

# Fluoroquinolonas. Mecanismos de acción y resistencia, estructura, síntesis y reacciones fisicoquímicas importantes para propiedades medicinales

Socorro Leyva\* y Elisa Leyva

Centro de Investigación y Estudios de Posgrado, Facultad de Ciencias Químicas.  
Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Avenida Dr. Nava No. 6. Zona Universitaria, C.P. 78210, San Luis Potosí, S.L.P.  
Teléfono: 44 48 262440 al 46 ext 526. Fax: 44 48 262372. E-mail: sleyya@uaslp.mx

**Resumen:** Las fluoroquinolonas son agentes antimicrobianos sintéticos con un amplio espectro de actividad antibiótica contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas que actúan por la inhibición de ADN girasa o topoisomerasa IV. Estos compuestos son ampliamente usados en la práctica clínica en el tratamiento de infecciones bacterianas que incluyen infecciones respiratorias y del tracto urinario. La primera generación de quinolonas comenzó a utilizarse a principios de los años 60. Las generaciones subsecuentes han sido modificadas para incrementar potencia y rango, además de mejorar el perfil farmacocinético. En esta revisión, se presenta la estructura básica de las diferentes fluoroquinolonas que se utilizan en la práctica clínica así como la metodología empleada para prepararlas. También, se describen los mecanismos de acción, de estas quinolonas, contra diferentes agentes patógenos y los mecanismos de resistencia desarrollados por estos microorganismos. En la última parte, se discuten las propiedades fisicoquímicas relevantes para las aplicaciones medicinales de las fluoroquinolonas y los estudios de relación estructura-actividad.

**Palabras clave:** Fluoroquinolonas, actividad biológica, antibacterianos.

**Abstract:** Fluoroquinolones are synthetic antimicrobial agents that have a broad spectrum of antibiotic activity against Gram positive and Gram negative bacteria and they act by inhibition of DNA gyrase or topoisomerase IV. These compounds are extensively used in the clinical practice for the treatment of bacterial infections including respiratory or urinary tract infections. First generation quinolones started their use in the early 60's. Subsequent generations have been modified to increase spectrum and potency, as well as to improve pharmacokinetic properties. In this review, the basic structure of several quinolones used in the clinical practice and the methodologies to prepare them are presented. Fluoroquinolones mechanisms of action against several pathogenic agents and the subsequent resistant mechanisms developed by these microorganisms are also presented. In the last part, a discussion of their physicochemical properties relevant to their medicinal applications as well as their studies on the structure-activity relation is given.

**Key words:** Fluoroquinolones, biological activity, antibacterials.

## Introducción

Las quinolonas son un grupo de agentes antimicrobianos sintéticos, numeroso y químicamente muy heterogéneo. Estructuralmente consisten de una parte **A** constituida por un ácido 1-sustituido-1,4-dihidro-4-oxopiridin-3-carboxílico **1** combinado con un anillo aromático o heteroaromático **B**. En conjunto, podemos definirlos como derivados de ácido 3-carboxílico-4-oxo de una naftiridina **2**, quinolina **3**, piridopirimidina **4** o cinolina **5** (Fig 1). En el caso de quinolonas policíclicas existen posiciones de puente en N-1, C-8; N-1, C-2; C-2, C-3; C-6, C-7; N-1, C-8, C-2 (Fig. 2) [1-4].

El ácido nalidíxico **2** fue la primera quinolona utilizada clínicamente, a principios de los años 60, mostrando actividad contra la mayoría de las bacterias Gram negativas causantes de infección urinaria, siendo ligeramente activo contra bacterias Gram positivas y *Pseudomonas*; teniendo una vida útil muy reducida debido al incremento de resistencia [5]. Más tarde, modificaciones en su estructura produjeron compuestos tales como: el ácido oxolínico **3**, el ácido pipemídico **4** y la cinoxacina **5**, los cuales representan a las quinolonas de la primera generación que, aunque superaban algunas de las limitaciones del ácido nalidíxico, seguían siendo antimicrobianos para infecciones de las vías urinarias (Fig. 1) [6].

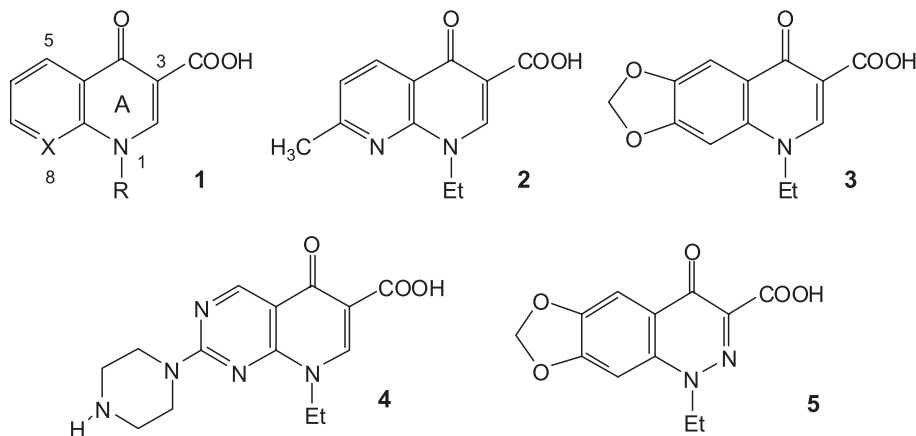
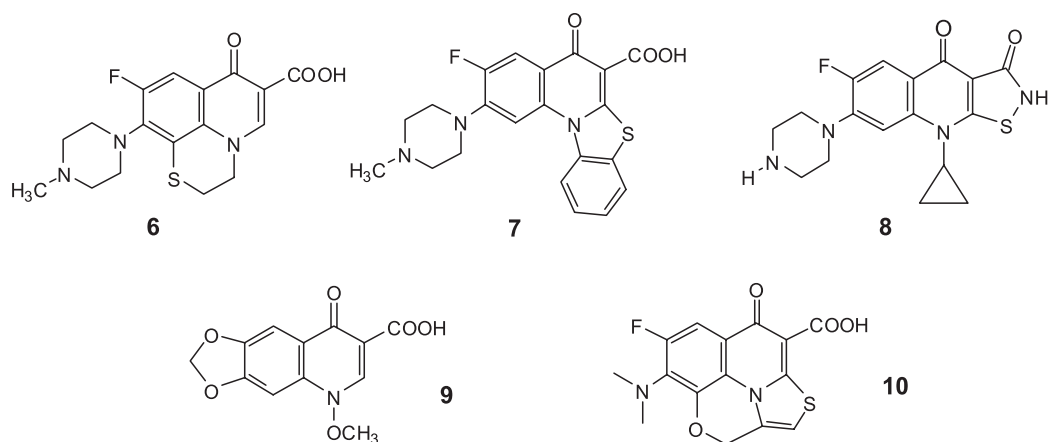


Fig. 1. Estructura general del anillo de las quinolonas.



**Fig. 2.** Quinolonas policíclicas.

Durante los años ochentas, se introdujo un átomo de flúor en la posición 6 y un anillo de piperazina en el carbono 7, originándose nuevas estructuras (ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, etc), las cuales presentaron mejoras tanto en actividad biológica como en propiedades farmacocinéticas (buena absorción oral y amplia distribución tisular); convirtiendo a esta generación de quinolonas en fármacos de primera línea frente a numerosas infecciones y constituyendo un nuevo grupo de agentes antimicrobianos llamados piperazinil fluoroquinolonas o simplemente fluoroquinolonas [7].

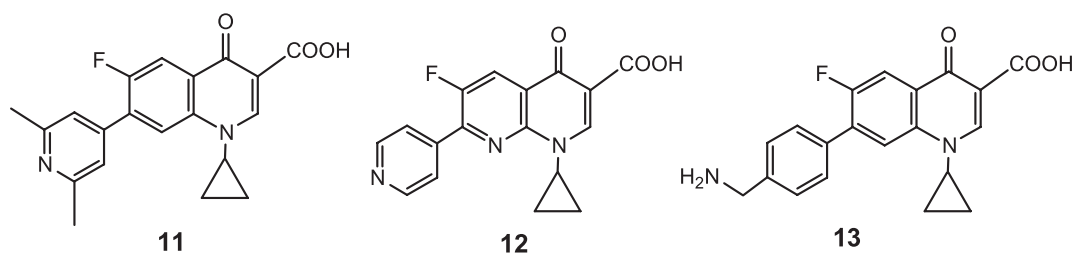
El sustituyente flúor en el C-6 incrementó tanto la penetración celular (1 a 70 veces) como la inhibición a la ADN girasa (2 a 17 veces) con respecto a los análogos no sustituidos en C-6 siendo considerado un grupo óptimo. El sustituyente en el C-7 también influye en la actividad inhibitoria de la ADN girasa, la potencia, la solubilidad y otras propiedades fisicoquímicas [7-11]. Casi todas las fluoroquinolonas usadas clínicamente tienen una amina heterocíclica en la posición 7. Piperazina, piperidina, morfolina, pirrol y pirrolidina son algunos ejemplos de sustituyentes en el C-7 de las quinolonas. Sin embargo, existen algunas quinolonas donde se tiene un carbono con carácter  $sp^2$  como ligante (Fig. 3).

Un considerable progreso en el uso terapéutico de fluoroquinolonas se ha realizado a partir del descubrimiento de la norfloxacina [7]. Su indicación inicial en el tratamiento de infecciones urinarias se ha expandido a infecciones que incluyen tracto respiratorio superior e inferior, enfermedades transmitidas sexualmente, osteomielitis, piel e infecciones

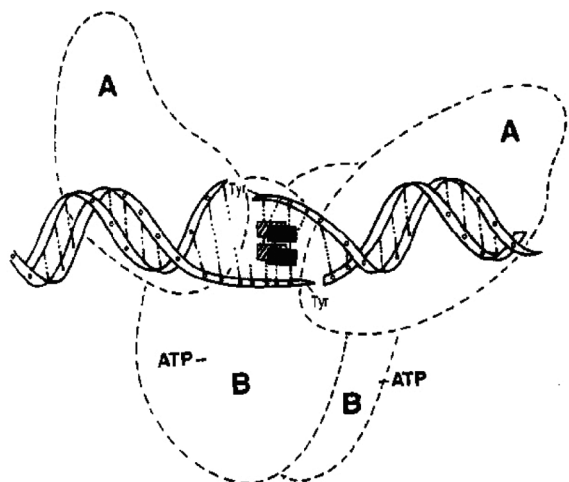
oftalmológicas. El amplio uso de la fluoroquinolona dentro de la práctica clínica se debe a que son antibióticos de amplio espectro con actividad contra microorganismos Gram negativos, Gram positivos, anaerobios y micobacterias [8]. Mucha de la investigación realizada en quinolonas ha sido aplicada a estudiar las relaciones estructura-actividad (SAR) [9-11], mecanismo de acción [12] y reacciones adversas [13, 14].

### Mecanismos de acción

Las quinolonas son antibióticos cuyo blanco primario son la ADN girasa en organismos Gram negativos y la topoisomerasa IV en organismos Gram positivos [15-17]. La ADN girasa es un heterotetramero  $A_2B_2$  (Fig. 4) con la subunidad A (Gyr A, 97kDa) como responsable del enrollamiento del ADN, ruptura y reunión de ADN; y la subunidad B (Gyr B, 90kDa) como la encargada de la hidrólisis de ATP y de la interacción con Gyr A y ATP. La ADN girasa introduce superenrollamientos negativos en el ADN y libera la tensión torsional acumulada por los procesos de replicación y transcripción; mientras que la topoisomerasa IV presenta una potente actividad decatenante. Ambas enzimas son esenciales para la replicación y transcripción del ADN donde la inhibición de estas funciones conduce a una muerte celular [18-20]. La inhibición de la ADN girasa puede categorizarse dentro de los cinco tipos siguientes: Mecanismo específico basado en la inhibición de la Gyr A, mecanismo específico basado en la inhibición de la Gyr B,



**Fig. 3.** Fluoroquinolonas y naftiridina unidas a anillos aromáticos.



**Fig. 4.** Modelo propuesto de la unión cooperativa entre el ADN y la quinolona en la inhibición de la ADN girasa [12].

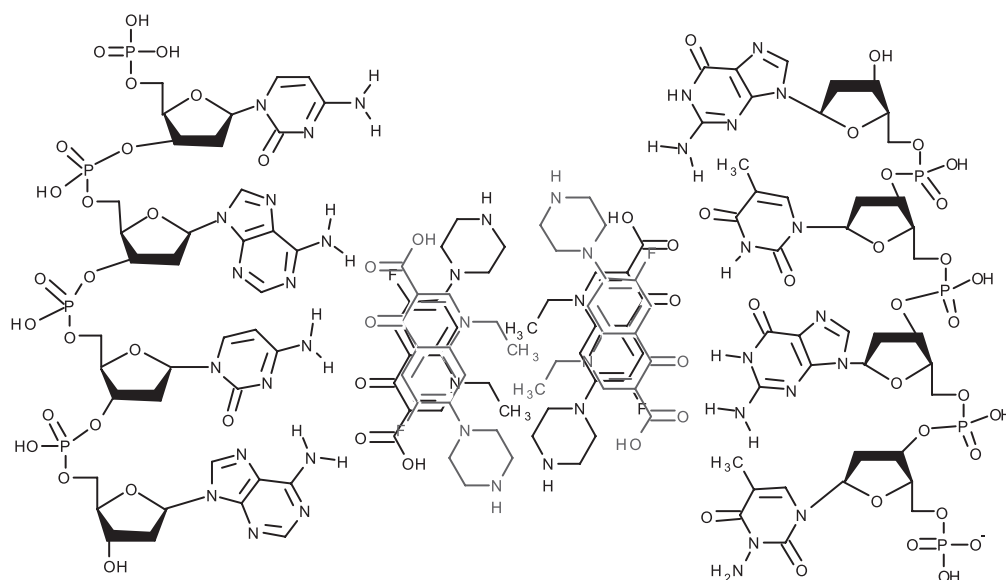
intercalación en el ADN, unión al hueco menor del ADN y quelación no específica.

La enzima ADN girasa actúa a través del enrollamiento de la doble cadena del ADN alrededor de sí mismo, ruptura del ADN en las dos hebras con la formación de un segmento de apertura a través del cual se pasa el ADN sin cortar y finalmente reunión del ADN [21-23]. La unión de ATP a Gyr B captura el segmento de ADN sin cortar y lo dirige a través de la apertura, seguido por la hidrólisis de ATP para permitir que la enzima regrese a su conformación inicial [24, 25]. En un ciclo de reacción de superenrollamiento, la ADN girasa une e hidroliza dos moléculas de ATP, con una velocidad intrínseca de hidrólisis de ATP generalmente baja, donde la actividad de

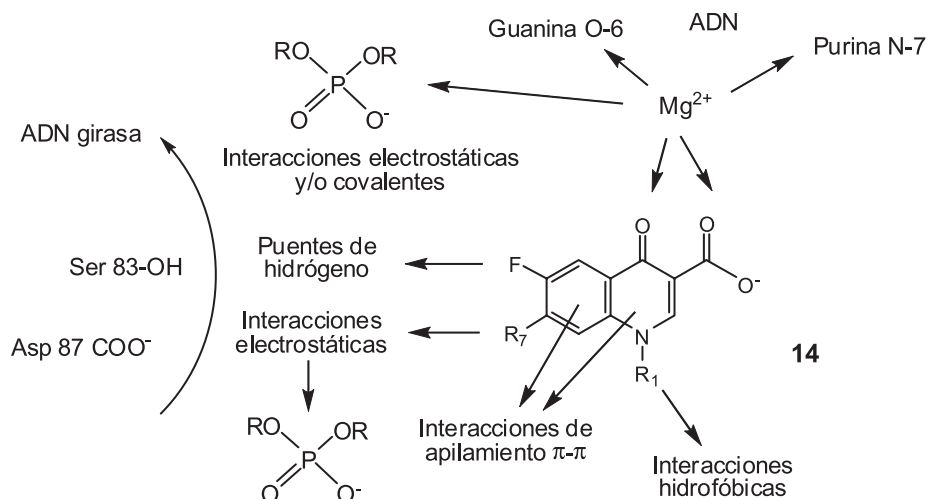
ATPasa es estimulada por la presencia de ADN [26]. Las moléculas de quinolona, unidas en complejos tetraméricos (Fig. 5), se acoplan a las hebras de ADN y a determinados puntos de las subunidades (A y B) de la girasa y estabilizan el complejo ternario de girasa ADN-fluoroquinolona-ADN, impidiendo su reversión y poniendo en marcha una serie de procesos, incluso hoy todavía desconocidos, que desembocan en la lisis celular.

Existen estudios estructurales para explicar la acción de las quinolonas, donde se propone que se requiere una interacción directa entre la quinolona y el ADN de cadena doble o sencilla. Uno de los modelos sugiere que el  $Mg^{2+}$  juega un papel importante en la unión de la quinolona al complejo ADN-girasa [27], existiendo una interacción electrostática y/o covalente entre el ion  $Mg^{2+}$  y una molécula de quinolona junto con los grupos fosfato y las bases del ADN. En otros estudios, se sugiere también la presencia de puentes de hidrógeno y/o atracciones electrostáticas entre el flúor del C-6 y el sustituyente del C-7 de la quinolona y el receptor o enzima particularmente en algunos aminoácidos como serina 83 y/o ácido aspártico 87. También se propone este tipo de interacciones con los grupos fosfatos del ADN. Además existen interacciones de apilamiento  $\pi$ - $\pi$  e interacciones hidrofóbicas entre los núcleos heterocíclicos de las quinolonas (Fig. 6) [28].

En la literatura se reporta que hay una relación entre la constante de asociación del complejo ternario ADN-quinolona- $Mg^{2+}$  y la actividad tóxica de la girasa. Los autores no sugieren un modelo estructural para el complejo ternario, indicando que los datos obtenidos no muestran un mecanismo de acción basado en una intercalación por parte de la fluoroquinolona dentro del ADN [29]. Estos resultados concuerdan con las mediciones de dicroísmo circular y dicroísmo lineal de un sistema constituido por ADN-norfloxacin, donde la quinolona está significativamente inclinada con respecto al eje del ADN [30].



**Fig. 5.** Modelo propuesto de la interacción de las quinolonas consigo mismas y con el sitio de unión (ADN) [12].



**Fig. 6.** Representación esquemática de la interacción entre la fluoroquinolona con la enzima ADN girasa y el ADN [28].

## Mecanismos de resistencia de microorganismos a quinolonas fluoradas

Las mejoras tanto en actividad biológica como en propiedades farmacocinéticas aportadas por modificaciones en la estructura del ácido nalidíxico, convirtieron a la segunda generación de quinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina, etc) en fármacos de primera línea frente a numerosas infecciones. Sin embargo, su amplio espectro, gran actividad y buena tolerabilidad propiciaron una amplia difusión de su uso, originándose la aparición de resistencia tanto en microorganismos Gram negativos, especialmente en *P. aeruginosa* o *E. coli*, y en microorganismos Gram positivos como *S. aureus* [31-36].

Un punto clave en la resistencia hacia la acción de fluoroquinolonas está relacionado con la ADN girasa, particularmente en su subunidad A. Mutaciones en los genes codificadores de las subunidades A de la girasa o, en menor medida, del área clave de unión en las subunidades B, alteran su estructura y disminuyen su afinidad con el fármaco [37, 38]. De este modo, serán necesarias mayores concentraciones de fármaco para conseguir un mismo efecto sobre la bacteria. La resistencia a quinolonas en microorganismos Gram negativos está básicamente vinculada a determinadas mutaciones en el gen Gyr A, que codifica la subunidad A de la girasa en una área conocida como QRDR (región determinante de resistencia a la quinolona). Aunque se han descrito numerosas mutaciones con diferente repercusión en la disminución de la sensibilidad a las quinolonas, hay dos mutaciones básicas implicadas en la resistencia: serina 83 por triptófano y ácido aspártico 87 por asparagina en *E. coli*, o en las posiciones equivalentes en otros microorganismos [39, 40]. En cepas con alto grado de resistencia se ha observado que se tienen mutaciones en otros puntos de Gyr A, adicionales a las mutaciones iniciales (Ser-83 y Asp-87), en diversas posiciones en la topoisomerasa IV (básicamente en Ser-80 y Glu-84) o con frecuencia en ambas localizaciones [41, 42]. Las mutaciones en las subunidades B

aparecen con frecuencia relativamente baja en cepas clínicas, originando además incrementos de resistencia moderados.

Una mutación en Gyr B es ácido aspártico 426 por asparagina, confiriendo resistencia tanto a quinolonas ácidas como anfotéricas. Otra mutación es lisina 447 por ácido glutámico, que confiere resistencia a quinolonas ácidas y una ligera hipersensibilidad a quinolonas anfotéricas [43, 44]. Una posible explicación de la sensibilidad hacia la quinolona puede ser que las mutaciones cambian la conformación de QRDR indirectamente a través de la cadena de péptidos o a través de efectos en el ciclo de reacción de la enzima, existiendo también la posibilidad de que estos residuos de Gyr B estén directamente involucrados en la cavidad de unión de la quinolona, incluyendo también la región de QRDR de Gyr A [45-47]. No obstante, cada vez se da más importancia a la presencia de un mecanismo de flujo activo capaz de expulsar el antimicrobiano de la célula bacteriana, impidiéndose de este modo alcanzar las concentraciones suficientes para dañar irreversiblemente su ADN [48-51]. Se ha demostrado como un mecanismo de gran importancia en microorganismos Gram positivos que afecta de forma muy distinta a diversas fluoroquinolonas, en función de su grado de hidrofobicidad o de su estructura molecular.

Los principales mecanismos de resistencia en microorganismos son cinco: alteración de la Gyr A, alteración de la Gyr B, alteración de la topoisomerasa IV [52], dificultad de paso del antibiótico a través de la pared bacteriana y exceso de salida por alteración de los mecanismos de flujo externo. Todos ellos, por mutaciones de los distintos genes que codifican la estructura o función correspondiente, que reciben el nombre de la estructura modificada, o de los selectores con que se han detectado (Gyr A, Gyr B, parC y parE para las topoisomerasas; norC, nalB, nalD, nfxB, nfxC, marA y sox para las alteraciones de las proteínas de membrana externa como ompF y ompC; y mexA, mexB, mexC, mexD, oprK, oprM y norA para las alteraciones en el flujo externo).

La mayoría de las resistencias a ciertos microorganismos, *E. coli*, *Salmonella*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *C. jejuni* y *N. Gonorrhoeae*, se deben a alteraciones de la Gyr A, siendo secundarios los otros mecanismos, aunque pueden coexistir más de uno y ser múltiples. En el caso de *S. aureus* y *S. pneumoniae* son más importantes las alteraciones en la topoisomerasa IV, mientras que para *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *C. jejuni* también es importante un aumento del flujo externo [53-55].

## Síntesis de fluoroquinolonas

Las primeras síntesis de quinolonas se realizaron usando la reacción de Gould-Jacobs utilizando como materia prima una anilina clorada [56, 57]. Más adelante se reportó la aplicación de esta reacción a la síntesis de fluoroquinolonas partiendo de anilinas fluoradas [7, 58]. En esta síntesis (Fig. 7) se hace reaccionar una anilina sustituida con etoximetilmalonato de dietilo y esto resulta en una secuencia de adición y eliminación para generar un acrilato **17** que al calentarse a elevadas temperaturas produce una hidroxiquinolona cíclica **18**. Este compuesto se hace reaccionar con un agente alquilante y posteriormente se hidroliza fácilmente para producir el ácido correspondiente. Existen en la literatura una gran cantidad de reportes en donde se utiliza esta secuencia para preparar fluoroquinolonas con diferentes sustituyentes [59-61].

En la metodología descrita por Grohe y Zeiler (Fig. 8) [62] se parte de un ácido benzoico sustituido **22** que se transforma fácilmente al benzoylaceto de etilo **24** y se hace reaccionar con ortoformiato de trietilo para producir el etoxialqueno correspondiente **25** donde es posible sustituir el grupo etoxi por un grupo amino para producir el intermediario **26** que puede ser ciclado con una base fuerte generando el anillo de quinolona **27**. Este procedimiento fue originalmente propuesto por investigadores de industrias Bayer y permite la construcción de una gran variedad de fluoroquinolonas con *N*-sustituyentes de tipo arilo, alquilo y cicloalquilo. Por esto, continúa siendo vigente y ampliamente utilizado aún en nuestros días [63-66].

Una modificación descrita por Grohe y Heitzer (Fig. 9) [67] simplifica esta metodología y permite la conversión de la enamina **29** al intermediario **30** de una manera más fácil y rápida.

Existen algunos reportes en la literatura sobre la síntesis de fluoroquinolonas utilizando un proceso de ciclación carbonílica (Fig. 10) [68] en presencia de catalizadores como Pd, donde se genera un intermediario acil-Paladio **32** que reacciona con nucleófilos débiles para producir el correspondiente cetoéster **33**. Por medio de esta metodología se pueden generar fluoroquinolonas sustituidas en la posición dos, las cuales no se obtienen por otras metodologías.

Es posible preparar quinolonas por el procedimiento reportado por Miyamoto y cols (Fig. 11) [69, 70]. El anillo heterocíclico de piridina tiene la propiedad que los átomos de halógenos en las posiciones 2 y 6 son muy reactivos. En este caso, se reacciona 2,6-dicloropiridina con una amina cíclica

para dar un intermediario **35** que puede entonces ser ciclado e hidrolizado a la fluoroquinolona **39**.

A pesar de la gran importancia en medicina que tienen las fluoroquinolonas solamente se han desarrollado algunas metodologías para prepararlas. En esta revisión se describen los procedimientos más utilizados para sintetizar las quinolonas que tienen aplicación en la práctica clínica. Algunas quinolonas tricíclicas se han sintetizado utilizando las mismas metodologías antes descritas, partiendo de una estructura que ya contiene el anillo extra o construyendo el anillo de quinolona con sustituyentes que puedan llevar a cabo reacciones de ciclación (Fig. 12) [71-76].

Existen muchos reportes en la literatura sobre la síntesis de fluoroquinolonas, sin embargo, en la gran mayoría solo se

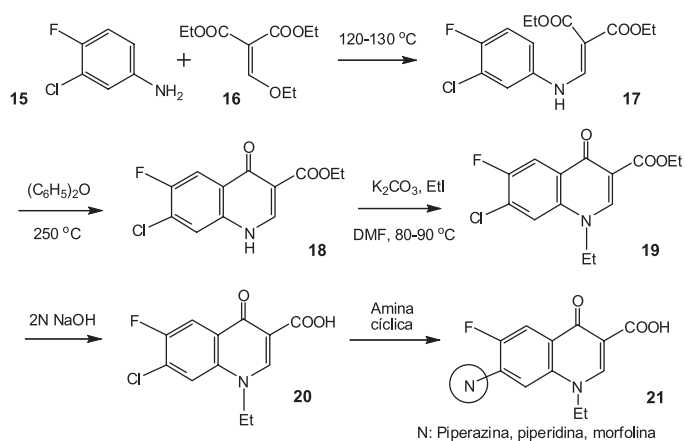


Fig. 7. Síntesis reportada por Koga [7].

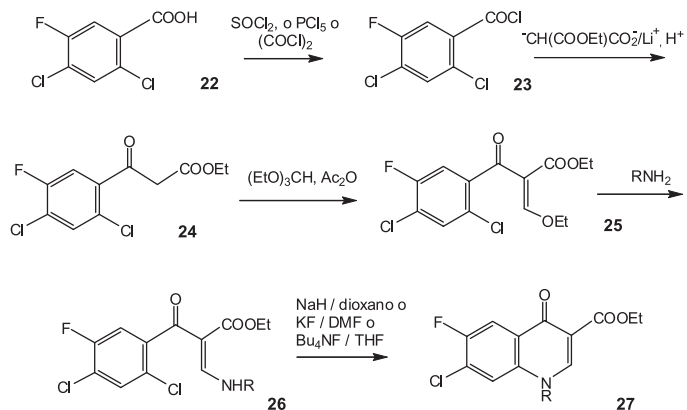


Fig. 8. Síntesis reportada por Grohe y Zeiler [62].

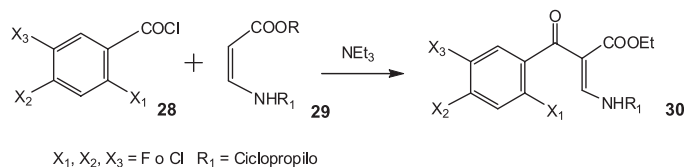


Fig. 9. Síntesis reportada por Grohe y Heitzer [67].

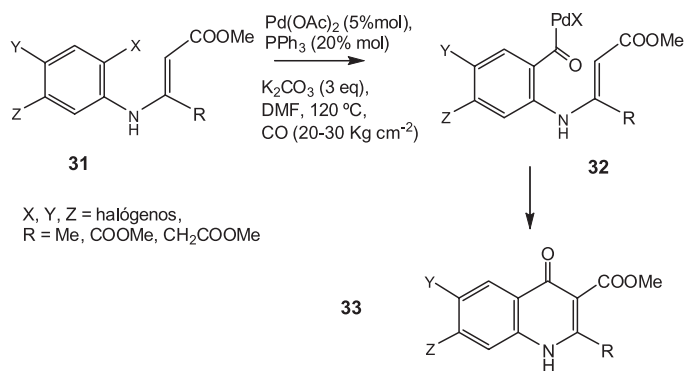


Fig. 10. Síntesis reportada por Torii [68].

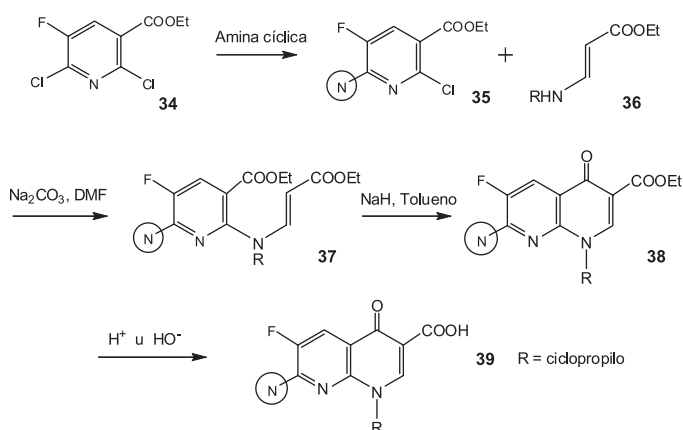


Fig. 11. Síntesis reportada por Miyamoto y cols. [69, 70].

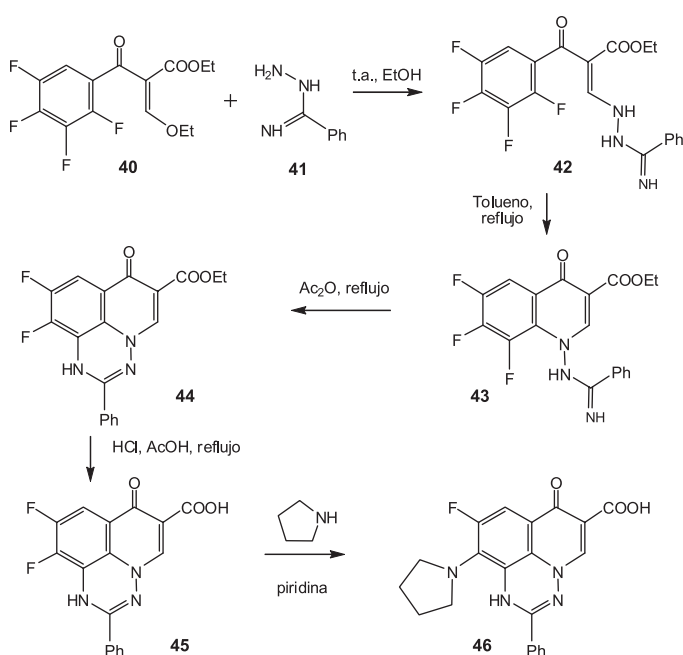


Fig. 12. Síntesis de análogos tricíclicos de fluoroquinolonas [71].

reporta la sustitución nucleofílica de átomos de halógenos en el anillo de la quinolona, por aminas cíclicas [77-81].

## Reacciones químicas importantes para las propiedades medicinales de las quinolonas

### Quelación

Las estructuras de ácidos carboxílicos forman quelatos con iones metálicos, en soluciones que van de condiciones neutras a básicas [82, 83]. La proximidad del grupo carbonilo en la posición 4, origina una fuerte donación electrónica que permite la formación de un anillo (Fig. 13). La quelación ocurre con iones metálicos como: aluminio (III), magnesio (II), calcio (II), hierro (II y III) y cobre (II), originándose complejos insolubles en agua, que pueden interferir con los niveles en sangre del fármaco cuando se ha administrado oralmente. Esto no solamente produce inconvenientes para la formulación, si no que también se forman interacciones fármaco-alimento o interacciones fármaco-fármaco, que llevan a niveles pobres de quinolona en sangre, particularmente cuando se administra la fluoroquinolona junto con antiácidos, siendo este problema aligerado cuando la administración del medicamento es en un medio ácido.

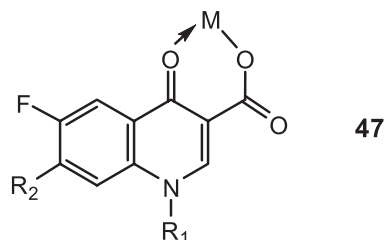
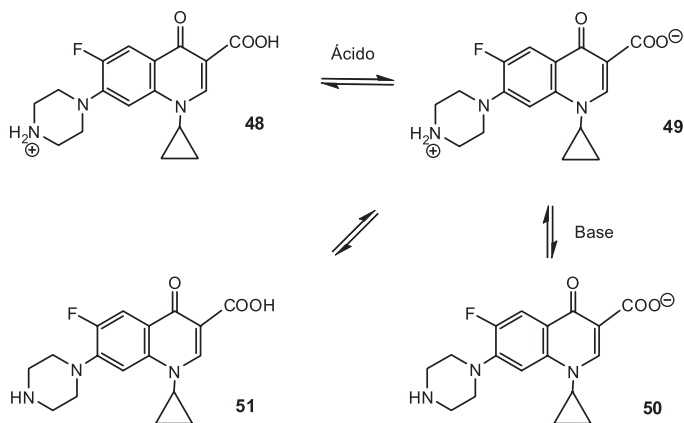


Fig. 13. Quelato de fluoroquinolona con metales [82].

### Carácter ácido-base

Aún cuando la primera generación de quinolonas fueron ácidas con un amplio carácter hidrofóbico, en el presente un gran número de quinolonas utilizadas como medicamentos son sustancias anfotéricas que tienen una mejora en su hidrofiliidad. La presencia de dos sitios susceptibles de ser protonados en la estructura química de la ciprofloxacina, influye en las propiedades fisicoquímicas de las quinolonas, como son la solubilidad y el coeficiente de partición del fármaco bajo diferentes condiciones de pH [84].

En la Fig. 14 se muestra a la ciprofloxacina **51**, donde se observa que a pH alcalino, la quinolona se encuentra en forma de carboxilato **50**, mientras que a pH ácido se protona el grupo amino **48**, permitiendo en ambos casos presentar una razonable solubilidad en agua. A pH neutro cercano a su punto isoeléctrico, la quinolona muestra dos estructuras en equilibrio. Una es la forma zwitterión **49**, estructura que es responsable de la solubilidad que el compuesto puede presentar bajo esas



**Fig. 14.** Especies predominantes de ciprofloxacin en solución al cambiar el pH [84].

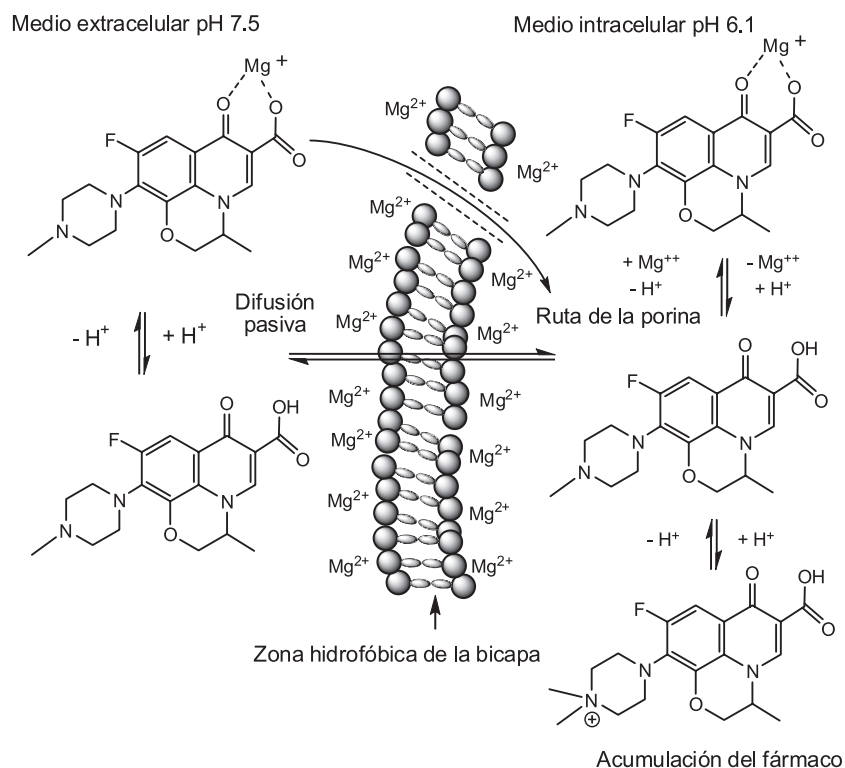
condiciones y la forma no ionizada **51**, que es la estructura que es mejor absorbida.

La relevancia de las estructuras mencionadas es que las quinolonas entran a los tejidos y a casi todas las células bacterianas a través de una combinación de absorción pasiva y canales de flujo [85-87]. Es decir, las fluoroquinolonas deben de cruzar a través de las membranas citoplasmáticas para alcanzar su objetivo que es la topoisomerasa. En la Fig. 15 [85] se observa que cuando la ofloxacin se encuentra a un pH 7.5 el compuesto muestra su más alta permeabilidad a través de la

membrana de fosfolípido teniendo un log P en un intervalo de -0.3 a 1.8, mientras que bajo condiciones ácidas asume un cierto carácter hidrofílico que resulta en una baja penetración a través de la membrana. A bajo pH no es posible la formación del complejo con Mg<sup>2+</sup> debido a que se encuentra protonado el grupo carboxilato. Como resultado, el fármaco no puede difundirse a través de los canales porina. Existiendo en el interior de la membrana una mayor concentración de iones Mg<sup>2+</sup> que evita que exista un retorno del fármaco hacia afuera de ella, permitiendo una acumulación de ofloxacin en el interior de la membrana.

### Fotoquímica

Las fluoroquinolonas presentan un cierto riesgo de provocar reacciones de fototoxicidad, lo que hace recomendable evitar la exposición al sol de los pacientes tratados durante periodos largos [88-90]. Las primeras quinolonas utilizadas en la práctica clínica, como el ácido nalidíxico no contienen un átomo de halógeno en C-6 y una amina heterocíclica en el C-7, experimentan reacciones como descarboxilación, oxidación y/o dimerización [91]. Muchas quinolonas, particularmente aquellas con sustituyentes halógenos, absorben luz en la región de 350 a 425 nm y son transformadas en estados singuletes o tripletes. La distribución de productos en la fotodescomposición depende de las características del medio y de la estructura molecular de la fluoroquinolona (Fig. 16).



**Fig. 15.** Esquematación del mecanismo de entrada a las células de la ofloxacin [85].

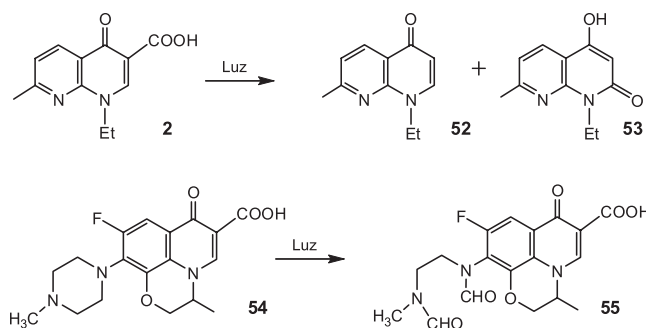
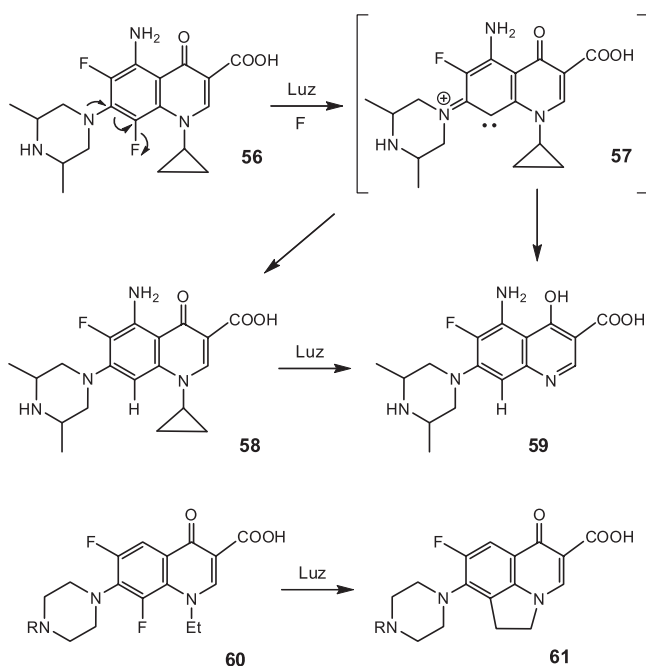


Fig. 16. Fotoquímica del ácido nalidíxico y la ofloxacina [92].

Fig. 17. Fotólisis de esparfloxacin y quinolonas *N*-etiladas [93].

Compuesto	R	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>
a	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0.13	0.50	0.25
b	CH <sub>2</sub> c-Pr	0.50	4.00	1.00
c	CH <sub>2</sub> Ph	0.25	0.50	0.50
d	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0.50	1.00	1.00
e	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0.06	0.50	0.06
f	c-Pr	0.03	0.13	0.13
g	c-Bu	0.13	1.00	0.50
h	Ph-4F	0.05	0.39	0.20
i		2.00	63.0	8.00

Fig. 18. Actividad antibacteriana (CMI, µg/mL) de quinolonas con diferentes sustituyentes en la posición N-1 [94].

Para casos como la ofloxacina **54**, levofloxacina y moxifloxacina que tienen un grupo electrodonador unido al C-8, la reacción más importante de la fotólisis es la ruptura oxidativa del anillo de piperazina, estando favorecida esta reacción en condiciones ácidas (Fig. 16) [92].

También se puede generar un carbene en el C-8, a través de la ruptura heterolítica del enlace C-F, que puede originar la pérdida total del sustituyente C-8 (Fig. 17). Además se pueden formar radicales en el C-8 por la ruptura homolítica del enlace C-F que reaccionan con el sustituyente N-1, originando la formación de un anillo carbocíclico [93]. El flúor del C-6 o C-8 puede ser reemplazado por un grupo hidroxilo o un hidrógeno.

### Variaciones estructurales y actividad biológica

Los estudios de SAR indican que la potencia antibacteriana está fuertemente influenciada por el tamaño, propiedades electrónicas y espaciales del sustituyente de la posición 1 de la fluoroquinolona (Fig. 18) [94]. Estudios de relaciones estructura-actividad realizados con un grupo de derivados alquílicos R en N-1 sugieren que una longitud óptima para el sustituyente alquílico es de 4.2 Å, siendo para el grupo etilo de 4.1 Å. Sin embargo, existen otros factores como donación electrónica  $\pi$  o habilidad de conjugación que también influyen en la actividad biológica de las quinolonas.

En general, los sustituyentes encontrados en el nitrógeno del anillo quinolónico son: etilo [95], ciclopropilo [96], *p*-fluorofenil o *p*-hidroxifenil. Observándose que el mejor sustituyente dentro del grupo de los alifáticos es el etilo. Incremento de la cadena, ramificaciones y grupos polares ocasionan una disminución en la actividad biológica. En general, las quinolonas con un grupo *N*-etilo son ligeramente más potentes que aquellas que contienen grupos como: N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F o N-NHCH<sub>3</sub> o N-OCH<sub>3</sub>. Dentro de las quinolonas N-1 aril, los compuestos más activos contienen un grupo fenil sustituido por un átomo de flúor en la posición 4 o dos átomos de flúor en las posiciones 2 y 4.

Los estudios de relación estructura-actividad realizados en las fluoroquinolonas han indicado el gran impacto en potencia, espectro, solubilidad y farmacocinética que tiene la naturaleza del sustituyente de la posición 7. En general, quinolonas que tienen un grupo lineal o pequeño (H, Cl, CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>) no tienen actividad biológica [97]. Fluoroquinolonas con anillos heterocíclicos de 4, 5 o 6 miembros sustituidos o no sustituidos son antibacterianos muy potentes. La gran mayoría de las quinolonas utilizadas clínicamente poseen ciclos de piperazina o pirrolidina sustituida o no sustituida.

Se ha encontrado que en la serie de compuestos conteniendo N-1 4'-fluorofenil o N-1 2'4'-difluorofenil, la actividad contra microorganismos Gram negativos incrementa en el orden 4-metilpiperazinil  $\leq$  piperazinil  $<$  3-aminopirrolidinil, mientras que la actividad frente a Gram positivos sigue la secuencia piperazinil  $\leq$  4-metilpiperazinil  $<$  3-aminopirrolidinil [98].

Los compuestos que contienen el grupo 3-aminopirrolidina en la posición 7 son más potentes contra bacterias Gram

positivas comparados a los análogos de piperazina, existiendo la posibilidad que las diferencias en actividad biológica entre anillos de cinco y seis miembros sea debido a diferencias conformacionales, ya que la pirrolidina tiene varios grados de libertad de rotación en comparación al nitrógeno de la piperazina [98].

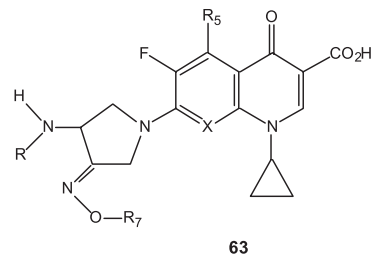
Las actividades antibacterianas *in vitro* de fluoroquinolonas conteniendo 4'-N-alquilpiperazinil en la posición 7, generalmente decrecen conforme el tamaño del sustituyente alquílico aumenta [99]. En general, el reemplazo del nitrógeno básico de la piperazina por un átomo no básico resulta en un incremento en actividad contra bacterias Gram positivas y una ligera disminución contra bacterias Gram negativas; existen ejemplos de morfolina, tiomorfolina y piperidina. También, se han sintetizado y evaluado las actividades antibacterianas de fluoroquinolonas conteniendo un anillo de piperazina o pirrolidina con una oxima u oxima substituida (Fig. 19) [100, 101].

Estos compuestos presentaron una fuerte actividad contra bacterias Gram positivas como *S. aureus*, *S. epidermis*, *B. subtilis*, con valores de CMI cercanos o menores de 0.016 µg/mL. En particular, ellos fueron altamente potentes contra *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA, con un incremento de 4 a 256 veces comparado a la ciprofloxacina) y *S. epidermis* resistente a meticilina (MRSE, con un incremento de 8 a 256 veces comparado a ciprofloxacina).

En la literatura se ha descrito la preparación y evaluación de ciertos derivados de norfloxacina con un grupo 4-hidroxi-aminoalquil en la piperazina. Muchos de estos compuestos presentaron mejor actividad frente a *S. aureus*, resistente a meticilina, que la norfloxacina y tuvieron una citotoxicidad selectiva contra líneas celulares de cáncer renal [102].

Para contrarrestar la resistencia presentada por cepas de *S. aureus* ocasionada por el sobreexpresamiento de *Nor A* y la mutación en la región QRDR de la topoisomerasa IV, se han preparado nuevos antibióticos que son dímeros de fluoroquinolonas unidos por la piperazina (Fig. 20) [103].

La comparación en actividad biológica con los monómeros indicó que tanto el ligante como el monómero utilizado modulan la actividad antibacteriana de los dímeros, las cepas utilizadas presentaron diferentes niveles de resistencia a fluoroquinolonas. Los dímeros simétricos de ciprofloxacina y norfloxacina mantuvieron su actividad biológica tanto con SA 1199-3 como SA 1199B, lo cual indicó que los dímeros no son sustratos para *Nor A* y no son afectados por la sustitución A116E en la topoisomerasa IV. La comparación directa de la ciprofloxacina y la norfloxacina a sus dímeros simétricos contra la cepa silvestre SA 1199 muestra que la potencia antibacteriana es mayor para el dímero de ciprofloxacina conteniendo el ligante *trans*-butenil mientras que el ligante *p*-xilenil ocasiona que el dímero de norfloxacina sea más potente. Recientemente se ha reportado que varias arilpiperazinilfluoroquinolonas exhiben actividad inhibitoria contra la replicación del HIV-1. Las relaciones estructura-actividad revelan que la hidrofobicidad del sustituyente de la posición del C-8 de las arilpiperazinilfluoroquinolonas, juega un papel importante para la potencia antiviral; por ejemplo, la actividad inhibitoria del análogo de difluorometóxi es mucho

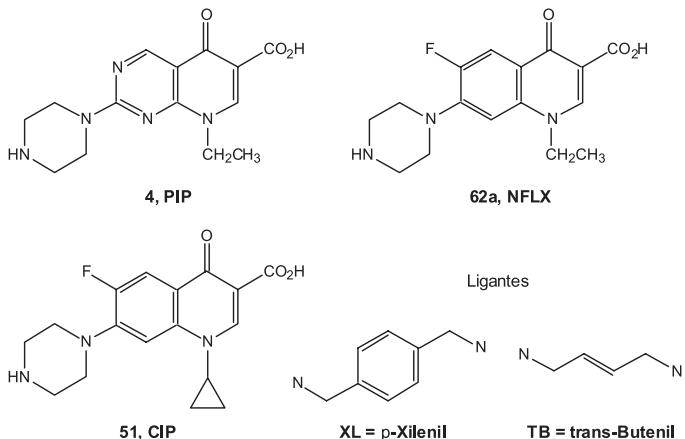


63

a	b	c	d	e	f	g	h
X=CH	X=CCl	X=CF	X=CF	X=CF	X=CF	X=CF	X=N
R <sub>5</sub> =H	R <sub>5</sub> =H	R <sub>5</sub> =H	R <sub>5</sub> =H	R <sub>5</sub> =H	R <sub>5</sub> =NH <sub>2</sub>	R <sub>5</sub> =H	R <sub>5</sub> =H
R <sub>7</sub> =CH <sub>3</sub>	R <sub>7</sub> =CH <sub>3</sub>	R <sub>7</sub> =CH <sub>3</sub>	R <sub>7</sub> =C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> F	R <sub>7</sub> =Alil	R <sub>7</sub> =H	R <sub>7</sub> =CH <sub>3</sub>	R <sub>7</sub> =CH <sub>3</sub>

Fig. 19. Estructura de la serie de fluoroquinolonas conteniendo un alquiloxima en el anillo de pirrolidina [100, 101].

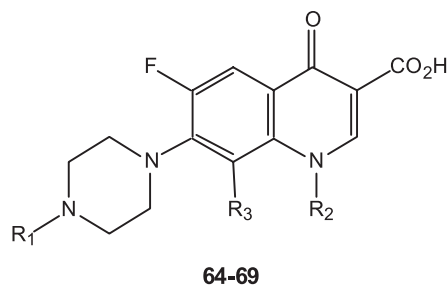
mayor que el análogo metóxi, y la del análogo del trifluorometil es superior a la del análogo del difluorometóxi (Fig. 21) [104]. La introducción de un sustituyente arílico dentro del anillo de la piperazina induce que la fluoroquinolona presente actividad antiviral (Fig. 22) [105], la potencia anti-HIV depende del sustituyente del anillo aromático, ya que el compuesto fenilo **70e** es más activo que los compuestos piridínico **72** y pirimidico **71**, respectivamente, por tener un bajo nivel de citotoxicidad.

Cepas de *S. aureus*, (CMI, µg/mL)

Compuesto	SA 1199	SA 1199-3	SA 1199B	MRSA 494	GISA 992
51 (CIP)	0.125	1	8	0.5	32
62a (NFLX)	0.5	4	>16	2	>16
CIP-XL-CIP	0.125	0.125	0.125	0.125	4
CIP-TB-CIP	0.03	0.06	0.03	0.125	>16
NFLX-XL-NFLX	0.06	0.06	1	0.06	4
NFLX-TB-NFLX	0.25	0.125	0.125	0.125	>16
CIP-XL-NFLX	<0.03	<0.03	0.06	<0.03	4
4 (PIP)	>16	>16	>16	>16	>16
CIP-XL-PIP	<0.03	<0.03	<0.03	0.125	2
PIP-XL-PIP	0.5	0.5	4	2	8

SA-1199, tipo silvestre; SA-1199-3, mutante derivado de SA-1199 que induce el sobreexpresamiento de *Nor A*, sin presentar mutaciones en girasa o topoisomerasa IV; SA-1199B, sobreexpresa *Nor A* y contiene una sustitución en la subunidad A de la topoisomerasa IV (A116); MRSA 494, SA resistente a meticilina; GISA 992, SA insensible a vancomicina.

Fig. 20. Actividad antibacteriana de dímeros simétricos y asimétricos contra cepas de *S. aureus* resistentes a la fluoroquinolona [103].



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>					
		-CF <sub>3</sub>			-OCHF <sub>2</sub>		
		No.	IC <sub>50</sub> (μM)	CC <sub>50</sub> (μM)	No.	IC <sub>50</sub> (μM)	CC <sub>50</sub> (μM)
2-Metoxifenil	-CH <sub>3</sub>	<b>64a</b>	0.054	0.50	<b>67a</b>	0.35	11
2-Metoxifenil	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>64b</b>	0.11	0.75	<b>67b</b>	0.22	8.3
2-Metoxifenil	Ciclopropil	<b>64c</b>	0.069	0.87	<b>67c</b>	0.56	12
2-Pirimidinil	-CH <sub>3</sub>	<b>65a</b>	0.049	0.89	<b>68a</b>	0.31	13
2-Pirimidinil	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>65b</b>	0.095	1.5	<b>68b</b>	0.47	20
2-Pirimidinil	Ciclopropil	<b>65c</b>	0.19	5.2	<b>68c</b>	3.70	21
2-Piridil	-CH <sub>3</sub>	<b>66a</b>	0.014	0.22	<b>69a</b>	0.24	9.2
2-Piridil	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>66b</b>	0.026	0.37	<b>69b</b>	0.89	4.1
2-Piridil	Ciclopropil	<b>66c</b>	0.065	1.40	<b>69c</b>	0.49	9.2

Actividades de los compuestos contra la replicación del HIV-1III<sub>B</sub> basados en la inhibición del virus causante de la citopatogenicidad en células MT-4. Las citotoxicidades de los compuestos fueron evaluados en paralelo y se basaron en la viabilidad de la simulación de células infectadas MT-4 por el método MTT.

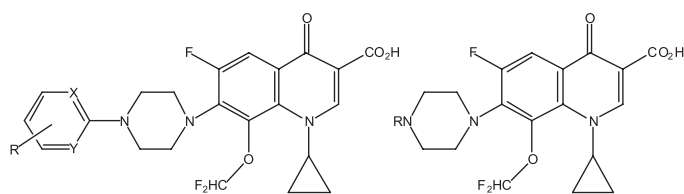
**Fig. 21.** Comparación de actividades anti-HIV entre los análogos de trifluorometil y difluorometóxi de arilpiperazinil fluoroquinolonas [104].

La introducción de un átomo de cloro en la posición 4 del anillo fenílico resulta en una significativa disminución en la potencia, pero para el caso del flúor esto no sucede. Tendencias similares son observadas para el compuesto con el sustituyente metóxido **70b** y su regio-isómero **70a**. Esta reducción en la potencia inhibitoria puede ser ocasionada por impedimento

estérico o la naturaleza electrostática de los sustituyentes. Resulta interesante observar que el compuesto con el grupo orto **67c** es más potente que los compuestos con los grupos en las posiciones *para* **70b** o *meta* **70a**.

Las actividades antibacterianas de fluoroquinolonas acopladas a estructuras biofosfonatadas han sido investigadas [106], debido a que los biofosfonatos se unen a iones metálicos y son absorbidos por los huesos. Este tipo de compuestos han sido usados para el tratamiento de osteoporosis y para reducir metástasis en el tratamiento de cáncer de seno. La ciprofloxacina presenta una amplia actividad bactericida que incluye patógenos como *S. aureus* y *P. aeruginosa*, ambas asociadas con osteomielitis.

Las nuevas fluoroquinolonas modificadas presentan un carbono localizado entre el nitrógeno de la piperazina y el carbono del biofosfonato. En la Fig. 23 se muestra la actividad antibacteriana de la ciprofloxacina junto con sus derivados biofosfonato éster y el ácido biofosfónico; ambos derivados retienen una buena actividad contra muchas bacterias Gram negativas, pero no contra bacterias Gram positivas.



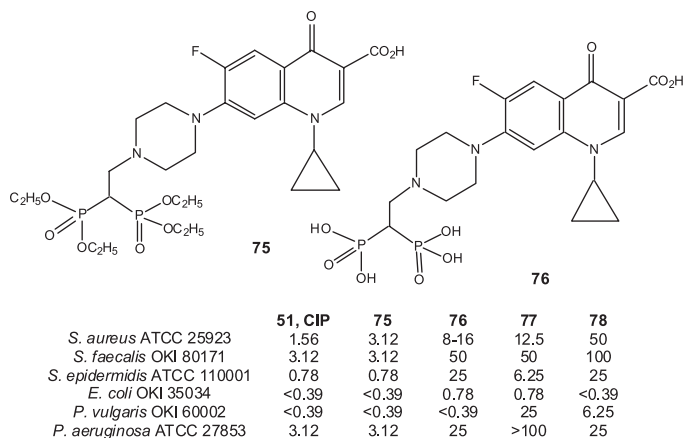
Compuesto	X	Y	R	IC <sub>50</sub> (μM)*	CC <sub>50</sub> (μM)*
<b>67c</b>	CH	CH	2-OCH <sub>3</sub>	0.11±0.04	9.9±0.8
<b>70a</b>	CH	CH	3-OCH <sub>3</sub>	0.70±0.26	22±2
<b>70b</b>	CH	CH	4-OCH <sub>3</sub>	0.60±0.24	17±2
<b>70c</b>	CH	CH	4-Cl	0.48±0.35	5.8±3.7
<b>70d</b>	CH	CH	4-F	0.059±0.011	5.7±1.9
<b>70e</b>	CH	CH	H	0.63±0.008	8.4±3.4
<b>71</b>	N	N	H	0.97±0.25	>40
<b>72</b>	N	CH	H	0.25±0.04	15±2
<b>73</b>	-	-	H	>60	>60
<b>74</b>	-	-	CH <sub>3</sub>	>60	>60

\*Promedio ± desviación estándar de al menos tres experimentos independientes

**Fig. 22.** Actividades inhibitorias de los compuestos **67c, 70-74** [105].

## Conclusiones

Los estudios sobre fluoroquinolonas se han enfocado al descubrimiento de compuestos con mayor actividad antimicro-



**Fig. 23.** Comparación de la CMI ( $\mu\text{g/mL}$ ) de ciprofloxacina (**51**) y sus derivados bisfosfonoetil (**75**, **76**) y bisfosfonometil (**77**, **78**) [106].

biana, amplio espectro y con propiedades farmacocinéticas adecuadas para su uso en la medicina. Es necesario continuar estudiando las relaciones estructura-actividad de nuevas fluoroquinolonas para encontrar los parámetros físicos y químicos que ocasionan que estos compuestos sean más potentes y mejor distribuidos en sistemas biológicos. Las fluoroquinolonas representan uno de los grupos antibacterianos de mayor importancia, por lo que se debe continuar realizando investigación tanto desde el punto de vista farmacéutico, como microbiológico y clínico. A pesar de lo anterior, solamente existen unas cuantas rutas metodológicas para preparar fluoroquinolonas por lo que es necesario desarrollar nuevas estrategias de síntesis suficientemente sencillas y con una eficiencia tal para ser llevadas a la práctica.

## Agradecimientos

Este trabajo de revisión fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), proyecto con clave: SEP-82585 y la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, a través del convenio C08-FAI-10-14.50.

## Referencias

- Cecchetti, V.; Fravolini, A.; Fringuelli, R.; Mascellani, G.; Pagella, P.; Palmioli, M.; Segre, G.; Terni, P. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 465-473.
- Chu, D.T.W.; Fernandes, P.B.; Pernet, A.G. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1531-1538.
- Chu, D.T.W.; Fernandes, P.B.; Claiborne, A.K.; Shen, L.; Pernet, A.G. *Drugs Exptl. Clin. Res.* **1988**, *14*, 379-383.
- Macinga, D.R.; Renick, P.J.; Makin, K.M.; Ellis, D.H.; Kreiner, A.A.; Lin, M.; Rupnik, K.J.; Kincaid, E.M.; Wallace, C.D.; Ledoussal, B.; Morris, T.W. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 2526-2537.
- Leshner, G.Y.; Froelich, E.J.; Gruett, M.D.; Bailey, J.H.; Brundage, P.R. *J. Med. Chem.* **1962**, *5*, 1063-1065.

- Matsumoto, J.; Minami, S. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 74-79.
- Koga, H.; Itoh, A.; Murayama, S.; Suzue, S.; Irikura, T. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1358-1363.
- Neuman, M.; Esanu, A. *Drugs Exptl. Clin. Res.* **1988**, *14*, 385-391.
- Domagala, J.M.; Hanna, L.D.; Heifetz, C.L.; Huff, M.P.; Mich, T.F.; Sanchez, J.P.; Solomon, M. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 394-404.
- Stein, G.E. *Pharmacotherapy* **1988**, *8*, 301-314.
- Chu, D.T.W.; Fernandes, P.B. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 131-135.
- Shen, L.L.; Mitscher, L.A.; Sharma, P.N.; O'Donnell, T.J.; Chu, D.T.W.; Cooper, C.S.; Rosen, T.; Pernet, A.G. *Biochemistry* **1989**, *28*, 3886-3894.
- Ball, P. *Rev. Infect. Dis.* **1989**, *11*, S1365-S1370.
- Christ, W.; Lehnert, T.; Ulbrich, B. *Rev. Infect. Dis.* **1988**, *10*, 5141-5146.
- Hooper, D.C. *Clin. Infect. Dis.* **2001**, *32*, S9-S15.
- Levine, C.; Hiasa, H.; Marians, K.J. *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *1400*, 29-43.
- Hooper, D.C. *Drug. Resist. Updates* **1999**, *2*, 38-55.
- Drlica, K. *Curr. Opin. Microbiol.* **1999**, *2*, 504-508.
- Bhanot, S.K.; Singh, M.; Chatterjee, N.R. *Curr. Pharm. Des.* **2001**, *7*, 311-335.
- Khodursky, A.B.; Cozzarelli, N.R. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 27668-27677.
- Reece, R.J.; Maxwell, A. *CRC Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **1991**, *26*, 335-375.
- Wang, J.C. *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, *65*, 635-692.
- Champoux, J.J. *Annu. Rev. Biochem.* **2001**, *70*, 369-413.
- Brino, L.; Urzhumtsev, A.; Mousli, M.; Bronner, C.; Mitschler, A.; Oudet, P.; Moras, D. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 9468-9475.
- Kampranis, S.C.; Bates, A.D.; Maxwell, A. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.* **1999**, *96*, 8414-8419.
- Williams, N.L.; Howells, A.J.; Maxwell, A. *J. Mol. Biol.* **2001**, *306*, 969-984.
- Lecomte, S.; Moreau, N.J.; Chenon, M.T. *Int. J. Pharm.* **1998**, *164*, 57-65.
- Llorente, B.; Leclerc, F.; Cedergren, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 61-71.
- Sissi, C.; Andreolli, M.; Cecchetti, V.; Fravolini, A.; Gatto, B.; Palumbo, M. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1555-1561.
- Bailly, C.; Colson, P.; Houssier, C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998**, *243*, 844-848.
- Yagüe, G.; Martínez, M.C.; Mora, B.; Alonso, M.A.; Gutiérrez, M.N.; Martínez, J.A.; Muñoz, J.L.; García, J.A.; Segovia, M. *J. Antimicrob. Chemother.* **2001**, *47*, 157-161.
- Yun, H-J.; Min, Y-H.; Lim, J-A.; Kang, J-W.; Kim, S-Y.; Kim, M-J.; Jeong, J-H.; Choi, Y-J.; Kwon, H-J.; Jung, Y-H.; Shim, M-J.; Choi, E.-C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 3071-3074.
- De Souza, N.J.; Gupte, S.V.; Deshpande, P.K.; Desai, V.N.; Bhawar, S.B.; Yeole, R.D.; Shukla, M.C.; Strahilevitz, J.; Hooper, D.C.; Bozdogan, B.; Appelbaum, P.C.; Jacobs, M.R.; Shetty, N.; Patel, M.V.; Jha, R.; Khorakiwala, H.F. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5232-5242.
- Strahilevitz, J.; Robicsek, A.; Hooper, D.C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 600-606.
- Poirel, L.; Pitout, J.D.D.; Calvo, L.; Rodríguez, J.M.; Church, D.; Nordmann, P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 1525-1527.
- Vickers, A.A.; O'Neill, A.J.; Chopra, I. *J. Antimicrob. Chemother.* **2007**, *60*, 269-273.
- Willmott, C.J.; Maxwell, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 126-127.
- Minnick, M.F.; Wilson, Z.R.; Smitherman, L.S.; Samuels, D.S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 383-386.

39. Cullen, M.E.; Wyke, A.W.; Kuroda, R.; Fisher, L.M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 886-894.
40. Yoshida, H.; Kojima, T.; Yamagishi, J.; Nakamura, S. *Mol. Gen. Genet.* **1988**, *211*, 1-7.
41. Hooper, D.C. *Emerg. Infect. Dis.* **2001**, *7*, 337-341.
42. Hiasa, H. *Biochemistry* **2002**, *41*, 11779-11785.
43. Yamagishi, J.; Furutani, Y.; Inoue, S.; Ohue, T.; Nakamura, S.; Shimizu, M. *J. Bacteriol.* **1981**, *148*, 450-458.
44. Yamagishi, J.; Yoshida, H.; Yamayoshi, M.; Nakamura, S. *Mol. Gen. Genet.* **1986**, *204*, 367-373.
45. Heddle, J.; Maxwell, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 1805-1815.
46. Yoshida, H.; Bogaki, M.; Nakamura, M.; Yamanaka, L.M.; Nakamura, S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, *35*, 1647-1650.
47. Yoshida, H.; Nakamura, M.; Bogaki, M.; Ito, H.; Kojima, T.; Hattori, H.; Nakamura, S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 839-845.
48. Markham, P.N.; Neyfakh, A.A. *Curr. Opin. Microbiol.* **2001**, *4*, 509-514.
49. Poole, K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 2595-2599.
50. Raherison, S.; González, P.; Renaudin, H.; Charron, A.; Bébéar, C.; Bébéar, C.M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 672-679.
51. Turkmani, A.; Psaroulaki, A.; Christidou, A.; Samoilis, G.; Abu Mourad, T.; Tabaa, D.; Tselentis, Y. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2007**, *59*, 447-451.
52. Poole, K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 2233-2241.
53. Hooper, D.C. *Clin. Infect. Dis.* **1998**, *27*, S54-S63.
54. Yu, J.L.; Grinius, L.; Hooper, D.C. *J. Bacteriol.* **2002**, *184*, 1370-1377.
55. Kaatz, G.W.; Seo, S.M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 2733-2737.
56. Gould, R., Jr.; Jacobs, W.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2890-2895.
57. Price, C.C.; Roberts, R.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1204-1208.
58. Leyva, E.; Monreal, E.; Hernández, A. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *94*, 7-10.
59. Kamal, A.; Devaiah, V.; Reddy, K.L.; Kumar, M.S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2021-2029.
60. Shindikar, A.V.; Viswanathan, C.L.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *15*, 1803-1806.
61. Leyva, S.; Leyva, E. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2093-2097.
62. Grohe, K.; Zeiler, H.J. (Bayer, A.G.), DE, 3,142,854 A1
63. Mustafa, M.; Abadelah, E.; Nazer, M.Z.; Okasha, S.F.; Calas, M.; Bompert, J.; Mion, P.; *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 33-42.
64. Inagaki, H.; Miyauchi, S.; Miyauchi, R.N.; Kawato, H.C.; Ohki, H.; Matsuhashi, N.; Kawakami, K.; Takahashi, H.; Takemura, M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1005-1015.
65. Baker, W.R.; Cai, S.; Dimitroff, M.; Fang, L.; Huh, K.K.; Ryckman, D.R.; Shang, X.; Shwar, R.M.; Therrien, J.H. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4693-4709.
66. Asahina, Y.; Iwase, K.; Iinuma, F.; Hosaka, M.; Ishizaki, T. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3194-3202.
67. Grohe, K.; Heitzer, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 29-37.
68. Torii, S.; Okumoto, H.; Xu, L, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7175-7178.
69. Miyamoto, T.; Egawa, H.; Shibamori, K.; Matsumoto, J. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1333-1339.
70. Miyamoto, T.; Egawa, H.; Matsumoto, J. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2280-2285.
71. Lipunova, G.N.; Nosova, E.V.; Mochul'skaya, N.N.; Andreiko, A.A.; Chasovskikh, O.M.; Charushin, V.N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2002**, *51*, 663-667.
72. Song, H.J.; Kim, M.Y.; Kang, S.B.; Chung, B.Y.; Kim, Y. *Heterocycles*, **1998**, *48*, 103-112.
73. Duan, W.; Rangan, A.; Vankayalapati, H.; Kim, M.Y.; Zeng, Q.; Sun, D.; Han, H.; Fedoroff, O.Y.; Nishioka, D.; Rha, S.Y.; Izbicka, E.; Von Hoff, D.D.; Hurley, L.H. *Mol. Cancer Ther.* **2001**, *1*, 103-120.
74. Mochul'skaya, N.N.; Sidorova, L.P.; Charushin, V.N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2002**, *51*, 2106-2108.
75. Kim, M.Y.; Na, Y.; Vankayalapati, H.; Gleason-Guzman, M.; Hurley, L.H. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2958-2972.
76. Kim, M.Y.; Duan, W.; Gleason-Guzman, M.; Hurley, L.H. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 571-583.
77. Chen, Y.-L.; Fang, K.-C.; Sheu, J.-Y.; Hsu, S.-L.; Tzeng, C.-C. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2374-2377.
78. Charushin, V.N.; Nosova, E.V.; Lipunova, G.N.; Kodees, M.I. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *110*, 25-30.
79. Hubschwerlen, C.; Specklin, J.-L.; Sigwalt, C.; Schroeder, S.; Locher, H.H. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2313-2319.
80. Stanczak, A.; Ochocki, Z.; Martynowski, D.; Główska, M.; Nawrot, E. *Archiv. der Pharmazie*, **2003**, *336*, 18-30.
81. Sriram D.; Yogeewari, P.; Basha, J.S.; Radha, D.R.; Nagaraja, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5774-5778.
82. Lomaestro, B.M.; Bailie, G.R. *Drug. Saf.* **1995**, *12*, 314-333.
83. Turel, I. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *232*, 27-47.
84. Mitscher, L.A.; Sharma, P.N.; Chu, D.T.W.; Shen, L.L.; Pernet, A.G. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2283-2286.
85. Fresta, M.; Guccione, S.; Beccari, A.R.; Furneri, P.M.; Puglisi, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3871-3889.
86. Fresta, M.; Spadaro, A.; Cerniglia, G.; Roperio, I.M.; Puglisi, G.; Furneri, P.M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 1372-1375.
87. Nguyen, H.A.; Grellet, J.; Paillard, D.; Dubois, V.; Quentin, C.; Saux, M.-C. *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, *57*, 883-890.
88. Ferguson J. *J. Photochem. Photobiol.* **1995**, *62*, 954-958.
89. Ball, P.; Tillotson, G. *Drug. Saf.* **1995**, *13*, 343-358.
90. Lietman, P.S. *Drugs* **1995**, *49*, 159-163.
91. Vargas, F.; Rivas, C.; Machado, R. *J. Photochem. Photobiol. B* **1991**, *11*, 81-85.
92. Fasani, E.; Profumo, A.; Albin, A. *Photochem. Photobiol.* **1998**, *68*, 666-674.
93. Albin, A.; Monti, S. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 238-250.
94. Bouzard, D.; Cesare, P. Di; Essiz, M.; Jacquet, J.P.; Remuzon, P.; Weber, A.; Oki, T.; Masuyoshi, M. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 537-542.
95. Albrecht, R. *Prog. Drug Res.* **1977**, *21*, 9-104.
96. Wise, R.; Andrews, J.M.; Edwards, L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1983**, *23*, 559-564.
97. Chu, D.T.W.; Fernandes, P.B.; Claiborne, A.K.; Pihuleac, E.; Nordeen, C.W.; Maleczka, R.E.; Pernet, A.G. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1558-1564.
98. Chu, D.T.W.; Fernandes, P.B.; Maleczka, R.E.; Nordeen, C.W.; Pernet, A.G. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 504-509.
99. Taléns-Visconti, R.; Garrigues, T.M.; Cantón, E.; Freixas, J.; Martín-Villodre, A.; Plá-Delfina, J.M. *J. Pharm. Sci.* **2002**, *91*, 2452-2464.
100. Hong, C.Y.; Kim, Y.K.; Lee, Y.H.; Kwak, J.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 221-226.
101. Foroumadi, A.; Emmami, S.; Haghighat, P.; Moshafi, M.H. *Pharm. Pharmacol. Commun.* **1999**, *5*, 591-594.
102. Fang, K.C.; Chen, Y.L.; Sheu, J.Y.; Wang, T.C.; Tzeng, C.C. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3809-3812.
103. Kerns, R.J.; Rybak, M.J.; Kaatz, G.W.; Vaka, F.; Cha, R.; Grucz, R.G.; Diwadkar, V.U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2109-2112.
104. Ohmine, T.; Katsube, T.; Tsuzaki, Y.; Kazui, M.; Kobayashi, N.; Komai, T.; Hagihara, M.; Nishigaki, T.; Iwamoto, A.; Kimura, T.; Kashiwase, H.; Yamashita, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 739-742.

105. Hagihara, M.; Kashiwase, H.; Katsube, T.; kimura, T.; Komai, T.; Momota, K.; Ohmine, T.; Nishigaki, T.; Kimura, S.; Shimada, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3063-3068.
106. Herczegh, P.; Buxton, T.B.; McPherson III, J.C.; Kovács-Kulyassa, A.; Brewer, P.D.; Sztaricskai, F.; Stroebel, G.G.; Plowman, K.M.; Farcasiu, D.; Hartmann, J.F. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2338-2341.