ANTIMICROBIANOS

Quinolonas: Aspectos generales sobre su estructura y clasificación

SERGIO MELLA M.^{1,3}, GUILLERMO ACUÑA L.¹, MARITZA MUÑOZ Q.², CARLOS PEREZ C.¹,
JAIME LABARCA L.¹, GERARDO GONZALEZ R.³, HELIA BELLO T.³,
MARIANA DOMINGUEZ Y.³ y RAUL ZEMELMAN Z.³

QUINOLONES: GENERAL CHARACTERISTICS OF STRUCTURE AND CLASSIFICATION

*The quinolones are one of the most developed group of antibiotic agents. They have a heteroaromatic bicyclic structure constituted by a pyridone β - carboxylic acid nucleus and an aromatic ring. The relation between the chemical structure and biological activity (structure-activity relation) of these molecules has motivated the synthesis of compounds with different radicals in the basic chemical structure. Position 1: the most important substitute is the cyclopropyl group that combines favorable spatial and electronic interacting properties, being the quinolones that posses this group very active on gram negative bacilli. Other important substitutes that have been developed, are mono or bi fluorinated benzene rings, that amplify the spectrum of activity and better the pharmacokinetic properties, but could be associated to toxicity. The position 2, 3 and 4 have not significantly varied. The position 6, because of the presence of fluor, practically defines the modern quinolones, nevertheless there have been quinolones with interesting *in vitro* activity that have been synthesized, which lack fluor. In position 5, the presence of some amino o methyl groups favor some pharmacokinetic properties. In position 8, the presence of some halogens increase the antianaerobic activity, in particular Cl and F, but this is associated to phototoxicity which incentives the synthesis of compounds without halogens. These molecules are classified in generations according to the moment in which they have been synthesized and to the radicals used.*

Key words: Quinolones; Structure, Antimicrobial spectrum; Classification.

¹ Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

² Unidad de Farmacia, Hospital Clínico Regional de Concepción.

³ Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción.

CONSIDERACIONES GENERALES

El hallazgo fortuito de la actividad antibacteriana de derivados de la 1,8-naftiridina¹ en el contexto del desarrollo de agentes antimaláricos, permitió la síntesis del ácido nalidíxico (1-etilo-1,4 dihidro-7-metilo-4-oxo-1,8-naftiridina-3-ácido carboxílico) en el año 1962. De esta manera Lescher et al² ocupan un lugar trascendente en el descubrimiento y desarrollo de este importante grupo de quimioterápicos. Así, ya el año 1964 el ácido nalidíxico se usaba en el Reino Unido para el tratamiento de infecciones del tracto urinario.¹ Dado que el ácido nalidíxico presentaba una baja penetración intracelular, reducido espectro de actividad y que su farmacocinética sólo producía una adecuada concentración en las vías urinarias, su uso se reservó fundamentalmente para el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas.^{1,2}

Sobre la estructura de esta molécula se intentaron numerosas modificaciones buscando antimicrobianos con mayor espectro y actividad, además de propiedades farmacocinéticas superiores;^{3,4} sin embargo, en términos generales, éstas demostraron sólo pequeños avances en relación con la molécula original.⁴ El gran descubrimiento correspondió a la síntesis de compuestos que presentaban los sustituyentes 6- fluoro, 7 -piperazinil (norfloxacin, ciprofloxacina y pefloxacina); éstos dieron origen al grupo que genéricamente se ha denominado fluoroquinolonas, 4-quinolonas o simplemente quinolonas.^{1,2,5-7} Sin embargo, químicamente –de manera similar a lo que sucede con los aminoglicósidos aminociclitolos que en la práctica clínica se conocen sólo como aminoglicósidos⁸– las moléculas que actualmente se consideran formalmente como quinolonas derivan de grupos químicos que incluyen las naftiridinas, pirido-pirimidinas, derivados de la cinolina y derivados de la quinolina (Figura 1). Así, son derivados de la naftiridina, entre otras muchas moléculas: ácido nalidíxico, enoxacina, tosufloxacina, trovafloxacina (CP 99219), gemifloxacina (LB20304 o SB-265805), etc; dentro de las pirido-pirimidinas los representantes más importantes son el ácido pipemídico

y el ácido piromídico; por otra parte la cinoxacina es derivada de la cinolina; mientras que la mayor parte de los nuevos antimicrobianos del grupo son derivados de la quinolina: flumequina, ácido oxolínico, ofloxacina, fleroxacin, lomefloxacina, ciprofloxacina, sparfloxacina, temafloxacina, grepafloxacina, clinafloxacina, etc. Se debe enfatizar que este grupo de antimicrobianos es uno de los que más avance ha presentado en la última década con el desarrollo y ensayo de miles de nuevos congéneres.⁹ En el contexto de la aplicación clínica de estos nuevos compuestos, el desarrollo de temafloxacina generó una expectativa importante, por cuanto esta molécula presentaba una mayor actividad sobre cocos Gram positivos y parámetros farmacocinéticos superiores que ciprofloxacina¹⁰ –la molécula estándar del grupo–; sin embargo, el uso comercial de esta molécula debió ser interrumpido abruptamente por los serios fenómenos de toxicidad que produjo.¹¹

Debido a que es posible nombrar a las moléculas derivadas del ácido nalidíxico como derivados de la quinolina, ya que el esqueleto común es 4-oxo-1,4-dihidroquinolina; su sistematización a partir de esta denominación resulta engorrosa particularmente por el elevado número de nuevos compuestos, haciéndose útil, la clasificación y nomenclatura desarrollada por JT Smith et al^{6,7} quienes consideraron que la forma más sencilla y equivalente de nombrar a la quinolina sustituida era la de 4-quinolona. De hecho con esta nomenclatura es posible obtener una descripción de los enlaces existentes en la piridina. Según este sistema el ácido nalidíxico, enoxacina, tosufloxacina, trovafloxacina y gemifloxacina son 8-aza-4-quinolonas; la cinoxacina es una 2-aza-4-quinolona y los ácidos pipemídico y piromídico corresponderían a 6,8-diaza-4-quinolonas (Figuras 1 y 2), el resto de los compuestos corresponderían a 4-quinolonas o simplemente quinolonas.

RELACION ENTRE ESTRUCTURA Y ACTIVIDAD DE LAS QUINOLONAS

Por ser agentes obtenidos sintéticamente, se ha podido obtener un notable conocimiento so-

Figura 1. a) estructura química básica de las quinolonas. b) 4-oxo-1,4-dihidroquinolona o 4-quinolona. c) 8-aza-4-quinolona. d) 2-aza-4-quinolona. e) 6,8-diaza-4-quinolona.

Figura 2. Ejemplos de derivados de núcleos básicos de la familia de las quinolonas (naftiridina, cinolina, pirido-pirimidina).

bre la relación entre la estructura básica de las 4-quinolonas, sus sustituyentes y las propiedades microbiológicas, farmacocinéticas y tóxicas que determinan.^{1, 9, 12-17} Si bien Georgopapadakou et al¹⁸ demostraron que moléculas monocíclicas como Ro 13-5478 podían exhibir una moderada actividad antimicrobiana sobre bacilos Gram negativos, no pasaron de ser agentes experimentales sin mayores perspectivas de desarrollo, por lo que insistiremos que el grupo fundamental de moléculas del grupo lo conforman estructuras bicíclicas heteroaromáticas, constituidas por un núcleo piridona-β-ácido carboxílico y un anillo aromático;^{1, 9, 12, 13} así los compuestos tricíclicos y tetracíclicos son derivados del esqueleto común constituido por la 4-quinolona (Figura 3).

Posición 1

En esta posición el sustituyente de mayor importancia es el grupo ciclopropil^{1, 14, 15, 17, 19} presente en muchas moléculas, entre ellas: ciprofloxacina,²⁰ sparfloxacina,²¹ clinafloxacina (PD 127391 o CI 960 o AM-1091),²² PD 131628,²³ PD 138312,²² y una serie de otras moléculas desarrolladas por laboratorios Parke-Davis;²²⁻²⁵ otras quinolonas con N1 ciclopropil son WIN 57273 y BAY 3118¹⁶ (que fueron discontinuadas por su carácter tóxico);²⁴ Y-26611.¹⁵ Un caso especial lo constituye grepafloxacina (OPC 17116) antimicrobiano recientemente retirado del mercado farmacéutico por fenómenos de cardiotoxicidad derivados de su uso.²⁶ Otras quinolonas con ciclopropil como sustituyente en N1 son balofloxacina (Q-35) (también discontinuada),²⁷ CS-940,²⁸ las quinolonas desarrolladas por Laboratorios Esteve de España E-3846,²⁹ E-4884, E-4874,³⁰ E-4502, E-4501, E-4500, E-4474, E-4480, E-4441,³¹ E-

Figura 3. Ejemplos de derivados mono, tri y tetracíclicos.

4695,³² E-4535, E-4527, E-4528, E-4534,³³ E-5065,³⁴ gatifloxacin (AM 1155, CG 5501),³⁵ AM-1091,³⁶ A-60919,¹⁵ CI-990, PD 131112,²² CI-938,¹⁵ moxifloxacin (BAY 12-8039),¹⁶ MF 5137,¹⁶ sitafloxacin (DU-6859a).³⁷ El ciclopropil combina favorables propiedades estéricas, espaciales y de interacción electrónica, así la quinolona de mayor uso clínico, ciprofloxacina, presenta un grupo ciclopropil a nivel N1, exhibiendo una potente actividad sobre enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*.^{1, 12-16}

Otro grupo de interesantes perspectivas en esta posición es un anillo bencénico mono o difluorado, presente en difloxacin,¹⁴ temafloxacin,³⁸ tosufloxacin (T-3262) en uso clínico en Japón,³⁹ PD 140248,¹⁵ trovafloxacin (CP 99219),⁴⁰ E-4904, E-4749,³⁰ E-4868, E-5068.³⁴

Este grupo aumenta la actividad *in vitro* sobre patógenos intracelulares como *Chlamydia* spp. y *Legionella pneumophila*, como también sobre bacterias anaerobias.¹⁴⁻¹⁶ Por otra parte este tipo de sustituyentes tam-

bién favorece las propiedades farmacocinéticas de la molécula.^{14, 15, 17}

Es interesante destacar, dada la importancia que ha adquirido las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*, que las quinolonas presentan una interesante actividad sobre esta bacteria habiéndose determinado que existe una relación directa entre la actividad antimicobacteriana y el tipo de sustituyente a nivel del N1 y la sustitución 8; así para N1: ciclopropil, la presencia de CoMe o de CBr a nivel del carbono 8 fue la más activa; mientras que para N1: 2,4 difluorofenil el sustituyente 8 con N o CH fueron los de mayor importancia.⁴¹

La introducción de un grupo t-butilo a nivel de N1 (presente en BMY 40062 y BMY 40068) produce quinolonas con una mayor actividad sobre especies Gram positivas, con una débil reducción de la actividad sobre bacilos Gram negativos.¹⁴

Posición 2

Pocas modificaciones se han realizado en esta posición, fundamentalmente por la cercanía a los grupos carboxilo y ceto presentes en los carbonos 3 y 4, que son fundamentales para la unión a las topoisomerasas bacterianas.^{14, 15} De manera que el sustituyente más frecuentemente encontrado en las quinolonas es hidrógeno (H), la presencia de pequeños anillos unidos a R1 o C3 también produce compuestos activos.^{1, 2, 9, 14-16}

Posición 3 y 4

Estas posiciones son analizadas en conjunto por su importancia, como se discutió anteriormente. La presencia de ácido carboxílico en C3 y un grupo ceto en C4 son fundamentales para la actividad de estos compuestos ya que permiten la unión a las topoisomerasas bacterianas.^{1, 2, 14-16} La importancia del grupo carboxilo se demostró con la síntesis de compuestos con otros sustituyentes a este nivel, que demostraron ser inactivos, o por compuestos que llevando otro grupo en C3, *in vivo*

sufrieron la transformación a ácido carboxílico y de esta manera fueron activos. Una de las pocas modificaciones que ha demostrado actividad *in vitro* es la presencia de un anillo isotiazólico en C3 (presente en A-62824), produciendo un compuesto experimental con mayor actividad que ciprofloxacina.^{9, 14-16}

Posición 5

Un grupo amino en C5 puede incrementar la absorción, distribución y actividad sobre especies Gram positivas de la quinolona (sparfloxacina y PD124816).^{1, 9, 14-16} Otro cambio a este nivel es la presencia de un grupo metilo presente en grepafloxacina (OPC 17116), molécula que se caracterizaba por favorables propiedades farmacocinéticas y mayor cobertura sobre *S. pneumoniae*.²⁶

Posición 6

La presencia de un átomo de flúor en la posición 6 resultó en un aumento significativo de la actividad antibacteriana, por lo que prácticamente todas las modernas quinolonas de uso clínico o de perspectivas de uso terapéutico son 6-fluoroquinolonas.^{1, 2, 14} La presencia de este sustituyente en esta posición aumentó tanto la unión al complejo topoisomerasa-ADN (2-17 veces) como la penetración intracelular (1 a 70 veces) en relación a otros derivados no fluorados.^{2, 7, 14, 16} Sin embargo, existen moléculas en investigación que carecen de flúor en este sustituyente, entre ellas destacan MF 5137¹⁶ y T-3811,⁴² ambas caracterizadas por la presencia de un ciclopropil en N1. Otro grupo que carece de flúor en la posición 6 es el desarrollado por Procter & Gamble Pharmaceuticals, conocido como quinolonas no fluoradas y que se caracteriza por nuevas asociaciones de radicales en los sustituyentes 1, 7 y 8, produciendo moléculas de elevada actividad, incluso sobre patógenos resistentes a quinolonas de uso clínico; sin embargo, debe considerarse que este grupo de moléculas tiene todavía un marcado carácter experimental, por lo que escapa a los objetivos de este trabajo.⁴³⁻⁴⁵

Posición 7

Es una de las más investigadas, en general las quinolonas con grupos lineales o pequeños (H, Cl, CH₃, NH₂CH₂CH₂NH₂, NHCH₃ y NHNH₂) poseen una menor potencia antibacteriana. Aquellas quinolonas que tienen anillos heterocíclicos de cinco o seis miembros tienen una buena actividad biológica.^{1, 14, 16}

Los grupos químicos más frecuentemente utilizados en esta posición son:

- piperazina presente en enoxacina, norfloxacin, ciprofloxacina, NM 394.^{16, 46}
- Metilpiperazina presente en lomefloxacina, ofloxacina, levofloxacina, difloxacina, rufloxacina, grepafloxacina, gatifloxacina, temafloxacina, sparfloxacina, pefloxacina, fleroxacin, CS-940.^{1, 7, 9, 13-15, 17, 28}
- Pirrolidina, aminopirrolidinas y moléculas derivadas (pirrolidinas unidas a otras moléculas cíclicas) presentes en E-3846, tosufloxacina, clinafloxacina (PD 127391), PD 124816, PD 117596, PD112082, PD 131199, CI-990 (PD131112), PD 132212, PD 124816, CI-938, PD117579, CI-934, PD 124979, PD 112956, PD 135044, BMY 40068, PD131628 y su prodroga PD 131112; las ciclopropil pirrolidinil quinolonas: sitafloxacina (DU-6859a), DU 6668, DW-8186, HSR-903; las triazolil pirrolidinil quinolonas: SYN 987, SYN 1193, SYN 1253; las metoxiimino pirrolidinas como gemifloxacina (LB20304 o SB 265805), molécula con potente actividad sobre *S. pneumoniae* y también una interesante actividad sobre anaerobios y DV 7751a.^{16, 22-25, 47-53}
- Pirrol presente en irloxacina, E-3846 y E-3604.^{15, 33, 51}
- Piperidina presente en balofloxacina (Q-35).
- Azetidina presente en E-4868, E-5065, E-5068, E-4497, E-4904, E-4884, E-4874, E-4749, E-4502, E-4501, E-4500, E-4474, E-4480, E-4441, E-4695, E-4535, E-4534, E-4528, E-4527, WQ 3034, WQ 2724 y WQ2743.^{30, 31, 34, 42, 55-57}
- Anillos bicíclicos como: azabíciclo presente en trovafloxacina (CP-99,219), interesante molécula caracterizada por su amplio espectro y potencia; y en su prodroga

alatrofloxacina (CP-116,517). Sin embargo, el uso clínico de trovafloxacina fue abruptamente discontinuado debido a serios fenómenos de hepatotoxicidad;^{16, 55} diazabíciclo, presente en BAY y 3118 (discontinuada por toxicidad) y moxifloxacina (BAY 12-8039), molécula que difiere de la anterior sólo en la presencia de un grupo metoxi en la posición 8,^{16, 59} manteniendo una interesante actividad sobre *S. pneumoniae* y anaerobios;^{16, 58, 61} y una serie de otros radicales en continuo crecimiento entre los que se cuentan: amino ciclopropil de pazufloxacina (T-3761); tetrahidroisoquinolina presente en MF 5137 (6 aminoquinolona experimental) con una actividad *in vitro* sobre Gram positivos superior a la de ciprofloxacina;^{16, 61} isoindolinilina de T-3811, otra interesante molécula experimental caracterizada por carecer del sustituyente 6-fluoro, que exhibe una actividad inhibitoria comparable a la de trovafloxacina sobre *S. pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*.⁴²

En general, la presencia de un metilo en el C-4 del grupo piperazina incrementa la actividad sobre especies Gram positivas produciendo una leve disminución en la actividad sobre bacilos Gram negativos, en particular *P. aeruginosa*.^{1, 9, 14-17} Además, estas quinolonas (difloxacina, pefloxacina y fleroxacin por ejemplo) presentan favorables propiedades farmacocinéticas como una mejor absorción por vía oral, tiempo de vida media más prolongado y elevadas concentraciones plasmáticas.^{1, 9, 14-17, 61} Por otra parte, las aminopirrolidinas y moléculas derivadas aumentan su actividad sobre Gram positivos y anaerobios; destacando moléculas como clinafloxacina (CI 960, AM 1091), que exhibe uno de los espectros más amplios de actividad y de potencia sobre patógenos tan diversos como *S. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bacteroides fragilis* e incluso junto con sitafloxacina (DU 6859a) y BAY y 3118, presentan una actividad superior a la de ciprofloxacina sobre bacilos Gram negativos.^{1, 9, 16, 63, 64} Debe destacarse también la importancia que han adquirido los sustituyentes azabíciclo y diazabíciclos presentes en trovafloxacina y moxifloxacina, respectivamen-

te, ya que estas moléculas tienen una potente actividad sobre cocos Gram positivos (particularmente sobre *S. pneumoniae* incluyendo las cepas resistentes a penicilina), patógenos atípicos y anaerobios, representando uno de los hitos dentro del desarrollo de antimicrobianos de esta familia.^{16, 40, 63-65} Sin embargo, la toxicidad relacionada al uso de trovafloxacin (hepatotoxicidad), enfatiza la importancia del conocimiento y análisis de la relación estructura-actividad y estructura-toxicidad de las moléculas de este grupo; particularmente por cuanto otra difluorofenil quinolona, temafloxacin, debió ser discontinuada por producir un síndrome hemolítico urémico.¹¹ La presencia de un grupo azetidina en la posición 7 tiene resultados variables en la actividad del antimicrobiano, así las moléculas más pequeñas y por tanto con menos sustituyentes exhiben una modesta actividad comparada con ciprofloxacina, mientras que moléculas mayores presentan una actividad comparable e incluso superior a la de ciprofloxacina, particularmente sobre especies Gram positivas.^{29-34, 42}

Posición 8

Entre las múltiples modificaciones a este nivel, la presencia de halógenos aumenta la actividad antianaerobia, en particular Cl y F. Por otra parte, para una mejor absorción por vía oral, F y Cl son los sustituyentes de mayor actividad. Así clinafloxacina, sitafloxacina (DU 6859a), BAY y 3118, presentan Cl como radical en C8 y destacan como moléculas de potencia y espectro superiores al resto de las quinolonas de última generación,^{16, 64} existiendo un número importante de otras moléculas que presentan este halógeno en dicha ubicación, como E-5068, E-5065, AM 1091, DU 6668, DU 6611, E-4874, WQ 2724, WQ3 034.^{15, 22, 30, 34, 42} F presente en lomefloxacina, sparfloxacina, Y-26611, fleroxacin, PD 124816, CI-938, PD 117579, PD 117558, PD 117596, E-4501, E-4474, E-4441, E-4527, E-4534, SYN 987, KRQ 10,196.^{1, 9, 14-16, 22-25, 30, 31, 42, 49} Sin embargo, la presencia de estos halógenos (F y Cl) se ha asociado a fenómenos de fototoxicidad, de particular importancia en fleroxacin, lomefloxacina, sparfloxa-

cina, clinafloxacina y BAY y 3118.^{15, 16, 63} Estos fenómenos de toxicidad han motivado la suspensión del desarrollo de algunos de estos agentes (BAY y 3118) o han limitado en forma importante el uso clínico de otros (sparfloxacina). Por lo que se ha incentivado la síntesis de compuestos sin halógenos en el sustituyente 8, reemplazados por grupos como el metoxi, presente en moléculas como moxifloxacina (BAY 12-8039), que como ya se mencionó exhibe una potente y amplia actividad antibacteriana, incluso comparable con la de trovafloxacina.^{15, 59, 60, 67} Debe enfatizarse finalmente que si bien ciertos sustituyentes pueden producir importantes cambios en la actividad biológica y/o química de la quinolona, las características finales de la molécula en estudio derivaran de la interacción entre cada uno de los radicales y el núcleo de estos antimicrobianos.¹⁶

PIRIDONAS

En un nuevo intento de buscar moléculas con mayor actividad biológica, se descubrieron las denominadas 2-piridonas, moléculas que presentan una estructura general similar al núcleo de las quinolonas, pero en que el nitrógeno de la posición 1 ha sido desplazado y se ubica en estos nuevos antimicrobianos en la unión de ambos anillos (Figura 4).^{1, 15, 68} A pesar de este cambio, estas moléculas se caracterizan por inhibir las topoisomerasas bacterianas y mantienen muchas de las carac-

Figura 4. Núcleos de las quinolonas y 2-piridonas.

terísticas químicas de las quinolonas, es decir, con grupos carboxilo, ceto y flúor en las posiciones 3, 4 y 6, respectivamente;^{15, 42, 68, 70} debiéndose destacar la descripción de 2-piridonas como KRQ 10,018 y KRQ 10,071 que mantienen un nitrógeno en la posición 1 de la molécula junto a un ciclopropano y que despliegan una elevada actividad *in vitro* sobre cocos Gram positivos, en particular sobre cepas de SAMR.⁴² Dentro de este grupo se ha descrito un número importante de agentes, el más investigado de ellos, ABT-719, destaca por el amplio espectro de actividad y potencia sobre Gram positivos, incluso superior a la de clinafloxacin, mientras que sobre enterobacterias y no fermentadores como *P. aeruginosa*, esta molécula también demostró una eficiente acción, además de comprobarse en modelos animales una actividad superior a la de ciprofloxacina.^{15, 69, 70} Si bien el desarrollo de esta molécula fue suspendido, representa una extensión más dentro del fascinante campo de estudio de la relación estructura actividad de esta clase de antibióticos.

CLASIFICACION

De manera creciente se ha comenzado a utilizar una nomenclatura similar a la utilizada

con las cefalosporinas, de manera que actualmente hay consenso en describir a las quinolonas en generaciones. Así, de *primera generación* serían las moléculas históricamente más antiguas y que definen los núcleos químicos básicos de estos antimicrobianos. Ácido nalidíxico, ácido oxolínico, cinoxacina, ácido piromídico, ácido pipemídico y flumequina representarían las quinolonas de primera generación, caracterizadas estructuralmente por la ausencia de un radical 6-fluoro, con la excepción de flumequina, y en particular porque químicamente estas moléculas no exhiben una asociación de 6-fluoro con el grupo piperazina en C7 (presente aisladamente en ácido pipemídico). En este contexto estas moléculas se caracterizan por su reducido espectro de actividad y términos generales, como agentes quimioterápicos sólo útiles en infecciones del tracto urinario (Figura 5).^{16, 58}

Las quinolonas de *segunda generación* se caracterizan fundamentalmente por la presencia ya constante del flúor en la posición 6 y de piperazina o metil piperazina en la posición 7 del antibacteriano. Siendo la molécula estándar de esta generación, ciprofloxacina; otros miembros de esta generación son norfloxacina, enoxacina, pefloxacina, fleroxacina, lomefloxacina, ofloxacina, rufloxacina. En términos de

Figura 5. Quinolonas de primera generación.

actividad biológica estas moléculas son utilizadas para una serie de infecciones graves que incluyen cuadros osteoarticulares, digestivos, de tejidos blandos, infecciones respiratorias e infecciones de transmisión sexual (Figura 6).^{71, 72}

Dado que las moléculas de segunda generación presentaban una actividad sólo moderada sobre *Staphylococcus aureus* y particularmente sobre las cepas resistentes a meticilina (SAMR) donde rápidamente se describió resistencia⁷³ y que por otra parte desplegaban una débil actividad sobre *S. pneumoniae* y bacterias anaerobias,^{16, 24} se sintetizó una serie de compuestos que químicamente se caracterizaron por la presencia de grupos cíclicos aminados en C7, siendo importantes por su frecuencia y originalidad la presencia de aminopirrolidinas y grupos azabíciclo, junto con la presencia, cada vez más frecuente, de sustituciones en los radicales C5 y C8.^{1, 16} Estos antimicrobianos representan una importan-

te alternativa sobre *S. pneumoniae*, incluyendo cepas resistentes a penicilina; también presentan a una mayor actividad anti estafilocócica, pero no son útiles en infecciones producidas por SAMR.⁷⁴ Sparfloxacin, levofloxacin, tosufloxacin, gatifloxacin, pazufloxacin y grepafloxacin son quinolonas de *tercera generación* que presentan estas características microbiológicas, además de presentar una actividad levemente superior sobre bacterias anaerobias que sus congéneres de segunda generación (Figura 7).^{16, 56} Hay autores que señalan que trovafloxacin, clinafloxacin, sitafloxacin, gemifloxacin y moxifloxacin por su definitiva actividad anti anaerobia,⁶⁴ que permitiría utilizarlas en infecciones polimicrobianas como las abdominales y ginecológicas, deben considerarse como quinolonas de *cuarta generación* (Figura 8).^{16, 55}

Finalmente, debe recordarse que el desarrollo de resistencia bacteriana a nuevos agentes antimicrobianos ha sido un fenómeno constan-

Figura 6. Quinolonas de segunda generación.

Figura 7. Quinolonas de tercera generación.

te^{75, 76} y que a pesar de la mayor potencia de las nuevas quinolonas sobre *S. pneumoniae*, ya se ha informado de una disminución de la susceptibilidad de cepas de neumococo a varios de estos agentes.⁷⁷ Por lo anterior deberá evaluarse con especial cuidado la indicación de las nuevas quinolonas, especialmente como agentes de primera línea en el manejo ambulatorio de cuadros infecciosos respiratorios adquiridos en la comunidad.⁷⁸

RESUMEN

Las quinolonas constituyen uno de los grupos de antimicrobianos de mayor desarrollo. Químicamente son estructuras bicíclicas heteroaromáticas, constituidas por un núcleo piridona- β -ácido carboxílico y un anillo aromático. La relación entre la estructura química y la actividad biológica (relación estructura-actividad) de estas moléculas ha motivado

Figura 8. Quinolonas de tercera generación con mayor actividad antianaerobia (según algunos autores agentes de cuarta generación).

la síntesis de compuestos con distintos radicales en la estructura química básica. Posición 1: el sustituyente de mayor importancia es el grupo ciclopil que combina favorables propiedades estéricas, espaciales y de interacción electrónica exhibiendo las quinolonas que poseen este grupo una potente actividad sobre bacilos Gram negativos; otros sustituyentes de importante desarrollo son los anillos bencénico

mono o difluorados, que amplían el espectro de actividad y mejoran las propiedades farmacocinéticas, pero podrían estar asociados a fenómenos de toxicidad. Las posiciones 2, 3, 4 no presentan mayores variaciones. La posición 6 prácticamente define, por la presencia de flúor, a las modernas quinolonas, sin embargo, se han sintetizado quinolonas experimentales sin flúor que presentan una inte-

resante actividad *in vitro*. Posición 5, la presencia de grupos amino o metilo favorece algunas propiedades farmacocinéticas. Posición 8: la presencia de halógenos aumenta la actividad antianaerobia, en particular Cl y F, pero se asocia a fenómenos de fototoxicidad incentivando la síntesis de compuestos sin halógenos. También estas moléculas se clasifican en generaciones de acuerdo al momento de su síntesis y los radicales utilizados.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- TILLOTSON G S. Quinolones: structure-activity relationships and future predictions. *J Med Microbiol* 1996; 44: 320-4.
- 2.- FERNANDES P B. Mode of action, and in vitro and in vivo activities of the fluoroquinolones. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 156-68.
- 3.- ITO A, HIRAI K, INOUE M et al. *In vitro* antibacterial activity of AM-715, a new nalidixic acid analog. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 17: 103-8.
- 4.- CHIN N X, NEU H C. Ciprofloxacin, a quinolone carboxylic acid compound active against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 319-26.
- 5.- VAN LANDUYT H W, MAGERMAN K, GORDTS B. The importance of the quinolones in antibacterial therapy. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 (Suppl D): 1-6.
- 6.- SMITH J T. Awakening the slumbering potential of the 4-quinolone antibiotics. *Pharmaceutical J* 1984; 233: 299-305.
- 7.- SMITH J T, LEWIN C S. Chemistry and mechanisms of action of the quinolone antibacterials. In: Andriole, V.T. (Ed): *The Quinolones*. Academic Press, London 1988, pp 23-82.
- 8.- MELLA S, GARCIA A, AGUILERA L E, ZEMELMAN R. Antibióticos aminoglicósidos. Agrupación según su estructura química y actualización sobre algunas de sus propiedades. *Acta Microbiol* 1993; 4: 5-13.
- 9.- BRYSKIER A, CHANTOT J F. Classification and structure -activity relationships of fluoroquinolones. *Drugs*. 1995; 49 (Suppl 2): 16-28.
- 10.- NYE K, SHI Y G, ANDREWS J M, ASHBY J P, WISE R. The in vitro activity, pharmacokinetics and tissue penetration of temafloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24: 415-44.
- 11.- BLUM M D, GRAHAM D J, MC CLOSKEY C A. Temafloxacin syndrome: review of 95 cases. *CID* 1994; 18: 946-50.
- 12.- CRUMPLIN G C. Aspects of chemistry in the development of the 4-quinolones antibacterial agents. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (Suppl 1): 2-9.
- 13.- ACUÑA G. Quinolonas. *Rev Chil Infect* 1989; 6: 29-33.
- 14.- CHU D T W, FERNANDES P B. Structure-activity relationships of the fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 131-5.
- 15.- DOMAGALA J M. Structure-activity and structure-side-effect relationship for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 685-706.
- 16.- GOOTZ T D, BRIGHTY K E. Chemistry and mechanism of action of the quinolone antibacterials. In: Andriole, V.T. (Ed): *The Quinolones*. Academic Press, San Diego, California 1998, pp 29-80.
- 17.- GOMIS M, LEDESMA F. El futuro de las quinolonas. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1996; 14: 463-65.
- 18.- GEORGOPAPADAKOU N H, DIX B A, ANGEHRN P et al. Monocyclic and tricyclic analogs of quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 614-6.
- 19.- KLOPMAN G, MACINA OT, LEVINSON M E, ROSENKRANZ H S. Computer automated structure evaluation of quinolone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1831-40.
- 20.- WISE R, ANDREWS J M, EDWARDS L J. *In vitro* activity of Bay 09867, a new quinoline derivate, compared with those of other antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 559-64.
- 21.- MIYAMOTO T, MATSUMOTO J, CHIBA K et al. Synthesis and structure activity relationships of 5-substituted 6,8 -difluoroquinolones, including sparfloxacin, a new quinolone antibacterial agent with improved potency. *J Med Chem* 1990; 33: 1645-56.
- 22.- COHEN M A, YODER S L, HUBAND M D et al. *In vitro* and *in vivo* activities of clinafloxacin, CI-960 (PD 131112), and PD 138312 versus enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2123-7.
- 23.- COOPER M A, ANDREWS J M, WISE R. In-vitro activity of PD 131628, a new quinolone antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 519-27.
- 24.- FURET Y X, PECHERE J C. Newly documented antimicrobial activity of quinolones. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 249-54.
- 25.- COHEN M A, HUBAND M D, MAILLPUX G B et al. In vitro antibacterial activities of the fluoroquinolones PD 117596, PD 124816, and PD 127391. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991; 14: 245-58.
- 26.- WAGSTAFF A J, BALFOUR J A. Grepafloxacin. *Drugs* 1997; 53: 817-24.
- 27.- ITO T, MATSUMOTO M, NISHINO T. Improved bactericidal activity of Q-35 against quinolone-resistant staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1522-5.

- 28.- MIYAZAKI S, DOMON H, TATEDA K et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of CS-940, a new fluoroquinolone, against isolates from patients with respiratory infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2582-5.
- 29.- GARGALLO D, MOROS M, COLL R, et al. Activity of E-3846, a new fluoroquinolone, in vitro and in experimental cystitis and pyelonephritis in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 636-41.
- 30.- GARCIA-RODRIGUEZ J A, GARCIA SANCHEZ J E, GARCIA-GARCIA M J et al. *In vitro* activity of four new fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 53-64.
- 31.- GARGALLO-VIOLA D, ESTEVE M, MOROS M, et al. Comparative in vitro and in vivo activities of six new monofluoroquinolone and difluoroquinolone 3-carboxylic acids with a 7-azetidin ring substituent. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2318-26.
- 32.- GUINEA J, GARGALLO-VIOLA D, ROBERT M et al. E-4695, a new C-7 azetidiny fluoronaphthiridine with enhanced activity against gram positive and anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 413-21.
- 33.- COLL R, GARGALLO-VIOLA D, TUDELA E et al. Antibacterial activity and pharmacokinetics of four new 7-azetidiny fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 274-7.
- 34.- BOROBIO M V, CONEJO M, RAMIREZ E et al. Comparative activities of eight quinolones against members of the *Bacteroides fragilis* group. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1442-5.
- 35.- NAKASHIMA M, UEMATSU T, KOSUGE K et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2635-40.
- 36.- NEU H C, NOVELLI A, CHIN N. Comparative in vitro activity of a new quinolone, AM-1091. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1036-41.
- 37.- NAKANE T, IYOBE S, SATO K, MITSUHASHI S. *In vitro* antibacterial activity of DU 6859a, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2822-6.
- 38.- RODVOLD K A, PISCITELLI C. New oral macrolide and fluoroquinolone antibiotics: an overview of pharmacokinetics, interactions, and safety. *CID* 1993; 17(Suppl 1): S192-9.
- 39.- TAKAHATA M, OTSUKI M, NISHINO T. *In vitro* and in-vivo activities of T-3262, a new pyridone carboxylic acid. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 143-54.
- 40.- BRIGHTY K E, GOOTZ T D. The chemistry and biological profile of trovafloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39(Suppl B): 1-14.
- 41.- BERLIN O G W, YOUNG L S, BRUCKNER D A. *In vitro* activity of six fluorinated quinolones against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19: 611-5.
- 42.- BRYSKIER A. Novelties in the field of anti-infectives in 1997. *CID* 1998; 27: 865-83.
- 43.- LEDOUSSAL B, ALMSTEAD J K, FLAIM S M et al. Novel nonfluoroquinolones (NFQs), structure-activity, and design of new potent and safe agents, abstr. F 544, p. 303. 1999. In Program and Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- 44.- ROYCHOUDHURY S, MAKIN K M, MCINTOSH E J et al. *In vitro* antibacterial activity of a series of nonfluoroquinolones (NFQs) against quinolone-resistant isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), abstr. F 547, p. 304. 1999. In Program and Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- 45.- ROYCHOUDHURY S, MAKIN K M, MCINTOSH E J et al. *In vitro* antibacterial activity of a series of nonfluoroquinolones (NFQs) against penicillin and quinolone-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*, abstr. F 548, p. 304. 1999. In Program and Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- 46.- OZAKI M, MATSUDA M, TOMII Y et al. *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM 394. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 2490-5.
- 47.- KING A, BOOTHMAN C, PHILLIPS I. The in-vitro activity of PD 127,391, a new quinolone. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 135-41.
- 48.- TAKAHASHI Y, MASUDA N, OTSUKI M et al. In vitro activity of HSR-903, a new quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1326-30.
- 49.- KITZIS M D, GOLDSTEIN FW, ISHIDA N et al. SYN 987, SYN 1193, and SYN 1253, new quinolones highly active against Gram-positive cocci. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 209-13.
- 50.- OH J I, PAEK K S, AHN M J et al. *In vitro* and in vivo evaluations of LB20304 a new fluoronaphthyridone. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1564-8.
- 51.- JOHNSON D M, JONES R N, ERWIN M E et al. Anti-streptococcal activity of SB-265805 (LB20304), a novel fluoronaphthyridone, compared with other compounds, including quality control guidelines. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33: 87-91.
- 52.- GOLDSTEIN EJ, CITRON DM, WARREN Y et al. *In vitro* activity of gemifloxacin (SB 265805) against anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2231-5.
- 53.- TANAKA M, HOSHINO K, ISHIDA H et al. Antimicrobial activity of DV-7751a, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2112-8.
- 54.- GARGALLO D, MOROS M, COLL R et al. Activity of E-3846, a new fluoroquinolone, *in vitro* and in experimental cystitis and pyelonephritis in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 636-41.

- 55.- GARGALLO-VIOLA D, ESTEVE M, LLOVERA S et al. *In vitro* and in vivo antibacterial activities of E-4497, a new 3-amine-3-methyl-azetidiny tricyclic fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 442-7.
- 56.- GUINEA J, GARGALLO-VIOLA D, ROBERT M et al. E-4695, a new C-7 azetidiny fluoronaphthyridine with enhanced activity against gram positive and anaerobic pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39: 413-21.
- 57.- COLL R, GARGALLO-VIOLA D, TUDELA E et al. Antibacterial activity and pharmacokinetics of four new 7-azetidiny fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 274-7.
- 58.- ANDRIOLE V T. The quinolones prospects. In: Andriole, V.T. (Ed): *The Quinolones*. Academic Press, San Diego, California 1998, pp 417-29.
- 59.- GOLDSTEIN E J, CITRON D M, HUDSPETH M et al. *In vitro* activity of Bay 12-8039, a new 8-methoxyquinolone, compared to the activities of 11 other oral antimicrobial agents against 390 aerobic and anaerobic bacteria isolated from human and animal bite wound skin and soft tissue infections in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1552-7.
- 60.- MAC GOWAN A P, BOWKER K E, HOLT H A et al. Bay 12-8039, a new 8-methoxy-quinolone: comparative in vitro activity with nine other antimicrobials against anaerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 503-9.
- 61.- WISE R, PAGELLA P G, CECCHETTI V et al. *In vitro* activity of MF 5137, a new potent 6-aminoquinolone. *Drugs* 1995; 49 (Suppl. 2): 272-3.
- 62.- BERGAN T. Pharmacokinetics of the fluoroquinolones. In: Andriole, V.T. (Ed): *The Quinolones*. Academic Press, San Diego, California 1998, pp 143-82.
- 63.- WEXLER H M, MOLITORIS E, REEVES D et al. In vitro activity of DU-6859a against anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2504-9.
- 64.- PHILLIPS I, KING A, SHANNON K. *In vitro* properties of the quinolones. In: Andriole, V.T. (Ed): *The Quinolones*. Academic Press, San Diego, California 1998, pp 81-116.
- 65.- KENNY G E, CARTWRIGHT F D. Susceptibilities of *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* to a new quinolone, trovafloxacin (CP-99,219). *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1048-9.
- 66.- TACK K J, Mc GUIRE N M, EISEMAN I A. Initial clinical experience with clinafloxacin in the treatment of serious infections. *Drugs* 1995; 49 (Suppl 2): 488-91.
- 67.- WOODCOCK J M, ANDREWS J M, BOSWELL F J et al. *In vitro* activity of BAY 12-8039, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 101-6.
- 68.- HOOPER D C. From fluoroquinolones to 2-pyridones. *Lancet* 1995; 345: 1192-3.
- 69.- FLAMM R K, VOJTKO C, CHU D T W et al. In vitro evaluation of ABT-719, a novel DNA gyrase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 964-70.
- 70.- MEULBROEK J A, OLEKSIJEV A, TANAKA S K et al. Efficacy of ABT-719, a 2-pyridone antimicrobial, against enterococci, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* in experimental murine pyelonephritis. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 641-53.
- 71.- VON ROSENSTIEL N, ADAM D. Quinolone antibacterials. An update of their pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1994; 47: 872-901.
- 72.- FINK M P, SNYDMAN D R, NIEDERMAN M S et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 547-57.
- 73.- SCHAEFLER S. Methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* resistant to quinolones. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 335-6.
- 74.- LOWY F D. *Staphylococcus aureus* infections. *NEJM* 1998; 339: 520-32.
- 75.- BURKE J P, PESTONIK S L. Antibiotic resistance-systems thinking, chaos and complexity theory. *Curr Op Infect Dis* 1999; 12: 317-9.
- 76.- VERHOEF J. Surveillance of antibiotic resistance. *Curr Op Infect Dis* 1999; 12: 321-6.
- 77.- CHEN D K, Mc GEER A, DE AZAVEDO J C et al. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *NEJM* 1999; 341: 233-9.
- 78.- MOMMJA-MARIN H, CARBON C. What is the place of fluoroquinolones in the treatment of community-acquired respiratory tract infections? *Drugs* 1999; 57: 851-3.

Correspondencia a:
Sergio Mella M.
Departamento de Microbiología
Facultad de Ciencias Biológicas
Universidad de Concepción
Casilla 152-C Concepción, Chile
E mail: pignatio@ctcinternet.cl