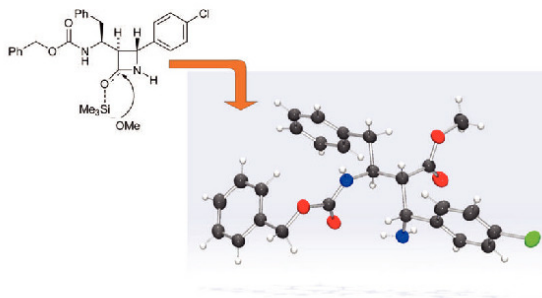




Alexander Taubinger (Autor)
**Aminoalkyl-substituierte Azetidinone als
Schlüsselintermediate zur Synthese von bicyclischen**

Alexander A. Taubinger

**Aminoalkyl-substituierte Azetidinone
als Schlüsselintermediate zur
Synthese von bicyclischen
 β -Lactamen und Diaminocarbonsäuren**



 Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1455>

Copyright:
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

2 EINLEITUNG

2.1 Bedeutung antibiotischer Wirkstoffe

Die Bekämpfung von Infektionskrankheiten stellt in der heutigen Zeit wohl eine der größten Herausforderungen der Menschheit dar. Weltweit bilden sie die zweithäufigste Todesursache, und selbst in den hoch entwickelten Industrienationen rangieren sie diesbezüglich noch auf dem dritten Rang.^[1] Nach dem neuesten Bericht der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus dem Jahr 2007 sind die Ursachen hierfür sehr vielfältig und differenziert.^[2] Einerseits sorgen in den Entwicklungs- und Schwellenländern schlechte hygienische Verhältnisse sowie mangelnde Präventionsmaßnahmen immer wieder für das Auftreten schwerer Infektionskrankheiten, die sich epidemieartig ausbreiten können. Innenpolitische Probleme wie kriegerische Auseinandersetzungen und die daraus resultierenden Phänomene von Flucht und Vertreibung verschärfen die Situation in einigen dieser Staaten zusätzlich. Darüber hinaus ist unsere Welt im Zuge der Globalisierung deutlich mobiler geworden, so dass sich Krankheiten heutzutage durch den zunehmenden Flug- und Schiffsverkehr weitaus schneller über Landesgrenzen hinweg verbreiten können als früher. Jüngste Beispiele wie SARS oder die Vogelgrippe haben gezeigt, dass selbst die Industrienationen mit ihrem hohen hygienischen und medizinischen Standard nicht vor der Gefahr einer Epidemie oder sogar Pandemie verschont bleiben. Andererseits führt gerade der hohe hygienische und medizinische Standard in diesen Ländern zu einer schleichenden Vernachlässigung von Präventionsmaßnahmen, so dass inzwischen vermeintlich ausgerottete Krankheiten wieder auf dem Vormarsch sind. Die oft zitierte Impfmüdigkeit der Bevölkerung in den Industrieländern kann als direkte Konsequenz dieser Problematik angesehen werden. Einen weiteren schwerwiegenden Aspekt stellt die zunehmende Resistenz von Krankheitserregern gegenüber antibiotischen Wirkstoffen dar, die in der Vergangenheit häufig allzu sorglos und unverantwortlich eingesetzt wurden. So treten heute bereits Krankheitserreger auf, die sich mit keinem bekannten Antibiotikum mehr behandeln lassen und damit eine ernstzunehmende Gefahr für den Menschen bedeuten.^[3,4] Aufgrund des massiven Einsatzes von Desinfektionsmitteln bieten vor allem Krankenhäuser die idealen Brutstätten für Antibiotika-resistente Erreger, aber auch im ganz normalen Alltagsleben wächst die Sorge vor einer zunehmenden Resistenz, die hier insbesondere durch den unsachgemäßen Gebrauch von Antibiotika z. B. in der Tiermast hervorgerufen wird.^[5] Die zeitliche Entwicklung einer Resistenz sei am Beispiel des Erregers *Staphylococcus aureus* gegenüber

Penicillin tabellarisch dargestellt.

Tabelle 1: Entwicklung der Penicillin-Resistenz in *Staphylococcus aureus*-Stämmen^[2]

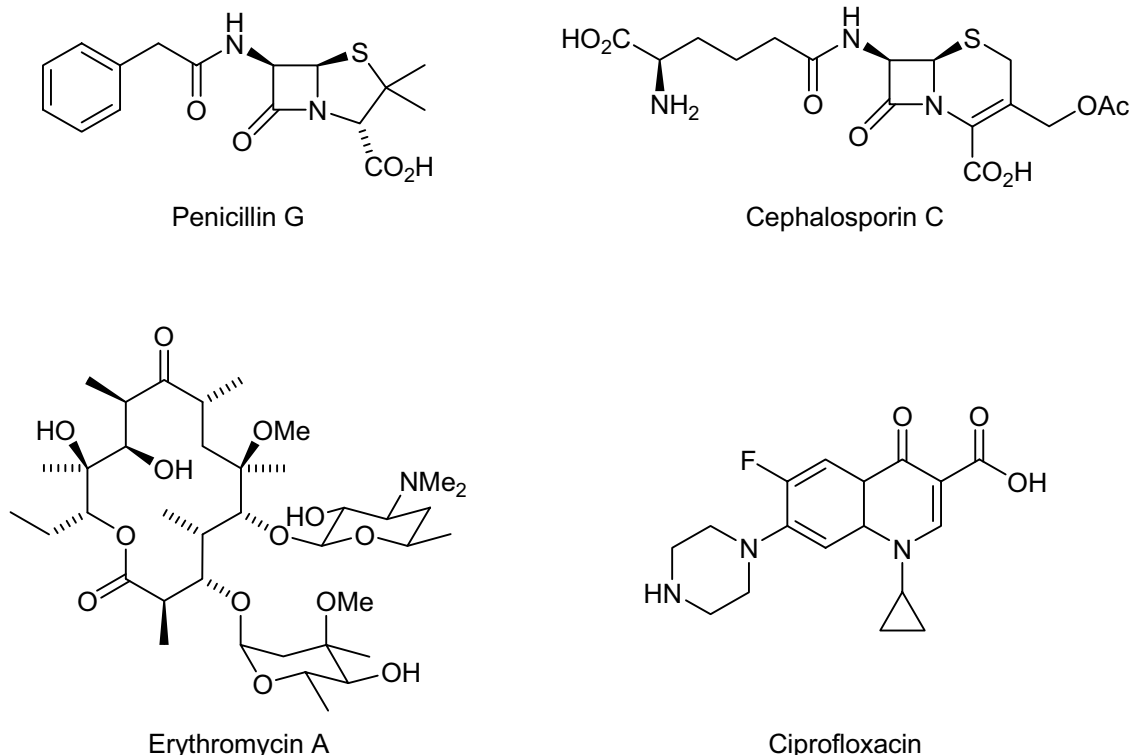
Jahr	Entwicklung
1928	Entdeckung des Penicillins
1942	Einführung des Penicillins auf dem Markt
1945	Der Entdecker des Penicillins, <i>Sir Alexander Fleming</i> , warnt erstmals vor einer möglichen Resistenz
1946	14 % der Bakterienstämme in Krankenhäusern zeigen eine Resistenz
1950	59 % der Bakterienstämme in Krankenhäusern zeigen eine Resistenz
1960 – 1979	Resistenz wird mehr und mehr außerhalb der Krankenhäuser beobachtet
1980 – 1999	Resistenz überschreitet die Marke von 80 % außerhalb und von 95 % innerhalb der Krankenhäuser

Bedingt durch das Phänomen der Resistenz und aufgrund der Tatsache, dass es zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten keine effiziente Alternative gibt, ist eine ständige Neuentwicklung von möglichst wirksamen Antibiotika erforderlich. Zu diesem Zweck bedient sich die pharmazeutische Chemie inzwischen einer Vielzahl von Substanzklassen, wobei neben den Makroliden und Chinolonen vor allem den β -Lactam-Antibiotika die größte Bedeutung zukommt (Abbildung 1).^[6]

Die β -Lactam-Antibiotika wurden als erste Substanzklasse, die sich vollständig von Naturstoffen ableitet, zur Therapie bakterieller Infektionskrankheiten eingesetzt. Ihr wohl bekanntester Vertreter ist das Penicillin G (Abbildung 1), welches 1928 von *Sir Alexander Fleming* in Kulturen des Schimmelpilzes *Penicillium notatum* entdeckt wurde.^[7,8] Aufgrund ihres breiten antibakteriellen Spektrums sowie ihrer klinischen Wirksamkeit und ausgezeichneten Verträglichkeit gehören die β -Lactame mit einem Verschreibungsanteil von ca. 50 % auch heute noch zu den am meisten verwendeten Antibiotika.^[6]

Mit Beginn ihrer Einführung in den vierziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts standen zunächst ausschließlich die vom Penicillin abgeleiteten Antibiotika zur Verfügung, die an der β -Lactam-Einheit ein *cis*-Substitutionsmuster aufwiesen. Zu diesen sogenannten β -Lactam-Antibiotika der ersten Generation kann auch die Substanzklasse der Cephalosporine (Abbildung 1) gezählt werden, welche sich von den Penicillinen im Wesentlichen nur durch die Größe des anellierten schwefelhaltigen Rings unterscheiden.^[9]

Abbildung 1: Beispiele für Antibiotika aus der Klasse der β -Lactame sowie der Makrolide und Chinolone

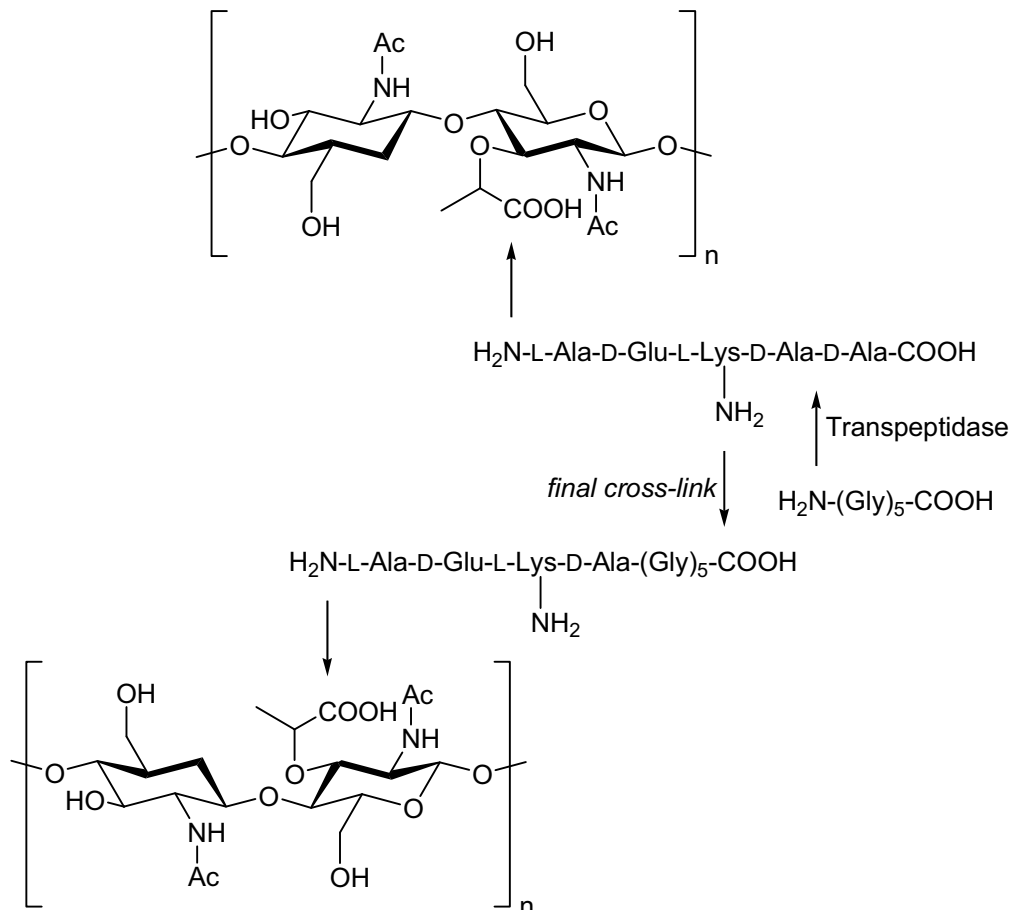


Die biologische Aktivität der β -Lactam-Antibiotika beruht auf der Inhibition der bakteriellen Zellwandsynthese.^[10-12] Hierbei werden unter Öffnung des viergliedrigen β -Lactam-Rings Penicillin-bindende Proteine (PBP) selektiv gehemmt, die zur Enzymgruppe der Transpeptidasen gehören.^[12-14]

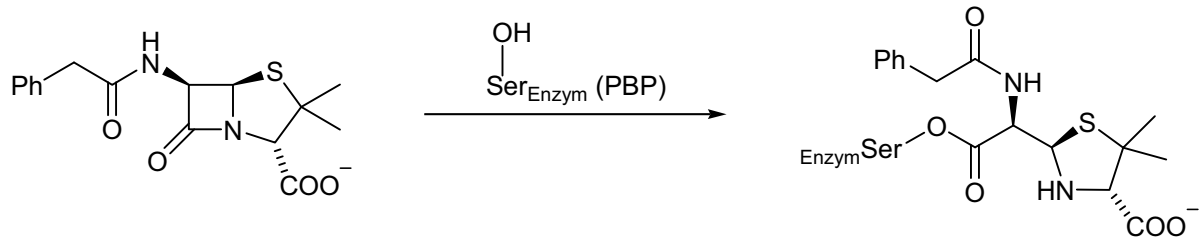
Eine bakterielle Zellwand setzt sich aus mehreren Schichten von Glykansträngen, dem sogenannten Murein, zusammen, die mit bestimmten Oligopeptidketten eine Quervernetzung bilden. Das Murein selbst besteht aus den beiden Bausteinen *N*-Acetyl-glucosamin und einem seiner Milchsäureether, der *N*-Acetyl-muraminsäure, die 1,4- β -glykosidisch miteinander verknüpft sind (Abbildung 2). Die abschließende Quervernetzung der Glykanstränge mit den Oligopeptidketten wird als *final cross-link* bezeichnet und durch die Penicillin-bindenden Proteine (PBPs) katalysiert. Zu diesem Zweck greifen sie die endständige D-Ala-D-Ala-OH-Einheit des Oligopeptids nukleophil an, wobei die C-terminale D-Alanin-Einheit abgespalten wird. Der hieraus resultierende Acyl-Enzym-Komplex kann nun mit der Aminofunktion eines Pentaglycins unter gleichzeitiger Freisetzung des Enzyms reagieren. Die Quervernetzung erfolgt schließlich durch eine Kondensationsreaktion zwischen der freien Säurefunktion des endständigen Glycins und der Aminogruppe am L-Lysin eines zweiten Glykanstranges, wo-

durch ein enorm stabiles makromolekulares Netzwerk entsteht (Abbildung 2). Dieses Netzwerk schützt das Bakterium gegen seinen inneren osmotischen Druck und macht die Zelle somit lebensfähig.^[15]

Abbildung 2: Bakterielle Zellwand-Biosynthese^[12]

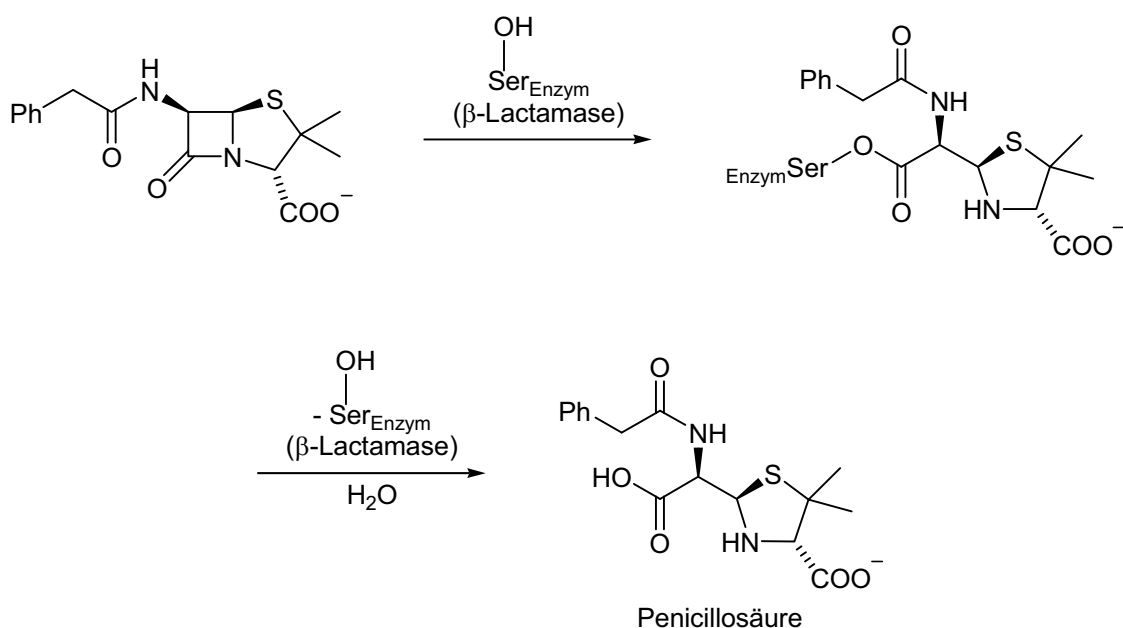


Durch die Wechselwirkung mit den Penicillin-bindenden Proteinen können β -Lactam-Antibiotika in den *final cross-link* eingreifen und somit eine Inhibition der Zellwandsynthese auslösen, da ihre dreidimensionale Struktur den C-terminalen L-Lys-D-Ala-D-Ala-Enden der Murein-Peptidketten sehr ähnlich ist. Hierbei öffnet die Hydroxygruppe des Serinrests im aktiven Zentrum der Transpeptidasen die β -Lactam-Einheit unter Bildung eines Penicilloyl-Enzym-Komplexes (Schema 1). Diese nukleophile Ringöffnung erfolgt irreversibel, so dass das Enzym nicht mehr in der Lage ist, den *final cross-link* zu katalysieren. Als unmittelbare Folge resultieren Vernetzungsschäden im Peptidoglykan, welche schließlich zur kompletten Zerstörung der Bakterienzelle durch Autolysine führen.^[16]

Schema 1: Wirkungsweise der β -Lactam-Antibiotika^[12]

Wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, wurde jedoch bereits kurz nach der Einführung der β -Lactam-Antibiotika das Problem der bakteriellen Resistenz gegenüber den Penicillinen beobachtet, deren Ursache sich im Wesentlichen auf drei Mechanismen zurückführen lässt.^[12,17-20] Einerseits kann eine erniedrigte Affinität des Zielenzym gegenüber dem Wirkstoff zu einer solchen Resistenz führen, die durch eine mehr oder weniger zufällige Mutation und den damit verbundenen Austausch einer Aminosäure im PBP hervorgerufen wird. Andererseits sind Bakterien in der Lage, durch die Herabsetzung der Permeabilität der äußeren Membran eine Resistenz zu entwickeln.

Den wohl wichtigsten und effektivsten Abwehrmechanismus von Bakterien gegenüber β -Lactamen stellt jedoch der Aufbau bestimmter Enzyme dar. Diese β -Lactamasen können die Wirkstoffe zerstören beziehungsweise durch Modifikationen in antibiotisch unwirksame Stoffe überführen, wobei sie nach einem ähnlichen Mechanismus wie die Penicillin-bindenden Proteine arbeiten (Schema 2).^[12,21,22]

Schema 2: Mechanistisches Modell zur bakteriellen Resistenz durch β -Lactamasen

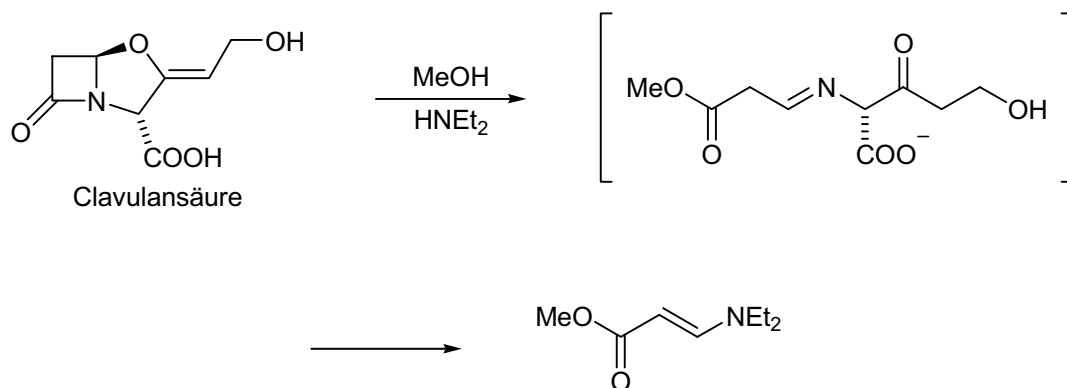
Auch in diesem Fall greift eine Serin-OH-Gruppe das Penicillin unter Ringöffnung und Ausbildung eines Penicilloyl-Lactamase-Komplexes an. Im Gegensatz zu den bereits genannten Penicillin-PBP-Komplexen sind diese Addukte allerdings wieder spaltbar, so dass unter der Freisetzung der β -Lactamase schließlich die antibiotisch unwirksame Penicillosäure als Endprodukt entsteht.

Aufgrund der beobachteten Resistenzmechanismen und dem damit verbundenen Wirkungsverlust der β -Lactam-Antibiotika wurden im Lauf der Jahre verschiedene Strategien zur Lösung dieses Problems entwickelt, von denen einige an dieser Stelle kurz beschrieben werden sollen.

In der sogenannten „Pingpong-Strategie“ wurde versucht, Medikamente, die durch bakterielle Resistenzen wirkungslos geworden waren, für eine längere Zeit vom Markt zu nehmen. Auf diese Weise erhoffte man sich, dass die Krankheitserreger durch den fehlenden Selektionsdruck die genetische Information für die Resistenzen nach kurzer Zeit wieder verlieren. Einige Jahre später sollten die vom Markt genommenen Medikamente dann wieder mit Erfolg verabreicht werden können. Die in diesem Zusammenhang angefertigten Studien führten jedoch zu dem beunruhigenden Resultat, dass Bakterien die für die Resistenz verantwortliche genetische Information offensichtlich wesentlich langsamer verlieren als vermutet. So werden z. B. heute noch Resistenzen gegenüber Streptomycin beobachtet, obwohl es seit 30 Jahren nicht mehr verschrieben wird.^[23]

Eine weitere Möglichkeit, dem Auftreten von bakteriellen Resistenzen entgegenzuwirken, besteht in der Entwicklung von selektiv wirkenden Schmal-Spektrum-Antibiotika. Mittels dieser Ein-Ziel-Strategie könnte vor allem das Problem der Kreuzresistenz unter Kontrolle gebracht werden. Gegen diese Methode sprechen jedoch hauptsächlich ökonomische Gründe, da es sich hierbei um Nischenprodukte handelt, bei denen hohe Kosten niedrigen Erlösen gegenüberstehen. Ein entsprechend geringes Interesse zeigen daher die Pharmafirmen an der Entwicklung solcher Präparate.

Als praktikable Alternative hat sich dagegen die Resistenz-Blocker-Strategie erwiesen, die insbesondere an der Inhibition der β -Lactamasen ansetzt und in den jeweiligen Fällen über einen gewissen Zeitraum Erfolge zeigt.^[24] Hierbei werden in Kombination mit den eigentlichen Wirkstoffen Substanzen verabreicht, die die β -Lactamasen blockieren. Auf diese Weise kann der nicht abgebaute Wirkstoff effektiv die bakterielle Zellwandsynthese hemmen. Das wohl bekannteste Beispiel in diesem Zusammenhang ist der Lactamase-Inhibitor Clavulansäure (Schema 3).^[25,26]

Schema 3: Modellreaktion des β -Lactamase-Inhibitors Clavulansäure^[12,27,28]

Die β -Lactamase-Inhibitoren können auch als irreversible Inaktivatoren bezeichnet werden und übernehmen bei der Reaktion mit dem Zielenzym die Rolle eines sogenannten Opfersubstrats. In der oben dargestellten Modellreaktion (Schema 3) übernimmt das Methanol die Funktion der Serin-OH-Gruppe des Enzyms, die den Lactam-Ring nukleophil öffnet. Das Amin wiederum repräsentiert eine Lysin-Einheit in der β -Lactamase und kann mit dem Produkt der Ringöffnung eine Umaminierungsreaktion eingehen, wobei ein Enaminoester entsteht. Für das Enzym hat diese Umaminierung einen *cross-link* zwischen der basischen Aminosäure Lysin und der Hydroxygruppe des Serins zur Folge, wodurch es irreversibel gehemmt wird. Inzwischen wurden jedoch auch gegenüber Clavulansäure erste Resistenzen beobachtet.^[24]

Darüber hinaus wurden seit der Einführung der Penicilline und Cephalosporine neue Wirkstoffe mit verbesserter Stabilität bezüglich bakterieller Resistenzen entwickelt, wobei das Grundgerüst sowie das *cis*-Substitutionsmuster beider Substanzklassen zunächst unangetastet blieb.^[9] Mit der Entdeckung des an der β -Lactam-Einheit *trans*-substituierten Thienamycins vor ca. 30 Jahren, das zur Substanzklasse der Carbapeneme gehört, änderte sich dies jedoch grundlegend.^[14,29-36] Thienamycin weist eine besonders hohe Stabilität bezüglich bakterieller Resistenz auf und zeichnet sich gleichzeitig durch eine effektive Wirksamkeit gegenüber sehr vielen Krankheitserregern aus. Unter dem Namen Zienam[®] wird es von Merck in Form seines Formimidoyl-Derivates Imipenem vertrieben, welches gleichzeitig einen wirksamen β -Lactamase-Inhibitor darstellt (Abbildung 3).^[33-35,37-39] Als problematisch in Bezug auf die Pharmakokinetik erwies sich anfangs allerdings die Instabilität des Imipenems gegen die renale Dihydropeptidase I (DHP-I). Aus diesem Grund muss es stets zusammen mit dem DHP-I-Inhibitor Cilastatin appliziert werden.^[40]