

RIASSUNTO

La tesi, intitolata "La progettazione e la sintesi di nuovi composti N-eterociclici e la valutazione della loro attività antitumorale e antivirale" è divisa in 3 capitoli.

Il titolo della tesi riflette chiaramente l'importanza dei composti N-eterociclici: infatti, essi sono motivi strutturali chiave, responsabili dell'aumento di diverse attività biologiche in composti naturali e medicine sintetiche. Questo ha attratto i chimici medicinali verso la sintesi di vari composti contenenti eterocicli azotati come utili medicine per trattare diverse malattie. Questo è evidente anche da un vasto numero di composti farmaceutici commerciali contenenti eterocicli azotati. In ogni capitolo sono presentati differenti eterocicli che appartengono rispettivamente alle classi di β -carboline, indoli and isoindolinoni.

Nel primo capitolo abbiamo presentato dei derivati β -carbolinici e la loro attività anticancro su diverse linee cellulari. Il nostro composto *lead* era Harmine, che è il più rappresentativo degli alcaloidi β -carbolinici, dotato di proprietà antitumorali che mostrano alta citotossicità *in vitro* e *in vivo* contro diverse linee cellulari tumorali umane. Esso esibiva, inoltre, notevole capacità di intercalarsi nel DNA e significativa attività di inibizione di Topo I. Abbiamo progettato e sintetizzato nuovi derivati β -carbolinici con lo scopo di valutare le loro proprietà antiproliferative, di acquisire più informazioni sui requisiti strutturali per il possibile miglioramento del potenziale citotossico e per delucidare la relazione Struttura-Attività (SAR) tra le proprietà dei sostituenti e l'attività antitumorale. La maggior parte dei composti è stata valutata per l'attività di inibizione di Topo I e paragonata a Harmine. Quasi tutti i composti hanno mostrato un'interessante attività citotossica in particolare contro le cellule PC-3 del cancro alla prostata con un IC_{50} nel range basso micromolare. Il composto X è stato trovato il più potente con un valore IC_{50} di 8 μ M.

Nel secondo capitolo abbiamo riportato il design e la sintesi di nuovi derivati dell'Arbitolo come agenti antivirali: l'Arbitolo è un indolo usato nella Federazione Russa per la profilassi e il trattamento dell'influenza A e B e altre infezioni virali acute, ma la sua applicazione clinica è proibita a causa del valore di CC_{50} relativamente alto. Quindi, per ridurre la tossicità e migliorare le proprietà antivirali, abbiamo condotto alcune modifiche strutturali alle posizioni 2, 4, 5 e 6 sul nucleo indolico e abbiamo valutato il loro effetto per l'attività antivirale *in vitro* contro i virus dell'influenza (HA), dell'epatite C (HCV) e del chikungunya (CHIKV). Le infezioni virali sono, infatti, le malattie più comuni che affliggono persone di tutte le età e sono anche una delle principali cause di mortalità in anziani e bambini in tutto il mondo. Attualmente, i trattamenti sono limitati e

la crescente prevalenza di patogeni resistenti ai farmaci sottolineano il bisogno per nuovi farmaci antivirali con nuovi meccanismi di azione.

La valutazione biologica ci ha portato a scoprire un nuovo inibitore della replicazione del virus dell'influenza, identificato come composto **15**. In particolare, esso ha mostrato attività contro tutti i virus testati, sia il tipo A che quello B; inoltre, sembrava portare a una maggiore inibizione di alcuni virus, se paragonato all'Arbitolo. È stato trovato anche che questo composto è un promettente composto di punta per la progettazione di nuovi inibitori della replicazione del virus HCV. In realtà, studi biologici sono attualmente in corso per studiare meglio il meccanismo alla base dell'azione del composto **15**, che potrebbe agire non solo come inibitore della replicazione del virus ma anche come inibitore della fusione. Successivamente, sarà condotta un'analisi focalizzata sull'interazione di questo composto con la proteina HA.

Il terzo capitolo è diviso in due sezioni.

La sezione A fornisce una breve introduzione sull'addizione aldolica a composti 1,3-dicarbonilici e descrive una reazione regioselettiva multicomponente one-pot semplice ed efficace aldolica/protezione di chetoesteri a una serie di aldeidi in presenza di Me_3SiCl e $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$.

L'analisi dell'applicabilità della reazione ha rivelato una drammatica dipendenza della reattività dai substrati utilizzati.

La sezione B descrive un metodo di accesso semplice e generale a una serie di derivati ftalimidinici (menzionati nella sezione A) in presenza di ammine terziarie in condizioni molto blande sfruttando la reazione aldolica di composti 1,3-dicarbonilici facilmente enolizzabili alla 2-cianobenzaldeide.

Di recente, è stato riconosciuto che isoindolinoni sostituiti in posizione 3 posseggono una varietà di attività biologiche e di conseguenza, uno sforzo notevole è stato rivolto alla sintesi di questi eterocicli azotati, che agiscono anche come utili mattoni sintetici e intermedi in chimica organica.

Gli isoindolinoni 3-sostituiti ottenuti sono stati testati in via preliminare su due diversi ceppi di virus (HCV e CHIKV) per valutare la potenziale attività sulla replicazione del virus, ma sfortunatamente nessun composto è stato trovato attivo. Comunque, sono auspicabili ulteriori studi che si focalizzino sull'attività come ipnotici, antischizofrenici etc., dal momento che gli isoindolinoni hanno mostrato importanti applicazioni in questa direzione.