

Die Evolution der Chinolone:

# Von der Nalidixinsäure zu den Chinolonen der dritten Generation

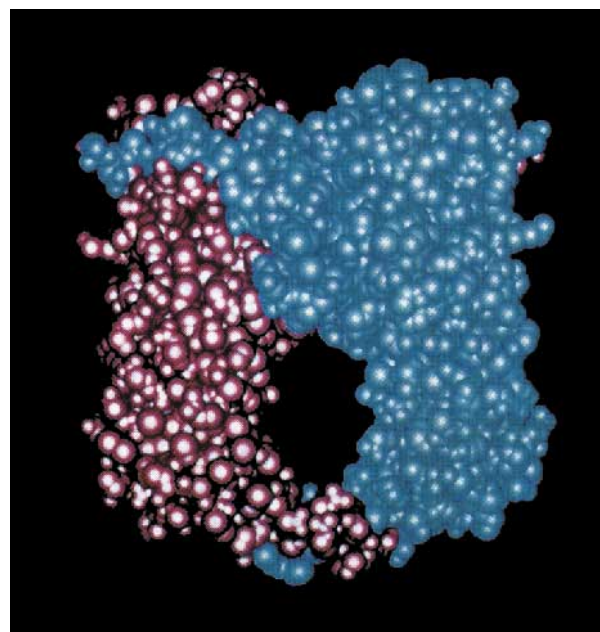
UWE PETERSEN

*Im Kampf gegen pathogene Bakterien muss der Mensch zu immer neuen Waffen greifen, um nicht zu unterliegen. Moderne Chinolone liefern hier einen wichtigen Beitrag und sind aus der Hand des Arztes nicht mehr wegzudenken.*

Zur Therapie bakterieller Infektionen werden Wirkstoffe aus unterschiedlichen Substanzklassen eingesetzt, die meist nach ihrer Einführung durch chemische Modifizierung in ihren Eigenschaften weiter optimiert wurden. Die wichtigsten Typen sind die Sulfonamide, die große Gruppe der  $\beta$ -Lactame, zu denen die semisynthetischen Penicilline und Cephalosporine ebenso gehören wie deren Oxa- und Carba-Analoga und auch die monocyclischen  $\beta$ -Lactame, die Tetracycline, das Chloramphenicol, die Aminoglykoside, Makrolide, Glykopeptide, Streptogramine und Chinolone.

Die weltweit umsatzstärksten Gruppen stellen z. Zt. die Cephalosporine, Penicilline, Makrolide und Chinolone dar. Das Auffinden der Sulfonamide und des Penicillins wurde mit der Verleihung der Nobelpreise an G. Domagk (1939) sowie an A. Fleming, E. B. Chain und H. W. Florey (1945) gewürdigt.

Die Chinoloncarbonsäuren oder kurz „Chinolone“ sind die zur Zeit bekanntesten totalsynthetischen antibakteriellen Mittel, die heute sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin eine wichtige Stellung einnehmen. Obwohl der Begriff „Chinolone“ nicht in jedem Fall im Sinne der chemischen Nomenklatur ganz korrekt ist, hat er sich heute in der Medizinischen Chemie für Verbindungen der in Abb. 1 aufgeführten allgemeinen Struktur durchgesetzt. Danach umfassen sie also im weiteren Sinne auch Naphthyridone, Pyridopyrimidone und Cinnolone. Die neueren Chinolone besitzen in 6-Stellung ein Fluoratom und werden daher auch als „Fluorchinolone“ bezeichnet. Alle antibakteriell wirksamen Chinolone besitzen als gemeinsames Merkmal eine Oxogruppe in 4-Stellung, eine Säurefunktion in 3-Stellung und je einen Substituenten in 1- und 7-Stellung. Die bislang wichtigsten Typen leiten sich vom Grund-



**Raummodell des Gyrase-Dimers. Die beiden Untereinheiten sind in verschiedenen Farben dargestellt, um die Interaktionen hervorzuheben. (Nature 351, 1991, 624 – 629)**

körper der 1,4-Dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure bzw. 1,4-Dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure ab. Die Chinolone inhibieren essentielle Enzyme der Bakterien, die DNA-Gyrase (Topoisomerase II) und die Topoisomerase IV, und verhindern dadurch eine Überspiralisierung (*supercoiling*) bzw. die Dekatenierung (*decatenation*) der bakteriellen DNA und damit eine Replikation der Bakterien.

## Die drei Generationen (Abb. 2)

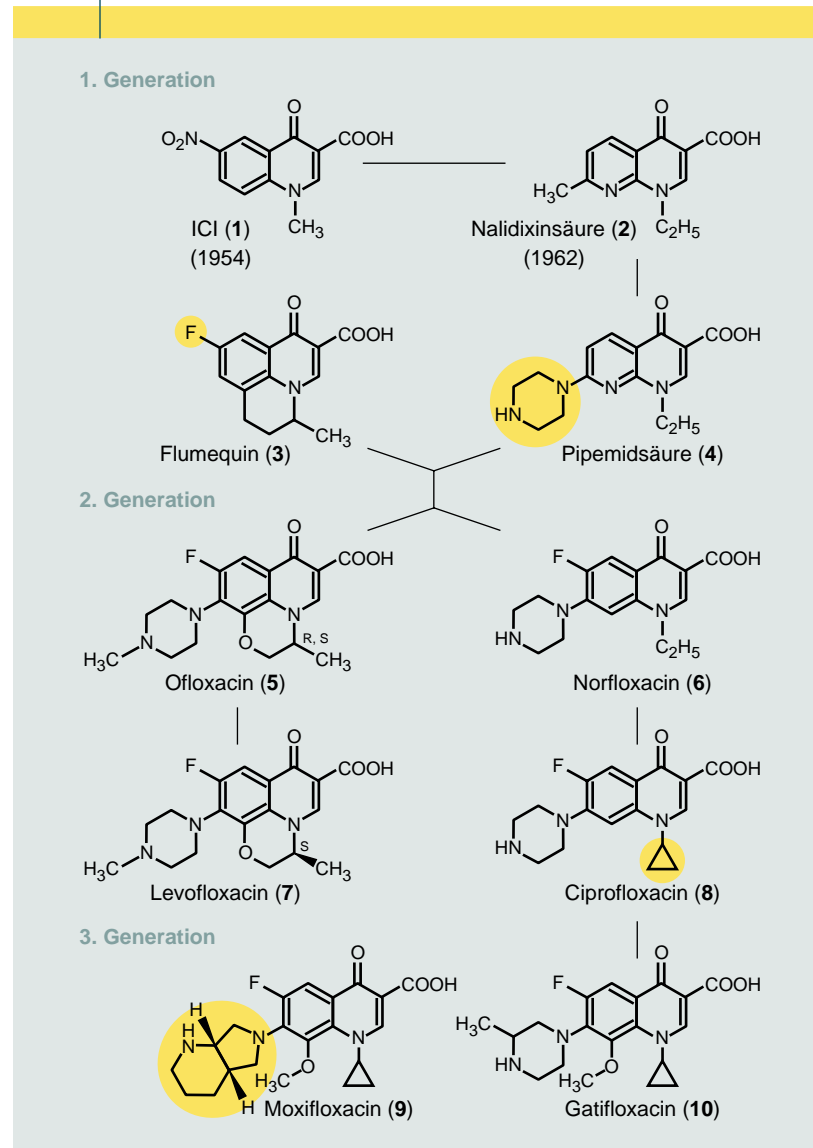
Erste Hinweise auf die antibakterielle Wirksamkeit von Chinoloncarbonsäuren wie z.B. (1) lieferte bereits eine Patentanmeldung der ICI aus dem Jahre 1954, die aber keine weitere Beachtung fand. Erst die Arbeiten von Lesher, die zur Entwicklung der Nalidixinsäure (2) führten, brachten den Einstieg in die eigentliche „Evolution der Chinoloncarbonsäuren“ (Abb. 2). Hierbei lassen sich im wesentlichen

drei Generationen identifizieren, die aber nicht ganz scharf voneinander abzugrenzen sind. Die Chinolone der 1. Generation besaßen nur eine relativ schwache Wirkung gegen gramnegative Bakterien sowie eine geringe orale Resorption und zeichneten sich durch eine rasche Resistenzentwicklung der Bakterien aus. Sie dienten vorwiegend zur Therapie von Harnwegsinfektionen. Hierzu gehörten außer der Nalidixinsäure (2) auch die Oxolinsäure und Cinoxacin sowie die Piromidsäure und Pipemidsäure (4), in denen die 7-Position erstmals durch cyclische Amins substituenten substituiert war. Die Pipemidsäure (4) mit einem 7-Piperazinyl-substituenten besaß schon eine verbesserte Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger einschließlich *Pseudomonas spp.* und war bereits auch gegen einige grampositive Bakterien aktiv. Später wurde mit dem Flumequin (3) das erste Chinolon mit einem Fluoratom in 6-Stellung bekannt. In dieser Verbindung überbrückte ein zusätzlicher Ring die 1- und 8-Positionen des Chinolonmoleküls.

Der Durchbruch erfolgte mit den Chinolonen der 2. Generation durch die Kombination des 6-Fluorsubstituenten mit einem Piperazinring in 7-Stellung des Grundkörpers in Norfloxacin (6). Weitere Präparate folgten in kurzer Zeit: Pefloxacin, Enoxacin und Fleroxacin. Besonders hervorzuheben sind Ciprofloxacin (8), Ofloxacin (5) sowie dessen wirksames Enantiomer Levofloxacin (7). Diese Chinolone besitzen ein breites Wirkungsspektrum, das auch grampositive Bakterien und *Pseudomonas aeruginosa* umfasst, sowie eine günstige Pharmakokinetik. Durch die rasche Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt und die gute Gewebegängigkeit lassen sie sich auch für systemische Infektionen einsetzen.

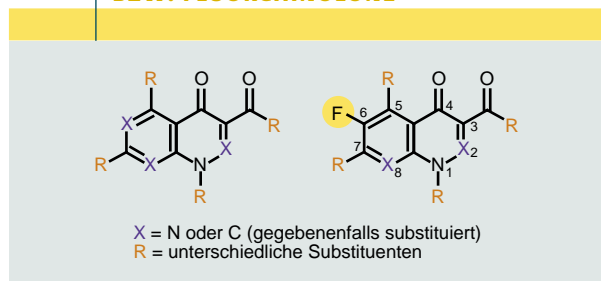
Lücken im grampositiven Spektrum der Chinolone und die Zunahme der Resistenz grampositiver Kokken wie *Streptococcus pneumoniae* oder *Staphylococcus aureus* gegenüber  $\beta$ -Lactamen und Makroliden führte zu weltweiten Anstrengungen, die Chinolone noch weiter zu optimieren. Ein besonderer Impuls für die Chinolon-Forschung kam von der neuen Synthese, der Grohe-Methode [1], durch die der Cyclopropylring in Ciprofloxacin (8) eingeführt werden konnte und die Anstoß für die Herstellung einer Vielzahl neuartiger Forschungs- und Entwicklungsprodukte war. Die Bemühungen zur Strukturvariation bezogen sich in den letzten 15 Jahren aber nicht nur auf Abwandlungen des Grund-

ABB. 2 ENTWICKLUNGSTUFEN DER CHINOLONE

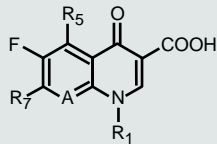


körpers, sondern in verstärktem Maße auch auf die Suche nach neuartigen cyclischen Aminen als Substituenten für die 7-Position [2]. So besitzen wir heute mit Moxifloxacin (9) und Gatifloxacin (10) als Vertreter der Chinolone der 3. Generation zwei gut verträgliche Präparate mit einer deutlich verbesserten Wirkung gegen grampositive Erreger, einschließlich  $\beta$ -lactam- und makrolidresistenter Spezies, wobei die Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien mit Ausnahme von *P. aeruginosa*, weitgehend erhalten geblieben ist. Zusätzlich besitzen diese neuen Chinolone eine gute Wirksamkeit gegen atypische Erreger (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella* u.a.) sowie Anaerobier. Allerdings besitzt Moxifloxacin im Vergleich zu Gatifloxacin gegen grampositive Keime eine um mindestens eine Verdünnungsstufe höhere Aktivität. Auch in Bezug auf die Pharmakokinetik weist Moxifloxacin mit einer längeren Halb-

ABB. 1 ALLGEMEINE STRUKTUR DER CHINOLONE BZW. FLUORCHINOLONE



**ABB. 3 BEISPIELE FÜR EINIGE NACH DEM CYCLOARACYLIERUNGS-VERFAHREN HERGESTELLTEN CHINOLONE**



Generischer Name	A	R <sub>1</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>7</sub>
Balofloxacin (11)	C-OCH <sub>3</sub>		H	
BAY Y 3118 (12)	C-Cl		H	
BMY 40062 (13)	N	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	
Ciprofloxacin (8)	C-H		H	
Clinafloxacin (14)	C-Cl		H	
D 61-1113 (15)	C-CH <sub>3</sub>		NH <sub>2</sub>	
Danofloxacin (16)	C-H		H	
Gatifloxacin (10)	C-OCH <sub>3</sub>		H	
Gemifloxacin (17)	N		H	
Grepafloxacin (18)	C-H		CH <sub>3</sub>	
Moxifloxacin (9)	C-OCH <sub>3</sub>		H	
Orbifloxacin (19)	C-F		F	
Sitafloxacin (20)	C-Cl		H	
Sparfloxacin (21)	C-F		NH <sub>2</sub>	
Tosufloxacin (22)	N		H	
Trovafloxacin (23)	N		H	

wertszeit von 12 Stunden und einer günstigeren Pharmakodynamik Vorteile gegenüber Gatifloxacin auf. Auf Grund ihres Wirkspektrums und der guten Gewebegängigkeit liegt der Schwerpunkt für ihre Anwendung in der Therapie von Atemwegsinfektionen. Auch das 6,8-Difluorchinolon Sparfloxacin (21) lässt sich hierunter einordnen, obwohl dieser Verbindung u.a. wegen phototoxischer Nebenwirkungen keine große Bedeutung zukommt. Eine Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) schlug eine spezielle Einteilung der in Deutschland verfügbaren Chinolone in vier Gruppen vor, wobei das antibakterielle Spektrum, die Pharmakokinetik und die Indikationen die wichtigsten Kriterien darstellen [3].

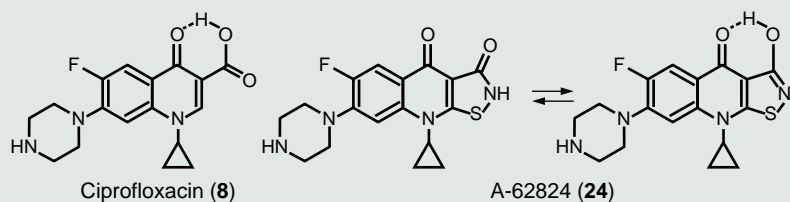
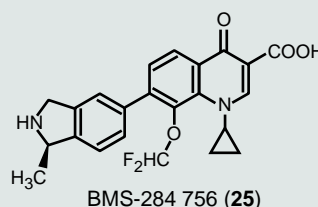
### Chinolon-Synthesen

Für die Synthese des Chinolon-Grundgerüsts [1] spielen im wesentlichen 2 Methoden eine Rolle: Die klassische Gould-Jacobs-Reaktion, nach der ausgehend von substituierten Anilinen u.a. Norfloxacin (6) oder Ofloxacin (5) hergestellt wurden und weiterhin das bei Bayer entwickelte Cycloaracylierungsverfahren (Grohe-Methode), nach dem ausgehend von substituierten Benzoesäurechloriden erstmals Ciprofloxacin (8) sowie das Veterinärchinolon Enrofloxacin zugänglich wurden.

Dieses neue Verfahren brachte der weltweiten Chinolon-Forschung einen enormen Impuls, denn es hatte den Vorteil, dass es nicht nur zur Herstellung der älteren Chinolone verwendet werden konnte, sondern auch durch die Einführung neuer Substituenten in Position 1 (Cyclopropyl, Phenyl, 4-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, tert.-Butyl, cis-2-Fluorocyclopropyl, 3-Oxetanyl, 1,1-Dimethylpropargyl, Bicyclo[1.1.1]pent-1-yl u.a.) die Synthese von Chinolonen gestattete, die nach früheren Verfahren nicht oder nur schwierig zugänglich waren. Hierzu zählen beispielsweise die in Abb. 3 aufgeführten Verbindungen.

### Einfluss der Substituenten

Mit der Synthese der neueren Chinolone mussten ältere Vorstellungen über Struktur-Wirkungs-Beziehungen [4] in Bezug auf die 1-Position revidiert werden: In der 1-Stellung können durchaus größere lipophile Reste als die Ethylgruppe stehen, wenn sie in der Lage sind, einen Beitrag zur Selbstassoziation des Chinolonmoleküls zu liefern [5], wie zum Beispiel Cyclopropyl, cis-2-Fluorocyclopropyl, 2,4-Difluorphenyl oder tert.-Butyl. Während in der 4-Stellung keine Veränderungen ohne Verlust der antibakteriellen Wirkung toleriert werden können, lassen sich in 2- und 3-Stellung in begrenztem Rahmen, z.B. durch spezielle überbrückte Strukturen, Änderungen des Moleküls vornehmen. So stellt der ankondensierte Isothiazolonring im Isothiazolochinolon A-62824 (24) [6] einen bioisosteren Ersatz für die Carboxylgruppe in Ciprofloxacin (8) dar. In der tautomeren Hydroxyform ist ebenso wie im Ciprofloxacin eine Wasserstoffbrückenbindung zur 4-Oxogruppe möglich (Abb. 4). A-62824 besitzt gegenüber Ciprofloxacin eine deutlich erhöhte *In-vitro*-Wirkung gegenüber grampositi-

**ABB. 4** BIOISOSTERER ERSATZ DER CARBOXYLGRUPPE VON CIPROFLOXACIN

**ABB. 5** DESFLUORCHINOLON BMS-284 756


ven und gramnegativen Bakterien, allerdings fällt die Wirksamkeit *in vivo* drastisch ab.

In der **6-Stellung** ist ein F-Atom optimal, obwohl neuere Publikationen auch belegen, dass das F-Atom bei entsprechender Substituentenkombination ganz fehlen oder durch eine Aminogruppe ersetzt sein kann. Als Beispiel für ein Desfluorchinolon sei das Entwicklungsprodukt BMS-284 756 = T-3811 ME (**25**, Abb. 5) genannt, das eine hohe *In-vitro*-Aktivität gegen multiresistente Keime besitzt.

Wichtig ist es, die Eigenschaften des Gesamtmoleküls zu betrachten und nicht nur die Summe einzelner Substituenten. So können in der **5-Position** (H, NH<sub>2</sub>, F, CH<sub>3</sub>) und in der **8-Position** (H, F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>) verschiedene kleine Reste stehen, die in bestimmter Kombination einem Molekül interessante Eigenschaften verleihen können. Für breite Strukturvariationen hat sich die **7-Position** der Chinoloncarbonsäuren als günstig erwiesen, weil hierüber ein starker Einfluss sowohl auf die Wirkung als auch auf die pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoffes ausgeübt werden kann. Zu den wichtigsten 7-Substituenten zählen über Stickstoff verknüpfte mono- oder bicyclische Diamine, die sich vom Piperazin oder Pyrrolidin ableiten (Abb. 6) [2]. Am Beispiel von Pyrrolidinyresten soll aufgezeigt werden, in welcher Weise Änderungen durchgeführt wurden: So erwiesen sich Chinolone mit einem 3-Amino- bzw. 3-Aminomethylpyrrolidinyl-Rest in 7-Stellung *in vitro* und *in vivo* als hochwirksam, waren aber auch durch Nebenwirkungen belastet. Andererseits waren Wirkstoffe mit einem 3-Hydroxy- bzw. 3-Hydroxymethylpyrrolidinyl-Rest nur *in vitro* wirksam, während die *In-vivo*-Wirkung deutlich abfiel. Durch intelligenten Einbau der Amino- und Hydroxyfunktionen in überbrückte Strukturen ließen sich diese Amine so modifizieren, dass dadurch die Eigenschaften von Chinolonen schrittweise optimiert werden konnten. Abb. 6 zeigt einige Beispiele von Pyrrolidinyl-Substituenten, die noch durch weitere ergänzt werden könnten, insbesondere auch durch Reste, die noch zusätzliche Substituenten (Fluor, Trifluormethyl, Alkyl etc.) tragen.

Besonders interessant ist u.a. der S,S-Piperidinopyrrolidinyl-Rest, der als diastereomerenreiner Baustein von Moxifloxacin (**9**) diesem Molekül interessante Eigenschaften verleiht: Der Wirkstoff besitzt nicht nur eine hervorragende und schnelle Wirkung gegen alle gängigen Atemwegs-

erreger sowie eine geringe Resistenzrate, sondern auch eine gute Verträglichkeit und eine ausgewogene Pharmakokinetik, die eine einmal tägliche Dosierung erlaubt.

### Chiralität von Chinolonen

Die Chiralität eines Moleküls kann einen großen Einfluss auf die biologische Wirkung haben. Bei den Chinolonen scheint dieser Einfluss umso größer zu sein, je näher das Chiralitätszentrum am Chinolonkern steht.

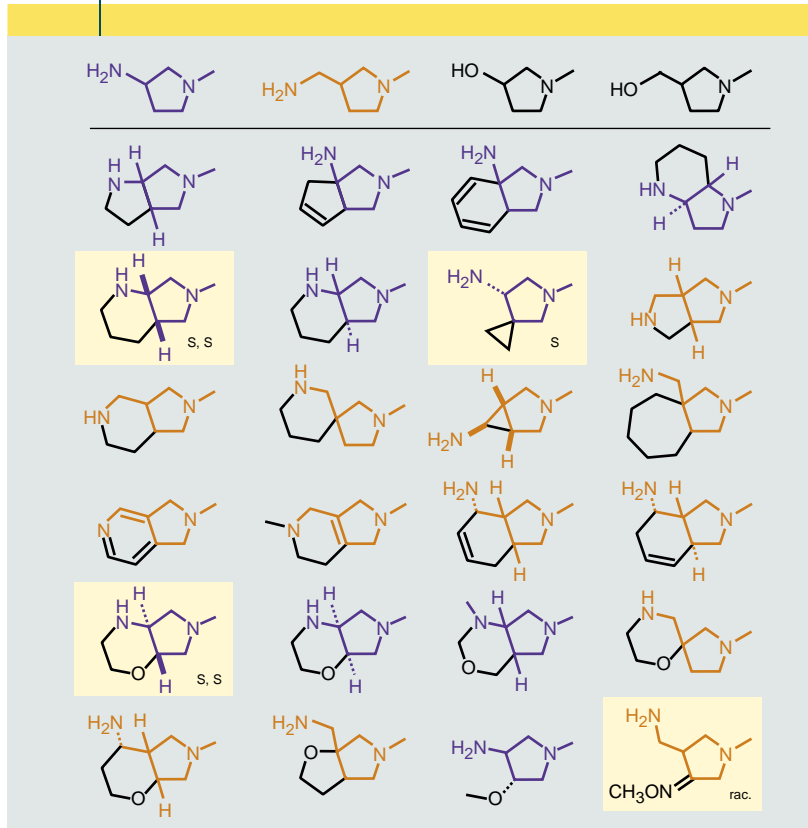
Einige Chinolone wie z.B. Balofloxacin (**11**), Clinafloxacin (**14**), Gatifloxacin (**10**), Gemifloxacin (**17**), Ofloxacin (**5**) oder Tosufloxacin (**22**) liegen als racemische Gemische vor (siehe Abb. 3), deren Enantiomeren sich in den Eigenschaften durchaus unterscheiden können. Dies sei an folgenden Beispielen erläutert:

Das S(-)-Ofloxacin (Levofloxacin) (**7**) ist etwa 8- bis 128-fach wirksamer als das R(+)-Ofloxacin. Dagegen wirkt sich ein Chiralitätszentrum in etwas größerer Entfernung vom Chinolon-Kern nicht mehr so stark auf die Wirkung aus: Bei Tosufloxacin (**22**) [7] oder Clinafloxacin (**14**) mit einem chiralen 3-Aminopyrrolidinylring unterscheiden sich beide Formen *in vitro* nur um den Faktor 1 bis 4. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich jedoch *in vivo* im Infektionsmodell mit *P. aeruginosa* an der Maus: Hier ist das S-Enantiomer von Tosufloxacin (**22**) mehr als 2-fach wirksamer als das Racemat. Bei den *In-vivo*-Versuchen mit *S. aureus* und *E. coli* treten keine signifikanten Unterschiede auf. Überraschend ist, dass der 2,5-Diazabicyclo-[2.2.1]heptyl-Rest, ein überbrücktes Piperazin, in Abhängigkeit von den Substituenten einmal in der S,S- und das andere Mal in der R,R-Konfiguration ein optimaler Substituent sein kann: So liegt das N-Methylderivat in dem Veterinärchinolon Danofloxacin (**16**) [8] als S,S-Antipode vor, der wirksamer als das entsprechende R,R-Enantiomer ist. Dagegen liegt in der früheren Entwicklungssubstanz BMY 40062 (**13**) [9] das bicyclische Amin in der R,R-Form vor, die hier das wirksamere Chinolon liefert als die S,S-Form.

### INTERNET-LINK

Weitere Informationen zum Thema Infektionen und Therapie mit Chinolonen unter [http://infections.bayer.com/index\\_en.html](http://infections.bayer.com/index_en.html)

ABB. 6 BAUSTEINE FÜR CHINOLONE



Von 3-Amino-, 3-Aminomethyl-, 3-Hydroxy- und 3-Hydroxymethyl-pyrrolidinabgeleitete Pyrrolidinylsubstituenten als Bausteine für Chinolone (eingerahmt: Reste aktueller Handels- oder Entwicklungsprodukte)

### Ausblick

Einige neuere Chinolone wie Sitafloxacin (20), Gemifloxacin (17), BMS 284756 (20) oder D 61-1113 (15) befinden sich derzeit noch in klinischer Prüfung. Obwohl in der Klasse der Chinolone sicherlich noch das Potenzial für das Erschließen weiterer Indikationen steckt – es gibt Befunde für Antivirus-, Antitumor-, Antiplasmodien- oder Antimykobakterien-Wirkung –, sind die weltweiten Forschungsaktivitäten der Industrie auf diesem Gebiet in den letzten Jahren zurückgegangen.

Interessant ist aber eine aktuelle Entwicklung für eine spezielle Indikation. Es hat sich gezeigt, dass Chinolone mit bestimmter Substituentenkonstellation dazu geeignet sind, *Helicobacter-pylori*-Infektionen zu bekämpfen: So kann das „Gastrochinolon“ BAY 35-3377 (26, Abb. 7) [10], dessen klinische Entwicklung von Byk Gulden durchgeführt wird, bei guter Verträglichkeit im Gegensatz zu anderen antibakteriellen Chinolonen *H. pylori* auch in der sauren Magenschleimhaut eradizieren. *Helicobacter*-Infektionen, die mit einer Reihe von gastrointestinalen Erkrankungen assoziiert sind (Typ-B-Gastritis, peptische Ulkuserkrankung, bestimmte Formen des Magenkarzinoms, MALT-Lymphom), können bisher in der Regel nur durch eine Dual- bzw. Tri-

pel-Therapie behandelt werden, die durch Nebenwirkungen und zunehmende Resistenzenentwicklung belastet sind und eine geringe Compliance besitzen. Ein „Gastrochinolon“ wie BAY 35-3377 könnte als erstes Monotherapeutikum einen deutlichen Fortschritt bei der Eradizierung von *H. pylori* bedeuten.

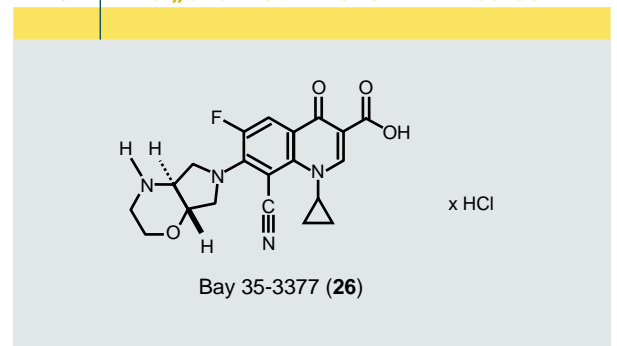
### Zusammenfassung

Die „Chinolone“ stellen eine moderne Klasse von breit wirksamen antibakteriellen Mitteln dar. Ausgehend von der 1962 beschriebenen Nalidixinsäure mit einer vergleichsweise geringen Wirkung wurde diese Substanzklasse schrittweise weiter optimiert. Während die früheren Chinolone der 1. Generation nur zur Behandlung von Harnwegsinfektionen eingesetzt wurden, konnten Chinolone der 2. Generation, die in 6-Stellung ein Fluoratom tragen („Fluorchinolone“) auf Grund ihrer besseren Aktivität und Pharmakokinetik auch für systemische Infektionen eingesetzt werden. Eine gesteigerte Wirksamkeit gegen grampositive Bakterien, atypische Erreger (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella* u.a.) sowie Anaerobier zeichnet die neueren Chinolone der 3. Generation aus. Auch eine Ausweitung der Indikationen (z.B. *Helicobacter pylori*) erscheint möglich.

### Zitierte Literatur

- [1] Grohe, K.: The chemistry of the quinolones: Methods of synthesizing the quinolone ring system. *Quinolone antibacterials*; Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, 1998; 13 – 62.
- [2] Petersen, U., Schenke, T.: The chemistry of the quinolones: Chemistry in the periphery of the quinolones. *Quinolone antibacterials*; Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, 1998; 63-118.
- [3] Naber, K., Adam, D.: Einteilung der Fluorchinolone. *Münch. med. Wschr.* 140 (1998), 248-250, siehe auch *Z. Chemother.*, Jan. 2001.
- [4] Koga, H., Ito, A., Murayama, S., Suzue, S., Irikura, T.: Structure-Activity Relationships of Antibacterial 6,7- and 7,8-Disubstituted 1-Alkyl-1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylic Acids. *J. Med. Chem.* 23 (1980), 1358-1363.
- [5] Chu, D. T. W., Fernandes, P. B.: Recent Development in the Field of Quinolone Antibacterial Agents. *Adv. Drug Res.* 21 (1991), 39-144.
- [6] Chu, D. T. W., Claiborne, A. K.: Practical Synthesis of Imino-chlorothioformates: Application of Imino-chlorothioformates in the Synthesis of Novel 2,3,4,9-Tetrahydroisothiazolo[5,4-b][1,8]-naphthyridine-3,4-diones and 2,3,4,9-Tetrahydroisothiazolo[5,4-b]quinoline-3,4-dione Derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* 27 (1990), 1191-1195.

ABB. 7 DAS „GASTROCHINOLON“ BAY 35-3377



- [7] Rosen, T. J., Chu, D. T. W., Lico, I. M., Fernandes, P. B., Shen, L. et al.: Asymmetric Synthesis and Properties of the Enantiomers of the Antibacterial Agent 7-(3-Aminopyrrolidinyl)-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic Acid Hydrochloride. *J. Med. Chem.* 31 (1988), 1586-1590.
- [8] McGuiirk, P. R., Jefson, M. R., Mann, D. D., Elliott, N. C., Chang, P. et al.: Synthesis and Structure-Activity Relationships of 7-Diazabicycloalkyl-quinolones, Including Danofloxacin, a New Quinolone Antibacterial Agent for Veterinary Medicine. *J. Med. Chem.* 35 (1992), 611-620.
- [9] Bouzard, D., Di Cesare, P., Essiz, M., Jacquet, J. P., Kiechel, J. R. et al.: Fluoronaphthyridines and Quinolones as Antibacterial Agents. 2. Synthesis and Structure-Activity Relationships of New 1-tert-Butyl 7-Substituted Derivatives. *J. Med. Chem.* 33 (1990), 1344-1352.
- [10] Matzke, M., Petersen, U., Jätsch, T., Bartel, S., Schenke, T. et al.: Verwendung von 7-(2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-chinolon-carbonsäure- und -naphthyridoncarbonsäure-Derivaten zur Therapie von Helicobacter-pylori-Infektionen und den damit assoziierten gastroduodenalen Erkrankungen; Bayer AG: EP 946 176, 1996.

## Der Autor



Dr. Uwe Petersen (geb. 1939); 1960 – 1969 Chemiestudium an der Universität Kiel; 1969 Promotion bei Prof. B. Franck; 1969 Eintritt in das Wissenschaftliche Hauptlaboratorium der Bayer AG in Leverkusen; Arbeitsgebiete: Heterocyclen-Chemie im Wirkstoffbereich (Pharma, Pflanzenschutz),  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, Aminoglykosid-Antibiotika, antibakterielle Chinolone; 1999 ausgezeichnet mit der Otto-Bayer-Medaille.

### Anschrift

Dr. Uwe Petersen  
ZF-LSc-SH  
Bayer AG  
51368 Leverkusen  
e-mail: UWE.PETERSEN.UP@bayer-ag.de