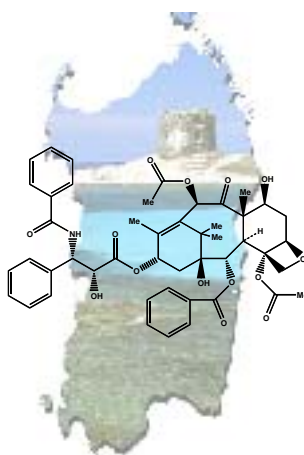




SardiniaChem2004

GIORNATA DI STUDIO DEDICATA ALLA CHIMICA ORGANICA
DELLE MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

31 Maggio 2004, Aula Magna della Facoltà di Scienze - Sassari



COMITATO ORGANIZZATORE:

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

HANNO CONTRIBUITO ALLA REALIZZAZIONE DEL CONVEGNO:

*UNIVERSITA' di Sassari-Dipartimento di Chimica; CNR-Istituto di Chimica
Biomolecolare, sez. Sassari; UNIVERSITA' di Cagliari; AGILENT TECHNOLOGIES,
ITALIA, S.p.A. - Agenzia Sardegna; DEPECO s.r.l.; Apparecchiature Scientifiche;
DIAGEN s.a.s.; JASCO s.r.l.; SIGMA-ALDRICH s.r.l.*

**5,7-DINITRO E 5,7-DIAMMINO CHINOSSALINE ANALOGHE
DELL'ANTIFOLICO CLASSICO METOTRESSATO E NON CLASSICO
TRIMETREXATO. SINTESI E VALUTAZIONE DELL'ATTIVITA' ANTIFOLICA E
ANTITUMORALE IN VITRO**

*Paola Corona, *Sergio Alleca, *Mario Loriga, *Giuseppe Paglietti,
§Maria Paola Costi, §Stefania Ferrari

*Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico Università di Sassari,
Via Muroli 23/a, 07100 Sassari, Italia

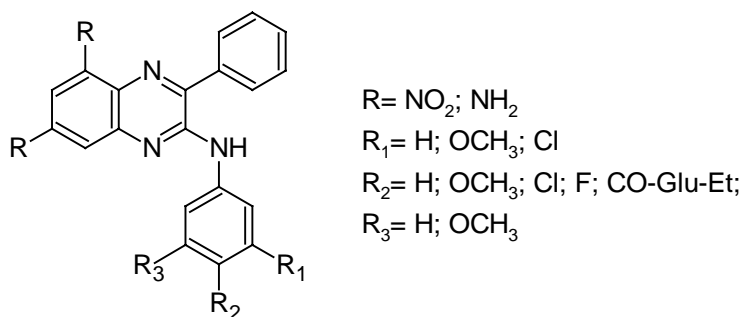
§Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Modena e Reggio Emilia,
Via Campi 183, 41100 Modena, Italia

L'acido folico è un componente essenziale per la crescita e la proliferazione cellulare sia nei microrganismi (batteri e protozoi) che nelle cellule dei mammiferi. Gli enzimi folato dipendenti partecipano alla sintesi *de novo* dei nucleotidi purinici e degli amminoacidi. Per questo motivo la via *metabolica dei folati* è divenuta un target fondamentale per la progettazione di agenti chemioterapici antibatterici, antiprotozoari e antitumorali.

La maggior parte degli agenti chemioterapici antifolici è stata progettata allo scopo di inibire l'enzima diidrotolatoriduttasi (DHFR), sia nei microrganismi che nelle cellule cancerogene. Gli antifolici, trimetoprim e piritrexim, sono attivi nei batteri e protozoi mentre, il metotressato ed il tomudex, sono oggi i composti più utilizzati come antifolici antitumorali. Sfortunatamente nei trattamenti terapeutici con gli antifolici si instaura una chemioresistenza¹, come con gli antibiotici, di conseguenza l'antifolico perde di efficacia. Di qui la necessità di disporre di nuovi antifolici meno tossici e più selettivi. Pertanto nell'ambito di un esteso progetto di ricerca sulle potenzialità farmacobiologiche dei derivati chinossalinici come analoghi degli antifolici classici, metotressato, e non classici, trimetressato, sono state sintetizzate numerose molecole¹⁻⁷ che hanno mostrato di possedere *in vitro* attività antitumorale ed antifolica. Questi risultati sono stati acquisiti presso il National Cancer Institute di Bethesda e direttamente da noi mediante saggi enzimatici *in vitro* sulla famiglia degli enzimi folato.

In questo contesto sono state progettate e sintetizzate una nuova serie di chinossaline di formula generale **I** recanti nelle posizioni 5 e 7 dell'anello chinossalinico due gruppi nitro e/o

due gruppi amminici come nel trimetrexato e come linker un gruppo NH che collega l'anello chinossalinico con il fenile sostituito e/o con lo spezzone glutammico.



I

Di questi composti verranno descritti la sintesi ed i risultati biologici relativi alla loro attività antitumorale e a quella antifollica

Bibliografia

1. Schweitzer, B.I.; Dicker, A.P. and Bertino, J.R. *FASEB J.* **1990**, 4, 2441-2452
2. Loriga, M.; Fiore, M.; Sanna, P.; Paglietti, G. *Il Farmaco* **1996**, 51, 559-568
3. Loriga, M.; Piras, S.; Paglietti G. *Il Farmaco* **1997**, 52(3), 157-166
4. Loriga, M.; Moro, P., Sanna, P.; Paglietti, G. *Il Farmaco* **1997**, 52 (8-9), 531-537
5. Vitale, G.; Corona, P.; Loriga, M.; Paglietti, G. *Il Farmaco*, **1998**, 53, 150-159
6. Corona, P.; Vitale, G.; Loriga, M.; Paglietti, G.; Costi, M.P. *Il Farmaco* **1998**, 53, 480-493
7. Vitale, G.; Corona, P.; Loriga, M.; Paglietti, G. *Il Farmaco*, **1998**, 53, 594-601
8. Corona, P.; Vitale, G.; Loriga, M.; Paglietti, G. *Il Farmaco*, **2000**, 55, 77-86
9. Alleca, S.; Corona, P.; Loriga, M.; Paglietti, G.; Loddo, R.; Mascia, V.; Busonera, B.; La Colla, P. *Il Farmaco* **2003**, 58, 639-650