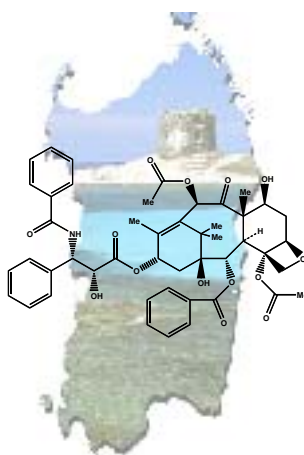




SardiniaChem2004

GIORNATA DI STUDIO DEDICATA ALLA CHIMICA ORGANICA
DELLE MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

31 Maggio 2004, Aula Magna della Facoltà di Scienze - Sassari



COMITATO ORGANIZZATORE:

Giampaolo Giacomelli, *Univ. Sassari*; Giovanna Delogu *CNR Sassari*;
Salvatore Cabiddu, *Univ. Cagliari*; PierPaolo Piras, *Univ. Cagliari*

HANNO CONTRIBUITO ALLA REALIZZAZIONE DEL CONVEGNO:

UNIVERSITA' di Sassari-Dipartimento di Chimica; CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, sez. Sassari; UNIVERSITA' di Cagliari; AGILENT TECHNOLOGIES, ITALIA, S.p.A. - Agenzia Sardegna; DEPECO s.r.l.; Apparecchiature Scientifiche; DIAGEN s.a.s.; JASCO s.r.l.; SIGMA-ALDRICH s.r.l.

NUOVI DERIVATI 1,2-DIFENIL-IMIDAZOLICI COME POTENTI ED EFFICACI MODULATORI ALLOSTERICI POSITIVI DEL RECETTORE GABA_A

B. Asproni,^{1*} A. Pau,¹ R. Cerri,¹ M.P. Mascia,² E. Sanna,² G. Biggio²

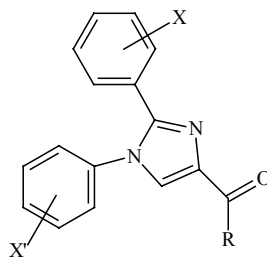
¹Dip. Farmaco Chimico Tossicologico, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Sassari.

²Dip. Biologia Sperimentale “B. Loddo”, sez. Neuroscienze e Centro di Eccellenza per la “Neurobiologia delle Dipendenze”, Università degli Studi di Cagliari

asproni@uniss.it

Il complesso recettoriale GABA_A è il più importante recettore inibitorio presente nel sistema nervoso centrale dei vertebrati. Il legame dell'acido γ -aminobutirrico (GABA) ai recettori GABA_A induce l'apertura di un intrinseco canale al Cl⁻ con conseguente iperpolarizzazione e inibizione della cellula. Questi recettori sono il sito di azione di vari farmaci clinicamente e farmacologicamente importanti come le benzodiazepine, barbiturici, steroidi, anestetici generali, convulsivanti¹.

Recentemente presso i nostri laboratori abbiamo sviluppato una serie di 1,2-difenil-imidazol-piperazine dotate di significativa affinità di legame per i recettori dopaminergici D₂-simili, serotoninergici 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}². La nostra attenzione si è focalizzata sulla capacità di alcuni derivati di inibire in modo concentrazione-dipendente (0.1-300 μ M) le correnti al Cl⁻ evocate dal GABA su recettori GABA_A umani espressi in oociti di *Xenopus*. Questo risultato ci ha indotto a sintetizzare una nuova serie di 1,2-difenil-imidazoli di formula generale **1** al fine di identificare nuovi modulatori allosterici del recettore GABA_A ad azione più selettiva. I composti sintetizzati, sottoposti a *screening* elettrofisiologico, potenziano in modo marcato e reversibile le correnti al Cl⁻ evocate dal GABA (GABA, 5-15 μ M, 20% della risposta massimale evocata dal GABA) misurate in oociti di *Xenopus* esprimenti recettori GABA_A umani $\alpha_2\beta_2\gamma_{2L}$, con valori di EC₅₀ oscillanti, per i composti più attivi, da 0.1 a 4.5 μ M, mentre la loro efficacia varia dal 500 al 600%. La potenza ed efficacia di tali molecole è confrontabile a quella di composti anestetici come l'etomidato ed il propofol. Un approfondito studio SAR ha permesso di indicare le principali caratteristiche strutturali responsabili dell'attività osservata.



1

Bibliografia

1. Sieghart W. Structure and pharmacology of γ -aminobutyric acid_A receptor subtypes. *Pharmacol. Rev.* **1995**, *47*, 181-233.
2. Asproni B., Pau A., Bitti M., Melosu M., Cerri R., Dazzi L., Seu E., Maciocco E., Sanna E., Busonero F., Talani G., Pusccheddu L., Altomare C., Trapani G., Biggio G. Synthesis and pharmacological evaluation of 1-[(1,2-diphenyl-1H-4-imidazolyl)methyl]-4-phenylpiperazines with clozapine-like mixed activities at dopamine D₂, serotonin, and GABA_A receptors. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4655–4668.