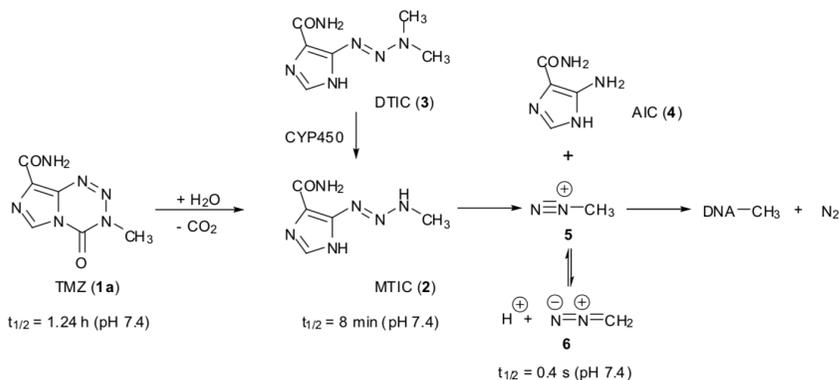


Esercizio di Competenza # 11

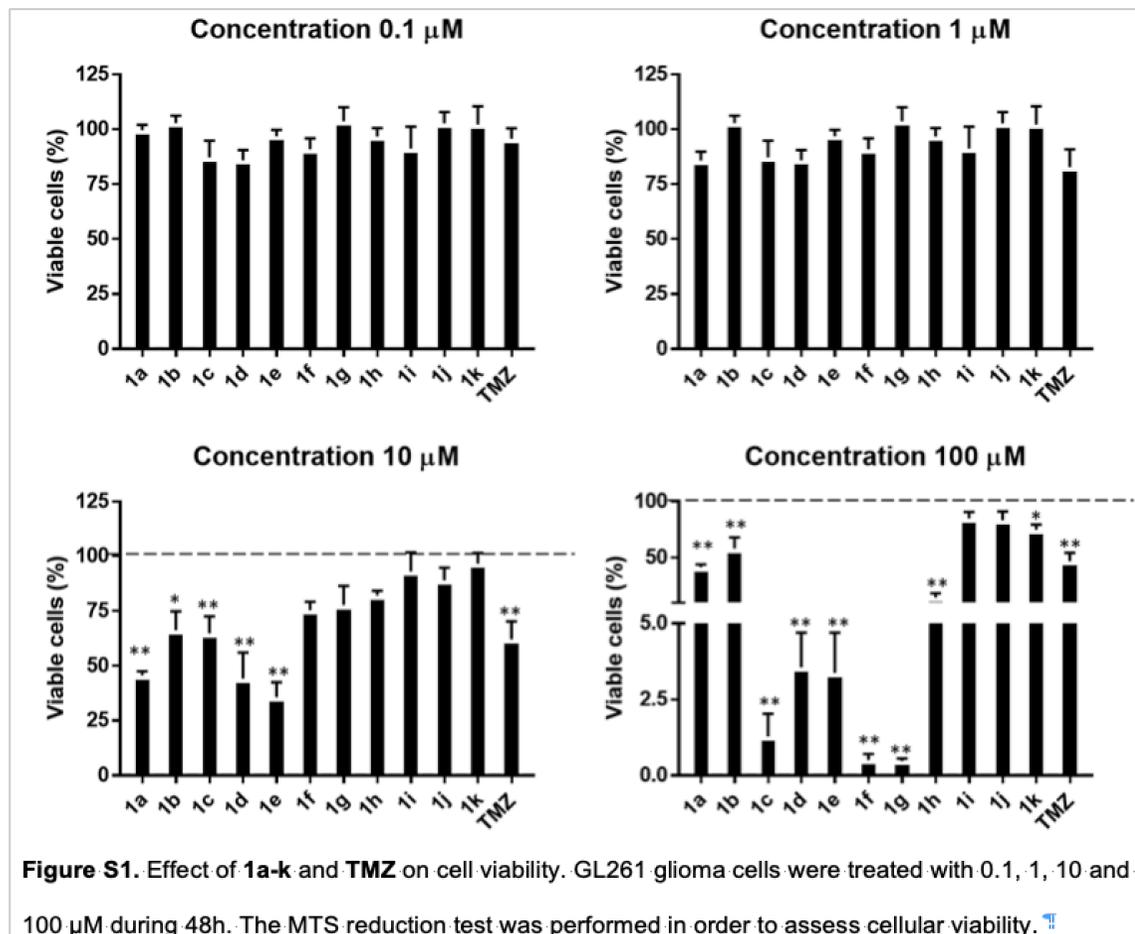
In *EJMC* **2019**, 172, 16 sono stati sviluppati degli analoghi della *temozolomide* (TMZ), un farmaco chemioterapico antitumorale. La TMZ agisce da *prodrug* (vedi schema 1).

Scheme 1. Prodrug activation of TMZ.



In figura S1, vengono riportati gli effetti dei composti **1a-k** sulla viabilità cellulare (cell viability) comparati con TMZ.

Quali sono i composti più attivi?



Esercizio di Competenza # 11

In *EJMC* **2019**, 172, 16 sono stati sviluppati degli analoghi della *temozolomide* (TMZ), un farmaco chemioterapico antitumorale. La TMZ agisce da prodrug (vedi schema 1)

Table 1

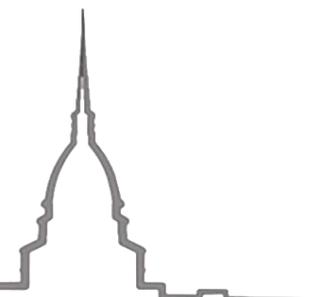
IC₅₀ values against glioma GL261 cells, half-lives (t_{1/2}) in PBS buffer (10 mM, pH = 7.4) and human plasma (80% v/v) for the hydrolysis to the corresponding mono-methyltriazenes and anilines, and CNS MPO scores for **1a-k** and TMZ.

Compd.	CNS MPO [13]	IC ₅₀ (μM) ^a	Half-life t _{1/2} (h)	
			pH 7.4 phosphate buffer	80% (v/v) human plasma
1a	4.2	>100 ^b	>40	>40
1b	4.0	>100 ^b	34.1 ± 0.4	>40
1c	4.2	47.0 ± 3.65	>40	>40
1d	4.6	11.9 ± 5.78	>40	>40
1e	4.1	6.7 ± 1.48	31.4 ± 0.3	>40
1f	4.0	58.4 ± 6.65	27.3 ± 0.3	>40
1g	4.0	80.6 ± 8.15	30.4 ± 0.1	>40
1h	4.0	>100 ^b	31.3 ± 0.5	>40
1i	5.4	>100 ^b	>40	15.2 ± 0.7
1j	5.5	>100 ^b	>40	13.9 ± 1.1
1k	4.8	>100 ^b	>40	>40
TMZ	4.9 [14]	>100 ^b	–	–

^a Four independent experiments.

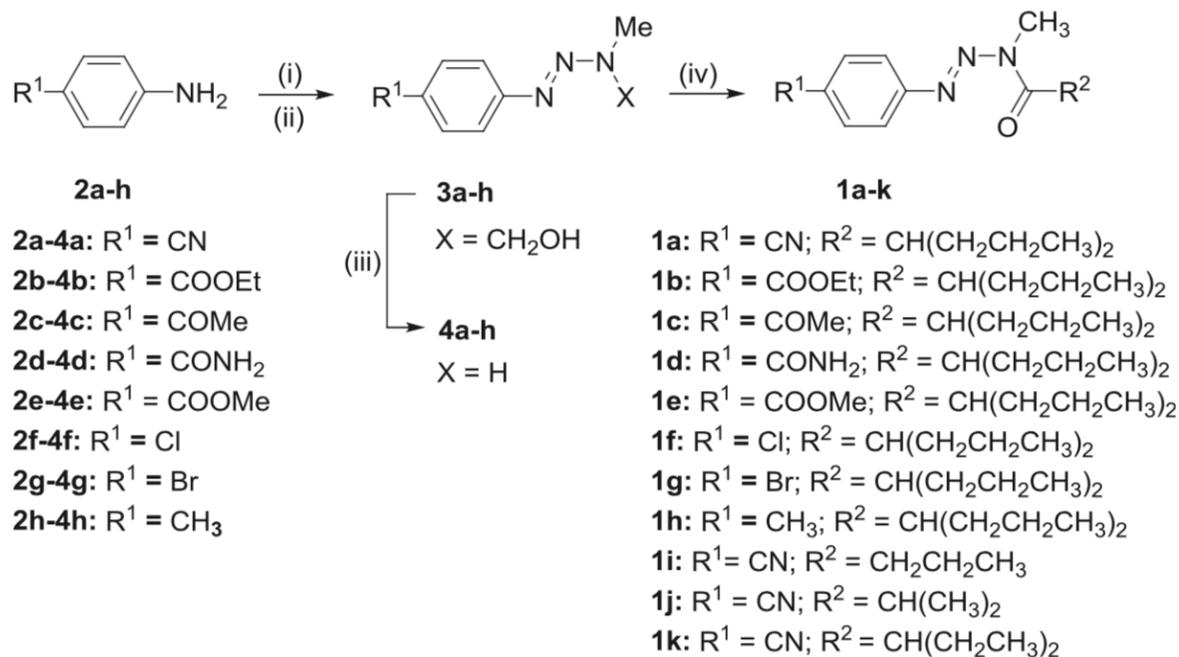
^b 100 μM was the highest concentration tested.

In **tabella 1** vengono riportati gli effetti dei composti **1a-k** e TMZ sulla in termini di IC₅₀
Quali sono i composti più attivi?



Esercizio di Competenza # 11

In *EJMC* **2019**, 172, 16 sono stati sviluppati degli analoghi della *temozolomide* (TMZ), un farmaco chemioterapico antitumorale. La TMZ agisce da prodrug (vedi schema 1)



Scheme 1. Synthetic route for the hybrid compounds **1a-k**. (i) NaNO₂, conc. HCl, H₂O, 0–5 °C; (ii) HCHO/MeNH₂, rt (iii) MeNH₂, H₂O, rt; (iv) R²COOH, **4a-h**, coupling reagent/HOBt, NaH, THF.

Il composto **1i** ha una stabilità diversa se considerato in tampone pH 7.4 rispetto al plasma.
Come mai questo comportamento?