

## Sintesi e Valutazione Biologica di Nuovi “Lead Compounds” per la Terapia Antitubercolare. Derivati del 2-(Benzotriazol-1(2)-il)-3-acrilonitrile e delle Chinossaline 1,4-diossido

Antonio Carta<sup>a</sup>, Paolo Sanna<sup>a</sup>, Giuseppe Paglietti<sup>a</sup>, Maria Giovanna Setzu<sup>b</sup>, Bernardetta Busonera<sup>b</sup>,  
Roberta Loddo<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Dipartimento Farmaco-Chimico-Tossicologico, Università degli Studi via Muroni 23/a, 07100  
Sassari, Italy

<sup>b</sup>Dipartimento di Biologia Sperimentale-Sezione di Microbiologia, Cittadella Universitaria,  
Monserrato, Italy

Dopo decenni di continui e costanti successi della terapia antitubercolare negli ultimi anni si è assistito ad un inatteso ritorno di questa malattia. Secondo stime dell’OMS un terzo della popolazione mondiale è attualmente afflitta da questa infezione, causa di circa tre milioni di decessi all’anno. Le cause della recrudescenza della TBC nei paesi più industrializzati sono state individuate dalla stessa OMS in:

- diminuita vigilanza da parte delle autorità nazionali ed internazionali;
- aumento del fenomeno migratorio dai paesi del terzo mondo, dove questa malattia è endemica, verso i paesi industrializzati;
- avvento della pandemia da HIV che, nei soggetti sieropositivi, determina percentuali di rischio di contrarre la malattia sei volte superiori rispetto alla popolazione sana;
- insorgenza sempre più elevata di ceppi di *M. tuberculosis* chemioresistenti ai farmaci abitualmente impiegati in terapia (MDR).

Soprattutto quest’ultimo fattore ha spronato la ricerca di nuovi “lead compounds” per lo sviluppo di molecole che, agendo con meccanismo diverso da quello dei farmaci attualmente impiegati in terapia, possano contribuire a superare il problema della farmacoresistenza. In quest’ambito le nostre ricerche si sono orientate verso due differenti direzioni. La prima prende lo spunto dai risultati ottenuti in passato da vari gruppi di ricerca con alcuni derivati di sintesi di sistemi eterociclici aromatici quali benzimidazolo [1], benzotiazolo [2], benzoisotiazolo [3] e benzofurano [4], che avevano dimostrato attività antimicobatterica in vitro soprattutto nei confronti di ceppi MDR. Sulla base della bioisosteria esistente tra i succitati eterocicli ed il benzotriazolo abbiamo preso in considerazione la sintesi e la valutazione biologica di oltre cento derivati del 2-(benzotriazol-1(2)-il)-3-acrilonitrile, -acriloammide ed -acido propenoico riassunti nella Figura 1 [5].

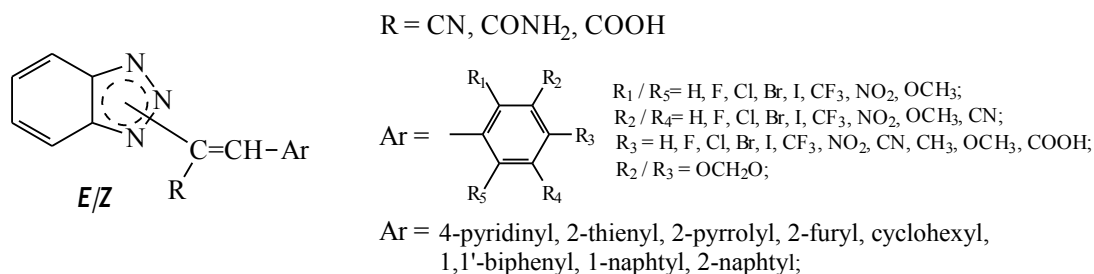


Figura 1

Questi derivati sono stati sottoposti a screening per attività antibatterica da parte del TAACF (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility) nell’ambito di un progetto internazionale indirizzato alla scoperta di nuovi farmaci antitubercolari. Quindi, sono stati valutati per la loro citotossicità e la potenziale attività antitumorale presso la Sezione di Microbiologia del Dipartimento di Biologia Sperimentale dell’Università di Cagliari. I risultati di tale ricerca hanno evidenziato che i derivati acrilonitrilici presentano una buona attività nei confronti del *M. tuberculosis*. Si è comunque riscontrato che, in generale, i composti più attivi possiedono anche elevata citotossicità. Pertanto per diminuirne la citotossicità ed innalzarne l’indice di selettività abbiamo studiato nuove modifiche in particolare nella componente benzenica del sistema benzotriazolico. D’altra parte la stessa elevata citotossicità manifestata da alcuni derivati ci ha indotto a studiarne l’attività antiproliferativa nei confronti di varie linee cellulari tumorali umane.

Da questo studio è emerso che vari derivati possiedono una buona attività nei confronti di alcune linee di tumori sia solidi che liquidi. In particolare, un composto ha manifestato un indice di selettività paragonabile a quello dell'etoposide. Un interessante aspetto è stato evidenziato quando, utilizzando la condensazione di Knoevenagel, si è fatto reagire l'intermedio [benzotriazol-1(2-yl)]acetonitrile con la 4-piridincarbossaldeide o con altre aril aldeidi aventi in para un gruppo elettronattrattore ( $\text{NO}_2$  o  $\text{CF}_3$ ). In questi casi si è osservato un insolito spiazzamento dell'anione benzotriazolico che successivamente si addiziona, seguendo un meccanismo tipo Michael, all'intermedio alchिनico formatosi.

La seconda linea di ricerca si è basata sulla nota attività antibatterica e soprattutto antimicotica della chinossalina 1,4-diossido, con la consapevolezza che spesso l'attività antimicobatterica è associata a quella antifungina. Sulla base di queste considerazioni sono stati sintetizzati circa quaranta derivati aventi la seguente formula generale:

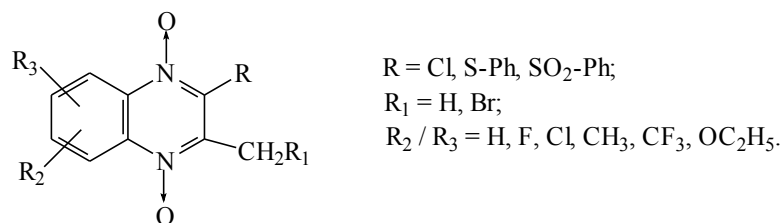


Figura 2

La maggior parte di questi derivati ha manifestato elevata attività in vitro nei confronti del *M. tuberculosis*. Alcuni composti hanno mostrato una  $\text{MIC}_{90}$  di 0.39-0.78  $\mu\text{g/ml}$ , paragonabile a quella della rifampicina ( $\text{MIC}_{90} = 0.25 \mu\text{g/ml}$ ). Anche in questo caso si studieranno alcune modifiche strutturali in modo da poter migliorare l'indice di selettività.

### Bibliografia

- [1] a) J. Sawlewicz, B. Milczarska, W. Manowska, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 1975, 27, 187; b) B. Milczarska, J. Sawlewicz, W. Manowska, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 1976, 28, 521; c) H. Foks, M. Janowiec, *Acta Pol. Pharm.*, 1978, 35, 281.
- [2] a) S. Mikulask, Z. Odlerova, V. Sutoris, A. Perjessy, E. Solcaniova, *Chem. Zvesti*, 1978, 32, 691; b) K. Waisser, J. Kunes, M. Machacek, E. Sidoova, Z. Odlerova, *Cesk. Farm.*, 1987, 36, 137; c) K. Waisser, E. Sidoova, Z. Odlerova, W. Gaeckeritz, J. Dosata, *Pharazie*, 1987, 42, 536.
- [3] a) G. Ambrosoli, M. P. Ciuti, M. G. Menozzi, M. R. Mingiardi, *Bol. Chim. Farm.*, 1970, 109, 251; b) R. Okachi, N. Hideki, K. Kozzo, M. Kazuyuki, N. Yoshinobu, M. Yo, O. Takeshi, N. Akio, *J Med. Chem.*, 1985, 28, 1772.
- [4] A. N. Grinev, V. M. Lyubchanskaya, G. Y. Uretskaya, T. F. Vlasova, G. N. Pershin, N. S. Bogdanova, I. S. Nikolaeva, V. V. Peters, T. A. Gus'kova, *Khim.-Farm. Zh*, 1977, 78.
- [5] Parte dei risultati sono riportati nelle seguenti pubblicazioni: a) P. Sanna, A. Carta, M. E. Rahbar Nikookar, *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, 35, 535. b) P. Sanna, A. Carta, L. Gherardini, M. E. Rahbar Nikookar, *Il Farmaco*, 2002, 57, 79.