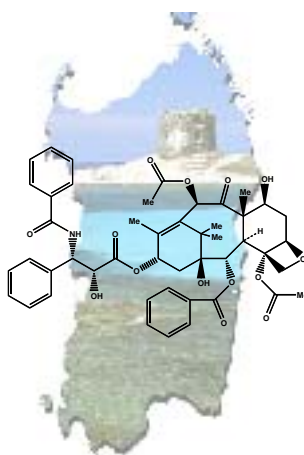




SardiniaChem2004

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.*

I 3,6-DIAZABICICLO[3.1.1]EPTANI: UNA NUOVA SERIE DI POTENTI AGONISTI PER I RECETTORI μ DEGLI OPPIOIDI

Giovanni Loriga,^a Stefania Ruiu,^b Gabriele Murineddu,^a
Giorgio Chelucci,^c Giorgio Cignarella,^d Gerard A. Pinna^a

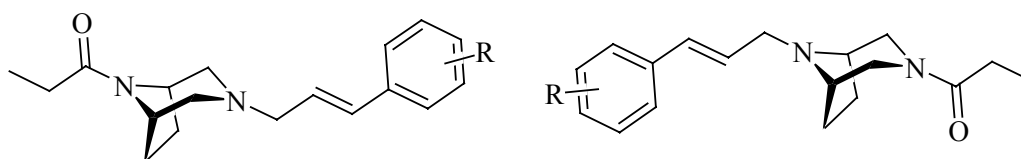
^a Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Università di Sassari, via F. Muroli 23/A, 07100 Sassari, Italy;

^b Neuroscienze S.c.a.r.l., Parco Scientifico e Tecnologico della Sardegna, POLARIS, Loc. Piscinamanna, 09010 Pula, Cagliari, Italy;

^c Dipartimento di Chimica, Università di Sassari via Vienna 2, 07100 Sassari, Italy;

^d Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, Università di Milano, viale Abruzzi 42, 20131 Milano, Italy.

Le classiche terapie per il trattamento del dolore consistono soprattutto nell'uso di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e di oppiacei.¹ Entrambe le famiglie mostrano seri effetti collaterali quali l'irritazione gastrica e la tossicità renale, nel caso dei FANS, o la depressione respiratoria, la tolleranza e la dipendenza, nel caso degli oppioidi. La scoperta dei composti isomeri 3-cinnamil-8-propionil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]ottano (**I**) e 8-cinnamil-3-propionil-3,8-diazabicciclo [3.2.1]ottano (**II**) quali potenti analgesici ed agonisti dei recettori μ degli oppioidi, ha portato alla sintesi di un ampio ventaglio di loro derivati,² con l'obiettivo di ottenere un potenziale potente analgesico dotato di ridotta tossicità. Recentemente, sono stati descritti analoghi con modificazioni a livello del diazabiccicloalcano e del pendaglio arilpropenilico.³

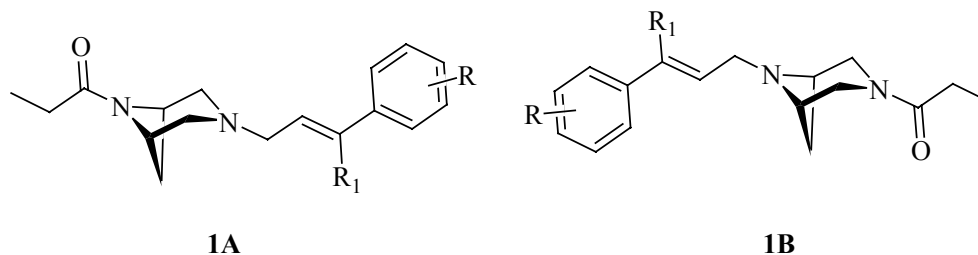


I, R = H, ED₅₀ (i.p.) = 0.4 mg/Kg
LD₅₀ (i.p.) = 73 mg/Kg

II, R = H, ED₅₀ (i.p.) = 1.0 mg/Kg
LD₅₀ (i.p.) = 100 mg/Kg

In questa comunicazione presentiamo la sintesi di una nuova serie di diazabiccicloalcani,⁴ i 3,6-diazabicciclo[3.1.1]eptani **1A** e **1B** (tabella) ed i preliminari dati biologici dei composti sintetizzati.

tabella



1A, 1B	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R	H	<i>o</i> -Cl	<i>m</i> -Cl	<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -NO ₂	H	<i>p</i> -Cl	<i>m,p</i> -diCl	H
R₁	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃

Bibliografia

- Wilson and Gisvold's in *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 11th Ed, J. H. Block, J.M. Beale Jr. Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia **2004**, pp 731-766.
- a) G. Cignarella, E. Ocelli, E. Testa, *Bicyclic Homologues of Piperazine. VII. Synthesis and Analgesic Activity of 3-arylalkenyl-8-propionyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanes*, *J. Med. Chem.* **1965**, 8, 356-331.
b) P. Fadda, D. Barlocco, S. Tronci, G. Cignarella, *Antinociceptive action of DBO 11 in mice: two 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane derivatives with selective μ opioid receptor affinity*, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1997**, 356, 596-602.
- a) G. A. Pinna, G. Cignarella, G. Loriga, G. Murineddu, J. M. Mussinu, S. Ruiu, P. Fadda, W. Fratta, *N-3(9)-arylpropenyl-N-9(3)-propionyl-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonanes as μ opioid Receptor Agonist. Effect on μ Affinity of Arylalkenyl Chain Modification*, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1929-1937.
b) G. A. Pinna, G. Cignarella, S. Ruiu, G. Loriga, G. Murineddu, S. Villa, G. E. Grella, G. Cossu, W. Fratta, *Synthesis of Novel Diazatricyclodecanes (DTDs). Effects of Structural Variation at the C3' Allyl End and the Phenyl Ring of the Cinnamyl Chain on μ -Receptor Affinity and Opioid Antinociception*, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 4015-4026.
- G. A. Pinna, G. Loriga, G. Cignarella, *Derivati del 3,6-diazabicyclo[3.1.1]eptano ad attività analgesica*. Brevetto n. MI2003A000954, **2003**, 13 Maggio.