

PRODOTTI DI MODIFICAZIONE STRUTTURALE DI ANALOGHI CHINOSSALINICI DEL METOTRESSATO COME POTENZIALI ANTIFOLICI ANTITUMORALI

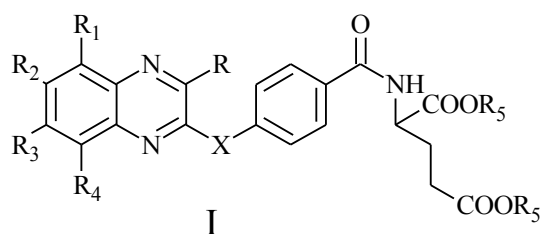
Sergio Alleca, Mario Loriga, Giuseppe Paglietti

Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico-Università di Sassari
Via Muroli, 23-07100 Sassari

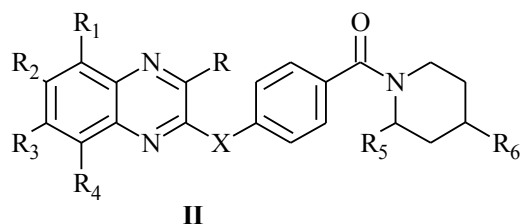
Nell'ambito di un'estesa indagine sulle potenzialità antitumorali di derivati chinossalinici come analoghi degli antifolici classici e non classici sono state sintetizzate numerosissime molecole di chinossaline di formula **I** che hanno mostrato

possedere un'attività antitumorale in vitro nei protocolli di screening del National Cancer Institute di Bethesda e un'attività citotossica rilevata dal gruppo del prof. La Colla dell'Università di Cagliari a concentrazioni micromolari¹⁻⁷

Nell'ampio programma in corso di attuazione⁸⁻⁹ è stata presa in considerazione la possibilità di realizzare i prodotti di formula **II** mediante la trasformazione dello spezzone glutammico di **I**. Infatti irrigidendo la catena laterale in un anello piperidinico si potrà valutare l'effetto che la distanza tra la funzione ammidica e quella dei due carbossili o alternativamente della funzione ammidica e quella di uno dei due carbossili potrà esercitare nella poligluttammazione e/o nell'interazione con la hDHFR.



R= H, Ph, CF₃
R₁= H, NH₂
R₂= H, CF₃
R₃= H, CF₃
R₄= H, NH₂
R₅= H, CH₃, C₂H₅,

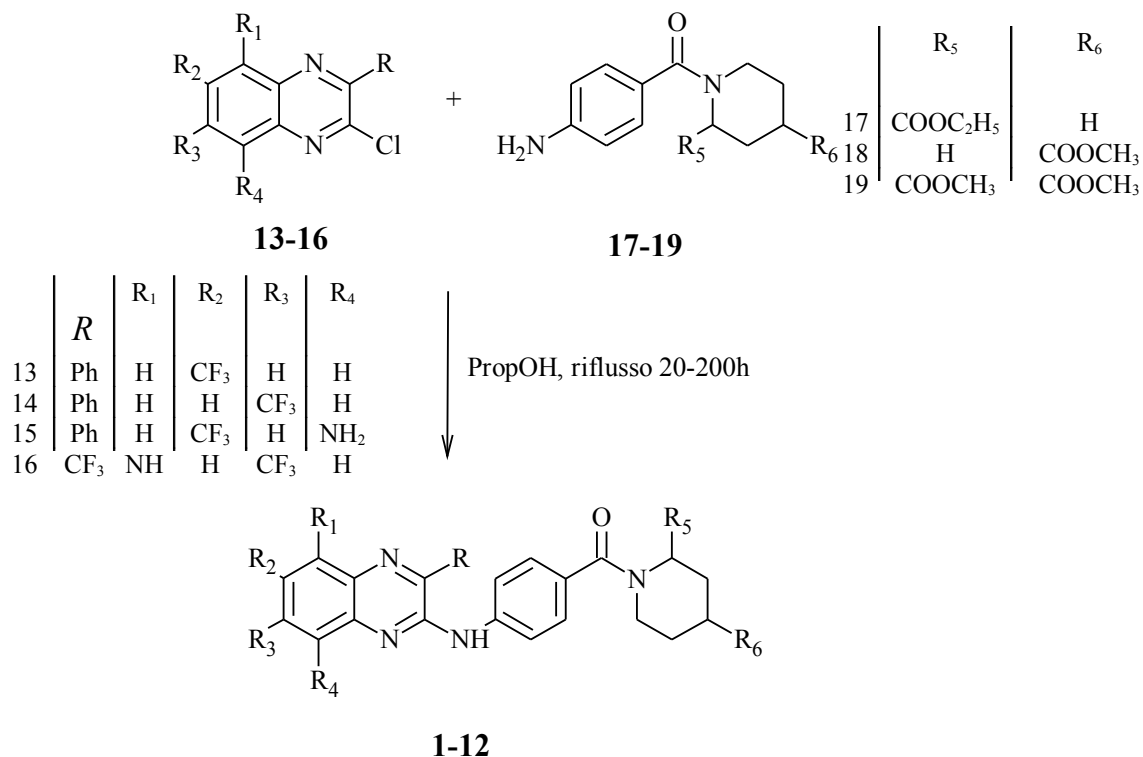


R= H, Ph, CF₃
R₁= H, NH₂
R₂= H, CF₃
R₃= H, CF₃
R₄= H, NH₂
R₅= H, COOCH₃,
COOC₂H₅, COOH
R₆= H, COOCH₃, COOH

X=
NH
NCH₃
CH₂NH
O
CH₂O

La parte sintetica del lavoro è stata realizzata attraverso il seguente schema di reazione:

SCHEMA



Su alcune di queste molecole sono stati effettuati i saggi enzimatici sulla Timidilato Sintetasi (umana, lactobacillus casei, leishmania) e sulla Diidrofolato Riduttasi umana (hDHFR). I risultati sembrano incoraggianti per proseguire la presente ricerca.

[1] Loriga M.; Piras S.; Sanna P.; Paglietti G. *IL Farmaco* 52 (3), 157-166, 1997

[2] Loriga M.; Vitale G.; Paglietti G. *IL Farmaco* 53, 139-149, 1998

[3] Vitale G.; Corona P.; Loriga M.; Paglietti G. *IL Farmaco* 53, 150-159, 1998

[4] Corona P.; Vitale G.; Loriga M.; Costi M.P.; Paglietti G. *IL Farmaco* 53, 480-493, 1998

[5] Vitale G.; Corona P.; Loriga M.; Paglietti G. *IL Farmaco* 53, 594-601, 1998

[6] Corona P.; Vitale G.; Loriga M.; Paglietti G. *IL Farmaco* 53, 77-86, 2000

[7] Piras S.; Loriga M.; Paglietti G. *IL Farmaco* 57, 1-8, 2002

[8] Corona P.; Loriga M.; Paglietti G.; La Colla M.; Setzu M.G.; Loddo R; vedi altra comunicazione poster in questo Abstract

[9] Vitale G.; Loriga M.; Paglietti G.; Costi M.P.; Venturelli A.; Marturana F.; Marongiu L.; La Colla P. vedi altra comunicazione poster in questo Abstract