

3. Ulusal Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi (7-9 Haziran 1988, Ankara)

"Quinolone grubu antibiyotikler" Simpozyumu sunularından:

Paper submitted to the Symposium "Quinolone group antibiotics" in the 3rd National Congress of Antibiotic and Chemotherapy (7-9 June 1988, Ankara):

QUINOLONE'LARIN KİMYASAL YAPISI, GELİŞTİRİLMELERİ VE YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ

Mevlüt ERTAN

Chemical structure, development and structure-effectiveness relationship of quinolones.

Gerek ikinci dünya harbi öncesi antibakteriyel sulfamidlerin geliştirilmeleri, gerekse ikinci dünya harp yılları sırasında tropikal hastalıkların tedavilerine yönelik etken madde araştırımları sırasında antimikrobiyal aktivite mekanizmalarının açıklanması yönünde önemli bilimsel aşamalar kaydedilmiştir. Nitekim 1942-1946 arasında *Plasmodium* infeksiyonlarının tedavisi için çeşitli sentez araştırmaları yapılan 4-aminokinolein türevlerinden chloroquine'in sentezi gerçekleştirılmıştır (10).

Bu bileşigin sentezi sırasında Sprice ve arkadaşlarının yan ürün olarak tanımladıkları 4-hidroksikinolin'lardan 7-klorokinolon-3-karboksilik asidin "N" alkilasyonu sonucu ulaşılan 7-kloro-1-etil-4-oksokinolin-3-karboksilik asit (Şekil 1) türevinin Gram negatif bakterilere karşı yüksek aktivitesinin tespiti ile kinolonlar (quinolone'lar) kimyasına önemli bir giriş sağlanmıştır.

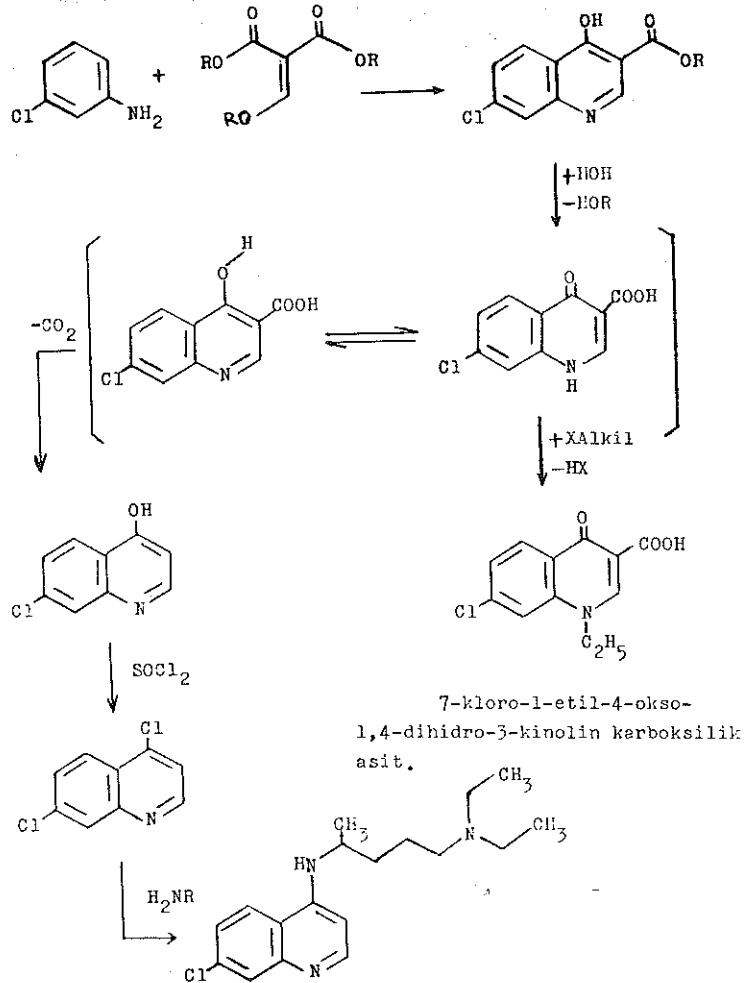
Bu bileşikler 1946 yılından itibaren antibakteriyel olarak, özellikle üriner sistem infeksiyonlarında, gelişigüzel bilinçsizce kullanılmaya başlanmıştır. Ancak 1962 yılında 1,8-naftiridin nalidiksik asit (nalidixic acid) (Negram^R)'in tedaviye sokulması ve 1968 yılında Kaminsky ve Meltzer (14)'in oksolinik asidi (oxolinic acid) kliniğe sokmaları ile kinolon kimyası önem kazanmıştır (7, 10).

Kinolonlar, antibakteriyel sulfamidlerde olduğu gibi sentez edildikleri tarih ve antibakteriyel spektrum genişliklerine göre sınıflandırılırlar (7).

1. Jenerasyon kinolonlar:

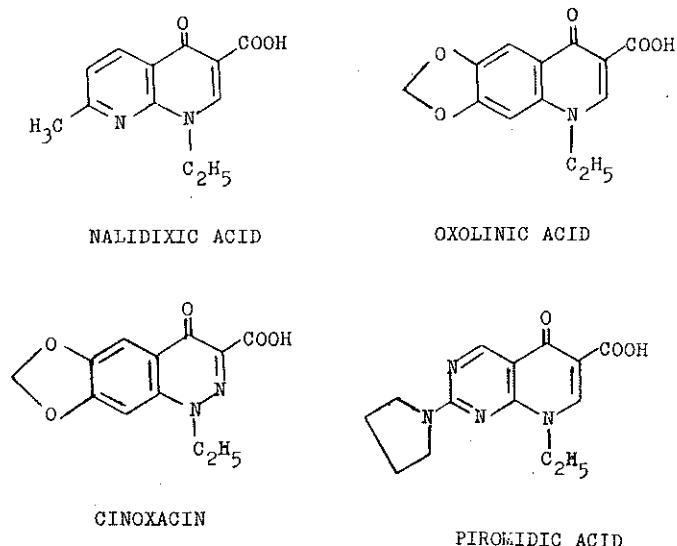
Bu grup içinde tedaviye giriş sırasıyla nalidiksik asit (2, 10), oksolinik asit (2, 10, 14), sinoksasin (cinoxacin) (2, 14) ve promidik asit (promidic acid) (2, 10) yer alır.

Nalidixic asit 1,8-naftiridin (pridopridon-4), oxolinic asit (benzopridon-4), cinoxacin (benzopyrazin-4-on) ve promidic asit ise (primido-pridon-4) yapısı taşımaktadırlar (Şekil 2). Bu türevler 1942-1968 yılları arasında ortaya konulmuş olup minimal inhibitör konsantrasyonları ile aktif serum konsantrasyonları karşılaştırıldığında, serum konsantrasyonları daha büyüktür. Çünkü plazma proteinlerine bağlanma oranları fazla olup idrarla vücuttan atılma hızları çok yüksektir. Bunun için sadece sınırlı olarak üriner infeksiyonların tedavisinde kullanılmışlardır.



Klorokin

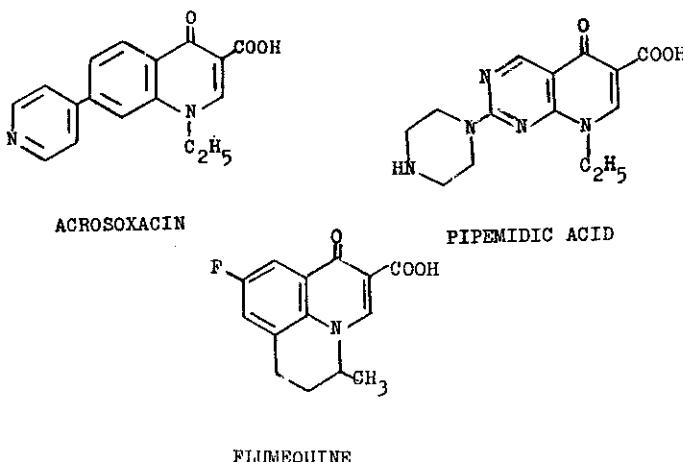
Şekil 1. Temel kinolon sentez şeması.



Şekil 2. Birinci jenerasyon kinolonlar.

2. Jenerasyon kinolonlar:

1970'li yıllarda ortaya konulan bu grup bileşikler içinde akrosoksasin (acrosoxacin=rosoxacin) (18), pipemidik asit (pipemidic acid) (2, 16) ve flumekin (flumequine) (2) yer alırlar (Şekil 3). Bu bileşikler daha geniş antibakteriyel spektruma



Şekil 3. İkinci jenerasyon kinolonlar.

sahip olup *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı da etkili bulunmuşlardır. Ayrıca birinci jenerasyona göre farmakokinetik özellikleri ve biyoyararlılıkları daha iyidir. Özellikle pipemidik asitteki piperazin ve flumekindeki flor sübstansiyonu antibakteriyel spektrumları ve plazma yarılanma ömrleri yönünden terapötik yararlılığı daha avantajlı duruma getirmiştir. Buna rağmen bu bileşiklerin klinik kullanılması da, sadece üriner sistem infeksiyonları olmak üzere, sınırlı kalmıştır (7, 13).

3. Jenerasyon kinolonlar:

1976'dan itibaren geliştirilen bu bileşiklerin antibakteriyel spektrumları geniş olduğu gibi daha iyi farmakokinetik özelliklere sahip olmaları ve üstün moleküler biyoyararlılıklar ile sistemik çok amaçlı tedavide kullanılabilmeleri sağlanmıştır (Şekil 4) (3, 4, 11, 12, 15, 17).

Bu grup maddelerde, önceki iki jenerasyon kinolonlardan farklı olarak, 6. konumda flor ve 7. konumda piperazin sübstansiyonunun maddelerdeki moleküler biyoyararlığı üst düzeye çıkardığı tespit edilmiştir (7).

Ayrıca birinci ve ikinci jenerasyon kinolonlarda mutasyonel direnç görülürken, üçüncü jenerasyon kinolonlarda mutasyonel dirence çok seyrek rastlanmaktadır ve aminoglikozid ve penisilin grubu antibiyotiklere karşı çapraz direnç hiç tespit edilmemiştir (8,13).

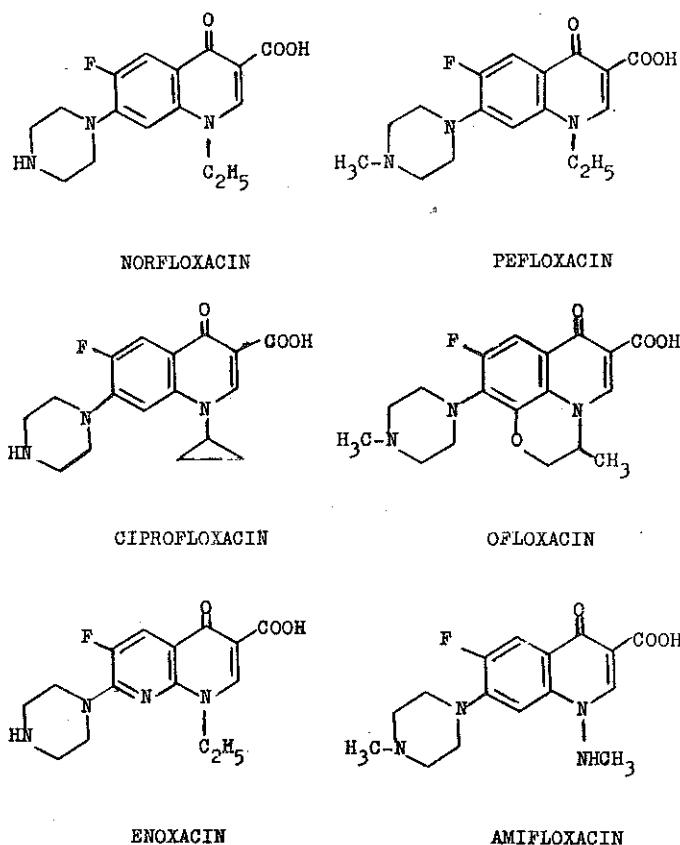
Kinolonların etki mekanizması ve yapı-aktivite ilişkileri:

Bilindiği gibi kinolonların DNA-giraz (DNA-topoizomeras-II) enzimini inhibe ederek bakterisit etki gösterdikleri tespit edilmiştir (7, 9, 19, 21).

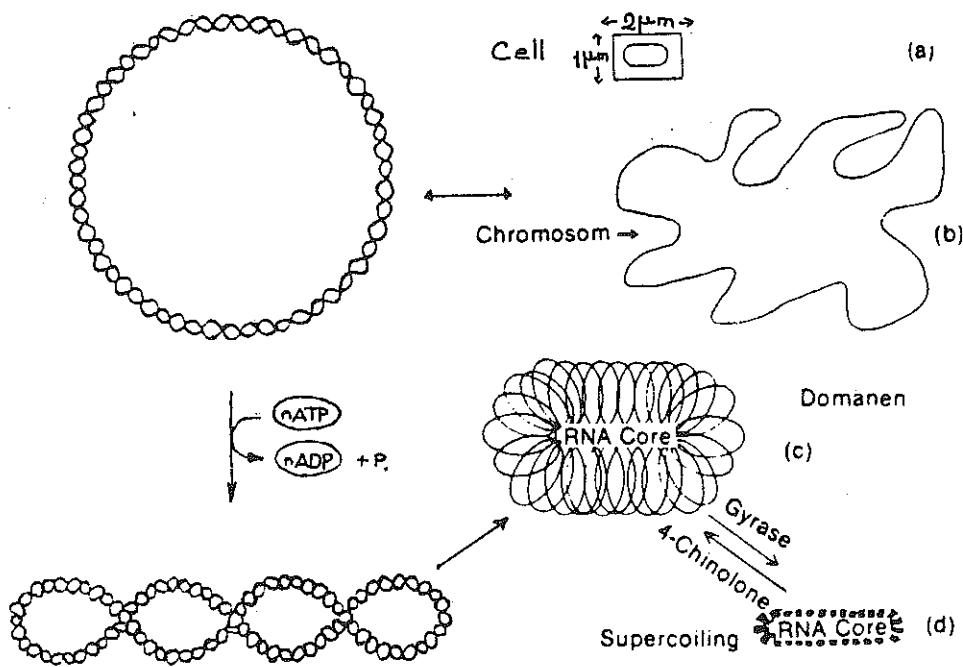
Bir bakteri kromozomu düz zincir halinde yaklaşık 1300 μm uzunluğundadır. Böyle bir polimerin $2 \times 1 \mu\text{m}$ boyutlarındaki bir bakteri hücresinde yer alması onun siklik ve çok kompleks uzaysal konformasyonda olmasını gerektirir. Çift-heliks DNA'nın süper-sarmal yapısı ancak replikasyon sırasında negatif süper-sarmala dönüşür. Bu konformasyon için DNA-giraz enzimine ihtiyaç vardır (Şekil 5).

Kinolonlar bu DNA-giraz enzimini inhibe ettiği için de bakteri ölmektedir. Kinolonlu bir besi ortamında bakteri hücresinin hacminin oldukça genişlemesi bu hususun doğrulamaktadır (13).

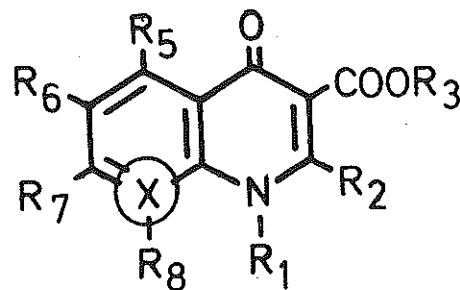
3. jenerasyon florokinolonlar, 2 alfa ve 2 beta olmak üzere dört topolojik alt üniteye sahip olan DNA-girazın alfa-alt ünitesini inhibe etmektedirler (13). Bilindiği gibi bir biyolojik etkili molekülün herhangibir enzime affinitesi için yapısal spesifik olması gereklidir. Onun için de kinolonların yapıları ile etkileri arasında önemli temel ilişkiler vardır ve moleküler konformasyonu şöylece optimize etmek mümkündür (Şekil 6).



Şekil 4. Üçüncü jenerasyon kinolonlar.

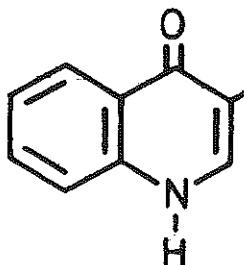


Şekil 5. Kinolonların etki mekanizması.

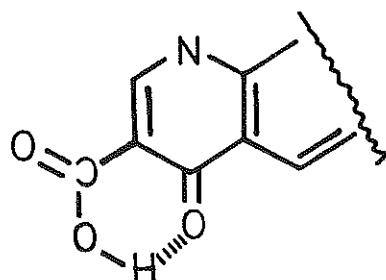


Şekil 6. Kinolonların genel yapısı.

a) Bisiklik aromatik özellik göstermelidir:



b) 4. konumda karbonil ile 3. konumda sübstiyent, molekül içi hidrojen bağı yapmaya ve şelatizasyona uygun olmalıdır:



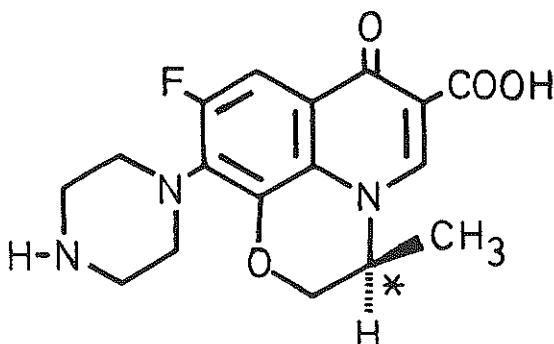
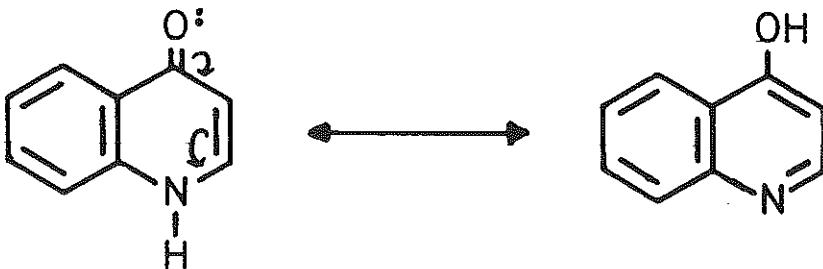
Onun için 3. konumda en uygun sübstiyent - COOH (karboksil) grubudur. Bu grubun serbest olması gereklidir. Bunun esterleşmesi halinde aktivite azalmaktadır.

Ancak $\text{-CH}_2\text{-O-OC-O-Et}$ veya $\text{-CH}_2\text{-O-OCO-Et}$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad \text{CH}_3$

gibi prodrug veren esterlerle molekülün biyoyararlığı artırılabilir. Çünkü bu esterler mide pH'sında stabil olup kanda ve sitoplazmada esterazlar ile parçalanıp aktif forma kolayca dönüştürülür.

c) 2. konumda sübstiyon olmamalıdır. Çünkü böyle bir sübstiyon DNA-giraz enzimine karşı molekülün affinitesini sterik yönden azaltmaktadır.

d) 1. konumda serbest proton mutlaka bir alkil ile sübstiyedilmelidir. Aksi takdirde enol-keto tautomericen neden olur ki, molekül devamlı keto tautomericen halinde tutulmalıdır. Ayrıca bu alkil en çok iki karbon zincirli olabilir. Yüksek alkillerle molekülün hacmi büyültülmemelidir. En uygunu siprofloksasin (ciprofloxacin)'de olduğu gibi siklopropan ya da 8. konum ile sterik konformasyona uygun ofloksasin (ofloxacin)'deki gibi bir siklik yapıdır. Nitekim bu moleküldeki S. ve R. enantiomerlerin S/R: 180/1 oranındaki aktivite farklılığı da bunu doğrulamaktadır (1, 5, 6, 7, 13, 17).



e) 5. konum non sübstütedir.

f) 6. konumdaki elektronegatif gruplarla sübstüsyonu antibakteriyel spektrumu genişletmekte ve flor atomu en optimal özelliği getirmektedir.

g) 7. konumdaki sübstüsyon moleküldde biyoyararlılık özelliğini düzeltmektedir ki, bu sübstüuentler içinde en iyi olarak piperazin optimize edilmişdir.

KAYNAKLAR

- Agui H, Mitani T, Izawa A, Komatsu T, Nakagome T: Studies on quinoline derivatives and related compounds. 5. Synthesis and antimicrobial activity of novel 1-alkoxy-1, 4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acids, *J Med Chem* 20: 791 (1977).
- Albrecht R: Development of antibacterial agents of the nalidixic acid type, *Prog Drug Res* 21: 11 (1977).
- Burnie J, Burnie R: Ciprofloxacin, *Drugs of The Future* 9: 179 (1984).
- Burnie J, Matthews R: Amifloxacin, *Drugs of The Future* 10: 183 (1985).
- Chu D T W, Fernandes P B, Maleczka R E, Nordeen C W, Pernet A G: Synthesis and structure-activity relationships of 1-aryl-6,8-difluoroquinolone antibacterial agents,

J Med Chem 30: 504 (1987).

6. Chu D T W, Fernandes P B, Maleczka R E, Nordeen C W, Pernet A G, Claiborne A K, Pihuleac A: Synthesis and structure-activity relationships of novel arylfluoroquinolone, *J Med Chem* 28: 1558 (1985).
7. Concurrence Actualité: *Quinolones*, ST/D. Strat/PSL. Rhone, Poulene Santé No: 11, October, Rhone (1984).
8. Desplaces N, Gutmann L, Carlet J, Guobert J, Acar J F: The new quinolones and their combinations with other agents for therapy of severe infections, *J Antimicrob Chemother* 17 (Suppl A): 25 (1986).
9. Domagala J M, Heifetz C L, Mirch T F, Sanchez J P, Solomon M, Hanna L D, Hutt M P: New structure-activity relationships of the quinolone antibacterials using the target enzyme. The development and application of a DNA-gyrase assay, *J Med Chem* 29:445 (1986).
10. Ehrart G, Rusching H: Arzneimittel, Verlag Chemia (Weinheim) 4.B-204 (1972), 5. B.- 232 (1972).
11. Gurney J D: Ofloxacin, *Drugs of Today* 22: 430 (1986).
12. Hayakawa I, Hiratmitu T, Tanaka H: Synthesis and antibacterial activities of substituted 7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido [1, 2, 3-de]-[1, 4] benzoxazine-6-carboxylic acids, *Chem Pharm Bull* 32: 4907 (1984).
13. Janknegt R: Fluorinated quinolones. A review of their mode of action, antimicrobial activity, pharmacokinetics and clinical efficacy, *Pharm Weekbl (Sci)* 8: 1 (1986).
14. Kaminsky D, Meltzer R I: Quinolone antibacterial agents. Oxolinic acid and related compounds, *J Med Chem* 11: 160 (1968).
15. Koga H, Itoh A, Nurayama 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* 23: 1358 (1980).
16. Matsumoto J, Minami S: Pyrido 2, 3-d pyrimidine antibacterial agents. 3,8-alkyl- and 8-vinyl-5,8-dihydro-5-oxo-2-(1-piperazinyl) pyrido 2,3-d pyrimidine-6-carboxylic acids and their derivatives, *J Med Chem* 18: 74 (1975).
17. Matsumoto J, Miyamoto T, Minamida A, Nishimura Y, Egawa H: Pyridonecarboxylic acids as antibacterial agents. 2-Synthesis and structure-activity relationships of 1,6,7-trisubstituted 1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acids, including enoxacin, a new antibacterial agent, *J Med Chem* 27: 292 (1984).
18. Nishimura Y, Matsumoto J: Pyridonecarboxylic acids as antibacterial agents. 9. Synthesis and antibacterial activity of 1-substituted 6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-pyridyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acids, *J Med Chem* 30: 1622 (1987).
19. Orlando P L, Barriere S L: New classes of antimicrobials-Carbapenems, monobactams and fluroquinolones, *Amer J Pharm* 158: 35 (1986).
20. Roth H J: Gyrasehemmerstoryfakten, *Dtsch Apothek Zeitung* 126: 75 (1986).
21. Weisser J, Widemann B: Hemmung der Gyrase durch 4-Chinolone:Wirkung auf die Struktur der DNA, *Infection* 14 (Suppl 3): 183 (1986).