

OCENA AKTYWNOŚCI PRZECIWGRUŹLICZEJ NOWYCH POCHODNYCH 6-CHLOROPIKOLINONITRYLU



Dagmara Ziembicka¹, Ewa Augustynowicz-Kopeć²,
Agnieszka Głogowska², Katarzyna Gobis¹

¹Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Zakład Mikrobiologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

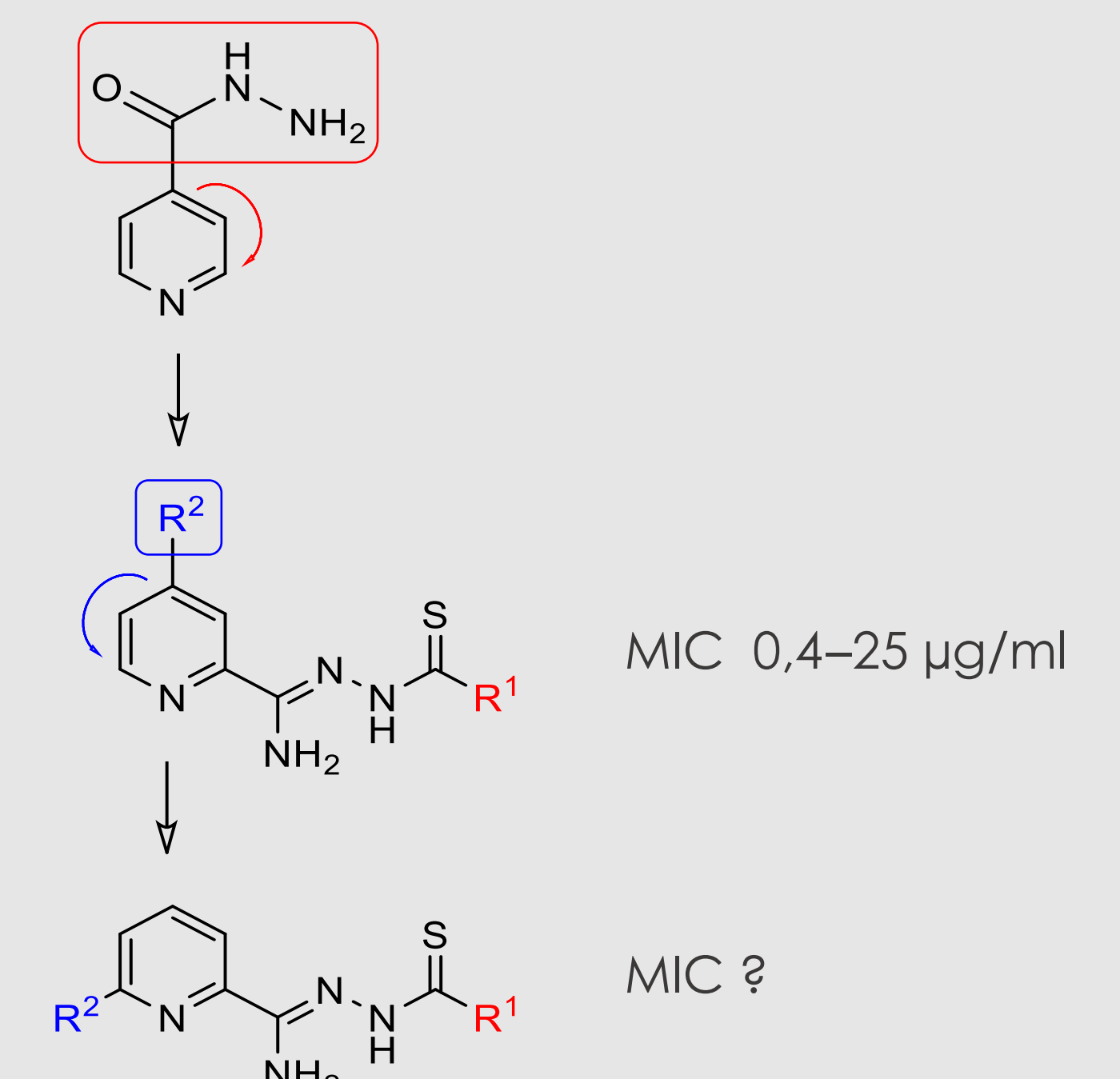
dagmara.ziembicka@gumed.edu.pl

WPROWADZENIE

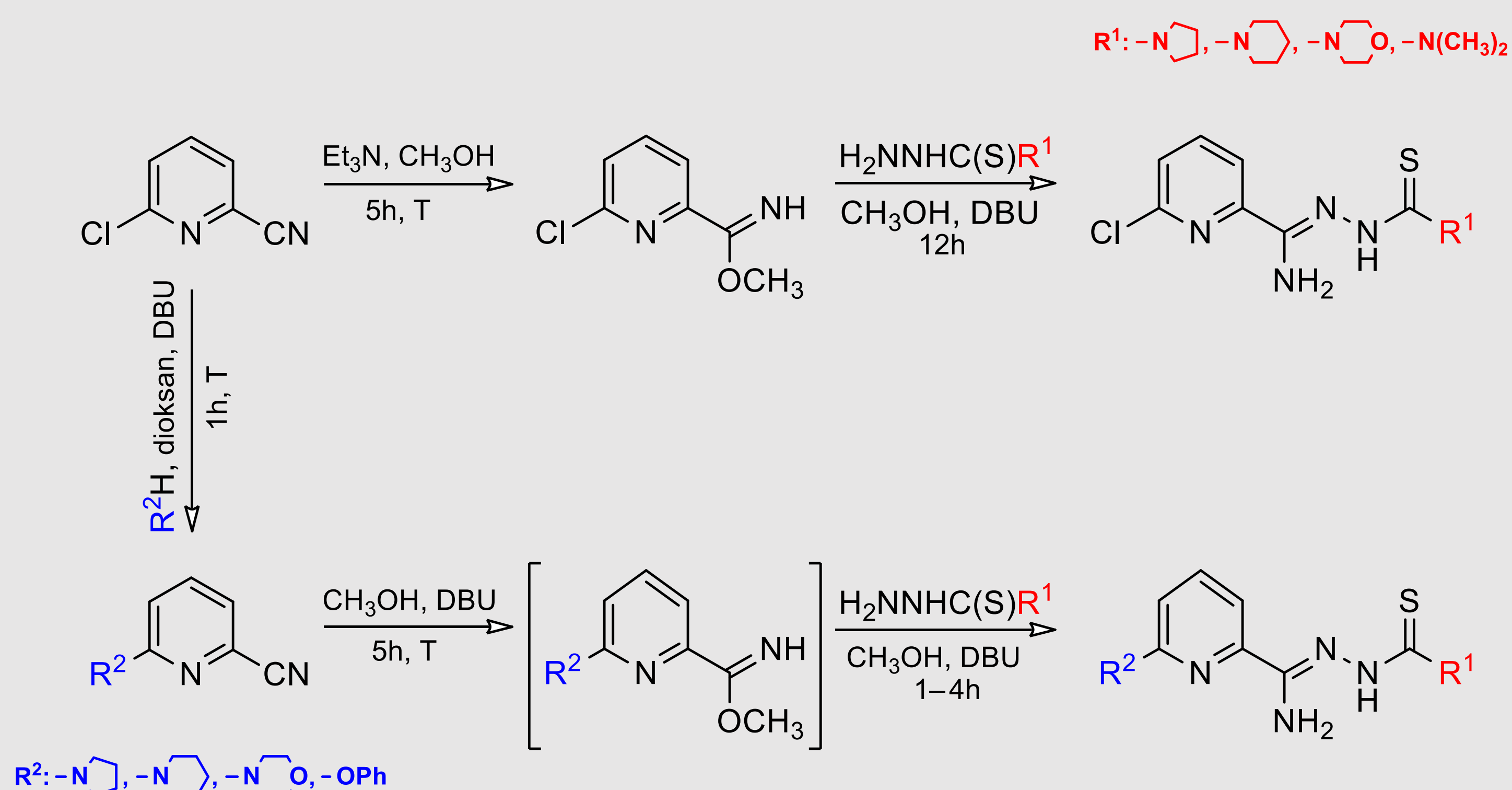
Obiecującym kierunkiem badań, przy poszukiwaniu efektywniejszych i lepiej tolerowanych chemioterapeutyków, są związki będące analogami strukturalnymi jednego z najskuteczniejszych leków przeciwgruźliczych – izoniazidu.

Dotychczas zastosowane modyfikacje strukturalne polegające na wprowadzeniu w obrębie obecnej grupy funkcyjnej ugrupowania tiosemikarbazydowego, a następnie przeniesieniu jej w pozycję C-2 oraz wprowadzeniu dodatkowego podstawnika w pozycji C-4 pierścienia pirydyny wytypowały tę grupę związków jako charakteryzującą się wysokim potencjałem terapeutycznym [1].

W celu sprawdzenia wpływu na aktywność zmiany położenia grupy funkcyjnej przy pierścieniu aromatycznym z C-4 na C-6 zaprojektowano kolejny cykl syntez.



SYNTEZA



Związek wyjściowy, którym był 6-chloropikolinonitryl, przekształcono w metyloiminoester, który z kolei poddany reakcji kondensacji z odpowiednim cykloalkilamino-1-karbotiohydrazidem oraz *N,N*-dimetyloaminokarbotiohydrazidem utworzył pochodne cykloalkilaminotiosemikarbazydowe oraz pochodną *N,N*-dimetyloaminotiosemikarbazydową.

Karbotiohydrazydy otrzymano w reakcji między aminą cykliczną (pirolidyną, piperidyną, morfoliną) bądź *N,N*-dimetyloaminą a hydrazynokarbotiohydrazidem metylu.

Kolejnym etapem syntez było podstawienie atomu chloru w pozycji C-6 pierścienia pirydynowego piperidyną, piperidyną, morfoliną oraz ugrupowaniem fenoksylowym. Dla tych związków kondensacje z karbotiohydrazdami przeprowadzono z iminoestrów otrzymanych *in situ*.

Struktury związków potwierdzono za pomocą spektroskopii IR i ¹H NMR.

AKTYWNOŚĆ PRZECIWGRUŹLICZA

Aktywność przeciwgruźlicza wyznaczona została w testach *in vitro* wobec dwóch szczepów *Mycobacterium tuberculosis*: standardowego H₃₇Rv oraz klinicznego Spec. 210 – wyizolowanego od pacjentów z gruźlicą, opornego na izoniazyd, rifampicynę, etambutol i kwas *p*-aminosalicylowy.

Zsyntetyzowane związki charakteryzowały się działaniem o wartościach MIC w zakresie 0,5–512 µg/ml. Najwyższą zdolność do inhibicji wzrostu obu typów szczepów bakterii wykazały pochodne posiadające pierścień piperidyny i pirolidyny przy łańcuchu tiosemikarbazydowym oraz te same pierścienie bądź chlor w położeniu 6 pierścienia pirydynowego. Interesujący jest fakt, iż dla tej grupy związków szczep oporny osiąga niższe miana hamujące niż szczep standardowy. Co więcej, zdolność do hamowania wzrostu komórek szczepu opornego była dla zdecydowanej większości pochodnych od 2- do 16-krotnie wyższa niż w przypadku leku referencyjnego. Sugerowałoby to, iż związki z tej grupy wykazują powinowactwo do celu molekularnego, innego niż lek referencyjny.

Z otrzymanych danych wynika, iż zmiana położenia grupy funkcyjnej przy pierścieniu aromatycznym z C-4 na C-6 prowadzi do większego zróżnicowania grupy, pozwalającego w dalszych etapach badań na wyznaczenie elementów strukturalnych odpowiedzialnych za aktywność przeciwgruźliczą.

		-R ¹							
		-N\langle		-N\langle		-N\langle		-N(Me) ₂	
szczep <i>Mycobacterium tuberculosis</i>		Minimalne stężenie hamujące MIC [µg/ml]							
		H ₃₇ Rv	Spec. 210	H ₃₇ Rv	Spec. 210	H ₃₇ Rv	Spec. 210	H ₃₇ Rv	Spec. 210
-R ²	-Cl	2	1	2	1	32	32	16	4
	-N\langle	2	1	4	1	16	4	-	-
	-N\langle	2	0,5	2	0,5	8	1	-	-
	-N\langle	16	4	16	4	512	256	512	128
	-OPh	8	4	8	4	8	4	16	8

Izoniazyd (lek referencyjny): H₃₇Rv – MIC 0,125 µg/ml; Spec. 210 – MIC 8 µg/ml