

SAPIENZA Università di Roma

Domanda di finanziamento per Progetti di Ricerca di Università
Anno 2007 - prot. C26A07SALN

1. Dati Generali

1.1 Durata della ricerca

24 mesi

1.2 Responsabile della ricerca

BIAVA
(cognome)

Mariangela
(nome)

Prof. Straordinario
(qualifica)

01/04/1960
(data di nascita)

NESSUNA AFFERENZA
(facoltà)

(dip/istit)

(indirizzo)

0649913812
(telefono)

0649913133
(fax)

mariangela.biava@uniroma1.it
(e-mail)

1.4 Titolo della ricerca

Nuovi derivati del BM212, agenti antitubercolari a struttura pirrolica: loro progettazione, sintesi, valutazione microbiologica, studi di farmacocinetica e di biodisponibilità e del meccanismo di azione.

2. Informazione sull'attività di ricerca

2.1 Parole chiave

1. ATTIVITA' ANTITUBERCOLARE
2. DERIVATI PIRROLICI
3. MODELLO FARMACOFORICO
4. STUDI S.A.R.
5. FARMACOCINETICA

2.2 Ambito della ricerca

Dipartimento

Nuova ricerca

Interfacoltà

Interuniversità

2.3 Tipologia

2.4 Componenti il gruppo di ricerca (escluso il responsabile)
Personale docente dell'Università

n°	Cognome	Nome	Qualifica	Facoltà	Dipartimento
1.	CASINI	Antonio	PA	FARMACIA	DIP. STUDI DI CHIMICA E TECNOLOGIA DELLE SOSTA...
2.	DESIDERI	Nicoletta	PA	FARMACIA	DIP. STUDI FARMACEUTICI
3.	LUCENTE	Gino	PO	FARMACIA	DIP. STUDI FARMACEUTICI
4.	PAGLIALUNGA PARADISI	Mario	PA	FARMACIA	DIP. STUDI FARMACEUTICI
5.	PORRETTA	Giulio Cesare	PA	FARMACIA	DIP. STUDI DI CHIMICA E TECNOLOGIA DELLE SOSTA...
6.	SCIPIONE	Luigi	RU	FARMACIA	DIP. STUDI DI CHIMICA E TECNOLOGIA DELLE SOSTA...
7.	TORTORELLA	Silvano	PA	FARMACIA	DIP. STUDI DI CHIMICA E TECNOLOGIA DELLE SOSTA...

Altro personale dell'Università "Sapienza" di Roma

In questo spazio non inserire personale docente e tecnici laureati dell'Ateneo

n°	Cognome	Nome	Qualifica	Facoltà	Dipartimento	Note
1.	TORRI	ROBERTO	Tecnico			
2.	POCE	GIOVANNA	Dottorando			

Personale di altre Università/Istituzioni

n°	Cognome	Nome	Qualifica	Universita'/Istituzione	Dipartimento	Note
1.	BOTTA	MAURIZIO	Prof. ordinario	Siena	Dip. Farmaco Chimico Tecnologico	
2.	CASELLI	GIANFRANCO	Altro	Monza	Rottapharm S.p.a.	
3.	DE LOGU	ALESSANDRO	Prof. associato	Cagliari	Fac.Farmacia	
4.	DE ROSSI	EDDA	Prof. associato	Pavia	Dip. di Genetica e Microbiologia	
5.	DEIDDA	DELIA	Ricercatore	Cagliari	Fac.Farmacia	
6.	MANETTI	FABRIZIO	Ricercatore	Siena	Dip. Farmaco Chimico Tecnologico	
7.	POMPEI	RAFFAELLO	Prof. ordinario	Cagliari	Fac.Farmacia	

2.5 Inquadramento della ricerca proposta (in ambito nazionale ed internazionale)

Il Micobacterium tuberculosis, agente eziologico della tubercolosi (TB), è considerato uno dei principali agenti infettivi al mondo [1]. Secondo il più recente report dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), il numero di nuovi casi di TB nel mondo, nel 2004, è cresciuto a 9 milioni e nello stesso anno ci sono stati circa 2 milioni di morti a causa della stessa [2]. La diffusione della TB in Africa è un fenomeno ormai devastante, sia a causa delle scarse condizioni sanitarie che a causa della coinfezione da HIV; infatti il 31% di casi di TB sono attribuibili alla confezione [3-5]. L'aumento di nuovi casi è causato anche da ceppi di micobatteri atipici quali M. leprae, che infetta 12 milioni di pazienti nel mondo, M. avium complex (MAC), agente opportunistico nei pazienti affetti da AIDS e M. ulcerans che causa ulcera di Buruli, una grave patologia della pelle [6]. Uno dei principali ostacoli al controllo globale della Tubercolosi è rappresentato poi, dalla riattivazione della malattia in pazienti che hanno un'infezione latente, in cui si pensa che i batteri siano in uno stato a crescita lenta o non crescita [7,8] e sono resistenti al convenzionale trattamento [9]. In questa fase i micobatteri vivono nei macrofagi in uno stato di latenza e sono protetti dai meccanismi di difesa dell'ospite. L'attuale regime terapeutico prevede la contemporanea somministrazione, per i 2 primi di mesi, di isoniazide (INH), rifampicina (RIF), pirazinamide (PZ) in associazione con streptomicina (STR) o etambutolo (EMB), definiti farmaci di prima scelta [10], e per i successivi 4 mesi di un solo farmaco di prima scelta. Nel caso di micobatteri resistenti a questi farmaci, la terapia prevede l'utilizzo di farmaci di seconda scelta come etionamide (ETA) o fluorochinoloni (FQs). Questa terapia è in genere poco tollerata dai pazienti, che molto spesso la interrompono al verificarsi dei primi miglioramenti, con conseguente instaurarsi del fenomeno della resistenza [11]. Infatti l'impossibilità di cura della TB, è aggravata dallo sviluppo di ceppi di micobatterio resistenti ai farmaci di prima scelta (MDR-TB) ma ancor di più dallo sviluppo di ceppi multi resistenti (XDR-TB) sia ai farmaci di prima scelta che a quelli di seconda scelta[12-14]. Sulla base di ciò, la ricerca deve porsi come obiettivo la scoperta di nuovi farmaci che agiscano soprattutto con un meccanismo d'azione diverso dai comuni farmaci impiegati in terapia. In questo contesto assumono particolare rilievo le informazioni relative alla scoperta della sequenza genomica del M. tuberculosis, recentemente ultimata [15], e l'identificazione dei vari geni micobatterici virulenti che consentiranno l'identificazione dei geni che codificano nuovi targets. Considerando quanto riportato, lo sviluppo di nuovi farmaci antitubercolari dovrebbe seguire le seguenti linee guida: i) sviluppare farmaci più efficaci in modo da accorciare la attuale durata della terapia; ii) realizzare molecole che agiscano con diverso meccanismo d'azione con lo scopo di risolvere il fenomeno della resistenza; iii) ideare farmaci che siano efficaci nell'eradicazione del M. tuberculosis intramacroflagico.

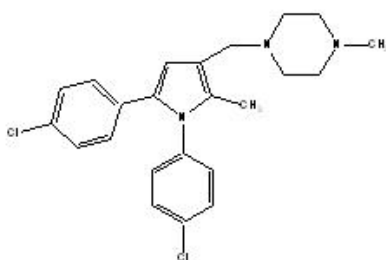
Bibliografia

1.Cegielski JP, Chin DP, Espinal MA, Frieden TR, Rodriquez Cruz R, Talbot EA, Weil DE, Zaleskis R, Raviglione MC: The global tuberculosis situation. Progress and problems in the 20th century, prospects for the 21st century. Infect.Dis.Clin.North Am.(2002)161:1-58.
2.World Health Organization: Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. WHO Report 2006. Geneva, Switzerland.
3.Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, Dye C: The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch.Intern.Med.(2003)163:1009-21.
4.Breen RA, Swaden L, Ballinger J, Lipman MC: Tuberculosis and HIV co-infection: a practical therapeutic approach. Drugs.(2006)66:2299-308.
5.Phillips KD: A look at tuberculosis and its relationship to HIV/AIDS. J.Assoc.Nurses AIDS Care.(2007)18:75-8.
6.Wansbrough-Jones M, Phillips R: Buruli ulcer: emerging from obscurity. Lancet.(2006)367:1849-58.

- 7.Stewart GR, Robertson BD, Young DB: Tuberculosis: a problem with persistence. *Nat.Rev.Microbiol.*(2003)1:97-105.
- 8.Dooley KE, Sterling TR: Treatment of latent tuberculosis infection: challenges and prospects. *Clin.Chest. Med.*(2006)26:313-26.
- 9.Wallis RS, Patil S, Cheon SH, Edmonds K, Phillips M, Perkins MD, Joloba M, Namale A, Johnson JL, Teixeira L, Dietze R, Siddiqi S, Mugerwa RD, Eisenach K, Ellner JJ: Drug tolerance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*(1999)43:2600-6.
- 10.American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am.J. Respir.Crit. Care Med.*(2003)167:603-62.
- 11.Mckinney JD, Jacobs WRJ, Bloom BR: Persisting problems in tuberculosis. In: Krause RM, ed. *Emerging Infections.*(1998)pp. 51-146. New York: Academic Press.
- 12.Centers for Disease Control and Prevention: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*(2006)55:301-5.
- 13.Dorman SE, Chaisson RE: From magic bullets back to the magic mountain: the rise of extensively drug-resistant tuberculosis. *Nat. Med.*(2007)13:295-8.
- 14.Duncan K, Sacchettini JC: Approaches to tuberculosis drug development. In: Hatfull GF, Jacobs WRJ, eds. *Molecular Genetics of Mycobacteria.* (2000)pp. 297-307. Washington DC: ASM Press.
- 15.Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, Gordon SV, Eiglmeier K, Gas S, Barry CE, Tekaia F, Badcock K, Basham D, Brown D, Chillingworth T, Connor R, Davies R, Devlin K, Feltwell T, Gentles S, Hamlin N, Holroyd S, Hornsby T, Jagels K, Krogh A, McLean J, Moule S, Murphy L, Oliver K, Osborne J, Quail MA, Rajandream MA, Rogers J, Rutter S, Seeger K, Skelton J, Squares R, Squares S, Sulston JE, Taylor K, Whitehead S, Barrell BG: Deciphering the biology of *Mycobacterium Tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* (1998)393: 537.

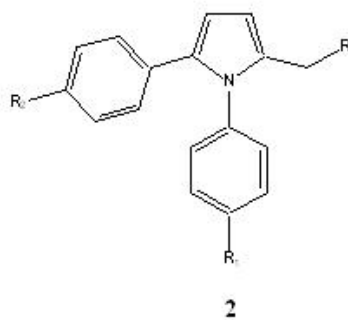
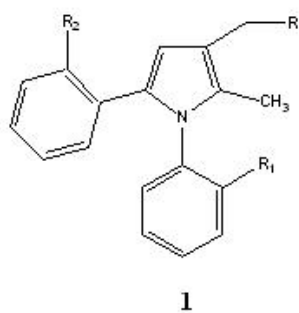
2.6 Sintesi del programma di ricerca e descrizione dei compiti dei singoli partecipanti

La ricerca di nuovi derivati del BM212 [1] ha condotto all'ottenimento di composti più attivi e meno tossici del lead compound.

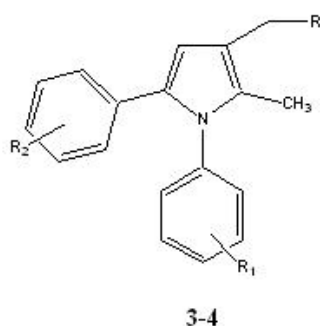


BM 212

I risultati ottenuti nell'ambito dei programmi di ricerca presentati dalla proponente, prof.ssa Mariangela Biava, e finanziati per gli anni 2003-2004, 2004-2005 e 2005-2006 sono stati oggetto di quattro pubblicazioni, un brevetto nazionale e sua estensione europea, e di sei partecipazioni a congresso [2-13]. In particolare sono stati sintetizzati nuovi derivati pirrolici 1, 2 ,3 e 4 ed è stata valutata la loro attività in vitro ed in vivo.



R= *N*-metilpiperazina; tiomorfolina.
 R₁=R₂= F; Cl.



R= *N*-metilpiperazina; tiomorfolina.
 R₁=R₂= 2-F; 2-Cl; 4-F; 4-Cl; 2,4-F₂; 2,4-Cl₂; 4-C₂H₅; 4-C₃H₇; 4-*i*-C₃H₇.

In particolare sono state apportate le seguenti modifiche al lead compound:

Composti 1: è stato introdotto, nella posizione orto dei due fenili in N1 e C5 un alogeno al fine di incrementare la sovrapposizione con i siti aromatici del modello farmacoforico per poter studiare l'influenza di tale modifica strutturale sull'attività [2]. In figura 1 è riportato il modello farmacoforico precedentemente individuato [14] ed ottimizzato che prevede quattro aree caratteristiche [15]: una idrofobica (HY), due aromatiche (RA) ed una accettrice di legame idrogeno (HBA).

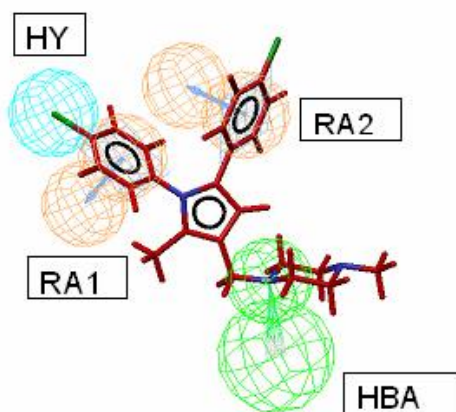


Figura 1

Composti 2: al fine di valutare l'importanza della presenza del raggruppamento aminometilico nella posizione C3 dell'anello pirrolico; si è voluto spostare questo raggruppamento nella posizione C2 e studiare l'influenza di tale modifica strutturale sull'attività.

Composti 3: in questa serie di derivati è stato alternativamente mantenuto, in posizione N1 o C5, un sostituito p-fluoro-fenilico mentre l'altro fenile è o o-alogeno-sostituito, al fine di valutare il contributo dato dai due tipi di sostituzione orto e para sull'attività e l'importanza della posizione da essi occupata, o è 2,4-dicloro- o 2,4 difluoro- sostituito, per valutare l'influenza sull'attività della coniugazione di una para sostituzione con una orto- para- sostituzione contemporaneamente presenti nell'anello pirrolico [3].

Composti 4: in questa serie di derivati è stato alternativamente mantenuto, in posizione N1 o C5, un sostituito p-fluoro-fenilico considerando l'importanza di tale raggruppamento, mentre l'altro fenile è sostituito in posizione para con raggruppamenti dotati di maggiore lipofilia (etile, propile, isopropile) al fine di valutarne l'influenza sull'attività sulla base del fatto che la parete micobatterica è idrofobica e caratterizzata da un alto contenuto lipidico.

I risultati microbiologici relativi ai composti 1, 2, 3 e 4 hanno consentito di evidenziare quanto segue:

1) la contemporanea presenza di due sostituenti o-alogeno fenilici in N1 e C5 ha portato ad un incremento di attività in particolare quando l'alogeno è rappresentato dall'atomo di F. Ciò è dovuto ad una migliore sovrapposizione dei derivati con i siti aromatici del modello farmacoforico. Tra i vari composti sintetizzati, alcuni si sono rivelati molto attivi e soprattutto meno tossici, con conseguente indice di protezione (PI) migliore rispetto al lead [2].

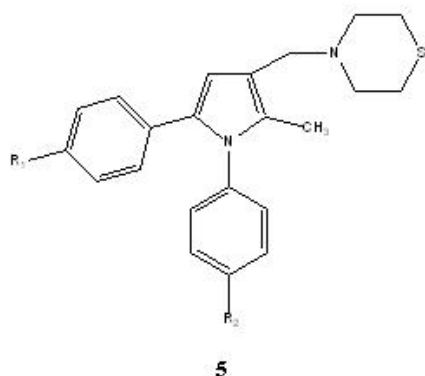
2) tutti i derivati 2 si sono rivelati inattivi; ciò ha evidenziato l'importanza della presenza del sostituito aminometilico in posizione C3 dell'anello pirrolico piuttosto che in posizione C2 (dati non pubblicati).

3) tra i derivati 3 si sono rivelati complessivamente più attivi e meno tossici quelli in cui un anello fenilico risultava p-F sostituito e l'altro o-alogeno-sostituito, dimostrando dunque la validità della coniugazione della presenza dei fenili, in posizione C5 e N1, orto e para sostituiti [3].

4) tra i derivati 4, i composti in che presentavano un anello p-F-fenilico in N1 e un anello p-etil-fenilico in C5 hanno mostrato una discreta attività sia nei confronti del *M. tuberculosis* che del *M. tuberculosis* intramacroficario.

Sulla base di questi dati ottenuti si è pensato di sintetizzare i composti 4 con lo scopo di ottenere derivati più attivi e meno tossici dei precedenti.

Considerando i) la buona attività dei composti 4, che presentano sostituenti dotati di elevata lipofilia, e ii) l'importanza dell'atomo di cloro presente nel lead compound BM 212, oggetto di questo progetto sarà la sintesi dei derivati 5 caratterizzati da i) un sostituito p-cloro-fenilico in N1 o C5; ii) un gruppo fenilico (in N1 o C5) sostituito con raggruppamenti quali metile, etile, propile e i-propile; iii) il nucleo della tiomorfolina in C3, sulla base dei risultati ottenuti con i composti 1, 2, 3 e 4 per i quali i derivati tiomorfolinici si sono rivelati più attivi e meno tossici di quelli N-metilpiperazinici.



$R_1=R_2=$ Cl, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, *i*-C₃H₇.

I derivati 5 verranno successivamente testati per l'attività antimicrobica nei confronti di *M. tuberculosis*, *M. smegmatis*, *M. gordonae*, *M. marinum*, *M. avium*, *M. leprae*, *M. ulcerans* e su cellule macrofagiche infettate con *M. tuberculosis*. In tutti i casi, per ogni composto verrà determinata la concentrazione minima inibitoria (MIC in µg/ml). La MIC verrà definita dalla minima concentrazione di sostanza che ha prodotto l'assenza di torbidità visibile. La citotossicità dei composti verrà testata su cellule VERO in monostrato (ICN-Flow) e verrà determinata la dose minima tossica (MTD50) ovvero la dose minima di sostanza che provoca effetto citotossico del 50% rispetto al controllo.

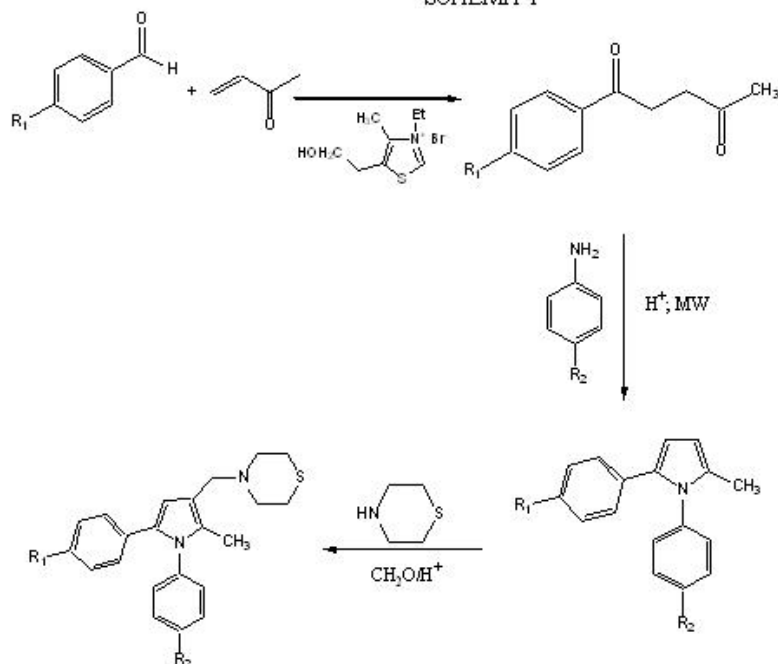
Per quanto riguarda il BM 212 ed i derivati più attivi, verranno effettuati studi di biodisponibilità e di farmacocinetica utilizzando topini femmine, nonché studi relativi all'individuazione del bersaglio cellulare e del meccanismo d'azione.

La proponente, prof.ssa Mariangela Biava ha sviluppato negli ultimi anni (vedi pubblicazioni 2001-2007) nuove metodologie sintetiche che hanno permesso l'ottenimento di prodotti con attività antitubercolare comparabile al lead BM 212.

Per la sintesi dei derivati 5 verrà seguito lo schema 1, poco costoso e molto versatile, ottimizzato mediante l'utilizzo delle microonde.

In breve: il 2,5-pentadione di partenza si ottiene per reazione tra l'opportuna benzaldeide e metil-vinil-chetone in presenza di bromuro di 3-etil-5-(2-idrossietil)-4-metil tiazolio come catalizzatore, in assenza di solvente ed in atmosfera di azoto, modificando quanto riportato da Khanna e coll.[16]. La successiva formazione del pirrolo avviene seguendo la sintesi di Paal-Knorr, mediante l'utilizzo delle microonde, e la formazione dei prodotti finali mediante la reazione di Mannich.

SCHEMA 1



I compiti dei partecipanti saranno così suddivisi:

1. Il lavoro relativo alla sintesi dei nuovi composti e loro caratterizzazione chimico-fisica verrà svolto dal gruppo dei proponenti della Facoltà di Farmacia dell'Università "La Sapienza" di Roma.
 2. Lo studio di modellistica molecolare verrà svolto dal gruppo di ricerca dell'università degli studi di Siena coordinato dal prof. Maurizio Botta.
 3. L'indagine microbiologica in vitro verrà eseguita presso l'università di Cagliari dal gruppo di ricerca coordinato dal prof. Alessandro De Logu.
 4. Lo studio relativo all'individuazione del bersaglio cellulare e del meccanismo d'azione, verrà svolto dalla prof.ssa Edda De Rossi dell'Università di Pavia.
 5. Lo studio di biodisponibilità verrà svolto dal dott. Gianfranco Caselli della Rottapharm di Monza.
- La proponente, prof. Mariangela Biava, dichiara di aver completamente utilizzato il supporto finanziario relativo al programma di ricerca finanziato per l'anno 2005/2006. Tale progetto finanziato ha consentito la pubblicazione di 2 lavori originali [17,18].

La somma finanziata, pari a 8550,00 euro è stata impiegata per:

1. acquisto di prodotti di partenza per la sintesi, solventi per la purificazione cromatografica, solventi deuterati per RMN, fasi stazionarie (allumina e silice) per cromatografia su colonna: euro 4500,00
2. acquisto di materiale in vetro non inventariabile (palloni, colonne per cromatografia, refrigeranti, beute da vuoto, ecc.): euro 1550,00
3. spesa pubblicazione lavoro scientifico, acquisto reprints, materiale di cancelleria per elaborazione poster per congresso: euro 1000,00.
4. iscrizione congressi scientifici di Chimica Farmaceutica: euro 1500,00.

BIBLIOGRAFIA

1. Deidda D, Lampis G, Fioravanti R, Biava M, Porretta GC, Zanetti S, Pompei R: Bactericidal activities of the pyrrole derivative BM212 against Multidrug-Resistant and intramacrophagic Mycobacterium tuberculosis strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* (1998) 42:3035-3037.
2. Biava M, Porretta GC, Poce G, Deidda D, Pompei R, Tafi A, Manetti F: Antimycobacterial compounds. Optimization of the BM 212 structure, the lead compound for a new pyrrole derivative class. *Bioorg. & Med. Chem.* (2005) 13:1221-1230.
3. Biava M, Porretta GC, Poce G, Supino S, Deidda D, Pompei R, Molicotti P, Manetti F, Botta M: Antimycobacterial agents. Novel diarylpyrrole derivatives of BM212 endowed with high activity toward Mycobacterium tuberculosis and low cytotoxicity. *J. Med. Chem.* (2006) 49: 4946-4952.
4. Biava M, Porretta GC, Deidda D, Pompei R: New trends in development of antimycobacterial compounds. *Current Drug Targets - Infectious Disorders.* (2006) 6:159-172.
5. Biava M, Porretta GC, Giorgi G, Sleiter G: β -Aminomethylation of N-aryl- and N-azaheteroaryl-substituted methyl 2,5-dimethylpyrrole-3-carboxylates. Kinetic effect of the N-pyrrole substituent. *Arkivoc* (2004) V: 325-333.
6. Biava M, Porretta GC, Poce G, Deidda D, Pompei R, Tafi A, Manetti F: Nuovi derivati 1,5-difenilpirrolici derivati del BM 212 attivi come agenti antitubercolari XVII Convegno Nazionale della Divisione di Chimica Farmaceutica della SCI, Pisa, 6-10 settembre 2004, pag. 81.
7. Biava M, Porretta GC, Pompei R, Laconi S, Manetti F, Botta M: New pyrrole derivatives of BM 212: a new class of antimycobacterial agents. *World Conference on Magic Bullets Celebrating Paul Ehrlich's 150th birthday*, Norimberga, 9-11 settembre, 2004.
8. Biava M, Porretta GC, Pompei R, Laconi S, Manetti F, Botta M: New pyrrole derivatives of BM 212: a new class of antimycobacterial agents. *Workshop COST D-28 "Natural product, a source for discovery synthesis and application of new Pharmaceuticals."*, Siena, 21-23 ottobre, 2004.
9. Biava M, Porretta GC, Poce G, Pompei R, Deidda D, Tafi A, Manetti F, Botta M: Pyrrole derivatives as a new antimycobacterial class: synthesis, S.A.R., molecular modelling considerations and microbiological activity; Conferenza sulla Ricerca Scientifica Facoltà di Farmacia, Roma, 9-10 dicembre, 2004.
10. Biava M, Porretta GC, Poce G, Supino S, Pompei R, Manetti F, Botta M: New 1,5-diphenyl pyrrole derived from BM 212: a new class of antimycobacterial Agents, "Tuberculosis 2006", Kololi, 23 April-2 may 2006.
11. Biava M, Porretta GC, Poce G, Supino S, Deidda D, Pompei R, Manetti F, Botta M: Synthesis of new pyrrole derivatives of BM 212, a potent antimycobacterial compound, Atti del XXII Convegno Nazionale della Divisione di Chimica Farmaceutica della SCI, Firenze, 10-15 settembre, 2006, pag. 172
12. Biava M, Botta M, Deidda D, Manetti F, Pompei R, Porretta GC. (2005). Derivati del 1-{[1,5-di(4-clorofenil)-2-metil-1H-3-pirrolil]metil}-4-metilpiperazina (BM 212), procedimento per la loro produzione e uso di essi come antitubercolari. RM2005A000094. Università degli Studi di Siena.

13. Biava M., Botta M., Deidda D., Manetti F., Pompei R., Porretta G.C. (2006). Derivatives of 1-[[1,5-bis(4-chlorophenyl)-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl]methyl]-4-methylpiperazine, synthesis process and uses thereof. OC/ACT/PCT92767.
14. Manetti F., Botta M., Corelli F., Fioravanti R., Biava M., Porretta G.C.: Building a common feature hypothesis for a novel class of antitubercular compounds. *Il Farmaco* (2000) 55: 484-491.
15. Biava M., Fioravanti R., Porretta G.C., Deidda D., Lampis G., Pompei R., Tafi A., Manetti F.: Synthesis, Antitubercular Activity and Pharmacophore Fitting of new Derivatives of Toluidine. *Med. Chem. Res.* (2002) 11:50-66.
16. Khanna IK, Weier RM, YU Y, Collins PW, Miyashiro JM, Koboldt CM, Veenhuizen AW, Currie KS, Seibert K, Isakson PC: 1,2-Diarylpyrroles as Potent and Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2. *J. Med. Chem.* (1997) 40: 1619-1633.
17. Biava M., Porretta G.C., Manetti F.: New derivatives of BM 212, a class of antimycobacterial compounds based on the Pyrrole ring as a scaffold. *MRMC* (2007) 1: 65-78.
18. Biava M., Porretta G.C., Poce G., Supino S., Sleiter G.: New pyrroles with potential antimycobacterial, antifungal and COX-2 selective inhibiting activities. *Synthetic methodologies. Curr. Org. Chem.* (2007), accepted.

3. Elenco delle migliori pubblicazioni negli ultimi 5 anni

A) Pubblicazioni su riviste scientifiche

1. BIAVA M.; PORRETTA G.C.; MANETTI F. (2007). New derivatives of BM 212, a class of antimycobacterial compounds based on the Pyrrole ring as a scaffold., *MRMC*, 1(7), 65-78, 2007. *MINI-REVIEWS IN MEDICINAL CHEMISTRY* vol. 1 pp. 65-78 ISSN: 1389-5575
2. BIAVA M.; PORRETTA G.C.; POCE G.; SUPINO S.; SLEITER G. (2007). New pyrroles with potential antimycobacterial, antifungal and COX-2 selective inhibiting activities. *Synthetic methodologies, Curr. Org. Chem.*, 2007, accepted. *CURRENT ORGANIC CHEMISTRY* vol. 00 pp. 00 ISSN: 1385-2728
3. BIAVA M.; PORRETTA G.C.; DEIDDA D.; POMPEI R. (2006). New trends in development of antimycobacterial compounds. *CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY* vol. 6 pp. 159-172 ISSN: 0929-8673
4. BIAVA M.; PORRETTA G.C.; POCE G.; SUPINO S.; DEIDDA D.; POMPEI R.; MOLICOTTI P.; MANETTI F.; BOTTA M. (2006). Antimycobacterial agents. Novel diarylpyrrole derivatives of BM212 endowed with high activity toward *Mycobacterium tuberculosis* and low cytotoxicity. *JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY* vol. 49 pp. 4946-4952 ISSN: 0022-2623
5. BIAVA M.; M.; PORRETTA G.C.; DEIDDA D.; POMPEI R.; TAFI A.; MANETTI F. (2005). Antimycobacterial Compounds. Optimization of the BM 212 structure, the lead compound for a New Pyrrole Derivative Class. *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY* vol. 13 pp. 1221-1230 ISSN: 0968-0896 I000466
6. BIAVA M.; PORRETTA G.C.; CAPPELLI A.; VOMERO S.; BOTTA M.; MANETTI F.; GIORNI G.; SAUTEBIN L.; ROSSI A.; MAKOVEC F.; ANZINI M. (2005). 1,5-Diarylpyrrole-3-acetic Acids and Esters as Novel Classes of Potent and Selective COX-2 Inhibitors. *JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY* vol. 48 pp. 3428-3432 ISSN: 0022-2623
7. BIAVA M.; PORRETTA G.C.; DEIDDA D.; POMPEI R.; TAFI A.; MANETTI F. (2004). Antimycobacterial compounds. New pyrrole derivatives of BM 212. *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY* vol. 12 pp. 1453-1458 ISSN: 0968-0896 I000466 (DX)
8. BIAVA M.; PORRETTA G.C.; DEIDDA D.; POMPEI R.; TAFI A.; MANETTI F. (2003). IMPORTANCE OF THIOMORPHOLINE INTRODUCTION IN NEW PYRROLE DERIVATIVES AS ANTIMYCOBACTERIAL AGENTS ANALOGS. *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY* vol. 11 pp. 515-520 ISSN: 0968-0896 I000466 (DX)
9. BIAVA M. (2002). BM 212 AND ITS DERIVATIVES AS A NEW CLASS OF ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVE AGENTS. *CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY* vol. 9 pp. 1859-1869 ISSN: 0929-8673 I000507 (DX)
10. DESIDERI N. (2006). An efficient synthesis of 3-benzyl-2H-chromenes as potential antipirnavirus agents. *LETTERS IN ORGANIC CHEMISTRY*. vol. 3, pp. 546-548 ISSN: 1570-1786.
11. TAIT S, SALVATI A.L, DESIDERI N., FIORE L. (2006). Antiviral activity of substituted homoisoflavonoids on enteroviruses. *ANTIVIRAL RESEARCH*. vol. 71, pp. 391-396 ISSN: 0166-3542.
12. QUAGLIA MG, FARINA A, PALMERY M, DESIDERI N., DONATI E, BOSSU' E, STRANO S. (2004). Chiral investigation of midodrine, a long-acting alpha-adrenergic stimulating agent. *CHIRALITY*. vol. 16, pp. 356-362 ISSN: 0899-0042.
13. DESIDERI N., MASTROMARINO PAOLA, CONTI CINZIA. (2003). Synthesis and evaluation of anti-rhinovirus activity of 3-hydroxy and 3-methoxy-2-styrylchromones. *ANTIVIRAL CHEMISTRY & CHEMOTHERAPY*. vol. 14, pp. 195-203 ISSN: 0956-3202.
14. QUAGLIA MG, DONATI E, DESIDERI N., FANALI S, D'AURIA FD, TECCA M. (2002). Chiral discrimination by HPLC and CE and antifungal activity of racemic fenticonazole and its enantiomers. *CHIRALITY*. vol. 14, pp. 449-454 ISSN: 0899-0042.
15. MASSIMILIANO ASCHI, ADRIANO MOLLIKA, LUCENTE G., MARIO PAGLIALUNGA PARADISI, FERNANDO MAZZA. (2006). Conformational properties of beta-residue-containing oligopeptides in apolar solvent. *JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE*. vol. 785, pp. 176-181 ISSN: 0022-2860.
16. A.MOLLIKA, M.PAGLIALUNGA PARADISI, K. VARANI, S. SPISANI, LUCENTE G. (2006). Chemotactic peptides: fMLF-OMe analogues incorporating proline-methionine chimeras as N-terminal residue. *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY*. vol. 14, pp. 2253-2265 ISSN: 0968-0896.
17. CESARE GIORDANO, LUCENTE G., ANNALISA MASI, MARIO PAGLIALUNGA PARADISI, ANNA SANSONE, SUSANNA SPISANI. (2006). alfa-Peptide/beta-sulfonamidepeptide hybrids: analogs of the chemotactic agent for-Met-Leu-Phe-OMe. *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY*. vol. 14, pp. 2642-2652 ISSN: 0968-0896.
18. LUCENTE G., MARIO PAGLIALUNGA PARADISI, DOMENICA TORINO, SUSANNA SPISANI, GINO LUCENTE. (2006). Hybrid alfa-beta-peptides: For-Met-Leu-Phe-OMe analogues containing geminally disubstituted beta 2,2 and beta 3,3-aminoacids at the central position. *AMINO ACIDS*. vol. 30, pp. 453-459 ISSN: 0939-4451.
19. E.MORERA, M.NALLI, A.MOLLIKA, M.PAGLIALUNGA PARADISI, M. ASCHI, E. GAVUZZO, F.MAZZA, LUCENTE G. (2005). Peptides containing 4-amino-1,2-dithiolane-4-carboxylic acid (Adt): conformation of Boc-Adt-Adt-OMe and NH...S interactions. *JOURNAL OF PEPTIDE SCIENCE*. vol. 11, pp. 104-112 ISSN: 1075-2617.
20. ENRICO MORERA, MARIANNA NALLI, ADRIANO MOLLIKA, MARIO PAGLIALUNGA PARADISI, MASSIMILIANO ASCHI, ENRICO GAVUZZO, FERNANDO MAZZA, LUCENTE G. (2005). Peptides Containing 4-Amino-1,2-Dithiolane-4-carboxylic Acid (Adt): Conformation of Boc-Adt-Adt-NHMe and NH...S Interactions. *JOURNAL OF PEPTIDE SCIENCE*. vol. 11, pp. 104-112 ISSN: 1075-2617.
21. C. GIORDANO, LUCENTE G., A. MOLLIKA, M. NALLI, G. PAGANI ZECCHINI, M. PAGLIALUNGA PARADISI, E. GAVUZZO, F. MAZZA, S. SPISANI. (2004). Hybrid alfa/beta3-Peptidi with proteinogenic side chains. Monosubstituted analogues of the chemotactic tripeptide For-Met-Leu-Phe-OMe. *JOURNAL OF PEPTIDE SCIENCE*. vol. 10, pp. 510-523 ISSN: 1075-2617.
22. CESARE GIORDANO, MARIANNA NALLI, MARIO PAGLIALUNGA PARADISI, ANNA SANSONE, LUCENTE G., AND SUSANNA SPISANI. (2004). Beta-peptido sulfonamides: For-Met-Leu-Phe-OMe analogues containing taurine and chiral beta-amino-ethanesulfonic acid residues. *FARMACO*. vol. 59, pp. 953-963 ISSN: 0014-827X.
23. CARELLI V., LIBERATORE F., TORTORELLA S., DI RIENZO B., SCIPIONE L. (2002). STRUCTURE OF THE DIMERS ARISING FROM ONE-ELECTRON ELECTROCHEMICAL REDUCTION OF PYRIDINIUM SALTS 3,5-DISUBSTITUTED WITH ELECTRON-WITHDRAWING GROUPS. *JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY. PERKIN TRANSACTIONS*. 1, pp. 542-547 ISSN: 1472-7781.
24. CONTI C., MASTROMARINO P., GOLDONI P., PORTALONE G., DESIDERI N. (2005). Synthesis and anti-rhinovirus properties of fluoro-substituted flavanoids. *ANTIVIRAL CHEMISTRY & CHEMOTHERAPY*. vol. 16, pp. 267-276 ISSN: 0956-3202.
25. CASINI A. (2005). PHARMA-NUTRITIONAL APPLICATIONS OF SOME AMINO ACIDS. *AMINO ACIDS*. vol. 25, pp. 143 ISSN: 0939-4451.
26. CARELLI V., LIBERATORE F., SCIPIONE L., GIORGIONI G., DI STEFANO A., IMPICCIATORE M., BALLABENI V., CALCINA F., MAGNANINI F., BAROCELLI E. (2003). Synthesis and Biological Evaluation of Gaba Derivatives Able to Cross the Blood-Brain Barrier in Rats. *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS*. vol. 13, pp. 3765-3769 ISSN: 0960-894X.
27. RISPOLI V., ROTIROTI D., CARELLI V., LIBERATORE F., SCIPIONE L., MARRA R., GIORGIONI G., DI STEFANO A. (2004). Choline pivaloyl esters

- improve in rats cognitive and memory performances impaired by scopolamine treatment or lesions of the nucleus basalis of Meynert. *NEUROSCIENCE LETTERS*. vol. 356(3), pp. 199-202 ISSN: 0304-3940.
28. CARELLI V., LIBERATORE F., SCIPIONE L., DI RIENZO B., TORTORELLA S. (2005). DITHIONITE ADDUCTS OF PYRIDINIUM SALTS: REGIOSELECTIVITY OF FORMATION AND MECHANISMS OF DECOMPOSITION. *TETRAHEDRON*. vol. 61(43), pp. 10331-10337 ISSN: 0040-4020.
 29. RISPOLI V., MARRA R., COSTA N., ROTIROTI D., SCIPIONE L., DE VITA D., LIBERATORE F., CARELLI V. (2006). Choline pivaloyl ester strengthened the benefit effects of Tacrine and Galantamine on electroencephalographic and cognitive performances in nucleus basalis magnocellularis-lesioned and aged rats. *PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR*. vol. 84, pp. 453-467 ISSN: 0091-3057.
 30. RISPOLI V., ROTIROTI D., CARELLI V., LIBERATORE F., SCIPIONE L., MARRA R., TORTORELLA S., DI RIENZO B. (2004). Electroencephalographic effects induced by choline pivaloyl esters in scopolamine treated or nucleus basalis magnocellularis lesioned rats. *PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR*. vol. 78, pp. 667-673 ISSN: 0091-3057.
 31. A. MOLLICA, PAGLIAI LUNGA PARADISI M., D. TORINO, S. SPISANI, G. LUCENTE. (in stampa). Hybrid alfa/beta peptides: For-Met-Leu-Phe-OMe analogues containing geminally beta2,2- and beta 3,3-amino acids at the central position. *AMINO ACIDS*. ISSN: 0939-4451. Published online 2006.
 32. ALCARO S., SCIPIONE L., ORTUSO F., POSCA S., RISPOLI V., ROTIROTI D. (2002). MOLECULAR MODELING AND ENZYMATIC STUDIES OF THE INTERACTION OF A CHOLINE ANALOGUE AND ACETYLCHOLINESTERASE. *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS*. vol. 12, pp. 2899-2905 ISSN: 0960-894X.

B) Pubblicazioni di volumi o saggi in volume

1. CASINI A. (2003). I prodotti destinati alla nutrizione parenterale. In: F.EVANGELISTI E P.RESTANI. *Prodotti Dietetici: Chimica, Tecnologia ed impiego*. (vol. 1, pp. 401-409). ISBN: 88-299-1682-X. PADOVA: PICCIN Nuova Libreria (ITALY).
2. CASINI A. (2003). I prodotti destinati alla nutrizione enterale. In: F.EVANGELISTI E P.RESTANI. *Prodotti Dietetici: Chimica, Tecnologia ed impiego*. (vol. 1, pp. 389-400). ISBN: 88-299-1682-X. PADOVA: PICCIN NUOVA LIBRERIA (ITALY).

C) Pubblicazioni su atti di convegni e congressi

1. BIAVA M.; PORRETTA GC; POCE G; SUPINO S; POMPEI R; MANETTI F; BOTTA M (2006). New 1,5-diphenyl pyrrole derived from BM 212: a new class of antimycobacterial Agents "Tuberculosis 2006" (23 April-2 May) (1)
2. BIAVA M.; PORRETTA GC; POMPEI R; LACONI S; MANETTI F; BOTTA M (2004). New pyrrole derivatives of BM 212: a new class of antimycobacterial agents. World Conference on Magic Bullets Celebrating Paul Ehrlich's (9-11 settembre 2004) (1)
3. BIAVA M.; PORRETTA GC; POMPEI R; LACONI S; MANETTI F; BOTTA M (2004). New pyrrole derivatives of BM 212: a new class of antimycobacterial agents. WORKSHOP COST D-28 "NATURAL PRODUCT, A SOURCE FOR DISCOVERY (21-23 ottobre 2004) (1)
4. BIAVA M.; PORRETTA G.C.; DEIDDA D.; LACONI S.; POMPEI R.; TAFI A.; MANETTI F. (2002). PHARMACOPHORE OPTIMIZATION FOR ANTITUBERCULAR PYRROLE ACTIVE COMPOUNDS 23rd IUPAC-2000 INT. SYMPOSIUM ON THE CHEMISTRY OF NATURAL PRODUCTS (28 JULY-2 AUGUST) pp. 151
5. A.M.AMBRUZZI, CASINI A., S.CESA, A.FICACCIO E M.R. SPREGHINI. (2005). Livelli di Malondialdeide Neoformata nel latte materno di Banca. 61° Congresso Nazionale della Società Italiana di Pediatria. 28 settembre-2 ottobre. (vol. 4-1, pp. 361). PISA: Soc. Italiana di Pediatria (ITALY).
6. TAIT S, SALVATI A.L., DESIDERI N., FIORE L. (2005). Antiviral activity of substituted homo-isoflavonoids on enterovirus. 5th National Congress of the Italian Society of Virology. 19-21 Settembre 2005. (pp. 97).
7. CONTI C, DESIDERI N. (2003). Antirhinovirus activity of new 2-styrylchromones. 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 10-13 maggio 2003. (vol. 9, pp. 182). ISBN/ISSN: 1198-743x.
8. CASINI A. (2003). Pharma-nutritional applications of some aminoacids. 8th International Congress on Aminoacids and Proteins. 5-9 settembre 2003. (vol. 8, pp. 143).
9. DESIDERI N., M.G. QUAGLIA, C. CONTI. (2004). Antipicornavirus activity of synthetic flavanoids and flavonoids. World Conference on Magic Bullets. 9-11 Settembre. (pp. A 32-32).

D) Altro (pubblicazioni non previste nei punti precedenti)

1. BIAVA M.; BOTTA M; DEIDDA D; MANETTI F; POMPEI R; PORRETTA G.C (2006). Derivatives of 1-[[1,5-bis(4-chlorophenyl)-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl]methyl]-4-methylpiperazine, synthesis process and uses thereof.
2. BIAVA M.; BOTTA M.; DEIDDA D.; MANETTI F.; POMPEI R.; PORRETTA G.C. (2005). Derivati del 1-[[1,5-di(4-clorofenil)-2-metil-1H-3-pirrolil]metil]-4-metilpiperazina (BM 212), procedimento per la loro produzione e uso di essi come antitubercolari Università degli Studi di Siena

4. Richiesta di finanziamento del progetto

Note (specificare in dettaglio le spese)

4.1 A) Totale spese per l'acquisto di apparecchiature scientifiche

€ 37.000 Evaporatore rotante Heidolph LaboRota 4000/G3/HB efficient completo di gruppo motore con controllo elettronico della velocità, dispositivo di sollevamento/abbassamento manuale servo assistito, set vetreria tipo G3 con refrigerante verticale, bagno universale tipo HB per acqua ed olio con temperatura regolabile tra 20-180°C e display digitale per la sua lettura. Visore a cabina per analisi in fluorescenza mod. CX-50N; vaschette di lavaggio a ultrasuoni serie ultrasonik mod. 208; stufa termostata serie 2100 con programmatore; pompa da vuoto ad acqua F. genser mod. S/4; conduttimetro mod. Hanna HI9032; coolmate per forno a microonde.

4.2 B) Spese generali per la ricerca

€ 40.000 Acquisto solventi e prodotti di partenza per la sintesi; manutenzione strumentazione IR-FTR, UV-Vis, HPLC. Acquisto colonne HPLC

4.2.1 Materiali di consumo e manutenzione strumenti (specificare il tipo di materiale e la strumentazione utilizzata)

4.2.2 Missioni - Seminari

€ Partecipazione congressi nazionali ed internazionali

8.000

4.2.3 Raccolta, codifica e elaborazioni dati

€ Acquisto programmi computer per analisi statistica dati analitici
3.000

4.2.4 Altre voci: cancelleria, spedizioni mediante corriere espresso, manutenzione apparecchiature

€ Acquisto materiale cartaceo, spedizioni mediante corriere espresso, manutenzione apparecchiature.
5.000

TOTALE A+B 93.000

4.3 C) Collaborazioni di ricerca (l'importo fisso di 1.550 €, lordo al mese, per un max di 12 mesi) € 18.600

4.4 Ultimi tre anni di finanziamenti ottenuti per ex Progetti di Ateneo

	Anno	Fondo assegnato	Fondo non ancora utilizzato
4.4.1	2003	Voce A 0	Voce A 0
A		Voce B 9.000	Voce B 0
A		Voce C 18.600	Voce C 0

Motivi della scelta: la dott.ssa Poce è stata scelta grazie alla capacità e autonomia mostrate durante lo svolgimento della propria tesi sperimentale in chimica farmaceutica, che ha riguardato la sintesi di composti a struttura pirrolica derivati del BM 212.

CURRICULUM VITAE

INFORMAZIONI PERSONALI

Nome Giovanna Poce

Indirizzo Via degli Equi n° 41 int.6 00181 Roma

Telefono 06/45443292

Mobile 3477616145

E-mail giovanna.poce@uniroma1.it

Nazionalità italiana

Data e luogo di nascita Nata a Sora (FR) il 24/06/1976

ISTRUZIONE E FORMAZIONE

° Date Marzo 2004

° Nome e tipo di istituto di istruzione o formazione Vincitrice di una Borsa di Collaborazione per progetto di ricerca di Ateneo

Tesi sperimentale in Chimica Farmaceutica dal titolo: "Sintesi e relazioni struttura-attività di nuovi 1,5-diarilpirroli correlati al BM 212"

° Date Maggio 2004

° Nome e tipo di istituto di istruzione o formazione Vincitrice di una Borsa di Collaborazione per progetto di ricerca di Ateneo

Date Novembre 2004

° Nome e tipo di istituto di istruzione o formazione Vincitrice del Dottorato di Ricerca in Scienze Farmaceutiche XX ciclo

CAPACITÀ E COMPETENZE PERSONALI

MADRELINGUA Italiano

Inglese

° Capacità di lettura Buona

° Capacità di scrittura Buona

° Capacità di espressione orale

Sufficiente

Francese

° Capacità di lettura Buona

° Capacità di scrittura Sufficiente

° Capacità di espressione orale

Sufficiente

ESPERIENZA LAVORATIVA

° Date Da gennaio 2001 a dicembre 2001

° Nome e indirizzo del datore di lavoro Borsa di collaborazione per il laboratorio didattico del corso di analisi dei farmaci I della facoltà di Farmacia - corso di laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche

° Date Da marzo 2002 a ottobre 2002

° Nome e indirizzo del datore di lavoro "Progetto Ambiente" via Appia nuova Roma

° Tipo di impiego Collaborazione per realizzazione di un capitolato tecnico

° Date Da Marzo 2004

Collaborazione alla ricerca relativa alla sintesi di nuovi composti a struttura pirrolica derivati del BM 212 ad attività

antitubercolare

Collaborazione alla ricerca relativa alla sintesi di nuovi composti a struttura pirrolica ad attività antiinfiammatoria COX-2 selettivi

13

Coautrice di due pubblicazioni:

1. Biava M., Porretta G.C., Poce G., Deidda D., Pompei R., Tafi, A., Manetti, F., Antimycobacterial Compounds. Optimization of the BM 212 structure, the lead compound for a New Pyrrole Derivative Class. *Bioorg. & Med. Chem.*, 2005, 1221-1230.

2. Biava M., Porretta G.C., Poce G., Supino S., Deidda D., Pompei R., Mollicotti P., Manetti, F., Botta M., Antimycobacterial agents. Novel diarylpyrrole derivatives of BM212 endowed with high activity toward *Mycobacterium tuberculosis* and low cytotoxicity, *J.Med. Chem.*, 2006, in press.

Coautrice di quattro comunicazioni Poster:

1) Biava M., Porretta G.C., Poce G., Cappelli A., Vomero S., Botta M., Manetti F., Giorni G., Sautebin L., Rossi A., Makovec F., Anzini M. 1,5-Diarylpyrrole-3-acetic Acids and Esters as Novel Classes of Potent and Selective COX-2 Inhibitors. Twelfth FECHM Conference on Heterocycles in Bio-organic Chemistry, Siena, 20-24 giugno 2004.

2) Biava M., Porretta G.C., Poce G., Deidda D., Pompei R., Tafi A., Manetti F. Nuovi derivati 1,5-difenilpirrolici derivati del BM 212 attivi come agenti antitubercolari XVII Convegno Nazionale della Divisione di Chimica Farmaceutica della SCI, Pisa, 6-10 settembre, 2004, pag. 81.

3) Biava M., Porretta G.C., Poce G., Tibuzzi D., Cappelli A., Vomero S., Botta M., Manetti F., Sautebin L., Rossi A., Makovec F., Anzini M. 1,5-Diarylpyrrole Derivatives as Novel Classes of Active and Selective COX-2 Inhibitors. Modena, 12-16 settembre, 2005, pag. 59.

4) Biava M, Porretta GC, Poce G, Supino S, Pompei R, Manetti F, Botta M

New 1,5-diphenyl pyrrole derived from BM 212: a new class of antimycobacterial

Agents, "Tuberculosis 2006", Kololi, 23 April-2 may 2006.

CAPACITÀ E COMPETENZE INFORMATICHE

Conoscenza ed uso del sistema operativo Windows 98/00, Xp.

applicativi: Word, Excel, front Page

Relazione attività: la dott.ssa Poce è stata inserita nell'ambito del progetto di ricerca di Ateneo finanziato per l'anno 2003, dal titolo "Nuovi derivati del BM 212, potente composto ad attività antitubercolare: progettazione di nuove strutture sulla base di studi di modellistica molecolare, loro sintesi, valutazione dell'attività in vitro ed in vivo e studi di farmacocinetica."

In particolare si è occupata della sintesi di cinquanta nuovi derivati pirrolici finalizzata alla comprensione dei meccanismi delle relazioni struttura-attività. Alcuni di questi nuovi derivati sono stati oggetto di una pubblicazione (*Bioorg. Med. Chem.* 2005) e di una partecipazione a congresso (Pisa 6-10 settembre, 2004), gli altri saranno oggetto di future pubblicazioni. Tali studi hanno ampliato la ricerca su nuovi derivati del BM 212, precedentemente sintetizzato nel laboratorio diretto dalla prof.ssa Biava, composto che ha mostrato di possedere ottima attività antimicobatterica nei confronti di vari ceppi di *mycobacterium tuberculosis*, di micobatteri atipici e, soprattutto, nei confronti del *mycobacterium avium*, il quale colpisce prevalentemente i malati di AIDS.

	Anno	Fondo assegnato	Fondo non ancora utilizzato
--	------	-----------------	-----------------------------

4.4.2	2004	Voce A A A 0	Voce A A A 0
-------	------	--------------	--------------

A		Voce B A A 11.500	Voce B A A 0
---	--	-------------------	--------------

A		Voce C A A 0	Voce C A A 0
---	--	--------------	--------------

	Anno	Fondo assegnato	Fondo non ancora utilizzato
--	------	-----------------	-----------------------------

4.4.3	2005	Voce A A A 0	Voce A A A
-------	------	--------------	------------

A		Voce B A A 9.000	Voce B A A
---	--	------------------	------------

A		Voce C A A 0	Voce C A A
---	--	--------------	------------

4.5 Consuntivo scientifico per l'ultimo anno di finanziamento ottenuto (risultati e pubblicazioni relative)

I risultati relativi all'ultimo anno di finanziamento della ricerca sulla sintesi di nuovi derivati pirrolici ad attività antitubercolare hanno permesso di acquisire le seguenti conoscenze: i) è stato individuato, sulla base del calcolo del log P, il valore di lipofilia ottimale che i vari composti debbono possedere ai fini dell'attività; ii) sulla base di studi di Molecular Modelling è stato ottimizzato il modello farmacoforico individuato; iii) sono state perfezionate le relazioni struttura attività (S.A.R.) dei composti; iv) sono stati effettuati studi di biodisponibilità. I risultati di questi studi sono stati oggetto di due pubblicazioni [1, 2].

1. Biava M, Porretta GC, Manetti F: New derivatives of BM 212, a class of antimycobacterial compounds based on the Pyrrole ring as a scaffold. *MRMC* (2007) 1: 65-78.

2. Biava M, Porretta GC, Poce G, Supino S, Sleiter G: New pyrroles with potential antimycobacterial, antifungal and COX-2 selective inhibiting activities. *Synthetic methodologies. Curr. Org. Chem.* (2007), accepted

5. Parere del Dipartimento/Centro di appartenenza del responsabile

Contestualmente alla domanda di Ateneo, il proponente sta presentando anche domanda per Ricerca di Ateneo Federato?Â Â
NO

ÂÂÂÂÂÂÂÂÂÂÂÂÂÂÂÂ Data delibera: 23/04/2007 ÂÂÂÂÂÂÂÂÂÂÂÂÂÂ Parere: POSITIVO

Firma

Data 08/05/2007 16:13