

SAPIENZA Università di Roma

Domanda di finanziamento per Progetti di Ricerca di Università
Anno 2008 - prot. C26A08RW5T

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

Progettazione, sintesi, valutazione microbiologica, studi di farmacocinetica e di biodisponibilità e del meccanismo di azione di nuovi derivati del BM212, agente antitubercolare a struttura pirrolica.

2. Informazione sull'attività di ricerca

Area su cui insiste il progetto

03 - Scienze chimiche

2.1 Parole chiave

1. ANTITUBERCOLARI
2. DERIVATI PIRROLICI
3. MODELLO FARMACOFORICO
4. FARMACOCINETICA
5. TARGET

2.2 Ambito della ricerca 2.3 Tipologia

Dipartimento

Nuova ricerca

Interfacoltà

Interuniversità

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. CHIMICA E TECNOLOGIE DEL FARMACO
2.	DESIDERI	Nicoletta	PA	FARMACIA	DIP. CHIMICA E TECNOLOGIE DEL FARMACO
3.	DI RIENZO	Barbara	RU	FARMACIA	DIP. CHIMICA E TECNOLOGIE DEL FARMACO
4.	LUCENTE	Gino	PO	FARMACIA	DIP. CHIMICA E TECNOLOGIE DEL FARMACO
5.	PORRETTA	Giulio Cesare	PA	FARMACIA	DIP. CHIMICA E TECNOLOGIE DEL FARMACO
6.	SCIPIONE	Luigi	RU	FARMACIA	DIP. CHIMICA E TECNOLOGIE DEL FARMACO
7.	TORTORELLA	Silvano	PA	FARMACIA	DIP. CHIMICA E TECNOLOGIE DEL FARMACO

Altro personale dell'Università "Sapienza" di Roma

n°	Cognome	Nome	Qualifica	Facoltà	Dipartimento	Note
1.	TORRI	ROBERTO	Tecnico			
2.	POCE	GIOVANNA	Contrattista di ric.			
3.	DE VITA	DANIELA	Contrattista di ric.			
4.	BORZI	FRANCESCA	Contrattista di ric.			

Personale di altre Università/Istituzioni

n°	Cognome	Nome	Qualifica	Università/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	Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Sezione di Microbiologia Medica	
4.	DE ROSSI	EDDA	Prof. associato	Pavia	Dip. di Genetica e Microbiologia	
5.	DEIDDA	DELIA	Ricercatore	Cagliari	Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Sezione di Microbiologia Medica	
6.	MANETTI	FABRIZIO	Ricercatore	Siena	Dip. Farmaco Chimico Tecnologico	
7.	POMPEI	RAFFAELLO	Prof. ordinario	Cagliari	Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Sezione di Microbiologia Medica	

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

La tubercolosi (TB) è una patologia infettiva che affligge l'umanità sin dalle origini della civiltà [1,2], e nonostante l'introduzione dei farmaci chemioterapici antitubercolari, negli ultimi 20 anni ha avuto una drammatica ripresa tanto da essere definita la seconda causa di morte al mondo per malattie infettive negli adulti [3]. Infatti, secondo l'ultimo report dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 2005 si sono verificati 8.8 milioni di nuovi casi di TB e 1.6 milioni di morti [4]. Sempre secondo l'OMS, la TB è maggiormente diffusa in Asia, ma soprattutto nell'Africa subsahariana; quindi il 95% delle persone contagiate e il 98% dei deceduti vive in paesi a basso reddito, nei quali l'incidenza della tubercolosi è in continuo aumento [4].

I maggiori fattori che hanno contribuito all'esplosione della diffusione della tubercolosi sono: i) la coinfezione da HIV, virus che indebolisce il sistema immunitario dell'ospite, e quindi rende il paziente più suscettibile all'infezione da parte del *Mycobacterium tuberculosis*, ma soprattutto permette il riattivarsi della TB latente [5-7]; ii) lo sviluppo e la diffusione di ceppi multi-drug resistant (MDR), resistenti a tutti i farmaci di prima linea [8-10]; iii) lo sviluppo e la diffusione di ceppi extensive-drug resistant (XDR) resistenti a tre o più dei farmaci di seconda linea [8-10].

L'attuale terapia, raccomandata dall'OMS, consiste in una fase iniziale di 2 mesi con somministrazione giornaliera di 4 farmaci a scelta tra isoniazide, pirazinamide, streptomina, rifampicina ed etambutolo e una fase di mantenimento di 4 mesi con somministrazione giornaliera di isoniazide e rifampicina [11]. Tale terapia non ha sempre esiti positivi sia per la scarsa tollerabilità da parte dei pazienti a causa della sua lunga durata, sia per lo sviluppo di ceppi resistenti. Inoltre tale terapia non è sempre efficace nella completa eradicazione del micobatterio, in quanto quest'ultimo è in grado di annidarsi all'interno dei macrofagi del sistema immunitario dell'ospite e sopravvivere anche per anni in una fase latente a crescita lenta o non crescita.

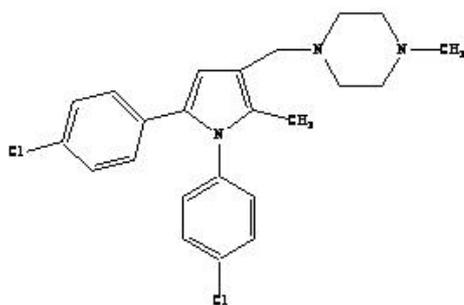
La ricerca in questo campo deve quindi porsi come obiettivi la scoperta di nuovi farmaci che:

i) siano più efficaci in modo da accorciare la attuale durata della terapia; ii) agiscano con diverso meccanismo d'azione con lo scopo di risolvere il fenomeno della resistenza; iii) siano efficaci nei confronti del micobatterio intramacroflagitario; iv) siano a basso costo.

1. Gernaey AM, Mimmikin DE, Copley MS, Dixon RA, Middleton JC, Roberts CA. *Tuberculosis* 2001; 81: 259-65.
2. Morell V. *Science* 1994; 263: 1686-7.
3. Cegielski JP, Chin DP, Espinal MA, Frieden TR, Rodriguez Cruz R, Talbot EA, Weil DE, Zaleskis R, Raviglione MC. *Infect Dis. Clin. North. Am.* 2002; 161:1-58.
4. *Global Tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. WHO Report 2007.* Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2007.376).
5. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, Dye C. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163:1009-21.
6. Breen RA, Swaden L, Ballinger J, Lipman MC. *Drugs* 2006; 66:2299-308.
7. Phillips KD. *J. Assoc. Nurses AIDS Care* 2007;18: 75-8.
8. *Centers for Disease Control and Prevention: MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55:301-5.
9. Dorman SE, Chaisson RE. *Nat. Med.* 2007; 13:295-8.
10. Duncan K, Sacchetti JC, In: Hatfull GF, Jacobs WRJ, eds. *Molecular Genetics of Mycobacteria.* 2000; pp. 297-307. Washington DC: ASM Press.
11. *American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 603-62.

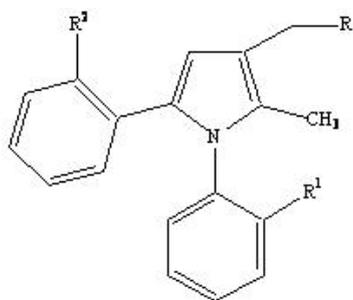
2.6 Sintesi del programma di ricerca e descrizione dei compiti dei singoli partecipanti

Lo studio volto all'identificazione di composti derivati del lead compound BM 212 [1], ha portato all'ottenimento di molecole che si sono rivelate più attive e meno citotossiche del lead stesso.

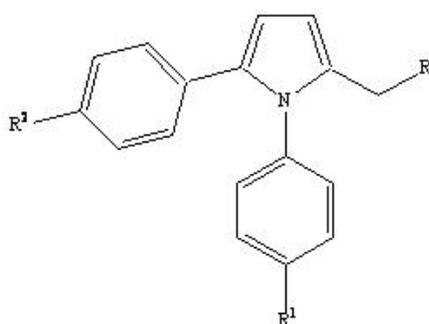


BM 212

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, 2005-2006, 2006-2007 sono stati oggetto di sei pubblicazioni [2-7], un brevetto italiano e sua estensione europea [8,9] e di nove partecipazioni a congresso [10-19]. I programmi di ricerca finanziati, hanno portato alla sintesi e valutazione microbiologica dei derivati pirrolici 1, 2, 3 e 4.



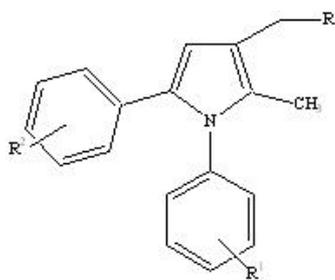
1



2

R= *N*-metilpiperazina; tiomorfolina.

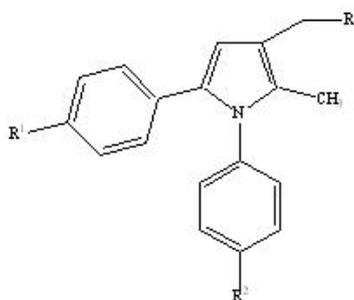
R¹=R²= F, Cl.



3

R= *N*-metilpiperazina; tiomorfolina.

R¹=R²= 2-F; 2-Cl; 4-F; 2,4-F₂; 2,4-Cl₂.



4

R= *N*-metilpiperazina; tiomorfolina.

R¹=R²= F, CF₃; OCH₃; C₂H₅; C₃H₇; iC₃H₇.

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. In figura 1 è riportato il modello farmacoforico precedentemente individuato [20] ed ottimizzato che prevede quattro aree caratteristiche [21]: una idrofobica (HY), due aromatiche (RA) ed una accettrice di legame idrogeno (HBA) [3].

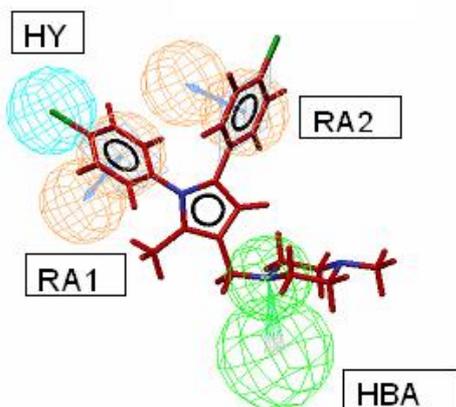


Fig. 1

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 [4].

Composti 4: sono caratterizzati da un p-F-fenile in posizione N1 o C5, che è stato mantenuto, considerando l'importanza di tale sostituito emersa dai precedenti risultati ai fini dell'attività antitubercolare, e da un altro gruppo fenilico (in posizione C5 o N1) che presenta i sostituiti trifluoro metile, metossi, etile, propile ed isopropile, in posizione para dell'anello aromatico per supportare l'ipotesi che un gruppo maggiormente lipofilo (per esempio l'etile e l'isopropile) possa incrementare l'attività. La tiomorfolina e la N-metilpiperazina sono alternativamente presenti nella posizione C3 del pirrolo.

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

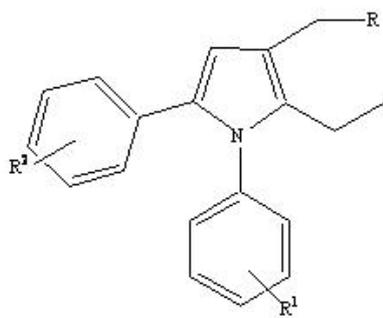
1) la contemporanea presenza di due sostituiti o-alogeno fenilici in N1 e C5 ha portato ad un incremento di attività in particolare quando l'alogeno è rappresentato dall'atomo di F. Ciò è dovuto ad una migliore sovrapposizione dei derivati con i siti aromatici del modello farmacoforico. Tra i vari composti sintetizzati, alcuni si sono rivelati molto attivi e soprattutto meno citotossici, con conseguente indice di protezione (PI) migliore rispetto al lead [3].

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 [4].

4) tra i derivati 4, si sono rivelati più attivi quelli in cui erano contemporaneamente presenti un anello p-F sostituito (in N1) ed un anello p-alchil sostituito (in C5) confermando la correlazione esistente tra aumento di lipofilia e incremento di attività [7].

D'altra parte, composti con valori di lipofilia troppo elevati rischiano di possedere una solubilità molto bassa che potrebbe impedire loro di raggiungere il sito d'azione. Quindi, sulla base dei dati ottenuti, si è pensato di sintetizzare i composti 5, che posseggono un valore di logP simile a quelli precedentemente testati, ma che presentano variazioni strutturali. A tal fine, e con lo scopo anche di ampliare gli studi SAR, il metile nella posizione 2 dell'anello pirrolico verrà sostituito con un etile, mentre in N1 e C5 saranno presenti i sostituiti che nei derivati delle serie precedenti avevano fornito il maggior contributo all'attività.



5

R= N-metilpiperazina; tiomorfolina.

R¹= R²= H; 2-F; 4-F; 4-Cl; 4-CH₃; 4-OCH₃.

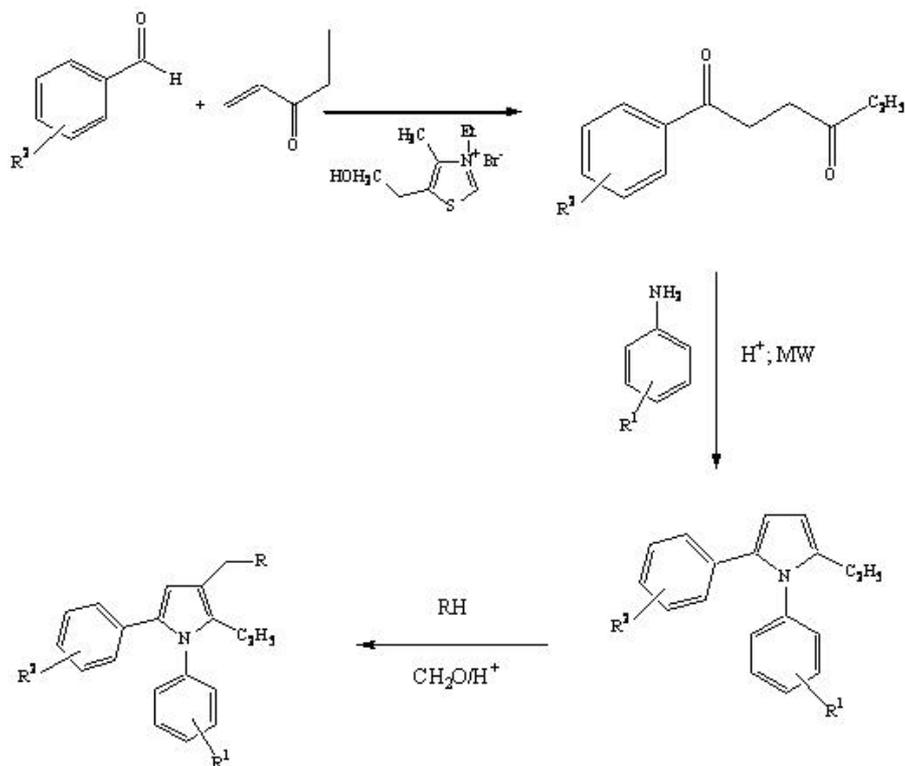
I derivati 5 verranno successivamente testati per l'attività antimicrobica nei confronti di *M. tuberculosis*, *M. smegmatis*, *M. goodii*, *M. marinum*, *M. avium*, *M. leprae*, *M. ulcerans* e su cellule macrofagiche infettate con *M. tuberculosis*. In tutti i casi, per ogni composto verrà determinata la concentrazione minima inibitoria (MIC in µg/ml). La MIC verrà definita come la 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.

I derivati più attivi, verranno sottoposti a studi di biodisponibilità e di farmacocinetica utilizzando topini femmine, mentre verranno proseguiti gli studi relativi all'individuazione del bersaglio cellulare e del meccanismo d'azione, già iniziati in precedenza.

La proponente, prof.ssa Mariangela Biava ha sviluppato negli ultimi anni (vedi pubblicazioni 2001-2008) 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 [4]: il 2,5-esandione di partenza si ottiene per reazione tra l'opportuna benzaldeide e l'etil-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. 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. Raffaello Pompei.
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 2007. Tale progetto finanziato ha consentito la pubblicazione di 2 lavori originali [6, 7], e di 4 comunicazioni a congresso [16-19].

La somma finanziata, pari a 8000,00 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 4000,00

2. acquisto di materiale in vetro non inventariabile (palloni, colonne per cromatografia, refrigeranti, beute da vuoto, ecc.)

euro 2500,00

3. spesa pubblicazione lavoro scientifico, acquisto reprints, materiale di cancelleria per elaborazione poster per congresso

euro 500,00.

4. iscrizione congressi scientifici di Chimica Farmaceutica

euro 1000,00.

BIBLIOGRAFIA

1. Deidda D, Lampis G, Fioravanti R, Biava M, Porretta GC, Zanetti S, Pompei R. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998;30:35-37.
2. Biava M, Porretta GC, Giorgi G, Sleiter G. *Arxivoc* 2004; V: 325-33.
3. Biava M, Porretta GC, Poce G, Deidda D, Pompei R, Tafi A, Manetti F. *Bioorg. & Med. Chem.* 2005;13: 1221.
4. Biava M, Porretta GC, Poce G, Supino S, Deidda D, Pompei R, Mollicotti P, Manetti F, Botta M. *J. Med.Chem.* 2006; 49(16): 4946-52.
5. Biava M, Porretta GC, Deidda D, Pompei R. *Current Med.Chem.* 2006; 6: 159-72.
6. Biava M, Porretta GC, Poce G, Supino S, Sleiter G. *Curr. Org. Chem.* 2007; 11(12): 1092-1112.
7. Biava M, Porretta GC, Poce G, De Logu A, Saddi M, Meleddu R, Manetti F, De Rossi E, Botta M. *J. Med. Chem.* 2008; 0: 000.
8. 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.
9. Biava M, Botta M, Deidda D, Manetti F, Pompei R, Porretta GC. (2006). Derivatives of 1-[[1,5-bis(4-chlorophenyl)-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl]methyl]-4-methylpiperazine, synthesis process and uses thereof. WO2006092822. OC/ACT/PCT 92767.
10. Biava M, Porretta GC, Poce G, Deidda D, Pompei R, Tafi A, Manetti F. XVII Convegno Nazionale della Divisione di Chimica Farmaceutica della SCI, Pisa, 6-10 settembre 2004, pag. 81.
11. Biava M, Porretta GC, Pompei R, Laconi S, Manetti F, Botta M. *World Conference on Magic Bullets Celebrating Paul Ehrlich's 150th birthday, Norimberga, 9-11 settembre, 2004.*

12. Biava M, Porretta GC, Pompei R, Laconi S, Manetti F, Botta M. Workshop COST D-28 "Natural product, a source for discovery synthesis and application of new Pharmaceuticals.", Siena, 21-23 ottobre, 2004.
13. Biava M, Porretta GC, Poce G, Pompei R, Deidda D, Tafi A, Manetti F, Botta M. Conferenza sulla Ricerca Scientifica Facoltà di Farmacia, Roma, 9-10 dicembre, 2004.
14. Biava M, Porretta GC, Poce G, Supino S, Pompei R, Manetti F, Botta M. "Tuberculosis 2006", Kololi, 23 aprile-2 maggio 2006.
15. Biava M, Porretta GC, Poce G, Supino S, Deidda D, Pompei R, Manetti F, Botta M. XXII Convegno Nazionale della Divisione di Chimica Farmaceutica della SCI, Firenze, 10-15 settembre, 2006, pag. 172.
16. Biava M, Porretta GC, Poce G, Deidda D, Pompei R, Manetti F, Botta M. VI Laboratorio di Metodologie Sintetiche in Chimica Farmaceutica. Siena, 11-16 febbraio 2007.
17. Poce G. European School of Medicinal Chemistry (ESMEC), 1-6 luglio 2007
18. Biava M, Porretta GC, Poce G, De Logu A, Manetti F, Botta M. Tuberculosis Drug Development. Gordon Research Conference. Oxford. 26-31 Agosto, 2007.
19. Biava M, Porretta GC, Poce G, De Logu A, Saggi M, Botta M. (2007). XVIII Convegno Nazionale della Divisione di Chimica Farmaceutica della Società Chimica Italiana. Chieti. 16-20 Settembre 2007. (pp. 51).
20. Manetti F, Botta M, Corelli F, Fioravanti R, Biava M, Porretta GC, Il Farmaco 2000: 55: 484-91.
21. Biava M, Fioravanti R, Porretta GC, Deidda D, Lampis G, Pompei R, Tafi A, Manetti F, Med.Chem.Res. 2002; 11:50-66.

3. Elenco delle migliori pubblicazioni negli ultimi 5 anni

A) Pubblicazioni su riviste scientifiche

1. 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; p. 1453-1458, ISSN: 0968-0896
2. C. GIORDANO, LUCENTE G., A. MOLLICA, M. NALLI, G. PAGANI ZECCHINI, M. PAGLIALUNGA PARADISI, E. GAVUZZO, F. MAZZA, S. SPISANI. (2004). Hybrid α/β 3-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.
3. BIAVA M.; PORRETTA G.C.; GIORGI G.; SLEITER G. (2004). beta-aminomethylation of N-aryl- and N-azaheteroaryl-substituted methyl 2,5-dimethylpyrrole-3-carboxylates. Kinetic effect of the N-pyrrole substituent. *ARKIVOC*, vol. V; p. 325-333, ISSN: 1551-7012
4. 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-Diarylprrrole-3-acetic Acids and Esters as Novel Classes of Potent and Selective COX-2 Inhibitors., *JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY*, vol. 48; p. 3428-3432, ISSN: 0022-2623
5. BIAVA M.; PORRETTA G.C.; DEIDDA D.; POMPEI R (2006). New trends in development of antimycobacterial compounds. *CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY*, vol. 6; p. 159-172, ISSN: 0929-8673
6. BIAVA M.; PORRETTA G.C.; POCE G.; SUPINO S.; DEIDDA D.; POMPEI R.; MOLICOTTI P.; MANETTI F.; BOTTA M (2006). Antimycobacterial agents. Novel diarylprrrole derivatives of BM212 endowed with high activity toward Mycobacterium tuberculosis and low cytotoxicity. *JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY*, vol. 49; p. 4946-4952, ISSN: 0022-2623
7. 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., *CURRENT ORGANIC CHEMISTRY*, vol. 11(12); p. 1092-1112, ISSN: 1385-2728
8. 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., *MRCM*, 1(7), 65-78, 2007. *MINI-REVIEWS IN MEDICINAL CHEMISTRY*, vol. 1; p. 65-78, ISSN: 1389-5575
9. BIAVA M.; PORRETTA GC; POCE G; SUPINO S; CAPPELLI A; VOMERO S; MANETTI F; BOTTA M; SAUTEBIN L; ROSSI A; GHELARDINI C; VIVOLI E; MAKOVEC F; ANZELLOTTI P; PATRIGNANI P; ANZINI M (2007). COX-2 Inhibitors. 1,5-Diarylprrrole-3-acetic Esters with enhanced inhibitory activity toward COX-2 and improved COX-2/COX-1 selectivity. *JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY*, vol. 50; p. 5403-5411, ISSN: 0022-2623
10. POCE G; ZAPPIA G; PORRETTA G.C; BOTTA B; BIAVA M.; M (2008). New oxazolidinone derivatives as antibacterial agents with improved activity. *EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS*, vol. 18; p. 97-121, ISSN: 1354-3776
11. BIAVA M.; M; CIRILLI R; FARES V; FERRETTI R; GALLINELLA B; LA TORRE F; POCE G; PORRETTA G.C; SUPINO S; VILLANI C (2008). HPLC Enantioseparation and Absolute Configuration of Novel Antiinflammatory Pyrrole Derivatives., *CHIRALITY*, vol. 0; p. 775-780, ISSN: 0899-0042
12. 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; p. 515-520, ISSN: 0968-0896
13. RISPOLI V, MARRA R, COSTA N, ROTIROTI D, TIRASSA P, SCIPIONE L., DE VITA D, LIBERATORE F, CARELLI V. (2008). Choline pivaloyl ester enhances brain expression of both nerve growth factor and high-affinity receptor TrkA, and reverses memory and cognitive deficits, in rats with excitotoxic lesion of nucleus basalis magnocellularis. *BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH*. vol. 190, pp. 22-32 ISSN: 0166-4328. ---- *JIF 2004 2.992*.
14. SCIPIONE L., D.DE VITA, A.MUSELLA, L.FLAMMINI, S.BERTONI, E.BAROCELLI. (2008). 4-aminopyridine derivatives with anticholinesterase and anti-amnesic activity. *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS*. vol. 18, pp. 309-312 ISSN: 0960-894X. ---- *JIF 2004 2.333*.
15. 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. ---- *JIF 2004 2.643*.
16. 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. ---- *JIF 2004 2.527*.
17. 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. ---- *JIF 2004 2.019*.
18. 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. --- *JIF 2004 2.333*.
19. CASINI A. (2005). PHARMA-NUTRITIONAL APPLICATIONS OF SOME AMINO ACIDS. *AMINO ACIDS*. vol. 25, pp. 143 ISSN: 0939-4451.
20. 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.
21. 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. *MINI-REVIEWS IN MEDICINAL CHEMISTRY*. vol. 1, pp. 65-78 ISSN: 1389-5575.
22. 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. *CURRENT ORGANIC CHEMISTRY*. vol. 11(12), pp. 1092-1112 ISSN: 1385-2728.
23. BIAVA M., PORRETTA G.C., CAPPELLI A., VOMERO S., MANETTI F., BOTTA M., SAUTEBIN L., ROSSI A., MOKOVEC F., ANZINI M.. (2005). 1,5 DIARYLPYRROLE-3-ACETIC ACIDS AND ESTERS AS NOVEL CLASSES OF POTENT AND HIGHLY SELECTIVE CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS. *JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY*. vol. 48, pp. 3428-3432 ISSN: 0022-2623.
24. BIAVA M., PORRETTA G.C., POCE G., DEIDDA D., POMPEI R., TAFI A., MANETTI F.. (2005). Antimycobacterial compounds.Optimization of the BM212 structure, the lead compound for a new pyrrole derivatives class. *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY*. vol. 13, pp. 1221-1230 ISSN: 0968-0896.

25. BIAVA M., PORRETTA G.C., DEIDDA D., POMPEI R., TAFI A., MANETTI F. (2004). Antimycobacterial compounds. New pyrrole derivatives of BM212. *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY*. vol. 12(6), pp. 1453-1458 ISSN: 0968-0896.
26. 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.
27. 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. IF 1,0.
28. TAIT S, SALVATI A.L, DESIDERI N., FIORE L. (2006). Antiviral activity of substituted homoisoflavonoids on enteroviruses. *ANTIVIRAL RESEARCH*. vol. 72, pp. 252-255 ISSN: 0166-3542. IF 2,878.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. C. GIORDANO, LUCENTE G., A. MASI, M. PAGLIALUNGA PARADISI, A. SANSONE, S. SPISANI. (2007). Synthesis, conformation and biological activity of centrally modified pseudopeptidic analogues of For-Met-Leu-Phe-OMe. *AMINO ACIDS*. vol. 33, pp. 477-487 ISSN: 0939-4451.
33. A.MOLLICA, 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.
34. CESARE GIORDANO, LUCENTE G., ANNALISA MASI, MARIO PAGLIALUNGA PARADISI, ANNA SANSONE, SUSANNA SPISANI. (2006). alfa-Peptide/beta-sulfonamidopeptide hybrids:analogs of the chemotactic agent for-Met-Leu-Phe-OMe. *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY*. vol. 14, pp. 2642-2652 ISSN: 0968-0896.
35. MASSIMILIANO ASCHI, ADRIANO MOLLICA, 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.
36. E.MORERA, M.NALLI, A.MOLLICA, 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.
37. ENRICO MORERA, MARIANNA NALLI, ADRIANO MOLLICA, 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.
38. 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; p. 1221-1230, ISSN: 0968-0896

B) Pubblicazioni di volumi o saggi in volume

1. 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 LIBRARIA (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. In: "Tuberculosis 2006". Kololi (The Gambia), 23 April-2 May

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. WO2006092822. OC/ACT/PCT 92767
2. CAPPELLI; A; ANZINI; M; BIAVA M.; M; MAKOVEC; F; GIORDANI; A; CASELLI; G; ROVATI; L.C (2008). Preparation of 3-substituted-1,5-diaryl-2-alkyl-pyrroles as highly selective and orally effective COX-2 inhibitors. WO 2006-EP65011, Rottapharm S.p.A.,
3. 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]/-4-METHYLPYPERAZINE, SYNTHESIS PROCCESS AND USES THEREOF. OC/ACT/PCT 92767.
4. DI RIENZO B., MAI A. (2007). Preparazione di forme solubili di inibitori dell'istone deacetilasi mediante ciclodestrine. M07126K2750. Barbara Di Rienzo, Antonello Mai.
5. DI RIENZO B., ANTONELLO MAI. (2007). Preparazione di forme solubili di inibitori dell'istone deacetilasi mediante ciclodestrine. M07126K2750. sapienza università di roma. si comunica che l'ateneo ha autorizzato l'estensione del brevetto all'estero con procedura PCT/IT72008000040.

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 | Acquisto: di agitatori magnetici riscaldanti Heidolph MR Hei-Tec, bagni circolatori Grant GA200, apparato per sintesi parallela in fase solida Heidilph Synthesis 1 Solid 24. |
| 4.2 B) Spese generali per la ricerca | € 40.000 | Acquisto di solventi e reattivi per sintesi; acquisto fasi stazionarie per cromatografia; acquisto vetreria per sintesi organica; manutenzione apparato per le microonde. |
| 4.2.1 Materiali di consumo e manutenzione strumenti | | |
| (specificare il tipo di materiale e la strumentazione utilizzata) | | |
| 4.2.2 Missioni - Seminari | € 8.000 | Partecipazione a congressi nazionali e internazionali. |
| 4.2.3 Raccolta, codifica e elaborazioni dati | € 3.000 | Acquisto programmi computer per analisi statistica dati analitici. |
| 4.2.4 Altre voci: cancelleria, spedizioni | € | Acquisto materiale cartaceo, spedizioni mediante correre espresso. |

mediante corriere espresso, manutenzione apparecchiature 2.000

TOTALE A+B 90.000

4.3 C) Collaborazioni di ricerca (l'importo fisso € di 1.550 €, lordi 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	2004	Voce AA 0	Voce AA 0
Â		Voce BA 11.500	Voce BA 0
Â		Voce CA 0	Voce CA 0

	Anno	Fondo assegnato	Fondo non ancora utilizzato
4.4.2	2005	Voce AA 0	Voce AA 0
Â		Voce BA 8.550	Voce BA 0
Â		Voce CA 0	Voce CA 0

	Anno	Fondo assegnato	Fondo non ancora utilizzato
4.4.3	2006	Voce AA 0	Voce AA 0
Â		Voce BA 11.000	Voce BA 0
Â		Voce CA 18.600	Voce CA 0

La dott.ssa Giovanna Poce è stata selezionata in quanto, sia durante la precedente collaborazione svolta presso i nostri laboratori sia durante lo svolgimento del suo dottorato di ricerca, ha mostrato spiccate capacità ed elevata autonomia.

CURRICULUM VITAE

Informazioni personali:

Nome: Giovanna
Cognome: Poce

Data di nascita: 24 Giugno 1976
Indirizzo: via degli Equi, 41 00185 Roma
Telefono: +39 (0)6 49913609
Cellulare: : +39 3477616145
e-mail: giovanna.poce@uniroma1.it

Istruzione e formazione:

Dottorato di ricerca in Scienze Farmaceutiche, Dipartimento di S.C.T.S.B.A., Facoltà di Farmacia, "Sapienza" Università di Roma, 2008.
Titolo tesi: "New pyrrole derivatives of BM 212: a new class of antimycobacterial agents. Design, synthesis, biological evaluation and study of their mode of action."
Tutor: Prof. G.C. Porretta.

Laurea in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, Facoltà di Farmacia, "Sapienza" Università di Roma, 2004.
Titolo ntesi: "Sintesi e relazioni struttura-attività di nuovi 1,5-diarilpirroli derivati del BM 212".
Relatore: Prof. G.C. Porretta.

Esperienze di ricerca:

Collaboratore di ricerca nel progetto: "Antimycobacterial Compounds. Optimization of the BM 212 structure, the lead compound for a New Pyrrole Derivative Class", Dipartimento di S.C.T.S.B.A., Facoltà di Farmacia, "Sapienza" Università di Roma, dal 1 Aprile 2004 al 31 Ottobre 2004.

Collaboratore di ricerca nel progetto: "New pyrroles with potential antimycobacterial, antifungal and COX-2 selective inhibiting activities", Dipartimento di S.C.T.S.B.A., Facoltà di Farmacia, "Sapienza" Università di Roma, dal 7 Novembre 2007 ad oggi.

Pubblicazioni:

- 1) 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.
- 2) Biava M, Porretta GC, 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;49(16): 4946.
- 3) 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; 11(12): 1092.
- 4) Biava M, Porretta GC, Poce G, Supino S, Cappelli A, Vomero S, Manetti F, Botta M, Sautebin L, Rossi A, Ghelardini C, Vivoli E, Makovec F, Anzellotti P, Patrignani P, Anzini M. COX-2 Inhibitors. 1,5-Diarylpyrrole-3-acetic Esters with Enhanced Inhibitory Activity Toward COX-2 and Improved COX-2/COX-1 Selectivity. *J.Med.Chem.* 2007; 50 (22): 5403.
- 5) Biava M, Cirilli R., Fares V, Ferretti R, Gallinella B, La Torre F, Poce G, Porretta GC, Supino S, Villani C. HPLC Enantioseparation and Absolute Configuration of Novel Anti-Inflammatory Pyrrole Derivatives. *Chirality.* 2008; 20: 775.
- 6) Poce G, Zappia G, Porretta GC, Botta B, Biava M. New Oxazolidinone Derivatives as Antibacterial Agents with Improved Activity. *Expert Opin. Ther. Patents.* 2008; 18 (2): 97.
- 7) Biava M, Porretta GC, Poce G, De Logu A, Saggi M, Meleddu R, Manetti F, De Rossi E, Botta M. 1,5-Diphenyl Pyrrole Derivatives as Antimycobacterial Agents. Probing the Influence on Antimycobacterial Activity of Lipophilic Substituents at the Phenyl Rings. *J Med. Chem.* 2008; 0: 000

Comunicazioni a congresso:

- 1) Biava M, Porretta GC, 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 June 2004.
- 2) 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 National Meeting of Medicinal Chemistry Division of Italian Chemical Society (SCI), Pisa, 6-10 September, 2004.
- 3) Biava M, Porretta GC, 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. Conferenza sulla Ricerca Scientifica. Facoltà di Farmacia. "Dalle Molecole agli Organismi", Rome, 9-10 December, 2004.
- 4) Biava M, Cirilli R, Ferretti R, La Torre F, Poce G, Porretta GC, Villani C. Enantiomers of Novel Anti-inflammatory Pyrrole Derivatives: Analytical and Semipreparative HPLC Separation, and Chiroptical Properties. 17th International Symposium on Chiral Discrimination, Parma, 11-14 september, 2005.
- 5) Biava M, Porretta GC, Poce G, Tibuzzi D, Cappelli A, Vomero S, Botta M, Manetti F, Sautebin L, Rossi A, Makovec F, Anzini A. 1,5-Diarylpyrrole Derivatives as a Novel Class of Active and Selective COX-2 Inhibitors. XVIII National Meeting of Medicinal Chemistry Division of Italian Chemical Society (SCI), Modena, 12-16 September, 2005.
- 6) Biava M, Porretta GC, Poce G, Deidda D, Pompei R, Manetti F, Botta M. Design, Synthesis and Screening of New Antitubercular Agents Derived from BM 212. VI Laboratorio di Metodologie Sintetiche in Chimica Farmaceutica. Siena, 11-16 February, 2007.
- 7) 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.
- 8) Poce G. Synthesis of New Pyrrole Derivatives of BM 212, a Potent Antimycobacterial Compound. European School of Medicinal Chemistry (ESMEC), 1-6 July, 2007.
- 9) Biava M, Porretta GC, Poce G, De Logu A, Manetti F, Botta M. New 1,5-diphenyl Pyrrole Derived from BM 212: a New class of Antimycobacterial Agents. Tuberculosis Drug Development. Gordon Research Conference, Oxford, 26-31 August, 2007.
- 10) Biava M, Porretta GC, Poce G, Supino G, 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.

Relazione attività: la dott.ssa Giovanna Poce è stata inserita nell'ambito del progetto di ricerca di Ateneo finanziato per l'anno 2006, dal titolo: "Nuovi agenti antitubercolari a struttura pirrolica, derivati del BM 212: loro progettazione, sintesi, valutazione microbiologica, studi di farmacocinetica e di biodisponibilità e del meccanismo d'azione."

In particolare il suo lavoro ha previsto la progettazione e la sintesi di oltre quaranta composti e l'interpretazione dei dati microbiologici relativi. Tale studio ha permesso di ampliare le conoscenze riguardanti le relazioni struttura-attività di questi derivati del BM 212.

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

Lo studio svolto nell'ambito dell'ultimo anno di finanziamento, ha portato alla sintesi di nuovi derivati pirrolici, alcuni dei quali si sono rivelati particolarmente attivi. I dati ottenuti, hanno permesso di ampliare le conoscenze riguardanti le migliori sostituzioni da apportare al nucleo pirrolico per incrementarne l'attività e diminuirne la citotossicità.

I risultati di questi studi sono stati oggetto di due pubblicazioni [1,2] e di quattro comunicazioni a congresso [3-6].

1. Biava M, Porretta GC, Poce G, Supino S, Sleiter G. *Curr. Org. Chem.* 2007; 11(12): 1092-1112.

2. Biava M, Porretta GC, Poce G, De Logu A, Saggi M, Meleddu R, Manetti F, De Rossi E, Botta M. *J. Med. Chem.* 2008; 0: 000.

3. Biava M, Porretta GC, Poce G, Deidda D, Pompei R, Manetti F, Botta M. *VI Laboratorio di Metodologie Sintetiche in Chimica Farmaceutica. Siena, 11-16 febbraio 2007.*

4. Poce G. *European School of Medicinal Chemistry (ESMEC), 1-6 luglio 2007*

5. Biava M, Porretta GC, Poce G, De Logu A, Manetti F, Botta M. *Tuberculosis Drug Development. Gordon Research Conference. Oxford. 26-31 Agosto, 2007.*

6. Biava M, Porretta GC, Poce G, De Logu A, Saggi M, Botta M. (2007). *XVIII Convegno Nazionale della Divisione di Chimica Farmaceutica della Società Chimica Italiana. Chieti. 16-20 Settembre 2007. (pp. 51).*

Finanziamenti P.R.I.N.

	2004	2005	2006	2007
Area	03	-	03	-
Presentati	NO	SI	NO	SI
Finanziati	NO	SI	NO	

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

5. Parere del Dipartimento/Centro di appartenenza del responsabile

Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Data delibera: 24/06/2008 Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Â Parere: POSITIVO

Firma

Data 25/06/2008 14:48