

ABSTRACT

Per *lipossigenasi* (nota più comunemente con l'abbreviazione di **LOX** o **LO**) si intende una famiglia eterogenea di enzimi in grado di perossidare i lipidi e di causare l'ossigenazione di acidi grassi polinsaturi trasformandoli, così, nei corrispondenti derivati idroperossidici. Nello specifico, la 5-LO rappresenta l'enzima chiave nell'ossidazione dell'acido arachidonico (AA) in LTA₄, intermedio indispensabile per la sintesi dei leucotrieni, potenti mediatori flogistici coinvolti in una serie di differenti processi patologici. Va da sé che l'inibizione, dell'attività di tale enzima, induce la diretta riduzione della formazione di LT, definendo la LOX come un valido *drug-target* per la farmacoterapia di disturbi infiammatori quali asma, rinite allergica, aterosclerosi e alcune forme neoplastiche. Ad oggi, sebbene gli antagonisti dei recettori per i cisteinil-LT (quali *Montelukast* e *Zafirlukast*) sono impiegati con successo nella terapia anti-asmatica, lo sviluppo di inibitori della biosintesi LT è poco avanzato e allo stato attuale lo *Zileuton* costituisce l'unico inibitore della 5-LOX attualmente in uso clinico. Nel tentativo di inibire l'intera cascata della 5-LOX, tre strategie farmacologiche risultano essere le più concrete: l'inibizione della cPLA₂, enzima che rilascia l'AA dalle membrane biologiche, l'inibizione della FLAP, proteina di membrana presentante l'AA ed infine l'inibizione della 5-LOX. Per quest'ultimo gruppo, vari sono stati gli sviluppi negli ultimi anni, promuovendo nuovi meccanismi molecolari accompagnati da una favorevole farmacodinamica. Sulla base di un attento studio di letteratura e di risultati scientifici conquistati dal gruppo di ricerca a cui afferisco, nel corso del ciclo triennale di Dottorato l'attenzione è stata focalizzata alla *progettazione, sintesi e valutazione biologica di nuovi derivati a nucleo indolico e benzo[g]indolico (inibitori duali 5-LOX, mPGEs-1), a nucleo catecolico e a nucleo chinonico (inibitori di tipo redox)*. Nell'ambito dei composti **a nucleo indolico e benzoindolico** lo studio di SAR ha interessato la valutazione della sostituzione in posizione 2 di gruppi feniltiometilici variamente sostituiti, l'estensione della porzione aromatica e la metilazione dell'azoto indolico. Da un'analisi dei dati ottenuti, secondo la quale la maggior parte dei composti saggiati, presenta valori di IC₅₀ inferiori al μM, si è evinto che in riferimento ai *lead* l'introduzione di gruppi feniltiometilici aventi entrambi le posizioni orto-occupate (soprattutto se da alogeni) è vantaggiosa ai fini dell'attività così come l'estensione della porzione aromatica.

La sintesi di composti **a nucleo catecolico** ha permesso di ottenere derivati estremamente potenti nell'inibire l'attività enzimatica, ottenibili mediante processi sintetici MW catalizzati. Tutti i derivati catecolici hanno mostrato valori di IC₅₀ in un range compreso 200 and 500 nM sia in test cellulari

che in sistemi *cell-free*. Dei composti ottenuti è stata valutata anche l'attività antiossidante mediante test FRAP e DPPH.

Infine, la sintesi di derivati a **nucleo chinonico** fonda le sue radici sul completamento di studi SAR effettuati precedentemente dal di ricerca a cui afferisco. A tal proposito sono stati sintetizzati 48 composti distinti in 4 serie (composti 1,2 *ortochinonici* e 1,4*parabenzochinonici* che presentano rispettivamente in posizione 2 e 5 gruppi metossilici ed/o idrossilici) sui quali sono stati condotti test biologici mirati a rilevare la potenza inibitoria di tutti i costituenti delle serie. Tra i composti sintetizzati il più attivo si è dimostrato essere il composto 4,5-dimetossi-3-dodecil-1,2-benzochinone con un valore di $IC_{50} = 29$ nM in test cellulari