SOCIETÀ CHIMICA ITALIANA
SEZIONE SICILIA

SOCIETÀ CHIMICA ITALIANA
SEZIONE CALABRIA

Atti del
Convegno Congiunto
delle Sezioni Calabria e Sicilia 2011

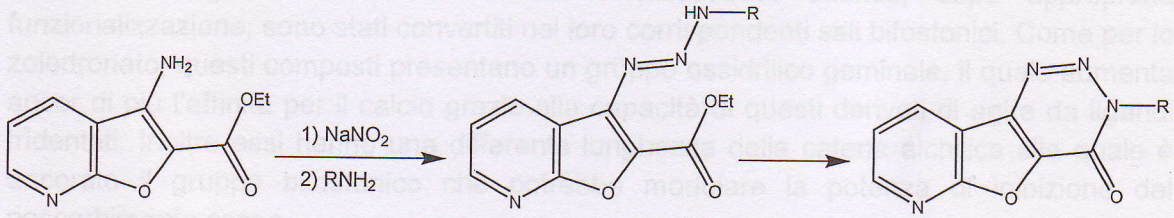
Messina 1-2 Dicembre 2011

Nuovi inibitori di Aurora chinasi A come target biologico coinvolto nei processi carcinogenici

Annamaria Martorana, Alessia Alfio, Anna Maria Almerico, Antonino Lauria.

Dipartimento di Scienze e Tecnologie Molecolari e Biomolecolari (STEMBIO), Sezione di Chimica Farmaceutica e Biologica, Università di Palermo, via Archirafi 32, 90123, Palermo, annamaria.martorana@unipa.it.

Tra i principali obiettivi della chimica farmaceutica, negli ultimi anni, vi è sicuramente la ricerca e la sintesi di nuovi agenti chemioterapici, antitumorali ed antivirali, sempre più efficaci e selettivi. Nella maggior parte dei casi la proliferazione di cellule cancerose dipende dai processi mitotici. Pertanto, un'efficace strategia nel trattamento del cancro è stata quella di interferire con la normale progressione della mitosi, al fine di arrestare il ciclo cellulare inducendo apoptosi delle cellule tumorali.[1] La formazione del fuso mitotico è regolata da un gruppo di proteine chinasi serina/treonina, che fosforilano le proteine richieste per l'assemblamento. Recentemente l'attenzione è stata rivolta a nuovi target mitotici quali Aurora chinasi, piccola famiglia di proteine chinasi, espresse durante la mitosi e aventi un ruolo nella segregazione cromosomica e nella citochinesi. In particolare una sovraespressione di Aurora chinasi A, nelle cellule neoplastiche, causa un'anormale mitosi con conseguente instabilità cromosomica e possibilità di tumorogenesi.[2]
Identificando Aurora chinasi A come target elettivo per l'inibizione dell'espansione tumorale è stato sfruttato l'approccio computazionale per effettuare un *virtual screening* su una libreria *"in house"* di strutture molecolari. L'analisi dei dati computazionali ha permesso di identificare nei derivati della serie pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]-1,2,3-triazin-4(3H)one di tipo **3** nuovi composti a potenziale attività inibitoria sul sito ATP-asico di Aurora chinasi A.



1 2 3

La sintesi del sistema triciclico-eteroaromatico **3** prevede la diazotazione della 3-amino-furopiridina **1** e conseguente reazione di copulazione con una serie di ammine primarie opportunamente scelte, permettendo l'isolamento delle 3-triazeno-furopiridine **2**. I derivati triazenici **2**, molecole che di per sé hanno già ampiamente documentato in letteratura una profonda attività antitumorale,[3] si sono mostrati dei validi intermedi chiave per la possibile ciclizzazione intramolecolare a pirido[3',2':4,5]furo[3,2-d]-1,2,3-triazin-4(3H)one **3**. Tutti i composti sintetizzati verranno sottoposti ad uno screening antiproliferativo ed in particolare i derivati di tipo **3** verranno valutati per una indagine binding-selettiva con Aurora chinasi A.

Bibliografia

[1] R. Fu, Q. You, L.i Yang, W. Wu, C. Jiang, X. Xu, *Bioorg.Med.Chem.*, **2010,** 18, 8035-8043. [2] a) K. Hoar, A. Chakravarty, C. Rabino, D. Wysong, N. Roy, J.A. Ecsedy, *Mol.Cell.Biol.*, **2007,** 12, 4513-4525. b) P. Lan, W.Chen, W. Chen, *EurJ.Med.Chem.*, **2011,** 46, 77-94. [3] a) U.S. Lucas. A.T. Huang, in: H.F. Siegler (Ed.), *Development in Oncology,* **1982,** 5, 382; b) E.S. Newlands, M.F.G. Stevens, S. R. Wedge, R.T. Wheelhouse, C. Brock, *Cancer Treat. Res.*, **1997**, 23, 35-61. c) P. Barraja, P. Diana, A. Lauria, A.M. Almerico, G. Dattolo, G. Cirrincione, *Il Farmaco,* **2002,** 57, 97-100.