

## NUOVI SISTEMI TRICICLICI LINEARI bis-TRIAZOLOCHINOLINICI E bis-PIRIDOCHINOSSALINICI COME ANTITUMORALI.

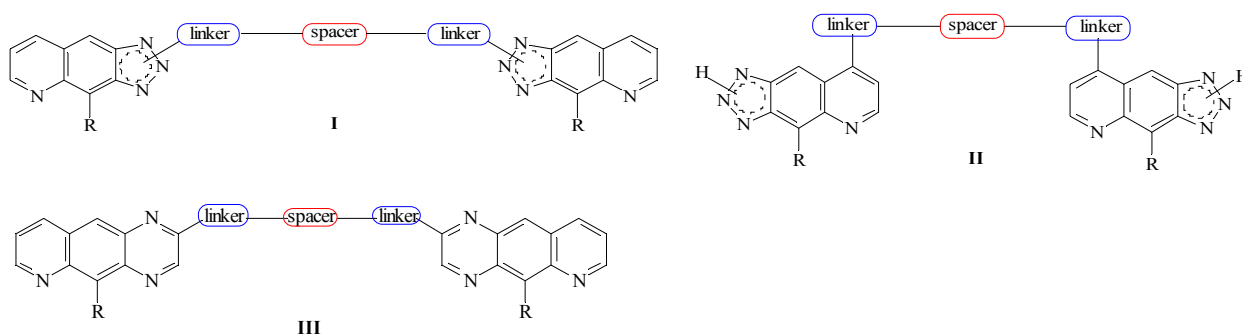
L. Gherardini; P. Sanna; A. Carta; G. Paglietti

Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico

Università degli Studi di Sassari, via Muroni, 23/A

### Introduzione

I farmaci inercalanti il DNA sono tra i più utilizzati nella terapia antitumorale. Caratteristica principale di queste molecole è la struttura planare policiclica aromatica o eteroaromatica che consente l'interazione con le coppie di basi del DNA distorcendone la morfologia e determinando un effetto citotossico. Studi cristallografici<sup>1</sup> hanno permesso di definire l'esatta collocazione di tali molecole all'interno della doppia elica suggerendo, come ulteriore potenziale sviluppo della ricerca in questo settore, l'ipotesi del raddoppiamento molecolare al fine di ottenere composti in grado di dar luogo alla bis-intercalazione. Sulla base di tale premessa è stata progettata la sintesi di nuovi sistemi triciclici lineari a struttura triazolochinolinica (**I** e **II**) e piridochinossalinica (**III**), in cui le porzioni planari vengono unite attraverso ponti di tipo *N*-metilpolialchilaminico (spacer). Studi di Molecular Modeling condotti su tali molecole hanno confermato la validità di tale presupposto teorico, evidenziandone la buona capacità intercalante nei confronti della doppia elica.

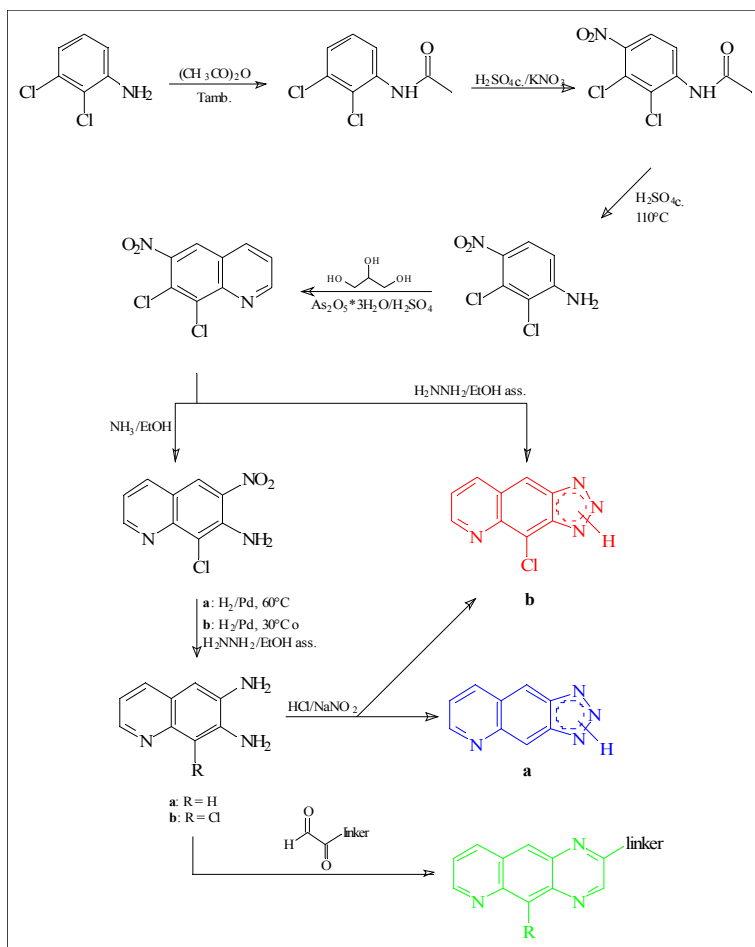


### Chimica

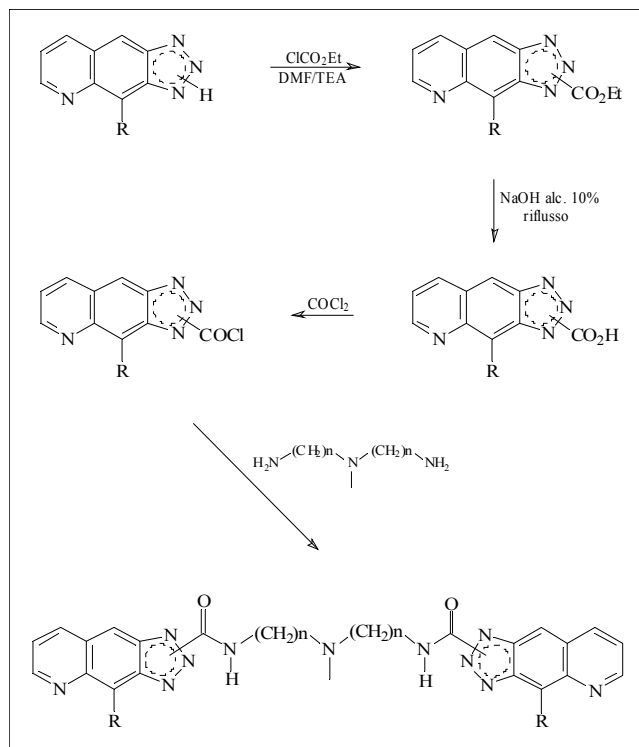
La sintesi dei composti sopra riportati si articola essenzialmente in due parti: costruzione dei nuclei triazolochinolinico e piridochinossalinico opportunamente funzionalizzati<sup>2</sup> (Schema 1) e successiva condensazione con le catene *N*-metilpolialchilaminiche (Schema 2).

### Biologia

La preliminare valutazione dell'attività antitumorale *in vitro*, viene effettuata presso il National Cancer Institute (NCI) di Bethesda (Maryland, USA). Il protocollo prevede che le molecole siano sottoposte ad uno screening primario su tre linee cellulari di tumori umani (polmone, seno e SNC) cui segue, in caso di risposta positiva, l'estensione del test ad altre 60 linee cellulari.



Scheme 1



Scheme 2

<sup>1</sup>J.B. Chaires, F. Leng et al.; *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 261-66.

<sup>2</sup>P. Sanna, A. Carta, G. Paglietti; *Heterocycles*, **2000**, 53, 423-432.