

REVISION HISTORICA

RODOLFO P. ROTHLIN

3° Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen En las últimas tres décadas, se produjo el desarrollo farmacoterapéutico de las quinolonas. El primer producto, que se incorporó al comercio en el año 1965, fue el ácido nalidíxico (quinolona de primera generación) y luego, los químicos sintetizaron varios miles de derivados modificando primariamente la posición N-1 y las posiciones C-6, C-7 y C-8 sobre el anillo quinolona-naftiridona. Los cambios estructurales incorporados en los nuevos compuestos aumentaron las propiedades farmacodinámicas y mejoraron los perfiles farmacocinéticos. Las quinolonas de tercera generación (levofloxacin, clinafloxacin, sparfloxacin, grepafloxacin, DU-6859a y trovafloxacin) presentan varias ventajas sobre las quinolonas de primera generación (ácido nalidíxico, cinoxacin y ácido oxolínico) y sobre las quinolonas de segunda generación (norfloxacin, enoxacin, ciprofloxacina, pefloxacin, ofloxacina, lomefloxacina y fleroxacin). Las nuevas fluoroquinolonas son bien absorbidas en el duodeno y el yeyuno, poseen grandes volúmenes de distribución y se ha demostrado en el hombre su penetración en diferentes tejidos y líquidos corporales, alcanzando concentraciones iguales o mayores que aquellas observadas en el plasma. Las quinolonas de tercera generación son antimicrobianos de amplio espectro, con elevada potencia *in vitro* en la actividad frente a las bacterias gram-positivas y gram-negativas, incluyendo anaerobios y patógenos intracelulares.

Summary *Quinolones: historic overview.* The pharmacotherapeutic development of quinolones was produced in the last three decades. In 1965, the first commercial product was nalidixic acid (first-generation quinolone) and then, chemists have been able to synthesize several thousands of quinolone molecules's derivatives modifying primarily at the N-1 position and at the C-6, C-7 and C-8 positions. The structural changes incorporated into these new compounds enhanced pharmacodynamic characteristics and pharmacokinetic profiles. Third-generation quinolones (levofloxacin, clinafloxacin, sparfloxacin, grepafloxacin, DU-6859a and trovafloxacin) have several advantages over first-generation quinolones (nalidixic acid, cinoxacin and oxolinic acid) and second-generation quinolones (norfloxacin, enoxacin, ciprofloxacin, pefloxacin, ofloxacin, lomefloxacin and fleroxacin). The new fluoroquinolones are well absorbed in the duodenum and jejunum. They have large volumes of distribution and their penetration into different tissues and body fluids in humans has been demonstrated, reaching concentrations equal to or greater than those observed in plasma. The third-generation quinolones are broad-spectrum antimicrobials with an improved *in vitro* potency against gram-positive and gram-negative bacteria, including anaerobes and intracellular pathogens.

Key words: first, second and third generation quinolones, trovafloxacin

A partir del año 1965 con la introducción en la medicina asistencial del ácido nalidíxico, patentado en 1962, se inicia la terapéutica con los agentes antibacterianos químicamente definidos como quinolonas¹. En el transcurso de las últimas tres décadas se han sintetizado y evaluado miles de moléculas con estructuras de quinolonas. El ácido nalidíxico con estructura química no halogenada (Fig.1) se caracterizaba por exhibir exclusivamente actividad antibacteriana frente a Gram negativos. Desde el punto de vista farmacocinético el ácido nalidíxico se distinguía por una baja distribución sistémica

y la obtención de elevadas concentraciones en orina, factores que determinaron su empleo primario sobre infecciones del tracto urinario.

El ácido nalidíxico, la cinoxacin y el ácido oxolínico se constituyeron en los agentes más representativos de las *quinolonas de primera generación* (Fig.1).

Con la síntesis de la molécula de norfloxacina (Fig.2) se incorporó al arsenal terapéutico la primera fluoroquinolona². Desde el punto de vista estructural, la norfloxacina tiene como predecesores a la flumequina (Fig. 2) en relación a la presencia del átomo de flúor en posición C-6, y al ácido pipemídico (Fig. 2) por la presencia en el C-7 del grupo piperazina.

Es interesante indicar que la molécula de cloroquina constituyó el origen de la síntesis química de las

Dirección postal: Dr. Rodolfo Rothlin, Paraguay 2155, 1121 Buenos Aires, Argentina.
Fax: 54-1962-0300; E-mail: farmaco3@fmed.uba.ar

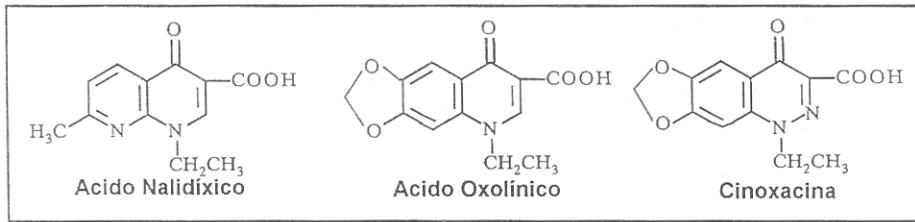


Fig. 1.- Estructura química de las *quinolonas de primera generación*.

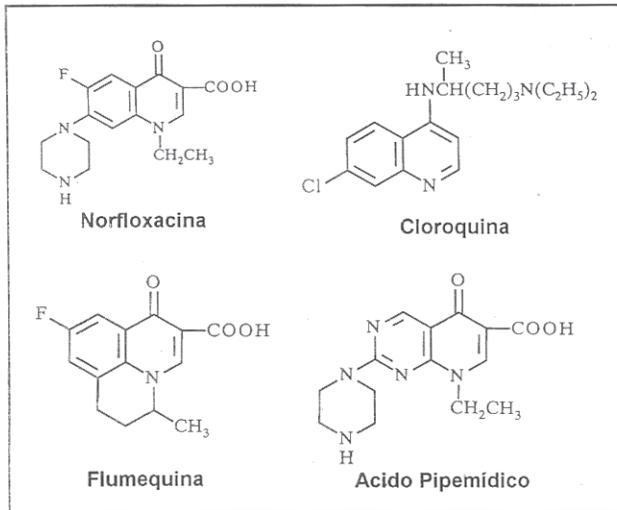


Fig. 2.- Estructura química de la norfloxacina y sus predecesores estructurales.

quinolonas (Fig. 2). En este sentido, se interpreta, con fundamentos relacionados a estructura-actividad, que la norfloxacina presente propiedades curativas frente a la malaria, similares a su predecesora estructural³.

La norfloxacina demostró actividad frente a las bacterias Gram-positivas, además de la actividad frente a las Gram-negativas que caracterizaba a las quinolonas descritas hasta ese momento. Por otro lado, la norfloxacina presentaba una baja absorción digestiva luego de su administración oral y un perfil de bajas concentraciones sanguíneas, por lo cual sus aplicaciones terapéuticas se circunscribieron a las enfermedades del tracto urinario y de transmisión sexual.

A partir de la molécula de norfloxacina, ciertas modificaciones estructurales dieron origen a dos derivados de relevancia terapéutica; la ofloxacina y la ciprofloxacina (Fig. 3). La ofloxacina aportaba mayor actividad antibacteriana en estudios *in vitro* así como una mayor disposición sistémica. En función de estas propiedades, la ofloxacina se aprobó como un agente terapéutico para infecciones del tracto respiratorio inferior y cutáneas, del tracto urinario, de enfermedades de transmisión sexual y prostatitis. La ciprofloxacina evidenciaba una actividad sustancialmente más elevada frente a ambos tipos de bacterias: Gram-positivas y Gram-negativas. Además, la

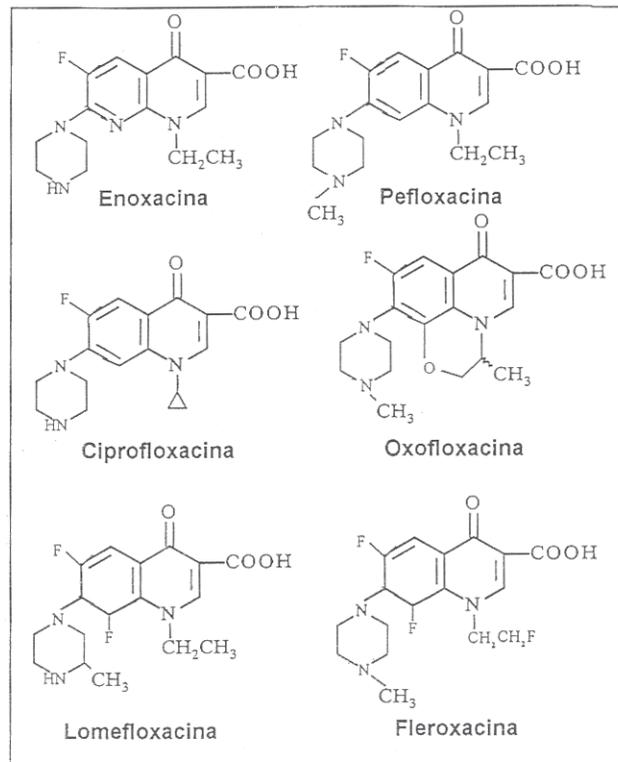


Fig. 3.- Estructura química de las principales *quinolonas de segunda generación*.

ciprofloxacina presentaba una mejor absorción por vía oral y mayor distribución sistémica. De esta manera, sus aplicaciones terapéuticas abarcaron infecciones de piel y tejidos blandos, articulaciones, hueso y tracto respiratorio inferior así como del tracto urinario. En ese momento (aproximadamente hace 15 años) las nuevas fluoroquinolonas fueron reconocidas como un grupo de agentes antimicrobianos de relevantes propiedades terapéuticas en función de:

- Poseer un amplio espectro de actividad antibacteriana.
- Inducir una baja frecuencia de mutaciones espontáneas.
- Presentar elevada biodisponibilidad oral.
- Exhibir una buena distribución tisular obteniendo niveles significativos en los fluidos intersticiales.

- Presentar una adecuada penetración intracelular en macrófagos y otras células fagocítica.

- Alcanzar excelentes concentraciones urinarias.

Este grupo de antimicrobianos dio origen a las *quinolonas de segunda generación*, entre las cuales la norfloxacin, enoxacin, pefloxacin, ciprofloxacina, ofloxacin, lomefloxacina y fleroxacin fueron las más relevantes (Fig. 3).

Sin duda, la ciprofloxacina demostraba poseer propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas significativamente superiores al ácido nalidíxico. No obstante, la ciprofloxacina presentaba una relativamente baja actividad frente a diversos gérmenes Gram-positivos entre los que se destacaba el *Streptococcus pneumoniae*. El *Streptococcus pneumoniae* es un agente etiológico relevante en infecciones del tracto respiratorio y en meningitis. Además, la ciprofloxacina poseía una baja actividad sobre los gérmenes anaerobios. Por lo tanto, continuó la búsqueda de nuevas quinolonas con un mayor espectro antibacteriano, así como con más adecuadas propiedades farmacocinéticas (entre ellas, mayor vida media plasmática y mayor penetración tisular).

Las fluoroquinolonas utilizadas actualmente en la práctica médica son todas estructuralmente similares y presentan un núcleo básico en sus moléculas (el anillo quinolona o naftiridona, Fig. 4). El nitrógeno de la posición N-1 y el ácido carboxílico en C-3 son prácticamente indispensables para evidenciar la actividad antibacteriana. El oxígeno cetona en posición C-4 es imprescindible.

El flúor en C-6, que le ha dado el nombre a este grupo de antimicrobianos, es muy importante en relación a la potencia de la actividad antibacteriana⁴.

A partir de esta estructura se han efectuado modificaciones primariamente en la posición N-1 y en las posiciones C-6, C-7 y C-8, dando origen a más de 10.000 derivados. A nivel de N-1 las nuevas quinolonas presentan un grupo ciclopropilo o arilo. La posición 8 puede ser ocupada por un átomo de nitrógeno dando origen a un grupo naftiridona (Fig. 4). La adición de un grupo piperazina en la posición C-7 incrementa la actividad frente a la *Pseudomonas*⁴. La adición de un átomo de flúor en la posición C-8 promueve actividad frente a los estafilococos⁵. La incorporación de un segundo átomo

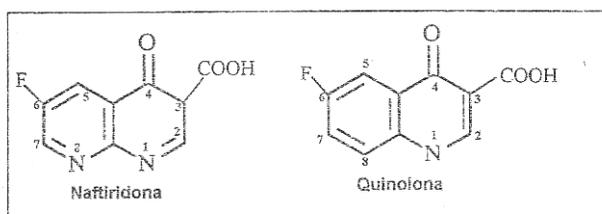


Fig. 4.- Sitios estructurales de los anillos naftiridona/quinolona.

de flúor en la posición C-8 provoca mejoras en el perfil farmacocinético. En el mismo sentido, la sustitución del grupo metilo (presente en el ácido nalidíxico) por un grupo piperazina incrementa la absorción oral y prolonga la vida media plasmática.

Desde el punto de vista de los efectos adversos y sus relaciones con la estructura química es importante indicar que la fototoxicidad observada con el empleo de las fluoroquinolonas es particularmente significativa en las que presentan un átomo de halógeno en la posición C-8, como ocurre en la lomefloxacina, fleroxacin y sparfloxacin⁴. Ha sido demostrado que las fluoroquinolonas en las cuales la posición C-8 es sustituida con flúor son muy inestables frente a la radiación UV-A y esto determina el desarrollo de productos de degradación tóxicos⁶. La introducción de un grupo metoxi en la posición 8 incrementa significativamente la estabilidad de las fluoroquinolonas frente a la radiación UV y, por lo tanto, disminuye la fototoxicidad⁷.

Los cambios estructurales más relevantes para obtener nuevos derivados se han efectuado sobre las aminas en posición 7 debido, en alguna medida, a la facilidad de incorporar diferentes cadenas laterales. En este sentido, se han introducido grupos piperazina, aminopirrolidina y derivados con distintas sustituciones que han dado origen a las quinolonas de última generación⁸, también denominadas *quinolonas de tercera generación*. Entre estas quinolonas se destacan en la actualidad: levofloxacin, clinafloxacina, sparfloxacin, grepafloxacin, DU-6859a y trovafloxacin (Fig. 5).

No obstante todos los intentos y avances para correlacionar la estructura química de las nuevas fluoroquinolonas tanto con la actividad antibacteriana como con los efectos adversos, se considera que probablemente el derivado óptimo de este grupo terapéutico no puede ser diseñado teóricamente sino tiene que ser identificado experimentalmente¹¹. En este sentido, la experiencia recogida con la temafloxacin es un ejemplo de lo excepcional con este grupo terapéutico pero de relevancia: debido a la aparición, en su etapa de comercialización, de un inesperado efecto colateral (hemólisis, insuficiencia renal, y trombocitopenia) fue retirada del mercado¹⁵.

Las *quinolonas de tercera generación* presentan una serie de propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas que, comparativamente a las quinolonas previas, constituyen ventajas significativas como agentes antimicrobianos. Entre las propiedades distintivas más relevantes se encuentran¹⁶:

- Presentan una disolución rápida en el medio gastrointestinal que se acompaña con una adecuada y rápida absorción en duodeno y yeyuno. La C_{max} se obtiene entre 1 y 2 horas. La sparfloxacin es una excepción, absorbiéndose lentamente del tubo digestivo, alcanzando la C_{max} en plasma a las 4 horas.

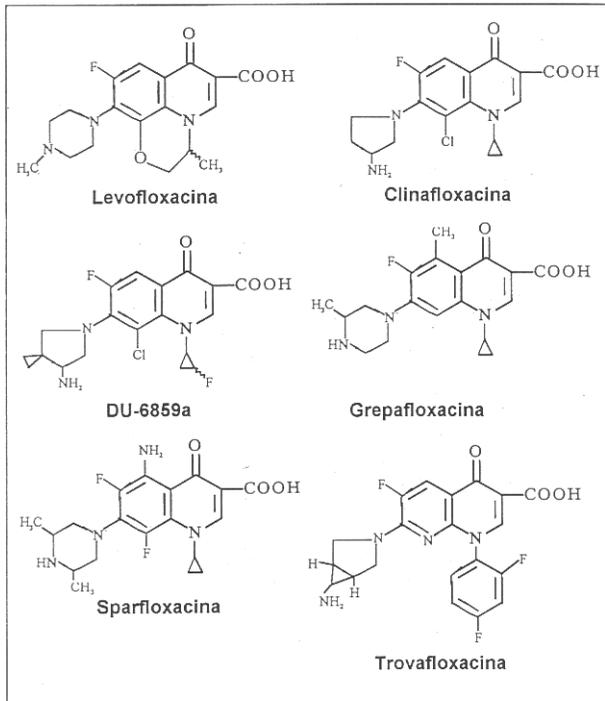


Fig. 5.— Estructuras químicas de las quinolonas más relevantes de tercera generación.

- Presentan grandes volúmenes de distribución, en general, superiores a los agentes de segunda generación.

- Alcanzan concentraciones elevadas a nivel tisular pulmonar, renal, endometrial, miometrial, de cuello uterino, de ovario, vesicular y en líquido biliar, significativamente superiores a las plasmáticas.

- Se detectan concentraciones intracelulares muy altas en macrófagos y otras células fagocíticas, varias veces superiores a los niveles plasmáticos.

- La mayoría presenta vidas medias plasmáticas relativamente elevadas, que permiten el empleo de estos agentes en una sola toma diaria.

- Presentan un amplio espectro antimicrobiano con marcada actividad frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, incluyendo anaerobios, y agentes patógenos intracelulares. El incremento de la actividad frente a las bacterias Gram-positivas constituye un significativo avance terapéutico de las quinolonas de tercera generación. Las modificaciones en las estructuras químicas a nivel C-7 y C-8 han determinado estos logros.

En síntesis, las quinolonas de primera generación (ácido nalidíxico y otras) representaban fármacos antibacterianos que demostraban una efectividad relativamente baja, ocupando un lugar de menor relevancia en la quimioterapia antibacteriana. Posteriormente, con la incorporación de los derivados fluorados, dando origen a las quinolonas de segunda generación, la

norfloxacina rápidamente fue considerada un quimioterápico importante en el tratamiento de las infecciones urinarias y, luego, la ciprofloxacina, con la ampliación del espectro antibacteriano y la obtención de concentraciones plasmáticas y tisulares bactericidas, proyectó a las fluoroquinolonas como quimioterápicos realmente revolucionarios, activos por vía oral, con una baja incidencia de efectos adversos así como de resistencia. Sin embargo, con la extensión de su empleo terapéutico, la resistencia se fue incrementando y se detectaron efectos adversos no descriptos previamente. Se llega así a las quinolonas de tercera generación, con mejores perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos. De esta manera, y de acuerdo a Segev S. y Rubinstein ⁽¹¹⁾, se puede pre-juzgar que el futuro de las fluoroquinolonas será determinado, tanto por su desarrollo en manos de los científicos básicos como por la prudencia de los médicos en el empleo de estos valiosos compuestos.

Bibliografía

1. Leshner GY, Froelich EJ, Gruett MD, Bailey JH, Brundage RP. 1,8-Naphthyridine derivatives: a new class of chemotherapeutic agents. *J Med Chem* 1962; 5: 1063-65.
2. Koga H, Stoh A, Muruyama S, Suzue S, Irikura T. Structure-activity relationships of antibacterial 6,7- and 7,8- disubstituted 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids. *J Med Chem* 1980; 23: 1358-63.
3. Sarma PS. Norfloxacin a new drug in the treatment of falciparum malaria. *Ann Intern Med* 1989; 3: 336-7.
4. Domagala JM. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J Antim Chem* 1994; 33: 685-706.
5. Bouzard D, Di Cesare P, Essiz M, et al. Fluronaphthyridines and quinolones as antibacterial agents. I. Synthesis and structure-activity relationships of new 1-substituted derivatives. *J Med Chem* 1989; 32: 537-42.
6. Matsumoto M, Kojima K, Nagano H, Matsubara S, Yokota. Photostability and biological activity of fluoroquinolones substituted at the 8 position after UV-irradiation. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1715-19.
7. Marutani K, Matsumoto M, Otabe Y, et al. Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a methoxy group at the 8 position in mice irradiated with long-wavelength UV light. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993; 37: 2217-23.
8. Asahina Y, Ishizaki T, Suzue S. Recent advances in structure-activity relationships in new quinolones. *Prog Drug Res* 1992; 38: 57-106.
9. Okada T, Tsuji T, Tsushima T, Ezumi K, Yoshida T, Matsuura S. Synthesis and antibacterial activities of novel oxazine and thiazine ring-fused tricyclic quinolonecarboxylic acids: 10-(alicyclic amino)-9-fluoro-7-oxo-7H-pyridol [1,2,3-de] [1,4] benzoxazine-6-carboxylic acids and the corresponding 1-Thia congeners. *J Heterocycl Chem* 1991; 28: 1067-73.
10. Petersen U, Schenke T. The chemistry of quinolones: Chemistry in the periphery of the quinolones. In: Kuhlmann J, and Dalhoff A, (eds): *Quinolone antibacterials. Handbook Exp. Pharmacol.* Berlin; Springer-Verlag; 1998; 127: 63-118.

11. Segev S, Rubinstein E. Future aspects. In: Kuhlmann J and Dalhoff A, (eds): Quinolone antibacterials. Handbook Exp. Pharmacol. Berlin; Springer-Verlag, 1998; 127: 455-75.
12. Hagen SE, Domagala JM, Heifetz CL, Johnson J. Synthesis and biological activity of 5-alkyl-1,7,8-trisubstituted-6-fluoroquinolone-3-carboxylic acids. *J Med Chem* 1991; 34: 1155.
13. 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: 1645-51.
14. Fromtling RA, Castañer J. Trovafloxacin-Mesylate. *Drugs Fut* 1996; 21: 496-505.
15. Blum MD, Graham DJ, Mc Closkey CA. Temafloxacin syndrome: review of 95 cases. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 946-50.
16. Stein GE. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Newer Fluoro quinolones *Clin Inf Dis* 1996; 23 (suppl 1): S 19-24.