

سنتز ۱-سیکلوپروپیل-۶-فلورو-۱،۴-دی هیدرو، ۸-متوکسی-۷-
(۴-۲-۲-تینیل-۲-ایل)-۲-هیدروکسی ایمینواتیل)-۳-متیل
پپرازین-۱-ایل)-۴-اکسو-۳-کینولون کربوکسیلیک اسید
با اثر ضد میکروب

Synthesis and Evaluation of Antibacterial Activity of 1-cyclopropyl-6-fluoro- 1,
4-dihydro-8- methoxy-7-(4-(2-(2-thienyl)-2- yl)-2- hydroxy imino ethyl)-3- methyl
piperazine-1- yl)-4- oxo-3- quinolone Carboxylic Acid

نگار محمدحسینی^{۱*}، معصومه طاهرپور^۲، بهرام لطافت^۳، محمدحسن مصحفی^۴ و علیرضا فرومدی^۴

۱- دانشکده شیمی، باشگاه پژوهشگران جوان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال، تهران، ایران.

۲- دانشکده شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکز، تهران، ایران.

۳- دانشکده علوم پزشکی کرمان، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات علوم دارویی کرمان، کرمان، ایران.

۴- دانشکده علوم پزشکی تهران، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات علوم دارویی تهران، تهران، ایران.

ترکیب جدیدی از ۷-پپرازین کینولون‌ها که در آن گروه ۲-۲-تیوفن-۲-ایل) اتیل به حلقه پپرازین متصل می‌شود، سنتز شده و اثر ضد میکروبی آن روی یک سری از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی با استفاده از روش agar dilution procedure بررسی شده است. نتیجه نشان می‌دهد این ترکیب با نام سیکلوپروپیل-۶-فلورو-۴،۱-دی هیدرو، ۸-متوکسی-۷- (۴-۲-۲-تینیل-۲-ایل)-۲-هیدروکسی ایمینواتیل)-۳-متیل پپرازین-۱-ایل)-۴-اکسو-۳-کینولون کربوکسیلیک اسید، فعالیت ضد میکروبی بهتری نسبت به ترکیب گتی فلوکساسین دارد.

مقدمه

عوارض جانبی و ناخواسته مثل واکنش‌ها در سیستم عصبی مرکزی، اثر متقابل دارو-دارو، فوتوتوکسیسیته، آسیب کبد و قلب از چندین کینولون جدید گزارش شده است. از سوی دیگر مقاومت باکتریایی برای بسیاری از پاتوژن‌ها اثبات شده است و مطالعه باکتری‌های متفاوت نشان می‌دهد که مقاومت در طی چند سال می‌تواند افزایش و توسعه یابد. مقاومت در برابر فلوروکینولون‌ها به ویژه انواع قدیمی تر مثل سیپروفلوکساسین در حال افزایش است. این مقاومت چند دارویی موجب شده تلاش برای دستیابی به کینولون‌های جدید دو چندان شد. نسل جدید کینولون‌ها باید بتوانند از یک سو بر مقاومت چند دارویی غلبه کنند و از سوی دیگر دارای عوارض جانبی کمتر باشند [۸، ۱۸-۱۹]. گتی فلوکساسین یک فلوروکینولون جدید (نسل چهارم) با اثرهای ضد باکتریایی قوی تری در مقایسه با فلوروکینولون‌های قدیمی تر مثل سیپروفلوکساسین بر علیه باکتری‌های گرم مثبت و بی‌هوازی است [۲۰]. اگر چه دیس گلیسمی به عنوان عارضه‌ی جانبی این دارو منجر به جمع‌آوری آن در بازارهای آمریکایی شد [۲۱]. پس تلاش برای سنتز مشتقات گتی فلوکساسین با اثرهای بهتر و تحمل بالاتر ضروری به نظر می‌رسد تا به محدودیت‌های گتی فلوکساسین غلبه شود. در این تحقیق ترکیب ۱-سیکلوپروپیل-۶-فلورو-۱،۴-دی هیدرو، ۸-متوکسی -۷- (۴-۲-۲-تینیل)-۲-ایل-۲-هیدروکسی ایمینواتیل -۳- متیل پپیرازین -۱-ایل) -۴-اکسو -۳- کینولون کربوکسیلیک اسید با هدف یافتن مشتق جدید N- کینولون با اثر ضد میکروبی بهتر سنتز شده است.

بخش تجربی

مواد

تیوفن، کینولون گتی فلوکساسین، دی متیل فرمامید (DMF)، استیل کلراید، دی کلرومتان، کلروفرم، متانول، سلیکازل و بنزن. این مواد تهیه شده از شرکت مرک آلمان بوده و بدون هیچ گونه خالص سازی مورد استفاده قرار گرفتند.

دستگاه‌ها

- ۱- دستگاه اندازه گیری نقطه ذوب مدل میکروسکوپی ریچارد - جانگ
- ۲- دستگاه NMR مدل Bruker
- ۳- دستگاه IR مدل IRSSO Magna Nicolet

- سنتز ۱- (۲-تینیل) اتانول

۹۶ گرم (۱/۱۴ مول) از تیوفن با ۶۳ گرم (۰/۸۰ مول) استیل کلراید در ۵۰۰ میلی لیتر پترولیوم اتر و ۱۰۸ گرم (۱ مول) آلومینیم کلراید به مدت ۲۴

فلوروکینولون‌ها گروهی از داروهای سنتتیک ضد باکتری هستند که امروزه به طور گسترده‌ای در درمان عفونت‌های باکتریایی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱]. نالیدیکسیک اسید اولین عضو گروه کینولون‌ها در سال ۱۹۶۲ کشف شد [۲]. قرار دادن اتم فلئور در موقعیت ۶ نخستین تغییر در ساختار پایه کینولون‌ها بود که قدرت ضد باکتریایی آن‌ها را بهبود بخشید و موجب شد کینولون‌ها به عنوان داروهای مفیدی برای درمان عفونت‌های ادراری، سیتیمیک و مجرای تنفسی مورد استفاده قرار گیرند. در پیش کینولون‌ها در درمان عفونت مجاری ادراری موثر بودند اما بسیاری از داروهای جدید مثل گارنوکساسین، موکسی فلوکساسین و گتی فلوکساسین برای درمان عفونت‌های مجاری تنفسی مورد استفاده قرار می‌گیرند، به طوری که این داروها بر علیه *S. Pneumoniae* و اورگانیزم‌های آنتیبیوتیکال موثرند [۳-۷]. تغییر در ساختار پایه مولکول شامل افزایش گروه‌ها به موقعیت‌های N_1 ، C_5 و C_7 باعث بهبود در اثرهای ضد باکتریایی می‌شود. قرار گرفتن گروه پپیرازین در موقعیت C_7 و یک گروه سیکلوپروپیل در موقعیت N_1 که در سیپروفلوکساسین و در کینولون‌های جدیدتر مثل موکسی فلوکساسین و گتی فلوکساسین قابل مشاهده است باعث افزایش قدرت داروها شده است [۷]. حلقه پپیرازین و کربوکسیلیک اسید در موقعیت C_3 که حالت دو قطبی ایجاد می‌کنند، قدرت نفوذ داروها در سلول‌های باکتریایی را افزایش داده بدین ترتیب باعث افزایش قدرت اثر دارو می‌شوند. حالت دو قطبی باعث نفوذ دارو در بافت‌های انسانی نیز می‌شود. اتم فلئور در موقعیت ۶ برای مهار آنزیم‌های هدف ضروری است [۸]. مکانیسم عمل این داروها مهار DNA ژیراز و توپوایزومراز IV می‌باشد. DNA ژیراز همان توپوایزومراز II باکتریایی است که کنترل توپولوژیکی ماریچج دوتایی DNA را در طی فرایندهای همانندسازی و ترجمه به عهده دارد [۹-۱۰]. مهار DNA ژیراز یا توپوایزومراز IV و قدرت نفوذ کینولون‌ها در سلول‌ها تحت تأثیر استخلاف موقعیت C_7 ساختار استاندارد ۴-کینولون-۳-کربوکسیلیک اسید است. افزون بر این اعتقاد بر این است که برای اورگانیزم‌های گرم مثبت، افزایش جرم مولکولی و حجم استخلاف در موقعیت C_7 مانع نفوذ مولکول نیستند [۱۱-۱۳]. به طور کلی استخلاف در موقعیت ۷ کینولون‌ها نقش مهمی در رابطه با اثرهای ضد میکروبی، فارماکوکینتیک و عوارض این داروها دارد [۴۱]. با توجه به این مسأله، درپیش چندین هیبرید از ۵- (۱-تینیل) اتانول -۱، ۳، ۴- تیادی آزول و کینولون‌های متفاوت از جمله مشتقات سیپروفلوکساسین، نورفلوکساسین، انوکساسین و لووفلوکساسین با قدرت ضد باکتریایی قویتر علیه اورگانیزم‌های گرم مثبت در مقایسه با ترکیب‌های والد خود ساخته شدند [۱۵-۱۷].

به محلول ۸ میلی گرم (۰/۲۵ میلی مول) گتی فلوکسازین در ۱۱ میلی لیتر DMF، ۴۸ میلی گرم (۰/۲۸ میلی مول) از ۱-(۲-تینیل)-۲-برومواتان اکسیم و ۲۱ میلی گرم (۰/۲۵ میلی مول) بی کرینات افزوده شد. واکنش به مدت ۱۶۸ ساعت در دمای ۳۰ درجه سانتیگراد استیر شد. پس از پایان واکنش ۹ میلی لیتر آب سرد به ظرف واکنش افزوده شد و رسوب حاصل صاف شد. رسوب به دست آمده در حلال اتانول- آب متبلور شد. محصول به صورت رسوب زرد رنگ با راندمان ۵۲ درصد و نقطه ذوب ۲۰۸-۲۰۹ درجه سانتیگراد به دست آمد [۲۳-۲۵].

IR (KBr) δ_{\max} : 1726 cm^{-1} (C=O), 3441 cm^{-1} NOH.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.70-1.01 (m, 2H, cyclopropyl), 1.70-1.13 (m, 2H, cyclopropyl), 1.22 (d, 3H, CH_3 , $J=6.50$ Hz), 2.63-2.69 (m, 1H, piperazine), 2.79-2.84 (m, 1H, piperazine), 2.06-2.82 (m, 1H, piperazine), 3.03-3.09 (m, 1H, piperazine), 3.13-3.24 (m, 2H, piperazine), 3.36-3.42 (m, 1H, piperazine), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 4.09 (s, 2H, CH_2), 4.10-4.70 (m, 1H, cyclopropyl), 7.16 (t, 1H, $\text{H}_{\text{thiophen}}$, $J=5.0$ Hz), 7.69-7.76 (m, 2H, $\text{H}_{\text{thiophen-H}_2}$), 7.90 (d, 1H, $\text{H}_{\text{thiophen}}$, $J=5.0$ Hz), 8.68 (s, 1H, H_2), 11.87 (s, 1H, NOH) 14.93 (s, 1H, COOH).

بررسی فعالیت ضد باکتریایی

حداقل غلظت مهار کننده رشد (MIC) ترکیب سنتز شده نهایی بر علیه باکتری‌ها شامل: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923، *Streptococcus*، *Staphylococcus epidermidis* ATCC 4940، *Bacillus subtilis* ATCC 6051، *pneumonia* ATCC 1240، *Klebsiella pneumonia*، *Escherichia coli* ATCC 25922، *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853، ATCC 10031 در محیط کشت جامد مورد بررسی قرار گرفت. حداقل غلظت مهار کننده رشد گتی فلوکسازین نیز به عنوان شاهد مثبت محاسبه شد. رقیق سازی ترکیب

ساعت در دمای اتاق استیر شد. سپس واکنش مورد نظر توسط حلال اتیل استات استخراج شد [۲۲].

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.47 (s, 3H, CH_3), 7.12 (t, 1H, $\text{H}_{\text{thiophen}}$, $J=1.15$ Hz), 7.63 (dd, 1H, $\text{H}_{\text{thiophen}}$, $J=1.15$ Hz), 7.70 (dd, 1H, $\text{H}_{\text{thiophen}}$, $J=1.15$ Hz).

سنتز ۲-برومو-۱-(تیوفن-۲-ایل) اتانون

۱/۸۹ گرم (۱۵ میلی مول) از ۲-استیل تیوفن، ۵/۵۸۷ گرم (۱۵ میلی مول) برمید مس، ۱۲/۵ میلی لیتر اتیل استات، ۱۲/۵ میلی لیتر کلروفرم را به مدت ۱/۵ ساعت تحت رفلکس قرار داده شد و به این ترتیب α -بروموکتون و α -دی بروموکتون حاصل شد که α -بروموکتون به وسیله کروماتوگرافی از فرایند جانبی تخلیص شد [۲۳-۲۵].

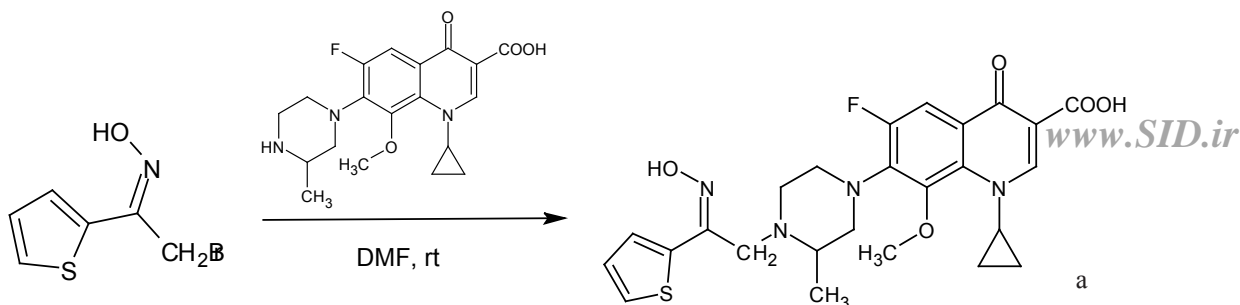
$^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.28 (s, 2H, CH_2), 7.15 (dd, 1H, t, $\text{H}_{\text{thiophen}}$, $J=4.0$ Hz), 7.72 (dd, 1H, $\text{H}_{\text{thiophen}}$, $J=4.0$ Hz), 7.81 (dd, 1H, $\text{H}_{\text{thiophen}}$, $J=4.0$ Hz).

سنتز ۲-برومو-۱-(تیوفن-۲-ایل) اتانون اکسیم

به ۰/۱۹ گرم (۱/۰ میلی مول) از ۲-برومو-۱-(تیوفن-۲-ایل) اتانون، ۰/۷۹ گرم (۰/۲ میلی مول) هیدروکسیل آمین هیدروکلراید، ۳ میلی لیتر آب و ۹ میلی لیتر متانول اضافه شد و در دمای آزمایشگاه به مدت ۹۶ ساعت استیر شد. سپس به ظرف واکنش ۹ میلی لیتر آب افزوده شد و رسوب سفید رنگی با راندمان ۹۵ درصد حاصل شد [۲۳-۲۵].

$^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.63 (s, 2H, CH_2), 7.18 (t, 1H, $\text{H}_{\text{thiophen}}$, $J=4.40$ Hz), 7.37 (dd, 1H, $\text{H}_{\text{thiophen}}$, $J=4.40$ Hz), 7.68 (dd, 1H, $\text{H}_{\text{thiophen}}$, $J=4.40$), 11.10 (s, 1H, NOH).

۱-سیکلوپروپیل-۶-فلورو-۴،۱-دی هیدرو، ۸-متوکسی-۷-(۲-تینیل)-۲-هیدروکسی ایمینواتیل) -۳-متیل پیرازین -۱- (ایل) -۴-اکسو -۳-کینولون کربوکسیلیک اسید



موقعیت ۶ برای مهار آنزیم‌های هدف ضروری است [۸]. مکانیسم عمل این داروها مهار DNA ژیراز و توپوایزومراز IV می باشد. مهار DNA ژیراز یا توپوایزومراز IV و قدرت نفوذ کینولون‌ها در سلول‌ها تحت تأثیر استخلاف موقعیت C₇ ساختار استاندارد ۴-کینولون-۳-کربوکسیلیک اسید است. به علاوه اعتقاد بر این است که برای اورگانسیسم‌های گرم مثبت، افزایش جرم مولکولی و حجم استخلاف در موقعیت C₇ مانع نفوذ مولکول نمی باشد [۱۱-۱۳]. به طور کلی استخلاف در موقعیت ۷ کینولون‌ها نقش مهمی در رابطه با اثرهای ضد میکروبی، فارماکوکینتیک و عوارض این داروها دارد [۱۴]. گتی فلوکساسین یک فلوروکینولون جدید (نسل چهارم) با اثرهای ضد باکتریایی قوی تری در مقایسه با فلوروکینولون‌های قدیمی تر مثل سیپروفلوکساسین بر علیه باکتری‌های گرم مثبت و بی هوازی است [۲۰]. اگرچه دیس گلیسمی به عنوان عارضه جانبی این دارو منجر به جمع آوری آن در بازارهای آمریکایی شد [۲۱]. پس تلاش برای سنتز مشتقات گتی فلوکساسین با اثرهای بهتر و تحمل بالاتر ضروری به نظر می رسد تا به محدودیت‌های گتی فلوکساسین غلبه شود. با توجه به این مسأله، در پیش چندین هیبرید ۳- (مشتقات تیوفن و مشتقات فوران-۲-ایل) اتیل با

a و داروی استاندارد ضد باکتری (گتی فلوکساسین) در یک میلی لیتر DMSO انجام شد. رقت‌های متفاوت به ۱۹ میلی لیتر محیط کشت مولر هیتتون آگار مذاب در ۵۰ درجه سانتیگراد اضافه شد تا غلظت‌های نهایی در محدوده ۶۴-۰/۰۰۲ μg/ml به دست آید. تعلیق باکتری با حل کردن کلونی در محیط کشت مولر هیتتون آگار در نمک ۰/۸۵ درصد به صورت night over تهیه شد. چگالی سلولی تعلیق باکتری که به روش فتومتری در طول موج ۶۰۰ nm اندازه‌گیری شد با چگالی سلولی استاندارد ۰/۵ مک فارلند مطابقت داشت. سپس تعلیق باکتری در نمک ۰/۸۵ درصد رقیق شد تا ۱۰^۷ CFU/ml تهیه شود. ۱ میکرولیتر از تعلیق باکتری که حاوی ۱۰^۷ CFU/spot بود، به صورت نقطه‌ای (spot) در پتری دیش‌ها کشت داده شد. و در دمای ۳۷-۳۵ درجه سانتیگراد به مدت ۱۸ ساعت انکوبه شد حداقل غلظت مهار کننده (MIC) حداقل غلظتی از ترکیب سنتتیک است که مانع رشد قابل مشاهده باکتری‌ها روی پلیت می شود. برای اطمینان از عدم تأثیر حلال روی رشد باکتری‌ها، یک کنترل با محیط کشت حاوی DMSO با رقت‌های یکسان که در آزمایش‌ها مورد استفاده قرار گرفت، تست شد که نتیجه‌های آن در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱- اثرهای ضد میکروبی گتی فلوکساسین و ترکیب a

ترکیب	استافیلوکوک آرتوس	استافیلوکوک اپیدرمیدیس	باسیلوس سابتیلیس	اشریشیا کلی	کلیسیلا نومونیا	سودومونوس آرتروژینوزا	گونه‌های مقاوم به استافیلوکوک آرتوس I	گونه‌های مقاوم به استافیلوکوک آرتوس II
a	۰/۷۸	۱/۵۶	۰/۷۸	۰/۰۴	۰/۰۲	۱/۵۶	۱/۵۶	۱/۵۶
گتی فلوکساسین	۰/۱۹	۰/۰۵	۰/۰۷۸	۱	۰/۰۵	۲	۰/۳۹	۰/۳۹

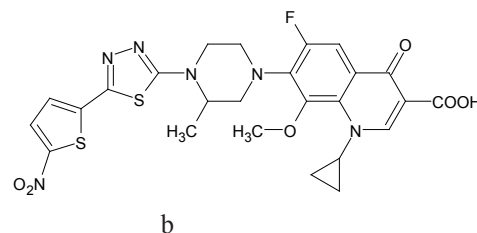
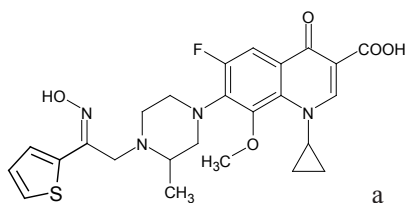
بحث و نتیجه گیری

کینولون‌های متفاوت از جمله مشتقات سیپروفلوکساسین، نورفلوکساسین، انوکساسین با قدرت ضد باکتریایی قوی‌تر علیه اورگانسیسم‌های گرم مثبت در مقایسه با ترکیب‌های والد خود ساخته شدند [۲۳-۲۴]. بنابراین در این تحقیق مشتق ۲- (۲-تیوفن-۲-ایل) اتیل با گتی فلوکساسین سنتز شد. با توجه به جدول ۲ ترکیب سنتز شده a دارای اثر قابل مقایسه بر باکتری‌های گرم مثبت (MIC = 0.78 μg/ml) *aureus*، *S. epidermidis* (MIC = 1.56 μg/ml) *S.*، *B. subtilis* و دارای اثرهای بهتر بر باکتری‌های گرم منفی (*E. col* (MIC = 0.04 μg/ml) *E.*، *K. pneumonia* (MIC = 0.02 μg/ml) *P. aeruginosa* در مقایسه با داروی رفرانس گتی فلوکساسین است و در مقایسه با ترکیب b دارای اثرهای قوی تر نسبت به باکتری‌های گرم منفی است اما اثر این ترکیب بر باکتری‌های گرم مثبت طبق این جدول چندان قابل توجه نیست.

نالیدیکسیک اسید اولین عضو گروه کینولون‌ها در سال ۱۹۶۲ کشف شد [۲]. قرار دادن اتم فلورین در موقعیت ۶ اولین تغییر در ساختار پایه کینولون‌ها بود که قدرت ضد باکتریایی آن‌ها را بهبود بخشید [۳-۷]. تغییر در ساختار پایه مولکول شامل افزایش گروه‌ها به موقعیت‌های N₁، C₅ و C₇ باعث بهبود در اثرهای ضد باکتریایی می شود. قرار گرفتن گروه پیرازین در موقعیت C₇ و یک گروه سیکلوپروپیل در موقعیت N₁ که در سیپروفلوکساسین و در کینولون‌های جدیدتر مثل موکسی فلوکساسین و گتی فلوکساسین قابل مشاهده است باعث افزایش قدرت داروها شده است [۱۷]. حلقه پیرازین و کربوکسیلیک اسید در موقعیت C₃ که حالت دو قطبی ایجاد می کنند، قدرت نفوذ داروها در سلول‌های باکتریایی را افزایش داده بدین ترتیب باعث افزایش قدرت اثر دارو می شوند. حالت دو قطبی باعث نفوذ دارو در بافت‌های انسانی نیز می شود. اتم فلورین در

جدول ۲- اثرهای ضد میکروبی گنتی فلوکساسین و ترکیب a و b

ترکیب	استافیلوکوک آرئوس	استافیلوکوک اپیدرمیدیس	باسیلوس سابتیلیس	اشریشیا کلی	کلیسیلا نومونیا	سودومونوس آئروژینوزا	گونه های مقاوم به استافیلوکوک آرئوس I	گونه های مقاوم به استافیلوکوک آرئوس II
a	۰/۷۸	۱/۵۶	۰/۷۸	۰/۰۴	۰/۰۲	۱/۵۶	۱/۵۶	۱/۵۶
b	۰/۵	۰/۱۲۵	۰/۵	۳۲	۱۶	۶۴<	-	-
گنتی فلوکساسین	۰/۱۹	۰/۰۵	۰/۰۷۸	۱	۰/۰۵	۲	۰/۳۹	۰/۳۹



- [15] Foroumadi, A.; Mansouri, S.; Kiani, Z.; Rahmani, A.; Eur. J. Med. Chem.; 38, 851-54; 2003.
- [16] Foroumadi, A.; Mansouri, S.; Emami, S.; Mirzai, J.; Sorkhi, M.; Saeid-Adeli, N.; Shafiee, A.; Arch. Pharm.; 339 (11), 621-4; 2006.
- [17] Foroumadi, A.; Soltani, F.; Moshafi, M. H.; Ashraf-Askari, R.; J. Farmaco.; 58, 1023-8; 2003.
- [18] Pendeya, S. N.; Sriram, D.; Nath, G.; Declercq, E.; Eur. J. Med. Chem.; 35, 249-55; 2005.
- [19] Foroumadi, A.; Emami, S.; Pournourmohammadi, S.; Kharazmi, A.; Shafiee, A.; Eur. J. Med. Chem.; 40, 1346-50; 2005.
- [20] Perry, C. M.; Barman Balfour, J. A.; Lamb, H. M.; Drugs; 58, 683-96; 1999.
- [21] Ge, T. F.; Law, P. Y. P.; Wong, H. Y.; Ho, Y. Y.; Eur. J. Pharmacol.; 573, 70-4; 2007.
- [22] Kenneth, L. K.; Fishkill, N. Y.; Charles, D. H.; United state patent office; 16, 1953 (2642440).
- [23] Foroumadi, A.; Mohammadhosseini, N.; Emami, S.; Letafat, B.; Faramarzi, M. A.; Samadi, N.; Shafiee, A.; Arch. Pharm.; 340(1), 47-52; 2007.
- [24] Letafat, B.; Emami, S.; Mohammadhosseini, N.; Faramarzi, M. A.; Samadi, N.; Shafiee, A.; Foroumadi, A.; Chem Pharm Bull.; 55(6), 894-8; 2007.
- [25] Foroumadi, A.; Emami, S.; Rajabalian, S.; Badinloo, M.; Mohammadhosseini, N.; Shafiee, A.; Biomed Pharmacother; 63(3), 216-20; 2009.

مراجع

- [1] Hooper, D. C.; Clin Infect Dis; 30, 243-54; 2000.
- [2] Leshner, G. Y.; Froelich, E. J.; Gruett, M. D.; Bailey, J. H.; Brundage, R. P.; J. Med. Chem.; 5, 1063-8; 1962.
- [3] Ball, P.; Fernald, A.; Tillotson, G.; Expert Opin Investig Drugs; 7, 761-83; 1998.
- [4] Tillotson, G. S.; J. Med. Micro.; 44, 320-4; 1996.
- [5] Domagala, J. M.; J. Antimicrob. Chemother.; 33, 685-706; 1994.
- [6] Emami, S.; Shafiee, A.; Foroumadi, A.; Med. Chem.; 6, 375-8; 2006.
- [7] Andersson, M. I.; MacGowan, A. P.; J. Antimicrob. Chemother.; 51(S1), 1-11; 2003.
- [8] Takahashi, H.; Hayakawa, I.; Akimoto, T.; Yakushigaku Zasshi; 38 (2), 161-79; 2003.
- [9] Hooper, D. C.; Drugs.; 58, 6-10; 1999.
- [10] Berger, J. M.; Gamblin, S. J.; Nature (London); 379, 225-32; 1996.
- [11] Efthimiadou, E. K.; Katsaros, N.; Karaliota, A.; Psomas, G.; Bioorg. Med. Chem. Lett.; 17, 1238-42; 2007.
- [12] Coleman, K.; Therapeutic Strategies; 1, 455-60; 2004.
- [13] Foroumadi, A.; Emami, S.; Mansouri, S.; Javidnia, A.; Saeid-Adeli, N.; Shirazi, F. H.; Shafiee, A.; Eur. J. Med. Chem.; 42, 985-92; 2007.
- [14] Higgins, P. G.; Fluit, A. C.; Curr. Drugs. Targets; 4, 181-90; 2003.