



# SardiniaChem 2006

GIORNATA DI STUDIO DEDICATA ALLA CHIMICA ORGANICA  
DELLE MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

5 Giugno 2006, Complesso Universitario di Monserrato, Cagliari



## COMITATO ORGANIZZATORE:

Salvatore Cabiddu - Università di Cagliari, Giovanna Delogu - CNR Sassari,  
Pier Paolo Piras - Università di Cagliari, Giampaolo Giacomelli - Università di Sassari

## HANNO CONTRIBUITO ALLA REALIZZAZIONE DEL CONVEGNO:

UNIVERSITÀ DI CAGLIARI; UNIVERSITÀ DI SASSARI-Dipartimento di Chimica; CNR-Istituto di  
Chimica Biomolecolare, Sezione di Sassari; SIGMA-ALDRICH Srl; EXACTA+OPTTECH Sardegna S.r.l.,  
CARLO ERBA REAGENTI; VWR INTERNATIONAL s.r.l.

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

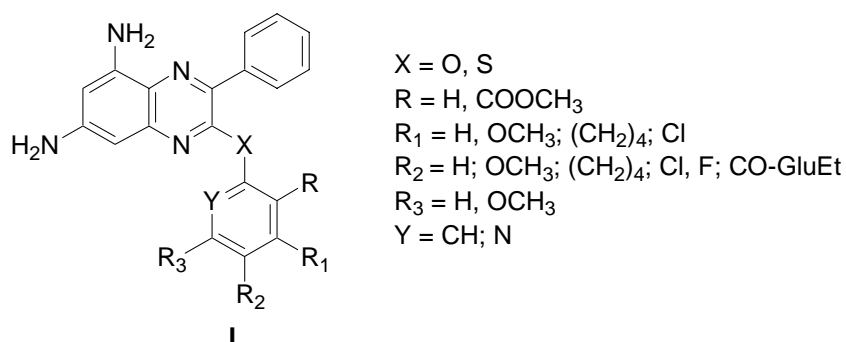
\*Paola Corona, \*Mario Loriga, \*Giuseppe Paglietti

\*Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico Università degli Studi di Sassari, Via Muroni 23/a, 07100  
Sassari, Italia

Gli inibitori della via metabolica dei folati rappresentano una classe di farmaci di fondamentale importanza nella terapia di alcuni tipi di tumori. Il Metotressato (MTX), capostipite di questa classe, nota come antifolici classici, inibisce diversi enzimi della famiglia dei folati quali la diidrofolatoriduttasi (DHFR), glicinammide ribonucleotidil formil transferasi (GARFT) e la timidilato sintasi (TS) ed insieme al Raltitrexed è il più utilizzato antifolico antitumorale. Recentemente è stato approvato un nuovo inibitore selettivo della timidilato sintasi: il Pemetrexed utilizzato per il trattamento del mesotelioma pleurico maligno. Gli antifolici classici entrano nelle cellule attraverso sistemi di trasporto specifici o recettori dei folati ed una volta all'interno vengono trasformati attraverso complicate vie metaboliche prolungando così la loro permanenza all'interno delle cellule. Questo fatto assicura alta specificità di tali composti una volta che si trovano all'interno della cellula ma la loro scarsa selettività d'azione verso le cellule tumorali rispetto a quelle sane rimane uno dei maggiori problemi nel loro utilizzo terapeutico. Inoltre, in seguito all'uso prolungato, gli antifolici sviluppano chemioresistenza attraverso diversi meccanismi quali alterazioni dei livelli degli enzimi metabolici o danneggiamento dei sistemi di trasporto. Nel tentativo di superare questi problemi è stata sviluppata una nuova classe di derivati nota come antifolici non classici; si tratta di piccole molecole lipofile in cui lo spezzone dell'acido p-amminobenzoilglutammico (PABA-glu) è stato sostituito con uno benzenico recante diversi gruppi metossilici. Questi composti non richiedono i sistemi di trasporto dei folati ma penetrano nella cellula per semplice diffusione<sup>[1]</sup>. Esempi di questo tipo sono due inibitori della DHFR quali il Trimetressato (TMQ), utilizzato in associazione con il Leucovorin per il trattamento delle infezioni causate da *Pneamocystis carinii* nei pazienti affetti da AIDS ma non più come antitumorale a causa della sua tossicità ed il Piritrexim (PTX), che al momento si trova nella fase di sperimentazione per il trattamento di pazienti affetti da tumore delle vie urinarie.

In questo contesto si inserisce il nostro progetto di ricerca sulle potenzialità farmacobiologiche dei derivati chinossalinici come analoghi dei già citati antifolici classici, MTX, e non classici, TMQ e PTX, nelle cui fasi di sviluppo sono state sintetizzate numerose molecole<sup>[2-10]</sup> che hanno mostrato di possedere *in vitro* attività antitumorale ed antifolica. I risultati dell'attività anticancro sono stati acquisiti presso il National Cancer Institute di Bethesda mentre quelli sull'attività antifolica dal gruppo di ricerca della Professoressa Costi dell'Università di Modena e Reggio Emilia mediante saggi enzimatici *in vitro* sulla famiglia degli enzimi folato.

In questa comunicazione viene presentata una nuova serie di chinossaline di formula generale **I** recanti nelle posizioni 5 e 7 dell'anello chinossalinico due gruppi amminici come nel Trimetrexato e come linker un atomo di ossigeno o di zolfo che collega l'anello chinossalinico con il fenile sostituito o con lo spezzone benzoil glutammico.



Di questi composti verranno descritti la sintesi ed i risultati biologici relativi alla loro attività antitumorale.

### Bibliografia

1. Werbel, L. M. In Folate Antagonists as Therapeutic Agents; Sirotnak, F. M.; Burchall, J. J.; Ensminger, W.; Montgomery, J. A., Eds.; Academic Press: Orlando, FL, 1984; Vol. 1, pp 261.
2. Corona, P.; Vitale, G.; Loriga, M.; Paglietti, G.; Costi, M. P. *Farmaco*, 1998, 53, 480-493.
3. Vitale, G.; Corona, P.; Loriga, M.; Paglietti, G. *Farmaco*, 1998, 53, 594-601.
4. Corona, P.; Vitale, G.; Loriga, M.; Paglietti, G. *Farmaco*, 2000, 55, 77-86.
5. Piras, S.; Loriga, M.; Paglietti, G. *Farmaco*, 2002, 57, 1-8.
6. Loriga, M.; Piras, S.; Paglietti, G.; Costi, M. P.; Venturelli, A. *Farmaco*, 2003, 58, 51-61.
7. Alleca, S.; Corona, P.; Loriga, M.; Paglietti, G.; Loddo, R.; Mascia, V.; Busonera, B.; La Colla, P. *Farmaco*, 2003, 58, 639-650.
8. Piras, S.; Loriga, M.; Paglietti, G. *Farmaco* 2004, 59, 189-194.
9. Corona, P.; Alleca, S.; Loriga, M.; Paglietti, G.; Costi, M.P.; Ferrari, F. XVII Convegno Nazionale della Divisione di Chimica Farmaceutica della Società Chimica Italiana, Pisa, 6-10 Settembre 2004, 111 P-45
10. Corona, P.; Alleca, S.; Vitale, G.; Loriga, M.; Paglietti, G.; Costi, M.P.; Venturelli, A. Second Joint Italian-Swiss Meeting on Medicinal Chemistry, Modena, 12-16, Settembre 2005, Modena, 102 P-26