

CURRICULUM VITAE FABIO DEL BELLO

TITOLI DI STUDIO

- **Maturità scientifica** conseguita nel 1999 presso il Liceo Scientifico «E. Medi» di Montegiorgio.
- **Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche** conseguita il 7 novembre 2005 presso l'Università degli Studi di Camerino con la votazione di 110/110 e lode ed encomio, discutendo una Tesi sperimentale in Chimica Farmaceutica dal titolo "*Il ruolo del sostituito fenilico o di un suo isostere nella modulazione "antagonismo-agonismo" α_2 -adrenergica*" (Relatore: Prof. M. Pignini).
- **Dottorato di Ricerca in Scienze Farmaceutiche** conseguito il 26 marzo 2009 presso la School of Advanced Studies dell'Università degli Studi di Camerino, discutendo una Tesi di Dottorato dal titolo "*1,4-Dioxane nucleus as a suitable scaffold for the characterization of different receptor systems*" (Tutor: Prof. Alessandro Piergentili).

ABILITAZIONI

- Abilitazione all'esercizio della **Professione di Farmacista** conseguita in data 15 dicembre 2005 presso l'Università degli Studi di Camerino.
- Abilitazione all'insegnamento (**TFA**, Tirocinio Formativo Attivo) conseguita in data 18 luglio 2013 presso l'università di Camerino a seguito della discussione di una tesi dal titolo "L'importanza della chimica nella vita quotidiana l'esempio dei sistemi tampone", relatore Dott. Francesco Nobili.

POSIZIONE ATTUALE

- Dal 31 dicembre 2012 – Ricercatore a tempo determinato (**RTD/A legge 240/L**) presso l'Università di Camerino, Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute, Via S. Agostino 1, 62032 Camerino (Italia).

POSIZIONI PRECEDENTI

- 2009 – 2012 Borsista presso l'Università di Camerino, Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute, beneficiando di una borsa di studio rilasciata dalla fondazione "Monte dei Paschi di Siena".
- 2006 – 2008 PhD student in Scienze Farmaceutiche presso l'Università di Camerino, Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute, beneficiando di una borsa ministeriale triennale.

PREMI E BORSE DI STUDIO

- Vincitore del primo premio, sponsorizzato da ChemMedChem, per il miglior poster al *32th Cyprus-Noordwijkerhout-Camerino Symposium "Trends in Drug Research"* che si è svolto a Cipro, Limassol dal 18 al 22 maggio 2014.
- Da febbraio 2009 a febbraio 2012 ha beneficiato di una borsa di studio triennale per attività di ricerca su "Documentazione bibliografica sugli inibitori ROCK, confronto delle strutture attive per la individuazione di un idoneo farmacoforo, progettazione razionale di nuove molecole, sintesi e caratterizzazione chimica", finanziata dalla fondazione "Monte dei Paschi di Siena".
- Da gennaio 2006 a gennaio 2009 ha beneficiato, durante il periodo di dottorato di ricerca, di una borsa di studio ministeriale triennale.
- Vincitore di un premio per tesi di laurea intitolato a Giacinto Diacinto Cestoni rilasciato nell'ottobre 2006 dal Comune di Montegiorgio e dal Rotary Club di Fermo.

INCARICHI DIDATTICI

A partire dall'A.A: 2012/2013 è stato titolare delle seguenti attività formative dei corsi di laurea in *Farmacia, Chimica e Tecnologia Farmaceutiche e Informazione Scientifica sul Farmaco e Scienze del Fitness e dei Prodotti della Salute* presso la Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute di UNICAM:

ANNO ACCADEMICO 2012-2013

- **Progettazione e Sintesi dei Farmaci** per il corso di laurea in *Farmacia* (4 CFU, 28 ore)
- **Conoscenze Informatiche** per il corso di laurea in *Farmacia* (2 CFU, 19 ore)

ANNO ACCADEMICO 2013-2014

- **Ricerca e Sviluppo del Farmaco** per il corso di laurea in *Informazione Scientifica sul Farmaco e Scienze del Fitness e dei Prodotti della Salute* (3 CFU, 21 ore)
- **Conoscenze Informatiche** per il corso di laurea in *Farmacia* ((2 CFU + 1 di laboratorio, 26 ore)
- **Conoscenze Informatiche** per il corso di laurea in *Informazione Scientifica sul Farmaco e Scienze del Fitness e dei Prodotti della Salute* (4 CFU, 28 ore)

ANNO ACCADEMICO 2014-2015

- **Chimica Farmaceutica e Tossicologica 1** per il corso di laurea in *Chimica e Tecnologia Farmaceutiche* (1 modulo, 4 CFU, 28 ore)
- **Ricerca e Sviluppo del Farmaco** per il corso di laurea in *Informazione Scientifica sul Farmaco e Scienze del Fitness e dei Prodotti della Salute* (3 CFU, 21 ore)
- **Conoscenze Informatiche** per il corso di laurea in *Farmacia* (4 CFU, 28 ore)

ANNO ACCADEMICO 2015-2016

- **Chimica Farmaceutica e Tossicologica 1** per il corso di laurea in *Chimica e Tecnologia Farmaceutiche* (1 modulo, 4 CFU, 28 ore)
- **Chimica Farmaceutica e Tossicologica 2** per il corso di laurea in *Farmacia* (1 CFU, 5 ore)
- **Analitica Farmaceutica e Analisi dei Farmaci** per il corso di laurea in *Chimica e Tecnologia Farmaceutiche* (1 turno di laboratorio, 2 CFU, 24 ore)
- **Ricerca e Sviluppo del Farmaco** per il corso di laurea in *Informazione Scientifica sul Farmaco e Scienze del Fitness e dei Prodotti della Salute* (5 CFU, 30 ore)
- **Conoscenze Informatiche** per il corso di laurea in *Farmacia* (2 CFU + 1 di laboratorio, 26 ore)

Per tutte le attività didattiche svolte, il Dott. Fabio Del Bello ha ottenuto una valutazione pienamente positiva (compresa tra 3.5 e 4, in una scala da 1 a 4, con 1 = scarsamente soddisfatto e 4 = pienamente soddisfatto, questionario on line di valutazione dell'attività didattica da parte degli studenti).

Per l'ANNO ACCADEMICO 2016-2017 gli sono stati assegnati i seguenti insegnamenti:

- **Chimica Farmaceutica e Tossicologica 1** per il corso di laurea in *Chimica e Tecnologia Farmaceutiche* (1 modulo, 4 CFU, 28 ore)
- **Chimica Farmaceutica e Tossicologica 2** per il corso di laurea in *Farmacia* (1 CFU, 5 ore)
- **Analitica Farmaceutica e Analisi dei Farmaci** per il corso di laurea in *Chimica e Tecnologia Farmaceutiche* (1 turno di laboratorio, 2 CFU, 24 ore)
- **Ricerca e Sviluppo del Farmaco** per il corso di laurea in *Informazione Scientifica sul Farmaco e Scienze del Fitness e dei Prodotti della Salute* (5 CFU, 30 ore)
- **Conoscenze Informatiche** per il corso di laurea in *Farmacia* (2 CFU + 1 di laboratorio, 26 ore)

COMMISSIONI D'ESAME

Membro delle Commissioni di Esame per i seguenti insegnamenti:

- **Fisica e conoscenze informatiche** per i corsi di laurea in *Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, Informazione Scientifica sul Farmaco e Scienze del Fitness e dei Prodotti della Salute*
- **Chimica analitica-Metodologie di analisi dei farmaci** per il corso di laurea in *Chimica e Tecnologia Farmaceutiche*
- **Analisi dei medicinali 1** per il corso di laurea in *Farmacia*

- **Analisi dei medicinali 2** per il corso di laurea in *Farmacia*

TESI DI LAUREA

Il Dott. Fabio Del Bello è stato relatore delle seguenti Tesi di Laurea:

- Tesi sperimentale in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: CTF (Classe 14/S). Titolo: *“Ridotta liberta’ conformazionale nell’antagonismo α_2 -adrenergico sottotipo selettivo”* laureando: VALERIO MAMMOLI (a.a. 2008-2009).
- Tesi sperimentale in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: CTF (Classe 14/S). Titolo: *“Nuovi antagonisti muscarinici a nucleo imidazolinico”*, laureando: MICHELA SARA DE MEO (a.a. 2008-2009).
- Tesi sperimentale in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: CTF (Classe 14/S). Titolo: *“Progettazione razionale e sintesi di ligandi α_2 -adrenergici utili nel trattamento cronico con morfina”* laureando: ELEONORA DIAMANTI (a.a. 2009-2010).
- Tesi sperimentale in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: CTF (Classe 14/S). Titolo: *“Progettazione e sintesi di derivati amminopirimidinici a potenziale attività Wnt-inibitrice”*, laureando: MARCO PANTALEO (a.a. 2010-2011).
- Tesi sperimentale in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: Farmacia (Classe 14/S). Titolo: *“Ziconotide nel trattamento del dolore”*, laureando: FABIO GALLIZIA (a.a. 2010-2011).
- Tesi sperimentale in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: CTF (Classe 14/S). Titolo: *“Vantaggiosi ligandi multi-targets per ridurre la sindrome di astinenza da oppioidi e psicopatologie associate”*, laureando: ANDREA SPINACI (a.a. 2011-2012).
- Tesi sperimentale in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: Farmacia (Classe 14/S). Titolo: *“Progettazione razionale e sintesi di ligandi multifunzionali potenzialmente utili nel trattamento della dipendenza da oppioidi”*, laureanda: GIACOMA D’ANGELO (a.a. 2012-2013).
- Tesi sperimentale in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: CTF (Classe 14/S). Titolo: *“Caratteristiche strutturali di derivati imidazolinici favorevoli per l’attivazione del recettore 5-HT_{1A} serotoninergico”*, laureanda: GAIA MERLONETTI (a.a. 2013-2014).
- Tesi sperimentale in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: CTF (Classe 14/S). Titolo: *“Rational design of multitarget imidazoline ligands inspired by agmatine biological profile”*, laureanda: CINZIA COPPARI (a.a. 2013-2014).
- Tesi sperimentale in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: Farmacia (Classe 14/S). Titolo: *“Designed antagonism/agonism modulation in the building of selective I₁-imidazoline receptor ligands, useful in the hypertension treatment”*, laureanda: MARIA LUNELLA REEDY (a.a. 2013-2014).
- Tesi sperimentale in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: Farmacia (Classe 14/S). Titolo: *“Sintesi, affinita’ e modalita’ di binding di ligandi bivalenti dei recettori muscarinici”*, laureanda: FLAVIA FIORANELLI (a.a. 2013-2014).

- Tesi compilativa in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: Farmacia (Classe 14/S). Titolo: *“Antagonisti del recettore D₃ della dopamina come potenziali agenti terapeutici nelle patologie psichiatriche”*, laureanda: FRANCESCA MANCHIA (a.a. 2013-2014).
- Tesi compilativa in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: Farmacia (Classe 14/S). Titolo: *“Racemasi degli aminoacidi e potenzialita’ terapeutiche dei loro inibitori”*, laureando: ALI WEHBI (a.a. 2013-2014).
- Tesi compilativa in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: Farmacia (Classe 14/S). Titolo: *“Il cromone come struttura privilegiata per la scoperta e lo sviluppo di farmaci”*, laureando: EDOARDO NICOLETTI (a.a. 2013-2014).
- Tesi sperimentale in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: CTF (Classe 14/S). Titolo: *“Il nucleo imidazolinico 2-sostituito come motivo strutturale di ligandi diretti al recettore 5-HT_{1A} della serotonina”*, laureanda: CORINNE DALILA PAOLETTI (a.a. 2014-2015).
- Tesi sperimentale in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: Farmacia (Classe 13/LM). Titolo: *“Sintesi e affinità di binding di ligandi muscarinici a nucleo chinuclidinico”*, laureando: SIMONE D’ONOFRIO (a.a. 2014-2015).
- Tesi sperimentale in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: Farmacia (Classe 13/LM). Titolo: *“Il nucleo 1,4-diossanico opportunamente sostituito favorisce la selettiva interazione con il recettore serotoninergico 5-HT_{1A}”*, laureanda: CHIARA TOMASSONI (a.a. 2014-2015).
- Tesi sperimentale in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: Farmacia (Classe 14/S). Titolo: *“Il nucleo 1,4-diossanico come promettente supporto di nuovi potenti antagonisti del recettore σ_1 ”*, laureanda: FEDERICA FLAMMINI (a.a. 2014-2015).
- Tesi compilativa in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: Farmacia (Classe 14/S). Titolo: *“Idrossitirosolo e suoi derivati: una base per la progettazione e la sintesi di nuovi agenti farmacologici utili nella prevenzione e terapia dei tumori”*, laureanda: VALENTINA ZAMPALONI (a.a. 2014-2015).
- Tesi sperimentale in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: Farmacia (Classe 13/LM). Titolo: *“Il nucleo imidazolinico come promettente supporto di nuovi antagonisti del recettore dopaminergico D₄”*, laureanda: VALENTINA PARTEMI (a.a. 2015-2016).
- Tesi sperimentale in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: Farmacia (Classe 13/LM). Titolo: *“Sintesi e affinita’ di binding del 77-LH-28-1 e suoi derivati per i recettori D2-like della dopamina”*, laureanda: VALERIA URSO (a.a. 2015-2016).
- Tesi compilativa in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: Farmacia (Classe 14/S). Titolo: *“Attivazione del recettore GABA_b ad opera di agonisti e modulatori allosterici positivi”*, laureanda: IRIS REALE (a.a. 2015-2016).
- Tesi compilativa in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: Farmacia (Classe 14/S). Titolo: *“Potenzialita’ terapeutiche degli agonisti del recettore 5-HT₆ della serotonina”*, laureanda: FRANCESCA FORTI PAOLINI (a.a. 2015-2016).

- Tesi compilativa in Chimica Farmaceutica, corso di laurea: Farmacia (Classe 14/S). Titolo: “*Nuove frontiere nella scoperta di inibitori selettivi della MAO-B umana*”, laureanda: AMELIA LUCCHESI (a.a. 2015-2016).

ATTIVITÀ DI ORIENTAMENTO

Dal 2013 il Dott. Fabio Del Bello ha partecipato ai progetti **STAGE in UNICAM** e **ALTERNANZA SCUOLA/LAVORO** come tutor responsabile di studenti delle scuole superiori che hanno frequentato i laboratori di chimica farmaceutica della Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute:

- **2013** - 2 periodi di **Stage in UNICAM** (18-20 Febbraio, 3-5 Dicembre).
- **2014** - 3 periodi di **Stage in UNICAM** (12-14 Febbraio, 24-26 Febbraio, 3-5 Novembre).
- **2015** - 1 periodo di **Stage in UNICAM** (18-20 Febbraio) e 1 periodo di **Alternanza Scuola-Lavoro** (3-5 giugno).

CAPITOLI LIBRI

Il Dott. Fabio Del Bello è autore, insieme alla Prof. Maria Pigni, del Capitolo 19 “**SIMPATICOLITICI E VASODILATATORI**” del testo didattico “**CHIMICA FARMACEUTICA**” a cura di Gasco, Gualtieri e Melchiorre, pubblicato nel 2015 dalla CEA (Casa Editrice Ambrosiana) per studenti dei corsi di laurea in Farmacia e CTF.

INCARICHI ACCADEMICI

Da Novembre 2014 il Dott. Fabio Del Bello è **DELEGATO PER IL TUTORATO** per la Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute dell’Università di Camerino.

ATTIVITÀ DI RICERCA

L’oggetto della ricerca svolta dal sottoscritto Dott. Fabio Del Bello riguarda la progettazione, sintesi, caratterizzazione farmacologica e sviluppo di nuove molecole, dirette a vari sistemi biologici, impiegabili come potenziali agenti terapeutici nel trattamento di differenti patologie del sistema nervoso centrale o periferico. Inoltre, molte di tali molecole si sono dimostrate utili nella caratterizzazione della topografia dei recettori muscarinici, α -adrenergici, 5-HT_{1A} serotoninergici e imidazolinici attraverso un classico

approccio di determinazione delle relazioni tra la struttura chimica e l'attività biologica (studio RSA). I problemi affrontati hanno riguardato la pianificazione di convenienti procedure sintetiche, in particolare per l'ottenimento di composti chirali, o la determinazione delle strutture e la valutazione dei risultati degli screening biologici per una idonea ottimizzazione della struttura. Molte delle nuove molecole preparate sono caratterizzate dalla presenza come struttura base dell'anello 1,4-diossanicico o del nucleo imidazolinico, dimostratisi particolarmente versatili nella veicolazione di ligandi resi selettivi tramite inserimento di opportune "decorazioni" razionalmente selezionate. Gli studi sono stati eseguiti in ogni caso in collaborazione con gruppi di ricerca internazionalmente qualificati sia italiani che stranieri; il sottoscritto si è impegnato inoltre nel mantenimento delle collaborazioni esistenti e nella realizzazione di nuovi accordi scientifici.

Studio del sistema recettoriale muscarinico

Ligandi interagenti con i recettori muscarinici

Negli ultimi anni lo studio degli agonisti muscarinici ha acquistato un rinnovato interesse a seguito delle numerose opportunità terapeutiche offerte dalla stimolazione dei corrispondenti recettori. Per questa ragione ci è apparso opportuno preparare nuovi ligandi muscarinici ispirati al *cis*-2-metil-5-dimetilaminometil-1,3-diossolano metilioduro, noto come "supermuscarinic agent" per l'elevata potenza nei confronti dei recettori muscarinici, utilizzando i nuclei dell'1,3- e 1,4-diossano o dell'1,4-oxatiano come strutture di supporto. I risultati ottenuti con tecniche di binding e con saggi funzionali eseguiti su organi isolati [rabbit vas deferens (M1), guinea pig stimulated left atria (M2) ileum (M3) e lung strips (M4)] mettono in evidenza interessanti comportamenti di agonismo pieno e/o parziale e significativa selettività. In particolare il *trans*-*N,N,N*-trimetil-1-(6-metil-1,4-oxatiano-2-il)metanamonio ioduro mostra una spiccata M3 selettività rispetto agli altri sottotipi muscarinici [Pubbl. 1]. L'idoneità dell'anello 1,4-diossanicico nel veicolare molecole ad attività muscarinica ha suggerito la pianificazione di una rapida procedura sintetica stereoselettiva dei quattro diversi enantiomeri *cis* e *trans* del 2-dimetilammino-6-metil-1,4-diossano metilioduro. Lo studio degli spettri ¹H-NMR ha permesso l'assegnazione delle relazioni stereochimiche tra la catena laterale in 2 ed il gruppo metilico in 6, mentre la purezza ottica è stata valutata facendo ricorso al reagente chirale di shift [(+)-(*R*)-*a*-methoxy-*a*-(trifluoromethyl)phenylacetic acid]. I saggi biologici confermano l'importanza della stereochimica nella stimolazione muscarinica. In particolare, poiché nelle due coppie racemiche agiscono da eutomeri le molecole aventi la stessa configurazione *S* nella posizione 6, i risultati ottenuti dimostrano che dei due centri stereogenici questo ultimo svolge un ruolo maggiormente critico. Tra l'altro questa configurazione è la stessa di vari analoghi ciclici pentatomici come muscarina e muscarone per cui si può ipotizzare per tutti

un medesimo meccanismo di interazione [Pubbl. 3]. L'inserimento alternativo o simultaneo di gruppi metilici nelle posizioni 5 e/o 6 del nucleo 1,4-diossanico in tutte le possibili combinazioni stereochimiche ha permesso di modulare la sottotipo-selettività dei prodotti finali. Infatti, la presenza contemporanea in rapporto trans tra loro, di due gruppi metilici nelle posizioni 5 e 6 della struttura base favorisce l'attivazione selettiva del sottotipo M3-muscarinico. Sorprendentemente lo stesso tipo di preferenza è prodotta dalla dimetilazione geminale in posizione 6 [Pubbl. 6]. Più recentemente, in uno studio realizzato per completare le RSA degli agonisti muscarinici a nucleo 1,4-diossanico abbiamo dimostrato che, a differenza di quanto avviene per gli omologhi ciclici inferiori 1,3-diossolanici, la presenza del sostituente metilico non è essenziale per l'attivazione dei sottotipi muscarinici. Infatti, il derivato 1-(1,4-diossan-2-il)-N,N,N-trimetilmetanammonio ioduro si è dimostrato capace di attivare i sottotipi muscarinici con potenza paragonabile al suo analogo 6-metilico. Gli studi di docking condotti utilizzando le recenti strutture cristalline dei recettori M₂ umano e M₃ di ratto mettono in evidenza che i composti a nucleo 1,4-diossanico interagiscono con il sito ortosterico dei recettori muscarinici similmente agli analoghi 1,3-diossolanici; il metilene in posizione 5 dell'1,4 diossano del derivato 1-(1,4-diossan-2-il)-N,N,N-trimetilmetanammonio ioduro occupa la stessa tasca lipofila del gruppo metilico dell'N,N,N-trimetil-1-(2-metil-1,3-diossolan-4-il)metanammonio ioduro. Da un punto di vista sintetico, l'assenza del gruppo metilico riduce il numero dei possibili stereoisomeri, semplificando le difficoltà chimiche ed economiche di ottenere enantiomeri puri. Pertanto, il nucleo 1,4-diossanico si è rivelato un adatto scaffold nella progettazione di analoghi rigidi dell'acetilcolina con ridotte complicità stereochimiche [Pubbl. 20].

La sostituzione dei gruppi metilici con funzioni più ingombranti ha permesso di avviare un'estensione della ricerca verso la preparazione di antagonisti muscarinici. Un interessante risultato è stato ottenuto con la sintesi del 6,6-difenil-1,4-dioxan-2-dimetilaminometil derivato che come ossalato racemico o come (*S*)-(-)-iodometilato manifesta un'elevata potenza M3-antagonista. Nei saggi in vivo sia il racemo che l'enantiomero (*S*)-(-) dimostrano di essere significativamente efficaci nel ridurre le contrazioni volume-indotte della vescica urinaria del ratto senza indurre indesiderati effetti cardiovascolari [Pubbl. 13].

Una strategia promettente nella ricerca di nuove entità farmacologiche mirate ad aumentare affinità e sottotipo-selettività verso tali recettori è rappresentata dallo studio di ligandi bivalenti. Pertanto una nostra recente linea di ricerca è stata diretta all'ottenimento di una nuova serie di ibridi bitopici formati dal potente agonista ortosterico M₁/M₄ Xanomelina e dal putativo agonista allosterico M₁ 77-LH-28-1. Le due porzioni molecolari sono state collegate tramite un linker alifatico di lunghezza variabile. I composti con un linker di 7 o 9 atomi di carbonio sono risultati più affini dei suoi precursori sui 5 sottotipi muscarinici. Questo risultato suggerisce che, oltre alle interazioni con il sito ortosterico, questi composti potrebbero legarsi anche a un sito accessorio identificabile col sito allosterico riconosciuto dal 77-LH-28-1 sullo stesso recettore. Tali speculazioni sono supportate da studi di docking realizzati su un modello di recettore M₁ ottenuto sulla base della struttura recentemente risolta del recettore M₂ in complesso con l'agonista Iperoxo e con il modulatore allosterico LY2119620. Inoltre, i saggi funzionali BRET realizzati sui sottotipi

M₁ e M₄ hanno messo in luce che alcuni ibridi manifestano una selettività funzionale tra attivazione della proteina G e reclutamento della β -arrestina. In particolare, l'ibrido con il linker di 9 atomi di carbonio mostra elevata efficacia nel reclutamento della β -arrestina nel sottotipo M₁ mentre si comporta da debole agonista/antagonista negli altri saggi, manifestando attività funzionale selettiva. Tali proprietà funzionalmente selettive all'interno della farmacologia dei recettori M₁ e M₄ dovrebbero permettere di comprendere quali vie di segnalazione possono essere associate a malattie neuropsichiatriche [Pubbl. 23].

Studio dei sistemi recettoriali α_1 -adrenergico e serotoninergico

Antagonisti dei recettori α_1 -adrenergici e agonisti del recettore 5-HT_{1A}

La versatilità dell'anello 1,4-diossanicico nella veicolazione di molecole biologicamente attive ci ha suggerito di sperimentarne l'efficienza anche in altri settori terapeutici. Pertanto, scelto come modello il noto antagonista α_1 -adrenergico WB 4101, abbiamo progettato la sintesi di nuovi potenziali antagonisti per sostituzione della caratteristica struttura quasi planare 1,4-benzodiossanicica con il nucleo 1,4-diossanicico fenil-sostituito, conformazionalmente assai meno rigido. Il terminale aromatico è stato realizzato per inserimento nelle posizioni 5 o 6 di un sostituito fenilico in rapporto cis o trans rispetto alla catena in 2. E' stato valutato anche l'ampliamento dell'area aromatica tramite la preparazione dei corrispondenti 5- o 6-difenilderivati. Il ruolo svolto dai due sostituenti OCH₃ in posizione orto nel nucleo fenossilico terminale è stato esaminato per rimozione totale o parziale di tali gruppi. I saggi farmacologici, oltre che su preparati α_1 -adrenergici, sono stati estesi anche al sottotipo serotoninergico 5-HT_{1A} a seguito della elevata omologia di questa specie recettoriale rispetto a quella α_1 -adrenergica. I risultati dei saggi biologici dimostrano, anche in questo caso, che l'anello 1,4-diossanicico può funzionare da idoneo supporto con l'ottenimento di selettivi antagonisti α_{1D} -adrenergici oltre che di potenti agonisti 5-HT_{1A} serotoninergici [Pubbl. 4]. In questo lavoro, inoltre, è stata trovata conferma di una recente osservazione compiuta all'interno dei nostri laboratori secondo cui i recettori α_{1B} - e α_{1D} -adrenergici sono coinvolti nella modulazione dell'apoptosi e nella proliferazione cellulare. Analisi quantitative 2D e 3D insieme a studi di docking sono stati utilizzati per valutare le determinanti molecolari che esaltano l'affinità di derivati strutturalmente correlati all'openfendioxan verso i recettori α_{1D} -adrenergici. L'analisi della regressione multipla ha messo in evidenza l'importanza nella definizione di un tale profilo farmacologico e nella diffusione passiva della molecola attraverso la membrana cellulare di un adeguato numero di eteroatomi. Le indagini di chemiometria in cui gli effetti polari, elettrostatici, idrofobici e sterici dei sostituenti in orto nel terminale fenossilico governano l'interazione del ligando, hanno permesso di descrivere il possibile farmacoforo che emerge dalla serie di composti esaminati [Pubbl. 8].

Considerando che le interazioni con il recettore α_1 - adrenergico e 5-HT_{1A} sono ben note per essere altamente stereospecifiche e la stereochimica può influenzare quantitativamente e qualitativamente il profilo biologico dei ligandi, sono stati preparati i corrispondenti enantiomeri ed è stato indagato se una definita configurazione potesse migliorare la discriminazione tra i due sistemi recettoriali. I risultati dei saggi biologici dimostrano,

anche in questo caso, che l'anello 1,4-diossanicò può funzionare da idoneo supporto con l'ottenimento di antagonisti α_{1D} -adrenergici oltre che di potenti agonisti selettivi 5-HT_{1A} serotoninergici; inoltre i siti di legame di tali recettori riconosciuti dai composti 1,4-diossanicò manifestano requisiti stereochimici invertiti. Lo studio ha anche confermato una recente osservazione compiuta all'interno dei nostri laboratori secondo cui i recettori α_{1D} -adrenergici sono coinvolti nella modulazione dell'apoptosi e nella proliferazione di cellule tumorali prostatiche umane (PC3) e che la chiralità influenza l'attività anticancro [Pubbl. 17]. Abbiamo inoltre valutato la possibile correlazione tra i livelli di espressione dei recettori α_{1D} -adrenergici e recettori vanilloidi TRPV1 nei tessuti di cancro prostatico avanzato e dimostrato l'esistenza di una forte interconnessione tra questi sistemi nel controllo della proliferazione delle cellule PC3. Questi studi, condotti utilizzando l'antagonista TRPV1 capsazepina e l'antagonista α_{1D} -adrenergico clopenfendiossano, suggeriscono che un approccio farmacologico che mira a colpire entrambi i sistemi potrebbe essere di beneficio nel trattamento del tumore prostatico avanzato umano [Pubbl. 24].

Studio dei sistemi recettoriali NMDA e σ

Antagonisti del recettore NMDA e dei recettori σ_1

Il nucleo 1,4-diossanicò si è dimostrato un versatile supporto anche di molecole interagenti selettivamente con i recettori NMDA e σ . In particolare, l'interazione selettiva con il sito di legame PCP del recettore NMDA o con i recettori σ_1 dipende dai sostituenti nelle posizioni 5 e 6 e dalla funzione metilamminica in posizione 2 dell'1,4-diossano. Infatti, la presenza di un cicloesile e un fenile o di due anelli fenilici in posizione 6 e un residuo amminometilico primario nella posizione 2 hanno condotto a potenti antagonisti del recettore NMDA, con valori di affinità e potenza antagonista simili a quelli dell'anestetico dissociativo (S)-(+)-ketamina; al contrario, la presenza di due anelli fenilici in posizione 5 e di un residuo benzilaminometilico in posizione 2 ha favorito l'interazione con il sottotipo recettoriale σ_1 . Studi computazionali hanno dimostrato che il ruolo di queste funzioni chiave e delle loro distanze reciproche può essere razionalizzato sfruttando i modelli farmacoforici noti in letteratura. Data la complessa relazione tra le funzioni dei recettori NMDA e σ_1 , tali composti possono essere considerati utili strumenti per caratterizzare questi sistemi recettoriali e per comprendere meglio il ruolo fisiologico in cui sono coinvolti [Pubbl. 29].

Antagonisti dei recettori σ_1

Ispirati dalla molecola dello spipetiano sono stati preparati nuovi derivati con lo scopo di migliorare la potenza nei confronti del recettore σ_1 e la selettività s_1/s_2 . I risultati ottenuti dimostrano che questo obiettivo può essere perseguito con l'introduzione di funzioni polari nelle posizioni 3 e 4 del nucleo benzotiopiranico o con l'incremento della distanza dei due terminali idrofobici della molecola con simultanea presenza di una funzione carbonilica in posizione 4. In particolare questo ultimo composto, dotato di eccezionale selettività s_1 (rapporto di affinità $\sigma_1/\sigma_2 = 29.510$) rappresenta un idoneo modello per la progettazione razionale di nuovi antagonisti σ_1 . In accordo con quanto noto in letteratura i

saggi in vitro su linee cellulari tumorali umane evidenziano un significativo effetto citostatico; al tempo stesso tali derivati, pur non possedendo proprietà analgesiche proprie, dimostrano di essere in grado di potenziare gli effetti antinocicettivi prodotti dalla morfina [Pubbl. 7].

Studio dei sistemi recettoriali α_2 -adrenergico ed imidazolinico

Anche l'anello imidazolinico ha rappresentato un efficace supporto nella preparazione di nuove molecole utilizzabili come adiuvanti nel trattamento del dolore con oppioidi (agonisti α_2 -adrenergici e ligandi I₂-imidazolinici) o come antiipertensivi (ligandi I₁-imidazolinici). Le osservazioni che emergono dai nostri studi ci permettono di evidenziare alcune caratteristiche strutturali capaci di esercitare un ruolo chiave nella specificità dell'interazione. Particolarmente critica nel determinare il profilo biologico della molecola finale è apparsa la natura del sostituente in posizione 2 dell'anello imidazolinico, con le due parti componenti (il ponte centrale e il terminale aromatico) responsabili di funzioni differenti. Infatti, mentre la natura del ponte conferisce al ligando un potere discriminante nel riconoscimento di specifici sistemi biologici, la funzione aromatica opportunamente sostituita, responsabile a volte dell'interazione sottotipo-selettiva, risulta decisiva ai fini del comportamento funzionale dei ligandi.

Ligandi interagenti con i recettori α_2 -adrenergici e con i siti di legame I₂-imidazolinici

La natura interamente carboniosa del ponte tende a favorire la selettività per i recettori imidazolinici rispetto a quelli α_2 -adrenergici. Un ponte di tipo -OCH₂- appare favorevole tanto per il sistema α_2 -adrenergico quanto per quello I₂-imidazolinico. L'inserimento in quest'ultima catena di un metile [-OCH(CH₃)-] riduce drasticamente l'affinità I₂-imidazolinica mentre migliora quella α_2 -adrenergica. L'introduzione nella frazione aromatica di un gruppo orto-allilico ci ha permesso di ottenere un composto (da noi chiamato allifenilina) caratterizzato da un interessante profilo agonista α_{2C} -adrenergico/antagonista α_{2A} -adrenergico e agonista 5-HT_{1A}.

L'allifenilina, alla bassa dose di 0,05 mg/kg manifesta un significativo potenziamento dell'effetto analgesico prodotto dalla morfina, attribuibile all' α_{2C} -stimolazione, senza però provocare sedazione in virtù dell' α_{2A} -antagonismo [Pubbl. 5]. Tale comportamento potrebbe rendere la molecola molto utile nel trattamento terapeutico del dolore con morfina o farmaci oppioidi. Una tale potenzialità ha suggerito al comitato editoriale di Science-Business Exchange (SciBX) di segnalare questo lavoro all'attenzione della comunità scientifica [SCIBX 2(44), nov. 12, 2009]. L'allifenilina è anche caratterizzata da una elevata solubilità in acqua a pH fisiologico, alta stabilità metabolica su preparazioni microsomiali umane ed elevata permeabilità passiva attraverso membrane fosfolipidiche artificiali (PAMPA). Ulteriori studi in vivo hanno inoltre dimostrato come questa molecola e il suo eutomero S-(+) siano capaci di ridurre sia l'acquisizione che l'espressione di tolleranza e dipendenza da morfina alle stesse basse dosi di 0.05 mg/Kg, mettendo perciò in evidenza quanto sia vantaggiosa la combinazione agonismo α_{2C} -adrenergico ed antagonismo α_{2A} -adrenergico nel prevenire e contrastare la tolleranza e la dipendenza da morfina [Pubbl. 10].

Recentemente abbiamo ampliato la nostra analisi delle proprietà farmacologiche dell'allifenilina valutando la sua capacità di prevenire ansia e iperlocomozione associate a intossicazione da etanolo. I risultati hanno rivelato che questa molecola, alle basse dosi di 0,05 e 0,275 mg/kg, riduce significativamente nel ratto il comportamento iperansioso osservato 6 giorni dopo intossicazione da alcol. L'allifenilina alla dose di 0,275 mg/kg si è anche dimostrata capace di ridurre l'attività iperlocomotoria associata a dipendenza da alcol. Pertanto, considerata l'elevata comorbidità tra abuso di farmaci, depressione ed ansia, l'interessante profilo farmacologico di questo composto multifunzionale potrebbe aprire la possibilità allo sviluppo di rimedi più efficaci e sicuri nel trattamento delle dipendenze da oppioidi e da alcol [Pubbl. 26].

L'originale profilo farmacologico dell'allifenilina è stato anche sfruttato per analizzare il ruolo dei recettori α_{2C} -adrenergici e 5HT_{1A} serotoninergici nella protezione della mucosa gastrica e nella motilità gastrointestinale. I risultati hanno dimostrato che l'allifenilina è in grado di inibire in maniera dose dipendente lo sviluppo di danno della mucosa attraverso un'azione mediata dai recettori α_{2C} -adrenergici e 5HT_{1A}. Questa protezione è accompagnata da un significativo aumento dei livelli di mucosa catalasi e superossido dismutasi. L'allifenilina inoltre inibisce le contrazioni del fondo dello stomaco e del colon. Il primo effetto sembra essere mediato solo dal recettore 5-HT_{1A}, mentre né il recettore α_{2C} -adrenergico, né il recettore 5HT_{1A} serotoninergico sembrano essere coinvolti nella contrattilità del colon [Pubbl. 33].

Questi interessanti risultati hanno suggerito la preparazione e lo studio del profilo biologico di una serie di derivati dell'allifenilina in cui il sostituito in orto esercita differenti contributi lipofili, elettronici e di ingombro sterico. In questo studio è stata valutata inoltre l'ipotesi di una possibile correlazione tra il profilo biologico del ligando finale e la conformazione adottata. Indagini di sovrapposizione molecolare evidenziano che un profilo di agonista α_{2C} -adrenergico ed antagonista α_{2A} -adrenergico è associato con una conformazione "estended" preferita dal ligando mentre un simultaneo agonismo α_{2C} -adrenergico e α_{2A} -adrenergico è associato con una preferita conformazione "folded" [Pubbl. 14]. Tra gli ultimi composti sintetizzati, il più interessante è risultato l'orto-metilenciclopropil derivato (da noi chiamato ciclometilina), caratterizzato da un potente agonismo α_{2C} -adrenergico ed antagonismo α_{2A} -adrenergico, abile come l'allifenilina a contrastare e prevenire la dipendenza da morfina alla dose di 0.05 mg/kg. Il potenziale terapeutico di queste molecole è ulteriormente migliorato da una addizionale attivazione del recettore 5-HT_{1A} serotoninergico. Infatti, l'allifenilina e il suo eutomero S-(+), la ciclometilina ed entrambi i suoi enantiomeri, tutti dotati dello stesso profilo agonista α_{2C} -adrenergico/antagonista α_{2A} -adrenergico e agonista 5-HT_{1A} serotoninergico, da soli e alla stessa bassa dose contrastano la sindrome di astinenza da morfina ed esercitano un potente effetto antidepressivo. Pertanto, considerata l'elevata comorbidità tra abuso da oppiacei ed umore depresso, questi composti multifunzionali potrebbero risultare più efficaci e meno tossici di un cocktail di farmaci nel trattamento della dipendenza da oppioidi [Pubbl. 16].

Esplorando altre combinazioni multitarget abbiamo osservato che, in composti imidazolinici caratterizzati da un ponte -OCH₂-, l'inserimento di un adatto sostituito in posizione orto dell'anello aromatico conduce a composti dotati di un profilo agonista α_{2C} -adrenergico/antagonista α_{2A} -adrenergico e di elevata affinità per i siti di legame I₂-

imidazolinici. Tali composti si sono dimostrati agenti multitarget innovativi potenzialmente utili nel ridurre la sindrome da astinenza e la depressione associata. Inoltre, essendo privi di effetti collaterali sedativi grazie al loro antagonismo α_{2A} -adrenergico, potrebbero rappresentare un miglioramento rispetto alle attuali terapie con farmaci clonidino-simili [Pubbl. 19].

Il composto più interessante di questo studio è stato confrontato con l'allifenilina e con un ligando selettivo per i siti di legame I_2 -imidazolinici per quanto riguarda gli effetti sulla tolleranza indotta da morfina in un modello di dolore infiammatorio nel ratto. Tutti e tre i composti hanno significativamente ridotto l'induzione di tolleranza alla morfina, mostrando però potenza e durata d'azione differente. Infatti, il ligando selettivo per i siti di legame I_2 -imidazolinici ripristina la risposta analgesica mantenendo lo stesso profilo tempo-dipendente osservato dopo una singola somministrazione di morfina. Al contrario, l'attivazione dei recettori α_{2C} -adrenergici prodotta dagli altri due ligandi promuove un cambiamento nel profilo temporale dell'analgesia da morfina, mantenendo un effetto analgesico lieve, ma prolungato. Gli studi di cinetica dei composti nel plasma di ratto supportano i dati farmacodinamici. Pertanto, il peculiare profilo biologico e la biodisponibilità di tali ligandi si complementano tra loro per modulare la riduzione della tolleranza alla morfina [Pubbl. 31].

Antagonisti α_2 -adrenergici sono stati preparati utilizzando l'anello 1,4-diossanic come struttura ponte tra il nucleo imidazolinico e la funzione aromatica. In particolare, la trans-5-fenil-1,4-diossan-2-imidazolina si comporta come antagonista adrenergico α_{2A} -selettivo essendo privo di attività nei confronti degli altri sottotipi adrenergici. Inoltre, tale ligando manifesta nei confronti dei siti di legame I_2 imidazolinici un'affinità comparabile a quella osservata per il sottotipo α_{2A} adrenergico. Studi in vivo dimostrano che tale molecola è capace di esaltare l'analgesia da morfina alla dose di 1 mg/kg. Questo interessante comportamento appare indotto dal favorevole coinvolgimento nell'esaltazione dell'analgesia da morfina dell'antagonismo α_{2A} adrenergico e dalla modulazione positiva del sistema I_2 imidazolinico [Pubbl. 15].

L'interesse in questo settore della Chimica Farmaceutica ha stimolato anche la redazione di un'ampia rassegna critica dei brevetti degli ultimi dieci anni riguardanti la preparazione di nuovi modulatori α_{2C} -adrenergici e lo studio delle funzioni svolte da questo sottotipo recettoriale [Pubbl. 11].

Infine, in un lavoro in collaborazione con ricercatori statunitensi abbiamo dimostrato che alcuni derivati imidazolinici interagenti con i siti di legame I_2 -IBS manifestano nei ratti attività antinocicettiva nei confronti del dolore in fase acuta provocato da deboli stimoli algogeni. Il risultato, in aggiunta al già verificato effetto di esaltazione della risposta antinocicettiva degli oppioidi da parte di tali ligandi, apre una interessante prospettiva nella ricerca di nuovi mezzi, efficaci e di ridotta tossicità, nel trattamento del dolore [Pubbl. 12].

Agonisti del recettore I_1 -imidazolinico

A differenza di quanto osservato in precedenza per il ponte di tipo -OCH(CH₃)- che è risultato compatibile con una elevata affinità α_2 -adrenergica, un ponte di natura completamente carboniosa del tipo -CH₂CH(CH₃)- è presente in ligandi con alta affinità per il recettore I_1 -imidazolinico e significativa selettività rispetto ai recettori α_2 -adrenergici

e ai siti di legame I₂-imidazolinici. I recettori I₁-imidazolinici sono coinvolti nella regolazione delle funzioni cardiovascolari e agonisti I₁-selettivi, privi degli effetti collaterali associati ai comuni farmaci ipotensivi α_2 -adrenergici, vengono considerati come una seconda generazione di agenti antipertensivi attivi centralmente. Sulla base di queste osservazioni abbiamo progettato razionalmente, preparato e studiato una serie di agonisti I₁-imidazolinici contenenti il ponte -CH₂CH(CH₃)- dotati di significativo effetto ipotensivo. In particolare, il composto caratterizzato dalla presenza di un sostituente metilico in posizione orto dell'anello aromatico (da noi chiamato carbometilina) ha manifestato l'effetto antipertensivo più potente e duraturo dell'intera serie di derivati. Inoltre, l'osservazione che solo l'enantiomero (S)-(+)-carbometilina mostra effetti emodinamici significativi conferma la natura stereospecifica del recettore I₁-imidazolinico [Pubbl. 25].

Studio del sistema recettoriale D₂-Like dopaminergico

Antagonisti del recettore D₄ dopaminergico

Recentemente abbiamo evidenziato che il nucleo imidazolinico sostituito nella posizione 2 è risultato un motivo strutturale idoneo anche per ligandi diretti ai recettori D₂-like dopaminergici. In questo studio, infatti, nuovi derivati imidazolinici, caratterizzati da un fenile sostituito nella posizione 3 e/o 4 con un gruppo idrossilico o metossilico, legato tramite un ponte etilenico alla posizione 2 del nucleo imidazolinico sostituito con un N-benzile o N-feniletile sono stati preparati e valutati nei confronti dei sottotipi recettoriali D₂-like. Studi di binding hanno evidenziato che alcune N-fenetilimidazoline manifestano una significativa selettività per i recettori D₄ rispetto ai D₃ e D₂. Nei saggi funzionali il derivato caratterizzato da un gruppo 3-metossifenilico, che manifesta la più alta affinità per il recettore D₄, e il suo analogo idrossilico si comportano da agonisti parziali con bassa efficacia intrinseca e da antagonisti competitivi per il recettore D₄ quando vengono testati in presenza dell'agonista D₂-like quinpirolo. Lo studio di docking molecolare, eseguito su un modello del recettore D₄ umano, sviluppato sulla base della struttura cristallina ai raggi X del recettore D₃ umano legato all'antagonista eticlopride, giustifica i risultati degli studi di docking e fornisce informazioni utili per la progettazione di nuovi ligandi imidazolinici diretti al recettore D₄ [Pubbl. 34].

Modulatori del sistema Wnt

Il pathway del Wnt costituisce uno dei principali sistemi tramite il quale la cellula trasmette le informazioni dall'esterno all'interno del nucleo. Per questa ragione tale meccanismo, particolarmente complesso e coinvolgente numerose proteine, gioca un ruolo importante nella regolazione di molti eventi dello sviluppo cellulare intervenendo nella regolazione sia della proliferazione e della motilità delle cellule che della loro differenziazione. L'attivazione è prodotta dalla liberazione di proteine Wnt le quali, mediante l'interazione con i recettori della famiglia Frizzled, attivano almeno tre vie di segnalazione separate, tra cui la via "canonica", che regola la capacità della proteina β -

catenina di guidare l'attivazione di specifici geni bersaglio. La ricerca di molecole capaci di inibire il pathway del Wnt, la cui aberrante attivazione rappresenta la principale causa di una vasta gamma di condizioni patologiche ed è comune in diverse tipologie di tumori umani, ha condotto all'identificazione di una serie di aminopirimidine capaci di bloccare specificamente tale meccanismo senza dare tossicità cellulare. Tuttavia, le molecole hit che abbiamo individuato hanno mostrato bassa solubilità e stabilità metabolica. Quindi, durante una prima fase dell'esplorazione della serie hit, il nucleo pirimidinico è stato variamente decorato allo scopo di ottenere composti attivi dotati di migliore profilo chimico-fisico. In particolare, uno dei composti preparati ha mostrato un'inibizione del pathway del Wnt paragonabile alle molecole hit, con migliori proprietà farmacocinetiche. Pertanto, questa serie di composti può essere considerata un punto di partenza molto promettente nella progettazione di nuove molecole inibitrici della via canonica di Wnt. [Pubbl. 27].

La cascata di segnalazione del Wnt svolge anche importanti funzioni nello sviluppo, omeostasi e rigenerazione dei tessuti. La preparazione su larga scala dell'ICG-001, un potente inibitore della trascrizione mediata da β -catenina/fattore di crescita cellulare T, che abbiamo realizzato grazie alla messa a punto una procedura sintetica in soluzione che, rispetto a quella in fase solida descritta in letteratura, conduce al prodotto finale in alte rese [Pubbl. 2], ha permesso di utilizzare tale composto in studi in vivo su ratti e in saggi di differenziazione osteogenica e condrogenica con cellule stromali del midollo osseo e di dimostrare, quindi, che la via di segnalazione Wnt/ β -catenina è coinvolta nella regolazione della riparazione della cartilagine di accrescimento promuovendo osteoblastogenesi. La mediazione di questa via di segnalazione potrebbe rappresentare un potenziale approccio nell'accrescere la riparazione della cartilagine dopo lesione della piastra di crescita epifisaria [Pubbl. 18].

Ligandi dei trasportatori di serotonina, dopamina e noradrenalina

La fenilalchilamina MDMA, meglio conosciuta come "Ecstasy" o "Molly", è una popolare "droga ricreativa", considerata sostanza "empatogena" per distinguere i suoi effetti soggettivi nell'uomo da quelli delle classiche fenilalchilamine allucinogene e stimolanti centrali. Le azioni dell'MDMA sono associate ai suoi effetti di rilascio non selettivo dei neurotrasmettitori ad opera dei trasportatori di membrana di serotonina, dopamina e noradrenalina (rispettivamente SERT, DAT e NET). Il metilendiossi sostituito dell'MDMA è presente anche in altre sostanze d'abuso, inclusi i catinoni, tra cui l'analogo β -chetonico di MDMA metilone (noto come MDMC). Visto il crescente interesse per analoghi fenilalchilaminici come potenziali farmaci di abuso, la Drug Enforcement Administration ha sollecitato l'acquisizione di informazioni su fenilalchilamine non ancora controllate. Pertanto abbiamo preparato l'etilendiossi omologo di MDMA (chiamato EDMA), i suoi enantiomeri e l'etilendiossi omologo di MDMC (chiamato EDMC) per esaminare i loro effetti sui SERT, DAT e NET. In generale, per i composti esaminati, l'espansione dell'anello per sostituzione di un gruppo metilendiossi con un gruppo etilendiossi determina una modesta diminuzione della potenza nel rilascio dei neurotrasmettitori mediato dai tre trasportatori. Inoltre, per quanto riguarda EDMA, l'espansione dell'anello sembra essere meglio tollerata a livello di SERT rispetto a DAT e

NET e, analogamente a quanto noto per MDMA, l'isomero (*S*)-(+) è più potente dell' (*R*)-(-) in tutti e tre i trasportatori [Pubbl. 28].

Inibitori degli enzimi istone deacetilasi e ribonucleotide reduttasi

Uno sviluppo recente nella terapia oncologica prevede la combinazione di terapie convenzionali con agenti selettivamente mirati. Tale approccio dovrebbe migliorare significativamente i risultati clinici in termini di ridotta resistenza ai farmaci, ridotto dosaggio di ciascun farmaco, migliorata efficacia e ridotti effetti collaterali. Mentre gli inibitori dell'enzima istone deacetilasi sono usati clinicamente per il trattamento di tumori ematologici, gli inibitori della ribonucleotide reduttasi sono correntemente studiati nella terapia anticancro, anche se non in fase clinica. Sulla base di queste osservazioni abbiamo combinato in differenti varianti l'inibitore della ribonucleotide reduttasi 3'-C-metiladenosina con l'acido valproico, che recentemente si è dimostrato capace di inibire l'istone deacetilasi, con l'obiettivo di ottenere un profarmaco in grado di rilasciare i due principi attivi nel sito d'azione per ottenere un'attività antitumorale sinergica. Sebbene i derivati sintetizzati abbiano perso la capacità di inibire l'enzima istone deacetilasi, due degli analoghi preparati, 2',5'-bis-O-valproil-3'-C-metiladenosina e 5'-O-valproil-3'-C-metiladenosina, hanno mostrato una promettente attività citotossica nei confronti di linee cellulari di tumori ematologici e solidi umani. In particolare, 5'-O-valproil-3'-C-metiladenosina inibisce l'enzima ribonucleotide reduttasi competendo con l'ATP come effettore allosterico e in concomitanza riduce i depositi cellulari di deossiribonucleoside trifosfato. Questa molecola rappresenta pertanto un nuovo lead che, a differenza di analoghi nucleosidici utilizzati in precedenza, non richiede chinasi intracellulari per la sua attività e può quindi risultare promettente contro tumori resistenti a farmaci caratterizzati da una sottoregolazione di nucleoside chinasi [Pubbl. 22].

Inibitori della diguanilato ciclasi

Il di-GMP ciclico è un secondo messaggero che svolge un ruolo chiave nella formazione di biofilm batterico. La capacità del composto di assumere molteplici conformazioni gli permette di interagire con un insieme diversificato di macromolecole biologiche. Recentemente, abbiamo progettato e preparato una serie di nuove molecole, semplificando la struttura del di-GMP ciclico e sostituendo la catena carica fosfodiesterica con la frazione isosterica non idrolizzabile 1,2,3-triazolica. Tra i composti sintetizzati abbiamo individuato la prima piccola molecola neutra in grado di interagire selettivamente con l'enzima diguanilato ciclasi, discriminando tra il sito inibitorio allosterico di questo enzima e il sito attivo delle fosfodiesterasi. Questa molecola può quindi rappresentare un nuovo strumento per la caratterizzazione meccanicistica di entrambi gli enzimi, e per gli studi di ottimizzazione futura allo scopo di colpire selettivamente la diguanilato ciclasi in vivo [Pubbl. 30].

Complessi metallici ad attività antitumorale

Recentemente abbiamo preparato una serie di nuovi complessi metallici di Au(I), Ag(I) and Cu(I) legati a strutture 1,2,4-triazoliche. Le nuove molecole sono state caratterizzate attraverso differenti tecniche spettroscopiche, tra cui NMR e spettroscopia di massa. Di questi composti è stata valutata l'attività citotossica nei confronti di varie linee cellulari tumorali umane, comprese cellule sensibili e resistenti al cisplatino. Il composto più efficace è risultato un complesso di Cu(I), che ha mostrato un'attività antiproliferativa fino a dieci volte superiore rispetto a quella prodotta dal cisplatino. Un'analisi dettagliata di farmacologia molecolare e cellulare ci ha permesso di chiarire il ruolo del metallo nel determinare le proprietà biologiche di questi complessi. In particolare, i complessi di Au(I) e Ag(I) sono risultati in grado di ostacolare l'attività della tioredossina riduttasi nelle cellule di cancro cervicale A431 umane, portando ad una drammatica alterazione dello stato redox cellulare e all'induzione di morte cellulare tramite meccanismo apoptotico. Al contrario, il complesso di Cu(I) è capace di inibire la funzionalità del proteasoma, determinando così l'induzione di un percorso di morte cellulare non apoptotica [**Pubbl. 32**].

Antagonisti MDM2-p53

Gli antagonisti MDM2-p53 sono una nuova classe di agenti antitumorali attualmente in fase preclinica o in fase clinica precoce per il trattamento di tumori solidi o ematologici. Un frequente meccanismo di resistenza acquisita ai farmaci nei tumori umani è la sovraespressione di trasportatori quali ad esempio MDR-1. Poiché l'antagonista MDM2-p53 Nutlin-3 è noto essere un inibitore competitivo di MDR-1, abbiamo preparato e studiato altri noti antagonisti MDM2-p53 strutturalmente diversi quali MI-63, NDD0005 e RG7388 per valutare il loro comportamento nei confronti di MDR-1. I risultati ottenuti hanno mostrato che, oltre a Nutlin-3, altri antagonisti MDM2-p53 strutturalmente diversi possono fungere da inibitori MDR-1 e contrastare la resistenza ai farmaci mediata da MDR-1 in linee cellulari di neuroblastoma in maniera p53-indipendente. Questi risultati possono essere importanti per la progettazione di futuri trial clinici con antagonisti MDM2-p53, soprattutto se sono usati in combinazione con antitumorali agenti da substrati di MDR-1 [**Pubbl. 21**]. MI-63 e Nutlin-3 sono stati inoltre utilizzati per approfondire i meccanismi alla base dello sviluppo di resistenza da parte delle cellule tumorali nei confronti degli antagonisti MDM2-p53. Tali molecole sono state somministrate a concentrazioni crescenti su cellule di SJSA-1 di osteosarcoma e NGP di neuroblastoma. I risultati hanno evidenziato che la resistenza agli antagonisti MDM2-p53 può essere associata a mutazioni a carico del gene TP53 che codifica per la proteina p53. Tuttavia, tali tumori possono comunque rimanere sensibili a terapie alternative, tra cui le radiazioni ionizzanti [**Pubbl. 35**].

La ricerca descritta, condotta in collaborazione con gruppi scientifici nazionali e internazionali, ha prodotto 35 pubblicazioni su riviste internazionali qualificate (I.F. medio = 3.87) e 45 comunicazioni a congresso, tra cui 10 comunicazioni orali.

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE SU RIVISTE INTERNAZIONALI

1. Piergentili, A.; Quaglia, W.; Giannella, M.; Del Bello, F.; Bruni, B.; Buccioni, M.; Carrieri, A.; Ciattini, S. Dioxane and oxathiane nuclei: suitable substructures for muscarinic agonists. *Bioorg. Med.Chem.* **2007**, *15*, 886-96 (I.F. 2015 = 2.923).
2. Piergentili, A.; Del Bello, F.; Gentili, F.; Giannella, M.; Quaglia, W.; Vesprini, C.; Thomas, R. J.; Robertson, G. M. Solution-phase synthesis of ICG-001, a β -turn peptidomimetic molecule inhibitor of β -catenin-Tcf-mediated transcription. *Tetrahedron* **2007**, *52*, 12912-16 (I.F. 2015 = 2.645).
3. Piergentili, A.; Quaglia, W.; Giannella, M.; Del Bello, F.; Buccioni, M.; Nesi, M.; Matucci, R. Rapid novel divergent synthesis and muscarinic agonist profile of all four optical isomers of N,N,N-trimethyl(6-methyl-1,4-dioxan-2-yl)methanaminium iodide. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 614-18 (I.F. 2015 = 2.486).
4. Quaglia, W.; Piergentili, A.; Del Bello, F.; Farande, Y.; Giannella, M.; Pignini, M.; Rafaiiani, G.; Carrieri, A.; Amantini, C.; Lucciarini, R.; Santoni, G.; Poggesi, E.; Leonardi, A. Structure-Activity Relationships in 1,4-benzodioxan-related compounds. 9. From 1,4-benzodioxane to 1,4-dioxane ring as a promising template of novel α_{1D} -adrenoreceptor antagonists, 5-HT_{1A} full agonists, and cytotoxic agents. *J. Med. Chem.* **2008**, *20*, 6359-70 (I.F. 2015 = 5.589).
5. Cardinaletti, C.; Mattioli, L.; Ghelfi, F.; Del Bello, F.; Giannella, M.; Bruzzone, A.; Paris, H.; Perfumi, M.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Pignini M. Might adrenergic α_{2C} -agonists/ α_{2A} -antagonists become novel therapeutic tools for pain treatment with morphine? *J. Med. Chem.* **2009**, *22*, 7319-22 (I.F. 2015 = 5.589).
6. Piergentili, A.; Quaglia, W.; Del Bello, F.; Giannella, M.; Pignini, M.; Barocelli, E.; Bertoni, S.; Matucci, R.; Nesi, M.; Bruni, B.; Di Vaira, M. properly substituted 1,4-dioxane nucleus favours the selective M₃ muscarinic receptor activation. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *24*, 8174-85 (I.F. 2015 = 2.923).
7. Piergentili, A.; Amantini, C.; Del Bello, F.; Giannella, M.; Mattioli, L.; Perfumi, M.; Pignini, M.; Santoni, G.; Tucci, P.; Quaglia, W. Novel highly potent and selective σ_1 receptor antagonists related to spipethiane. *J. Med. Chem.* **2010**, *3*, 1261-69 (I.F. 2015 = 5.589).
8. Carrieri, A.; Piergentili, A.; Del Bello, F.; Giannella, M.; Pignini, M.; Leonardi, A.; Fanelli, F.; Quaglia, W. Structure-activity relationships in 1,4-benzodioxan-related compounds. Novel α_1 -adrenoreceptor antagonists related to openphendioxan: Synthesis, biological evaluation, and α_{1d} computational study. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *19*, 7065-77 (I.F. 2015 = 2.923).
9. Angeli, P.; Del Bello, F.; Ambrosini, D. Conference Report: Trekking through receptor chemistry. *Future Medicinal Chemistry* **2010**, *2*, 1247-52 (I.F. 2015 = 3.345).

10. Del Bello, F.; Mattioli, L.; Ghelfi, F.; Giannella, M.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Cardinaletti, C.; Perfumi, M.; Thomas, R. J.; Zanelli, U.; Marchioro, C.; Dal Cin, M.; Pignini, M. Fruitful adrenergic α_{2C} -agonism/ α_{2A} -antagonism combination to prevent and contrast morphine tolerance and dependence. *J. Med. Chem.* **2010**, *21*, 7825-35 (I.F. 2015 = 5.589).
11. Quaglia, W.; Del Bello, F.; Giannella, M.; Piergentili, A.; Pignini, M. Alpha2C-adrenoceptor modulators: a patent review. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2011**, *21*, 455-81 (I.F. 2015 = 4.626).
12. Sampson, C.; Zhang, Y.; Del Bello, F.; Li, X. Effects of imidazoline I2 receptor ligands on acute nociception in rats. *Neuroreport* **2012**, *23*, 73-77 (I.F. 2015 = 1.520).
13. Del Bello, F.; Barocelli, E.; Bertoni, S.; Bonifazi, A.; Camalli, M.; Campi, G.; Giannella, M.; Matucci, R.; Nesi, M.; Pignini, M.; Quaglia, W.; Piergentili, A. 1,4-Dioxane, a suitable scaffold for the development of novel M₃ muscarinic receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1783-87 (I.F. 2015 = 5.589).
14. Diamanti, E.; Del Bello, F.; Carbonara, G.; Carrieri, A.; Fracchiolla, G.; Giannella, M.; Mammoli, V.; Piergentili, A.; Pohjanoksa, K.; Quaglia, W.; Scheinin, M.; Pignini, M. Insight on the molecular and conformational characteristics compatible with simultaneous α_{2C} -adrenoreceptor agonism and α_{2A} -adrenoreceptor antagonism. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2082-90 (I.F. 2015 = 2.923).
15. Mammoli, V.; Bonifazi, A.; Del Bello, F.; Diamanti, E.; Giannella, M.; Hudson, A. L.; Mattioli, L.; Perfumi, M.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Titomanlio, F.; Pignini, M. Favourable involvement of both alpha2A-adrenoreceptors and I2-imidazoline binding sites in morphine analgesia enhancement. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2259-65 (I.F. 2015 = 2.923).
16. Del Bello, F.; Diamanti, E.; Giannella, M.; Mammoli, V.; Marchioro, C.; Mattioli, L.; Titomanlio, F.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Varrone, M.; Pignini, M. Low doses of allylphenylamine and cyclomethyline, effective against morphine dependence, elicit an antidepressant-like effect. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 535-39 (I.F. 2015 = 3.355).
17. Bonifazi, A.; Piergentili, A.; Del Bello, F.; Farande, Y.; Giannella, M.; Pignini, M.; Amantini, C.; Nabissi, M.; Farfariello, V.; Santoni, G.; Poggesi, E.; Leonardi, A.; Menegon, S.; Quaglia, W. Structure-activity relationships in 1,4-benzodioxan-related compounds. 11. Reversed enantioselectivity of 1,4-dioxane derivatives in α_1 -adrenergic and 5-HT_{1A} receptor binding sites recognition. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 584-88 (I.F. = 5.589).
18. Chung, R.; Wong, D.; Macsai, C.; Piergentili, A.; Del Bello, F.; Quaglia, W.; Xian, C. J. Roles of Wnt/ β -catenin signalling pathway in the bony repair of injured growth plate cartilage in young rats. *Bone* **2013**, *52*, 651-58 (I.F. = 3.736).
19. Del Bello, F.; Diamanti, E.; Giannella, M.; Mammoli, V.; Mattioli, L.; Titomanlio, F.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Lanza, M.; Sabatini, C.; Caselli, G.; Poggesi, E.; Pignini, M. Exploring multitarget interactions to reduce opiate withdrawal syndrome and psychiatric comorbidity. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 875-79 (I.F. 2015 = 3.355).

20. Del Bello, F.; Bonifazi, A.; Quaglia, W.; Mazzolari, A.; Barocelli, E.; Bertoni, S.; Matucci, R.; Nesi, M.; Piergentili, A.; Vistoli, G. Mode of interaction of 1,4-dioxane agonists at the M₂ and M₃ muscarinic receptor orthosteric sites. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3255-3259 (I.F. 2015 = 2.486).
21. Chen, L.; Zhao, Y.; Halliday, G. C.; Berry, P.; Rousseau, R. F.; Middleton, S. A.; Nichols, G. L.; Del Bello, F.; Piergentili, A.; Newell, D. R.; Lunec, J.; Tweddle, D. A. Structurally diverse MDM2-p53 antagonists act as modulators of MDR-1 function in neuroblastoma. *Br. J. Cancer* **2014**, *111*, 716-25 (I.F. 2015 = 5.569).
22. Petrelli, R.; Meli, M.; Vita, P.; Torquati, I.; Ferro, A.; Vodnala, M.; D'Alessandro, N.; Tolomeo, M.; Del Bello, F.; Kusumanchi, P.; Franchetti, P.; Grifantini, M.; Jayaram, H. N.; Hofer, A.; Cappellacci, L. From the covalent linkage of drugs to novel inhibitors of ribonucleotide reductase: Synthesis and biological evaluation of valproic esters of 3'-C-methyladenosine. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5304-09 (I.F. 2015 = 2.486).
23. Bonifazi, A.; Yano, H.; Del Bello, F.; Farande, A.; Quaglia, W.; Petrelli, R.; Matucci, R.; Nesi, M.; Vistoli, G.; Ferré, S.; Piergentili, A. Synthesis and biological evaluation of a novel series of heterobivalent muscarinic ligands based on xanomeline and 1-[3-(4-butylpiperidin-1-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-one (77-LH-28-1). *J. Med. Chem.* **2014**, *58*, 8601-15 (I.F. 2015 = 5.589).
24. Morelli, M. B.; Amantini, C.; Nabissi, M.; Liberati, S.; Cardinali, C.; Farfariello, V.; Tomassoni, D.; Quaglia, W.; Piergentili, A.; Bonifazi, A.; Del Bello, F.; Santoni, M.; Mammana, G.; Servi, L.; Filosa, A.; Gismondi, A.; Santoni, G. Cross-talk between alpha1D-adrenoceptors and transient receptor potential vanilloid type 1 triggers prostate cancer cell proliferation. *BMC Cancer* **2014**, *14*, 921 (I.F. 2015 = 3.265).
25. Del Bello, F.; Bargelli, V.; Cifani, C.; Gratteri, P.; Bazzicalupi, C.; Diamanti, E.; Giannella, M.; Mammoli, V.; Matucci, R.; Micioni Di Bonaventura, M. V.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Pignini, M. Antagonism/agonism modulation to build novel antihypertensives selectively triggering I₁-Imidazoline receptor activation. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 496-501 (I.F. 2015 = 3.355).
26. Ubaldi, M.; Del Bello, F.; Domi, E.; Pignini, M.; Nasuti, C. Investigation of allylphenyl line efficacy in the treatment of alcohol withdrawal symptoms. *Eur. J. Pharm.* **2015**, *760*, 122-28 (I.F. 2015 = 2.730).
27. Del Bello, F.; Farande, A.; Giannella, M.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Benicchi, T.; Cappelli, F.; Nencini, A.; Salerno, M.; Thomas, R. J.; Travagli, M.; Varrone, M. Identification of 2-aminopyrimidine derivatives as inhibitors of the canonical Wnt signalling pathway. *Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, *23*, 5725-33 (I.F. 2015 = 2.923).
28. Del Bello, F.; Sakloth, F.; Partilla, J. S.; Baumann, M. H.; Glennon, R. A. Ethylenedioxy homologs of N-methyl-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-aminopropane (MDMA) and its corresponding cathinone analog methylenedioxymethcathinone: interactions with transporters for serotonin, dopamine, and norepinephrine. *Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, *23*, 5574-79 (I.F. 2015 = 2.923).

29. Bonifazi, A.; Del Bello, F.; Mammoli, V.; Piergentili, A.; Petrelli, R.; Cimarelli, C.; Pellei, M.; Schepmann, D.; Wünsch, B.; Barocelli, E.; Bertoni, S.; Flammini, L.; Amantini, C.; Nabissi, M.; Santoni, G.; Vistoli, G.; Quaglia, W. Novel potent N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor antagonists or σ_1 receptor ligands based on properly substituted 1,4-dioxane ring. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8601-15 (I.F. 2015 = 5.589).
30. Fernicola, S.; Torquati, I.; Paiardini, A.; Giardina, G.; Rampioni, G.; Messina, M.; Leoni, L.; Del Bello, F.; Petrelli, R.; Rinaldo, S.; Cappellacci, L.; Cutruzzolà, F. Synthesis of triazole-linked analogues of c-di-GMP and their interactions with diguanylate cyclase. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8269-84 (I.F. 2015 = 5.589).
31. Caprioli, G.; Mammoli, V.; Ricciutelli, M.; Sagratini, G.; Ubaldi, M.; Domi, E.; Mennuni, L.; Sabatini, C.; Galimberti, C.; Ferrari, F.; Milia, C.; Comi, E.; Lanza, M.; Giannella, M.; Pigni, M.; Del Bello, F. Biological profile and bioavailability of imidazoline compounds on morphine tolerance modulation. *Eur. J. Pharm.* **2015**, *769*, 219-24 (I.F. 2015 = 2.730).
32. Pellei, M.; Gandin, V.; Marinelli, M.; Orsetti, A.; Del Bello, F.; Santini, C.; Marzano, C. Novel triazolium based 11th group NHCs: synthesis, characterization and cellular response mechanisms. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 21041-52 (I.F. 2015 = 4.177).
33. Zádori, Z. S.; Fehér, Á.; Tóth, V. E.; Al-Khrasani, M.; Köles, L.; Sipos, S.; Del Bello, F.; Pigni, M.; Gyires, K. Dual $\alpha_{2C}/5HT_{1A}$ receptor agonist allylphenylene induces gastroprotection and inhibits fundic and colonic contractility. *Dig Dis Sci.* **2016**, *61*, 1512-23 (I.F. 2015 = 2.516).
34. Mammoli, V.; Bonifazi, A.; Dal Ben, D.; Giannella, M.; Giorgioni, G.; Piergentili, A.; Pigni, M.; Quaglia, W.; Thomas, A.; Newman, A. H.; Ferré, S.; Sanchez-Soto, M.; Keck, T. M.; Del Bello, F. A novel class of dopamine D₄ receptor ligands bearing an imidazoline nucleus. *ChemMedChem* **2016**, in press, doi: 10.1002/cmdc.201600022 (I. F. 2015 = 2.968).
35. Drummond, C. J.; Esfandiari, A.; Liu, J.; Lu, X.; Hutton, C.; Jackson, J.; Bennaceur, K.; Xu, Q.; Makimanejavali, A. R.; Del Bello, F.; Piergentili, A.; Newell, D. R.; Hardcastle, I. R.; Griffin, R. J.; Lunec, J. TP53 mutant MDM2-amplified cell lines selected for resistance to MDM2-p53 binding antagonists retain sensitivity to ionizing radiation. *Oncotarget* **2016**, in press, doi: 10.18632/oncotarget.10073 (I.F. 2015 = 6.359).

COMUNICAZIONI ORALI

1. Comunicazione orale dal titolo “Nuovi Agonisti Muscarinici: il Cerchio si allarga”, al meeting organizzato in onore del Prof Fulvio Gualtieri, Firenze, 14 Novembre 2006.
2. Comunicazione orale dal titolo “L'anello 1,4-diossanico: un versatile ‘navigatore’ terapeutico” al meeting SAYCS, Pesaro, 20-22 Ottobre 2008.
3. Comunicazione orale dal titolo “1,4-Dioxane nucleus, a suitable scaffold addressing to different receptor systems as potential therapeutic targets in pain treatment” al 3° Meeting-

- Workshop “Nuove Prospettive in Chimica Farmaceutica”, Castelvechio Pascoli (LU), 13-14 Febbraio 2009.
4. Comunicazione orale dal titolo “Potenziali agenti antitumorali a nucleo aminopirimidinico” al meeting SAYCS, Pesaro, 18-20 Ottobre 2010.
 5. Comunicazione orale dal titolo: “From Benzodioxane to 1,4-Dioxane Scaffold in the Design of 5-HT_{1A} Serotonergic Full Agonists from α_1 -Adrenergic Antagonists” al 29th CNC International Symposium “Trends in Drug Research”, Cipro, 2-7 Ottobre 2011.
 6. Comunicazione orale dal titolo “Imidazoline Nucleus as a Biologically Versatile Scaffold” al 6° Meeting-Workshop “Nuove Prospettive in Chimica Farmaceutica”, Riccione, 15-17 Aprile 2012.
 7. Comunicazione orale dal titolo “Might Allylphenyl and Cyclopropylphenyl Become Profitable Multifunctional Tools in the Opioid Addiction Management?” al 30th CNC International Symposium “Trends in Drug Research”, Amsterdam, 13-17 Maggio 2012.
 8. Comunicazione orale dal titolo “Novel tools potentially useful to reduce withdrawal syndrome and associated psychopathologies” al 7° Meeting-Workshop “Nuove Prospettive in Chimica Farmaceutica”, Savigliano, 29-31 Maggio 2013.
 9. Comunicazione orale dal titolo “1,4-Dioxane nucleus as a suitable scaffold in the building of ligands interacting with NMDA and σ_1 receptors” XXIII National Meeting in Medicinal Chemistry (NMMC), Salerno, 6-9 Settembre 2015.
 10. Comunicazione orale dal titolo “*remembering Maria Pigni and her two decades of imidazolines*” al 33rd CCN International Symposium “Receptor Chemistry: Reality and Vision”, Camerino, 15-19 Maggio 2016.

COMUNICAZIONI A CONGRESSO

1. Cardinaletti, C.; Carrieri, A.; Coresi, D.; Del Bello, F.; Gentili, F.; Ghelfi, F.; Vesprini, C.; Pigni, M. “Modulazione antagonismo-agonismo sottotipo selettivo in ligandi interagenti con i recettori alfa2-adrenergici.” TUMA, June 29-July 1, **2006**.
2. Del Bello, F.; Buccioni, M.; Gentili, F.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Vesprini, C.; Pigni, M.; Giannella, M. “Sintesi di nuovi ligandi dei recettori muscarinici.” XXII Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana, Firenze, September 10-15, **2006**, (FAR-P037), p.180.
3. Giannella, M.; Farande, A.; Del Bello, F.; Farande, A.; Piergentili, A.; Pigni, M.; Quaglia, W.; Vesprini, C.; Tucci, P.; Palmery, M. “Novel sigma ligand inspired by spipethiane.” Frontiers in CNS and Oncology Medicinal Chemistry, ACS-EFMC, Siena, October 7-9, **2007**, (P81), p.51.
4. Del Bello, F.; Piergentili, A.; Gentili, F.; Giannella, M.; Quaglia, W.; Vesprini, C.; Thomas R. J.; Robertson G. M. “Large scale preparation of ICG-001 in solution phase.” 16th

- Camerino-Noordwijkerhout Symposium on An Overview of Receptor Chemistry, Camerino, September 9-13, **2007**, (P30), p.112.
5. Quaglia, W.; Del Bello, F.; Gentili, F.; Giannella, M.; Piergentili, A.; Pigni, M.; Leonardi, A. "Role of the hydrogen bond in the interaction of openphendioxan with α_{1D} -adrenoreceptor subtype." 16th Camerino-Noordwijkerhout Symposium on An Overview of Receptor Chemistry, Camerino September 9-13, **2007**, (P04), p.86.
 6. Piergentili, A.; Buccioni, M.; Del Bello, F.; Farande, A.; Gentili, F.; Giannella, M.; Pigni, M.; Quaglia, W.; Matucci, R.; Nesi, M. "Agonisti a nucleo 1,4-diossanico nella caratterizzazione dei sottotipi muscarinici M1-M5." XVIII Convegno Nazionale della Divisione di Chimica Farmaceutica della Società Chimica Italiana, Chieti, September 16-20, **2007**, (P97), p.157.
 7. Vesprini, C.; Cardinaletti, C.; Del Bello, F.; Gentili, F.; Ghelfi, F.; Piergentili, A.; Pigni, M.; Quaglia, W.; Giannella, M. "New antimuscarinic ligands designed on the imidazoline template." 5th Austrian-German-Hungarian-Italian-Polish-Slovenian Joint Meeting on Medicinal Chemistry, Portoroz, Slovenia, June 17-21, **2007**, (P044), p.97.
 8. Del Bello, F.; Piergentili, A.; Quaglia, W. "Nuova sintesi e profilo agonista muscarinico dei quattro isomeri ottici dell'N,N,N-trimetil(6-metil-1,4-diossan-2-il)metanamina metilioduro." 7° Sigma Aldrich Young Chemists Symposium 7° S.A.Y.C.S., Riccione October, 22-24 **2007**.
 9. Giannella, M.; Del Bello, F.; Farande, A.; Leonardi, A.; Piergentili, A.; Pigni, M.; Quaglia, W. "1,4-Dioxane ring as a promising template of novel 5-HT_{1A} Full Agonists." Drugs Fut. 33 (Suppl. A) 2008 XXth Int Symp Med Chem, Vienna, August 31-September 4, **2008**, (P254), p.152.
 10. Del Bello, F.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Pigni, M.; Giannella, M. "L'anello 1,4-diossanico: un versatile "navigatore" terapeutico." 8° Sigma Aldrich Young Chemists Symposium 8° S.A.Y.C.S., Pesaro, October 20-22, **2008**.
 11. Del Bello, F.; Cardinaletti, C.; Ghelfi, F.; Giannella, M.; Piergentili, A.; Pigni, M.; Quaglia, W. "1,4-Dioxane nucleus, a suitable scaffold addressing to different receptor systems as potential therapeutic targets in pain treatment." III Meeting-Workshop "Nuove Prospettive in Chimica Farmaceutica" NPCF 2009, Ciocco a Castelvecchio Pascoli, February 13-14, **2009**.
 12. Del Bello, F.; Giannella, M.; Piergentili, A.; Pigni, M.; Quaglia, W.; Matucci, R.; Nesi, M. "Potent muscarinic antagonists bearing 1,4-dioxane scaffold." 27th Noordwijkerhout Camerino-Cyprus Conference, Trends in Drug Research, Noordwijkerhout, May 3-8, **2009**, (P04), p.84.
 13. Farande, Y. A.; Del Bello, F.; Giannella, M.; Leonardi, A.; Piergentili, A.; Pigni, M.; Quaglia, W. "Enantiomers of 6,6-diphenyl-1,4-dioxane derivatives to highlight stereochemical requirements for selective α_{1D} -adrenergic and 5-HT_{1A} receptor recognition." Joint Meeting on Medicinal Chemistry, Budapest, June 24-27, **2009**, (P56), p.126.

14. Cardinaletti, C.; Mattioli, L.; Ghelfi, F.; Giannella, M.; Perfumi, M.; Nasuti, C.; Del Bello, F.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Pignini, M. "Might adrenergic α_{2C} -agonist/ α_{2A} -antagonist become a novel therapeutic multitarget tool for morphine chronic treatment of pain?." XXIII Congresso Nazionale della SCI, Sorrento, July 5-10, **2009**, (FAR-PO47), p.169.
15. Carrieri, A.; Quaglia, W.; Piergentili, A.; Del Bello, F.; Giannella, M.; Pignini, M.; Leonardi, A.; Fanelli, F. Molecular determinants in the binding of novel 1,4-benzodioxan-related α_{1D} -adrenergic receptor antagonists: a computational study. XXIII Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana, Sorrento, July 5-10, **2009** (FAR-PO-16), p. 161.
16. Carrieri, A.; Piergentili, A.; Del Bello, F.; Giannella, M.; Pignini, M.; Leonardi, A.; Fanelli, F.; Quaglia, W. "Novel α_1 -adrenoreceptor antagonists related to ophenphendioxan: biological evaluation and α_{1d} computational studies" 28th Camerino-Cyprus-Noordwijkerhout Symposium, Trekking Through Receptor Chemistry, Camerino, May 16-20, **2010**, (506), p.140.
17. Del Bello, F.; Mattioli, L.; Farande, A.; Ghelfi, F.; Giannella, M.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Perfumi, M.; Thomas, R.; Marchioro, C.; Dal Cin, M.; Pignini, M. "Enantioselective interactions to improve adrenergic α_{2C} -agonism/ α_{2A} -antagonism." 28th Camerino-Cyprus-Noordwijkerhout Symposium, Trekking Through Receptor Chemistry, Camerino, May 16-20, **2010**, (P07), p.119.
18. Del Bello, F.; Farande, A.; Farande, Y. A.; Ghelfi, F.; Giannella, M.; Pignini, M. Piergentili, A.; Quaglia, W.; Nesi, M.; Matucci, R. "Novel muscarinic antagonists designed on the 1,4-dioxane scaffold." 28th Camerino-Cyprus-Noordwijkerhout Symposium, Trekking Through Receptor Chemistry, Camerino, May 16-20, **2010**, (P08), p.120.
19. Del Bello, F.; Farande, A.; Giannella, M.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Nencini, A.; Thomas, R.; Varrone, M.; Benicchi, T.; Benedetti, G.; De Robertis, A.; Valensin, S. "Aminopyrimidines as inhibitors of the wnt signalling pathway." 28th Camerino-Cyprus-Noordwijkerhout Symposium, Trekking Through Receptor Chemistry, Camerino, May 16-20, **2010**, (P17), p.129.
20. Del Bello, F.; Farande, A.; Farande, Y.; Giannella, M.; Pignini, M.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Nesi, M.; Matucci, R. Copresence of 1,4-dioxane and quinuclidine nuclei in the design of novel muscarinic antagonists. EFM-ISMIC 2010. XXIst International Symposium on Medicinal Chemistry, Brussels, September 5-9, 2010. *Drugs Fut. Suppl. A*, **2010**, 35, 155.
21. Del Bello, F.; Farande, A.; Giannella, M.; Nencini, A.; Thomas, R.; Varrone, M. "Potenziali agenti antitumorali a nucleo aminopirimidinico" 10^o Sigma Aldrich Young Chemists Symposium 10^o S.A.Y.C.S., Pesaro, October 18-20, **2010**.
22. Piergentili, A.; Bonifazi, A.; Cancellieri, M.; Del Bello, F.; Giannella, M.; Pignini, M.; Quaglia, W. Hybrid molecules from xanomeline and 77-LH-28-1 as potential novel M1 muscarinic agonists. Hungarian-Austrian-Czech-Greek-Italian-Polish-Slovak-Slovenian Join Meeting on Medicinal Chemistry, Catania, June 30- July 2, **2011**.
23. Diamanti, E; Del Bello, F.; Giannella, M.; Mammoli, V.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Carrieri, A.; Carbonara, G.; Fracchiolla, G.; Pignini, M. Allylphenylene analogues potentially

- useful in the management of chronic pain and opioid addiction. XXIV Congresso Nazionale della Società Chimica Italiana, Lecce, September 11-16, **2011**.
24. Del Bello, F.; Farande, Y. A.; Bonifazi A.; Giannella, M.; Piergentili, A.; Pigni, M.; Quaglia, W. "From Benzodioxane to 1,4-Dioxane Scaffold in the Design of 5-HT_{1A} Serotonergic Full Agonists from α_1 -Adrenergic Antagonists." 29th Cyprus-Noordwijkerhout-Camerino Symposium on Trends in Drug Research, Cyprus, October 2-7, **2011**.
 25. Del Bello, F.; Giannella, M.; Mammoli, V.; Piergentili, A.; Quaglia, W. [Design and synthesis of novel imidazoline derivatives potentially targeting dopamine receptors](#). 21st National Meeting on Medicinal Chemistry, Palermo, September 11-16, **2012**, p.137.
 26. Del Bello, F.; Mammoli, V.; Bonifazi A.; Diamanti, E.; Giannella, M.; Hudson, A.; Mattioli, L.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Pigni, M. "Imidazoline Nucleus as a Biologically Versatile Scaffold" 6° Nuove Prospettive in Chimica Farmaceutica 6° NPCF, Riccione, April 15-17, **2012**.
 27. Del Bello, F. "Might Allyphenyline and Cyclomethyline Become Profitable Multifunctional Tools in the Opioid Addiction Management?" 30th Noordwijkerhout-Camerino-Cyprus Symposium on Trends in Drug Research, Amsterdam, May 13-17, **2012**.
 28. Bonifazi, A.; Del Bello, F., Giannella, M.; Mammoli, V.; Pigni, M.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Yano, H.; Ferré, S.; Nesi, M.; Matucci, R. Novel bivalent ligands of xanomeline and 77-lh-28-1 as potential ml muscarinic agonists. 31th Camerino-Cyprus-Noordwijkerhout Symposium, Receptor Chemistry Skyline, Camerino, May 19-23, **2013**, p.78.
 29. Bonifazi, A.; Del Bello, F., Giannella, M.; Giorgioni, G.; Piergentili, A.; Pigni, M.; Quaglia, W.; Keck, T. M.; Newman, A. H. [1,4-Dioxane nucleus as a suitable scaffold for novel D₂-like receptor ligands](#). 31th Camerino-Cyprus-Noordwijkerhout Symposium, Receptor Chemistry Skyline, Camerino, May 19-23, **2013**, p.79.
 30. Del Bello, F., Giannella, M.; Mammoli, V.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Pigni, M.; Mennuni, L.; Ferrari, F.; Caselli, G.; Lanza, M. [Morphine tolerance modulation induced by \$\alpha_2\$ -adrenergic or/and I₂ imidazoline binding sites ligands](#). 31th Camerino-Cyprus-Noordwijkerhout Symposium, Receptor Chemistry Skyline, Camerino, May 19-23, **2013**, p.82.
 31. Del Bello, F., Bonifazi, A.; Giannella, M.; Giorgioni, G.; Mammoli, V.; Piergentili, A.; Pigni, M.; Quaglia, W.; Keck, T. M.; Newman, A. H. [Testing D₂-like receptor affinity and selectivity with novel imidazoline derivatives](#). 31th Camerino-Cyprus-Noordwijkerhout Symposium, Receptor Chemistry Skyline, Camerino, May 19-23, **2013**, p.89.
 32. Del Bello, F.; Mammoli, V.; Bonifazi, A.; Diamanti, E.; Giannella, M.; Titomanlio, F.; Mattioli, L.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Pigni, M. Novel tools potentially useful to reduce withdrawal syndrome and associated psychopathologies". 7° Meeting-Workshop "Nuove Prospettive in Chimica Farmaceutica" (NPCF), Savignano, May 29-31, **2013**.

33. Tudhope, S.; Zhao, Y.; Wittner, A.; Wilmore, E.; Bertoli, A.; Adhikari, S.; Harnor, S. J.; Del Bello, F.; Piergentili, A.; Lunec, J.; Hardcastle, I. R.; Griffin, R. J.; Golding, B. R.; Cano, C.; Newell, D. R.; Wedge, S. R. Profiling inhibitors of MDM2:p53 and MDMX:p53 in relation to MDMX protein levels. *Cancer Research* **2014**; 74 (19 Supplement), p.5451.
34. Pellei, M.; Del Bello, F.; Cimarelli, C.; Giorgioni, G.; Piergentili, A.; Marzano, C.; Gandin, V.; Mosca, N.; Gioia Lobbia, G.; Santini, C. Design, synthesis and biological evaluation of novel chemical entities as potential anticancer drugs and for the control of the metastatic process. 4th Scientific Day of School of Science and Technology, UNICAM, Camerino, June, 11, **2014**, p.16.
35. Marinelli, M.; Santini, C.; Del Bello, F.; Bordi, S.; Porchia, M.; Tisato, F.; Marzano, C., Gandin, V.; Pellei, M. Complessi di rame(I) con leganti tris(azolil)borati e fosfine monodentate: sintesi e studi biologici. TUMA 2014 - XXXIII Convegno interregionale, September, 16-18, **2014**, p. CB13.
36. Del Bello, F.; Bonifazi, A.; Quaglia, W.; Piergentili, A.; Giannella, M.; Pigni, M.; Mammoli, V.; Giorgioni, G.; Cimarelli, C.; Pellei, M.; Wunsch, B.; Schepmann, D. Novel 1,4-dioxane derivatives as NMDA receptor channel blockers. 32th Cyprus-Noordwijkerhout-Camerino Symposium, Trends in Drug Research, Limassol, May, 18-22, **2014**, p. 158.
37. Del Bello, F.; Bonifazi, A.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Barocelli, E.; Vistoli, G. 1,4-Dioxane nucleus as a suitable scaffold in the building of ligands interacting with NMDA and σ_1 receptors. XXIII National Meeting in Medicinal Chemistry (NMMC), Salerno, September 6-9, **2015**.
38. Del Bello, F.; Cilia, A.; Carrieri, A.; Pigni, M. Structural motives of imidazoline molecules favouring the serotonin 5-HT_{1A} receptor activation. XXIII National Meeting in Medicinal Chemistry (NMMC), Salerno, September 6-9, **2015**.
39. Del Bello, F.; Giannella, M.; Giorgioni, G.; Piergentili, A.; Quaglia, W. Remembering Maria Pigni and her two decades of imidazolines. 33rd Camerino Cyprus Symposium, Receptor Chemistry: Reality and Vision, Camerino, May, 15-19 **2016**, p. 58.
40. Di Cesare Mannelli, L.; Micheli, L.; Del Bello, F.; Giannella, M.; Ghelardini, C. Pain reliever effect of 2-substituted imidazoline derivatives in a rat model of peripheral neuropathy. 33rd Camerino Cyprus Symposium, Receptor Chemistry: Reality and Vision, Camerino, May, 15-19 **2016**, p. 59.
41. Caprioli, G.; Mammoli, V.; Ricciutelli, M.; Sagratini, G.; Ubaldi, M.; Lanza, M.; Giannella, M.; Del Bello, F. Biological profile and bioavailability of imidazoline compounds affect their modulatory activity on morphine tolerance. 33rd Camerino Cyprus Symposium, Receptor Chemistry: Reality and Vision, Camerino, May, 15-19 **2016**, p. 72.
42. Del Bello, F.; Giannella, M.; Giorgioni, G.; Piergentili, A.; Quaglia, W.; Di Cesare Mannelli, L.; Micheli, L.; Ghelardini, C. Antidepressant-like activity of novel imidazoline

- ligands directed to the serotonin 5-HT_{1A} receptor. 33rd Camerino Cyprus Symposium, Receptor Chemistry: Reality and Vision, Camerino, May, 15-19 **2016**, p. 75.
43. Giusepponi, M. E.; Cifani, C.; Micioni Di Bonaventura, M. V.; Del Bello, F.; Giannella, M.; Mammoli, V.; Piergentili, A.; Quaglia W. Novel imidazoline molecules inspired by the pharmacological profile of agmatine as potential tools in managing opioid addiction. 33rd Camerino Cyprus Symposium, Receptor Chemistry: Reality and Vision, Camerino, May, 15-19 **2016**, p. 81.
44. Piergentili, A.; Del Bello, F.; Giannella, M.; Giorgioni, G.; Quaglia W.; Bonifazi, A.; Ellenberger, M. P.; Matucci, R. Dopamine D₂, D₃, and D₄ receptor affinities of 77-LH-28-1 and its analogues. 33rd Camerino Cyprus Symposium, Receptor Chemistry: Reality and Vision, Camerino, May, 15-19 **2016**, p. 89.
45. Quaglia, W.; Del Bello, F.; Giannella, M.; Giorgioni, G.; Piergentili, A.; Petrelli, R.; Cifani, C.; Micioni Di Bonaventura, M. V.; Newman, A. H.; Bonifazi, A.; Keck, T. M.; Vistoli, G.; Mazzolari, A.; Cilia, A.; Poggesi, E. Novel potent 5-HT_{1A} agonists selective over α_1 -adrenoceptor subtypes. 33rd Camerino Cyprus Symposium, Receptor Chemistry: Reality and Vision, Camerino, May, 15-19 **2016**, p. 90.

PROGETTI DI RICERCA

Il Dott. Fabio Del Bello ha partecipato alla realizzazione dei seguenti progetti di ricerca finanziati da enti pubblici o privati:

- Principal Investigator per il progetto FAR (Università di Camerino, 2014-2015) dal titolo “*Chemical “swiss tools” to treat tumors, metastases and infections*”. Inizio progetto: 20 luglio 2015. Durata 24 mesi. Finanziamento assegnato: 34.500 €.
- Progetto FAR (Università di Camerino, 2011-2012) dal titolo “*Design, synthesis and biological evaluation of novel chemical entities as potential anticancer drugs and for the control of the metastatic process*”. PI Maura Pellei, Inizio progetto Maggio 2013. Durata 24 mesi. Finanziamento assegnato: 52.800 €.
- PRIN 2007 (protocollo 20073EWPF9): “*I sistemi recettoriali dei neurotrasmettitori: progettazione e sintesi di molecole utili per la loro caratterizzazione e modulazione e per il trattamento delle relative disfunzioni*”. Istituti partecipanti: Università di Bologna, Università di Camerino, Università di Firenze, Università di Napoli, Università di Siena. Coordinatore nazionale: Carlo Melchiorre. Durata del progetto: 24 mesi. Finanziamento assegnato: 343.000 €.
- Progetto di ricerca dal titolo: “*Progettazione e sintesi di nuovi antagonisti della via di segnalazione canonica di Wnt potenzialmente utili come agenti antitumorali*” finanziato dalla “Fondazione Monte dei Paschi di Siena” (2010). Inizio del progetto: 1 Febbraio 2011. Durata del progetto: 12 mesi. Coordinatore: Prof. Mario Giannella. Contributo di MPS 15.000 €.
- Progetto di ricerca dal titolo: “*Progettazione e sintesi di nuovi antagonisti del recettore*

Smo potenzialmente utili in vari disordini del sistema nervoso centrale” finanziato dalla “Fondazione Monte dei Paschi di Siena” (2009). Inizio del progetto: 17 Novembre 2009. Durata del progetto: 12 mesi. Coordinatore: Prof. Mario Giannella. Contributo di MPS 20.000 €.

- Progetto di ricerca dal titolo: *“Progettazione e sintesi di nuovi ROCK-inibitori potenzialmente utili in vari disordini del sistema nervoso centrale”* finanziato dalla “Fondazione Monte dei Paschi di Siena” (2008). Inizio del progetto: 1 Gennaio 2009. Durata del progetto: 12 mesi. Coordinatore: Prof. Mario Giannella. Contributo di MPS 50.000 €.
- Progetto di ricerca dal titolo: *“Il meccanismo di traduzione Wnt come bersaglio terapeutico per malattie neurodegenerative e neuroproliferative”* finanziato dalla “Fondazione Monte dei Paschi di Siena” (2006). Inizio del progetto: 10 Gennaio 2006. Durata del progetto: 12 mesi. Coordinatore: Prof. Mario Giannella. Contributo di MPS 50.000 €.

COLLABORAZIONI SCIENTIFICHE

Il Dott. Fabio Del Bello collabora con diversi gruppi di ricerca di altre Università ed Istituti di Ricerca italiani e internazionali:

- Prof. Richard A. Glennon, Dr. Malgorzata Dukat (Virginia Commonwealth University, School of Pharmacy, VA, USA).
- Dr. Amy H. Newman, Dr. Sergi Ferrè, Dr. Hideachi Yano (National Institutes of Health, National Institute on Drug Abuse, Baltimore, MD, USA).
- Prof. Bernhard Wunsch, Dr. Dirk Schepmann (University of Munster, Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, DE)
- Prof. Herbie Newell, Prof. Deborah Tweddle (Newcastle University, Northern Institute for Cancer Research, GB)
- Prof. Cory J. Xian (University of South Australia, School of Pharmacy and Medical Sciences, AUS).
- Prof. Jun-Xu Li (University of Buffalo Department of Pharmacology and Toxicology, NY, USA).
- Prof. Mika Scheinin, Dr. Katariina Pohjanoksa (University of Turku, Department of Pharmacology, Drug Development and Therapeutics, FI).
- Prof. Alan Hudson (University of Alberta, Department of Pharmacology, CDN).
- Dr. Russell Thomas, Dr. Maurizio Varrone (Siena Biotech S.p.A, Siena, I).
- Dr Elena Poggesi, Dr. Antonio Cilia (Recordati S. p. A., Drug Discovery, Milano, I).
- Prof. Antonio Carrieri (University of Bari, Dipartimento Farmaco-Chimico, Bari, I).

- Dr. Marco Lanza (Rottapharm-Madaus, Pharmacology & Toxicology Department, Monza, I).
- Dr. Mercedes Camalli, Dr. Gaetano Campi (Istituto CNR Montelibretti, Roma, I).
- Dr. Michele Dal Cin (Aptuit s.r.l., Verona, I)
- Prof. Elisabetta Barocelli, Dr Simona Bertoni (University of Parma, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Biologiche e Chimiche Applicate, Parma, I).
- Dr Rosanna Matucci, Dr. Valentina Bargelli (University of Firenze, Department of Pharmacology, Firenze, I).
- Prof. Giulio Vistoli (University of Milano, Department of Pharmaceutical Sciences, Milano, I)

ORGANIZZAZIONE DI CONVEGNI SCIENTIFICI

- Membro del comitato organizzatore del simposio internazionale *28th Cyprus-Noordwijkerhout-Camerino Symposium "Treking Throught Receptor Chemistry"* che si è svolto a Camerino, 16-20 maggio 2010.
- Membro del comitato organizzatore del simposio internazionale *31th Cyprus-Noordwijkerhout-Camerino Symposium "Receptor Chemistry Skyline"* che si è svolto a Camerino, 19-23 maggio 2013.
- Membro del comitato organizzatore del simposio internazionale *32th Cyprus-Noordwijkerhout-Camerino Symposium "Trends in Drug Research"* che si è svolto a Cipro, 18-22 maggio 2014.
- Membro del comitato organizzatore del simposio internazionale *33th Cyprus-Noordwijkerhout-Camerino Symposium "Receptor Chemistry: Reality and Vision"* che si è svolto a Camerino, 15-19 maggio 2016.

ESPERIENZA DI RICERCA ALL'ESTERO

Nel periodo Febbraio-Luglio 2008 il Dott. Fabio Del Bello ha frequentato i laboratori del Prof. Richard A. Glennon presso il VCU (Virginia Commonwealth University) di Richmond (Virginia). L'attività di ricerca ha riguardato la progettazione razionale e la sintesi di analoghi dell'MDMA come potenziali inibitori dei trasportatori di serotonina, dopamina e noradrenalina.

ATTIVITA' DI REFERAGGIO

Il Dott. Fabio Del Bello è iscritto nel referee panel per il Journal of Medicinal Chemistry, per il quale è stato revisore di numerosi articoli scientifici.

Il sottoscritto Fabio Del Bello, consapevole delle responsabilità penali previste dagli artt.75 e 76 del DPR 445/2000 per le ipotesi di falsi atti e dichiarazioni mendaci

DICHIARA:

di essere in possesso delle pubblicazioni e dei titoli riportati in precedenza.

Il sottoscritto ai sensi dell'art. 10 della Legge 675/96 è informato che i dati personali forniti con la presente dichiarazione potranno essere trattati per gli adempimenti connessi all'espletamento delle procedure amministrative relative.

Camerino, 26.07.2016

In fede

Fabio Del Bello