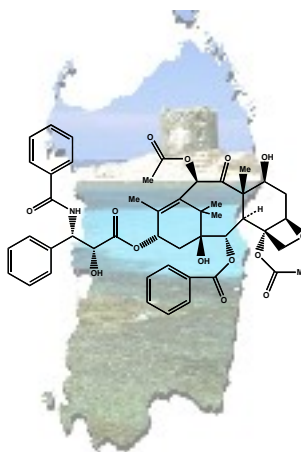




## SardiniaChem2008

GIORNATA DI STUDIO DEDICATA  
ALLA CHIMICA ORGANICA  
DELLE MOLECOLE BIOLOGICAMENTE ATTIVE

30 Maggio 2008, Aula Magna della Facoltà di Scienze – Sassari



### Comitato Scientifico:

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

### Comitato Organizzatore:

Andrea Porcheddu, *Univ. Sassari*; Roberto Dallochio, *CNR Sassari*;  
Stefania De Montis *Univ. Cagliari*

### Sponsor

hanno contribuito alla realizzazione del convegno:

[UNIVERSITA' di Sassari-Dipartimento di Chimica](#); [UNIVERSITA' di Sassari-Facoltà di Scienze MFN](#); [CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, Sassari](#); [UNIVERSITA' di Cagliari](#);  
[SAPIO s.r.l.](#); [SIGMA-ALDRICH s.r.l.](#); [CARLO ERBA Reagenti](#);  
[MEDINLAB s.r.l.](#); [VWR International s.r.l.](#)

## ***E-3-ARIL-2-(1H-BENZOTRIAZOL-1-IL)ACRILONITRILI: UNA NUOVA CLASSE DI INIBITORI DELLA TUBULINA AD ATTIVITÀ ANTITUMORALE***

[Piras S.](#), [Briguglio I.](#), [Corona P.](#), [Palomba M.](#), [Carta A.](#)

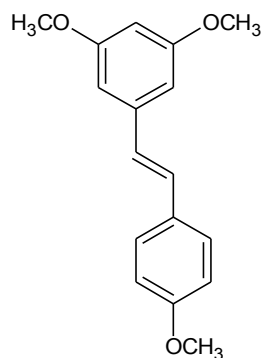
Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Università degli Studi di Sassari, via Muroni 23/a, 07100 Sassari, Italia

L' Etoposide, gli alcaloidi della Vincristina e Vinblastina rientrano in un gruppo di sostanze naturali o semisintetiche che hanno la capacità di inibire la mitosi cellulare e di conseguenza di impedire la replicazione delle cellule. Tra i terpeni queste prerogative si ritrovano nei Taxani, Paclitaxel e Docetaxel, che si legano specificamente alla  $\beta$ -tubulina dei microtubuli arrestando il ciclo riproduttivo della cellula.

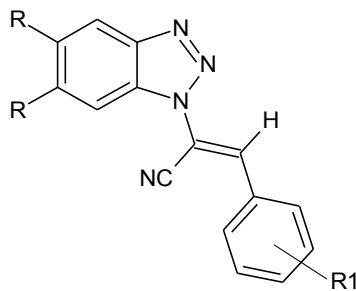
Recentemente alcuni Autori [1, 2] hanno dimostrato come molecole semplici quali il Resveratrolo e i trimetossiariltiofeni hanno la capacità di inibire la formazione del fuso mitotico bloccandolo in metafase. Le sostanze con attività antimitotica rivestono una posizione importante nell'odierno panorama della chemioterapia, in conseguenza di ciò la ricerca in questo campo è sempre attiva.

Da lungo tempo ci occupiamo di derivati dei *E-3-aril-2-(1H-benzotriazol-1-il)acrilonitrili* [3, 4, 5], che hanno dimostrato una interessante attività antiproliferativa nei confronti dei tumori umani solidi e liquidi, in alcuni casi superiore a quella dei farmaci di riferimento 6-mercaptopurina ed etoposide.

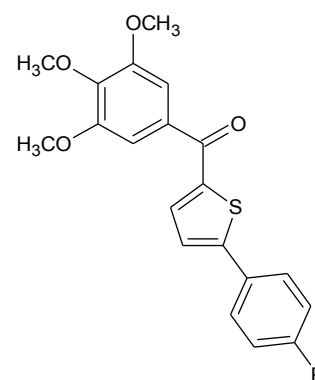
Dall'analisi strutturale si è visto che i derivati acrilonitrilici presentano stretta analogia con il resveratrolo e con i trimetossiariltiofeni. Le molecole risultano in buona parte sovrapponibili e questo potrebbe consentire un possibile comune meccanismo di azione.



Resveratrolo



acrilonitrili



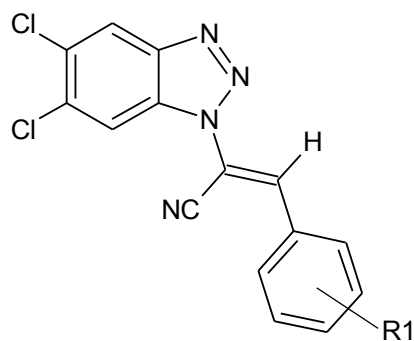
trimetossiariltiofeni

Si è voluto quindi verificare se l'attività antiproliferativa dimostrata da questa classe di sostanze fosse dovuta ad una inibizione della funzionalità della tubulina. Per questo sono stati fatti studi di modellistica molecolare usando una ben validata procedura. La struttura 3D della  $\beta$ -tubulina umana è stata ottenuta utilizzando tecniche di omologia usando la  $\beta$ -tubulina bovina come template e la sequenza Swiss-prot Q9H4B7 come riferimento.

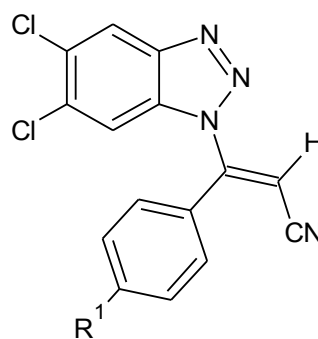
I risultati ottenuti hanno evidenziato che questo tipo di struttura si lega all'interno " del sito della colchicina" della  $\beta$ -tubulina con un'energia libera di legame  $\Delta G_{\text{bind}}$  favorevole all'interazione.

L'obiettivo della ricerca è stato quello di individuare all'interno della classe il lead compound sul quale apportare le modifiche che consentano la massima efficacia nell'interazione al sito della tubulina con conseguente miglioramento dell'attività antiproliferativa.

Attualmente sono stati sintetizzati i derivati *E*-3-aryl-2-(5,6-dicloro-1-*H*-benzotriazol-1-il)acrilonitrili recanti nella porzione arilica i migliori sostituenti delle serie precedenti. Questi derivati sono stati sottoposti a studi di molecular modeling e ai saggi in vitro per la valutazione dell'attività antiproliferativa.



$R_1 = \text{CH}_3, \text{OCH}_3, \text{Br}, \text{Ph}$



$R_1 = \text{NO}_2, \text{NH}_2$

[1] Belleri M. et al. *Molecular Pharmacology*, 2005, 67, 1451-1459

[2] Romagnoli R. et al. *J. Med. Chem.*, 2006, 49, 3906-3915, e 6425-6428

[3] Sanna P., Carta A., and Nikookar M. E. R., *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, 35, 535-543

[4] Carta A., Sanna P., Palomba M., Vargiu M.L., La Colla M., Loddo R., *Eur. J. Med. Chem.*, 2002, 37, 891-900,

[5] Carta A., Palomba M., Boatto G., Busonera B., Mureddu M., Loddo R., *Il Farmaco*, 2004, 59, 637-644