

OCENA AKTYWNOŚCI PRZECIWGRUŹLICZEJ NOWYCH POCHODNYCH 6-CHLOROPIKOLINONITRYLU

Dagmara Ziembicka¹, Ewa Augustynowicz-Kopec²,
Agnieszka Głogowska², Katarzyna Gobis¹

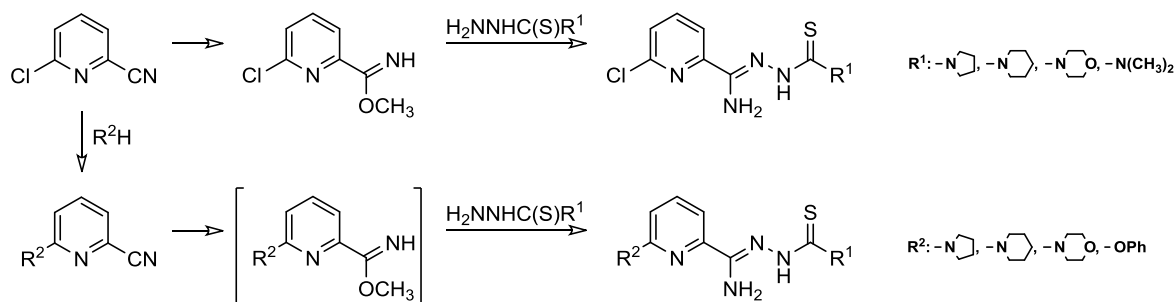
¹Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Zakład Mikrobiologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Czynnikami negatywnie wpływającymi na sytuację epidemiologiczną gruźlicy, identyfikowanej przez Światową Organizację Zdrowia jako choroba stanowiąca globalne zagrożenie zdrowotne, są: długi czas trwania terapii oraz stopień jej skomplikowania, stosunkowo wysokie ceny leków oraz wywoływane przez nie działania niepożądane, a w konsekwencji niepowodzenie terapii oraz rozpowszechnienie szczepów lekoopornych i wielolekoopornych [1]. W pełni uzasadnione są zatem poszukiwania efektywniejszych i lepiej tolerowanych chemioterapeutyków.

Obiecującym kierunkiem badań są związki będące analogami strukturalnymi jednego z najskuteczniejszych leków przeciwgruźliczych – izoniazydu. Dotychczas zastosowane modyfikacje polegające na wprowadzeniu ugrupowania tiosemikarbazydowego w pozycji C-2 oraz dodatkowego podstawnika w pozycji C-4 pierścienia pirydyny wytypowały tę grupę związków jako charakteryzującą się wysokim potencjałem terapeutycznym (MIC 0,4–25 µg/ml) [2].

W celu sprawdzenia wpływu na aktywność zmiany połączenia grupy funkcyjnej przy pierścieniu aromatycznym z C-4 na C-6, zaprojektowano kolejny cykl syntez, dla którego związkiem wyjściowym był 6-chloropikolinonitryl. Kondensaty posiadały chlor, piperolidynę, piperydynę, morfolinę lub ugrupowanie fenoksyłowe w pozycji C-6 pierścienia pirydyny oraz aminy cykliczne lub *N,N*-dimetyloaminę przy łańcuchu tiosemikarbazydowym. Aktywność przeciwgruźliczą (MIC 0,5–512 µg/ml) wyznaczono w testach *in vitro* wobec dwóch szczepów *Mycobacterium tuberculosis*: standardowego H₃₇Rv oraz klinicznego Spec. 210. Zdolność do hamowania wzrostu prątków wobec szczepu opornego była dla zdecydowanej większości pochodnych od 2 do 16-krotnie wyższa niż leku referencyjnego.



PIŚMIENNICTWO:

[1] <https://www.who.int/tb/en/>

[2] M. Krause et al., "4-Substituted picolinohydrazoneamides as a new class of potential antitubercular agents", *European Journal of Medicinal Chemistry* 2020, 190:112106