

Ciprofloxacina, uma importante fluorquinolona no combate ao antraz

Ciprofloxacin, an important fluoroquinolone against anthrax

Marcus V.N. de Souza¹, Mauro V. de Almeida², Adilson D. da Silva² & Mara R.C. Couri²

RESUMO – A ciprofloxacina é um potente antibiótico da classe fluorquinolonas que possui um amplo espectro de atividade contra vários microorganismos patogênicos que podem incapacitar ou matar seres humanos e animais. A ciprofloxacina é um antibiótico de primeira escolha na terapia de infecções urinárias complicadas e de diarreias bacterianas. É também um agente alternativo para o tratamento de várias doenças sexualmente transmissíveis, bem como de osteomielite e alguns casos de feridas. O cloridrato de ciprofloxacina é uma importante arma contra o bioterrorismo para o tratamento do trato respiratório, sendo a única droga aprovada pelo FDA para o tratamento após exposição ao antraz inalado. A atividade biológica e as metodologias sintéticas utilizadas para preparação da ciprofloxacina, e de análogos, são discutidas neste artigo.

PALAVRAS-CHAVE – Antibiótico, fluorquinolona, ciprofloxacina, antraz, bioterrorismo.

SUMMARY – The fluoroquinolone ciprofloxacin is a powerful antibiotic that have a broad spectrum of activity against several pathogenic microorganisms that can incapacitate or kill humans and animals. The antibiotic ciprofloxacin is the first-line therapy for complicated urinary tract infections and bacterial diarrhea. It is also alternative agent for the treatment of many sexually transmitted diseases, as well as osteomyelitis and some cases of wound. Ciprofloxacin hydrochloride is an important bioterrorist weapon for the treatment of hard-to-treat respiratory tract and the only drug approved by the U.S. Food and Drug Administration to treat inhaled anthrax after exposure. Synthetic methods used for the preparation of ciprofloxacin and analogs and their biological activities are described in this article.

KEYWORDS – Antibiotic, fluoroquinolone, ciprofloxacin, anthrax, bioterrorism.

INTRODUÇÃO

A descoberta dos antibióticos representou o maior avanço na farmacoterapia nos últimos 50 anos, já que possibilitou o controle efetivo de muitos micróbios patogênicos que causam incapacitação prolongada ou a morte de seres humanos. A era da quimioterapia antimicrobiana inicia-se em 1936 com a introdução, na clínica, das sulfonamidas. Em 1941, a introdução da penicilina tornou-se um marco histórico na medicina por revolucionar os princípios terapêuticos até então usados nas doenças infecciosas. São conhecidos, atualmente, centenas de antibióticos e todos os anos esta lista aumenta. Atualmente, uma importante classe de antibióticos sintéticos, conhecidos como fluorquinolonas,¹ tem sido objeto de intensos estudos. Esta classe de compostos, pouco importante nas últimas duas décadas, tem atualmente destacada importância no combate a diferentes tipos de bactéria sendo os únicos agentes antimicrobianos sintéticos a competirem com as lactamas em uso clínico.¹

Ciprofloxacina

Ciprofloxacina, ácido 3-quinolino-1-ciclopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil) carboxílico, desenvolvida pela Bayer (Cipro[®])² (Fig. 1) foi aprovada em 1987, pela “Food and Drug Administration” (FDA-EUA), como um antibiótico oral, sendo a formulação intravenosa aprovada em 1991. Esta potente droga, com amplo espectro de atividade antimicrobiana, tem sido extensivamente estudada e documentada em mais de 34.000 publicações científicas e, mesmo após cerca de quatorze anos

de uso nos Estados Unidos, este fármaco tem se mantido eficaz contra um amplo número de infecções bacterianas. Dada a sua importância, a ciprofloxacina tem sido produzida e comercializada por diferentes laboratórios com diferentes nomes: Ciflox (Aché), Ciprofloxacina (Biosintética), Procin (Schering-Plough), Proflox (Sigma Pharma), Bactoflox (Biochimico), Cinoflax (Ativus Farmacêutica), Ciprodine (Sanval), Ciprofloxacina (Neovita), Ciprofloxacina (Davidson), Ciproxan (Royton), Quinoflox (Biolab/Sanus), Cifloxina 500mg e 250mg (Bergamo), Cloridrato de Ciprofloxacina 100mg/250mg/500mg (Itafarma), Ciproxil (Haller), Cloridrato de Ciprofloxacina (Biochimico), Ciprofloxacina (Neo-Químico), Biamotil (Allergan), Biamotil Otológico (Allergan), Cioxan (Alcon).

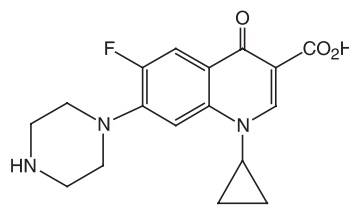


FIG. 1 - Estrutura da Ciprofloxacina.

Histórico das fluorquinolonas

A origem das fluorquinolonas está intrinsecamente relacionada com a das quinolonas. O ácido nalidíxico (Fig. 2) foi a primeira quinolona a apresentar atividade antibacteriana tendo sido sintetizada e

Recebido em 10/9/2002

¹Bolsista Recém-Doutor-UFJF-FAPEMIG; ²Professores Doutores do Departamento de Química-UFJF; ³Mestranda em Química-UFJF

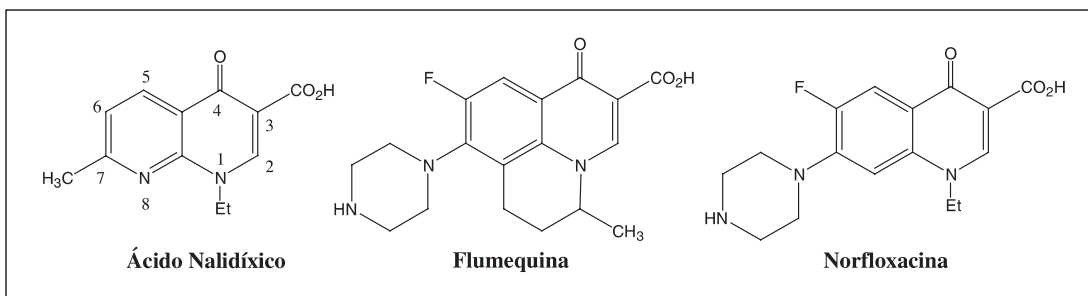


FIG. 2 - Estruturas dos primeiros compostos da classe das quinolonas e fluorquinolonas com atividade antibacteriana.

patenteada por Lescher e colaboradores em 1962.³ O primeiro composto com um átomo de flúor em posição C-6 foi a flumequina,¹ (Fig. 2) patenteada em 1973, a qual apresentou importantes indicações de que esta classe poderia ser utilizada no combate a infecções bacterianas. No entanto, o grande avanço da quimioterapia antibacteriana das fluorquinolonas ocorreu no final da década de 1970, quando a introdução de um átomo de flúor em posição C-6 e um grupo piperazila em posição C-7, conferiu um amplo e potente espectro de atividade antimicrobiana, obtendo-se, assim, a norfloxacina (Fig. 2), patenteada em 1978, sendo a primeira fluorquinolona a apresentar potente atividade bacteriana.^{3,4}

Relação estrutura atividade (Rea) entre as quinolonas

Após a descoberta da atividade antibacteriana da norfloxacina, inúmeros análogos foram sintetizados nos últimos 35 anos, identificando-se assim, posições e grupos farmacofóricos e toxicofóricos⁵ (Fig. 3). Várias substituições têm sido realizadas em diferentes posições do anel quinolônico (Fig. 3), no entanto, as posições críticas para a atividade biológica são a C-6 (contendo um átomo de flúor), C-7 (contendo grupos piperazila e pirrolidina)⁵ e N-1 (contendo grupos etila⁶, ciclopropila⁷, ter-butila⁸ e arilas fluorados (Fig. 4).⁹⁻¹¹ Existem também algumas fluorquinolonas que possuem modificações em posições C-5 e/ou C-8 com potente atividade antibactericida como, por exemplo, BMY-40062,⁸ perfloxacin, feroxacin⁶ e sparfloxacin (Fig. 4).¹²

Inibição da replicação bacteriana pelas fluorquinolonas

As fluorquinolonas podem combater as infecções bacterianas, já que são capazes de inibir a DNA girase, uma enzima essencial envolvida na replicação, transcrição e reparação do DNA bacteriano. A DNA girase bacteriana é um tetrâmero, composto de duas subunidades A e duas subunidades B.¹³ Os antibióticos fluorquinolônicos ligam-se especificamente com as subunidades A. A habilidade de penetração em diferentes espécies de bactérias, bem como de se ligar à DNA girase, são processos determinantes no espectro de atividade de um agente antimicrobiano. A resistência bacteriana associada às fluorquinolonas está relacionada com mutações na subunidade A da DNA girase bacteriana. Os fatores principais que predispõem o desenvolvimento de resistência incluem concentrações subinibitórias da droga e terapia prolongada.¹⁴

Ciprofloxacina no combate ao antraz

O antraz (antrax, anthrax ou carbúnculo) é uma doença que já havia sido descrita por romanos, gregos, hindus. Devido a suas lesões semelhantes ao carvão (do grego anthrakis) recebeu o nome de antraz. Em meados do século XIX, durante uma epidemia no gado em Wollstein, o cientista alemão Robert Koch provou ser o *Bacillus anthracis* o responsável pelo antraz após injetar a bactéria em ratos, que então desenvolveram a doença semelhante à do gado. Cultivando as bactérias e observando a transformação delas em esporos, Robert Koch descobriu

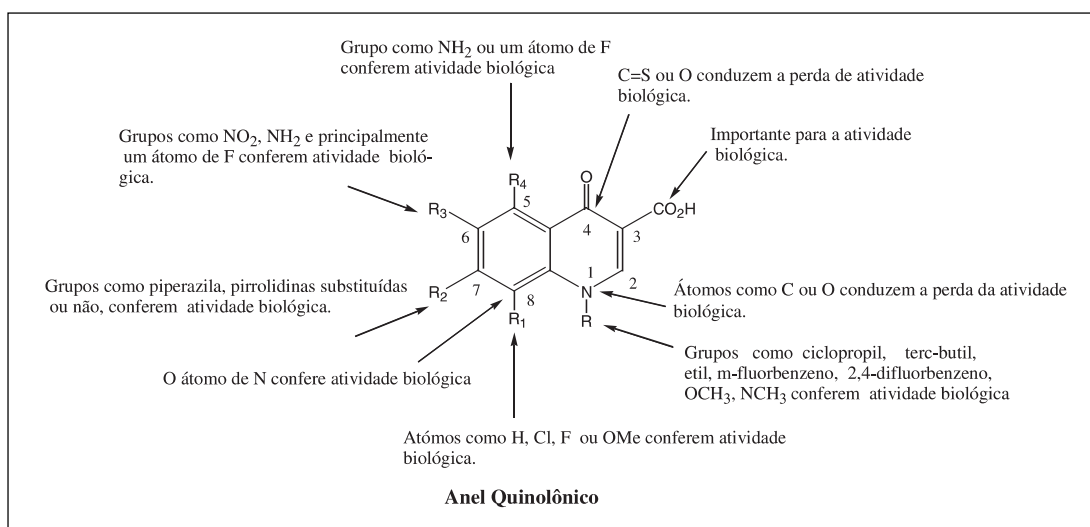


FIG. 3 - Relação Estrutura Atividade (REA) entre as quinolonas.

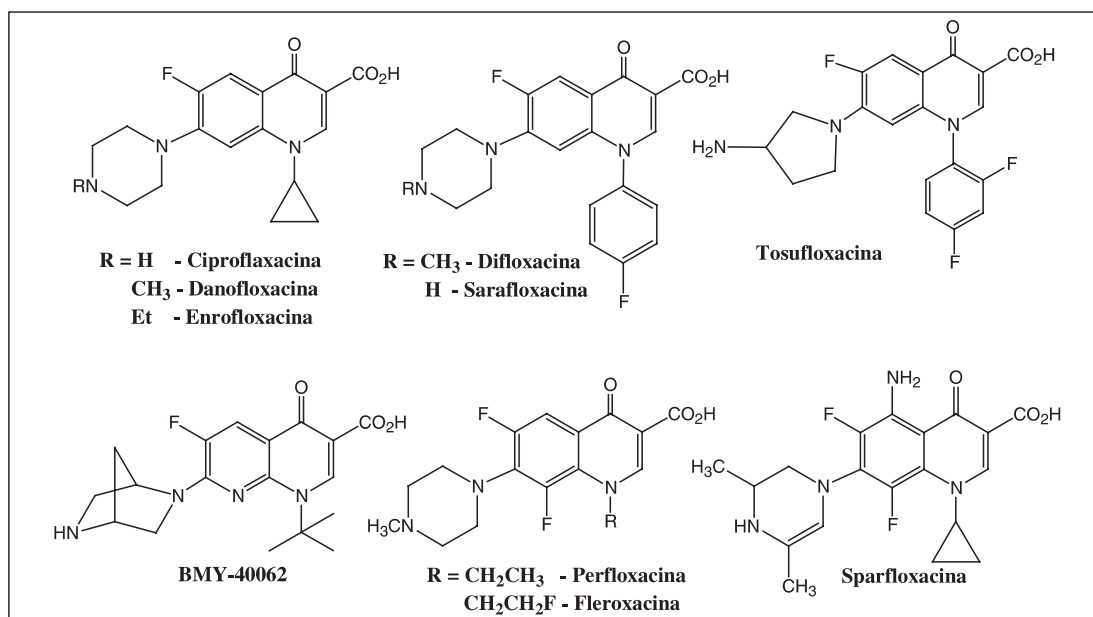


FIG. 4 - Exemplos de fluorquinolonas com atividade antibacteriana.

que o *B. anthracis* era capaz de resistir ao calor e à falta de alimento.¹⁵

O *Bacillus anthracis* é um bacilo grande, formador de esporos (germes resistentes), Gram-positivo e que pode ser encontrado em todo o mundo. Os esporos são muito resistentes ao calor e à dessecação e podem sobreviver durante décadas dependendo das condições do solo. Os animais domésticos e selvagens são infectados através da ingestão de esporos por pastarem em terra contaminada ou comerem alimentos com o bacilo. A infecção em seres humanos pode ocorrer de três formas: por uma lesão na pele (cutânea), pelo consumo de carne contaminada com a bactéria (gastrointestinal) ou pela inalação de esporos (pulmonar).¹⁶

Os sintomas aparecem de um a sete dias a partir da contaminação. Frequentemente há uma melhora temporária seguida de uma piora dos sintomas. Os sintomas variam com o tipo de infecção: cutânea, gastrointestinal ou respiratória. No caso das infecções cutâneas, cerca de 95% das infecções ocorre quando a bactéria entra em contato com a pele. No início parece uma irritação causada por picada de inseto, mas logo se torna uma úlcera dolorosa escura no centro. Essa é a forma mais facilmente tratável com antibióticos. Casos não tratados tem uma mortalidade em torno de 20%, mas isso, só em pessoas que não tem acesso à medicação ou com completo desleixo em relação à notável ferida cutânea. Em se tratando de infecções intestinais, deve-se ao consumo de carne contaminada, e é caracterizada por uma inflamação intestinal aguda. Após aparecerem náuseas e perda de apetite o doente vomita sangue, seguido de febre, dores abdominais e forte diarreia. É fatal em 50% destes casos. No caso de infecções por inalação é a forma mais perigosa de contaminação, os sintomas inicialmente parecem com os de um resfriado, mas logo se tornam problemas graves de respiração. Segue-se uma rápida deterioração, falência respiratória intratável e morte em mais de 95% dos casos, mesmo os tratados.¹⁶ O antraz é diagnosticado por testes bacteriológicos, sorológicos ou imunológicos,

isolando-se o *B. anthracis* do sangue, lesões de pele, fezes ou de secreções respiratórias; ou encontrando-se anticorpos específicos no sangue de pessoas sob suspeita da infecção. Por ser de fácil contaminação e alta letalidade, a forma inalante do antraz é uma potente arma biológica empregada em bioterrorismo.

Bioterrorismo é a disseminação de microorganismos causadores de doenças por indivíduos, grupos ou governos com o propósito de causar danos para ganhos ideológicos, políticos ou mesmo financeiros. No início da década de 1940, a Grã-Bretanha detonou bombas experimentais de antraz em uma ilha remota da costa nordeste da Escócia, chamada Gruinard. Ela ficou interdita até 1990, quando autoridades britânicas a descontaminaram utilizando-se de centenas de toneladas de formaldeído.¹⁷ Um outro importante fato da utilização do antraz como arma biológica foi uma liberação acidental de esporos do antraz no instituto biológico de Sverdlovsk, na Rússia, em 1979. Setenta e nove casos de antraz inalado foram registrados e sessenta e oito dos quais foram fatais.¹⁸ No entanto, o antraz como arma biológica causou um grande impacto a partir de outubro de 2001, quando no estado da Flórida (EUA) um jornalista recebeu esporos do *B. anthracis* por meio de uma carta, vindo a falecer. De quatro de outubro a dois de novembro de 2001 o Centro de Prevenção e Controle de Doenças e autoridades de saúde pública norte-americana identificaram 10 casos de antraz por inalação, causados por bioterroristas nos estados de Colúmbia, Flórida, Nova Jersey e Nova York. Sete destes casos ocorreram em funcionários de agências de correio dos estados de Nova Jersey e Nova York, dois deles foram contaminados no estado da Flórida por cartas recebidas contendo o *B. anthracis*.^{15,19}

Atualmente, a ciprofloxacina tem sido utilizada como droga de escolha no tratamento e profilaxia das vítimas de bioterrorismo, sendo o único medicamento aprovado pelo FDA, nos Estados Unidos, capaz de combater a infecção por antraz na forma pulmonar. O uso do antibiótico deve ser iniciado o

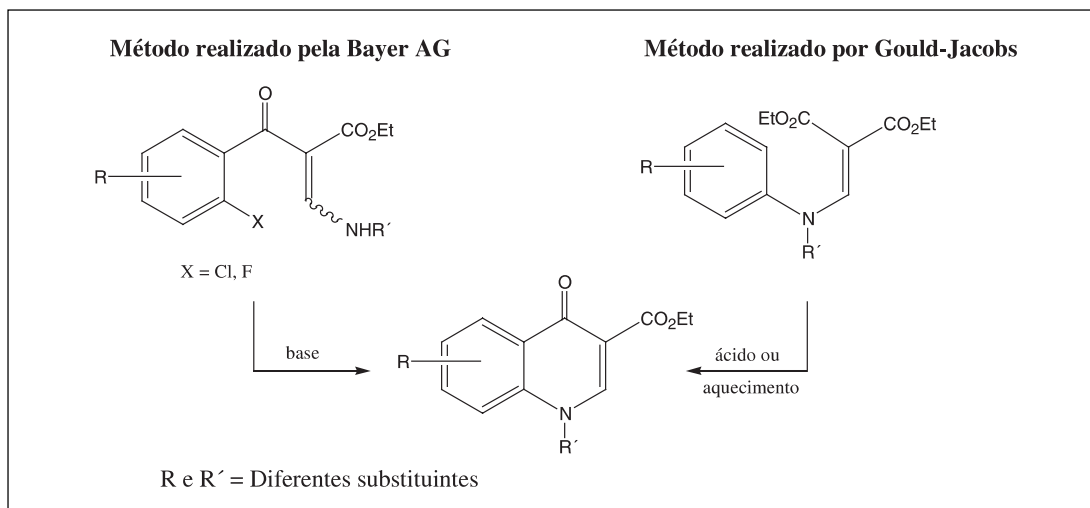


FIG. 5 - Diferentes estratégias de síntese para a preparação de fluorquinolonas.

mais rápido possível, pois o tratamento após desenvolvimento dos sintomas graves pode não ser mais efetivo.

No que concerne a vacinas contra o antraz, a existente não é recomendada para uso geral, por necessitar de uma longa série de aplicações, reforço anual e apresentar efeitos colaterais locais e sistêmicos.⁴ Embora utilizada em animais, em humanos é indicada somente em situações especiais.

Assim, o tratamento precoce com a ciprofloxacina vem sendo utilizado para evitar que as pessoas expostas desenvolvam os sintomas da doença.⁴

Ciprofloxacina no combate a diferentes infecções bacterianas

Além do combate ao *B. anthracis*, a ciprofloxacina também pode ser utilizada com eficácia em diferentes tipos de infecções bacterianas. A ciprofloxacina é eficaz contra bactérias resistentes aos aminoglicosídeos, penicilinas, cefalosporinas, tetraciclina e outros antibióticos, sendo esta eficácia diretamente ligada ao seu mecanismo de ação. A ciprofloxacina é eficaz contra as seguintes bactérias Gram-positivas e Gram negativas: *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*, *Edwardsiella*, *Proteus* (indol-positivo e indol-negativo), *Providencia*, *Morganella*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Campylobacter*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Neisseria*, *Moraxella*, *Branhamella*, *Acinetobacter*, *Brucella*, *Staphylococcus*. São moderadamente sensíveis a: *Listeria*, *Corynebacterium*, *Chlamydia*, *Gardnerella*, *Flavobacterium*, *Alcaligenes*, *Streptococcus* (*faecalis*, *pyogenes*, *pneumoniae*, *viridians* e *agalactiae*), *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium fortuitum*.¹⁵ São geralmente resistentes as seguintes bactérias: *Ureaplasma urealyticum* e *Nocardia asteroides*. Com algumas exceções, os microorganismos anaeróbicos variam entre moderadamente sensíveis (por ex. *Peptococcus* e *Peptostreptococcus*) e resistentes (por ex. *Bacteroides*). A ciprofloxacina não é eficaz contra o *Treponema pallidum*.¹⁵ A biodisponibilidade das formas orais da ciprofloxacina é

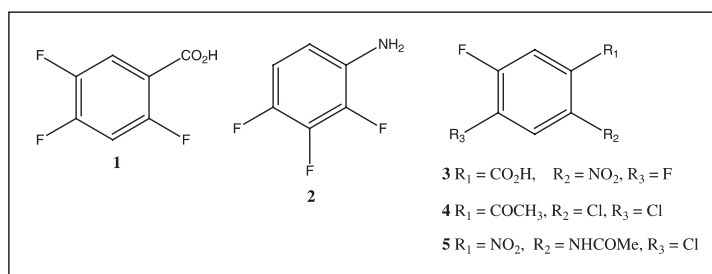
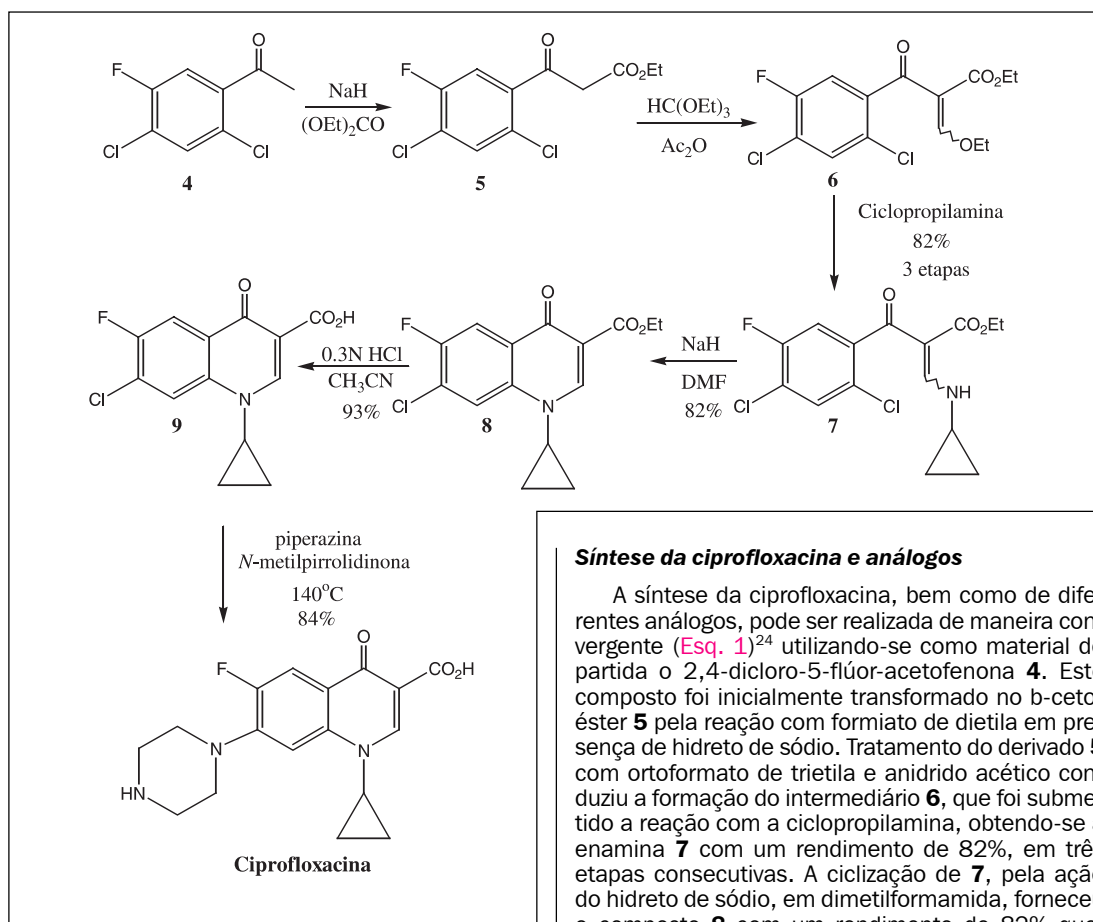


FIG. 6 - Principais compostos utilizados como material de partida na síntese de fluorquinolonas.

de 70 a 85%. Concentrações séricas máximas são alcançadas 30 a 90 minutos após administração oral. Este medicamento deve ser administrado somente duas vezes ao dia; pela manhã e à noite, exceto em casos especiais, quando, a critério médico, poderá ser administrado de 8 em 8 horas. Após administração oral desta droga, marcada com carbono 14, 94% da dose foi recuperada em 5 dias, 55% na urina e 39% nas fezes.¹⁵

Métodos sintéticos para preparação de fluorquinolonas

Duas principais estratégias, ambas procedentes de intermediários do tipo enaminonas, têm sido descritas na literatura para a construção do anel quinolônico.²⁰ A primeira delas foi desenvolvida por químicos da Bayer AG, sendo o anel quinolônico formado pela ciclização de intermediários 3-aminoacrilatos-2-(2-halobenzoil)²¹ (Fig. 5). Uma outra rota alternativa é conhecida como ciclização de Gould-Jacob.²² Esta estratégia é baseada na ciclização térmica ou catalisada, em meio ácido, de malonatos anilínometilênicos (Fig. 5). Esta ciclização é, essencialmente, uma modificação do clássico método de preparação de 4-quinolonas, realizado por Conrad-Limpach a partir de anilinas e ésteres acetoacéticos.²³ Estas metodologias, anteriormente mencionadas, permitem a introdução de diferentes substituintes nas posições C-2, C-5, C-6, C-7, C-8 e N-1 do anel quinolônico, com o objetivo de se obter fármacos mais eficazes. Graças a estas metodologias, novos compostos desta classe foram sintetizados, sendo alguns deles usados no tratamento de humanos e animais como agentes antimicrobianos,



ESQUEMA 1 - Síntese da Ciprofloxacina.

bem como outros que se encontram sob investigação ou em fase de testes clínicos.

Principais materiais de partida na síntese de fluorquinolonas

De um modo geral, utiliza-se os seguintes compostos como material de partida na síntese de fluorquinolonas: ácido 2,4,5-trifluor-benzóico **1**, 2,3,4-trifluor-anilina **2**, ácido 2-nitro-4,5-difluor-benzóico **3**, 2,4-dicloro-5-fluor-acetofenona **4** e 3-cloro-4-fluor-6-nitro-acetanilida **5** (Fig. 6).^{24,25}

Síntese da ciprofloxacina e análogos

A síntese da ciprofloxacina, bem como de diferentes análogos, pode ser realizada de maneira convergente (Esq. 1)²⁴ utilizando-se como material de partida o 2,4-dicloro-5-fluor-acetofenona **4**. Este composto foi inicialmente transformado no b-ceto-éster **5** pela reação com formiato de dietila em presença de hidreto de sódio. Tratamento do derivado **5** com ortoformato de trietila e anidrido acético conduziu a formação do intermediário **6**, que foi submetido a reação com a ciclopropilamina, obtendo-se a enamina **7** com um rendimento de 82%, em três etapas consecutivas. A ciclização de **7**, pela ação do hidreto de sódio, em dimetilformamida, forneceu o composto **8** com um rendimento de 82% que, após hidrólise com ácido clorídrico 3N, permitiu a obtenção do ácido carboxílico **9** com um rendimento de 93%. A substituição nucleofílica aromática em posição C-7 do intermediário **9** ocorreu em presença de piperazina e *N*-metilpirrolidiona, sob aquecimento, fornecendo a ciprofloxacina com um rendimento de 84%.

Novos análogos da ciprofloxacina

Apesar das fluorquinolonas possuírem uma ampla atividade antimicrobiana para bactérias Gram-negativas e anaeróbicas, esta classe de compostos é relativamente menos ativa em bactérias Gram-positivas. Entretanto, esforços têm sido direciona-

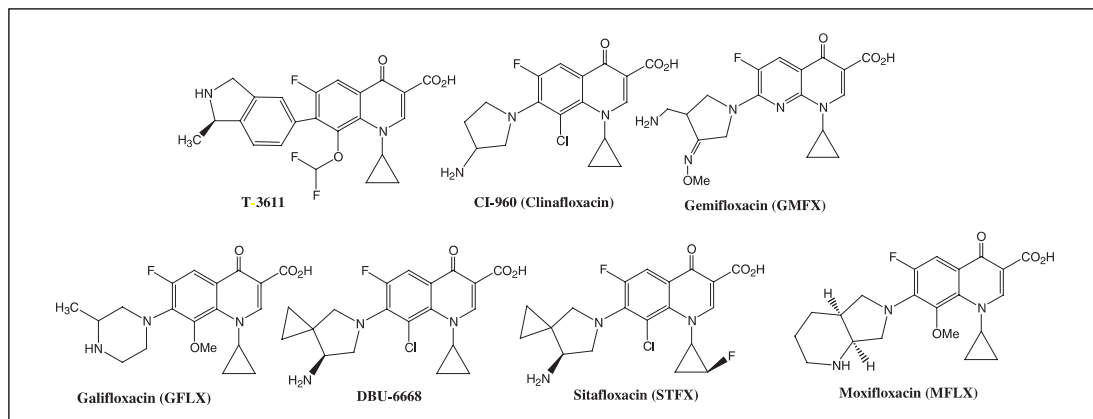


FIG. 7 - Novos análogos da ciprofloxacina, conhecidos como fluorquinolonas de quarta-geração.

dos para síntese de novas fluorquinolonas visando o aumento da atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas, menores efeitos colaterais, melhores perfis farmacocinéticos e menores custos. Graças a estes esforços, novos análogos da ciprofloxacina têm sido sintetizados, podendo-se destacar os análogos conhecidos comumente como fluorquinolonas de quarta geração, exemplificados na Fig. 7.²⁶⁻²⁸

CONCLUSÃO

Ciprofloxacina, um composto da classe das fluorquinolonas, é um importante e versátil antibiótico, capaz de combater diferentes tipos de infecções bacterianas, sendo também uma importante arma no combate ao bioterrorismo. A ciprofloxacina é o único fármaco disponível no mercado capaz de combater com eficácia a forma inalatória do *B. anthracis*. Entretanto, as fluorquinolonas continuam sendo alvo de intensos estudos na busca de drogas mais eficazes. A descoberta de novos compostos fluorquinolônicos com potentes e amplas atividades antimicrobianas, melhores perfis farmacocinéticos e menores efeitos colaterais fazem, desta classe de compostos, objeto de grande interesse e importância.

AGRADECIMENTOS

Às agências financiadoras CAPES, FAPEMIG e CNPq pelas bolsas concedidas.

REFERÊNCIAS

- Appelbaum, P.C.; Hunter, P.A. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. *Int. J. Antimicrob. Ag.*, 16, 5-15, 2000.
- Wentland, M.P.; Bailey, D.M.; Eur. Pat. 90424, 1983; Isidro, L.; Monica, O.M.; ES patent 543,209, 1986.
- Lescher, G.Y.; Froelich, E.D.; Gruet, M.D.; Bailey, J.H.; Brundage, R.P. 1,8-naphthyridine derivatives—a new class of chemotherapeutic agents. *J. Med. Pharmaceut. Chem.*, 5, 1063-1066, 1962.
- Stratton, C. Fluoroquinolone antibiotics: properties of the class and individual agents. *Clin. Ther.*, 14, 348-375, 1992.
- Remuzon, P.; Bouzard, D.; Cesare, P.D.; Essiz, M.; Jacquet, J.P.; Kiechel, J.R.; Ledoussal, B.; Kessler, R.E.; Fung-Tonc, J. Fluoronaphthyridines and fluoroquinolones as antibacterial agents: Synthesis and structure-activity-relationships of new 1-(1,1-dimethyl-2-fluoroethyl), 1-[1-methyl-1-(fluoromethyl)-2-fluoroethyl], and 1-[1,1-(difluoromethyl)-2-fluoroethyl] substituted derivatives. *J. Med. Chem.*, 34, 29-37, 1991; Ohta, M.; Koga, H. 3-dimensional structure-activity-relationships and receptor mapping of N1-substituted quinolone antibacterials. *J. Med. Chem.*, 34, 131-139, 1991; Ma, Z.; Chu, D.T.W.; Cooper, C.S.; Li, Q.; Fung, A.K.L.; Wang, S.; Shen, L.L.; Flamm, R.K.; Nillus, A.M.; Alder, J.D.; Meulbroek, J.A.; Or, Y.S. Synthesis and antimicrobial activity of 4H-4-oxoquinolizine derivatives: Consequences of structural modifications at the C-8 position. *J. Med. Chem.*, 42, 4202-4213, 1999; Jung, J.C.; Baek, S.; Park, O.S. Synthesis and antibacterial activity of 2-substituted 6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acids. *Il Farmaco*, 56, 665-675, 2001.
- Chin, N.X.; Britain, D.C.; Neu, H.C. *In vitro* activity of RO-23-6240, a new fluorinated 4-quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 29, 675-680, 1986.
- Kalkote, U.R.; Sathe, V.T.; Khararul, R.K.; Chavan, S.P.; Ravindranathan, T. Quinolone antibiotics: study of reactivity and impurity profile of piperazine with chloro-fluoro-quinolone carboxylic acid in aqueous medium. *Tetrahedron Lett.*, 37, 6785-6786, 1996; Hay, A.M.; Hobbs-Dewit, S.; MacDonald, A.A.; Ramage, R. Use of tetrabenzo[a,c,g,i]fluorene as an anchor group for the solid/solution phase synthesis of ciprofloxacin. *Tetrahedron Lett.*, 39, 8721-8724, 1998; Domagala, J.M.; Heifets, C.L.; Hutt, M.P.; Mich, T.F.; Nichols, J.B.; Solomons, M.; Worth, D.F. 1-substituted 7-[3-[(ethylamino methyl)-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline carboxylic acids—new quantitative structure activity relationships at n1 for the quinolone antibacterials. *J. Med. Chem.*, 31, 991-1001, 1988.
- Bouzard, D.; Cesare, P.D.; Essiz, M.; Paquet, J.P.; Remuzon, P.; Weber, A.; Oki, T.; Masuyoshi, J. Fluoronaphthyridines and quinolones as antibacterial agents. 1. synthesis and structure activity relationships of new 1-substituted derivatives. *J. Med. Chem.*, 32, 537-542, 1989.
- Fernandes, P.B.; Shipkowitz, N.; Bower, R.R.; Jarvis, K.P.; Weisz, J.; Chu, D.T.W. *In vitro* and *in vivo* potency of 5 new fluoroquinolones against anaerobic-bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.*, 18, 693-701, 1986.
- Hardy, D.J.; Swanson, R.N.; Hensey, D.N.; Ramer, N.R.; Bower, R.R.; Hanson, C.W.; Chu, D.T.W.; Fernandes, P.B. Comparative antibacterial activities of temafloxacin hydrochloride (A-62254) and 2 reference fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 31, 1768-1774, 1987.
- Fernandes, P.B.; Chu, D.T.W.; Swanson, R.N.; Ramer, C.W.; Bower, R.R.; Stamm, J.M.; Hardy, D.J. A-61827 (A-60969), a new fluoronaphthyridine with activity against both aerobic and anaerobic-bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 32, 27-32, 1988.
- Miyamoto, T.; Matsumoto, J.; Chiba, K.; Egawa, H.; Shibamori, K.; Minamida, A.; Nishimura, Y.; Okada, H.; Kataoka, M.; Fujita, M.; Irose, T.; Nakano, M. Pyridonecarboxylic acids as antibacterial agents: Synthesis and structure-activity-relationships of 5-substituted 6,8-difluoroquinolones, including sparfloxacin, a new quinolone antibacterial agent with improved potency. *J. Med. Chem.*, 33, 1645-1656, 1990.
- Barrett, J.F.; Sutcliffe, J.A.; Gootz, T.D. *In vitro* assays used to measure the activity of topoisomerases. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34, 1-7, 1990; Christian, J.S. The quinolone antibiotics. *Infect. Dis. Update*, 3, 87-92, 1996.
- Hooper, D.C. Mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Drug Resist. Update*, 2, 38-55, 1999.
- Trabulsi, L.; Alterthum, F.; Gompertz, O.; Candeia, J.A.; Microbiologia; 3ª edição; editora Atheneu; 1999; Jawetz, E.; Brooks, G.; Melnick, J.; Butel, J.; Adelberg, E.; Orniston, N.; Microbiologia Médica; 10ª edição; editora Guanabara Koogan.
- Hanna, P. Anthrax pathogenesis and host response. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 225, 13-25, 1998.
- Kohout-Dutz, E. Anthrax. *Int. J. Dermatol.*, 20, 203-206, 1981.
- Meselson, M.; Guillemain, J.; Hugh-Jones, M.; Langmuir, A.; Popova, I.; Shelokov, A. The sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. *Science*, 266, 1202-1208, 1994.
- Centers for Disease Control and Prevention MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep., 50, 877 e 941, 2001.
- Radl, S.; Bouzard, D. Recent advances in the synthesis of antibacterial quinolones. *Heterocycles*, 34, 2143-2177, 1992.
- Grohe, K.J.; Heitzer, H. Cycloaracylation of enamines: Synthesis of 4-quinolone-3-carboxylic acids. *Liebigs Ann. Chem.*, 29-37, 1987.
- Leyva, E.; Monreal, E.; Hernandez, A. Synthesis of fluoro-4-hydroxyquinoline-3-carboxylic acids by the Gould-Jacobs reaction. *J. Fluor. Chem.*, 94, 7-10, 1999.
- Michael, J.P.; Koning, C. B.; Hosken, G. D.; Stanbury, T. V. Reformatsky reaction with N-arylpiperidine-2-thiones: Synthesis of tricyclic analogues of quinolone antibacterial agents. *Tetrahedron*, 57, 9635-9648, 2001.
- Chu, D.T.W. A regioselective synthesis of 1-methylamino-6-fluoro-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid. *J. Heterocyclic Chem.*, 22, 1033-1034, 1985.
- Hong, C.Y.; Kim, S.H.; Kim, Y.K. Novel 5-amino-6-methylquinolone antibacterials: A new class of non-6-fluoroquinolones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7, 1875-1878, 1997.
- Blondeau, J.M. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: A review. *Clin. Ther.*, 21, 3-40, 1999.
- Kimura, Y.; Atarashi, S.; Kawakami, K.; Sato, K.; Hayakawa, I. (fluorocyclopropyl)quinolones: Synthesis and stereochemical structure-activity-relationships of chiral 7-(7-amino-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl)-1-(2-fluorocyclopropyl)-quinolone antibacterial agents. *J. Med. Chem.*, 37, 3344-3352, 1994.
- Hong, C.Y. Discovery of gemifloxacin (Factive, LB20304a): a quinolone of a new generation. *Il Farmaco*, 56, 41-44, 2001.

Endereço para correspondência

Mauro Vieira de Almeida
Departamento de Química, UFJF.
36036-330, Juiz de Fora, MG, Brasil.
E-mail: mvieira@quimica.ufjf.br