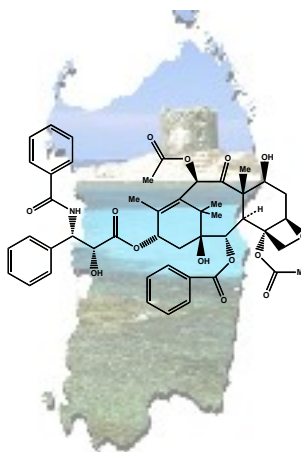




SardiniaChem2008

GIORNATA DI STUDIO DEDICATA
ALLA CHIMICA ORGANICA
DELLE MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

30 Maggio 2008, Aula Magna della Facoltà di Scienze – Sassari



Comitato Scientifico:

Giampaolo Giacomelli, *Univ. Sassari*; Giovanna Delogu *CNR Sassari*; Salvatore Cabiddu, *Univ. Cagliari*; PierPaolo Piras, *Univ. Cagliari*

Comitato Organizzatore:

Andrea Porcheddu, *Univ. Sassari*; Roberto Dallochio, *CNR Sassari*;
Stefania De Montis *Univ. Cagliari*

Sponsor

hanno contribuito alla realizzazione del convegno:

[UNIVERSITA' di Sassari-Dipartimento di Chimica](#); [UNIVERSITA' di Sassari-Facoltà di Scienze MFN](#); [CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, Sassari](#); [UNIVERSITA' di Cagliari](#);
[SAPIO s.r.l.](#); [SIGMA-ALDRICH s.r.l.](#); [CARLO ERBA Reagenti](#);
[MEDINLAB s.r.l.](#); [VWR International s.r.l.](#)

[1,2,3]TRIAZOLO[4,5-*H*]CHINOLONI: UNA NUOVA CLASSE DI PROMETTENTI CHEMIOTERAPICI ANTITUBERCOLARI

[M. Palomba](#), [S. Murru](#), [P. Corona](#), [S. Piras](#), [A. Carta](#)

Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Università degli studi di Sassari, Via Muroni 23a, 07100 Sassari.

La tubercolosi (TB) è una delle malattie infettive più comuni, causata dal *Mycobacterium tuberculosis*, o bacillo di Koch. Sebbene, alla fine degli anni settanta il flagello della tubercolosi sembrasse ormai debellato, a partire dal 1985 si è riscontrato un netto incremento dell'incidenza dell'infezioneⁱ sia nei paesi in via di sviluppo che in quelli industrializzati, al punto che, nel 1989 l'OMS dichiarava la tubercolosi una "emergenza globale". Tra le cause di questa recrudescenza vi sono la pandemia di AIDS che ha determinato il passaggio alla fase conclamata di un elevato numero di soggetti con tubercolosi latente, e la comparsa di forme di TB non trattabili con le tradizionali terapie farmacologiche, denominate forme di TB multi-drug resistant (MDR-TB). I fluorochinoloni vengono attualmente utilizzati nel trattamento di casi di TB in situazioni di resistenza o intolleranza alla terapia anti-TB di prima scelta, e alcuni di essi sono in fase di sviluppo clinico come agenti di prima scelta (Moxifloxacin). Il maggiore ostacolo collegato all'uso di questa classe di molecole per il trattamento delle infezioni da micobatteri è rappresentato dall'incrementata incidenza della resistenza, registrata tra i pazienti con un'esposizione precedente ai fluorochinoloni. Pertanto l'esigenza di ottenere nuovi chinoloni più selettivi, attivi contro ceppi di micobatteri ed in particolare contro ceppi MDR, è avvertita come prioritaria. In questo ambito alcuni acidi triazolo[4,5-*h*] e [4,5-*f*]chinoloncarbossilici angolari, sintetizzati in precedenza come antiinfettivi del tratto urinarioⁱⁱ, hanno mostrato interessanti valori di MIC₉₀ nei confronti di *M. tuberculosis* H37Rv. In Figura 1 sono riportati i composti che hanno mostrato i dati di MIC₉₀ più favorevoli (rispettivamente 4,8, 5,0 e 1,6 µg/ml).

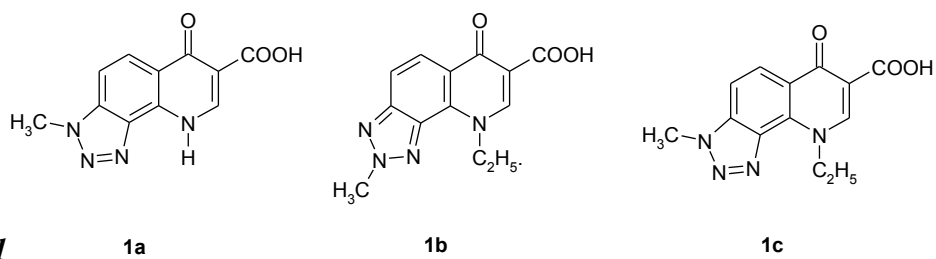
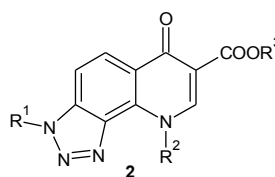


Figura 1

Allo scopo di approfondire le nostre conoscenze sui rapporti struttura-attività di questa classe,

abbiamo pertanto preparato una nuove serie di derivati (**2**), la cui struttura generale è riportata in Figura 2.



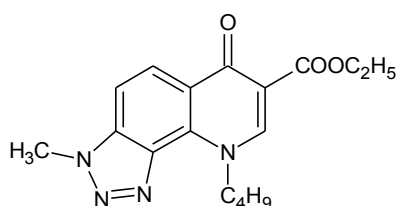
R¹ = -CH₃, -CH₂-C₆H₅

R² = -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -C₄H₉, -C₃H₅, -CH₂-C₆H₅, etc.

R³ = -H, -C₂H₅

Figura 2

L'attività antimicobatterica degli acidi 3-metil-9-sostituiti-6-oxo-6,9-diidro-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-*h*]chinolon-7-carbossilici e dei loro corrispondenti esteri etilici appartenenti alla serie **2**, è stata valutata, presso il Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università di Sassari in rapporto con quattro antitubercolari classici (Rifampicina, Etambutolo, Streptomycin e Isoniazide) nei confronti del ceppo H37Rv *wild type* e di undici isolati clinici di *M. tuberculosis* (SS1-11) dotati di resistenza ai farmaci tradizionali in misura differente, con buoni risultati. Il composto più attivo della serie (**2c**, Figura 3) ha mostrato valori di MIC₉₀ di 0,5 µg/ml sia nei confronti del ceppo wild type che di tutti gli isolati clinici. Inoltre, in un esperimento condotto con macrofagi umani della linea cellulare J774-A1 infettati con H37Rv, le cellule trattate con **2c** alle concentrazioni di 0,5 e di 0,25 µg/ml mostravano, dopo sette giorni di incubazione, una diminuzione notevole della conta delle CFU su ml rispetto a quelle non trattate. Infine, nei test di citotossicità nei confronti di macrofagi umani e di cellule Hep-2, i corrispondenti valori di CC₅₀ sono risultati, in entrambi i casi, superiori a 50 µg/ml.



2c

Figura 3

I dati relativi alla serie degli acidi ed esteri 3-benzil-9-sostituiti-6-oxo-6,9-diidro-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-*h*]chinolon-7-carbossilici (attualmente sottoposti ad analoghi test presso i laboratori del Dipartimento di Scienze Biomediche), non ancora disponibili, ci consentiranno di acquisire ulteriori elementi utili alla comprensione dei rapporti struttura-attività per questa serie.

ⁱ Anti-tuberculosis drug resistance in the world: Third Global Report, World Health Organization, **2004**;

ⁱⁱ Sanna, P.; Carta, A.; Paglietti, G.; Zanetti, S.; Fadda, G. *Il Farmaco*, **1992**, *47*, 1001.