

Socorro Leyva-Ramos¹
Hiram Hernández-López²

Fluoroquinolonas: perspectivas no antibacterianas

¹Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México.

²Unidad Académica de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Zacatecas. Zacatecas, México.

RESUMEN

Las fluoroquinolonas son agentes quimioterapéuticos con potente actividad biológica siendo la estructura de los ácidos 4-quinolona-3-carboxílicos privilegiada ya que contiene diferentes sitios para la funcionalización, permitiendo ampliar su uso en la práctica clínica por sus actividades antifúngicas, antivirales y anticancerosas. Las variaciones estructurales en quinolonas ha resultado en una primera, segunda, tercera y cuarta generación de fármacos por lo que es recomendable continuar modificando estructuras existentes en formas novedosas para generar compuestos con propiedades biológicas y farmacológicas deseables.

Palabras clave: fluoroquinolonas, quimioterapéutico, anticáncer, antifúngico, antiviral

Fluoroquinolones: Non-antibacterial properties

ABSTRACT

Fluoroquinolones are a class of well-established chemotherapeutic agents with a potent biological activity being the structure of 4-quinolone-3-carboxylic acids privileged because it contains different sites for functionalization allowing expand its use in clinical practice for their antifungal, antiviral and anticancer activities. Quinolones structural changes have resulted in a first, second, third and fourth generation of drugs so it is advisable to continue modifying existing structures in new ways to generate compounds with desirable biological and pharmacological properties.

Key Words: fluoroquinolones, chemotherapeutic, anticancer, antifungal, antiviral

Correspondencia:
Hiram Hernández López.
Unidad Académica de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Zacatecas. Carretera Zacatecas-Guadalajara km 6, Ejido la Escondida s/n, Edificio 6. Zacatecas, Zac., 98160, México
Tel. +52 492 925 6690 Ext. 4650.
E-mail: hiram.hernandez.lopez@uaz.edu.mx

INTRODUCCIÓN

Los quinolonas son un grupo quimioterapéutico sintético, numeroso y químicamente muy heterogéneo. Estructuralmente consisten de una parte A constituida por un ácido 1-sustituido-1,4-dihidro-4-oxopiridin-3-carboxílico combinado con un anillo aromático o heteroaromático B (figura 1). En el caso de quinolonas policíclicas, existen posiciones puente en N-1, C-8; N-1, C-2; C-5, C-6; C-6, C-7; N-1, C-2, C-8. Estudios de relación estructura-actividad en quinolonas han establecido que el ácido carboxílico en C-3, cetona en C-4 y un flúor en C-6 son esenciales para presentar actividad biológica y lograr una mejor penetración celular¹.

De la misma manera, se ha descrito que las sustituciones en el C-7 como una pieza clave en la actividad inhibitoria de las quinolonas, teniendo gran impacto en potencia, solubilidad y espectro antibacteriano^{2,3}. Mientras que los sustituyentes en: N-1 amplían espectro frente a gramnegativos, C-2 no se han llevado modificaciones de gran importancia, C-5 influye en potencia y mejora actividad frente a grampositivos y C-8

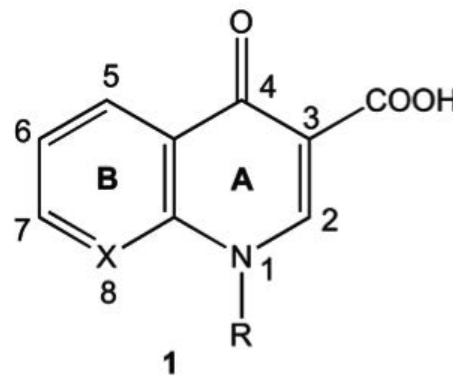


Figura 1 | Estructura general de las quinolonas.

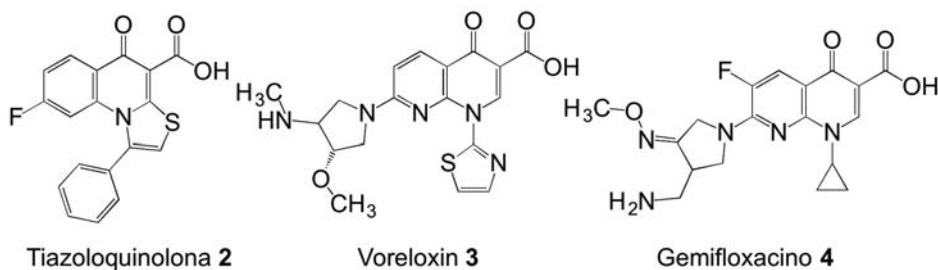


Figura 2 Quinolonas utilizadas como agentes anticancerígenos.

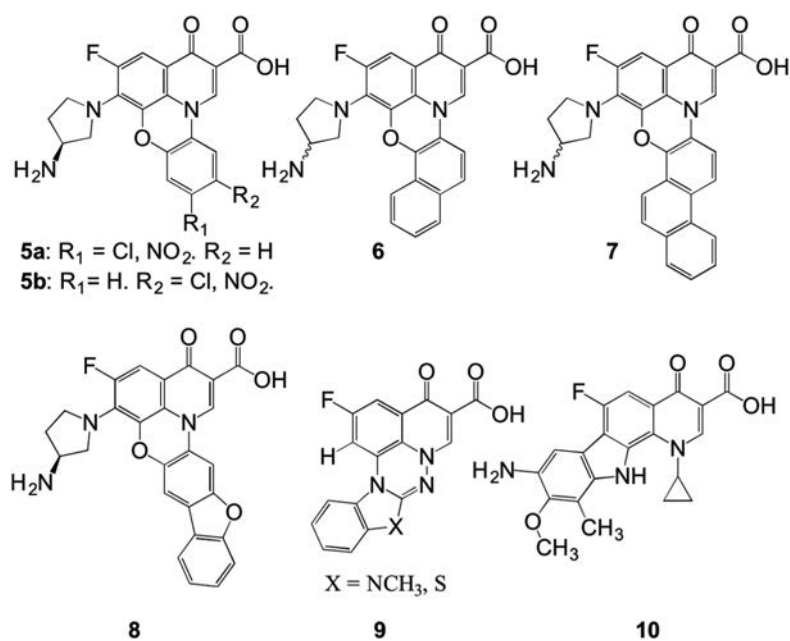


Figura 3 Fluoroquinolonas policíclicas.

cambios específicos en esta posición alteran dramáticamente el objetivo inicial de fluoroquinolonas. Recientemente, se ha reportado en la literatura, que modificaciones estructurales en fluoroquinolonas son responsables de la transformación de un antibacteriano en un agente anticáncer y/o antiviral.

Desde el ácido nalidíxico descubierto en 1960 utilizado contra bacterias gramnegativas^{4,5}, el espectro de la actividad *in vitro* de las quinolonas ha evolucionado considerablemente siendo capaces de eliminar bacterias gramnegativas y grampositivas. La cobertura frente a gramnegativas incluye especies de la familia Enterobacteriaceae, *Neisseria meningitidis* y *N. gonorrhoeae*, *Haemophilus* spp. y *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies del género *Vibrio*. Dentro de los grampositivos se encuentran *Staphylococcus aureus* y otras especies de *Staphylococcus*, presentando actividad frente a algunas especies de los géneros *Streptococcus* y *Enterococcus*, frente a *Listeria monocytogenes*, y especies del género *Nocardia*.

También, las fluoroquinolonas son activas *in vitro* frente distintos tipos de micobacterias (*M. fortuitum*, *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. tuberculosis*, *M. avium* complex, *M. leprae*); así como frente a patógenos del tracto gastrointestinal, incluyendo *Escherichia coli*, algunas especies de *Salmonella* y *Shigella*, *Yersinia enterocolitica* y *Campylobacter jejuni*. Siendo también eficaces frente a agentes

causantes de neumonías atípicas como *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y contra patógenos genitales tales como: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis*.

Desde el punto de vista clínico, se reconoce el gran valor que encierran estos quimioterapéuticos: "las fluoroquinolonas" por su amplio espectro bactericida, una buena absorción en el tracto gastrointestinal, una distribución en tejidos excelente y una baja incidencia en reacciones adversas, su uso se recomienda en infecciones: urinarias, respiratorias, gastrointestinales, abdominales, prostáticas, de piel, partes blandas y en enfermedades de transmisión sexual, así como en neumonías nosocomiales.

Los mecanismos mediante los cuales las fluoroquinolonas ejercen su acción, son aún motivo de discusión. De modo general se acepta que la acción de las quinolonas puede lograrse por interacción quinolona-ADN topoisomerasa⁶, inserción de la fluoroquinolona entre las hebras del ADN⁷ y/o la formación del complejo ternario enzima-fluoroquinolona-ADN⁸.

Debido a que las quinolonas inhiben el crecimiento celular, es posible considerar a la familia de las quinolonas, no sólo como un agente antibiótico, sino como un fármaco capaz de actuar y ser dirigido hacia otros ámbitos terapéuticos. Es por ello, que ésta revisión bibliográfica está enfocada a la utilidad de las quinolonas como agentes auxiliares en el tratamiento del VIH, cáncer y enfermedades micóticas, sin entrar a profundidad en los probables mecanismos de acción terapéutica.

APLICACIÓN DE FLUOROQUINOLONAS PARA EL TRATAMIENTO CONTRA EL CÁNCER

Debido al mecanismo de acción, las quinolonas representan una clase importante de agentes quimioterapéuticos de relevan-

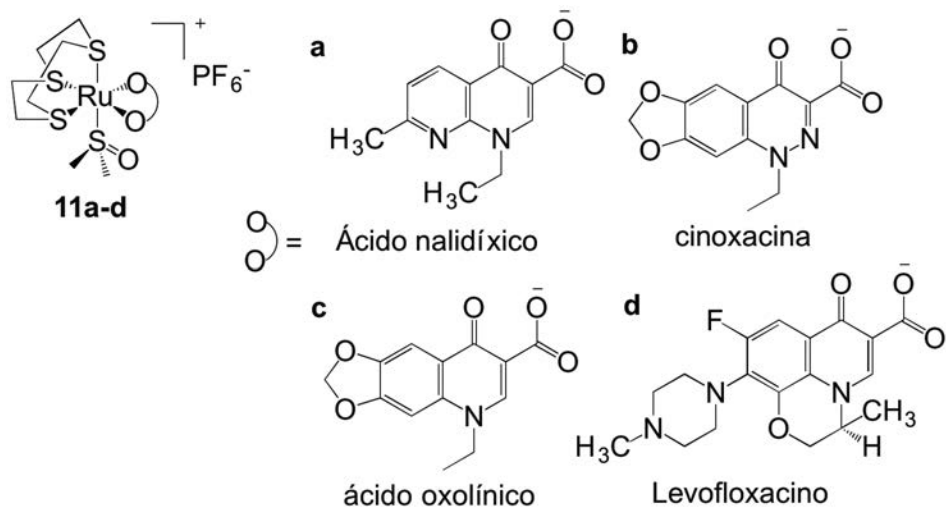


Figura 4 Esquema general del complejo quinolona-rutenio.

Tabla 1 Concentraciones empleadas para la combinación de medicamentos antifúngicos y fluoroquinolonas frente a dos tipos de hongos

Combinación	<i>C. albicans</i>		<i>A. fumigatus</i>	
	Antifúngico (mg/L)	Fluoroquinolona (mg/L)	Antifúngico (mg/L)	Fluoroquinolona (mg/L)
CIP + AMB	0,12 (0,11-0,16)	1,12 (0,19-7,65)	0,28 (0,23-0,31)	2,69 (0,81-7,78)
CIP + FLC	ND	ND	0,14 (0,09-0,14) ^b	11,41 (0,31-11,41) ^b
CIP + CAS	ND	ND	17,92(16,53-22,07)	0,97 (0,22-3,95)
LVX + AMB	0,26 (0,26-0,29)	1,62 (0,19-7,65)	0,14 (0,07-0,21)	1,36 (0,41-5,17)
LVX + FLC	0,27 (0,26-0,35) ^a	2,58 (0,41-16,6) ^a	ND ^b	ND ^b
LVX + CAS	0,64 (0,58-0,7)	7,58 (1,81-32,88)	10,35 (8,94-15,85)	0,51 (0,14-3,1)
MXF + AMB	ND	ND	ND	ND
MXF + FLC	0,11 (0,09-0,12) ^a	1,08 (0,16-5,3)	ND ^b	ND ^b
MXF + CAS	0,75 (0,67-0,94)	6,9 (2,93-16,69)	ND	ND

CIP: ciprofloxacino, LVX: levofloxacino, MXF: moxifloxacino, AMB: anfotericina B, FLC: fluconazol, CAS: caspofungina.

El valor fuera del paréntesis se refiere a la concentración promedio.

El valor dentro del paréntesis se refiere al rango de concentraciones utilizadas en las diferentes pruebas realizadas.

ND: valor no determinado debido a que los resultados no fueron estadísticamente significativos.

^aResultados donde se observaron interacciones antagonistas estadísticamente significativas.

^bSe efectuó un intercambio del antifúngico: fluconazol por voriconazol.

cia médica^{9,10}. Los recientes descubrimientos de nuevas quinolonas con potente actividad contra eucariotas¹¹⁻¹⁴, sugiere que algunos miembros de esta clase pueden ser utilizados para el tratamiento del cáncer en humanos⁸. Los científicos de Pfizer¹¹, fueron los primeros en reconocer a las quinolonas como agentes anticancerígenos que presentan actividad contra las enzimas topoisomerasas de procarionota y eucariota, generando nuevas

moléculas para el tratamiento del cáncer (figura 2), como la tiazoloquinolona 2^{15,16}

Voreloxin **3**, fue la primera molécula derivada de las quinolonas formalmente aceptada como agente anticancerígeno¹⁷, la cual actúa intercalándose entre las hebras del ADN e inhibiendo la topoisomerasa II, provocando la rotura selectiva de las cadenas e interrupción de la replicación celular en fase G2, desencadenando los procesos de apoptosis. Mientras que, en células SW620 y LoVo derivadas de cáncer de colon, el uso de gemifloxacino **4** demostró inhibición en la migración e invasión, conduciendo a la transición del mesénquima al epitelio¹⁸, así como inhibición del crecimiento celular en MDA-MB-231 y MDA-MB-453 de cáncer de mama¹⁹.

Por otro lado, la posición C-8 del anillo ha permitido la formación de quinolonas policíclicas capaces de inhibir a la topoisomerasa II (figura 3)²⁰, teniendo actividad anti-neoplásica con quinobensoxazina **5a,b**^{21,22}; intercalación en las hebras del ADN mediante el empleo de benzo- **6** y di-benzoderivados **7** y **8**²³⁻²⁷; y las benzazotriazino[*i,j*]anulenos **9** o el 6-fluoro-4-oxopiridino[2,3-*a*]carbazol **10**, las cuales son más efectivas para suprimir el crecimiento celular que aquellas que presentan el anillo del benzotiazol²⁸.

Nuevas estrategias en el diseño de complejos metálicos de las quinolonas han dado lugar a compuestos con actividad contra el cáncer donde la presencia de iones metálicos

juega un papel importante en la formación del complejo ternario ADN-quinolona-topoisomerasa²⁹⁻³². La interacción con iones metálicos no solo impacta en el mecanismo de acción sino que también en la solubilidad, la farmacocinética y la biodisponibilidad de las quinolonas. Complejos de rutenio **11a-d** (figura 4) han demostrado una fuerte unión con el ADN, así como citotoxicidad en líneas celulares cancerígenas HeLa³³⁻³⁶.

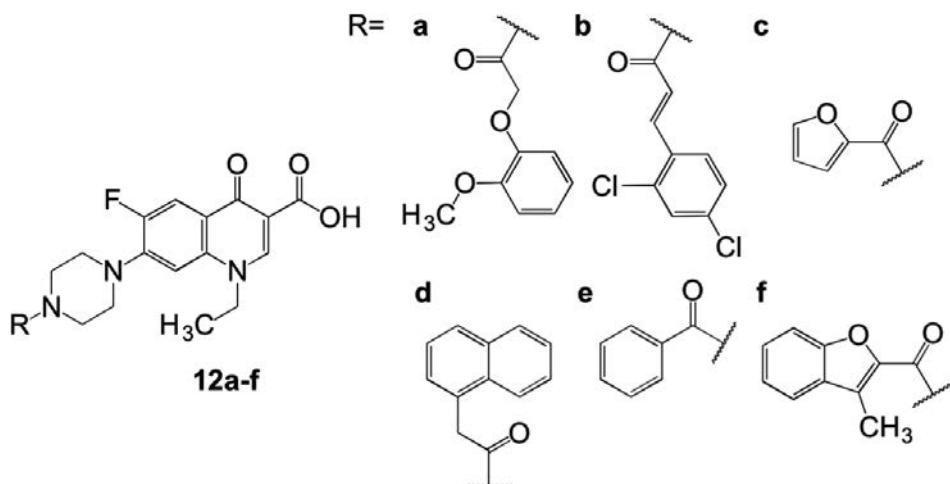


Figura 5 Derivados de norfloxacino con actividad antifúngica.

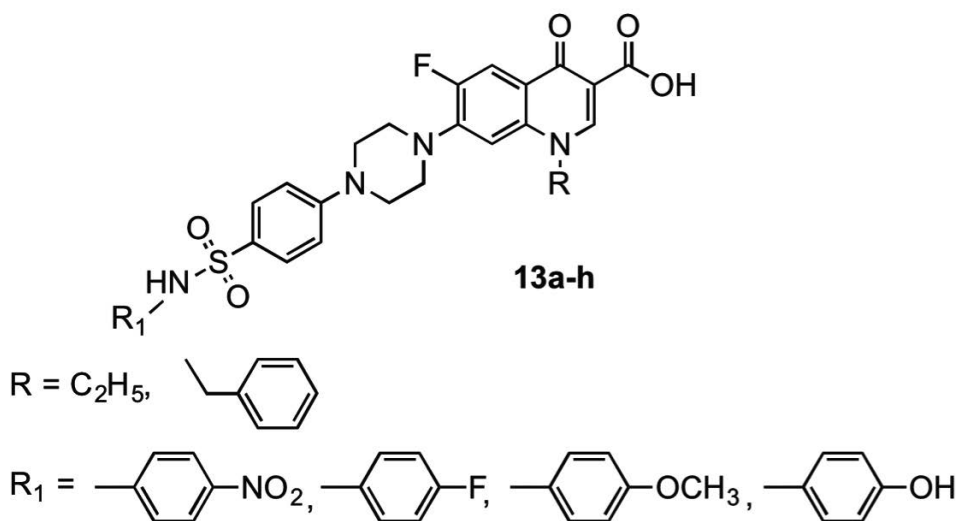


Figura 6 Derivados de fluoroquinolonas con bencenosulfonamido sustituido.

A pesar de ser agentes prometedores para contrarrestar los efectos producidos por el cáncer, faltan estudios que permitan comprender a detalle su acción como agentes anticancerígenos³⁷.

AVANCES DE LAS FLUOROQUINOLONAS COMO AGENTES ANTIFÚNGICOS

La actividad quimioterapéutica no específica que presentan las quinolonas, permiten utilizarlos en diferentes microorganismos patógenos, como hongos. Este campo aún se encuentra en las primeras etapas de su investigación. Presentándose inicialmente, como moléculas de efecto

modulatorio sobre la concentración de la anfotericina B, existiendo también un efecto sinérgico al emplear moxifloxacino, ciprofloxacino o levofloxacino³⁸. Siendo este efecto dependiente de la interacción quinolona-anfotericina (tabla 1)³⁹⁻⁴¹.

El empleo exclusivo de los anillos de quinolonas frente a hongos, han mostrado inhibición del crecimiento de los micelios en: *Xanthomonas oryzae*, *Xanthomonas axonopodis*, *Erwinia aroideae* y *Rhizoctonia solani*; alcanzando un promedio entre el 83 y 94% de inhibición al utilizar derivados de norfloxacino **12a-f** (figura 5), el cual es comparable al efecto obtenido con carbendazima, fungicida comercial⁴².

Se ha reportado en la literatura, una serie de nuevas fluoroquinolonas provenientes de la adición de un grupo bencenosulfonilamido sustituido a piperazina presente en el C-7 de las quinolonas **13a-h** (figura 6)⁴³ generando compuestos que tienen actividad bactericida y fungicida.

Otros ejemplos de compuestos con actividad antifúngica son los análogos de levofloxacino **14a** y **14b** (figura 7)⁴⁴ provenientes del acoplamiento del ácido carboxílico en C-3 con compuestos heterocíclicos conteniendo aminas para reducir los efectos que tiene levofloxacino en el tracto gastrointestinal.

LAS FLUOROQUINOLONAS COMO AGENTES AUXILIARES PARA EL TRATAMIENTO DEL VIH

El átomo de flúor en C6 permite una mejor penetración celular e inhibición de la ADN topoisomerasa II y IV (de 1 a 70 y 2 a 17 veces mayor que la no fluorada, respectivamente)¹, por lo que es considerado como el sustituyente óptimo en esta posición. Sin embargo, existen reportes en la literatura que sugieren el reemplazo del átomo de flúor por un grupo amínico⁴⁵⁻⁴⁸, o bien quinolonas desfluoradas⁴⁹, las cuáles han presentado una fuerte actividad sobre el VIH-1⁴⁹.

Así mismo, compuestos químicos derivados de las

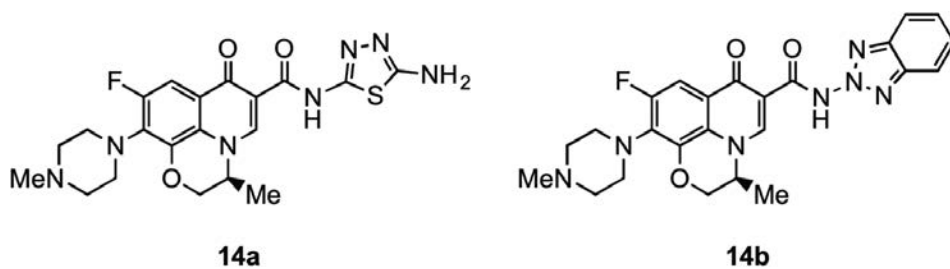


Figura 7 Análogos de levofloxacin con actividad antifúngica.

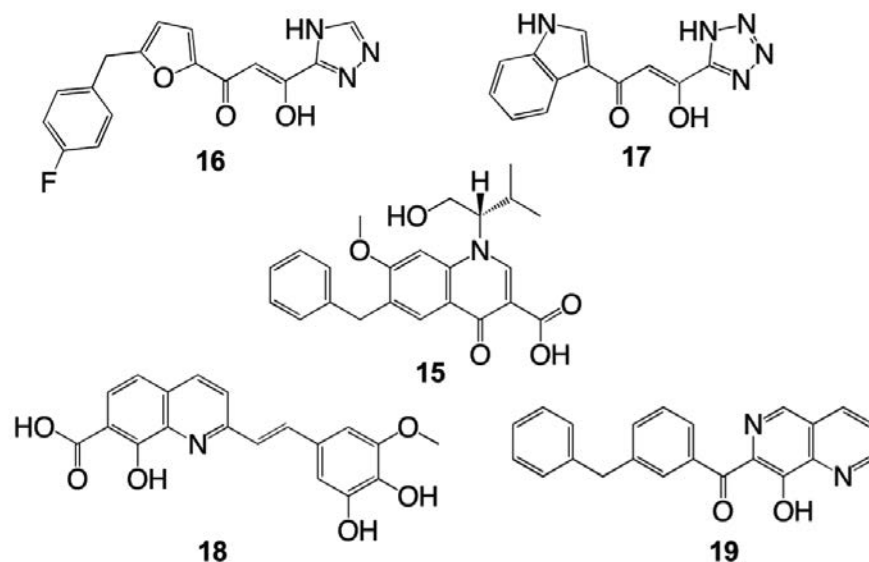


Figura 8 Nuevos bioisómeros derivados de dicetoácidos con actividad inhibitoria de la integrasa en el VIH.

quinolonas, en los cuales no poseen sustituyentes en C-7, pero sí en C-6 y un grupo hidroxilo o fluoro en C-5, han mostrado mejoras en la actividad antiviral contra VIH-1 IIB del tipo silvestre, teniendo valores de EC_{50} entre 29,85 a 0,032 μM ⁵⁰⁻⁵².

Aunque el mecanismo de acción antiviral de las quinolonas sobre el VIH no se ha determinado, sí se conocen algunos aspectos importantes que permiten comprender su acción antiviral como son: la integración del ADN proviral hacia el ARNm^{53,54}, la interferencia con el blanco postintegracional del ciclo replicativo del VIH-1⁴⁵⁻⁴⁸, los inhibidores de la integrasa VIH-1⁵⁵, agente anti-hepatitis por virus C (HCV)⁵⁶ o la polimerasa NS5B del HCV⁵⁷⁻⁵⁹.

Por otro lado, estudios realizados en el tratamiento contra el VIH-1N, han promovido la síntesis de nuevos fármacos basados en la quinolona **15**, los cuales pueden representar una nueva generación de inhibidores de VIH

(figura 8). Existiendo la introducción de grupos funcionales como: dicetotriazol **16**⁶⁰⁻⁶², dicetotetrazol **17**⁶³, dicetopiridina **18**⁶⁴ y 7-oxo-8-hidroxi-(1,6)-naftiridina **19**^{65,66}, reportados como bioisómeros del diceto ácido encontrado en el fármaco, han sido considerados esenciales para la actividad inhibitoria de la integrasa en el VIH⁶⁰.

Las quinolonas antivirales pueden considerarse como estructuras importantes en la búsqueda y síntesis de compuestos terapéuticos con actividad antiviral óptima.

CONCLUSIONES

La acción inhibitoria de la ADN topoisomerasa por las fluoroquinolonas permite el tratamiento alternativo contra algunos tipos de cáncer, VIH e infecciones provocadas por hongos. Generando nuevas vertientes en la funcionalización de las fluoroquinolonas, en donde se destaca el interés por desarrollar nuevos derivados con mayor actividad biológica, amplio espectro y con propiedades farmacocinéticas adecuadas para su uso en la medicina.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí por el apoyo financiero otorgado con el proyecto SEP-82585 y C15-FAI-04-52-52, así como a la beca otorgada por Conacyt No. 206747.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mitscher LA. Bacterial topoisomerase inhibitors: Quinolone and pyridone antibacterials agent. *Chem Rev* 2005;105:559-92.
2. Lee KW, Kwon SY, Hwang S, Lee J-U, Kim H. Quantitative structure-activity relationships (QSAR) study on C-7 substituted quinolone. *Bull Korean Chem Soc* 1996;17:147-52.
3. Patel MM, Patel LJ. Design, synthesis, molecular docking, and antibacterial evaluation of some novel fluoroquinolone deriva-

- tives as potent antibacterial agent. *The Scientific World Journal* 2014;2014:1-10. Article ID:897187.
- Leshner GY, Froelich EJ, Gruett MD, Bailey JH, Brundage RP. 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. *J Med Pharma Chem* 1962;5:1063-65.
 - Carabateas PM, Leshner GY. 1,4-Dihydro-4-oxo-7-pyridyl-3-quinolinecarboxylic acid derivatives. US Patent 3907808. 1975
 - Hawkey PM. Mechanism of quinolone action and microbial response. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(Suppl. 1):29-35.
 - Shen LL, Mitscher LA, Sharma PN, O'Donnell TJ, Chu DTW, Cooper CS, et al. Mechanism of inhibition of DNA gyrase by quinolone antibacterials: A cooperative drug-DNA binding model. *Biochemistry* 1989;28:3886-94.
 - Topcu Z. DNA topoisomerases as targets for anticancer drugs. *J Clin Pharm Therap* 2001;26:405-16.
 - Chu DTW, Fernandes PB. Structure-activity relationships of the fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:131-35.
 - Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991;324:384-94.
 - Barrett JF, Gootz TD, McGuirk PR, Farrell CA, Sokolowski SA. Use of *in vitro* topoisomerase II assays for studying quinolone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1697-03.
 - Gootz TD, Barrett JF, Sutcliffe JA. Inhibitory effects of quinolone antibacterial agents on eucaryotic topoisomerases and related test systems. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:8-12.
 - Robinson MJ, Martin BA, Gootz TD, McGuirk PR, Osheroff N. Effects of novel fluoroquinolones on the catalytic activities of eukaryotic topoisomerase II: Influence of the C-8 fluorine group. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:751-56.
 - Wentland MP, Leshner GY, Reuman M, Pilling GM, Saindane MT, Perni RB, et al. Relationship of structure of bridged (2,6-dimethyl-4-pyridinyl)quinolones to mammalian topoisomerase II inhibition. *Bioorg Med Chem Lett* 1993;3:1711-16.
 - Hosomi J, Asahina Y, Suzue S. Antitumor agent. WO Patent 1989012055 A1. 1989
 - Ahmed A, Daneshtalab M. Nonclassical biological activities of quinolone derivatives. *J Pharm Pharmaceutic Sci* 2012;15:52-72.
 - Advani RH, Hurwitz HI, Gordon MS, Ebbinghaus SW, Mendelson DS, Wakelee HA, et al. Voreloxin, a first-in-class anticancer quinolone derivative, in relapsed/refractory solid tumors: A report on two dosing schedules. *Clin Cancer Res* 2010;16:2167-75.
 - Kan JY, Hsu YL, Chen YH, Chen TC, Wang JY, Kuo PL. Gemifloxacin, a fluoroquinolone antimicrobial drug, inhibits migration and invasion of human colon cancer cells. *BioMed Res International* 2013;2013:1-11. Article ID: 159786.
 - Chen TC, Hsu YL, Tsai YC, Chang YW, Kuo PL, Chen YH. Gemifloxacin inhibits migration and invasion and induces mesenchymal-epithelial transition in human breast adenocarcinoma cells. *J Mol Med Berl* 2014;92:53-64.
 - Zhang X, Mu F, Robinson B, Wang P. Concise route to the key intermediate for divergent synthesis of C7-substituted fluoroquinolone derivatives. *Tetrahedron Lett* 2010;51:600-01.
 - Whitten J, Schwaebe M, Siddiqui-Jain A, Moran T. Preparation of substituted quinobenzoxazine analogs as antitumor agents. US Patent 200585468. 2005.
 - Whitten J, Pierre F, Schwaebe M. Quinobenzoxazine analogs binding to G quartet structure in DNA and their preparation, pharmaceutical compositions, pharmacokinetics and use for treatment of proliferative diseases. WO Patent 113509. 2006.
 - Kang DH, Kim JS, Jung MJ, Lee ES, Jahng Y, Kwon Y, et al. New insight for fluoroquinophenoxazine derivatives as possibly new potent topoisomerase I inhibitor. *Bioorg Med Chem Lett* 2008;18:1520-24.
 - Azema J, Guidetti B, Dewelle J, Calve B, Mijatovic T, Korolyov A, et al. 7-((4-Substituted)piperazin-1-yl) derivatives of ciprofloxacin: Synthesis and *in vitro* biological evaluation as potential antitumor agents. *Bioorg Med Chem* 2009;17:5396-07.
 - Parkinson G, Lee M, Neidle S. Crystal structure of parallel quadruplexes from human telomeric DNA. *Nature* 2002; 417:876-80.
 - Kelland R. Overcoming the immortality of tumour cells by telomere and telomerase based cancer therapeutics - current status and future prospects. *Eur J Cancer* 2005;41:971-79.
 - Qin Y, Hurley L. Structures, folding patterns, and functions of intramolecular DNA G-quadruplexes found in eukaryotic promoter regions. *Biochimie* 2008;90:1149-71.
 - Lipunova G, Nosova E, Mokrushina G, Sidorova L, Charushin V. Antitumor activity of the fluorinated derivatives of condensed quinolines and quinazolines. *Pharma Chem J* 2000;34:19-22.
 - Uivarosi V. Metal complexes of quinolone antibiotics and their applications: An update. *Molecules* 2013;18:11153-97.
 - Turel I. Special issue: Practical applications of metal complexes. *Molecules* 2015;20:7951-56.
 - Singh R, Debnath A, Masram DT, Rathore D. Synthesis and biological activities of selected quinolone-metal complexes. *Res J Chem Sci* 2013;3:83-94.
 - Gruia MI, Negoita V, Vasilescu M, Panait M, Gruia I, Velescu BS, et al. Biochemical action of new complexes of ruthenium with quinolones as potential antitumor agents. *Anticancer Res* 2015;35:3371-78.
 - Turel I, Kljun J, Perdih F, Morozova E, Bakulev V, Kasyanenko N, et al. First ruthenium organometallic complex of antibacterial agent ofloxacin. Crystal structure and interactions with DNA. *Inorg Chem* 2010;49:10750-52.
 - Kljun J, Bytzeck AK, Kandioller W, Bartel C, Jakupec MA, Hartinger CG, et al. Physicochemical studies and anticancer potency of ruthenium η^6 -p-cymene complexes containing antibacterial quinolones. *Organometallics* 2011;30:2506-12.
 - Hudej R, Kljun J, Kandioller W, Repnik U, Turk B, Hartinger CG, et al. Synthesis and biological evaluation of the thionated antibacterial agent nalidixic acid and its organoruthenium(II) complex. *Organometallics* 2012;31:5867-74.
 - Kljun J, Bratsos I, Alessio E, Psomas G, Repnik U, Butinar M, et al. New uses for old drugs: Attempts to convert quinolone antibacte-

- rials into potential anticancer agents containing ruthenium. *Inorg Chem* 2013;52:9039-52.
37. Cui S-F, Peng L-P, Zhang H-Z, Rasheed S, Kumar KV, Zhou C-H. Novel hybrids of metronidazole and quinolones: Synthesis, bioactive evaluation, cytotoxicity, preliminary antimicrobial mechanism and effect of metal ions on their transportation by human serum albumin. *Eur J Med Chem* 2014;86:318-34.
 38. Stergiopoulou T, Meletiadiis J, Sein T, Papaioannidou P, Tsiouris I, Roilides E, et al. Comparative pharmacodynamic interaction analysis between ciprofloxacin, moxifloxacin and levofloxacin and antifungal agents against *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:343-48.
 39. Nakajima R, Kitamura A, Someya K, Tanaka M, Sato K. *In vitro* and *in vivo* antifungal activities of DU-6859a, a fluoroquinolone, in combination with amphotericin B and fluconazole against pathogenic fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1517-21.
 40. Sugar AM, Liu XP, Chen RJ. Effectiveness of quinolone antibiotics in modulating the effects of antifungal drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2518-21.
 41. Shalit I, Horev-Azaria L, Fabian I, Blau H, Kariv N, Shechtman I, et al. Immunomodulatory and protective effects of moxifloxacin against *Candida albicans*-induced bronchopneumonia in mice injected with cyclophosphamide. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2442-49.
 42. Yu Z, Shi G, Sun Q, Jin H, Teng Y, Tao K, et al. Design, synthesis and *in vitro* antibacterial/antifungal evaluation of novel 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7(1-piperazinyl)quinoline-3-carboxylic acid derivatives. *Eur J Med Chem* 2009;44:4726-33.
 43. Rajasekaran N, Anbalagan M, Kumar NR, Panneerselvam P. Synthesis and antimicrobial studies of novel 7-(N-4-substituted sulfonamide) 6-fluoroquinolone derivatives. *Int J Med Chem Analysis* 2012;2:50-56.
 44. Saour KY, Atto RA. Synthesis of new levofloxacin derivatives and their biological activity. *Pharm Glob (IJCP)* 2012;3:1-5.
 45. Parolin C, Gatto B, Del Vecchio C, Pecere T, Tramontano E, Cecchetti V, et al. New antihuman immunodeficiency virus type 1 6-aminoquinolones: Mechanism of action. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:889-96.
 46. Tabarrini O, Stevens M, Cecchetti V, Sabatini S, Dell'Uomo M, Manfroni G, et al. Structure modifications of 6-aminoquinolones with potent anti-HIV activity. *J Med Chem* 2004;47:5567-78.
 47. Tabarrini O, Massari S, Daelemans D, Stevens M, Manfroni G, Sabatini S, et al. Structure-activity relationship study on anti-HIV 6-desfluoroquinolones. *J Med Chem* 2008;51:5454-58.
 48. Stevens M, Pollicita M, Pannecouque C, Verbeken E, Tabarrini O, Cecchetti V, et al. Novel *in vivo* model for the study of human immunodeficiency virus type 1 transcription inhibitors: Evaluation of new 6-desfluoroquinolone derivatives. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1407-13.
 49. Richter SN, Gatto B, Tabarrini O, Fravolini A, Palumbo M. Antiviral 6-amino-quinolones: Molecular basis for potency and selectivity. *Bioorg Med Chem Lett* 2005;15:4247-51.
 50. He QQ, Gu SX, Liu J, Wu HQ, Zhang X, Yang LM, et al. Structural modifications of quinolone-3-carboxylic acids with anti-HIV activity. *Bioorg Med Chem* 2011;19:5039-45.
 51. He QQ, Zhang X, Wu HQ, Gu SX, Ma XD, Yang LM, et al. Synthesis and biological evaluation of HQCAs with aryl or benzyl substituents on N-1 position as potential HIV-1 integrase inhibitor. *Bioorg Med Chem* 2011;19:5553-58.
 52. He QQ, Zhang X, Yang L-M, Zheng Y-T, Chen F. Synthesis and biological evaluation of 5-fluoroquinolone-3-carboxylic acids as potential HIV-1 integrase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2013;28:671-76.
 53. Baba M, Okamoto M, Makino M, Kimura Y, Ikeuchi T, Sakaguchi T, et al. Potent and selective inhibition of human immunodeficiency virus type 1 transcription by piperazinylquinoline derivatives. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1250-55.
 54. Daelemans D, Vandamme AM, De Clercq E. Human immunodeficiency virus gene regulation as a target for antiviral chemotherapy. *Antiviral Chem Chemother* 1999;10:1-14.
 55. Dayam R, Al-Mawsawi LQ, Zawahir Z, Witvrouw M, Debyser Z, Neamati N. Quinolone 3-carboxylic acid pharmacophore: Design of second generation HIV-1 integrase inhibitors. *J Med Chem* 2008;51:1136-44.
 56. Rönn R, Sandström A. New developments in the discovery of agents to treat hepatitis C. *Curr Top Med Chem* 2008;8:533-62.
 57. Kumar DV, Rai R, Brameld KA, Somoza JR, Rajagopalan R, Janc JW, et al. Quinolones as HCV NS5B polymerase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2011;21:82-87.
 58. Kneteman NM, Howe AYM, Gao T, Lewis J, Pevear D, Lund G, et al. HCV796: A selective nonstructural protein 5B polymerase inhibitor with potent anti-hepatitis C virus activity *in vitro*, in mice with chimeric human livers, and in humans infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2009;49:745-52.
 59. Koev G, Dekhtyar T, Han L, Yan P, Ng TI, Lin CT, et al. Antiviral interactions of an HCV polymerase inhibitor with an HCV protease inhibitor or interferon *in vitro*. *Antiviral Res* 2007;73:78-83.
 60. Barreca ML, Ferro S, Rao A, Luca LD, Zappala M, Monforte AM, et al. Pharmacophore-based design of HIV-1 integrase strand-transfer inhibitors. *J Med Chem* 2005;48:7084-88.
 61. Sato M, Motomura T, Aramaki H, Matsuda T, Yamashita M, Ito Y, et al. Novel HIV-1 integrase inhibitors derived from quinolone antibiotics. *J Med Chem* 2006;49:1506-08.
 62. Kumar DV, Rai R, Brameld KA, Riggs J, Somoza JR, Rajagopalan R, et al. 3-Heterocyclyl quinolone inhibitors of the HCV NS5B polymerase. *Bioorg Med Chem Lett* 2012;22:300-04.
 63. Goldgur Y, Craigie R, Cohen GH, Fujiwara T, Yoshinaga T, Fujishita T, et al. Structure of the HIV-1 integrase catalytic domain complexed with an inhibitor: a platform for antiviral drug design. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:13040-43.
 64. Hazuda DJ, Anthony NJ, Gomez RP, Jolly SM, Wai JS, Zhuang L, et al. A naphthyridine carboxamide provides evidence for discordant resistance between mechanistically identical inhibitors of HIV-1 integrase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:11233-38.
 65. Zhuang L, Wai JS, Embrey MW, Fisher TE, Egbertson MS, Payne LS,

et al. Design and synthesis of 8-hydroxy-[1,6]naphthyridines as novel inhibitors of HIV-1 integrase in vitro and in infected cells. *J Med Chem* 2003;46:453-56.

66. Hazuda DJ, Young SD, Guare JP, Anthony NJ, Gomez RP, Wai JS, et al. Integrase inhibitors and cellular immunity suppress retroviral replication in rhesus macaques. *Science* 2004;305:528-32.