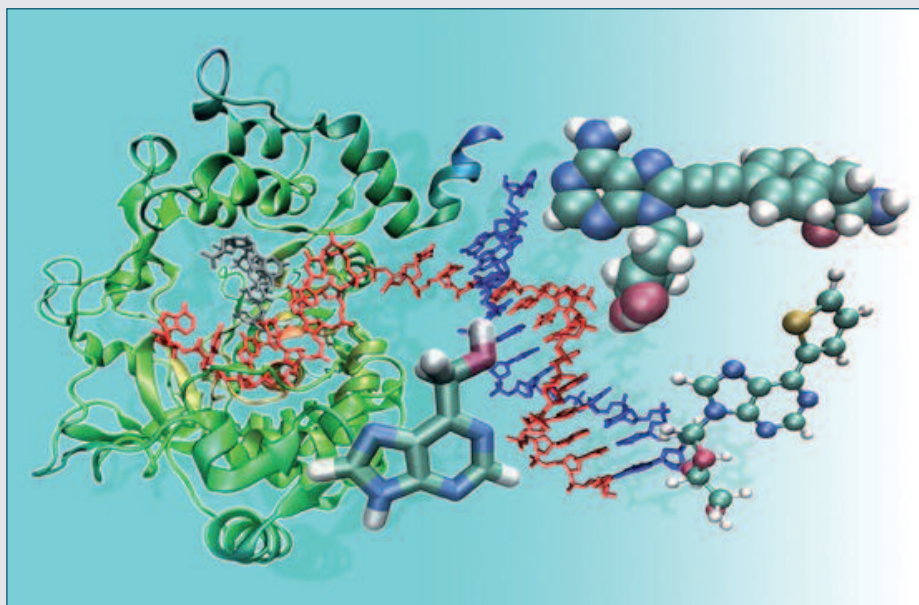




di Roberta Ettari, Dante Rotili,
Ersilia De Lorenzi, Federico Da Settimo
Divisione di Chimica Farmaceutica
Società Chimica Italiana

NUOVE FRONTIERE IN CHIMICA FARMACEUTICA

I lavori della Divisione di Chimica Farmaceutica, nell'ambito del XXIV Congresso della Società Chimica Italiana, che si è tenuto a Lecce dall'11 al 16 settembre 2011, hanno visto la partecipazione di circa 200 ricercatori provenienti da tutta Italia. Nelle 4 letture plenarie, 8 keynotes, 16 short communications e 100 presentazioni poster sono state ampiamente trattate tutte le tematiche di frontiera e più innovative che caratterizzano la ricerca chimico-farmaceutica degli ultimi anni.

Il XXIV Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana si è tenuto a Lecce dall'11 al 16 settembre 2011 in occasione dell'Anno Internazionale della Chimica ed ha riunito ben 12 divisioni della Società Chimica Italiana. La città di Lecce, sede del Congresso, è il capoluogo della penisola salentina, rinomato per il suo "barocco leccese", la bellezza dei suoi monumenti e una situazione climatica ottimale che ha creato la perfetta atmosfera per uno stimolante meeting scientifico.

Nei quattro giorni di attività della Divisione di Chimica Farmaceutica sono state principalmente trattate tematiche relative a progettazione e sintesi di modulatori enzimatici e recettoriali per lo sviluppo di farmaci innovativi, di nuovi approcci per la terapia dei tumori, delle malattie neurodegenerative, cardiovascolari, dell'obesità e del diabete.

Il programma scientifico si è articolato in 4 letture plenarie, 8 *keynotes*, 16 *short communications* e 3 sessioni poster per un totale di circa 100 presentazioni.

All'apertura del convegno, il Presidente della Divisione di Chimica Farmaceutica della Società Chimica Italiana, Federico Da Settimo, ha

posto in evidenza come nel prossimo futuro potremo dare sicura risposta alle sfide della chimica farmaceutica solo attraverso una stretta collaborazione tra università e industria farmaceutica.

Sessioni 1 e 2

Il lunedì mattina, i lavori hanno avuto inizio sotto la direzione di Roberto Perrone dell'Università degli Studi di Bari, con una lettura plenaria di Marco De Amici (Dipartimento di Scienze Farmaceutiche Pietro Pratesi di Milano) sui ligandi ortosterici e allosterici quali agenti selettivi per i vari sottotipi di recettori colinergici.

De Amici ha discusso di un set di derivati spirociclici, in cui la simultanea presenza di una porzione chinuclidinica e Δ^2 -isossazolinica, accoppiati a sostituenti con appropriate proprietà stereoelettroniche nella posizione 3 dell'anello spirociclico, ha condotto all'ottenimento di agonisti selettivi per i recettori nicotinici neuronali omomerici di tipo α_7 ; tali composti hanno mostrato un profilo promettente sia in studi preclinici, che in modelli *in vivo* di patologie del sistema nervoso centrale e del dolore neuropatico.

Antonio Macchiarulo del Dipartimento di Chimica e Tecnologia del Farmaco di Perugia ha trattato nella sua *keynote* la valutazione di aspetti di polifarmacologia nella superfamiglia dei recettori nucleari umani (NRs), costituita da 48 tipi di fattori di trascrizione ligando-dipendenti, importanti *targets* farmacologici per interventi terapeutici nell'ambito di varie patologie.

Altra interessante *keynote* è stata quella di Giampiero Spalluto (Dipartimento di Scienze Chimiche e Farmaceutiche di Trieste), che ha mostrato le potenzialità terapeutiche del blocco dei recettori adenosinici. A tal proposito, partendo da triazolo-pirazolo-pirimidine, quali antagonisti dei recettori adenosinici, Spalluto ha mostrato come variazioni alle posizioni N5, N7 e N8 hanno condotto ad antagonisti potenti e selettivi per i recettori adenosinici A_{2A} e A_3 e come strategie di semplificazione molecolare sui derivati più promettenti hanno consentito di risolvere efficacemente problemi di natura farmacocinetica.

La mattinata si è conclusa con una comunicazione breve di Laura Mercolini (Laboratorio di Analisi Farmaco-Tossicologiche del Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università di Bologna) che ha discusso di un efficace metodo di analisi messo a punto per rilevare la presenza di sostanze psicotrope e d'abuso in differenti fluidi biologici. La sessione pomeridiana, *chairman* Ersilia De Lorenzi dell'Università di Pavia, si è aperta con la *keynote* di Vincenza Andrisano (Dipartimento di Scienze Farmaceutiche di Bologna) sui vantaggi dell'impiego di reattori a base di enzimi immobilizzati (IMERs) quale valida ed economica alternativa ai metodi convenzionali che prevedono l'uso di enzimi in soluzione. È stato messo in evidenza come questo metodo consenta di preservare l'attività di un enzima quando, a causa degli alti costi e della difficoltà della sua espressione, ne siano disponibili solo piccole quantità.

Successivamente Enza Lacivita (Dipartimento Farmaco-Chimico di Bari) ha tenuto una comunicazione breve sul ruolo di agonisti selettivi per i recettori 5-HT₇ serotoninergici nel trattamento di disordini cognitivi come la sindrome dell'X fragile.

La sessione pomeridiana si è conclusa con Marco Radi del Dipartimento Farmaco-Chimico Tecnologico dell'Università di Siena, che ha illustrato una serie di approcci versatili (sintesi in parallelo, reazioni assistite dal microonde, "click chemistry") per la rapida messa a punto di molecole biologicamente attive.

Sessione 3-4

Martedì 13 settembre la terza sessione divisionale, *chairperson* Gabriele Costantino dell'Università di Parma, si è aperta con la lettura plenaria di Marco Mor (Università degli Studi di Parma) che ha parlato delle etanolammidi degli acidi grassi, quale importante classe di molecole bioattive, i cui effetti ed il cui metabolismo possono essere modulati da nuovi inibitori delle idrolasi degli acidi grassi FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) e NAAA (N-Acylethanolaminehydrolyzing Acid Amidase). Questa strategia presenta un'ampia potenzialità di applicazione in diverse aree terapeutiche tra cui il trattamento del dolore e dei processi flogistici.

A seguire, Barbara Cosimelli dell'Università di Napoli "Federico II" ha presentato nella sua *keynote* uno studio su 3-indolilgliosilammidi quali nuovi antagonisti dei recettori adenosinici, progettati a partire da ligandi strutturalmente correlati attivi sul recettore centrale delle benzodiazepine.

Giuseppe Fracchiolla del Dipartimento Farmaco-Chimico dell'Università di Bari, nella sua breve comunicazione orale, ha illustrato una nuova sintesi di acidi chirali α -arilossi-alcanoici quali agonisti dei recettori PPARs, fattori di trascrizione attivati da ligando che governano l'omeostasi lipidica e glucidica, rivestendo in tal modo un ruolo centrale nelle malattie cardiovascolari, nell'obesità e nel diabete.

Antimo Gioiello del Dipartimento di Chimica e Tecnologia del Farmaco, Università di Perugia, ha presentato il suo lavoro di ricerca su nuovi derivati dell'acido avicolidico, un acido biliare naturale isolato dagli aironi e dalle cicogne dello Shoenbill, quale potente ligando del recettore TGR5, implicato in vari disordini epatici e metabolici quali colestasi, steatoepatite, obesità e diabete mellito di tipo II.

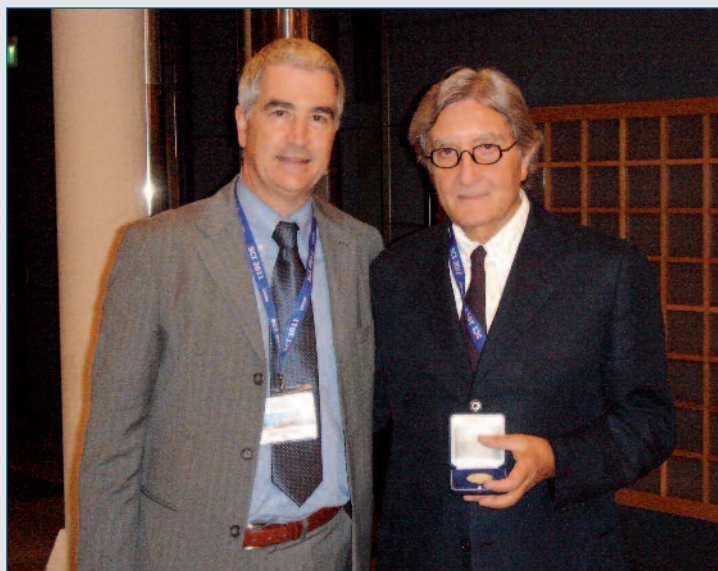
La sessione mattutina si è conclusa con Daniele Fancelli (Department of Experimental Oncology, European Institute of Oncology IEO, Milano) che ha discusso la sintesi di derivati acrilammidici, inibitori dell'apertura dell'mPTP, un canale ad alta conduttanza sulla membrana mitocondriale ed implicato nell'eziologia di molte patologie (ischemia, danno tissutale degenerativo), mettendo in luce il potenziale terapeutico dei derivati sintetizzati.

Uno dei momenti più interessanti dei lavori della Divisione di Farmaceutica è stato il martedì pomeriggio, interamente dedicato alle premiazioni.

Il Presidente della Divisione di Chimica Farmaceutica, Federico Da Settimo, ha assegnato a Fulvio Gualtieri, Professore emerito del Dipartimento di Scienze Farmaceutiche di Firenze, il Sigillo IYC 2011, a riconoscimento del suo eminente ruolo nello sviluppo della Chimica Farmaceutica Italiana. Nel corso della sua carriera Gualtieri ha ricoperto



Fulvio Gualtieri è stato insignito del sigillo dell'Anno Internazionale della Chimica



A Roberto Pellicciari è stata assegnata la Medaglia Pratesi

numeroso cariche di prestigio: è stato Preside della Facoltà di Scienze della Università di Camerino (1977-1980) e della Facoltà di Farmacia della Università di Firenze (1986-1995), Direttore del Dipartimento di Scienze Farmaceutiche della stessa Università dal 2000 al 2006, membro del Comitato Consultivo C03 del Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica (1988-1996) e presidente della Divisione di Chimica Farmaceutica della Società Chimica Italiana (1991-1994). I suoi interessi di ricerca sono stati rivolti principalmente alla chimica dei ligandi recettoriali, ma ha lavorato anche allo sviluppo di modulatori dei canali del calcio e della Multidrug Resistance (MDR).

La Medaglia Pratesi è stata assegnata a Roberto Pellicciari, dell'Università di Perugia, che con le prestigiose cariche ricoperte a livello internazionale e gli innumerevoli traguardi scientifici raggiunti, ha dato lustro alla chimica farmaceutica italiana nel mondo. Pellicciari ha tenuto un'affascinante *lecture* in cui ha posto in evidenza l'importanza della collaborazione tra università e industria per consentire a promettenti *lead compounds* di superare la ben nota "Death Valley". È stato posto in evidenza, inoltre, come alcune delle molteplici molecole sintetizzate presso i suoi laboratori di ricerca sono oggi importanti *tools terapeutici*, sviluppati da varie industrie farmaceutiche per il trattamento del diabete mellito di tipo II, della colestasi e della steatoepatite.

Il pomeriggio delle premiazioni è proseguito con l'assegnazione dei Premi Farmindustria per la ricerca farmaceutica: istituiti nel 2002, tali premi nascono dalla volontà delle industrie farmaceutiche di credere nei "cervelli che si impegnano concretamente e investono nelle potenzialità del nostro Paese".

Quest'anno sono risultati vincitori, dopo una attenta valutazione delle domande pervenute da parte di una commissione di esperti appositamente nominata dal CD della Divisione di Chimica Farmaceutica, a Roberta Ettari del Dipartimento Farmaco-Chimico di Messina e a Dante Rotili del Dipartimento di Chimica e Tecnologie del Farmaco dell'Università "La Sapienza" di Roma. A consegnare i premi è stato

Antonio Messina, componente della Giunta di Farmindustria e amministratore delegato di Merck Serono. Ettari ha presentato i risultati dei suoi lavori relativi allo sviluppo di peptidomimetici che agiscono su *target* terapeutici innovativi. In particolare, alcune delle sue ricerche nell'ambito di nuovi potenziali farmaci antimalarici hanno condotto all'identificazione di nuovi promettenti *lead compounds* quali potenti e selettivi inibitori della falcipaina-2, una cistein proteasi del *P. falciparum* essenziale per lo sviluppo del parassita. Il suo impegno è, inoltre, rivolto allo sviluppo di *tools* terapeutici agenti selettivamente sull'inibizione dell'attività chimitripsino-simile del proteasoma 20S, requisito fondamentale per indurre una risposta antitumorale selettiva in cellule tumorali ematiche senza quindi arrecare effetti citotossici alle cellule ematiche sane.

Dante Rotili ha illustrato i risultati di alcuni suoi recenti lavori riguardanti approcci chimico farmaceutici e chimico biologici innovativi nella caratterizzazione e modulazione funzionale di enzimi coinvolti nella regolazione epigenetica dell'espressione genica; dato che alcuni di questi enzimi sono stati recentemente validati come *target* antitumorali, nel corso della presentazione Rotili ha avuto modo di chiarire come alcuni degli inibitori presentati siano ad oggi da considerarsi potenziali agenti anticancro di nuova generazione, mentre altri possono trovare impiego quali utili *tools* chimici per chiarire le funzioni biologiche di queste proteine.

Sessioni 5 e 6

Mercoledì 14 settembre i lavori hanno avuto inizio, chairperson Girolamo Cirrincione dell'Università degli Studi di Palermo, con una lettura plenaria di Gloria Cristalli (Scuola di Farmacia dell'Università di Camerino, sezione di Chimica Farmaceutica) riguardante la caratterizzazione farmacologica di due recettori accoppiati a proteine G (GPCRs) riconducibili alla famiglia dei recettori purinergici: il GPR17, attualmente proposto come *target* terapeutico nel trattamento di diversi disturbi neurodegenerativi, ed un GPCR assolutamente nuovo che sembra essere specifico per la guanosina ed i suoi derivati.

Nicola Colabufo del Dipartimento Farmaco-Chimico di Bari ha poi tenuto un'interessante *keynote* sullo sviluppo e la validazione biologica di tre radiotraccianti per analisi PET (*Positron Emission Tomography*) che negli studi preclinici hanno mostrato promettenti proprietà nell'*imaging* in vivo dell'attività e dell'espressione della glicoproteina P (P-gp).

A seguire, Valentina Arima del CNR di Lecce, ha illustrato in una comunicazione breve i numerosi vantaggi dell'uso di reattori microfluidici nella produzione di radiotraccianti per analisi PET.

Andrea Aramini del Dompé Research Centre de L'Aquila ha brillantemente illustrato uno studio di ottimizzazione strutturale che, a partire dal *binding mode* del candidato clinico Reparixina, ha portato allo sviluppo di inibitori allosterici selettivi e duali che agiscono sui recettori delle chemochine CXCR1 e C5a.

Angela Di Capua del Dipartimento Farmaco Chimico Tecnologico di Siena ha poi concluso la mattinata illustrando brevemente lo sviluppo



Roberta Ettari e Dante Rotili sono risultati i vincitori del premio Farindustria per la ricerca farmaceutica

di una serie di 1,5-diarilpirroli 3-sostituiti dotati della capacità di inibire selettivamente la COX-2 *in vitro* ed al contempo di rilasciare NO, così agendo da antiinfiammatori ed analgesici con ridotta tossicità gastrointestinale e cardiovascolare.

La sessione pomeridiana, moderatore Daniele Donati (Nerviano Medical Sciences, Milano), si è aperta con la *keynote* di Paolo Tortorella del Dipartimento Farmaco-Chimico di Bari che ha riguardato lo sviluppo e la caratterizzazione biologica di nuove serie di inibitori fosforici delle metallo proteinasi di matrice (MMP).

Altra *keynote* interessante è stata quella di Gilberto Spadoni, del Dipartimento di Scienze Biomolecolari di Urbino, che ha illustrato lo sviluppo e la caratterizzazione farmacologica di alcuni derivati della 4-fenil-2-propionamidotetralina (4-P-PDOT) che hanno consentito di definire i requisiti stereochimici necessari ad un antagonismo selettivo sul recettore della melatonina MT₂.

Marina Caldarelli del centro Nerviano Medical Sciences ha poi illustrato in una comunicazione breve lo sviluppo e le relazioni struttura-attività di una serie di pirazolochinazoline dotate di elevata potenza e selettività contro la chinasi MPS1, proposta come target nel trattamento di alcuni tumori.

Altra comunicazione breve è stata quella di Tracey Pirali, del Dipartimento di Scienze Chimiche, Alimentari, Farmaceutiche e Farmacologiche di Novara, che ha illustrato in maniera brillante un'applicazione della *click chemistry* allo sviluppo di inibitori potenti e selettivi delle chinasi della classe PI3K, che sono state recentemente proposte come potenziali bersagli antitumorali.

A seguire Florian Thaler, della Congenia e dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, ha illustrato efficacemente la sintesi e la caratterizzazione biochimica e cellulare di alcuni derivati 4-spirocromanici come inibitori delle istone deacetilasi (HDAC) altamente potenti e dotati di un buon profilo ADME.

La giornata si è conclusa con Federica Vacondio, del Dipartimento

Farmaceutico di Parma, che ha illustrato una nuova serie di inibitori irreversibili del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) caratterizzati da un gruppo β -ammino carbonilico che nelle cellule può rilasciare l'acrilamide responsabile dell'inibizione stessa agendo da profarmaco.

Sessione 7

Il giovedì mattina i lavori, presieduti da Adriano Martinelli dell'Università di Pisa, sono stati aperti da una lettura plenaria di Angelo Carotti, del Dipartimento Farmaco-Chimico di Bari, che ha riguardato approcci multidisciplinari e multitarget nella ricerca di farmaci innovati per il trattamento di malattie neurodegenerative, con particolare enfasi sulla malattia di Alzheimer.

Molto interessante è stata anche la *keynote* di Donata Dei della Molteni Therapeutics di Siena, che ha illustrato le potenzialità delle terapia fotodinamica (PDT) nel trattamento di infezioni microbiche localizzate. A seguire Alessandro Pedretti del Dipartimento di Scienze Farmaceutiche di Milano ha illustrato come applicando analisi di *docking* e simulazioni di dinamica molecolare (MD) sia stato possibile studiare i cambiamenti conformazionali indotti da agonisti e antagonisti sul canale ionico TRPM8.

Claudia Mugnaini del Dipartimento Farmaco Chimico Tecnologico di Siena ha quindi mostrato, in un'altra comunicazione breve, un esempio di applicazione con successo del *virtual screening* alla identificazione di modulatori allosterici positivi del recettore GABA_B.

La sessione mattutina è stata quindi conclusa da Catia Lambertucci, della Scuola di Farmacia dell'Università di Camerino, sezione di Chimica Farmaceutica, che ha brillantemente illustrato lo sviluppo chimico-farmaceutico di una nuova serie derivati purinici come potenti antagonisti del recettore ionotropico P2X₃, che sembra svolgere un ruolo importante nelle vie del dolore cronico e neuropatico.

Workshop del Gruppo Interdivisionale di Biotecnologie

Nel pomeriggio si è svolto il primo workshop del Gruppo Interdivisionale Biotecnologie della SCI, presieduto da Mauro Fasano dell'Università dell'Insubria, che ha visto i contributi di tre membri della Divisione di Chimica Farmaceutica. Paolo Rovero del Dipartimento di Scienze Farmaceutiche di Firenze ha illustrato la messa a punto di un anticorpo ricombinante umano (dAb) a reattività crociata con diversi auto-anticorpi umani considerati importanti *biomarkers* della sclerosi multipla. Successivamente Giulio Vistoli del Dipartimento di Scienze Farmaceutiche di Milano ha illustrato la preparazione e la caratterizzazione chimico-fisica e biologica di una serie di dipeptidi contenenti l'istidina quali potenziali nuovi agenti capaci di sequestrare le cosiddette specie carboniliche reattive (RCS) che sembrano coinvolte in diverse condizioni patologiche. Carlo Bertucci del Dipartimento di Chimica Farmaceutica di Bologna ha quindi concluso illustrando i vantaggi dell'uso dell'albumina ricombinante umana (rHA) come selettore chirale nella HPLC enantioselettiva.