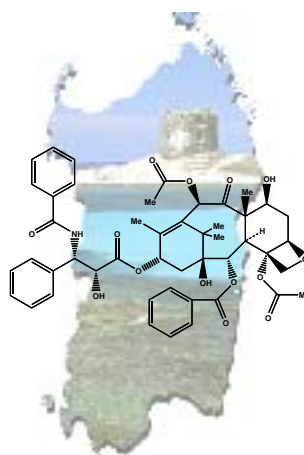




SardiniaChem2004

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.

**NUOVI DERIVATI CHINOSSALINICI INIBITORI DELLA DIIDROFOLATO
REDUTTASI (DHFR) E DELLA TIMIDILATO SINTETASI (TS)
DELLA LEISHMANIA MAJOR: RISULTATI PRELIMINARI**

S.Piras*, M.Loriga*, A.Carta*, G.Paglietti*, M.P.Costi[§], S.Ferrari[§]

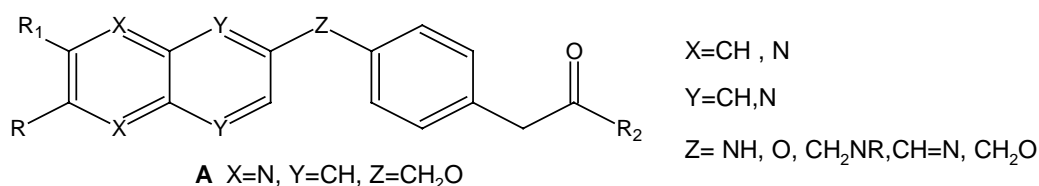
* *Dipartimento Farmaco-Chimico-Tossicologico, Università degli Studi di Sassari,*

Via Muroli 23/a, 07100 Sassari.

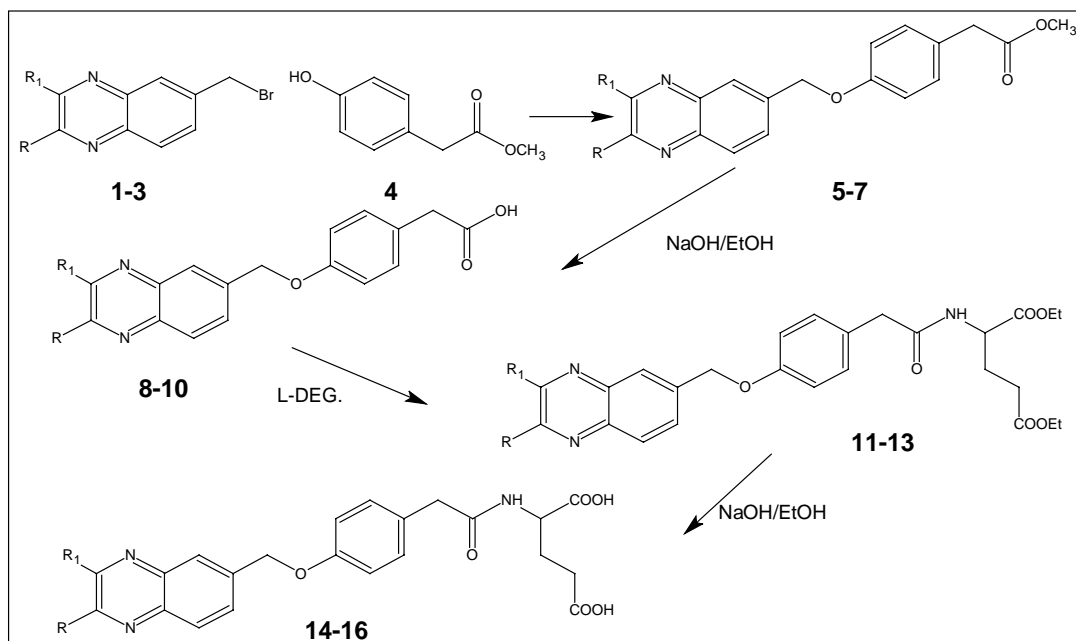
[§] *Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Modena e Reggio Emilia, Via Campi
183, 41100 Modena.*

L'incidenza delle malattie protozoarie imputate al genere *Leishmania* è aumentata enormemente con la diffusione dell'AIDS. In particolare la forma viscerale della Leishmaniosi sta emergendo come malattia nuova e sempre più frequente. In Europa l'uso di antimoniali pentavalenti rappresenta l'intervento terapeutico più efficace, con ricaduta nel 52% dei pazienti trattati a distanza da un mese a tre anni. Oltre gli antimoniali altri farmaci importanti sono le pentamidine e l'amfotericina B. Un approccio abbondantemente esplorato in passato è stato lo sviluppo di farmaci antifolici antiprotozoari che bloccano il ciclo dell'acido folico, che, previa attivazione metabolica di enzimi folato dipendenti, attraverso il trasporto di unità carboniose, è responsabile della sintesi de novo degli acidi nucleici e degli amminoacidi. In questo senso sono stati usati il trimetoprim e la pirimetamina che sono attivi contro i plasmodi e i toxoplasmi, ma non contro le Leishmanie e i tripanosomi. Questi due protozoi appartenenti alla classe dei Kinetoplastidae sono sensibili agli antifolici antitumorali come il metotrexato (MTX), ma sviluppano immediatamente una chemioresistenza in quanto riattivano l'autoproduzione di acido folico mediante una via di salvataggio che impiega l'enzima Pteridina riduttasi, recentemente scoperto, appunto, nelle *Leishmania major* e nel *trypansomoma cruzi*. Sulla base di queste premesse ci è sembrato che le nostre molecole a struttura chinossalinica, analoghe al metotrexato, potessero essere impiegate come inibitori enzimatici di questa famiglia di folato.

Pertanto, nell'ambito dei composti di formula generale **A** di acquisita attività antitumorale [1-4]



abbiamo preso in considerazione la sintesi dei composti **5-16** dello schema seguente:



Sulla base delle nostre previsioni tutti i derivati hanno mostrato, nei saggi enzimatici, capacità di inibire la DHFR e la TS sia umana che batterica. Oltre all'alta affinità per gli enzimi è da sottolineare che per alcuni derivati è stata osservata anche una specifica inibizione dei soli enzimi della *Leishmania major*. Queste evidenze sperimentali ci incoraggiano a proseguire le nostre ricerche su questa classe di composti al fine di individuare nuove e più specifiche molecole da impiegare nel trattamento delle Leishmaniosi.

Bibliografia:

- [1] M.Loriga, S.Piras, P.Sanna and G.Paglietti Quinoxaline chemistry. Part 7. 2-[Aminobenzoates]-and 2-[Aminobenzoylglutamate]-quinoxalines as classical antifolate agents. Synthesis and evaluation of in vitro anticancer, anti-HIV and antifungal activity. *Il Farmaco* 52 (3), 157-166 (1997)
- [2] S.Piras, M.Loriga, G.Paglietti Quinoxaline chemistry. Part 14. 4-(2-quinoxalylamino)-phenylacetates and 4-(2-quinoxalylamino)-phenylacetyl-L-glutamates as analogues-homologues of classical antifolate agents. Synthesis and evaluation of in vitro anticancer activity. *Il Farmaco* 57 (2002) 1-8
- [3] M.Loriga, S.Piras, G.Paglietti, M.P. Costi, A.Venturelli Quinoxaline chemistry. Part 15 4-(2-quinoxalylmethyleneimino)-benzoylglutamates and -benzoates, 4-[2-quinoxalylmethyl-N-methylamino]benzoylglutamates as analogues of classical antifolate agents. Synthesis, elucidation of structures and in vitro evaluation of antifolate and anticancer activities. *Il Farmaco* 58 (2003) 51-61
- [4] S.Piras, M.Loriga, G.Paglietti Quinoxaline chemistry. Part 17. Methyl[4-(substituted 2-quinoxalinyloxy)phenyl]acetates and ethyl N-[4-(substituted 2-quinoxalinyloxy)phenyl]acetyl]glutamates analogs of metotrexate: synthesis and evaluation of in vitro anticancer activity. *Il farmaco* 59 (2004) 185-194.