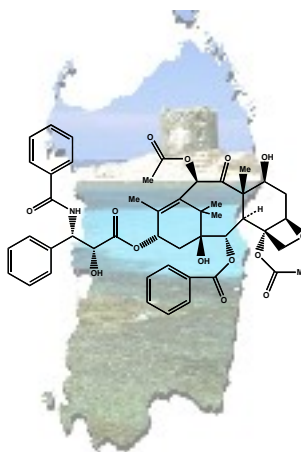




SardiniaChem2008

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.](#)

**ANALISI STRUTTURALE RETROSPETTIVA E NUOVA SINTESI DI DERIVATI DEL
2-BENZOIL-4-BENZILIDENE-5-METIL-2,4-DIIDRO-3H-PIRAZOL-3-ONE**

[Nicolino Pala](#),^a [Fabrizio Carta](#),^b [Saowanit Saithong](#),^c [Jonathan P.H. Charmant](#),^c

[Roberto Dallochio](#),^c [Alessandro Dessì](#),^c [Nouri Neamati](#),^d [Mario Sechi](#)^a

^a*Dipartimento Farmaco Chimico Tossicologico, Università di Sassari, Via Muroli 23/A,
07100 Sassari, Italy;*

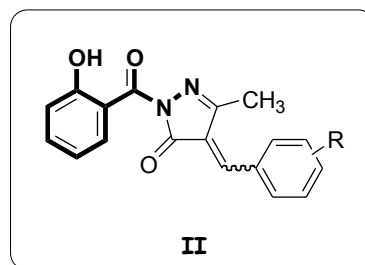
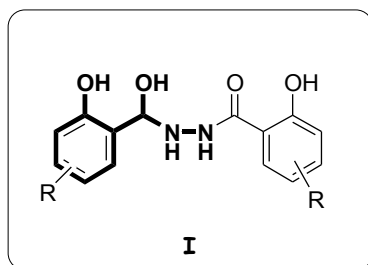
^b*School of Chemistry, ^cStructural Chemistry Laboratory, University of Bristol, Cantock's Close,
Bristol BS8 1TS, UK*

^c*CNR-Istituto di Chimica Biomolecolare, Sassari, 07040 Li Punti, Italia*

^d*Department of Pharmaceutical Sciences, University of Southern California, School of Pharmacy,
1985 Zonal Avenue, PSC 304, Los Angeles, CA 90089, USA*

Lo sviluppo di nuovi prototipi di farmaci antitumorali, preferibilmente riconducibili a piccole molecole organiche, selettivi verso specifici bersagli cellulari in grado di modulare i fenomeni apoptotici, costituisce un importante obiettivo nella gestione terapeutica delle patologie tumorali e nello studio della biologia cellulare ad esse correlata [1].

Recentemente sono stati riportati risultati [2] sull'attività antiproliferativa nei confronti di linee cellulari ormono-dipendenti positive e negative di due serie di molecole di struttura bis-idrazidica (**I**) e idrossibenzoil-pirazolonica (**II**), già precedentemente descritte come inibitori degli enzimi integrasi e topoisomerasi [3].



Per tali derivati, recanti una formale porzione farmacoforica *salicilidrazidica*, individuati attraverso *screening* virtuale su database e studi computazionali su modelli farmacoforici, è stata riscontrata una evidente riduzione della crescita cellulare *in vivo* su modelli xenografici di tumore alla prostata senza una apparente tossicità nel profilo farmacobiologico complessivo. Tale effetto sarebbe attribuibile, come dimostrato per un derivato delle serie, ad una marcata induzione dell'apoptosi conseguente blocco del ciclo cellulare nella fase G₀/S₁.

Nell'ambito di un più ampio progetto di ricerca è stata progettata una nuova serie di derivati del 4-benzilidene-2-(2-idrossibenzoil)-5-metil-2,4-diidro-3*H*-pirazol-3-one, da sottoporre a successiva valutazione biologica, per lo sviluppo di una nuova classe di induttori dell'apoptosi.

In questo contesto è stata dapprima ripercorsa la via sintetica nota in letteratura per l'ottenimento del *template* eterociclico target [4], per la quale è stata evidenziata la non praticabilità. Un'analisi strutturistica retrospettiva, combinata con uno studio computazionale effettuato tramite tecniche *ab-initio*, ha infatti consentito di indagare e delucidare il percorso meccanicistico di tale reazione. È stato quindi predisposto un versatile approccio sintetico, alternativo alle metodiche di sintesi descritte, che sarà presentato e discusso.

-
- 1) Sun S. Y., Hail N. Jr., Lotan R. *J. Natl. Cancer Inst.* **2004**, *96*, 662-672.
 - 2) Plasencia C., Dayam R., Wang Q., Neamati N., et al. *Mol. Cancer Ther.* **2005**, *4*, 1105-1113.
 - 3) a) Zhao H., Neamati N., Sunder S. et al. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 937-941; b) Neamati N., Hong H., Owen J. M., et al. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3202-3209; c) Neamati N., Lin Z., Karki R. G., et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5661-5670.
 - 4) a) Pathak R. B., Bahel C. *J. Indian Chem. Soc.* **1980**, *57*, 1108-1111; b) Hogale M. B., Pawar B.N.J. *Indian Chem. Soc.* **1989**, *66*, 135-138.