

Abstract

My PhD research plan relates the exploration of the structural requirements for ionic channels modulation such as TRPM8 and K_{v7} receptors.

About the first field, we prepared a series of tryptophan-based derivatives of our lead compound (4) with the purpose of increase the metabolic stability by decreasing its amino acid character, and to study new TRPM8/antagonist interactions leading to the potential discovery of SAR clues. Finally, all the synthesized compounds have been evaluated for their chemical stability and pharmacological activity by in vitro assays, and the most potent compounds identified were try out in several in vivo pain models. From these results, a promising scaffold (31a) for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy is revealed.

At the same time, I worked on the design, synthesis, purification, and characterization of a new small library of K_{v7} activators as retigabine analogues.

In a first work, we designed some conformationally restricted analogues of retigabine with the aid of pharmacophore modelling and homology modelling. On these achievements and taking advantage of the recently published experimental structure of $K_{v7.2}$ in complex with retigabine, we performed molecular docking and molecular dynamics calculations to study the interactions of our more potent agonists (23a and 24a) with $K_{v7.2}$. From these studies, we synthesized a new series of retigabine derivatives through a structure-based drug design approach. All the synthesized compounds have been evaluated in vitro for their pharmacological activity by electrophysiological patch-clamp experiments as well as for their metabolic and chemical UV stability. Hence, a very remarkable in vivo result has been obtained by the most active compound (109) of the last series on pentylenetetrazol-induced epilepsy model.

Abstract in italiano

Il mio piano di ricerca di dottorato riguarda l'esplorazione dei requisiti strutturali per la modulazione dei canali ionici come i recettori TRPM8 e Kv7.

Per quanto riguarda il primo progetto, abbiamo sintetizzato una serie di derivati derivanti dal triptofano partendo dal nostro lead compound (4) con lo scopo di aumentare la stabilità metabolica diminuendo il suo carattere aminoacidico e di studiare nuove interazioni TRPM8/antagonista che portino alla potenziale scoperta di SAR. Infine, tutti i composti sintetizzati sono stati valutati per la loro stabilità chimica e attività farmacologica mediante saggi in vitro e i composti più potenti identificati sono stati provati in diversi modelli di dolore in vivo. Da queste analisi è stato ottenuto uno scaffold promettente (31a) per il trattamento della neuropatia periferica indotta da chemioterapici.

Allo stesso tempo, ho lavorato alla progettazione, sintesi, purificazione e caratterizzazione di una nuova piccola libreria di attivatori del canale Kv7 come analoghi della retigabina.

In un primo lavoro abbiamo progettato alcuni analoghi conformazionalmente ristretti della retigabina con l'ausilio di modelli farmacofori e modelli di omologia. Partendo da questi risultati, e sfruttando la struttura sperimentale recentemente pubblicata di Kv7.2 in complesso con retigabina, abbiamo eseguito calcoli di docking molecolare e dinamica molecolare per studiare le interazioni dei nostri agonisti più potenti (23a e 24a) su Kv7.2. Da questi studi, abbiamo sintetizzato una nuova serie di derivati della retigabina attraverso un approccio di progettazione di tipo structure-based. Tutti i composti sintetizzati sono stati valutati in vitro per la loro attività farmacologica mediante esperimenti di elettrofisiologia patch-clamp nonché per la loro stabilità metabolica e chimica ai raggi UV. Successivamente, un risultato in vivo davvero notevole è stato ottenuto dal composto più attivo (109) dell'ultima serie su un modello di epilessia indotta da pentilentetrazolo.