

Antibiotika-Entwicklung gestern und heute

Ulrike Holzgrabe, Würzburg

Die Suche nach neuen Antibiotika geht nur zögerlich voran. Die meisten Antibiotika-Gruppen wurden nach dem zweiten Weltkrieg gefunden. Danach hat es nur iterative Entwicklungen zur Verbesserung der Pharmakokinetik und -dynamik gegeben. Die Familie der Oxazolidinone ist die einzige wirkliche Innovation in den letzten Jahren. Solche Quantensprünge in der Antibiotika-Entwicklung sind selten geworden, weil einerseits das Engagement der Pharmaindustrie auf diesem Gebiet zurückgegangen ist. Andererseits ist die Auffindung neuer Substanzen immer schwieriger und teurer geworden, obgleich es viele neue Technologien gibt.

Schlüsselwörter: Iterative Antibiotika-Entwicklung, kombinatorische Chemie, HTS, Targetsuche

Chemother J 2004;13:142-7.

„Die Antibiotika-Pipeline der Pharmazeutischen Industrie läuft trocken“ [1]. Das ist eine der Botschaften der 43. ICAAC, die im September 2003 in Chicago stattfand. Dafür nennt die Pharmaindustrie gleich mehrere Gründe: Aufgrund der meist kurzen Behandlungsdauer gehören Antibiotika nicht zu den großen „Verdienern“ wie Arzneimittel gegen Herzkrankheiten oder chronische Erkrankungen; es gibt eine gewisse Sättigung am Markt; es gibt zu viele Generika; der Kostenaufwand bei der Entwicklung ist zu hoch; zu viele neue Antibiotika sterben in den klinischen Prüfungen. Die Reihe der vorgetragenen Argumente lässt sich fortsetzen, obgleich die Antibiotika wertmäßig den drittgrößten Markt im Arzneimittelsektor ausmachen. Außerdem war der Bedarf an neuen Antibiotika nie größer, betrachtet man die zunehmende Zahl an resistenten und multiresistenten Erregern. Zur Therapie von Infektionen mit resistenten Erregern bedarf es nicht nur neuer Antibiotika bereits bekannter Klassen sondern insbesondere neuer Antibiotika mit *neuer chemischer Struktur* und *ganz neuen Angriffspunkten* im Bakterienstoffwechsel, so dass es nicht gleich zu Beginn Kreuzresistenzen mit anderen schon auf dem Markt befindlichen Antibiotikagruppen gibt. Aber wie viele neue Antibiotika-Klassen sind in den letzten Jahren überhaupt auf den Markt gekommen?

Nach der Auffindung des *Penicillins* aus *Penicillium notatum* vor 75 Jahren wurden in den 1940er und 1950er Jahren die meisten Antibiotika aus Mikroorganismen isoliert: 1943 *Streptomycin* aus Actinomyceten und nachfolgend noch viele *Aminoglykoside* aus den später *Streptomyces* genannten Bakterien, 1947 *Chloramphenicol* aus *Streptomyces venezuela* und 1948 *Tetracyclin* aus *Streptomyces aureofaciens*. Es folgten 1952 *Makrolide*, 1958 *Glykopeptide*, 1962 *Streptogramin* und 1962 *4-Chinolone*. Die letztere Klasse der 4-Chinolone gehört wie die 1936 von Domagk gefundenen Sulfonamide im Unterschied zu den vorher genannten Naturstoffen zu den synthetischen Antibiotika.

Nachdem alle diese Antibiotika Eingang in der Therapie gefunden haben, hat es bis heute bis auf eine Ausnahme nur noch iterative Fortentwicklungen gegeben; damit ist die Weiterentwicklung einer bestehenden Antibiotika-Klasse in Bezug auf Verbesserung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik gemeint. Dabei hat es ohne Frage wichtige Fortschritte gegeben, die nicht als Me-too-Entwicklungen abqualifiziert werden sollten. Aber für die Überwindung von Resistenzen helfen iterative Entwicklungen nur begrenzt. Hier sind Quantensprünge, das heißt, ganz neue Antibiotika, notwendig. Ein Quantensprung ist mit der Einführung des ersten Oxazolidinons, dem Linezolid, gelungen.

Im Folgenden soll einerseits an Beispielen die Wichtigkeit von iterativen Entwicklungen aufgezeigt und andererseits die Möglichkeiten zur Auffindung neuer Antibiotika kritisch beleuchtet und schlussendlich Aspekte der Suche nach neuen „Zauberkugeln“ und neuen Zielstrukturen für Antibiotika dargestellt werden.

Iterative Entwicklungen

Beispiel Chinolone

1962 wurde die *Nalidixinsäure* als erster Gyrasehemmstoff gefunden. Die Substanz war jedoch weder gut bioverfügbar noch hatte sie ein interessantes Wirkungsspektrum. Einer der Nachfolger, die *Pipemidsäure*, wurde aufgrund der etwas besseren Pharmakokinetik häufig bei Harnwegsinfektionen eingesetzt. Den Durchbruch erlebten die Gyrasehemmstoffe erst mit der Einführung des Fluoratoms in Position 6 des Chinolonerüsts. Mit *Norfloxacin* wurde eine weitreichende Anwendung bei Infektionen mit gramnegativen Erregern möglich, wie beispielsweise Harnwegsinfekten oder Gonorrhö. *Ciprofloxacin* und *Ofloxacin* wirken auch vorwiegend gegen gramnegative Bakterien. Neben dem Wirkungsspektrum und der Wirkungsstärke wurden Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit verbessert. Damit war die Entwicklung noch nicht zu Ende [2, 3]. **Abbildung 1** zeigt die vorerst letzte Generation der Chinolone, die auch gegen Mykobakterien, Chlamydien und Anaerobier einsetzbar sind und meist über eine so lange Halbwertszeit verfügen, dass die Patienten mit einer einmal täglichen Gabe auskommen.

Anschrift der Verfasserin:

Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Universität Würzburg, Am Hubland, 97074 Würzburg, E-Mail: u.holzgrabe@pharmazie.uni-wuerzburg.de

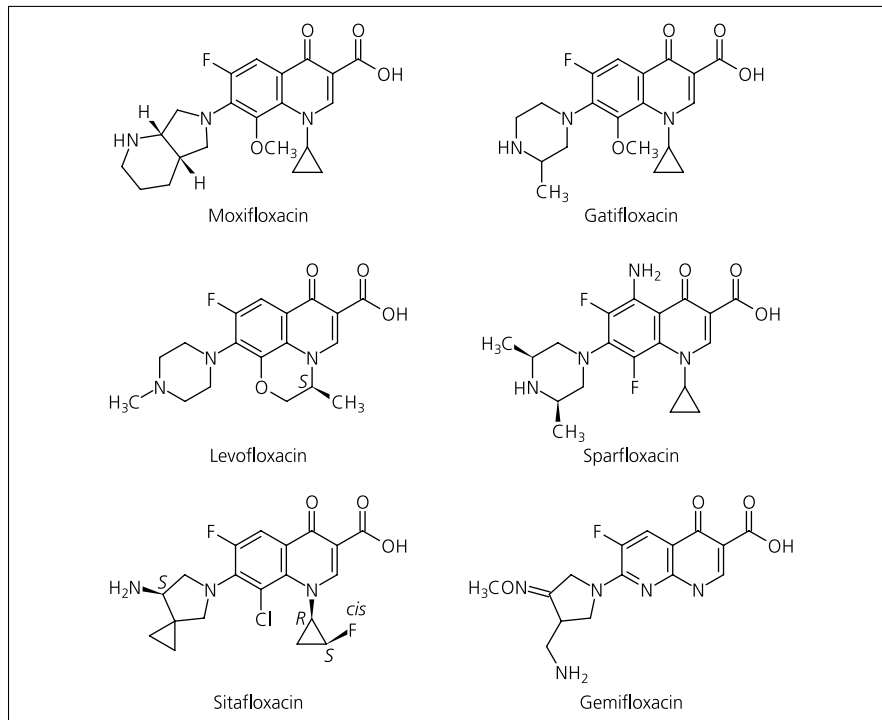


Abb. 1. Verbesserung durch strukturelle Variation

Beispiel Glykopeptide

Das schon 1956 gefundene Vancomycin wird seit Mitte der 1980er Jahre gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) eingesetzt, da es bis vor kurzem das einzige Antibiotikum war, das bei Infektionen mit diesen multi-resistenten Erregern half und aufgrund steigender Resistenzen immer wichtiger wurde [4]. Durch den häufigen Einsatz wird immer häufiger von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) berichtet [5], kürzlich sogar von Vancomycin-intermediär-resistenten *Staphylococcus aureus* (VISA) [6]. Strukturabwandlungen des dem Vancomycin verwandten *Teicoplanin* haben zu *Dalbamycin* geführt, das sich aufgrund einer verbesserten Pharmakokinetik in Phase II der klinischen Prüfung befindet. *Oritavanicin*, ein dem Vancomycin verwandtes Glykopeptid, das in Phase III der klinischen Prüfung ist (Abb. 2), ist trotz der kleinen Variation der Struktur sowohl gegen VRE als auch gegen VISA wirksam [7, 8]. Die Ursache für diesen bemerkenswerten Fortschritt kennen wir noch nicht.

Beispiel Makrolide/Ketolide

Erythromycin war das erste Makrolid, das ein breites Wirkungsspektrum aufweist, aber bei der Magenpassage durch Halbacetalbildung strukturell so verändert wird, dass es nicht mehr wirksam

ist. Mit chemischen und technologischen Maßnahmen hat man dieses Problem in den Griff bekommen. Jedoch führt eine Methylierung eines Adenin-Rests der Zielstruktur häufig zu einer Gruppen-Resistenz, die Makrolide, Lincosamine und Streptogramine (MLS) betrifft. Austausch der Cladinose gegen eine Ketogruppe – daher rührt der Name Ketolide –, Einführung eines substituierten Carbamats und Methylierung der „gefährdeten“ Hydroxylgruppe haben zu den Ketoliden geführt, die viel fester an den Translokationskanal der ribosomalen RNS binden. So wird die Peptidsynthese effizienter gehemmt und die Resistenzbildung zurückgedrängt [9]. *Telithromycin*, der erste Vertreter der Ketolide (Abb. 3), ist deshalb auch gegen resistente Erreger wirksam wie zum Beispiel Penicillin-resistente *Streptococcus pneumoniae* oder MRSA [10]. Die Halbwertszeit ist genügend lang für eine Einmalgabe pro Tag, die Bioverfügbarkeit mit 57 % noch steigerbar [11]. Genau wie bei den neuen Glykopeptiden hat man mit den Ketoliden trotz einer strukturell gesehen iterativen Entwicklung einen großen therapeutischen Fortschritt erzielt. Da aber Angriffspunkt und damit Wirkungsmechanismus gleich geblieben sind, wundert es nicht, dass bereits von Resistenzen und Kreuzresistenzen berichtet wurde [6].

Quantensprünge

Eine wirkliche Neuentwicklung sind die kürzlich eingeführten Oxazolidinone. Erster Vertreter ist das Linezolid. Diese Gruppe wurde 1978 bei Dupont als Antibiotikum für den Pflanzenbau patentiert. Erste Perspektiven als humane Antibiotika fand man Ende der 1980er Jahre mit den Acetamidomethyl-oxazolidinonen [12]. Strukturvariationen haben die Zahl der Nebenwirkungen reduziert und die Pharmakokinetik optimiert. Linezolid ist gegen viele grampositive Erreger wirksam, die bereits resistent sind, wie beispielsweise VRE, VSE, Penicillin-resistente Pneumokokken, MRSA, und Methicillin-resistente *Staphylococcus epidermidis* (MRSE). Linezolid hat einen ganz neuen Angriffsort, nämlich die Hemmung des Initiationskomplex aus 30S-Untereinheit, mRNA und N-Formyl-met-tRNA. Aufgrund des neuen Angriffspunkts sind Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotika so gut wie ausgeschlossen. Damit kann man Linezolid als eine große Innovation, einen Quantensprung, bezeichnen. Jetzt müssen iterative Entwicklungen folgen, um einige Schwächen dieser Substanz zu überwinden, wie zum Beispiel die schwache Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien oder die zu kurze Halbwertszeit [13]. Solche Quantensprünge sind in größerer Zahl notwendig, wenn wir bei dem Hase-Igel-Wettlauf gegen resistente Bakterien die Nase vorne behalten wollen. Aber wie findet man neue Antibiotika mit neuer chemischer Struktur und neuem Angriffspunkt?

Strategien für die Suche nach der Zauberkugel

Früher

Schaut man in die Geschichte, so scheinen Zufall – auch Serendipity genannt [14] –, falsche Arbeitshypothesen und rationales Wirkstoff-Design häufig Hand in Hand bei der Auffindung neuer Antibiotika-Klassen zu gehen. Paul Ehrlich war unter seinen Kollegen als der „große Färber“ bekannt, denn er glaubte, dass durch selektives Anfärben die Bakterien selektiv getötet werden könnten. Die Tatsache, dass er 1891 Malaria-kranken mit dem Farbstoff Methyleneblau helfen konnte, gab ihm Recht. Zur gleichen Zeit behandelten Breindl und

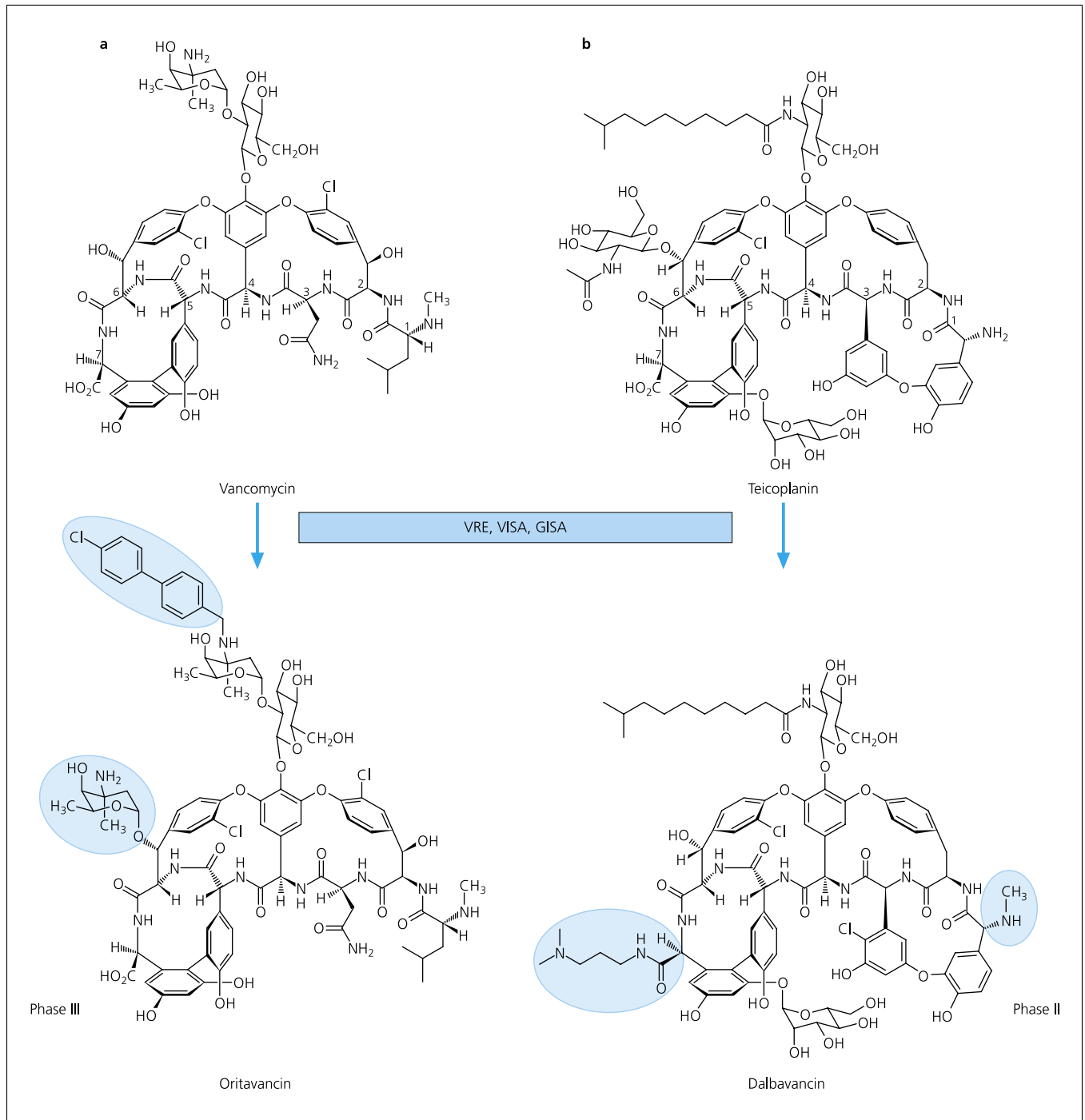


Abb. 2. Glykopeptid-Antibiotika

Thomas 1905 an Schlafkrankheit leidende Patienten mit Arsanilsäure, einer Substanz, deren Struktur Ehrlich erst zwei Jahre später aufklärte; es handelte sich um 4-Aminophenylarsonsäure, $H_2N-C_6H_4-AsO_3H_2$. Es lag eigentlich nahe, aus den damals gerade entdeckten Azofarbstoffen und der Phenylarsonsäure ein Konzept, einen Arsen-analogen Azofarbstoff, das Salvarsan, zu machen.

Salvarsan wurde erfolgreich gegen Syphilis eingesetzt. Umgekehrt gleicht das

von Domagk gefundene *Sulfachrysoidin* wiederum dem Salvarsan. Sulfachrysoidin war jedoch ein Prodrug, aus dem das wirksame Sulfonamid freigesetzt werden muss, das heißt, die Farbstoffhypothese ist hier falsch.

Auch wenn das neueste Antibiotikum auf dem Markt, das Linezolid, eher zufällig gefunden wurde, so bemüht man sich heute, rationaler neue Arzneistoffe und damit auch Antibiotika zu finden.

Gestern

Über Jahrzehnte konnten die Chemiker schneller neue Substanzen synthetisieren, als die Pharmakologen, Mikrobiologen und Toxikologen sie testen konnten. Mit der Einführung des *High-throughput-Screenings* (HTS) änderte sich das Bild [15]: Die Chemiker waren zu langsam mit der Synthese. Deshalb ersannen sie die *kombinatorische Chemie*. Mit dem Split-and-Pool-Verfahren wurden Bibliotheken von Zehntausenden von Verbindungen in Gemischen

hergestellt [Übersicht siehe 16]. Die berühmte Suche nach der Nadel im Heuhaufen bei der Arzneistoffentwicklung hatte den Heuhaufen vergrößert, wie es Roger Lahana einmal formulierte. Denn in einem Gemisch ist es schwierig, neue Leitstrukturen zu finden, die zu Beginn der Entwicklung eventuell keine überragende Aktivität aufweisen. Die meisten Arzneistoffe sind nämlich aus ursprünglich mittelguten Leitstrukturen entwickelt worden. So wundert es nicht, dass mit dieser Methode in keinem Indikationsgebiet neue Wirkstoffe gefunden wurden. In den letzten Jahren hat man deshalb nicht mehr Gemische getestet, sondern Bibliotheken von häufig mehreren hunderttausend Einzelverbindungen. Der hohe Automatisierungsgrad des HTS macht das möglich. Aber auch dieser große Aufwand führte bisher nicht zu den gewünschten Erfolgen.

Heute

Antwort auf diese Art der kombinatorischen Chemie und das HTS von riesengroßen Substanzbibliotheken kann nur sein, nach intelligenteren Heuhaufen zu suchen, die mehr Nadeln enthalten. Die Kombination aus rationalem Wirkstoffdesign, das sich sowohl der Analyse quantitativer Struktur-Wirkungsbeziehungen als auch des strukturbasierten Designs bedient, und kombinatorischer Chemie hilft Quantität durch Qualität zu ersetzen, das heißt, intelligentere und kleinere Verbindungsbibliotheken zu erzeugen [17]. Voraussetzung für diese Methoden ist meist, dass die Struktur des Zielmoleküls in weiten Teilen, insbesondere in der Bindungstasche, bekannt ist, sei es durch NMR-spektroskopische Messungen, Röntgenstrukturanalyse oder entsprechende mikroskopische Messungen. Hier seien für dieses Vorgehen beispielhaft nur Schlagworte genannt: Virtual Screening mit der Hilfe von Programmen wie LUDI [18] oder Relibase [19], SAR-by NMR [20], Combinatorial target-guided ligand assembly [21]. Sehr gute Zusammenfassungen finden sich beispielsweise in [22–24].

Eine andere Möglichkeit, neue Leitstrukturen zu finden, ist die „Random Chemistry“ [25]. Hier werden bereits etablierte Arzneistoffe mit Cobalt-60 bestrahlt. Dabei werden privilegierte Strukturelemente der Wirkstoffe durch die eingestrahlte Energie abgespalten und strukturell neu geordnet, so dass mit

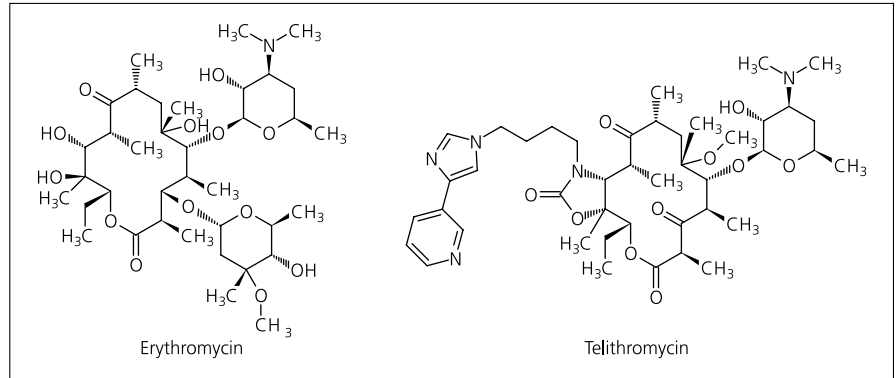


Abb. 3. Makrolid Erythromycin und Ketolid Telithromycin

großer Wahrscheinlichkeit neue wirksame Substanzen entstehen. Ein Beispiel sind Hemmstoffe der Thymidinkinase, weitere Beispiele sind in der Pipeline. Neben der rein chemischen Kombinatorik steht die *kombinatorische Biochemie*, mit der neue Arzneistoffe gefunden werden können. Die Gene für die Synthese von Polyketiden, wie zum Beispiel Erythromycin, sind zusammen auf einem Cluster vergesellschaftet. Die Module sitzen auf den Genen des Clusters, so dass durch die Ketidsynthese Acyl-CoA-Bausteine miteinander verknüpft und durch Reductasen, Dehydratasen und Enoylreductasen verändert werden können. Mit der Technik der kombinatorischen Biochemie kann man die Module anders anordnen, so dass vorhersagbar neue Wirkstoffe entstehen. Auf diese Weise hat man Erythromycin gezielt verändert und an der Synthese anderer Polyketid-Antibiotika, wie beispielsweise Avilamycin, Landomycin und Urdamycin gearbeitet [26]. Auf die gleiche Art kann man durch nicht ribosomale Peptidsynthasen neue Peptidantibiotika herstellen [27]. Diese Synthasen sind in der Lage, neben den zwanzig natürlichen Aminosäuren ungewöhnliche Bausteine wie D-Aminosäuren oder N-methylierte Aminosäuren sowie Hydroxy- und Carboxysäuren umzusetzen, so dass sich Peptide großer Stabilität ergeben. Neben Tyricidin-Derivaten, die auf diese Weise synthetisiert wurden, ist eine Reihe von neuen Peptidantibiotika in der Pipeline. Auch hier gilt, dass privilegierte Strukturen zwar kombinatorisch, aber trotzdem gezielt zusammengefügt werden, so dass die Wahrscheinlichkeit, einen Wirkstoff zu finden, steigt.

Wie in der Einleitung beschrieben, ist die Natur ein hervorragender Lieferant für neue Leitstrukturen zur Antibiotika-Entwicklung, da die Naturstoffe bereits

durch eine Evolution gegangen sind. Obgleich noch lange nicht alle Pflanzen auf Wirkstoffe durchsucht worden sind, ist davon auszugehen, dass das marine Habitat ein noch weitaus größeres Reservoir für Wirkstoffe ist. Dies gilt insbesondere für die Schwämme und deren Besiedlung mit Mikroorganismen [28, 29]. Das Problem ist allerdings, dass sich die Mikroorganismen meist nicht kultivieren lassen, so dass eine Anreicherung der potenziellen Wirkstoffe, die für ihre Strukturaufklärung und biologische Testung notwendig wäre, nicht möglich ist. Hier kann der Genomics-Ansatz helfen: Durch Isolierung der DNS, die vervielfältigt und exprimiert wird, gelang man zu neuen Naturstoffen in Mengen, mit denen man sie dann charakterisieren kann. Dies bedeutet allerdings einen großen Aufwand, der sich aber bereits gelohnt hat [30].

Suche nach neuen Targets

Alle bisherigen Ausführungen konzentrierten sich bisher auf die Suche nach neuen Leitstrukturen. Seit dem das Genomics-Zeitalter begonnen hat, setzt man bei der Arzneistoffsuche noch einen Schritt vorher an; man sucht nach den krankmachenden Genen, exprimiert diese und findet damit heraus, mit welchen Stoffwechselprozessen man interagieren muss, um eine Krankheit zu heilen. Das heißt nichts anderes, als dass man nach neuen Zielstrukturen sucht, für – oder man könnte auch sagen gegen – die dann neue Wirkstoffe entwickelt werden müssen. Die rationalen Methoden der Arzneistoffentwicklung, die nachfolgend angewendet werden müssen, wurden bereits genannt, zum Beispiel QSAR oder Struktur-basiertes Design (Abb. 4).

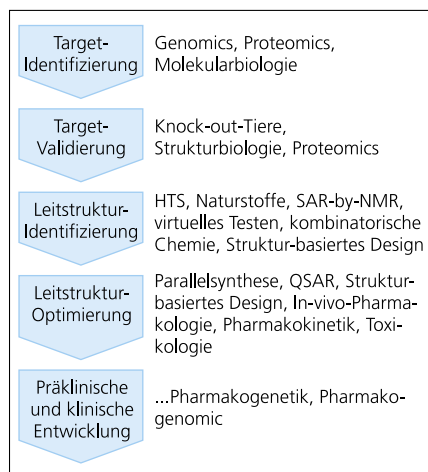


Abb. 4. Schritte der Arzneistoffentwicklung und dazu verwendete Methoden

Im Fall der Antibiotika ergibt sich allerdings das Problem der Targetvalidierung, denn:

- Etwa 40 % des Genoms eines Bakteriums sind funktionslos [23].
- Aus dem Genomvergleich verschiedener Isolate ist bekannt, dass Bakterien mit einer sehr kleinen Zahl an Genen überleben und pathogen sein können.
- „Single-Nucleotide-Polymorphismen“ (SNP) können Funktionen verändern, wie zum Beispiel Biofilmbildung oder Kolonisierung.
- Evolutionäre Ereignisse ereignen sich häufig während einer Infektion: „Diseases can be regarded as an evolutionary pressure cooker rather than Darwin’s warm little pond“ [31].

Aus diesen Punkten ergibt sich, dass die Bakterien eine sehr große Genom-Diversität aufweisen und sich Zielstrukturen sehr leicht verändern können, das heißt keine robusten „Targets“ darstellen [22]. Die Konsequenz einer solchen Veränderung ist bekanntermaßen das Auftreten von Resistenzen. Das bedeutet, dass der Suche nach stabilen Zielstrukturen besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden muss.

Bioverfügbarkeit, ADMET

Hand in Hand mit der Arzneistoffentwicklung geht die Erhebung und Optimierung der pharmakokinetischen Parameter, die mit den Buchstaben ADMET zusammengefasst werden: A = Adsorption (Resorption), D = Distribution (Verteilung), M = Metabolismus (Bio-transformation), E = Exkretion (Eliminierung) und T = Toxikologie. Lipinski

[32] hat versucht, Regeln aufzustellen, mit denen man eine gute Bioverfügbarkeit und Löslichkeit eines potentiellen Wirkstoffs vorhersagen kann. Die berühmten „Rules of five“ lauten:

Ein Molekül wird schlecht resorbiert, wenn es

- mehr als fünf Wasserstoffbrücken-Donatoren,
- mehr als zehn Wasserstoffbrücken-Akzeptoren,
- eine Molekularmasse größer 500 und
- einen $\log P$ größer 5 aufweist.

Dies sind natürlich nur Faustregeln, die aus einer großen Datensammlung über Arzneistoffe abgeleitet wurden. Ausnahmen sind Verbindungen, die einen aktiven Transportmechanismus nutzen, und dazu gehört eine ganze Vielzahl von Antibiotika. Will man präziser in der Vorhersage sein, bietet es sich auch für die pharmakokinetischen Parameter an, Struktur-Eigenschafts-Beziehungen (QSAR) zu analysieren [33].

Und der Preis

Der Preis, den wir bezahlen müssen: Die Kosten für die Entwicklung neuer Arzneistoffe werden immer höher. Allein im Zeitraum von 1988 bis 2000 stiegen die Ausgaben von 8 Mrd. \$ auf 22 Mrd. \$. Die Zahl der Arzneistoffe, die in die klinischen Prüfungen kamen, verdoppelte sich zwar in den letzten 30 Jahren. Trotzdem sank die Zahl der neuen Arzneistoffe, die jährlich den Weg auf den Markt fanden, von 70 bis 100/Jahr in den 1960er Jahren auf 40/Jahr in den 1990er Jahren [24, 34]. Aufgrund der zunehmenden Zahl an Resistenzen [4] darf die pharmazeutische Industrie nicht rasten, neue Antibiotika zu suchen. Nationale und internationale Programme helfen, auch Universitäten und andere Forschungsinstitute in die Suche nach neuen Antibiotika einzubinden.

Development of antibiotics today and yesterday

Since a couple of years the search for new antibiotics slows down. Most of the groups of antibiotics were found shortly after the second world war followed by an iterative development improving the pharmacokinetics and dynamics. In the last years the family of oxazolidinones is the only innovation. On the one hand such innovations occur rarely because the engagement of the pharmaceutical industry has decreased. On the other hand although new technology have become available it has become more difficult and more expensive to find new substances.

Keywords: Iterative development, antibiotics, new targets

Literatur

1. Clarke T. Drug companies snub antibiotics as pipeline threatens to run dry. *Nature* 2003;42: 225.
2. Petersen U. Von der Nalidixinsäure zu den Chinolonen der dritten Generation. *Pharm Unserer Zeit* 2001;30:376–80.
3. Christ W, Kemmler H. Fluorchinolone – eine aktuelle Übersicht. *Med Monatsschr Pharm* 2001;24:215–25.
4. Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA (für die Studiengruppe). Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen und Resistenz der PEG für Chemotherapie e.V. aus dem Jahr 2001. *Antinfectives Intelligence*, Bonn 2003.
5. National Nosokomial Infections Surveillance System: National Nosokomial Infections Surveillance System Report, data summary from January 1992 to June 2002, *Am J Infect Control* 2002;30:458–75 sowie *Chemother J*, Beilage 16/2001.
6. Kresken M. Resistenzsituation bei gram-positiven Infektionserregern gegenüber Telithromycin und Linezolid in Deutschland. *Pharm Unserer Zeit* 2004; 33:20-27.
7. Allen NE, Nicas TI. Mechanism of action of oritavancin and related antibiotics. *FEMS Microbiol Rev* 2003;26:511–32.
8. Süßmuth RD. Glykopeptidantibiotika und bakterielle Resistenz. *Nachrichten aus der Chemie* 2003;51:1247–50.
9. Douthwaite S, Champney WS. Structure of ketolides and macrolides determine their mode of interaction with ribosomal target site. *J Antimicrobial Chemother* 2001;48:1–8.
10. Preston SL, Drusano GL. Telithromycin, a once-daily, broad-spectrum ketolide for treatment of various respiratory infections. *Formulary* 2001;36:101–10.
11. Yassin HM, Dever LL. Telithromycin: a new ketolide antimicrobial for treatment of respiratory tract infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:353–67.
12. Becker K. Wirkmechanismus der Oxazolidinone und Untersuchungen zur Resistenzentwicklung. In: v. Eiff C (Hrsg.). *Oxazolidinone – Aktuelle Erkenntnisse zu einer neuen Klasse von Antibiotika*. Wessobrunn: SMV, 2001:41–59.
13. Brauers J. Linezolid – Profil eines neuen Antibiotikums. *Chemother J* 2001;10:Beilage 15.
14. Böhm HJ, Klebe G, Kubinyi. *Wirkstoffdesign*. Heidelberg: Spektrum-Verlag, 1996:42–3.
15. Thiericke R. High-throughput screening technologies. In: Hillisch A, Hilgenfeld R (Hrsg.). *Modern Methods in Drug Discovery*. Basel: Birkhäuser, 2003:71–86.
16. Holzgrabe U. Medizinische Chemie und Analytik. *PZ Prisma* 2001;8:15–23.
17. Matter H. Computational approaches towards the quantification of molecular diversity and design of compound libraries. In: Hillisch A, Hilgenfeld R (Hrsg.). *Modern Methods in Drug Discovery*. Basel: Birkhäuser, 2003:125–56.
18. Böhm HJ. On the use of LUDI to search the fine chemicals directory for ligands of proteins of known three-dimensional structure. *J Comput Aided Mol Design* 1994;8:243–56.

19. Hendlich M, Bergner A, Gunther J, Klebe G. Relibase: design and development of a data base for comprehensive analysis of protein-ligand interactions. *J Mol Biol* 2003;326: 607–20.
20. Shuker SB, Hajduk PJ, Meadows RP, Fesik SW. Discovering high-affinity ligands for proteins: SAR by NMR. *Science* 1996;274: 1531–4.
21. Maly DJ, Choong IC, Ellman JA. Combinatorial target-guided ligand assembly: identification of potent subtype-selective c-Src inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:2419–24.
22. Walsh C. Where will new antibiotics come from? *Nat Rev Microbiol* 2003;1:65–70.
23. Chalker AF, Lunsford RD. Rational identification of new antibacterial drug targets that are essential for viability using a genomics-based approach. *Pharmacol Ther* 2002;95:1–20.
24. Hillisch A, Hilgenfeld R (Eds.) *Modern Methods of Drug Discovery*. Basel: Birkhäuser Verlag, 2003.
25. Folkers G, Kessler U. Random chemistry: Look for the unexpected. *Curr Drug Discovery* 2003;1:1–4.
26. Bechthold A, Domann S, Faust B, Hoffmeister D, et al. Glykosidierte Naturstoffe – Perspektiven für die kombinatorische Biosynthese. *Chemother J* 1999;8:130–5.
27. Stachelhaus T. Wege zu neuen Peptidantibiotika. *Bioform* 2003;10:626–8.
28. Haefner B. Drugs from the deep: marine natural products as drug candidates. *DDT* 2003;8: 536–44.
29. Hentschel U. Natural products from marine microorganisms. *Chembiochem* 2002;3: 1151–4.
30. Hentschel U, Hopke J, Horn M, Friedrich AB, et al. Molecular evidence for a uniform microbial community in sponges from different oceans. *Appl Environ Microbiol* 2002;68: 4431–40.
31. Hacker J, Hentschel U, Dobrindt U. Prokaryotic chromosomes and diseases. *Science* 2003;301:790–3.
32. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev* 1997;23:3–25.
33. Cronin MTD. Computer-aided prediction of drug toxicity and metabolism. In: Hillisch A, Hilgenfeld R (Hrsg.). *Modern Methods in Drug Discovery*. Basel: Birkhäuser, 2003:259–78.
34. Breitenbach J, Fischer D. Wandel und Herausforderung – die pharmazeutische Industrie. In: Fischer D, Breitenbach J (Hrsg.). *Die Pharmaindustrie*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 2003:1–33.