

SINTESI DI ACIDI 1-ETIL-6-(R)-7-NITRO-4-OXO-1,4-DIIDRO- CHINOLIN-3-CARBOSSILICI QUALI AGENTI ANTIBATTERICI. INFLUENZA DEL GRUPPO NITRO SULL'ATTIVITÀ ANTIBATTERICA

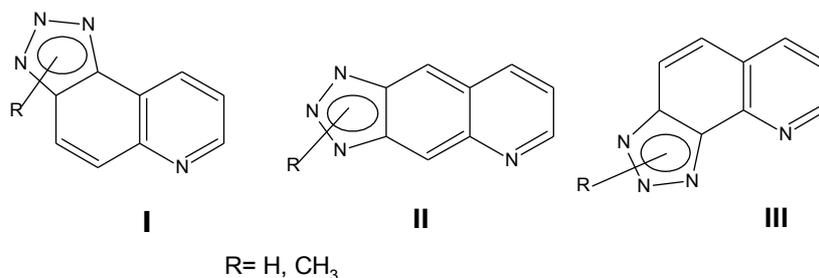
*Antonio Nuvole**, *Giuseppe Paglietti**, *Claudia Juliano*[°]

*Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico

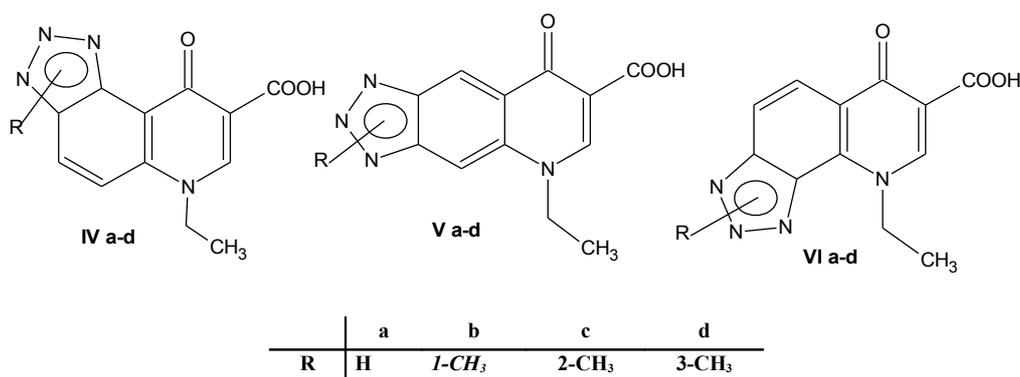
°Dipartimento di Scienze del Farmaco

Università di Sassari

Da diversi anni siamo interessati alla chimica ed alle applicazioni biofarmacologiche delle 1,2,3-triazolo[4,5-f], [4,5-g], [4,5-h]-chinoline (**I**, **II**, **III**)^{1a-h}, una classe di eterociclici trianellari a struttura planare quasi completamente sconosciuta e poco studiata biologicamente^{2a-b}



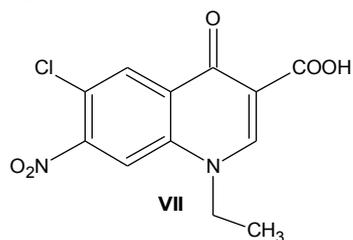
L'attività antibatterica è indubbiamente quella più estesamente studiata^{1c,d,h}. L'evidente analogia con l'acido ossolinico, noto farmaco chinolonico (ossian), ha stimolato il varo di un vasto programma di ricerca, in parte completato, che prevedeva la realizzazione di acidi triazolo-chinolonici di struttura **IV**, **V**, **VI a-d**^{1c,d}



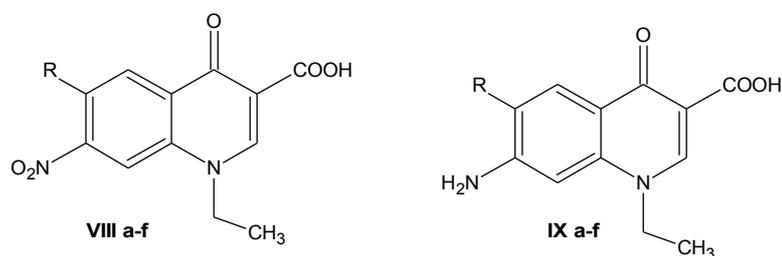
Finora è stato accertato che i derivati **IV**, sebbene non raggiungano livelli di attività antimicrobica elevati, mettono in evidenza un'azione elettiva nei confronti dell'*Escherichia Coli* ed in un caso (**IV b**) un'apprezzabile attività verso lo *Pseudomonas Aeruginosa*, mentre nei derivati **VI** l'attività è notevolmente ridotta.

Durante la preparazione dei composti **V** è stato osservato che l'intermedio **VII**, necessario alla loro sintesi e in cui è presente in C-7 un nitro gruppo, mostra un'azione

antibatterica più marcata verso i Gram(+) piuttosto che verso i Gram(-) come generalmente accertato per i farmaci chinolonici.



Sulla base di questa osservazione è sembrato interessante estendere la ricerca in questo settore preparando una serie di derivati **VIII a-f** in cui sono presenti in C-7 il nitro gruppo ed in C-6 diversi sostituenti.



R	a	b	c	d	e	f
H	CH_3	OCH_3	OCF_3	F	I	

La loro preparazione è stata effettuata seguendo lo schema classico di sintesi dei chinoloni: condensazione delle opportune nitroaniline con etossimetilenmalonato di etile, ciclizzazione in difenilettere, etilazione ed idrolisi finale.

Una preliminare valutazione dell'attività biologica dei nitrocomposti ottenuti, raffrontata con i rispettivi ammino derivati **IX a-f** e con l'acido nalidissico, quale composto di riferimento, sembra indicare che l'osservazione della particolare influenza esercitata dalla presenza del nitrogruppo in posizione 7 sia fondata. L'inversione dell'attività biologica rivolta soprattutto verso i Gram(+) parrebbe quindi assumere un significato di rilievo nell'ambito dei chinoloni.

BIBLIOGRAFIA

- 1**
 - a)** Paglietti G., P.Sanna. *Studi Sassaressi*, **60**, 323, (1982)
 - b)** Sanna P., Paglietti G.: *Il Farmaco*, **44**, 609, (1989)
 - c)** Nuvole A., Sanna P., Paglietti G., Juliano C., Zanetti S., Cappuccinelli P.: *Il Farmaco*, **44**, 619, (1989)
 - d)** Sanna P., Carta A., Paglietti G., Zanetti S., Cappuccinelli P.: *Il Farmaco*, **47**, 1001, (1992)
 - e)** Sanna P., Sequi P.A., Nuvole A., Paglietti G.: *Heterocycles*, **36**, 259, (1993)
 - f)** Sanna P., Sequi P.A., Piras S., Paglietti G.: *Heterocycles*, **41**, 2459, (1995)
 - g)** Sanna P., Sequi P.A., Paglietti G.: *Il Farmaco*, **50**, 47, (1995)
 - h)** Nuvole A., Paglietti G.: *XIII° Convegno Chimica Farmaceutica*, Paestum 1996
- 2**
 - a)** Fries K. Et al.: *Ann. Chem.*, **511**, 213, (1934)
 - b)** Fujita M. et al.: *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 2123, (1995)