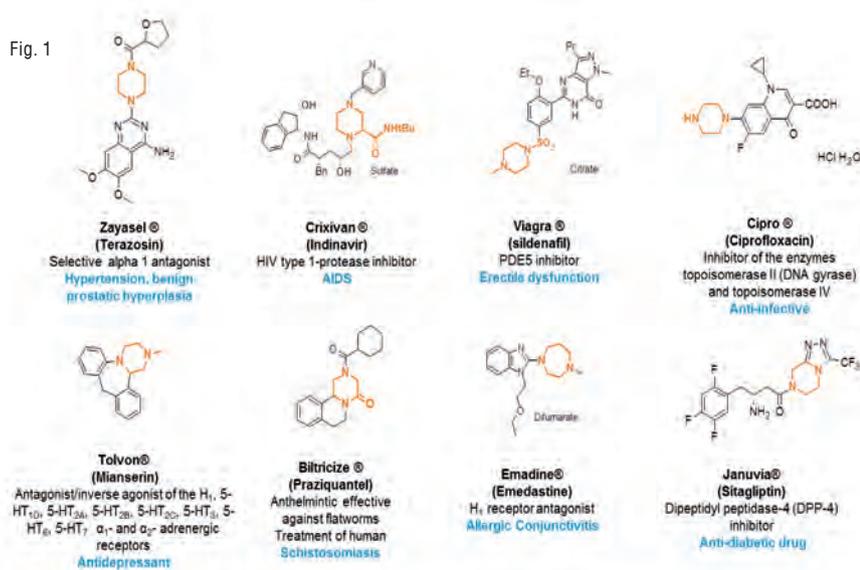


SINTESI STEREOSELETTIVA DI DERIVATI POLICICLICI DELLA PIPERAZINA

Fig. 1



La diversificazione chimica di composti con potenziale attività biologica, risulta essere di fondamentale importanza per la ricerca di nuovi farmaci, sia per l'ottimizzazione farmacologica/farmacocinetica delle sostanze bioattive sia per la loro *brevettabilità*.

Per aumentare le probabilità di successo di una nuova molecola, può essere quindi vantaggioso introdurre un certo livello di complessità strutturale e sofisticazione nell'architettura della molecola stessa. Di conseguenza, l'identificazione di nuovi *scaffolds*, differentemente funzionalizzati, riveste oggi un'enorme importanza nel processo di *Drug Discovery*.

In questo contesto, i derivati della piperazina rappresentano un'ampia classe di composti chimici di grande interesse.

Lo *scaffold* piperazinico può essere considerato come "privilegiato", secondo la definizione di Evans¹, in quanto presente in una vasta gamma di composti biologicamente

attivi (Fig. 1) come ad esempio: Viagra (farmaco per la disfunzione erettile), Zayasel (alfa 1 antagonista per la cura dell'iperplasia prostatica), Tolvon (antidepressivo) ed Emadine (H_1 antagonista impiegato per la cura delle congiuntiviti allergiche); un nucleo piperazinico è inoltre presente nelle strutture di vari inibitori di HIV proteasi, antibiotici, ansiolitici, antipertensivi e varie droghe d'abuso, e, al di fuori dell'ambito farmaceutico, viene utilizzato nella fabbricazione di plastiche, resine e materiali industriali.

Modifiche strutturali opportune dell'anello piperazinico in composti biologicamente attivi portano a cambiamenti delle proprietà chimico-fisiche e farmacologiche; ad esempio, derivati recanti sostituenti nella posizione **3** dell'anello piperazinico (Fig. 2) hanno dimostrato avere una forte interazione con vari recettori presenti nel Sistema Nervoso Centrale². Con l'obiettivo di identificare nuovi *scaffolds* di tipo piperazinico differentemente

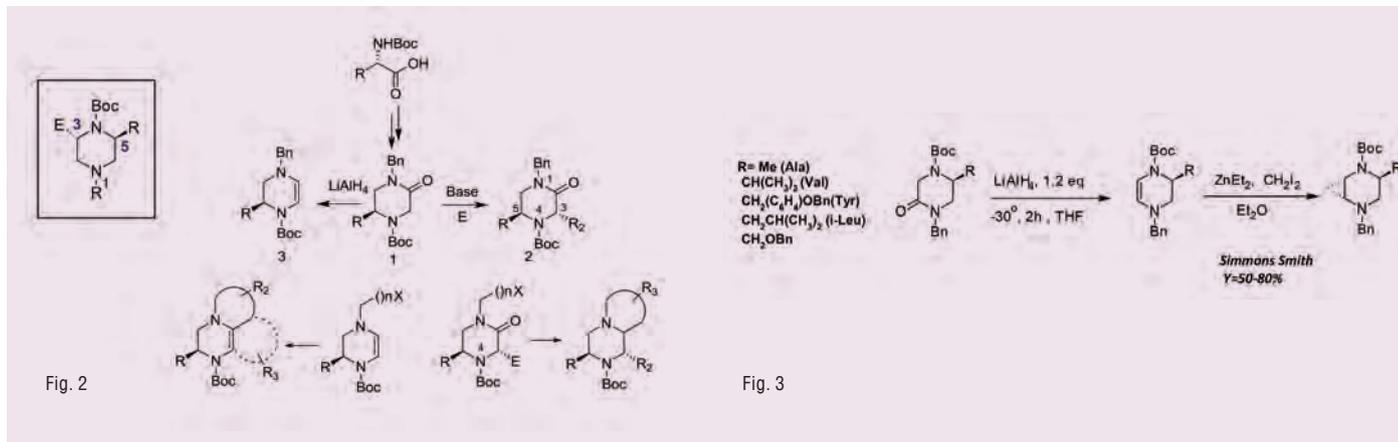
funzionalizzati, abbiamo messo a punto una metodologia sintetica atta all'ottenimento di derivati *di*- o *tri*-sostituiti (Fig. 2) a partire da amminoacidi naturali, dai quali sono stati sintetizzati vari derivati piperazinonici di tipo **1** (Fig. 2). Questi nuovi composti sono strutture pluripotenti, che possono essere facilmente funzionalizzate in **C-3** (R_2) tramite reazioni di metallazione seguite dall'aggiunta di opportuni elettrofili, come nel caso del composto **2** (Fig. 2) oppure trasformate nelle deidropiperazine corrispondenti, mediante reazioni di riduzione, ottenendo composti di tipo **3** (Fig. 2). Inoltre, abbiamo previsto l'utilizzo di gruppi protettori ortogonali, in modo da poter funzionalizzare facilmente, in un secondo momento, i due atomi di azoto consentendone la diversificazione.

La nostra attenzione si è focalizzata sullo studio della reattività del doppio legame presente nel composto **3**, che, avendo un contenuto elettronico adeguato, ha permesso di introdurre un'altra diversificazione strutturale dello scaffold attraverso reazioni di: ciclopropanazione, coupling di Heck e cicloadizioni. Tali processi, data la presenza del sostituito in posizione **C-5**, sono risultati essere altamente diastereoselettivi. Inoltre, l'utilizzo di particolari gruppi protettori, contenenti un gruppo funzionale capace di promuovere processi di ciclizzazione sia sulla deidropiperazina (composto **3**) che sul piperazinone (composto **1**) di partenza, consente la sintesi di sistemi biciclici o triciclici.

Fra questi processi, l'introduzione di un ciclopropano nel nucleo piperazinico riveste un particolare interesse in chimica medicinale. Infatti, il ciclopropano, in uno scaffold già noto, potrebbe conferire *novelty* senza modificare significativamente il peso molecolare e senza introdurre modificazioni strutturali che potrebbero determinare cambiamenti fisico-

Questo lavoro è stato svolto in collaborazione con: Gianna Reginato^b, Alessandro Mordini^b, Romano Di Fabio^a, Andrea Bernardelli^a, Elisa Moro^a

^aAptuit, Drug Design & Discovery, Verona; ^bICCOM-CNR, Sesto Fiorentino (FI)



chimici non desiderati. In aggiunta, la presenza di un nucleo ciclopropanico impone dei vincoli conformazionali e può essere in grado di fornire stabilità metabolica ad una molecola potenzialmente attiva. Infine, il sistema biciclico di tipo [4.1.0] può mimare il *cis*-1,2-diamminociclopropano, motivo strutturale presente in un ampio numero di composti biologicamente attivi.

L'approccio sintetico utilizzato si è basato su reazioni di ciclopropanazione condotte su sistemi 3,4-diidro-2H-pirazinici protetti ortogonalmente e derivanti da aminoacidi naturali (Fig. 3).

Le condizioni di reazione utilizzate sono le classiche condizioni di Simmons-Smith (ZnEt_2 , CH_2I_2 in Et_2O) e i derivati

desiderati sono stati ottenuti con rese più che buone e in maniera stereoselettiva; gli studi NMR (esperimenti NOESY 1D) hanno dimostrato che la ciclopropanazione avviene preferenzialmente in anti rispetto al sostituente R in posizione 5³.

In conclusione, abbiamo mostrato che le diidro-2H-pirazine si ottengono facilmente a partire da aminoacidi naturali e possono essere utilizzate per decorare lo *scaffold* piperazinico attraverso diversi processi diastereoselettivi. In particolare, la ciclopropanazione si è dimostrata essere un valido processo per generare strutture policicliche enantiomericamente arricchite. Un interessante sviluppo futuro sarà quello di valutare l'impatto di questo tipo di *scaffold* su

molecole con comprovata attività biologica al fine di valutarne l'effettiva utilità e gli eventuali vantaggi¹.

BIBLIOGRAFIA

- ¹B. Evans *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1988, **31**, 2235.
- ²S. Bedürftig, B. Wunsch, *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, **41**, 387.
- ³G. Reginato, M.P. Catalani *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2013, **24**, 75.

MARIA PIA CATALANI

APTUIT, DRUG DESIGN & DISCOVERY, VERONA

MARIA.CATALANI@APTUIT.COM



Maria Pia Catalani ha conseguito la laurea in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche presso il Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università di Pisa (2004). Parte del lavoro di tesi è stato svolto presso l'Oncology Department, Institute for Medical Research (CIRM) Addenbrookès Hospital, Cambridge (UK), sotto la supervisione della prof. Gillian Murphy. Presso l'Università di Pisa, ha poi conseguito la laurea in "Controllo e qualità del farmaco" (2005).

Successivamente ha conseguito il Dottorato in Scienze Chimiche presso l'Università di Firenze (2013). Dopo uno stage di un anno presso GlaxoSmithKline SpA (Verona, 2005), ha svolto la propria attività professionale presso Protera Srl (Firenze) ed il Dipartimento di Chimica Organica "Ugo Schiff" dell'Università di Firenze, per poi tornare a lavorare (2006) nel centro ricerche GlaxoSmithKline di Verona, diventato nel 2010 Aptuit Srl, dove attualmente ricopre la posizione di Chemistry Leader nel dipartimento di Drug Design & Discovery.

Durante la sua carriera, ha svolto la propria attività nell'ambito di diverse aree terapeutiche (in particolare oncologia e sistema nervoso centrale) e target molecolari di diversa natura (MMP, chinasi e canali ionici) contribuendo all'identificazione di molti composti candidati per lo sviluppo preclinico e clinico e maturando una notevole esperienza nelle varie fasi del processo di Drug Discovery, nella sintesi parallela e nelle principali tecnologie utilizzate in chimica medicinale. I suoi principali risultati sono stati oggetto di alcuni brevetti e pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali.