

ABB. 1 Premafloxacain

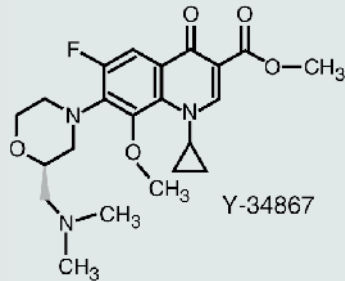
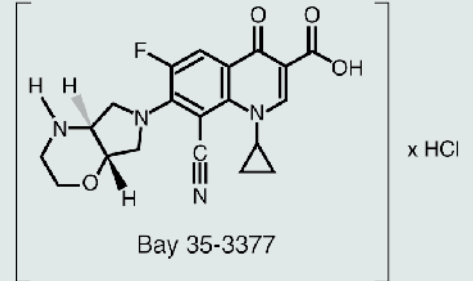


ABB. 2 Chinolone gegen *Helicobacter pylori*



„Me-too“-Derivate oder nicht? Im Handel befindliche 2-Chinolone sehen alle sehr ähnlich aus, zeigen aber Unterschiede sowohl in ihren antibakteriellen Wirkspektren als auch in ihrer Pharmakokinetik. Dies gilt auch für die Substanzen, die in der Pipeline sind.

Wohin geht die Chinolonreise?

# Neue Wirkstoffe in der Entwicklung

ULRIKE HOLZGRABE

Können die Chinolone überhaupt noch verbessert werden? Diese Frage muss man sich in jeder Indikationsgruppe stellen, sehen doch viele so genannte neue Wirkstoffe ihren Vorgängern sehr ähnlich. Dies gilt auch für die Chinolone der zweiten Generation, zu denen z.B. Norfloxacin und Ciprofloxacain gehören, und der dritten Generation, zu denen Moxifloxacain zählt. Trotz der strukturellen Ähnlichkeit ist jedoch eine große Erweiterung des antibakteriellen Spektrums von gram-negativen über gram-positive bis hin zu anaeroben Keimen zu vermerken. Hinzu kommt die verbesserte Wirkstärke und Pharmakokinetik, so dass man in vielen Fällen nur noch einmal täglich eine Tablette einnehmen muss. Trotz all dieser Vorteile bleiben noch Lücken, die geschlossen werden müssen. Bei Antibiotika ist da neben der Bekämpfung von Problemkeimen wie z.B. Mykobakterien oder *Helicobacter pylori* insbesondere an hoch-resistente Bakterien zu denken.

Auf der 40. *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (ICAAC) 2000 waren verschiedene Entwicklungstrends für die Chinolone zu entdecken: Einerseits wird versucht, die klassischen 6-Fluorochinolone insbesondere durch Heterocyclenvariation in Position 7 weiter zu optimieren, andererseits gibt es den Trend zu 6-Desfluoro- und Nonfluorochinolonen (Abb. 3) sowie zu 2-Pyridonen (Abb. 5).

## Premafloxacain, ein Chinolon mit ungewöhnlichem Resistenzmechanismus

Premafloxacain (Abb. 1), das wie Gatifloxacain und Moxifloxacain zu den 8-Methoxyfluorochinolonen zählt, wurde zu veterinärmedizinischen Zwecken entwickelt. Es zeigt eine ausgezeichnete antibakterielle Wirkung gegen *Staphylococcus aureus*, da es sowohl die Topoisomerase II, die DNA-Gyrase, als auch die Topoisomerase IV hemmt [1, 2].

Resistenzen gegen Chinolone entstehen durch Mutationen in der Chinolon-Bindungsstelle des primären Topoisomerase-Zielmoleküls. Ist z.B. die Topoisomerase II das primäre Zielmolekül, und ist diese mutiert, kann es im zweiten Schritt zur Mutation des sekundären Zielmoleküls, der Topoisomerase IV, kommen. Außerdem können Effluxpumpen, wie das *NorA*-Multiresistenz-Effluxprotein, die Chinolone aktiv aus der Bakterienzelle transportieren. Premafloxacain ist ein schlechtes Substrat für diese Effluxpumpe und erzeugt erstaunlicherweise eine Mutation im primären Zielmolekül, der Topoisomerase IV, die außerhalb der Chinolon-Bindungsstelle liegt. So wundert es nicht, dass Premafloxacain noch aktiv gegen *S.-aureus*-Stämme ist, die eine Vielzahl von Mutationen aufweisen. Diese erstmalige Beobachtung weist darauf hin, dass Premafloxacain offensichtlich in einer anderen Art an die Topoisomerase IV bindet als andere Chinolone. Das bedeutet, dass für jedes neue Chinolon der Resistenzmechanismus und der Bindungsmodus an das Zielmolekül neu untersucht werden muss.

## Chinolone gegen *Helicobacter pylori* (Abb. 2)

Die Therapie von *Helicobacter pylori*, das für chronische Gastritis bis hin zu peptischen Ulcera und Krebs verant-

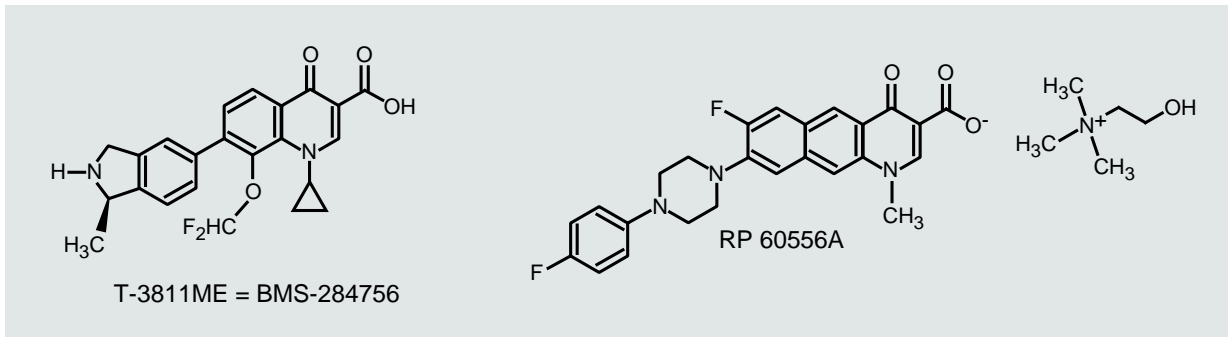


ABB. 3 6-Desfluor- und Nonfluorochinolone

ABB. 4 Gyrasehemstoffe zur topischen Anwendung

wortlich sein kann, ist nur mit einer Dreierkombination aus Omeprazol, Clarithromycin und Amoxicillin oder Metronidazol möglich, wobei immer mehr Keime gegen Clarithromycin resistent werden. Deshalb wird nach neuen Antibiotika gegen *Helicobacter pylori* gesucht. Dabei ist es wünschenswert, mit nur einem Antibiotikum therapieren zu können.

Zwei Chinolonderivate werden in Kürze in die klinische Prüfung gegen *Helicobacter pylori* gehen, und zwar das bei Yoshitomi Pharmaceuticals entwickelte Y34867 [3], das in 8-Stellung wie Moxifloxacin und Gatifloxacin einen Methoxyrest trägt, und das bei Bayer gefundene BAY35-3377 [4], das in 8-Position eine bisher noch nie eingesetzte Cyanogruppe aufweist (Abb. 2). Beide Substanzen zeichnen sich durch einen mehr oder weniger direkt an die 7-Stellung geknüpften Morpholinring aus und waren in *In-vitro*-Studien den bisherigen Wirkstoffen Clarithromycin und Amoxicillin sowie anderen Chinolonen überlegen. Es bleibt abzuwarten, ob sie sich in der Klinik bewähren und die Tripeltherapie ablösen können.

### 6-Desfluor- oder Nonfluorochinolone (Abb. 3)

Schon bei der vorletzten ICAAC 1999 machten das bei Toyama entwickelte Desfluorochinolon T-3811ME [5, 6] (BMS-284756) und Substanzen von Procter and Gamble (PGE9262932 sowie PGE4175997) Furore, da sie nicht nur im klassischen Wirkspektrum der Chinolone große antibiotische Potenz zeigten, sondern auch noch gegen Keime, z.B. Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Penicillin-resistente *Streptococcus pneumoniae* (PR-SP), aktiv waren, die gegen Chinolone resistent sind. Außerdem hemmt T-3311ME, das inzwischen in der klinischen Prüfung ist, das Wachstum verschiedener Mykobakterien. Da bisherige Studien der Substanz, die auf der 40. ICAAC vorgestellt wurden, eine sehr gute Bioverfügbarkeit, eine verbesserte Pharmakokinetik und eine niedrigere Toxizität als die heutigen Chinolone bescheinigen, ist von ihr ein therapeutischer Fortschritt zu erwarten. Auch die Arzneistoffwechselwirkung mit Theophyllin scheint hier nicht aufzutreten [7]. Übrigens kommt auch diese Substanz nicht

ohne Fluoratome aus: Die Position 8 ist mit einem Difluor-methoxyrest substituiert.

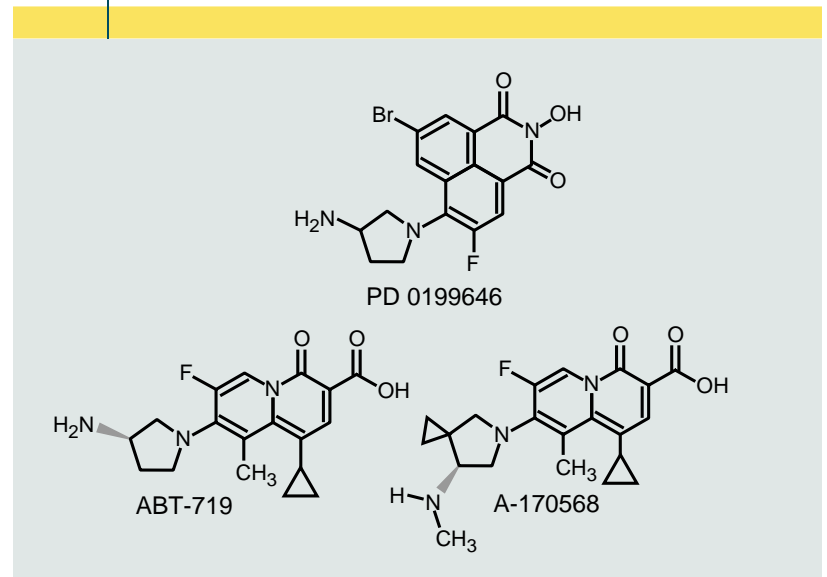
### Gyrasehemstoff zur topischen Anwendung

RP60556A (Abb. 4), das Cholinat-Salz eines Benzonaphthyridons, also eines annellierten Gyrasehemstoffes, ist für die topische Applikation geeignet [8, 9]. 1 %- und 2 %-ige Formulierungen werden zur Zeit von Aventis gegen gram-positive Keime wie *Staphylococcus aureus* getestet. Vielversprechend ist die Beobachtung, dass auch resistente Keime in ihrem Wachstum gehemmt werden.

### Naphthalimide und 2-Pyridone (Abb. 5)

Auf der Suche nach Gyrasehemstoffen mit neuartiger Struktur sind Domagala und Mitarbeiter bei Parke-Davis Pharmaceuticals auf N-Hydroxynaphthalimide gestoßen, die in Positionen analog zu den Chinolonen Halogene und Heterocyclen mit basischen Stickstoff tragen; PD0199646 ist die erste interessante Substanz aus dieser Reihe [10].

ABB. 5 | NAPHTHALIMIDE UND 2-PYRIDONE



Bei Abbott wurden einige 2-Pyridone entdeckt, die strukturell gesehen, vinyloge Chinolone darstellen. Obgleich sie damit chemisch den Chinolonen sehr ähnlich sind, zeigen ABT-719 [11, 12] und A-170568 [13] nicht nur Aktivität gegen die Topoisomerase II, sondern auch gegen die Topoisomerase IV. Sie haben eine gute orale Bioverfügbarkeit und gute antibakterielle Eigenschaften, d. h. sie sind auch noch gegen Keime wirksam, die resistent gegen Chinolone sind. Trotz dieses Erfolges ist es um die 2-Pyridon-Gruppe zur Zeit still geworden.

### Schlussfolgerung

Bei allen hier genannten Chinolonen und davon abgeleiteten Derivaten bleibt abzuwarten, wie sie sich in den klinischen Studien bewähren. Es kann aber festgestellt werden, dass wir noch nicht am Ende der Reise der Chinolone angekommen sind, auch wenn die Forschungsaktivitäten in der Industrie nachgelassen haben.

### Zusammenfassung

*Aus chemischer Sicht hat sich strukturell an den 2-Chinolonen nichts Wesentliches geändert. Die Chinolon-Struktur wurde in vielen Fällen annelliert, der Pyrrolidinring in 7-Stellung, der für die Wirksamkeit gegen gram-positive Keime verantwortlich sein soll, wurde in Grenzen variiert, und die 8-Methoxy-substitution, die hohe antibakterielle Aktivität hervorruft, findet sich in mehr oder weniger veränderter Form in vielen neuen Substanzen wieder. Trotzdem hat sich aus mikrobiologischer Sicht einiges getan: Die neuen Substanzen können z. B. *Helicobacter pylori* bekämpfen, und sind gegen hochresistente Bakterien wirksam. Außerdem wurde häufig die Bioverfügbarkeit verbessert.*

### Zitierte Literatur:

- [1] Watts, J.L., Salmon, S.A., Sanchez, M.S., Yancey, R.J. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 41 (1997), 1190-1192
- [2] Ince, D., Hooper, D.C. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 44 (2000), 3344-3350.
- [3] Sakurai, N., Sano, M., Hirayama, F., Kuroda, T., Uemori S., Moriguchi, A., Yamamoto, K.; Ikeda, Y., Kawakita, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8 (1998), 2185-2190.
- [4] Sakurai, N., Sano, M., Hirayama, F., Kuroda, T., Uemori S., Moriguchi, A., Yamamoto, K.; Ikeda, Y., Kawakita, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8 (1998) 2185-2190.
- [5] Petersen, U. Pharmazie i. u. Zeit, dieses Heft.
- [6] Takahata, M., Mitsuyama, J., Yamashiro, Y., Yonezawa, M., Araki, H., Todo, Y., Minami, S., Watanabe, Y., Narita, H. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 43 (1999) 1077-1084.
- [7] Graul, A., Rabasseda X., Castaner, J. *Drugs Fut.* 24 (1999) 1324-1331.
- [8] Heinzl, S., *Chemotherapiejournal* 10 (2001) 67.
- [9] Tabart, M., Picaut, G., Berthaud, N., Desconclois, J.F. 40th ICAAC Abstracts, 2000, 1512.
- [10] Berthaud, N., Dutka-Malen, S., Boisrobert, V., Efremenko, F., Gouin, A.M., Martin, J., Rousseau, J., Desnottes, J.F. 40th ICAAC Abstracts, 2000, 1513.
- [11] Stier, M.A., Watson, B.M., Domagala, J.M., Sanchez, J.P. et al. 40th ICAAC Abstracts, 2000, 1503.
- [12] Shen, L.L., Chu, D.T.W. *Curr. Pharm. Des.* 2 (1996) 195-208.
- [13] Ma, Z., Chu, D.T.W., Cooper, C.S. et al. *J. Med. Chem.* 42 (1999) 4202-4213.
- [14] Fung, A.K.L., Shen, L.L. *Curr. Pharm. Des.* 5 (1999) 515-543.

### Die Autorin



Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe (geb. 1956); Studium der Chemie und Pharmazie in Marburg und Kiel, 1979 Chemie-Diplom, 1982 Approbation als Apothekerin; 1983 Promotion, SS 1988 Postdoc an der University of Bath, UK; 1989 Habilitation für Pharmazeutische Chemie in Kiel; 1990 C3-Professorin in Bonn, WS 1996 Gastprofessor an der University of Illinois at Chicago, Ill, USA, 1997-1999 Prorektorin der Universität Bonn; seit 1999 Lehrstuhlinhaberin am Institut für Pharmazie und LMC in Würzburg; Vorsitzende der Ausschusses „Pharmazeutische Chemie“ und Mitglied der Arzneibuchkommission; seit 2000 Vizepräsidentin der DPhG. Arbeitsgebiete: Entwicklung stark wirksamer Schmerzmittel, Analyse von Struktur-Wirkungsbeziehungen der Gyrasehemmerstoffe; Analytik chiraler Arzneistoffe.

#### Anschrift

Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe  
 Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie  
 Universität Würzburg  
 Am Hubland  
 97074 Würzburg  
 Email: U.Holzgrabe@pharmazie.uni-wuerzburg.de