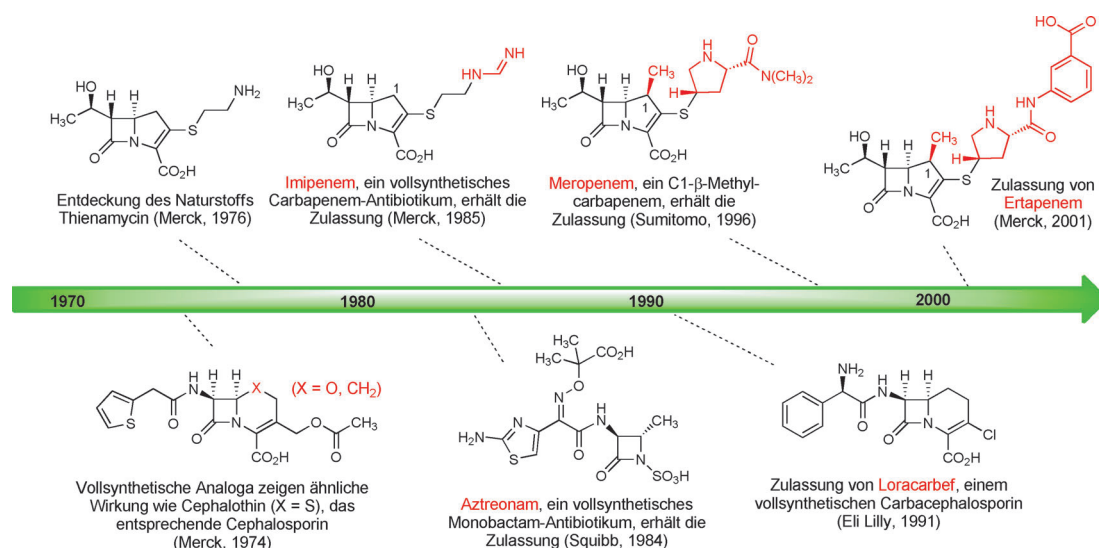
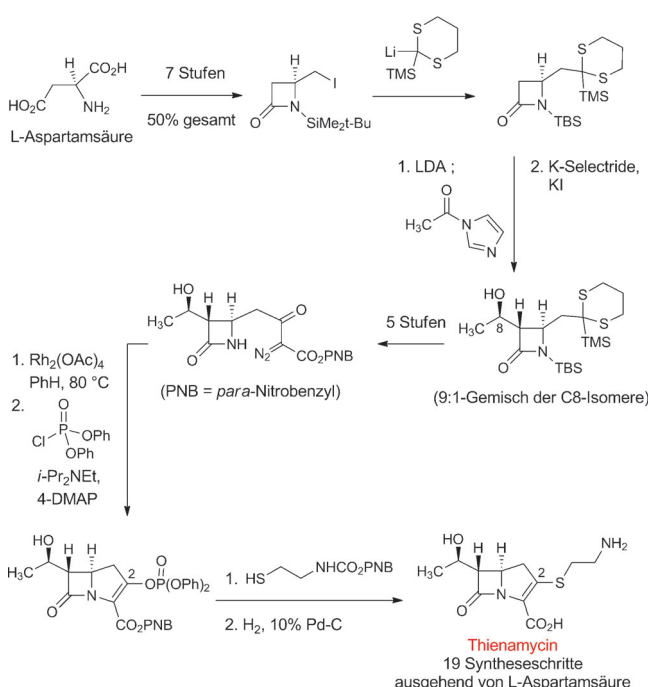


Abbildung 7. Meilensteine in der Entwicklung vollsynthetischer β -Lactam-Antibiotika.

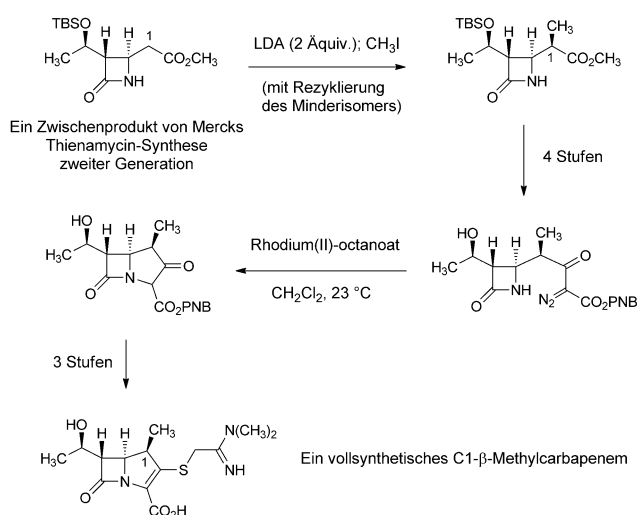
1976 isolierten Wissenschaftler bei Merck Thienamycin aus Fermentationbrühen des Bodenbakteriums *Streptomyces cattleya*.^[106] Thienamycin war das erste natürliche „Carbapenem“-Antibiotikum. Peneme sind eine Gruppe bicyclischer β -Lactam-Strukturen mit einem „rechtshändigen“, fünfgliedrigen Ring, der eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthält (Penicilline sind „Pename“ mit einer C-C-Einfachbindung an der entsprechenden Stelle); bei Carbapenemen ist der Schwefel innerhalb des Ringes durch ein Kohlenstoffatom ersetzt. Thienamycin entpuppte sich als ein Breitband-Antibiotikum mit außerordentlicher Wirkung gegen Gram-positive und Gram-negative Organismen, inklusive Stämme von *Pseudomonas aeruginosa* und Organismen mit erworbenen β -Lactamase-Resistenzmechanismen. Thienamycin erwies sich aufgrund der Neigung der Aminfunktion eines Thienamycin-Moleküls mit dem β -Lactam eines weiteren Moleküls intermolekular zu reagieren, als chemisch instabil.^[107] Daher war Thienamycin für die kommerzielle Entwicklung ungeeignet, doch W. J. Leanza und Mitarbeiter von Merck stellten fest, dass durch die Überführung der Amingruppe in eine *N*-Formimidoylgruppe eine signifikant stabilere Verbindung entstand, das hochaktive Antibiotikum Imipenem (Abbildung 7).^[108] Allerdings war Thienamycin aus komplexen Fermentationsgemischen äußerst schwer zu isolieren und zu reinigen, sodass Thomas Salzmann und Mitarbeiter bei Merck mit der Entwicklung einer praktischeren, vollsynthetischen Route zu dieser neuen erstaunlichen Klasse von β -Lactamen begannen (Schema 9).^[109]

Strategie der ursprünglichen Merck-Synthese war es, die Einführung der C2-Cysteamin-Seitenkette in die Spätphase der Synthese zu verschieben, um einige Analoga mit strukturellen Variationen in der Thiol-Seitenkette herstellen zu können. Im Schlüsselschritt der Synthese wird der bicyclische Carbapenem-Kern durch Rhodium-katalysierte Cyclisierung eines Diazoketoesters in quantitativer Ausbeute gebildet (Schema 9). Die Merck-Chemiker D. G. Melillo und I. Shin-kai bauten ihre vollsynthetische Route zu Thienamycin

darauf auf.^[110] Diese beeindruckenden Erfolge führten zur Entwicklung von Imipenem, einem Thienamycin-Derivat, das 1985 das erste für die klinische Anwendung zugelassene Carbapenem wurde (Abbildung 7). Auch Jahrzehnte nach der Einführung blieb Imipenem eine unentbehrliche „letzte Verteidigungslinie“ gegen eine Anzahl schwerer Infektionen – trotz signifikanter Einschränkungen. Imipenem wird durch die humane renale Dehydropeptidase-1 rasch inaktiviert, sodass es in Kombination mit Cilastatin, einem Inhibitor dieses Enzyms, verabreicht werden muss.^[111] Weiterhin erfordert die relativ schwache hydrolytische Stabilität (aller-



Schema 9. Eine vollsynthetische Route zum natürlichen Carbapenem Thienamycin, der Vorstufe des vollsynthetischen Antibiotikums Imipenem.



Schema 10. Schlüsselschritte einer vollsynthetischen Route zu einem C1-β-Methylcarbapenem (Merck, 1984).

dings nicht im gleichen Ausmaß wie bei Thienamycin) eine viermal tägliche Dosierung.

Die Suche nach Carbapenemen mit einem breiten antibakteriellen Spektrum, aber besserer Pharmakokinetik als Imipenem führte David Shih et al. (Merck) zu einem weiteren wichtigen Fortschritt – der Einführung eines C1-β-Methyl-Substituenten in den Carbapenem-Kern (Schema 10).^[112] Die C1-Methylgruppe wurde durch Alkylierung eines Zwischenprodukts der vollsynthetischen Route der zweiten Generation zu Thienamycin eingeführt. Das C1-β-Methyl-Produkt lieferte die entsprechenden vollsynthetischen Carbapeneme, die sich als resistent gegenüber der renalen Dehydropeptidase erwiesen und aktiv gegen ein breites Spektrum bakterieller Pathogene waren. Diese innovative Modifizierung am Carbapenem-Kern wurde von Chemikern bei Sumitomo Pharmaceuticals übernommen und führte zur Entdeckung von Meropenem, dem ersten klinisch zugelassenen C1-β-Methylcarbapenem (1996, Abbildung 7).^[113] Weitere Verbesserungen im Anschluss (häufige Dosierung ist auch bei Meropenem notwendig) führten 2001 zur Zulassung eines anderen vollsynthetischen C1-β-Methylcarbapenems, Ertapenem (Merck).^[114]

Carbapeneme sind nicht die einzigen vollsynthetisch hergestellten β-Lactame unter den wichtigen Antibiotika. 1981 beschrieben zwei Forschungsgruppen unabhängig voneinander die Isolierung monocyclischer β-Lactam („Monobactam“-)Naturstoffe aus verschiedenen Bakterienstämmen.^[115] Die vielversprechende Gram-negative Aktivität einiger dieser Verbindungen und die relative Einfachheit ihrer Kernstrukturen (verglichen mit bicyclischen β-Lactamen wie Penicillinen und Cephalosporinen) veranlassten Breuer, Denzel, Treuner und Mitarbeiter bei Squibb, vollsynthetische Routen zu verschiedenen Monobactam-Analoga zu entwickeln.^[116] Das Ergebnis dieser Arbeit war die Entdeckung von Aztreonam (zugelassen 1984, Abbildung 7), dem einzigen kommerziell verfügbaren Monobactam und ein wichtiges Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen durch Gram-

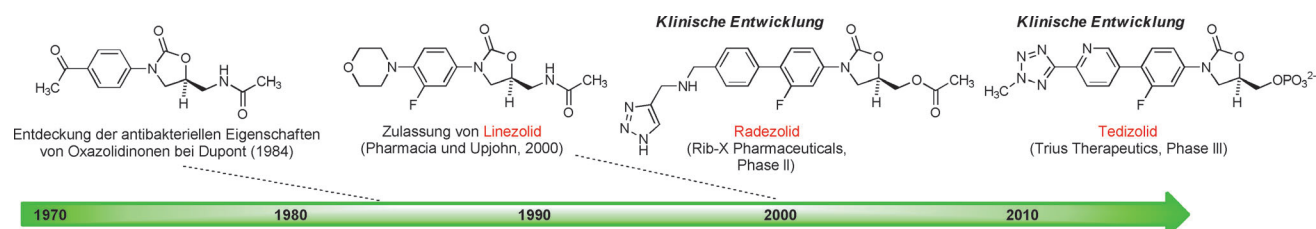
negative Bakterien. Die Entwicklung neuer vollsynthetischer Monobactame bleibt ein aktives Feld der pharmazeutischen Forschung.^[117]

4.4. Vollsynthetische antibakterielle Oxazolidinone, eine neue Strukturklasse der Antibiotika

Die Oxazolidinone bilden weitere Beispiele von Antibakteria, die mithilfe vollsynthetischer Ansätze entdeckt und entwickelt wurden. Die antibakteriellen Eigenschaften der Oxazolidinon-Strukturklasse wurden erstmals 1984 von Andrew Slee und Mitarbeitern von DuPont während der Untersuchung von Verbindungen zur Behandlung von Pflanzenkrankheiten durch mikrobielle Pathogene beobachtet. Die DuPont-Gruppe synthetisierte eine Reihe von Oxazolidinonen, die gegen Streptokokken und Staphylokokken (inklusive des Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*, MRSA) wirksam waren,^[118] aber nachfolgende Tierstudien zeigten eine signifikante Knochenmarkstoxizität. Steven J. Brickner und Mitarbeiter bei Upjohn erkannten das Potential dieser Verbindungsklasse und starteten ein Forschungsprogramm, um wirksame Oxazolidinone zur sicheren Anwendung am Menschen zu finden, was 2000 zur Entdeckung und Zulassung von Linezolid (Abbildung 8) führte, dem ersten kommerziellen Oxazolidinon und dem ersten Antibiotikum einer neuen Strukturklasse seit fast 40 Jahren (das letzte war Nalidixinsäure).^[8b,119] Linezolid ist eine wichtige letzte Option zur Behandlung von Infektionen mit Gram-positiven Bakterien wie MRSA und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE), aber langfristige Anwendung kann schwere Nebenwirkungen wie Knochenmarkssuppression hervorrufen. Die Entwicklung von Oxazolidinonen der nächsten Generation ist ein spannendes Forschungsgebiet, das nun auf einer Röntgenkristallstruktur von Linezolid, gebunden an seine Zielstruktur – der großen Untereinheit bakterieller Ribosomen – aufbauen kann.^[120,121]

4.5. Eine vollsynthetische Plattform für die Entdeckung und Entwicklung neuartiger Tetracyclin-Antibiotika

Die wichtige, ziemlich offensichtliche Lehre aus den Sulfa-Medikamenten, Chinolinen, Carbapenemen und Oxazolidinonen ist: Wenn Chemiker über diversifizierbare, vollsynthetische Routen auf Antibiotikaklassen zugreifen können, wirkt ihre Fähigkeit zur beliebigen Veränderung von Strukturen gestaltend und führt zu neuen, wirksameren und sichereren Medikamenten. Mit Blick auf den aktuellen vollständigen Satz an vollsynthetischen Antibakteria in der klinischen Anwendung, heben sich die in den 1980er und frühen 1990er Jahren entwickelten Carbapeneme (Imipenem und Meropenem) als die anspruchsvollsten Strukturen, die über vollsynthetische Routen hergestellt wurden, hervor. Als unsere Arbeitsgruppe Mitte der 1990er Jahre mit der Entwicklung einer praktikablen Syntheseroute zu Tetracyclin-Antibiotika begann, waren alle zugelassenen Tetracyclin-Antibiotika Fermentationsprodukte oder durch Semisynthese daraus entstanden. Über sechs Jahrzehnte lang war die se-



Industrielle Synthese von Linezolid (Pfizer):

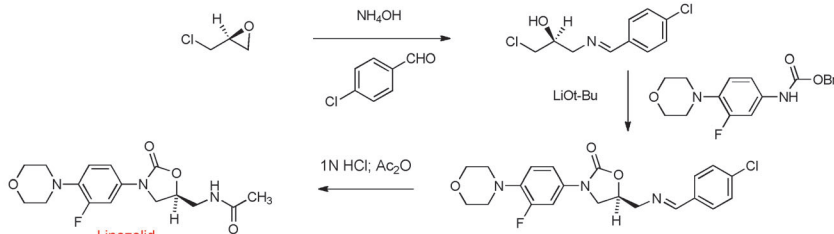


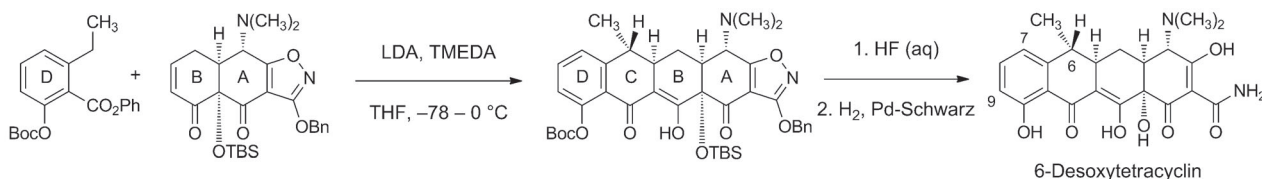
Abbildung 8. Entwicklung vollsynthetischer Oxazolidinon-Antibiotika.

misynthetische Modifizierung von Tetracyclinen auf nur drei Positionen (C6, C7 und C9) begrenzt und Substitutionen an C7 und C9 waren mangels chemischer Durchführbarkeit äußerst eingeschränkt. Dies ist zweifellos ein entscheidender Faktor für das enorme Missverhältnis in der Anzahl der zugelassenen Tetracycline (weniger als 10 in den USA seit 1949) gegenüber der Anzahl zugelassener Chinolone (> 40) und β -Lactame (> 50). Seit der Strukturaufklärung der Tetracyclin-Antibiotika 1953 durch Woodward und Mitarbeiter^[122] arbeiteten Labore weltweit an der Entwicklung von Synthesewegen, um existierende und neue Mitglieder dieser Klasse herzustellen. Die Arbeitsgruppen von Woodward, Shemyakin und Muxfeldt vermeldeten für ihre Zeit bemerkenswerte Fortschritte mit dem erfolgreichen Aufbau von Sancyclin (25 Syntheseschritte, 0,002 % Ausbeute), Tetracyclin (Ausbeute nicht bekannt) und Oxytetracyclin (22 Schritte, 0,06 % Ausbeute), aber diese Routen waren lang und in größerem Maßstab nicht anwendbar (allerdings fand der Muxfeldt-

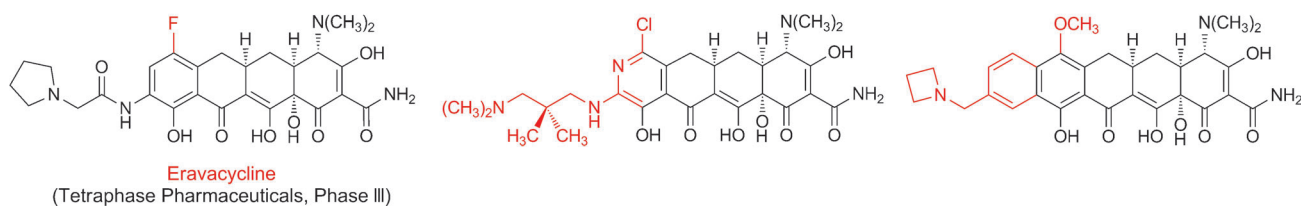
Ansatz bei Forschern von Merck in Deutschland eine zeitlang Verwendung zur Herstellung von vollsynthetischem 6-Thia-tetracyclin, einem Antibiotikum, das während der klinischen Entwicklung wegen Lebertoxizität ausschied).^[123] Interessanterweise hatte jede Arbeitsgruppe einen „links-nach-rechts“- oder D \rightarrow A-Aufbaumodus gewählt, was vom Standpunkt der Medikamentenentdeckung nicht ideal war, da die Substitution des D-Rings für die Entwicklung neuer Antibiotika besonders nutzbringend ist, vor allem für solche mit verbesserter Wirksamkeit gegen Tetracyclin-resistente Mikroorganismen, während die meisten Substitutionen des A-Rings die antibiotische Aktivität verringern oder aufheben.

Nach zehnjähriger Forschungsarbeit auf diesem Gebiet beschrieben wir 2005, dass Tetracyclin in drei Stufen aus zwei relativ einfachen Bausteinen zugänglich ist, nämlich einem „linksständigen“ D-Ring-Vorstufe und einem „rechtsständigen“ AB-Ring-Vorstufe (Schema 11).^[124] Eine brauchbare Route zum AB-Enon zu finden, war der zeitaufwändigste Teil

Synthese von Tetracyclinen aus AB- und D-Ring-Vorstufen (2005):



Beispiele aus >3000 vollsynthetischen Tetracyclinen (2005-heute):



Schema 11. Entwicklung eines vollsynthetischen Tetracyclin-Antibiotikums (neuartige Struktureigenschaften, die durch Semisynthese nicht eingeführt werden konnten, sind rot markiert).

dieser Aufgabe. Seitdem haben wir verschiedene, zweckmäßigere Komponenten-basierte Routen zum AB-Enon veröffentlicht,^[125] von denen eine zur Herstellung von mehr als 50 kg dieser Zwischenstufe angepasst wurde. Im AB + D-Ansatz wird der C-Ring von Tetracyclinen durch eine stereokontrollierte Michael-Claisen-Cyclisierung gebildet, wobei zwei Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen und zwei stereogene Zentren entstehen.^[124] Diese Umwandlung erwies sich als bemerkenswert robust sowie effektiv mit einer großen Bandbreite an D-Ring-Vorstufen und wurde im Kilogramm-Maßstab mit einer Ausbeute > 90 % durchgeführt.^[126] Die Cyclisierungsprodukte werden durch zwei oder drei „Entschützungs-schritte“ in vollsynthetische Tetracycline überführt, wobei die polaren Funktionalitäten, die lange einen semisynthetischen Durchbruch erschwerten, freigelegt werden. Ein wichtiger Schritt in dieser Hinsicht war die Entwicklung der Benzyloxyisoxazol-Funktion zum Schutz des A-Rings der Tetracycline, 1978 von Stork und Hagedorn beschrieben.^[127]

Die Entwicklung der höchst diversifizierbaren und skalierbaren Tetracyclin-Synthese erweiterte den chemischen Spielraum, der Medizinchemikern zur Verfügung steht, beträchtlich. Zuvor noch nicht modifizierte Positionen, wie C5^[128] und C8, wurden jetzt ausführlich untersucht, und eine große Anzahl Substituenten, die an anderen Positionen bisher unzugänglich waren, wurden eingeführt. Über 3000 verschiedene vollsynthetische, Antibiotika-Kandidaten wurden seit 2005 von einer kleinen Biotechnologiefirma, Tetracycline Pharmaceuticals, die eigens zur Kommerzialisierung der Tetracyclin-Technologieplattform gegründet worden war, synthetisiert und getestet.^[126,129] Die meisten dieser vollsynthetischen Verbindungen sind in antimikrobiellen Proben wirksam; jene mit der vielversprechendsten Wirksamkeit, entweder als Breitband-Antibiotikum oder Gram-negativ-wirksame Substanz, befinden sich auf dem Weg der klinischen Entwicklung. Der am weitesten fortgeschrittene vollsynthetische klinische Kandidat ist Eravacyclin, das sich aktuell in Phase III der klinischen Studien als Breitband-Antibiotikum gegen lebensbedrohliche komplizierte intra-abdominale Infektionen befindet, und Phase-III-Studien bezüglich schwieriger Harnwegsinfektionen sind noch für dieses Jahr geplant. Eravacyclin ist das erste 7-Fluortetracyclin in klinischer Erprobung. Es ist gekennzeichnet durch eine einzigartige Kombination aus wirksamer Breitbandaktivität, günstiger Pharmakokinetik und geringer Nebenwirkungsrate und ist das erste Glycylcyclin mit nachgewiesener oraler Wirksamkeit. Das Frontispiz dieses Aufsatzes zeigt Ergebnisse eines Mikroverdünnungstests von Eravacyclin und früherer Tetracycline gegen einen letalen Stamm (klinisches Isolat mit einer Mortalität von etwa 50 % bei Infektion der Blutbahn) von *Acinetobacter baumannii*, der hoch resistent ist gegen Carbapeneme (Ertapenem, Imipenem und Meropenem MICs > 32 µg mL⁻¹), Fluorchinolone (Levofloxacin MIC > 32 µg mL⁻¹), Aminoglycoside (Gentamycin MIC > 32 µg mL⁻¹) und Piperazillin/Tazobactam (MIC > 128 µg mL⁻¹).^[130]

Die Syntheseplattform, die sowohl die rasche Herstellung einer Bibliothek aus unterschiedlichen vollsynthetischen Tetracyclinen (breit definiert) als auch die wirtschaftliche Syn-

these von Eravacyclin im Multikilogramm-Maßstab ermöglichte, veranschaulicht das Potenzial einer hochmodularen, konvergenten Synthesestrategie. Schätzungsweise werden die Kosten für die Verpackung von Eravacyclin in ein steriles Glasfläschchen für die Verabreichung in Phase IV die Wirkstoffkosten übersteigen, was verdeutlicht, dass vollsynthetische Reaktionswege zu komplexen molekularen Gerüsten im Hinblick auf Herstellungskosten nicht untragbar sind. Vom Standpunkt eines Wissenschaftlers in Massachusetts mit Zugang zu großen Mengen der AB-Vorstufe eines Anbieters erscheint die Route zu neuen Tetracyclin-Antibiotika als ein drei- bis vierstufiger Prozess, nämlich Kupplung, gefolgt von zwei oder drei Entschützungs-schritten.^[131] Vom Standpunkt des für die Synthese der AB-Vorstufe verantwortlichen, kommerziellen Anbieters erscheint die Route als fünfstufige Sequenz, ausgehend von zwei einfachen Fragmenten ähnlicher synthetischer Komplexität.^[125a] Der Komponenten-basierte Ansatz ermöglicht eine Aufteilung der Komplexität in zugängliche Untereinheiten, ähnlich der Zuliefererkette bei der kommerziellen Produktion von Mobiltelefonen, Computern und Flugzeugen. Es ermöglicht die multiplikative Erweiterung der strukturellen Vielfalt durch Modifizierung der Komponenten und beschleunigt die Entwicklung der gesamten Route durch unabhängige Weiterentwicklung der Synthese der einzelnen Komponenten. Wir gehen davon aus, dass mit einem stärkeren Fokus auf hochkonvergenten, Komponenten-basierten Prozessen bisher unerreichbare Antibiotika-Plattformen zugänglich werden könnten.

5. Die chemische Synthese als Innovationsmotor

„The chemists will fasten on the molecule and modify it, as they have done with the sulfanilamide molecule in the last 5 years, so that derivatives of penicillin will appear more powerful, or with wider applications, and diseases now untouched will be conquered.“ (Alexander Fleming, 1943, an die Royal Society)^[23]

Eine allgemeinere Interpretation von Flemings Äußerung könnte besagen, dass es – wenn überhaupt – nur wenige antibakterielle Naturstoffe gibt, die nicht durch chemische Modifizierung zu Humantherapeutika verbessert werden können. Die hundertjährige Geschichte der Antibiotika-Entdeckung und -Entwicklung begann mit dem klinischen Einsatz arsenhaltiger und Sulfa-Medikamente, Molekülen, die nicht Naturstoffen, sondern vollsynthetischen Verbindungssammlungen entstammten. Seitdem war die Erweiterung des chemischen Repertoires im Umfeld natürlicher und nichtnatürlicher molekularer Gerüste mit bekannten antibakteriellen Eigenschaften eine konstante Triebkraft für den Fortschritt in der antibakteriellen Therapie. Immer wieder führte die chemische Synthese zu Antibiotika mit erhöhter Wirksamkeit, verbesserten Sicherheitsprofilen und erweiterten Wirkspektren, besonders gegen Bakterien mit erworbenen Resistenzmechanismen.

Die Entwicklung vollsynthetischer β-Lactame wie Imipenem, Loracarbef und Meropenem in den 1980er und frühen 1990er Jahren markierte einen großen Sprung in der Komplexität antibakterieller Moleküle, die mittels vollsyntheti-

scher Ansätze großtechnisch hergestellt werden konnten. Dreißig Jahre später sind wir überzeugt, dass die moderne chemische Synthese die Entwicklung brauchbarer, flexibler Routen zu wesentlich komplexeren antibakteriellen Molekülen ermöglichen kann – Molekülen, die auf vorhandenen Naturstoffgerüsten basieren und die in der Vergangenheit nicht wirtschaftlich zu realisieren waren. Sollte sich dies bewahrheiten, liefert dieser Weg höchstwahrscheinlich mehrere neue Antibiotika für die Gesellschaft und könnte so als der dringend benötigte Innovationsmotor dienen. Komplexe natürliche Antibakteria, für die noch keine brauchbaren, diversifizierbaren Syntheserouten existieren, sind ungenutzte Ressourcen, die große Chancen für zukünftige Innovationen beinhalten. Während wir fest daran glauben, dass anhaltendes und konzentriertes Bemühen zur Entwicklung brauchbarer Synthesewege für aktuell unaufgeklärte natürliche Antibiotikagerüste eine außerordentliche Möglichkeit bietet, die versiegende Antibiotika-Pipeline kurzfristig (5–20 Jahre) aufzufüllen, sehen wir dies nicht als einzigen Weg nach vorne, denn dadurch würde man die Erfolge ignorieren, die zur Gründung dieses Gebietes (Organoarsen-Verbindungen, Sulfa-Medikamente) und später zu weiteren lebensrettenden Antibiotika (Trimethoprim, Chinolonen, Oxazolidinonen) geführt haben.

Vorherige Abschnitte verdeutlichen, dass einige der größten Fortschritte der antibakteriellen Medikamenten-Entdeckung nur durch die Entwicklung skalierbarer, voll-

synthetischer Routen entstanden. Oft dienten diese Erfolge dazu, die gemeinhin wahrgenommenen Grenzen des synthetisch Machbaren neu zu definieren (das potente onkologische Medikament Halaven, hergestellt von Eisai Co. durch chemische Innovationen aus dem Kishi Labor, repräsentiert wohl die äußerste Grenze dessen, was heute großtechnisch synthetisiert werden kann; die typischerweise höheren Antibiotika-Dosierungen belegen eine etwas stärker hemmende Umgebung). Wir haben die Naturstoffe in Abbildung 9 und 10 dahingehend ausgewählt, dass sie nun innerhalb der Reichweite der präparativen Möglichkeiten liegen, besonders mit Betonung auf der geeigneten Designstrategie (konvergenter Aufbau von Komponenten ähnlicher Komplexität) unter Berücksichtigung ihrer antibakteriellen Aktivitäten. Diese Auswahl ist weder vollständig noch unveränderbar – neue antibakterielle Naturstoffe werden zweifellos entdeckt, obwohl die Geschwindigkeit der Entdeckungen abgenommen hat. Es folgt eine kurze Diskussion der bisherigen historischen Fortschritte (größtenteils durch Semisynthese) mit Fokus auf dem Potenzial für vollsynthetische Plattformtechnologien, um künftige Fortschritte zu umreißen.

5.1. Pleuromutiline

Der tricyclische Naturstoff Pleuromutilin wurde 1951 in einer Pilzkultur entdeckt und wirkt vor allem gegen Gram-

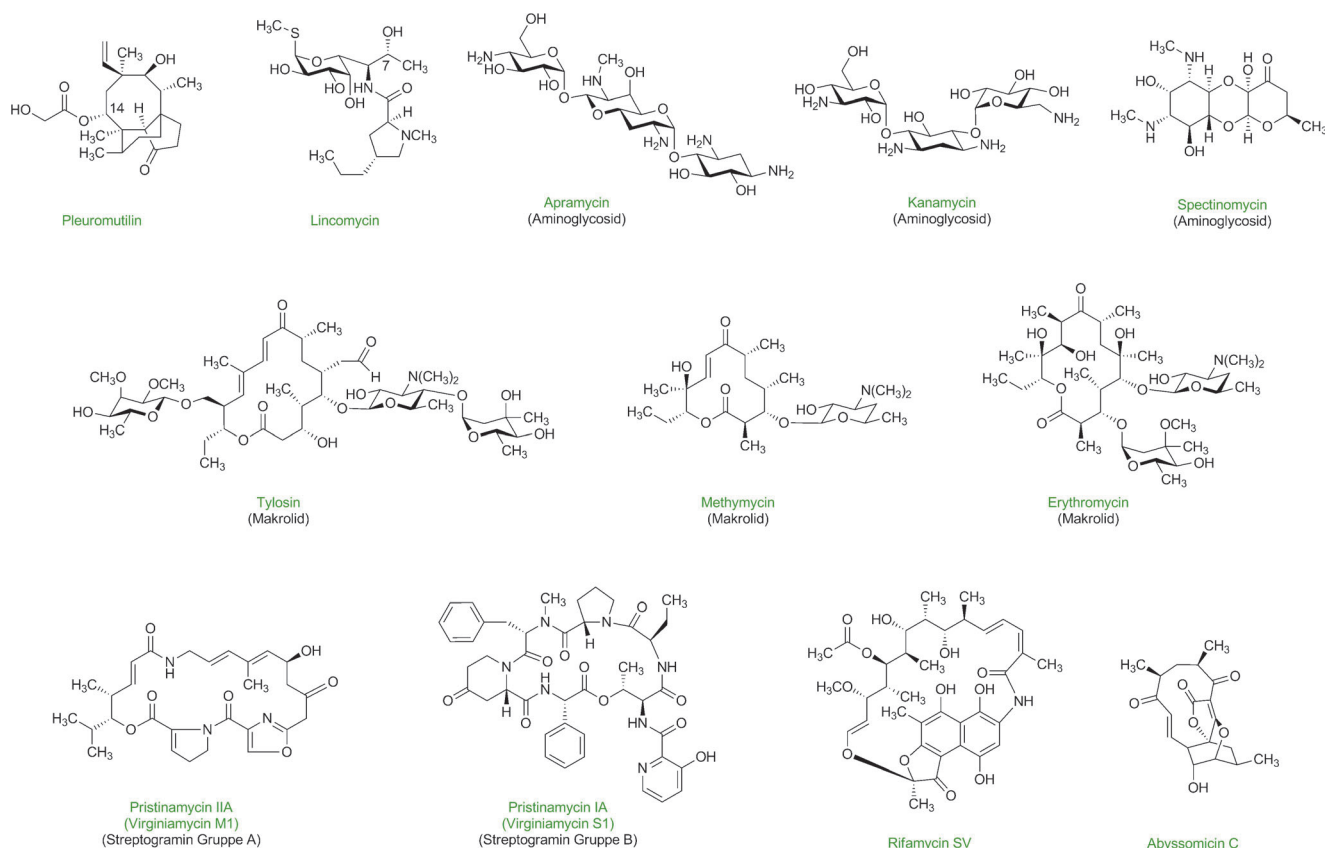


Abbildung 9. Antibakteriell wirksame Naturstoffe mit Potenzial für Verbesserungen hinsichtlich der Anwendung im Menschen durch Entwicklung praktikabler vollsynthetischer Reaktionswege.

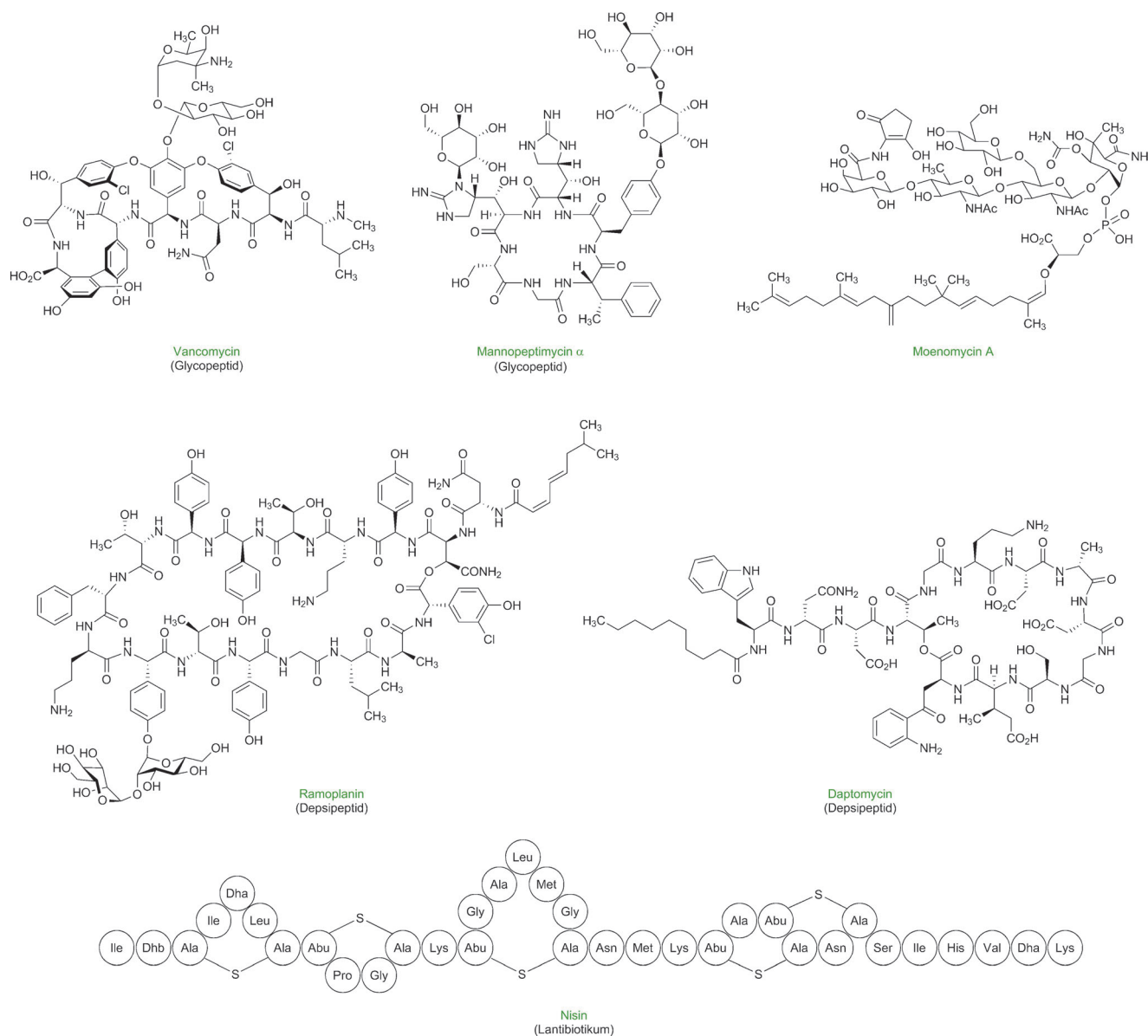


Abbildung 10. Antibakteriell wirksame Naturstoffe mit Potenzial für Verbesserungen hinsichtlich der Anwendung im Menschen durch Entwicklung praktikabler vollsynthetischer Reaktionswege.

positive Bakterien.^[132] Seitdem wurden mehr als 1200 Derivate von Pleuromutilin durch Semisynthese hergestellt, einschließlich Retapamulin (GSK, 2007 für die topische Behandlung von Hautinfektionen zugelassen; das derzeit einzige Pleuromutilin für den Einsatz beim Menschen) und BC-3781 (Nabriva Therapeutics, die klinische Phase-II-Studie war 2011 abgeschlossen).^[133] Wie viele Antibiotika, die sich derzeit in der klinischen Entwicklung befinden, inhibieren die Pleuromutiline die bakterielle Proteinsynthese, und röntgenkristallographische Untersuchungen erbrachten Einzelheiten über ihre Bindung an die 50S-Untereinheit bakterieller Ribosomen.^[134] Der strukturell komplexe Kern der Pleuromutiline und der Großteil der Substituenten in der Peripherie können extrem schwierig semisynthetisch modifiziert werden, was durch die Tatsache belegt wird, dass sich die Mehrzahl der >1200 semisynthetischen Analoga nur in der C14-Sei-

tenkette unterscheiden.^[133] Neue Studien lassen vermuten, dass die primäre bindende Wechselwirkung zwischen Pleuromutilin-Antibiotika und dem Ribosom innerhalb des polycyclischen Kerns lokalisiert ist.^[134] Die Entwicklung einer modularen synthetischen Plattform zu Pleuromutilinen (breit definiert), die Komponenten ähnlicher struktureller Komplexität über eine kurze und konvergente Route verknüpft, versprache unserer Meinung nach ein enormes Potenzial hinsichtlich der Entdeckung von Antibiotika. Nicht weniger als drei vollsynthetische Routen zu Pleuromutilin wurden veröffentlicht, die alle bemerkenswerte Leistungen darstellen, aber durch die genutzten linearen Routen schwer zu skalieren sind und sich nicht zur raschen Synthese von Analoga eignen.^[135] Die Arbeitsgruppen von Zard^[136] und Sorensen^[137] beschrieben jeweils verkürzte Routen zu vereinfachten Pleuromutilin-Analoga; in der zweiten Arbeit

wurden Verbindungen mit Aktivität gegen *M. tuberculosis* identifiziert.^[137b] Dicht funktionalisierte, stereochemisch komplexe polycyclische Moleküle wie Pleuromutilin gehören zu den anspruchsvollsten Zielstrukturen für hoch konvergente, Komponenten-basierte Syntheserouten, aber die Investition in eine erfolgreiche Plattformtechnologie könnte sich in Form neuer Antibiotika mehr als lohnen.

5.2. Lincosamide

1962 wurde Lincomycin von Mason, Dietz und DeBoer (UpJohn) erstmals beschrieben, die kommerzielle Einführung folgte 1964.^[138] 1965 berichteten Birkenmeyer und Kagan von UpJohn, dass sie ein semisynthetisches Lincosamid, wie die neue Antibiotikaklasse genannt wurde, erhalten hatten – und zwar durch invertiven Austausch der 7-Hydroxygruppe des Lincomycins gegen Chlorid.^[139] Das neue semisynthetische Antibiotikum, „Clindamycin“, war wirksamer, hatte ein breiteres Wirkspektrum und war oral bioverfügbar. Seit 1968 wird Clindamycin zur Therapie von Infektionen durch aerobe und anaerobe Gram-positive Bakterien, eingeschlossen Stämme des Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*, eingesetzt.^[140] Clindamycin bleibt ein lebensrettendes Antibiotikum, es begünstigt aber Infektionen mit *C. difficile* und ist durch zunehmende Resistenzen belastet.^[141] Es ist möglich, die zentrale Amidbindung, die zwei molekulare „Hälften“ ähnlicher Größe – eine Aminosucker-Komponente und einen substituierten Prolinrest – verbindet, zu hydrolysieren (und neu zu bilden). Dies führte über die Jahre gehäuft zu eingeschränkten strukturellen Varianten beider Komponenten durch Semisynthese. Zum Beispiel ersetzten Birkenmeyer, Zurenko und Mitarbeiter von UpJohn in den 1980er Jahren den Pyrrolidinring durch einen substituierten Piperidinring und erhielten so „Pirlimycin“, das sie für die Behandlung der Mastitis in der Veterinärmedizin einführten.^[142] Weitere semisynthetische Modifikationen wurden beschrieben, einige erst 2013,^[143] sowie vollsynthetische Ansätze,^[144] aber die allgemein zugänglichen Informationen suggerieren, dass eine systematischere Untersuchung des gesamten Moleküls noch erfolgen muss. Eine vollsynthetische Plattformtechnologie für neuartige Lincosamide könnte günstige Möglichkeiten zur Entdeckung von Antibiotika bieten. Solch ein Programm würde durch kristallographische Untersuchungen von Lincomycin und Clindamycin im Komplex mit der 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms unterstützt.^[69c]

5.3. Aminoglycoside

Die Aminoglycoside sind eine strukturell facettenreiche Familie natürlicher und semisynthetischer Antibiotika, die primär zur Behandlung von Infektionen mit Gram-negativen Bakterien genutzt wurden.^[145] Wesentliche Fortschritte halfen, die sich entwickelnden Resistenzen gegen Aminoglycoside zu überwinden, dazu gehören der semisynthetische Einbau einer 2-Hydroxy-4-aminobutyryl-Seitenkette in das zugelassene Antibiotikum Amikacin, um die enzymatische

Inaktivierung des Wirkstoffs zu verhindern, ein bei natürlichen Aminoglycosiden (wie der Amikacin-Vorstufe Kanamycin) übliches Problem. Heinz Moser und Mitarbeiter bei Achaogen entwickelten ein Aminoglycosid der nächsten Generation, Plazomicin, das gegen viele Aminoglycosid-resistente Bakterien wirkt. Die Phase II der klinischen Studien hinsichtlich der Effizienz bei komplizierten Harnwegsinfektionen (CUTIs) wurde kürzlich erfolgreich abgeschlossen.^[146] Dem strukturell einzigartigen Aminoglycosid Apramycin wurde vor kurzem eine wesentlich geringere Ototoxizität im Vergleich zu anderen Aminoglycosiden sowie ein günstiges Wirkprofil nachgewiesen, und es besteht Potential für Weiterentwicklungen.^[147]

Das verbreitete Auftreten von multiresistenten *Neisseria gonorrhoeae* führte zu erneutem Interesse an dem Antibiotikum Spectinomycin, das allgemein gegen dieses Pathogen wirkt, auch bei Stämmen, die gegen viele andere Antibiotika resistent sind.^[148] Spectinomycin hemmt die Translation durch Bindung an das ribosomale Protein S5,^[149] und es wurden mehrere Resistenzmechanismen auf molekularer Ebene charakterisiert. Vollsynthetische Ansätze zu Spectinomycin wurden beschrieben,^[150] aber die weitere Strukturaufklärung könnte das Potenzial dieser Klasse steigern, um der zunehmenden Resistenz von *N. gonorrhoeae* und eventuell anderen Mikroorganismen zu begegnen.

Weitere semisynthetische Innovationen wären möglich, doch konnten aufgrund der Dichte an Heteroatomen innerhalb der Aminoglycoside nur wenige ausgewählte Positionen dieser Gerüste gründlich untersucht werden.^[151] Obwohl vollsynthetische Ansätze zu Aminoglycosiden veröffentlicht wurden,^[152] meinen wir, dass die verschiedenartigen Naturstoffe dieser Familie noch unerschlossenes Potenzial für die Entwicklung brauchbarer, vollsynthetischer Routen bietet, die sich die Leistungsfähigkeit der modernen chemischen Synthese zunutze machen. Angesichts dieser Möglichkeit, mit neuen Aminoglycosiden der wachsenden Bedrohung durch Gram-negative Infektionen zu begegnen, wären weitere Fortschritte auf diesem Gebiet besonders willkommen.

5.4. Makrolide

Seit der Entdeckung von Erythromycin vor über 60 Jahren haben sich die Makrolide als sichere und effektive Antibiotika zur Behandlung von Atemwegserkrankungen durch Gram-positive Bakterien erwiesen. Durch zunehmende Resistenzen nosokomialer und allgemeiner Keime sind ältere Makrolide wirkungslos geworden. Alle für den Einsatz im Menschen zugelassenen oder in Entwicklung befindlichen Makrolide wurden bisher durch semisynthetische Modifizierung von Erythromycin (siehe oben) abgeleitet. Die Analyse modernerer klinischer Kandidaten wirft die Frage auf, ob die Semisynthese von Makroliden an ihre technischen Grenzen stößt. Während das vor kurzem zugelassene Makrolid Telithromycin aus Erythromycin über eine lineare Sequenz von 12 Stufen erzeugt wird, benötigt der klinische Kandidat Solithromycin, aktuell in Phase III, eine lineare Sequenz von 16 Stufen (10 Stufen ab dem semisynthetischen Medikament Clarithromycin).^[75b] Unsere aktuelle Forschung ist darauf

gerichtet zu demonstrieren, dass kürzere vollsynthetische Sequenzen realisierbar und sehr viel leistungstärker sind. Bisher haben vier Arbeitsgruppen vollsynthetische Routen zu aktiven Makrolid-Antibiotika (genauer gesagt glykosylierten Makroliden) veröffentlicht.^[153] Diese richtungsweisenden Untersuchungen umfassen klassische Studien der komplexen Molekülsynthese, man kann aber sagen, dass es noch keine geeigneten Synthesewege gibt.

Es herrscht ein großer Bedarf an effektiveren Behandlungen gegen resistente Stämme von *S. pneumoniae* (Erstlinientherapie erfolgt mit dem Makrolid Azithromycin). Über 1.2 Millionen Antibiotika-resistente bakterielle Pneumokokken-Infektionen mit mindestens 7000 Todesfällen treten jährlich in den USA auf.^[12] Vor kurzem wurden molekulare Details der Bindung von Makroliden an die Ribosomen pathogener Organismen aufgeklärt,^[69d,e] die reichlich Informationen für die Gestaltung künftiger Makrolid-Antibiotika liefern. Struktur-Aktivitäts-Beziehungen semisynthetischer Makrolide und die Diversität der natürlichen Makrolide Erythromycin (ein 14-gliedriges Makrolacton) und Tylosin (ein 16-gliedriges Makrolacton), denen eine gemeinsame Bindungsstelle am bakteriellen Ribosom nachgewiesen wurde,^[69e,154] verdeutlichen, dass die Makrolide gegenüber Strukturänderungen überraschend tolerant sind – eine enorme Chance für die zukünftige Wirkstoffforschung.^[71] Dringend benötigt wird eine Synthesechemie, die eine umfassende Erforschung neuer Makrolide ermöglicht, besonders mit Varianten der vielen Molekülpositionen, die bisher aufgrund der Limitierungen der Semisynthese nicht zugänglich waren. Idealerweise wäre diese neue Chemie auch skalierbar, um neue Substanzen in großer Menge durch ökonomisch realisierbare Prozesse zu liefern. Dies sind schwierige Anforderungen, doch liegt unserer Meinung nach eine Lösung in Reichweite.

5.5. Streptogramine

Die Streptogramin-Antibiotika sind Produkte von Actinomyceten und bestehen aus zwei strukturell unterschiedlichen Unterklassen (Gruppe A und Gruppe B), die synergistisch gegen verschiedene Gram-positive Bakterien, einschließlich multiresistente Pathogene, wirken. Die Flaggschiffe dieser Klasse sind Virginiamycin M₁ (Gruppe A, auch als Pristinamycin IIA, Osteogrycin A, Mykamycin A, Vernamycin A und PA114a bekannt) und Virginiamycin S₁ (Gruppe B, auch bekannt als Pristinamycin IA). Die Virginiamycine sind schlecht wasserlöslich, weshalb sie sich nicht zur intravenösen Verabreichung eignen. Die semisynthetische Forschung führte bei Rhône-Poulenc zur Entwicklung von Dalfoipristin und Quinupristin,^[155] die bei gleicher synergistischer Aktivität eine stark verbesserte Wasserlöslichkeit aufwiesen und 1999 unter dem Handelsnamen Synercid als intravenöse Kombinationstherapie für Vancomycin-resistente *E. faecium* zugelassen wurden. Streptogramine der Gruppen A und B hemmen beide die Proteinsynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms und zeigen bei gemeinsamer Nutzung, üblicherweise im Verhältnis 70:30 (A:B), bakterizide Wirkung. Der molekulare Bindungsme-

chanismus und der Ursprung des synergistischen Effekts wurden durch hochaufgelöste Kristallstrukturen dieser Antibiotika, gebunden an die Ribosomen von *H. marismortui* und *D. radiodurans*, aufgeklärt.^[69a,b,156] Dieses vertiefte Verständnis des Bindungsmodus der Streptogramin-Antibiotika, das erst im letzten Jahrzehnt aufkam, bietet grundlegende Einsichten für die Wirkstoffentwicklung auf molekularer Ebene. Praktisch würde eine auf diesen Erkenntnissen basierende De-Novo-Synthese der Streptogramin-Unterklassen den Zugang zu Analoga ermöglichen, um der wachsenden Resistenz zu begegnen.^[157] Einige Fortschritte in diese Richtung wurden schon erzielt: Vollsynthetische Routen zu Streptograminen der Gruppe A^[158] und B^[159] wurden beschrieben, um aber viele Analoga zu erhalten oder kommerzielle Skalierbarkeit zu erreichen, sind noch Verbesserungen notwendig.

5.6. Ansamycine

Der Ansamycin-Naturstoff Rifamycin SV wurde 1957 aus einer Bodenprobe von der französischen Riviera isoliert und erwies sich als äußerst wirksam gegen Gram-positive sowie in geringerem Ausmaß gegen Gram-negative Bakterien.^[160] Nach zwei Jahren semisynthetischer Arbeit entwickelten Piero Sensi und Mitarbeiter der Dow-Lepetit Research Laboratories Rifampicin (auch bekannt als Rifampin), ein zur humanen Verwendung geeignetes Analogon, das 1967 für die Behandlung der Tuberkulose eingeführt wurde.^[161,162] Die Rifamycine binden an die bakterielle RNA-Polymerase und verhindern die Verlängerung der RNA über einen sterischen Okklusionsmechanismus; hochaufgelöste Kristallstrukturen von zielgebundenem Rifampicin wurden veröffentlicht.^[163] Die Ausbildung von Resistenzen gegen diese Antibiotikaklasse geschieht sehr schnell, hauptsächlich wegen Mutationen im Zielgebiet, die die Bindungsstelle beeinträchtigen, weshalb der Einsatz von Rifampicin streng auf die kombinierte Tuberkulosetherapie und die prophylaktische Behandlung von *Neisseria meningitidis* beschränkt wird.^[164] Künftiges Medikamentendesign in der Rifamycin-Klasse, fundiert durch genaue Kenntnis der Bindung an das Zielmolekül und der Resistenzmechanismen, könnte von einer vielseitigen, skalierbaren, vollsynthetischen Plattform profitieren. Bisher stehen nur die bahnbrechende Synthesearbeit der Gruppe um Kishi (1980) und die 1990 von Tatsuta et al. beschriebene Synthese als vollsynthetische Routen zu Rifamycinen zur Verfügung.^[165]

5.7. Abyssomicine

Abyssomicin C wurde 2004 beschrieben und hemmt nachgewiesenermaßen das Wachstum einer Reihe Antibiotika-resistenter Pathogene, inklusive MRSA und VRSA, durch Störung der bakteriellen *p*-Aminobenzoessäure-Produktion (Teil des Tetrahydrofolat-Syntheseweges).^[166] Bis heute ist es nicht gelungen, durch fermentative Produktion ausreichende Mengen von Abyssomicin C für eine kommerzielle Nutzung zu produzieren. Durch die Dichte der empfindlichen funktionellen Gruppen innerhalb der Abyssomicine sind sie

schwierige Zielmoleküle (die Arbeitsgruppen von Sorensen, Nicolaou und Saicic haben vollsynthetische Routen beschrieben).^[167] Trotz der großen Herausforderung wäre eine Plattformlösung für die Synthese der Abyssomicine (breit definiert) ein willkommener Fortschritt.

5.8. Glycopeptide

Der Glycopeptid-Naturstoff Vancomycin bleibt ein wesentlicher Bestandteil des modernen antibakteriellen Arsenals zur Behandlung schwerer Infektionen mit Gram-positiven Bakterien, einschließlich MRSA. Die Glycopeptide unterbrechen die bakterielle Zellwandsynthese über einen immer besser verstandenen Mechanismus.^[168] Das Auftreten von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) und Vancomycin-resistenten *Staphylococcus aureus* (VRSA) förderte die Entwicklung semisynthetischer Antibiotika der nächsten Generation dieser Klasse: Telavancin (Theravance Inc., zugelassen 2009),^[169] Oritavancin (ursprünglich entwickelt von Robin Cooper und Mitarbeitern bei Eli Lilly,^[170] aktuell im Besitz von The Medicines Company, zugelassen von der FDA im Mai 2014)^[171] und Dalbavancin (ursprünglich von Gianpaolo Candiani und Mitarbeitern bei Biosearch Italia,^[172] wird aktuell weiterentwickelt von Durata Therapeutics, Phase III).^[173] Außergewöhnliche, auf die Entwicklung vollsynthetischer Routen zu Glykopeptid-Antibiotika konzentrierte Anstrengungen führten die Arbeitsgruppen von Evans,^[174] Nicolaou^[175] und Boger^[176] zu hochinnovativen Lösungen. In einer beeindruckenden Serie von Folgestudien entwickelte und synthetisierte die Arbeitsgruppe von Boger eine Reihe vollsynthetischer Vancomycin-Analoga, von denen eines bei einem multiresistenten Stamm *E. faecalis* eine 2000-fach höhere Wirkung als Vancomycin zeigte.^[177]

Die Mannopectimycine wurden erstmals in den 1950er Jahren aus einem Stamm *Streptomyces hygroscopicus* isoliert, aber bis in die frühen 2000er Jahre nicht weiter erforscht, als Wyeth Teile der eigenen Naturstoffsammlung, die vorher aufgrund des engen Wirkspektrums zurückgestellt worden waren, neu untersuchte.^[178] Diese Glycopeptid-Antibiotika zielen auf das membrangebundene Vorläuferlipid II, binden aber an einer anderen Stelle als Vancomycin und sind gegen Vancomycin-resistente Stämme wirksam.^[179] Semisynthetische Modifikationen ermöglichten die Entwicklung von Analoga mit erhöhter Sicherheit und gesteigerter Aktivität.^[180]

Die schiere Größe der Glycopeptide, ihr hoher Verknüpfungsgrad und die damit verbundene Atropisomerie ergeben Zielmoleküle, die jenseits einer durchführbaren großtechnischen Synthese zu liegen scheinen. Jedoch sollte angesichts der Erfolge der Pionierarbeiten die Aufgabe vielleicht nicht länger als unerfüllbar betrachtet werden.

5.9. Depsipeptide

Depsipeptid-Antibiotika umfassen Polypeptide mit einer oder mehreren Esterbindungen. Ramoplanin, ein strukturell komplexes Mitglied dieser Klasse, durchlief 2006 erfolgreich

die klinischen Phase-II-Studien für durch *C. difficile* verursachte Diarrhö (wo die mangelnde orale Bioverfügbarkeit der Verbindung von Vorteil ist), eine weitere klinische Evaluierung wurde aber noch nicht beschrieben.^[6] Die strukturelle Optimierung dieser Klasse für die systemische Applikation könnte deren Nutzen bedeutend erweitern. Boger und Walker stellten über einen vollsynthetischen Ansatz Ramoplanin her und entwickelten biochemische Assays, um die Funktion jedes Aminosäure-Rests bei der Bindung von Ramoplanin an seine molekularen Ziele, den Zellwandbiosynthese-Vorläuferlipiden I und II, zu sondieren.^[181]

Der Depsipeptid-Naturstoff Daptomycin, entwickelt von Eli Lilly^[182] und lizenziert von Cubist Pharmaceuticals, wurde 2003 zugelassen und unter dem Handelsnamen Cubicin zur Behandlung schwerer Infektionen durch Gram-positive Bakterien, einschließlich MRSA, VRSA und VRE, vermarktet.^[183] Daptomycin wirkt auf einzigartige Weise bakterizid: Es fügt sich in die bakterielle Zellmembran ein und bildet Aggregate, die Zellwand- und Zellmembrandefekte verursachen und zum Zelltod führen.^[184] Die molekulare Größe und Komplexität von Daptomycin hat die Anzahl semisynthetisch zugänglicher Analoga begrenzt,^[185] die Bandbreite wurde jedoch durch chemoenzymatische Synthese^[186] und gentechnische Änderung des Biosynthesewegs ergänzt.^[187] Vor kurzem beschrieben Li et al. die erste vollsynthetische Route zu Daptomycin, wobei sie Methoden der Fest- und Flüssigphasen-Peptidsynthese kombinierten.^[188]

5.10. Moenomycin

Die Arbeitsgruppen von Kahne und Walker entwickelten eine vollsynthetische Route zum komplexen Naturstoff Moenomycin A (ein extrem potentes Antibiotikum, das die Zellwandbiosynthese unterbricht, aber wegen geringer oraler Bioverfügbarkeit und langer Serumhalbwertszeit für die klinische Anwendung ungeeignet ist).^[189] Sie nutzten ebenfalls eine chemoenzymatische Route, um verkürzte Moenomycin-Analoga zu synthetisieren, was die Identifizierung anderer Verbindungen ermöglichte, die an die bakterielle Peptidoglykan-Glykosyltransferase (die Zielstruktur von Moenomycin) binden können.^[190] Die Antibiotikaklasse der Moenomycine bildet eine erhebliche Herausforderung für die Synthese einer Plattform, aber die bahnbrechenden Studien der Arbeitsgruppen von Kahne und Walker lassen einen solchen Ansatz als vernünftigen Weg erscheinen.

5.11. Lantibiotika

Die Lantibiotika sind Polypeptid-Antibakteria, die intern durch ein oder mehrere Lanthioningruppen (jede enthält zwei Alanin-Einheiten, die über einen Thioether an ihren β -Kohlenstoffatomen verbunden sind) vernetzt sind. Für diese Antibiotikaklasse, die weitverbreitet in der Lebensmittelkonservierung verwendet wird, wurden zwei unterschiedliche Wirkungsweisen beschrieben: Hemmung der Zellwandbiosynthese^[191] und Aggregation mit Lipid II zur Bildung von Poren in der Zellmembran.^[192] Novacta Biosystems und

Wellcome Trust haben ein Lantibiotikum, NVB302, entwickelt, das aktuell Phase I der klinischen Studien für Darminfektionen mit *C. difficile* durchläuft.^[6] Die neuesten chemischen Lantibiotika-Synthesen der Arbeitsgruppen von van der Donk und Vederas sind bemerkenswerte Beiträge, die sich für die weitere Optimierung der Klasse und die Umgehung bekannter Resistenz- und Inaktivierungsmechanismen, wie der Oxidation der schwefelgebundenen Lanthionin-Reste, zweifellos als aufschlussreich erweisen werden.^[193]

6. Ausblick

Alexander Fleming prophezeite 1948, dass beinahe kein Antibiotikum, das der Mensch entwickeln würde, gegen die Kraft der Evolution immun sein könnte, denn Bakterien mit einer Verdopplungszeit von Minuten bis Stunden haben einen entschiedenen Wettbewerbsvorteil. Eine umsichtige Gesellschaft sollte sich bemühen, das antibiotische Rüstzeug zu ergänzen und erkennen, dass dies wahrscheinlich stetige Anstrengungen erfordert, sicherlich über Jahrzehnte in absehbarer Zeit. Es ist denkbar, dass die Menschheit eines Tages die Oberhand im Kampf gegen Infektionskrankheiten gewinnt, aber vorschnelle Siegeserklärungen scheinen gerade absurd: „*It is time to close the book on infectious disease, declare the war on pestilence won and shift national resources to such chronic problems as cancer and heart disease.*“ (William Stewart, U.S. Surgeon General, 1969.)^[194]

Während wir Strategien zur Entdeckung neuer Medikamente für die Behandlung von Infektionen mit multiresistenten Bakterien betrachten, sollten wir die wissenschaftlichen Ansätze nicht aufgeben, die unsere aktuelle Auswahl an Antibiotika hervorgebracht haben. Obwohl die „tiefhängenden Früchte“ gewisser Antibiotikaklassen bereits geerntet sein mögen, bedeutet das nicht, dass die chemische Synthese für die Entdeckung und Entwicklung von Antibiotika plötzlich nutzlos geworden ist. Neue Verbindungsklassen, neue antibakterielle Ziele und völlig neue Ansätze zur Antibiotika-Entdeckung sind immer erwünscht, doch müssen wir uns auch von dem leiten lassen, was in der Vergangenheit erfolgreich war. Welche Lehren lassen sich aus den Antibiotika ziehen, die durch natürliche Selektion über mehrere hundert Millionen Jahren entstanden sind? Wir glauben, dass uns die Natur die primären Ziele, Ribosom und bakterielle Zellwand (natürliche Inhibitoren der RNA-Polymerase, DNA-Gyrase und Tetrahydrofolat-Biosynthese kommen auch vor), gezeigt hat und uns mit den Mitteln ausgestattet hat, diese zu adressieren. Diese „alten“ antibakteriellen Zielstrukturen mögen weniger modern sein als neuere Ziele (nach welchen die Suche bekanntlich erfolglos war),^[7k,195] aber sie sind keine „schlechten“ Ziele geworden, und wenn wir den Fokus auf sie verlieren, dann auf eigene Gefahr. Die Mehrzahl natürlich vorkommender Antibiotika sind strukturell hochkomplexe Moleküle, die hochentwickelte und energetisch kostspielige Biosynthesewege erfordern, was die interessante Frage aufwirft, warum eine solche Komplexität entstand, wenn einfache, günstigere Lösungen möglich und ebenso brauchbar oder besser waren. Auch wenn die Frage sinnvoll ist, kann es sein,

dass die Antwort darauf für die Humanmedizin nicht relevant ist (z. B. kann die Komplexität auf Selbstschutzmechanismen der produzierenden Stämme beruhen), doch intuitiv scheint es, als müssten wir diese strukturelle Komplexität in die zukünftige antibiotische Synthese einbeziehen (anstatt sie abzulehnen), um uns erfolgreich zu behaupten. Die besten Ziele und Entdeckungsansätze sind die, die funktionieren. Die Strategie, die wir empfehlen – die Entwicklung praktischer, vollsynthetischer Routen zu komplexen antibakteriellen Molekülen – ist nicht neu. Es ist eine erprobte und bewährte Strategie, deren wahrgenommene Grenzen (Molekülgröße und Komplexität, Entwicklungszeit, Skalierbarkeit) neu beurteilt werden müssen, um der Leistungsfähigkeit der modernen chemischen Synthese gerecht zu werden. Ohne überholte Grenzen kann dieser Ansatz unserer Meinung nach die nächsten Jahre allgemein eingesetzt werden.

Wir schließen mit einer wichtigen Frage: In welcher Umgebung wird diese Forschung in einem Ausmaß stattfinden, sodass signifikante Ergebnisse zu erwarten sind? Nicht in der pharmazeutischen Industrie mit den aktuellen Mitteln zur Finanzierung der Antibiotika-F&E und mit geschätzten Zeitrahmen von 2 bis 10 Jahren für die Entwicklung von brauchbaren, vollsynthetischen Zugängen zu komplexen Antibiotika. Gewiss nicht in den amerikanischen akademischen Chemielaboren mit einem aktuellen Vergütungsprofil von 6% Finanzierung vom NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) und der vorherrschenden Meinung, dass technische Innovationen nur in der Industrie erfolgen sollten. Es ist kein Zufall, dass die akademischen Pioniere der antibakteriellen Chemotherapie – Ehrlich, Domagk, Florey und Waksman – alle eng mit industriellen Partnern verbunden waren. Eine Gruppe kleiner biopharmazeutischer Firmen schultert die Verantwortung für die meisten der aktuell in klinischer Entwicklung befindlichen Antibiotika, doch diesen wenigen Firmen fehlen die Ressourcen, um alleine eine vollkommen neue Versorgung zu gewährleisten. Es ist offensichtlich, dass das aktuelle Problem ebenso sehr (oder mehr) ein ökonomisches, als auch ein wissenschaftliches ist. Nicht selten generieren erfolgreich eingeführte Antibiotika nicht ausreichend Einnahmen, um die Forschungs- und Entwicklungskosten zu decken. Die Preisfestsetzung für lebensrettende, heilende Antibiotika-Behandlungen von <14-tägiger Dauer beträgt nur einen winzigen Bruchteil gegenüber der für aktuelle onkologische Medikamente. Falls das Finanzierungssystem für die Antibiotikaforschung nicht aufgebessert wird, wenn die Einstellung bestehen bleibt, dass die Hochschulen nicht der Platz für praktische Innovationen sind und wenn pharmazeutische Firmen (und Risikoanleger) sich weigern, die Dinge unabhängig in Gang zu bringen, könnten die Konsequenzen für die Gesellschaft schrecklich sein.

Alastair und Celine Mactaggart haben die entscheidende Bedeutung der Antibiotikaforschung für die Gesellschaft erkannt und uns durch ihre Großzügigkeit ermöglicht, unsere Forschungsarbeit zur Entdeckung neuer Antibiotika ohne Förderung durch die US-Regierung fortzusetzen. Dafür sind wir sehr dankbar. Die Kollegen Stuart Schreiber, Robin Cooper, Joyce Sutcliffe und Daniel Kahne haben die Qualität dieses Aufsatzes

zes durch aufschlussreiche Kommentare unermesslich bereichert, tragen aber keine Verantwortung für etwaige Ungenauigkeiten oder Mängel. Corey Fyfe, Trudy Grossman und Joyce Sutcliffe von Tetrphase Pharmaceuticals danken wir für die im Frontispiz dargestellten experimentellen Ergebnisse. I.B.S. dankt dem NIH für ein Postdoc-Stipendium (GM099233).

Eingegangen am 13. Dezember 2013

Online veröffentlicht am 2. Juli 2014

Übersetzt von Dr. Margit Knauer, Bensheim

- [1] World Economic Forum, Global Risks Report 2013: <http://www.weforum.org/reports/global-risks-2013-eighth-edition> (Oktober 2013).
- [2] CDC's Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> (Oktober, 2013).
- [3] H. W. Boucher, G. H. Talbot, D. K. Benjamin, Jr., J. Bradley, R. J. Gidos, R. N. Jones, B. E. Murray, R. A. Bonomo, D. Gilbert, *Clin. Infect. Dis.* **2013**, 56, 1685–1694.
- [4] The Center for Disease Dynamics, Economics & Policy, Resistance Map: <http://www.cddep.org/map> (Oktober 2013).
- [5] a) Für ein Beispiel der Carbapenem-Resistenz durch New-Delhi-Metallo- β -lactamasen (NDMs, auch bekannt als Plasmid-kodierte, Carbapenem-resistente Metallo- β -lactamasen, PCMs), siehe: K. K. Kumarasamy, M. A. Toleman, T. R. Walsh, J. Bagaria, F. Butt, R. Balakrishnan, U. Chaudhary, M. Doumith, C. G. Giske, S. Irfan, P. Krishnan, A. V. Kumar, S. Maharjan, S. Mushtaq, T. Noorie, D. L. Paterson, A. Pearson, C. Perry, R. Pike, B. Rao, U. Ray, J. B. Sarma, M. Sharma, E. Sheridan, M. A. Thirunarayan, J. Turton, S. Upadhyay, M. Warner, W. Welfare, D. M. Livermore, N. Woodford, *Lancet Infect. Dis.* **2010**, 10, 597–602; b) siehe auch: R. C. Moellerling, Jr., *N. Engl. J. Med.* **2010**, 363, 2377–2379; c) für ein Beispiel der Carbapenemase aus *Klebsiella pneumoniae*, siehe: E. S. Snitkin, A. M. Zelazny, P. J. Thomas, F. Stock, N. C. S. P. Group, D. K. Henderson, T. N. Palmore, J. A. Segre, *Sci. Transl. Med.* **2012**, 4, 148ra116.
- [6] Für eine aktuelle (September 2013) Übersicht der Antibiotika in der klinischen Entwicklung siehe: M. S. Butler, M. A. Blaskovich, M. A. Cooper, *J. Antibiot.* **2013**, 66, 571–591.
- [7] a) H. Labischinski, *Int. J. Med. Microbiol.* **2001**, 291, 317–318; b) I. Chopra, L. Hesse, A. J. O'Neill, *J. Appl. Microbiol.* **2002**, 92, 4S–15S; c) S. Rachakonda, L. Cartee, *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 775–793; d) K. M. Overbye, J. F. Barrett, *Drug Discovery Today* **2005**, 10, 45–52; e) M. S. Butler, A. D. Buss, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, 71, 919–929; f) M. A. Fischbach, C. T. Walsh, *Science* **2009**, 325, 1089–1093; g) H. Brötz-Oesterhelt, P. Sass, *Future Microbiol.* **2010**, 5, 1553–1579; h) R. C. Moellerling, Jr., *Int. J. Antimicrob. Agents* **2011**, 37, 2–9; i) L. L. Silver, *Clin. Microbiol. Rev.* **2011**, 24, 71–109; j) K. Lewis, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2013**, 12, 371–387; k) D. J. Payne, M. N. Gwynn, D. J. Holmes, D. L. Pompliano, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2007**, 6, 29–40.
- [8] a) Für eine Übersicht zu frühen Synthesen von Glycopeptid-Antibiotika siehe: K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2230–2287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2096–2152; b) M. R. Barbachyn, C. W. Ford, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2056–2070; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2010–2023; *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2056–2070; c) für eine ausgezeichnete frühere Übersicht zu antibakteriellen Naturstoffen, ergänzend zu diesem Aufsatz, aber aus der Perspektive eines Medizinchemikers, siehe: F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinz, S. Weigand, D. Habich, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5194–5254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5072–5129; *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5194–5254; d) K. C. Nicolaou, J. S. Chen, D. J. Edmonds, A. A. Estrada, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 670–732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 660–719; e) K. M. G. O'Connell, J. T. Hodgkinson, H. F. Sore, M. Welch, G. P. C. Salmond, D. R. Spring, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 10904–10932; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10706–10733.
- [9] C. Walsh, *Antibiotics: Actions, Origins, Resistance*, ASM, Washington, DC, **2003**.
- [10] T. J. Dougherty, M. J. Pucci, *Antibiotic Discovery and Development*, Springer, Amsterdam, **2012**.
- [11] A. Béchamp, *Ann. Chim. Phys.* **1854**, 42, 186–196.
- [12] a) J. Drews, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, 3, 797–801; b) S. H. E. Kaufmann, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, 7, 373.
- [13] P. Guttman, P. Ehrlich, *Berl. Klin. Wochenschr.* **1891**, 28, 953–956.
- [14] a) D. Steverding, *Parasites Vectors* **2008**, 1, 3; b) D. Steverding, *Parasites Vectors* **2010**, 3, 15.
- [15] a) H. W. Thomas, *Br. Med. J.* **1905**, 1, 1140–1143; b) S. Rietmiller, *Bull. Hist. Chem.* **1999**, 23, 28–33.
- [16] P. Ehrlich, A. Bertheim, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, 40, 3292–3297.
- [17] E. Baumler, *Paul Ehrlich, Scientist for Life*, Holmes & Meier, New York, **1984**.
- [18] F. Bosch, L. Rosich, *Pharmacology* **2008**, 82, 171–179.
- [19] a) P. Ehrlich, A. Bertheim, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 756–766; b) die chemische Struktur von Salvarsan wurde revidiert: N. C. Lloyd, H. W. Morgan, B. K. Nicholson, R. S. Ronimus, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 963–966; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 941–944.
- [20] G. W. Raiziss, J. L. Gavron, ACS Monograph Series, New York, **1923**, S. 509.
- [21] M. L. Podolsky, *Cures Out of Chaos*, Harwood Academic, Newark, **1997**.
- [22] J. E. Lesch, *The First Miracle Drugs: How the Sulfa Drugs Transformed Medicine*, Oxford University Press, New York, **2007**.
- [23] Für einen hervorragenden Text über die Entdeckung und Entwicklung von Penicillinen siehe: J. C. Sheehan, *The Enchanted Ring, The Untold Story of Penicillin*, MIT Press, Cambridge, **1982**.
- [24] Verschiedenen Quellen zufolge könnte Churchill mit Sulfapyridin, Sulfathiazol oder Sulfadiazin behandelt worden sein. Die Wahrscheinlichkeit, dass Sulfapyridin das lebensrettende Medikament war, wird in Lit. [22], S. 159 diskutiert.
- [25] Interessanterweise wurde die molekulare Grundlage einiger Nebenwirkungen der Sulfa-Medikamente erst vor kurzem aufgeklärt: H. Haruki, M. G. Pedersen, K. I. Gorska, F. Pojer, K. Johnsson, *Science* **2013**, 340, 987–991.
- [26] A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, 10, 226–236.
- [27] E. Chain, H. W. Florey, A. D. Gardner, N. G. Heatley, M. A. Jennings, J. Orr-Ewing, A. G. Sanders, *Lancet* **1940**, 2, 226–228.
- [28] E. P. Abraham, E. Chain, C. M. Fletcher, A. D. Gardner, N. G. Heatley, M. A. Jennings, H. W. Florey, *Lancet* **1941**, 2, 177–188.
- [29] S. C. Lye, *From Molds to Molecules. The Development of Tetracycline Antibiotics and the Transformation of the Pharmaceutical Industry, 1943–1963*, Harvard University, Harvard, **1998**.
- [30] Pflizers Entwicklung der Hochtank-Fermentationstechniken wurde 2008 von der American Chemical Society als National Historic Chemical Landmark anerkannt: <http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/penicillin.html> (Dezember 2013).
- [31] V. du Vigneaud, F. H. Carpenter, R. W. Holley, A. H. Livermore, J. R. Rachele, *Science* **1946**, 104, 431–450.
- [32] H. T. L. Clarke, J. R. Johnson, R. Robinson, *The Chemistry of Penicillin*, Princeton University Press, Princeton, **1949**.

- [33] R. B. Woodward, *Perspectives in Organic Chemistry*, Interscience, New York, **1956**.
- [34] *New York Times*, July 5, **1946**, Bd. 17, S. 8.
- [35] J. C. Sheehan, E. L. Buhle, E. J. Corey, G. D. Laubach, J. J. Ryan, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3828–3829.
- [36] J. C. Sheehan, G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067–1068.
- [37] J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1262–1263.
- [38] a) J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5838–5839; b) J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2983–2990; c) J. M. T. Hamilton-Miller, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2008**, *31*, 189–192.
- [39] D. W. Taylor, *Nature* **1959**, *183*, 257.
- [40] R. L. Peck, C. E. Hoffhine, Jr., K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1390–1391.
- [41] Q. R. Bartz, J. Controulis, H. M. Crooks, Jr., M. C. Rebstock, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2163–2166.
- [42] H. Welch, *Principles and Practice of Antibiotic Therapy*, Blackiston, New York, **1954**.
- [43] a) B. M. Duggar, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1948**, *51*, 177–181; b) B. M. Duggar, Aureomycin and preparation of same, US2482055, Sept 13, **1949**.
- [44] a) A. C. Finlay, G. L. Hobby, S. Y. P'an, P. P. Regna, J. B. Routien, D. B. Seeley, G. M. Shull, B. A. Sobin, I. A. Solomons, J. W. Vinson, J. H. Kane, *Science* **1950**, *111*, 85; b) B. A. Sobin, A. C. Finlay, Terramycin and its Production, US2516080, July 18, **1950**.
- [45] Für Analysen der verschiedenen physikochemischen Eigenschaften von Antibiotika mit Wirkung gegen Gram-positive und Gram-negative Bakterien siehe: R. O'Shea, H. E. Moser, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2871–2878.
- [46] L. H. Conover, W. T. Moreland, A. R. English, C. R. Stephens, F. J. Pilgrim, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4622–4623.
- [47] P. P. Minieri, H. Sokol, M. C. Firman, Tetracycline and chlor-tetracycline, US2734018, **1956**.
- [48] a) G. G. F. Newton, E. P. Abraham, *Nature* **1955**, *175*, 548; b) einige Jahre nachdem sie Cephalosporin C isoliert hatten, etablierten Abraham und Newton die chemische Struktur: E. P. Abraham, G. G. F. Newton, *Biochem. J.* **1961**, *79*, 377–393.
- [49] a) E. P. Abraham, G. G. F. Newton, Cephalosporin C, GB810196, **1959**; b) B. Loder, G. G. F. Newton, E. P. Abraham, *Biochem. J.* **1961**, *79*, 408–416.
- [50] C. R. B. Morin, B. G. Jackson, E. H. Flynn, R. W. Roeske, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3400–3401.
- [51] R. R. Chauvette, E. H. Flynn, B. G. Jackson, E. R. Lavagnino, R. B. Morin, R. A. Mueller, R. P. Pioch, R. W. Roeske, C. W. Ryan, J. L. Spencer, H. E. Van, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3401–3402.
- [52] C. H. O'Callaghan, R. B. Sykes, A. Griffiths, J. E. Thornton, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1976**, *9*, 511–519.
- [53] a) C. H. O'Callaghan, P. Acred, P. B. Harper, D. M. Ryan, S. M. Kirby, S. M. Harding, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1980**, *17*, 876–883; b) L. Verbist, J. Verhaegen, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1980**, *17*, 807–812.
- [54] R. E. Kessler, M. Bies, R. E. Buck, D. R. Chisholm, T. A. Pursiano, Y. H. Tsai, M. Misiek, K. E. Price, F. Leitner, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985**, *27*, 207–216.
- [55] J. Garau, W. Wilson, M. Wood, J. Carlet, *Clin. Microbiol. Infect.* **1997**, *3*, s87–s101.
- [56] a) Basilea Pressenotiz über die Zulassung von Ceftobiprol in Europa am 23. Oktober **2013**: <http://www.basilea.com/News-and-Media/Basileas-antibiotic-ceftobiprole-obtains-regulatory-approval-in-Europe-for-pneumonia/d32d8fcb-a9df-6a85-069f-9ef7ed599a8e> (Januar 2014); b) P. Hebeisen, I. Heinze-Krauss, P. Angehrn, P. Hohl, M. G. P. Page, R. L. Then, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 825–836.
- [57] a) C. R. Stephens, K. Murai, H. H. Rennhard, L. H. Conover, K. J. Brunings, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5324–5325; b) J. R. D. McCormick, E. R. Jensen, P. A. Miller, A. P. Doerschuk, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3381–3388; c) R. K. Blackwood, C. R. Stephens, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4157–4159; d) C. R. Stephens, Jr., J. J. Beereboom, H. H. Rennhard, P. N. Gordon, K. Murai, R. K. Blackwood, M. S. von Wittenau, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2643–2652.
- [58] a) M. J. Martell, Jr., J. H. Boothe, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 44–46; b) R. T. Zambrano, Antibacterial alkylamino tetracyclines, US3483251A, **1969**; c) R. F. R. Church, R. E. Schaub, M. J. Weiss, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 723–725.
- [59] a) P. E. Sum, V. J. Lee, R. T. Testa, J. J. Hlavka, G. A. Ellestad, J. D. Bloom, Y. Gluzman, F. P. Tally, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 184–188; b) P.-E. Sum, P. Petersen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1459–1462.
- [60] a) J. Bergeron, M. Ammirati, D. Danley, L. James, M. Norcia, j. Retsema, C. A. Strick, W.-G. Su, J. Sutcliffe, L. Wondrack, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 2226–2228; b) G. Bauer, C. Berens, S. J. Projan, W. Hillen, *J. Antimicrob. Chemother.* **2004**, *53*, 592–599.
- [61] a) Y.-J. Wu, *Curr. Pharm. Des.* **2000**, *6*, 181–223; b) X. Ma, S. Ma, *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 1993–2015.
- [62] R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 50–58.
- [63] a) P. Kurath, P. H. Jones, R. S. Egan, T. J. Perun, *Experientia* **1971**, *27*, 362; b) T. Cachet, G. Van den Mooter, R. Hauchecorne, C. Vinckier, J. Hoogmartens, *Int. J. Pharm.* **1989**, *55*, 59–65.
- [64] a) S. Morimoto, Y. Takahashi, Y. Watanabe, S. Omura, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 187–189; b) S. Morimoto, Y. Misawa, T. Adachi, T. Nagate, Y. Watanabe, S. Omura, *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 286–294.
- [65] a) G. Kobrehel, G. Radobolja, Z. Tamburasev, S. Djokic, 11-Aza-4-0-cladinosyl-6-0-desosaminyl-15-ethyl-7,13,14-trihydroxy-3,5,7,9,12,14-hexamethylxyclopentadecan-2-one derivatives as well as process for their production, DE3012533A1, **1980**; b) S. Djokic, G. Kobrehel, G. Lazarevski, N. Lopotar, Z. Tamburasev, B. Kamenar, A. Nagl, I. Vickovic, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 1881–1890; c) S. Djokic, G. Kobrehel, N. Lopotar, B. Kamenar, A. Nagl, D. Mrvos, *J. Chem. Res. Synop.* **1988**, 152–153.
- [66] a) W. A. Ray, K. T. Murray, K. Hall, P. G. Arbogast, C. M. Stein, *N. Engl. J. Med.* **2012**, *366*, 1881–1890; b) C. A. Knirsch, R. Chandra, *N. Engl. J. Med.* **2012**, *367*, 772–775; c) For a response from the FDA, see: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm304372> (Oktober 2013).
- [67] W. R. Baker, J. D. Clark, R. L. Stephens, K. H. Kim, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2340–2345.
- [68] P. B. Fernandes, W. R. Baker, L. A. Freiberg, D. J. Hardy, E. J. McDonald, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 78–81.
- [69] a) J. L. Hansen, P. B. Moore, T. A. Steitz, *J. Mol. Biol.* **2003**, *330*, 1061–1075; b) D. Tu, G. Blaha, P. B. Moore, T. A. Steitz, *Cell* **2005**, *121*, 257–270; c) D. Bulkley, C. A. Innis, G. Blaha, T. A. Steitz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 17158–17163; d) B. Llano-Sotelo, J. Dunkle, D. Klepacki, W. Zhang, P. Fernandes, J. H. D. Cate, A. S. Mankin, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 4961–4970; e) J. A. Dunkle, L. Xiong, A. S. Mankin, J. H. Cate, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 17152–17157.
- [70] a) A. E. Yonath, Nobel Lecture (December 8, 2009): http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2009/yonath-lecture.html (Januar 2014); b) V. Ramakrishnan, Nobel Lecture (December 8, 2009): http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2009/ramakrishnan-lecture.html (Januar 2014); c) T. A. Steitz, Nobel Lecture (December 8, 2009): http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2009/steitz-lecture.html (Januar 2014).

- [71] Für eine Übersicht zum Ribosom als Zielstruktur für Antibiotika mit einer ausgezeichneten Zusammenfassung der Kristallstrukturdaten bis 2005 siehe: J. Poehlsgaard, S. Douthwaite, *Nat. Rev. Microbiol.* **2005**, *3*, 870–881.
- [72] N. E. Allen, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1977**, *11*, 669–674.
- [73] A. Bonnefoy, A. M. Girard, C. Agouridas, J. F. Chantot, *J. Antimicrob. Chemother.* **1997**, *40*, 85–90.
- [74] a) K. D. Clay, J. S. Hanson, S. D. Pope, R. W. Rissmiller, P. P. Purdum III, P. M. Banks, *Ann. Intern. Med.* **2006**, *144*, 415–420; b) D. Bertrand, S. Bertrand, E. Neveu, P. Fernandes, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 5399–5402.
- [75] a) S. D. Putnam, M. Castanheira, G. J. Moet, D. J. Farrell, R. N. Jones, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2010**, *66*, 393–401; b) D. E. Pereira, P. B. Fernandes, Preparation of aminodeoxy glycoside macrolides and ketolides as antibiotics for the treatment of gastrointestinal resistant diseases, WO2010048600A1, **2010**.
- [76] a) J. Ehrlich, Q. R. Bartz, R. M. Smith, D. A. Joslyn, *Science* **1947**, *106*, 417; b) Q. R. Bartz, *J. Biol. Chem.* **1948**, *172*, 445–450.
- [77] J. Controulis, M. C. Rebstock, H. M. Crooks, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2463–2468.
- [78] a) M. L. Rich, R. J. Ritterhoff, R. J. Hoffmann, *Ann. Intern. Med.* **1950**, *33*, 1459–1467; b) W. Sneader, *Drug Discovery. A History*, Wiley, Hoboken, **2005**.
- [79] World Health Organization Model List of Essential Medicines, 18th edition: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> (Dezember 2013).
- [80] R. A. Cutler, R. J. Stenger, C. M. Suter, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5475–5481.
- [81] a) G. H. Hitchings, G. B. Elion, H. Van der Werff, E. A. Falco, *J. Biol. Chem.* **1948**, *174*, 765–766; b) G. H. Hitchings, G. B. Elion, E. A. Falco, P. B. Russell, H. Van der Werff, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1950**, *52*, 1318–1335.
- [82] George H. Hitchings, Nobel Lecture (December 8, 1988): http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1988/hitchings-lecture.html (Januar 2014).
- [83] a) P. Stenbuck, H. M. Hood, 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidines, US3049544, **1962**; b) J. J. Burchall, G. H. Hitchings, *Mol. Pharmacol.* **1965**, *1*, 126–136; c) J. J. Burchall, *J. Antimicrob. Chemother.* **1979**, *5*, 3–14.
- [84] D. Greenwood in *Antimicrobial Drugs: Chronicle of a Twentieth Century Medical Triumph*, Oxford University Press, Oxford, **2008**, S. 312–315.
- [85] P. A. Masters, T. A. O'Bryan, J. Zurlo, D. Q. Miller, N. Joshi, *Arch. Intern. Med.* **2003**, *163*, 402–410.
- [86] Executive Summary on Trimethoprim, Department of Scientific and Industrial Research, Ministry of Science and Technology of India: <http://www.dsir.gov.in/reports/techreps/tsr142.pdf> (Dezember 2013).
- [87] a) K. Maeda, T. Osato, H. Umezawa, *J. Antibiot. Ser. A* **1953**, *6*, 182; b) S. Nakamura, *Pharm. Bull.* **1955**, *3*, 379–383.
- [88] D. L. S. Shinn, *Lancet* **1962**, *279*, 1191.
- [89] D. Hendlin, E. O. Stapley, M. Jackson, H. Wallick, A. K. Miller, F. J. Wolf, T. W. Miller, L. Chaiet, F. M. Kahan, E. L. Foltz, H. B. Woodruff, J. M. Mata, S. Hernandez, S. Mochales, *Science* **1969**, *166*, 122–123.
- [90] B. G. Christensen, W. J. Leanza, T. R. Beattie, A. A. Patchett, B. H. Arison, R. E. Ormond, F. A. Kuehl, Jr., G. Albers-Schonberg, O. Jardetzky, *Science* **1969**, *166*, 123–125.
- [91] Z. Zhang, J. Tang, X. Wang, H. Shi, *J. Mol. Catal. A* **2008**, *285*, 68–71.
- [92] A. Estebanez, R. Pascual, V. Gil, F. Ortiz, M. Santibanez, C. P. Barba, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2009**, *28*, 1457–1464.
- [93] G. Y. Leshner, E. J. Froelich, M. D. Gruett, J. H. Bailey, R. P. Brundage, *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, *5*, 1063–1065.
- [94] T. D. Gootz, K. E. Brighty, *The Quinolones*, 2nd ed. (Hrsg.: V. T. Andriole), Academic Press, **1998**, S. 30.
- [95] H. Koga, A. Itoh, S. Murayama, S. Suzue, T. Irikura, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1358–1363.
- [96] Man stellte später fest, dass der Fluorsubstituent die Affinität von Chinolonen für ihr antibakterielles Ziel (DNA-Gyrase) erhöht und die Zellpenetration signifikant verbessert: J. M. Domagala, L. D. Hanna, C. L. Heifetz, M. P. Hutt, T. F. Mich, J. P. Sanchez, M. Solomon, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 394–404.
- [97] I. Hayakawa, S. Atarashi, S. Yokohama, M. Imamura, K. Sakano, M. Furukawa, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1986**, *29*, 163–164.
- [98] U. Petersen, T. Schenke, A. Krebs, K. Grohe, M. Schriewer, I. Haller, K. G. Metzger, R. Endermann, H.-J. Zeiler, Preparation of 7-(1-pyrrolidinyl)-3-quinolonecarboxylic acids and naphthyridone-3-carboxylic acid analogs as antibacterial agents and feed additives, US4990517A, **1991**.
- [99] a) J. Pépin, N. Saheb, M.-A. Coulombe, M.-E. Alary, M.-P. Corriveau, S. Authier, M. Leblanc, G. Rivard, M. Bettez, V. Primeau, M. Nguyen, C.-É. Jacob, L. Lanthier, *Clin. Infect. Dis.* **2005**, *41*, 1254–1260; b) M. Etmann, F. Forooghian, J. M. Brophy, S. T. Bird, D. Maberley, *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **2012**, *307*, 1414–1419; c) für eine Diskussion über die Nebenwirkungen von Fluorchinolonen siehe: <http://well.blogs.nytimes.com/2012/09/10/popular-antibiotics-may-carry-serious-side-effects/> (Oktober 2013).
- [100] S. Lemaire, P. M. Tulkens, B. F. Van, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 649–658.
- [101] M. G. P. Page in *Antibiotic Discovery and Development* (Hrsg.: T. J. Dougherty, M. J. Pucci), Springer, Amsterdam, **2012**, S. 79–118.
- [102] a) L. D. Cama, B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7582–7583; b) R. N. Guthikonda, L. D. Cama, B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7584; c) R. A. Firestone, J. L. Fahey, N. S. Maciejewicz, G. S. Patel, B. G. Christensen, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 551–556.
- [103] a) M. Yoshioka, T. Tsuji, S. Uyeo, S. Yamamoto, T. Aoki, Y. Nishitani, S. Mori, H. Satoh, Y. Hamada, H. Ishitobi, W. Nagata, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 351–354; b) T. Tsuji, H. Satoh, M. Narisada, Y. Hamashima, T. Yoshida, *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 466–476.
- [104] a) M. Hatanaka, T. Ishimaru, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4837–4838; b) D. A. Evans, E. B. Sjogren, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3787–3790; c) T. Ogasa, H. Saito, Y. Hashimoto, K. Sato, T. Hirata, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 315–321; d) C. C. Bodurow, B. D. Boyer, J. Brennan, C. A. Bunnell, J. E. Burks, M. A. Carr, C. W. Doecke, T. M. Eckrich, J. W. Fisher, J. P. Gardner, B. J. Graves, P. Hines, R. C. Hoving, B. G. Jackson, M. D. Kinnick, C. D. Kochert, J. S. Lewis, W. D. Luke, L. L. Moore, J. M. Morin, Jr., R. L. Nist, D. E. Prather, D. L. Sparks, W. C. Vladuchick, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2321–2324.
- [105] J. W. Frazier, M. A. Staszak, L. O. Weigel, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 857–860.
- [106] a) F. P. Tally, N. V. Jacobus, S. L. Gorbach, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1978**, *14*, 436–438; b) J. S. Kahan, F. M. Kahan, R. Googelman, S. A. Currie, M. Jackson, E. O. Stapley, T. W. Miller, A. K. Miller, D. Hendlin, S. Mochales, S. Hernandez, H. B. Woodruff, J. Birnbaum, *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 1–12.
- [107] A. M. Geddes, W. Stille, *Rev. Infect. Dis.* **1985**, *7*, S353–356.
- [108] W. J. Leanza, K. J. Wildonger, T. W. Miller, B. G. Christensen, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1435–1436.
- [109] T. N. Salzmann, R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, F. A. Bouffard, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6161–6163.
- [110] a) D. G. Melillo, I. Shinkai, T. Liu, K. Ryan, M. Slettinger, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2783–2786; b) D. G. Melillo, R. J. Cvetovich, K. M. Ryan, M. Slettinger, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1498–1504.
- [111] S. R. Norrby, K. Alestig, B. Bjoernegaard, L. A. Burman, F. Ferber, J. L. Huber, K. H. Jones, F. M. Kahan, J. S. Kahan, H.

- Kropp, M. A. P. Meisinger, J. G. Sundelof, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1983**, 23, 300–307.
- [112] D. H. Shih, F. Baker, L. Cama, B. G. Christensen, *Heterocycles* **1984**, 21, 29–40.
- [113] M. Fukasawa, Y. Sumita, E. T. Harabe, T. Tanio, H. Nouda, T. Kohzuki, T. Okuda, H. Matsumura, M. Sunagawa, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, 36, 1577–1579.
- [114] J. M. Williams, K. M. J. Brands, R. T. Skerlj, R. B. Jobson, G. Marchesini, K. M. Conrad, B. Pipik, K. A. Savary, F.-R. Tsay, P. G. Houghton, D. R. Sidler, U.-H. Dolling, L. M. DiMichele, T. J. Novak, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7479–7487.
- [115] a) A. Imada, K. Kitano, K. Kintaka, M. Muroi, M. Asai, *Nature* **1981**, 289, 590–591; b) R. B. Sykes, C. M. Cimarusti, D. P. Bonner, K. Bush, D. M. Floyd, N. H. Georgopapadakou, W. H. Koster, W. C. Liu, W. L. Parker, P. A. Pincipe, M. L. Rathnum, W. A. Slusarchyk, W. H. Trejo, J. S. Wells, *Nature* **1981**, 291, 489–491.
- [116] a) H. Breuer, C. M. Cimarusti, T. Denzel, W. H. Koster, W. A. Slusarchyk, U. D. Treuner, *J. Antimicrob. Chemother.* **1981**, 8, 21–28; b) C. M. Cimarusti, D. P. Bonner, H. Breuer, H. W. Chang, A. W. Fritz, D. M. Floyd, T. P. Kissick, W. H. Koster, D. Kronenthal, F. Massa, R. H. Müller, J. Pluscec, W. A. Slusarchyk, R. B. Sykes, M. Taylor, E. R. Weaver, *Tetrahedron* **1983**, 39, 2577–2589.
- [117] a) M. G. P. Page, C. Dantier, E. Desarbre, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, 54, 2291–2302; b) M. J. Mitton-Fry, J. T. Arcari, M. F. Brown, J. M. Casavant, S. M. Finegan, M. E. Flanagan, H. Gao, D. M. George, B. S. Gerstenberger, S. Han, J. R. Hardink, T. M. Harris, T. Hoang, M. D. Huband, R. Irvine, M. S. Lall, L. M. Megan, C. Li, J. Lin, S. P. McCurdy, J. P. Mueller, L. Mullins, M. Niosi, M. C. Noe, D. Pattavina, J. Penzien, M. S. Plummer, H. Risley, B. P. Schuff, V. Shanmugasundaram, J. T. Starr, J. Sun, J. Winton, J. A. Young, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 5989–5994.
- [118] a) A. M. Slee, M. A. Wuonola, R. J. McRipley, I. Zajac, M. J. Zawada, P. T. Bartholomew, W. A. Gregory, M. Forbes, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1987**, 31, 1791–1797; b) W. A. Gregory, D. R. Brittelli, C. L. J. Wang, M. A. Wuonola, R. J. McRipley, D. C. Eustice, V. S. Eberly, A. M. Slee, M. Forbes, P. T. Bartholomew, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1673–1681.
- [119] S. J. Brickner, D. K. Hutchinson, M. R. Barbachyn, P. R. Manninen, D. A. Ulanowicz, S. A. Garmon, K. C. Grega, S. K. Hendges, D. S. Toops, C. W. Ford, G. E. Zurenko, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 673–679.
- [120] Für eine Röntgenkristallstruktur von Linezolid im Komplex mit der großen Untereinheit des bakteriellen Ribosoms siehe: J. A. Ippolito, Z. F. Kanyo, D. Wang, F. J. Franceschi, P. B. Moore, T. A. Steitz, E. M. Duffy, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 3353–3356.
- [121] a) J. Zhou, A. Bhattacharjee, S. Chen, Y. Chen, E. Duffy, J. Farmer, J. Goldberg, R. Hanselmann, J. A. Ippolito, R. Lou, A. Orbin, A. Oyeler, J. Salvino, D. Springer, J. Tran, D. Wang, Y. Wu, G. Johnson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 6175–6178; b) J. B. Locke, J. Finn, M. Hilgers, G. Morales, S. Rahawi, G. C. Kedar, J. J. Picazo, W. Im, K. J. Shaw, J. L. Stein, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, 54, 5337–5343; c) P. Prokocimer, P. Bien, C. DeAnda, C. M. Pillar, K. Bartizal, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, 56, 4608–4613.
- [122] a) C. R. Stephens, L. H. Conover, F. A. Hochstein, P. P. Regna, F. J. Pilgrim, K. J. Brunings, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4976–4977; b) F. A. Hochstein, C. R. Stephens, L. H. Conover, P. P. Regna, R. Pasternack, P. N. Gordon, F. J. Pilgrim, K. J. Brunings, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 5455–5475.
- [123] a) A. I. Gurevich, M. G. Karapetyan, M. N. Kolosov, V. G. Korobko, V. V. Onoprienko, S. A. Popravko, M. M. Shemyakin, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 131–134; b) J. J. Korst, J. D. Johnston, K. Butler, E. J. Bianco, L. H. Conover, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 439–457; c) H. Muxfeldt, G. Hardtmann, F. Kathawala, E. Vedejs, J. B. Mooberry, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 6534–6536; d) H. Muxfeldt, G. Haas, G. Hardtmann, F. Kathawala, J. B. Mooberry, E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 689–701; e) R. Kirchlechner, W. Rogalski, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 247–250.
- [124] M. G. Charest, C. D. Lerner, J. D. Brubaker, D. R. Siegel, A. G. Myers, *Science* **2005**, 308, 395–398.
- [125] a) J. D. Brubaker, A. G. Myers, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3523–3525; b) D. A. Kummer, D. Li, A. Dion, A. G. Myers, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1710–1718.
- [126] C. Sun, Q. Wang, J. D. Brubaker, P. M. Wright, C. D. Lerner, K. Noson, M. Charest, D. R. Siegel, Y.-M. Wang, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17913–17927.
- [127] G. Stork, A. A. Hagedorn III, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3609–3611.
- [128] P. M. Wright, A. G. Myers, *Tetrahedron* **2011**, 67, 9853–9869.
- [129] a) R. B. Clark, M. He, C. Fyfe, D. Lofland, W. J. O'Brien, L. Plamondon, J. A. Sutcliffe, X.-Y. Xiao, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 1511–1528; b) C. Sun, D. K. Hunt, R. B. Clark, D. Lofland, W. J. O'Brien, L. Plamondon, X.-Y. Xiao, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3704–3731.
- [130] Die im Frontispiz dargestellte Mikrotiter-Untersuchung wurde von Trudy Grossman und Corey Fyfe von Tetrphase Pharmaceuticals durchgeführt. Der Test wurde nach den klinischen Laborstandards durchgeführt, mit Ausnahme der Verwendung von weißwandigen Mikrotiterplatten (anstelle durchsichtiger). MIC ist definiert als minimales inhibitorisches Wachstum oder als die Wirkstoffkonzentration, bei der kein sichtbares Wachstum stattfindet. Wachstum äußert sich hier in einer vollständig weißen Vertiefung, während kein Wachstum eine braune Brühe ergibt.
- [131] M. Ronn, Z. Zhu, P. C. Hogan, W.-Y. Zhang, J. Niu, C. E. Katz, N. Dunwoody, O. Gilicky, Y. Deng, D. K. Hunt, M. He, C.-L. Chen, C. Sun, R. B. Clark, X.-Y. Xiao, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, 17, 838–845.
- [132] F. Kavanagh, A. Herve, W. J. Robbins, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1951**, 37, 570–574.
- [133] R. Novak, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2011**, 1241, 71–81.
- [134] a) F. Schlünzen, E. Pyetan, P. Fucini, A. Yonath, J. M. Harms, *Mol. Microbiol.* **2004**, 54, 1287–1294; b) C. Davidovich, A. Bashan, T. Auerbach-Nevo, R. D. Yaggie, R. R. Gontarek, A. Yonath, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, 104, 4291–4296.
- [135] a) E. G. Gibbons, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1767–1769; b) R. K. Boeckman, Jr., D. M. Springer, T. R. Alessi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8284–8286; c) N. J. Fazakerley, M. D. Helm, D. J. Procter, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 6718–6723.
- [136] E. Bacqué, F. Pautrat, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2003**, 5, 325–328.
- [137] a) J. Liu, S. D. Lotesta, E. J. Sorensen, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1500–1502; b) S. D. Lotesta, J. Liu, E. V. Yates, I. Krieger, J. C. Sacchettini, J. S. Freundlich, E. J. Sorensen, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1258–1261.
- [138] a) D. J. Mason, A. Dietz, C. DeBoer, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1963**, 554–559; b) H. Hoeksema, B. Bannister, R. D. Birkenmeyer, F. Kagan, B. J. Magerlein, F. A. MacKellar, W. Schroeder, G. Slomp, R. R. Herr, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 4223–4224.
- [139] R. D. Birkenmeyer, F. Kagan, *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 616–619.
- [140] R. S. Daum, *N. Engl. J. Med.* **2007**, 357, 380–390.
- [141] J. S. Lewis II, J. H. Jorgensen, *Clin. Infect. Dis.* **2005**, 40, 280–285.
- [142] R. D. Birkenmeyer, S. J. Kroll, C. Lewis, K. F. Stern, G. E. Zurenko, *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 216–223.
- [143] a) H. O'Dowd, J. G. Lewis, J. Trias, R. Asano, J. Blais, S. L. Lopez, C. K. Park, C. Wu, W. Wang, M. F. Gordeev, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2645–2648; b) E. Umemura, Y.

- Wakiyama, K. Kumura, K. Ueda, S. Masaki, T. Watanabe, M. Yamamoto, Y. Hirai, H. Fushimi, T. Yoshida, K. Ajito, *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 195–198.
- [144] a) B. J. Magerlein, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 33–36; b) B. J. Magerlein, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1255–1259; c) E. R. Larson, S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6715–6716; d) S. Knapp, P. J. Kukkola, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1632–1636.
- [145] a) R. J. Krueger, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5243; b) B. Becker, M. A. Cooper, *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 105–115.
- [146] a) J. B. Aggen, E. S. Armstrong, A. A. Goldblum, P. Dozzo, M. S. Linsell, M. J. Gliedt, D. J. Hildebrandt, L. A. Feeney, A. Kubo, R. D. Matias, S. Lopez, M. Gomez, K. B. Wlasichuk, R. Diokno, G. H. Miller, H. E. Moser, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 4636–4642; b) E. S. Armstrong, G. H. Miller, *Curr. Opin. Microbiol.* **2010**, *13*, 565–573.
- [147] a) T. Matt, C. L. Ng, K. Lang, S.-H. Sha, R. Akbergenov, D. Shcherbakov, M. Meyer, S. Duscha, J. Xie, S. R. Dubbaka, D. Perez-Fernandez, A. Vasella, V. Ramakrishnan, J. Schacht, E. C. Boettger, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, 10984–10989; b) wir danken Dr. Robin Cooper (Rigel Pharmaceuticals) für den Vorschlag, Apramycin aufzunehmen.
- [148] Für eine aktuelle Zusammenfassung der Spectinomycin-Resistenz in *N. gonorrhoeae* siehe: M. Unemo, D. Golparian, V. Skogen, A. O. Olsen, H. Moi, G. Syversen, S. O. Hjelmevoll, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 1057–1061.
- [149] V. Ramakrishnan, S. W. White, *Nature* **1992**, *358*, 768–771.
- [150] a) S. Hanessian, R. Roy, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5839–5841; b) D. R. White, R. D. Birkenmeyer, R. C. Thomas, S. A. Mizsak, V. H. Wiley, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2737–2740; c) S. Hanessian, R. Roy, *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 163–172; d) E. Cuny, F. W. Lichtenthaler, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1120–1124.
- [151] J. L. Houghton, K. D. Green, W. Chen, S. Garneau-Tsodikova, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 880–902.
- [152] a) W. A. Greenberg, E. S. Priestley, P. S. Sears, P. B. Alper, C. Rosenbohm, M. Hendrix, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6527–6541; b) G. F. Busscher, F. P. J. T. Rutjes, D. F. L. Van, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 775–791.
- [153] a) R. B. Woodward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, D. E. Ward, P. J. Card, C. H. Chen, a. et, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3213–3215; b) R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chenevert, A. Fliri, K. Frobel, H. J. Gais, D. G. Garratt, K. Hayakawa, W. Heggie, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jacobi, K. S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. RajanBabu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N. C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210–3213; c) R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Auyeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chenevert, A. Fliri, K. Frobel, H. J. Gais, D. G. Garratt, K. Hayakawa, W. Heggie, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jacobi, K. S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. Rajanbabu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N. C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3215–3217; d) P. Breton, P. J. Hergenrother, T. Hida, A. Hodgson, A. S. Judd, E. Kraynack, P. R. Kym, W.-C. Lee, M. S. Loft, M. Yamashita, S. F. Martin, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5709–5729; e) H. C. Kim, S. H. Kang, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1859–1861; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1827–1829; f) V. Velvadapu, T. Paul, B. Wagh, I. Glassford, C. DeBrosse, R. B. Andrade, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7516–7527; The Journal of organic chemistry; g) V. Velvadapu, T. Paul, B. Wagh, D. Klepacki, O. Guvench, A. Mackerell, Jr., R. B. Andrade, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 68–72; h) V. Velvadapu, I. Glassford, M. Lee, T. Paul, C. DeBrosse, D. Klepacki, M. C. Small, A. D. Mackerell, Jr., R. B. Andrade, *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 211–215; i) B. Wagh, T. Paul, I. Glassford, C. DeBrosse, D. Klepacki, M. C. Small, A. D. Mackerell, Jr., R. B. Andrade, *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 1013–1018; j) B. Wagh, T. Paul, C. DeBrosse, D. Klepacki, M. C. Small, A. D. Mackerell, R. B. Andrade, *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 1114–1118.
- [154] a) Für eine Kristallstruktur von Tylosin im Komplex mit der großen Untereinheit eines bakteriellen Ribosoms, siehe: J. L. Hansen, J. A. Ippolito, N. Ban, P. Nissen, P. B. Moore, T. A. Steitz, *Mol. Cell* **2002**, *10*, 117–128; b) interessanterweise wird vorgeschlagen, dass das zwölfgliedrige Makrolacton Methymycin an eine andere Stelle des bakteriellen Ribosoms bindet: T. Auerbach, I. Mermershtain, A. Bashan, C. Davidovich, H. Rozenberg, D. H. Sherman, A. Yonath, *Biotechnologia* **2009**, 24–35.
- [155] a) J. C. Barriere, D. H. Bouanchaud, N. V. Harris, J. M. Paris, O. Rolin, C. Smith, *Program. Abstr. 30th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.* **1990**, Abstract 768; b) R. J. Fass, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, *35*, 553–559.
- [156] J. M. Harms, F. Schlunzen, P. Fucini, H. Bartels, A. Yonath, *BMC Biol.* **2004**, *2*, 4.
- [157] L. A. Thal, M. J. Zervos, *J. Antimicrob. Chemother.* **1999**, *43*, 171–176.
- [158] a) R. H. Schlessinger, Y.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3301–3302; b) F. Tavares, J. P. Lawson, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3303–3304; c) A. K. Ghosh, W. Liu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7908–7909; d) P. Breuilles, D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3149–3152; e) D. A. Entwistle, *Synthesis* **1998**, 603–612; f) C. A. Dvorak, W. D. Schmitz, D. J. Poon, D. C. Pryde, J. P. Lawson, R. A. Amos, A. I. Meyers, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1730–1732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1664–1666; g) M. S. Mortensen, J. M. Osbourn, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3105–3108; h) J. Wu, J. S. Panek, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6301–6304; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6165–6168.
- [159] a) H. Kessler, M. Kuehn, T. Loeschner, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 21–31; b) A. Shaginian, M. C. Rosen, B. F. Binkowski, P. J. Belshaw, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4334–4340.
- [160] P. Sensi, P. Margalith, M. T. Timbal, *Farmacologia Sci.* **1959**, *14*, 146–147.
- [161] a) S. Furesz, V. Arioli, R. Pallanza, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1965**, *5*, 770–777; b) N. Maggi, R. Pallanza, P. Sensi, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1965**, *5*, 765–769; c) N. Maggi, C. R. Pasqualucci, R. Ballotta, P. Sensi, *Chemotherapy* **1966**, *11*, 285–292.
- [162] Für eine Übersicht zur Entwicklung von Rifampicin siehe: P. Sensi, *Rev. Infect. Dis.* **1983**, *5*, S402–S406.
- [163] a) E. A. Campbell, N. Korzheva, A. Mustaev, K. Murakami, S. Nair, A. Goldfarb, S. A. Darst, *Cell* **2001**, *104*, 901–912; b) I. Artsimovitch, M. N. Vassilyeva, D. Svetlov, V. Svetlov, A. Pederina, N. Igarashi, N. Matsugaki, S. Wakatsuki, T. H. Tahirov, D. G. Vassilyev, *Cell* **2005**, *122*, 351–363; c) M. X. Ho, B. P. Hudson, K. Das, E. Arnold, R. H. Ebright, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2009**, *19*, 715–723.
- [164] a) H. G. Floss, T.-W. Yu, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 621–632; b) P. A. Aristoff, G. A. Garcia, P. D. Kirchhoff, H. D. H. Shewalter, *Tuberculosis* **2010**, *90*, 94–118.
- [165] a) H. Iio, H. Nagaoka, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7965–7967; b) H. Nagaoka, W. Rutsch, G. Schmid, H. Iio, M. R. Johnson, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7962–

- 7965; c) M. Nakata, N. Akiyama, J. Kamata, K. Kojima, H. Masuda, M. Kinoshita, K. Tatsuta, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4629–4652; d) M. Nakata, N. Akiyama, K. Kojima, H. Masuda, M. Kinoshita, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1585–1588.
- [166] J. Riedlinger, A. Reicke, H. Zahner, B. Krismer, A. T. Bull, L. A. Maldonado, A. C. Ward, M. Goodfellow, B. Bister, D. Bischoff, R. D. Sussmuth, H. P. Fiedler, *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 271–279.
- [167] a) C. W. Zapf, B. A. Harrison, C. Drahl, E. J. Sorensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6691–6695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6533–6537; b) K. C. Nicolaou, S. T. Harrison, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3334–3338; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3256–3260; c) K. C. Nicolaou, S. T. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 429–440; d) F. Bihelovic, R. N. Saicic, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5785–5789; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5687–5691; e) F. Bihelovic, I. Karadzic, R. Matovic, R. N. Saicic, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5413–5424.
- [168] D. Kahne, C. Leimkuhler, W. Lu, C. Walsh, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 425–448.
- [169] G. R. Corey, M. E. Stryjewski, W. Weyenberg, U. Yasothan, P. Kirkpatrick, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2009**, *8*, 929–930.
- [170] R. D. G. Cooper, N. J. Snyder, M. J. Zweifel, M. A. Staszak, S. C. Wilkie, T. I. Nicas, D. L. Mullen, T. F. Futler, M. J. Rodriguez, B. E. Huff, R. C. Thompson, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 575–581.
- [171] R. E. Mendes, L. N. Woosley, D. J. Farrell, H. S. Sader, R. N. Jones, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 1639–1642.
- [172] G. Candiani, M. Abbondi, M. Borgonovi, G. Romano, F. Parenti, *J. Antimicrob. Chemother.* **1999**, *44*, 179–192.
- [173] A. Y. Chen, M. J. Zervos, J. A. Vazquez, *Int. J. Clin. Pract.* **2007**, *61*, 853–863.
- [174] a) D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2864–2868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2700–2704; b) D. A. Evans, J. L. Katz, G. S. Peterson, T. Hintermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12411–12413.
- [175] a) K. C. Nicolaou, S. Natarajan, H. Li, N. F. Jain, R. Hughes, M. E. Solomon, J. M. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, M. Takayanagi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2872–2878; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2708–2714; b) K. C. Nicolaou, N. F. Jain, S. Natarajan, R. Hughes, M. E. Solomon, H. Li, J. M. Ramanjulu, M. Takayanagi, A. E. Koumbis, T. Bando, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2879–2881; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2714–2716; c) K. C. Nicolaou, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Koumbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2881–2883; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2717–2719; d) K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, N. F. Jain, N. Winssinger, R. Hughes, T. Bando, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 253–255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 240–244; e) K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, N. F. Jain, T. Bando, R. Hughes, N. Winssinger, S. Natarajan, A. E. Koumbis, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2648–2667.
- [176] a) D. L. Boger, S. Miyazaki, S. H. Kim, J. H. Wu, S. L. Castle, O. Loiseleur, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10004–10011; b) D. L. Boger, S. H. Kim, S. Miyazaki, H. Strittmatter, J.-H. Weng, Y. Mori, O. Rogel, S. L. Castle, J. J. McAtee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7416–7417; c) D. L. Boger, S. H. Kim, Y. Mori, J.-H. Weng, O. Rogel, S. L. Castle, J. J. McAtee, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1862–1871.
- [177] a) B. M. Crowley, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2885–2892; b) J. Xie, J. G. Pierce, R. C. James, A. Okano, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13946–13949; c) R. C. James, J. G. Pierce, A. Okano, J. Xie, D. L. Boger, *ACS Chem. Biol.* **2012**, *7*, 797–804; d) J. Xie, A. Okano, J. G. Pierce, R. C. James, S. Stamm, C. M. Crane, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1284–1297.
- [178] H. He, R. T. Williamson, B. Shen, E. I. Graziani, H. Y. Yang, S. M. Sakya, P. J. Petersen, G. T. Carter, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9729–9736.
- [179] M. P. Singh, P. J. Petersen, W. J. Weiss, J. E. Janso, S. W. Luckman, E. B. Lenoy, P. A. Bradford, R. T. Testa, M. Greenstein, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 62–69.
- [180] a) R. G. Dushin, T.-Z. Wang, P.-E. Sum, H. He, A. G. Sutherland, J. S. Ashcroft, E. I. Graziani, F. E. Koehn, P. A. Bradford, P. J. Petersen, K. L. Wheless, D. How, N. Torres, E. B. Lenoy, W. J. Weiss, S. A. Lang, S. J. Projan, D. M. Shlaes, T. S. Mansour, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3487–3490; b) H. He, B. Shen, P. J. Petersen, W. J. Weiss, H. Y. Yang, T.-Z. Wang, R. G. Dushin, F. E. Koehn, G. T. Carter, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 279–282; c) P. J. Petersen, T. Z. Wang, R. G. Dushin, P. A. Bradford, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 739–746; d) W. J. Weiss, T. Murphy, E. Lenoy, M. Young, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 1708–1712.
- [181] a) W. Jiang, J. Wanner, R. J. Lee, P.-Y. Bounaud, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5288–5290; b) L. Chen, Y. Yuan, J. S. Helm, Y. Hu, Y. Rew, D. Shin, D. L. Boger, S. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7462–7463; c) S. Walker, L. Chen, Y. Hu, Y. Rew, D. Shin, D. L. Boger, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 449–475; d) J. Nam, D. Shin, Y. Rew, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8747–8755.
- [182] M. DeBono, B. J. Abbott, B. M. Krupinski, R. M. Molloy, D. R. Berry, F. T. Counter, L. C. Howad, J. L. Ott, R. L. Hamill, *Program. Abstr. 24th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.* **1984**, Abstract #1077.
- [183] J. N. Steenbergen, J. Alder, G. M. Thorne, F. P. Tally, *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, *55*, 283–288.
- [184] J. Pogliano, N. Pogliano, J. A. Silverman, *J. Bacteriol.* **2012**, *194*, 4494–4504.
- [185] a) J. Hill, J. Siedlecki, I. Parr, M. Morytko, X. Yu, Y. Zhang, J. Silverman, N. Controneo, V. Laganas, T. Li, J.-J. Lai, D. Keith, G. Shimer, J. Finn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4187–4191; b) Y. He, J. Li, N. Yin, P. S. Herradura, L. Martel, Y. Zhang, A. L. Pearson, V. Kulkarni, C. Mascio, K. Howland, J. A. Silverman, D. D. Keith, C. A. Metcalf, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6248–6251; c) S. Yoganathan, N. Yin, Y. He, M. F. Mesleh, Y. G. Gu, S. J. Miller, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4680–4685.
- [186] J. Grünewald, S. A. Sieber, C. Mählert, U. Linne, M. A. Marahiel, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 17025–17031.
- [187] K. T. Nguyen, D. Ritz, J.-Q. Gu, D. Alexander, M. Chu, V. Miao, P. Brian, R. H. Baltz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 17462–17467.
- [188] H. Y. Lam, Y. Zhang, H. Liu, J. Xu, C. T. T. Wong, C. Xu, X. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6272–6279.
- [189] J. G. Taylor, X. Li, M. Oberthuer, W. Zhu, D. E. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15084–15085.
- [190] C. M. Gampe, H. Tsukamoto, E. H. Doud, S. Walker, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3776–3779.
- [191] G. Bierbaum, H. G. Sahl, *Curr. Pharm. Biotechnol.* **2009**, *10*, 2–18.
- [192] E. Breukink, I. Wiedemann, C. v. Kraaij, O. P. Kuipers, H. G. Sahl, B. de Kruijff, *Science* **1999**, *286*, 2361–2364.
- [193] a) A. C. Ross, S. M. K. McKinnie, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2008–2011; b) P. J. Knerr, W. A. van der Donk, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7094–7097.
- [194] Wir danken Mark Noe von Pfizer, Inc. für dieses Zitat und viele hilfreiche Gespräche die Antibiotikaforschung betreffend.
- [195] Bekanntgabe von Anacor Pharmaceuticals, dass GSK die klinische Entwicklung von GSK2251052 eingestellt hat: <http://investor.anacor.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=711456> (Dezember 2013).