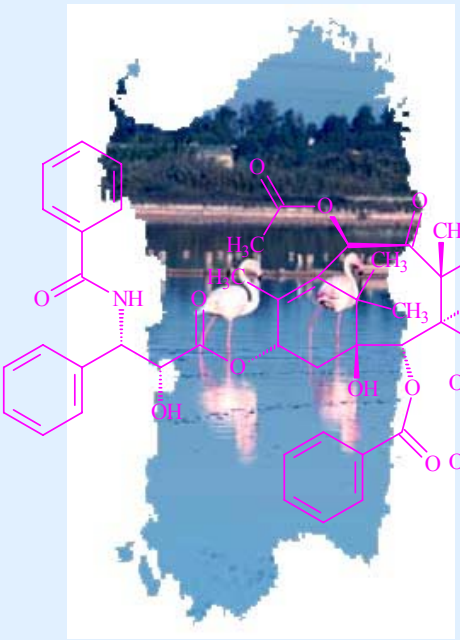
SardiniaChem 2006

GIORNATA DI STUDIO DEDICATA ALLA CHIMICA ORGANICA DELLE MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

5 Giugno 2006, Complesso Universitario di Monserrato, Cagliari



COMITATO ORGANIZZATORE:

Salvatore Cabiddu - Università di Cagliari, Giovanna Delogu - CNR Sassari,

Pier Paolo Piras - Università di Cagliari, Giampaolo Giacomelli - Università di Sassari

HANNO CONTRIBUITO ALLA REALIZZAZIONE DEL CONVEGNO:

UNIVERSITÀ DI CAGLIARI; UNIVERSITÀ DI SASSARI-Dipartimento di Chimica; CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, Sezione di Sassari; SIGMA-ALDRICH Srl; EXACTA+OPTECH Sardegna S.r.l., CARLO ERBA REAGENTI; VWR INTERNATIONAL s.r.l.

PIRAZOLI TRICICLICI. SINTESI E VALUTAZIONE BIOLOGICA DI LIGANDI PER I RECETTORI CANNABINOIDEI CON STRUTTURA DIIDROINDENOPIRAZOLICA CONTENENTI DIFFERENTI SOSTITUENTI CARBOSSAMMIDICI.

Gabriele Murineddu,[a] Stefania Ruiu,[b] Giovanni Loriga,[a] Ilaria Manca,[a] Paolo Lazzari,[b] Luca Pani,[b,c] Maria M. Curzu[a], Giorgio Chelucci[d] and Gérard A. Pinna.[a*]

[a]*Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Università di Sassari, Via F. Muroni 23/A, 07100 Sassari, Italy;*

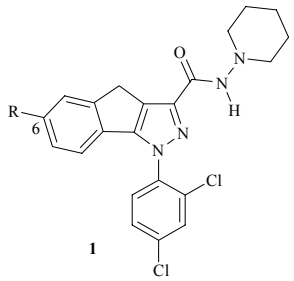
[b]*Neuroscienze PharmaNess S.c.a r.l., Via Palabanda 9, 09123, Cagliari, Italy;*

[c]*C.N.R. Institute of Neurogenetic and Neuropharmacology, Via Boccaccio 8, 09047 Selargius (CA), Italy;*

[d] *Dipartimento di Chimica, Università di Sassari, Via Vienna 2, 07100 Sassari, Italy.*

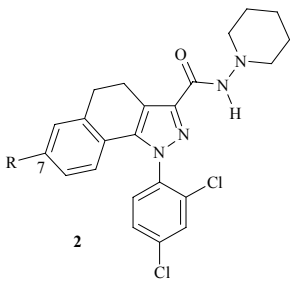
I recettori cannabinoidei CB_2, membri della famiglia dei recettori accoppiati alla proteina G, hanno assunto notevole interesse quali bersagli farmaceutici per un potenziale impiego terapeutico in un'ampia varietà di malattie tra cui dolore[1] e infiammazione[2], tosse cronica[3], gliomi[4], linfomi[5], osteoporosi[6] e Alzheimer[7].

In precedenti studi abbiamo riportato tre differenti "scaffolds", contenti un nucleo triciclico (schema), per ciascuno dei quali abbiamo condotto un limitato studio di relazioni struttura-attività[8,9,10].



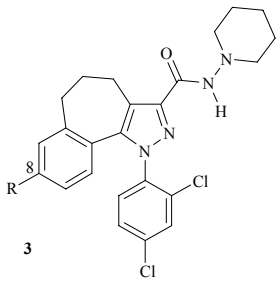
1

a R = 6-Cl K_i (CB_1) = 2050 ± 90 nM
K_i (CB_2) = 0.34 ± 0.06 nM
CB_1 selectivity = K_i CB_2/K_i CB_1 = 0.000166



2

a R = 7-Cl K_i (CB_1) = 14.8 ± 0.43 nM
K_i (CB_2) = 227 ± 5 nM
CB_1 selectivity = K_i CB_2/K_i CB_1 = 15.3



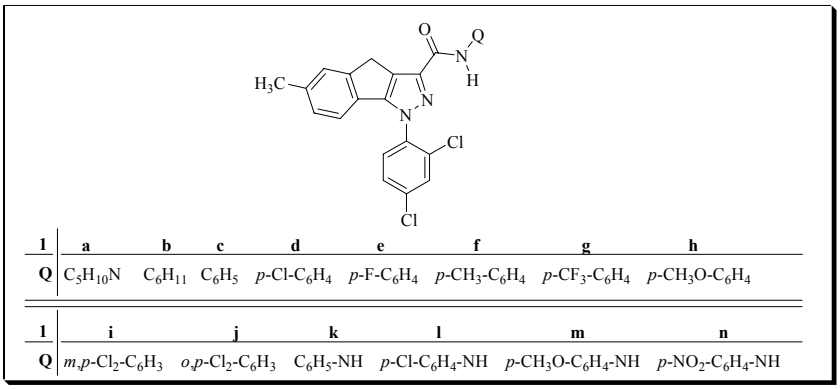
3

a R = 8-Cl (**NESS 0327**)
K_i (CB_1) = 0.00035 ± 0.000005 nM
K_i (CB_2) = 21 ± 0.5 nM
CB_1 selectivity = K_i CB_2/K_i CB_1 = >60·000

Schema

I composti di struttura **1** a piattaforma diidroindeno[1,2-*c*]pirazolica sono risultati i più promettenti leads per lo sviluppo di ligandi CB_2 ad alta affinità, mentre quelli di struttura **3** con architettura tetraidrobenzo[6,7]cicloepta[1,2-*c*]pirazolica hanno mostrato affinità e selettività di legame per i recettori CB_1.

Pertanto, come parte del nostro continuo interesse verso i ligandi CB_2, abbiamo intrapreso studi volti alla preparazione di nuovi composti correlati ad **1a** in cui lo spezzone sul C_3 è stato modificato con differenti gruppi carbossammidici (**1b-n**).



1	a	b	c	d	e	f	g	h
Q	$C_5H_{10}N$	C_6H_{11}	C_6H_5	*p*-Cl-C_6H_4	*p*-F-C_6H_4	*p*-CH_3-C_6H_4	*p*-CF_3-C_6H_4	*p*-CH_3O-C_6H_4

1	i	j	k	l	m	n
Q	*m*,*p*-Cl_2-C_6H_3	*o*,*p*-Cl_2-C_6H_3	C_6H_5-NH	*p*-Cl-C_6H_4-NH	*p*-CH_3O-C_6H_4-NH	*p*-NO_2-C_6H_4-NH

Nella sezione poster descriviamo la sintesi e la valutazione biologica dei nuovi analoghi di **1a**, **1b-n.**

[1] Malan, T.P., Jr.; Ibrahim, M.M.; Lai, J.; Vanderah, T.W.; Makriyannis, A.; Porreca, F. CB2 cannabinoid receptor agonists: pain relief without psychoactive effects? *Curr. Opin. Pharmacol.* 2003, *3*, 62-67.

[2] Iwamura, H.; Suzuki, H.; Ueda, Y., KAya, T.; Inaba, T. In vitro and in vivo pharmacological characterization of JTE-907, a novel selective ligand for cannabinoid CB2 receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, *296*, 420-425.

[3] Patel, H.J.; Birrell, M.A.; Crispino, N.; Hele, D.J.; Venkatesan, P.; Barnes, P.J.; Yacoub, M.H.; Belvisi, M.G.; Inhibition of guinea-pig and human sensory nerve activity and the cough reflex in guinea-pigs by cannabinoid (CB2) receptor activation. *Br. J. Pharmacol.* 2003, *140*, 261-268.

[4] Sanchez, C.; de Ceballos, M.L.; del Pulgar, T.G.; Rueda, D.; Corbacho, C., Velasco, G. ; Galve-Roperh, I.; Huffman, J.W., Ramon y Cajal, S.; Guzman, M. Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB(2) cannabinoid receptor. *Cancer Res.* 2001, *61*, 5784-5789.

[5] McKallip, R.J.; Lombard, C.; Fisher, M.; Martin, B.R.; Ryu, S.; Grant, S.; Nagarkatti, P.S.; Nagarkatti, M. Targeting CB2 cannabinoid receptor as a novel therapy to treat malignant lymphoblastic disease. *Blood*, 2002, *100*, 627-634.

[6] Bab, I., Ofek, O.; Karsak, M.; Fogel, M.; Wright, K.; Attar-Namdar, M.; Shohami, E.; Zimmer, A.; Mechoulam, R. Cannabinoid CB2 receptor and human osteoporosis. *2004 Symposium on the Cannabinoids*; International Cannabinoid Research Society: Burlington, VT, 2004; p 74.

[7] de Ceballos, M.L.; Guzman, M. The role of cannabinoids in preventing the neurodegenerative process occurring in Alzheimer's disease. *Drug Fut.* 2005, *30*, 807-814.

[8] Mussinu, J.M.; Ruiu, S.; Mulé, A.C.; Pau, A.; Carai, M.A.M.; Loriga, G.; Murineddu, G.; Pinna, G.A. Tricyclic pyrazoles. Part 1. Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1,4 Dihydroindeno[1,2-*c*]pyrazol-based Ligands for CB_1 and CB_2 Cannabinoid Receptors. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, *11*, 251-263.

[9] Murineddu, G.; Ruiu, S.; Mussinu, J.M.; Loriga, G.; Grella, G.E.; Carai, M.A.M.; Lazzari, P.; Pani, L. and Pinna, G.A.. Tricyclic pyrazoles. Part 2. Synthesis and biological evaluation of novel 4,5-dihydro-1*H*-benzo[*g*]indazole-based ligands for cannabinoid receptors. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, *13*, 3309-3320.

[10] Murineddu, G.; Ruiu, S.; Loriga, G.; Manca, I.; Lazzari, P.; Reali, R.; Pani, L.; Toma, L.; Pinna, G.A. Tricyclic pyrazoles. Part 3. Synthesis, biological evaluation and molecular modelling of analogues of the cannabinoid antagonist NESS 0327. 2005, *J. Med. Chem*.,48/23, 7351-7362.