

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO**

Procedura di valutazione per la chiamata a professore di II fascia da ricoprire ai sensi dell'art. 24, comma 6, della Legge n. 240/2010 per il settore concorsuale 03/D1 - Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, Tossicologiche e Nutraceutico-Alimentari, (settore scientifico-disciplinare CHIM/10 - Chimica degli Alimenti) presso il Dipartimento di Scienze per gli Alimenti, la Nutrizione e l'Ambiente, Codice concorso 3558

**Andrea Pinto**  
**CURRICULUM VITAE**

**INFORMAZIONI PERSONALI**

<b>COGNOME</b>	<b>PINTO</b>
<b>NOME</b>	<b>ANDREA</b>
<b>DATA DI NASCITA</b>	<b>15 Ottobre 1978</b>

**TITOLI**

**2015** Abilitazione scientifica nazionale per la posizione di Professore di II fascia per il settore concorsuale 03/D1- Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, Tossicologiche e Nutraceutico-Alimentari, ottemperando ai requisiti in tutti e tre gli indicatori bibliometrici di qualità della ricerca.

**2010** Vincitore di una procedura di valutazione comparativa per Ricercatore Universitario a tempo indeterminato (SC 03/D1, SSD CHIM/08) presso il Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università degli Studi di Milano.

**2009** Diploma di Master Universitario di II livello in "Progettazione e Sviluppo di Farmaci", come vincitore di una borsa di studio, Dipartimento di Chimica Farmaceutica, Pavia.

**2006** Dottorato di Ricerca in Chimica del Farmaco, Università degli Studi di Milano, Semmelweis University, Budapest (International Doctoral School in "Chimica del Farmaco-Pharmacy and Pharmacology").

**2004** Abilitazione alla Professione di Farmacista.

**2003** Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano.

**1997** Diploma di maturità scientifica conseguito presso il Liceo Scientifico "P. Frisi" di Monza.

**FORMAZIONE PROFESSIONALE**

**2010-oggi** Ricercatore a tempo indeterminato (SC 03/D1, SSD CHIM/08), Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano.

**2009-2010** Titolare di Assegno di Ricerca, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano.

**2009** Attività di ricerca sperimentale nell'ambito della sintesi peptidica in fase solida, presso il laboratorio di ricerca diretto dal Prof. S. Salvadori, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Ferrara.

**2009** Attività di consulenza nell'ambito di metodologie chimiche per la sintesi e la purificazione di peptidi bioattivi presso la UFPeptides s.r.l, Ferrara.

**2007** Attività di ricerca sperimentale svolta, come visiting Post-Doc, presso il laboratorio di ricerca diretto dal Prof. Steven V. Ley, Department of Organic Chemistry, Cambridge, UK.

**2005-2009** Titolare di Assegno di Ricerca, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano. L'assegno biennale è stato rinnovato nel 2007.

**2005** Attività di ricerca sperimentale svolta, nell'ambito del Dottorato di Ricerca, presso il laboratorio di ricerca diretto dal Prof. Peter Matyus, Department of Organic Chemistry, Semmelweis University, Budapest, Hungary.

**2004-2006** Dottorando, con borsa dell'Università degli Studi di Milano, nel corso di dottorato in "Chimica del Farmaco" presso l'Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica dell'Università degli Studi di Milano, Semmelweis University, Budapest (International Doctoral School in "Chimica del Farmaco-Pharmacy and Pharmacology"). Docente guida: Prof.ssa Paola Conti.

**2002-2003** Attività di ricerca sperimentale svolta, nell'ambito della tesi di Laurea, presso il laboratorio di ricerca diretto dal Prof. De Micheli presso l'Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Milano.

#### **PREMI E RICONOSCIMENTI PER L'ATTIVITÀ SCIENTIFICA**

**2017** Riconoscimento "Highly Read Article of 2015" ricevuto dal *Journal of Medicinal Chemistry* per la pubblicazione "Characterization of 2,4-Diamino-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl Ureido Based Inhibitors of Trypanosoma brucei Fold and Testing for Antiparasitic Activity", *J. Med. Chem.* Vol. 58, Issue 20, 2015.

**2016** Premio per il miglior poster per l'innovazione chimica e le tecnologie. "The chemoenzymatic flow synthesis of Captopril", F. Dall'Oglio, A. Pinto, V. De Vitis, F. Molinari, D. Romano, P. Conti, L. Tamborini, "XXIV National Meeting on Medicinal Chemistry", Perugia.

**2015** Attribuzione incentivo una tantum anno 2012 - Vincitore della procedura selettiva di cui all'art.29, comma 19, della Legge 240/2010 indetta con D.R. n. 17386 del 01/07/2015, finalizzata all'attribuzione dell'incentivo una tantum per l'anno 2012 previsto dall'articolo 29, comma 19, della Legge 240 dal 01-01-2012 al 31-12-2012.

**2008** Vincitore di una borsa di studio per la partecipazione al Master Universitario di II livello in "Progettazione e Sviluppo di Farmaci", Dipartimento di Chimica Farmaceutica, Pavia.

**2007** Vincitore di una borsa di studio per la partecipazione alla XXVII edizione della "European School of Medicinal Chemistry", Urbino.

#### **ATTIVITÀ DIDATTICA ISTITUZIONALE**

**2010/2011, 2011/2012, 2012/2013, 2013/2014, 2014/2015, 2015/2016, 2016/2017** Titolare del corso di "Analisi Chimico Tossicologica I" (modulo 1, lezioni frontali, 6 CFU), insegnamento del corso di Laurea di Scienze e Sicurezza Chimico-Tossicologiche dell'Ambiente (Docente responsabile dell'insegnamento).

**Ultima valutazione da parte degli studenti (2015/2016):** Chiarezza espositiva: 9.13/10 (media CdS 8.10/10); capacità di stimolare l'interesse: 8.57/10 (media CdS 7.76/10); correttezza: 8.54/10 (media CdS 8.95/10); soddisfazione complessiva: 8.09/10 (media CdS 7.91/10).

**2015/2016, 2016/2017** Titolare del corso di "Laboratorio di Preparazioni Estrattive e Sintetiche dei Farmaci" (Linea 2, 3 CFU), insegnamento del corso di Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche.

**Ultima valutazione da parte degli studenti (2015/2016):** Chiarezza espositiva: 8.20/10 (media CdS 7.66/10); capacità di stimolare l'interesse: 8.00/10 (media CdS 7.62/10); correttezza: 9.18/10 (media CdS 8.60/10); soddisfazione complessiva: 7.48/10 (media CdS 7.64/10).

#### **PARTECIPAZIONE A COMMISSIONE D'ESAME**

Il Dott. Pinto è presidente della commissione d'esame per l'insegnamento di "Analisi Chimico Tossicologica I" del corso di Laurea di Scienze e Sicurezza Chimico-Tossicologiche dell'Ambiente. E' membro delle commissioni d'esame per gli insegnamenti di "Preparazioni estrattive e Sintetiche dei Farmaci", "Chimica Farmaceutica II" e di "Metodologie avanzate in Chimica Farmaceutica" del corso di Laurea in CTF.

#### **ATTIVITÀ SEMINARIALE NELL'AMBITO DI CORSI ISTITUZIONALI**

**2011/2012, 2012/2013, 2013/2014** Seminari sulla sintesi peptidica nell'insegnamento "Farmaci biotecnologici avanzato" del corso di Laurea in Biotecnologie del Farmaco.

#### **ATTIVITÀ DIDATTICA DI SUPPORTO**

**2011/2012, 2012/2013 e 2013/2014** Attività didattica di supporto durante le esercitazioni pratiche in laboratorio dell'insegnamento di "Farmaci biotecnologici avanzato" del corso di Laurea in Biotecnologie del Farmaco.

**2005/06, 2006/2007, 2007/08, 2008/09, 2012/2013, 2013/2014, 2014/2015** Attività didattica di supporto durante le esercitazioni pratiche in laboratorio dell'insegnamento "Laboratorio di preparazioni estrattive e sintetiche dei farmaci" del corso di Laurea in CTF.

**2006** Attività didattica nella veste di addetto alle esercitazioni sulla Chimica degli Eterocicli in occasione del *V Laboratorio di Metodologie Sintetiche in Chimica Farmaceutica*, 12-17 Febbraio 2006, Siena.

#### **ATTIVITÀ DIDATTICA PER CORSI DI DOTTORATO**

**2014/2015** Lezione dal titolo "New methodologies in the industrial preparation of drugs" nell'ambito del corso "New methodologies in medicinal chemistry" dei Dottorati in Chimica e in Chimica Industriale presso l'Università degli Studi di Milano.

#### **PARTECIPAZIONE A COMMISSIONE GIUDICATRICE PER L'ESAME FINALE DI DOTTORATO**

**2017** Membro della commissione giudicatrice per l'esame finale di Dottorato in Scienze Farmaceutiche e Biomolecolari (XXIX ciclo) presso il Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco dell'Università degli Studi di Torino.

#### **VALUTATORE ESTERNO DI TESI DI DOTTORATO**

**2017** Tesi di dottorato del Dott. Stefano Sainas, Corso di Dottorato in Scienze Farmaceutiche e Biomolecolari (XXIX ciclo), Università degli Studi di Torino.

#### **SUPERVISIONE DI STUDENTI E DOTTORANDI**

Il Dott. Pinto ha seguito numerosi studenti laureandi in CTF, Scienze e Sicurezza Chimico-Tossicologiche dell'Ambiente, Farmacia e Biotecnologie del Farmaco ricoprendo in più casi il ruolo di relatore (7) o correlatore (14) di Tesi.

Ha seguito inoltre nello svolgimento del lavoro di ricerca sperimentale dottorandi in Chimica del Farmaco e in Chimica.

**2015-oggi** Tutor della Dott.ssa Federica Dall'Oglio (Corso di Dottorato in Chimica dell'Università degli Studi di Milano, XXXI ciclo).

**2012** Co-supervisor del Dott. Jacob Krall, Visiting PhD student dell'Università di Copenaghen.

**2008** Supervisor della Dott.ssa Petra Dunkel, Visiting PhD student dell'Università di Budapest.

#### **ATTIVITÀ ISTITUZIONALI, ORGANIZZATIVE E DI SERVIZIO**

**2016-oggi** Membro del Collegio Didattico Interdipartimentale del corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologie farmaceutiche (CTF).

**2015-oggi** Membro del Gruppo di Riesame del corso di Laurea in Scienze e Sicurezza Chimico-Tossicologiche dell'Ambiente (SSCTA).

**2013-oggi** Membro del Collegio dei Docenti del corso di Dottorato in Chimica.

**2011-oggi** Membro del Collegio Didattico Interdipartimentale del corso di Laurea triennale in Scienze e Sicurezza Chimico-Tossicologiche dell'Ambiente.

**2011-oggi** Membro delle commissioni di vigilanza dell'Esame di Stato per l'abilitazione all'esercizio della Professione di Farmacista.

**2008-oggi** Membro delle commissioni per gli esami di Laurea magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, Farmacia e Biotecnologie del Farmaco e Laurea triennale in Scienze e Sicurezza Chimico-Tossicologiche dell'Ambiente.

#### **ATTIVITÀ DI SERVIZIO AGLI STUDENTI**

Tutor degli studenti della Laurea magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche.

#### **PARTECIPAZIONE A ENTI O ISTITUTI DI RICERCA, ESTERI E INTERNAZIONALI, DI ALTA QUALIFICAZIONE**

**2005** Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Semmelweis University, Hungary (PhD Student).

**2007** Department of Chemistry, University of Cambridge, UK (Visiting Post-doc).

#### **FINANZIAMENTI OTTENUTI COME RESPONSABILE SCIENTIFICO**

**2017** Co-Responsabile Tecnico-Scientifico del Contratto UNIMI - Chiesi Farmaceutici S.p.a. "Identificazione di metodologie biocatalitiche per effettuare reazioni enantiospecifiche/enantioselettive di miscele racemiche" (CTE\_NAZPR17FMOLI\_01).

**2016** Co-Responsabile Tecnico-Scientifico del Contratto UNIMI - Chiesi Farmaceutici S.p.a. "Identificazione di metodologie biocatalitiche per effettuare reazioni enantiospecifiche/enantioselettive di miscele racemiche" (scheda 19873).

**2015** Finanziamenti di Ateneo per la ricerca - Piano sviluppo Unimi - Linea 2- Development of selective antagonist targeting subunit GluN2A of NMDA receptors as novel pharmacological tools to investigate Parkinson's disease (12 mesi, responsabile scientifico).

**PARTECIPAZIONE SCIENTIFICA A PROGETTI DI RICERCA INTERNAZIONALI E NAZIONALI, AMMESSI AL FINANZIAMENTO SULLA BASE DI BANDI COMPETITIVI CHE PREVEDANO LA REVISIONE TRA PARI**

**2016** Finanziamenti di Ateneo per la ricerca - Piano sviluppo Unimi - Linea 2- Biotransformations in continuous flow reactors: an innovative approach for the synthesis of high value chemicals (12 mesi, componente di unità di ricerca).

**2014** Finanziamenti di Ateneo per la ricerca - Piano sviluppo Unimi - Linea 2- Mitochondria targeting peptide based nanomaterials (12 mesi, componente unità di ricerca).

**PRIN 2012** Progettazione e sviluppo di nuovi agenti per il trattamento di malattie parassitarie (36 mesi, componente di unità di ricerca).

**PGR00102** Progetto Grande Rilevanza Italia-Albania 2012 Progettazione e sviluppo di inibitori enzimatici utilizzabili nel trattamento di parassitosi da protozoi (Ministero Affari Esteri) (36 mesi, componente di unità di ricerca).

**PRIN 2009** Progettazione e sviluppo di nuovi agenti per il trattamento di malattie parassitarie (24 mesi, componente di unità di ricerca).

**PUR 2008** Sintesi di nuovi ligandi attivi sui recettori e trasportatori del Glutammato (12 mesi, componente di unità di ricerca).

**FIRST 2007** Sintesi di nuovi ligandi attivi sui trasportatori del Glutammato (12 mesi, componente di unità di ricerca).

**PRIN 2007** Progettazione, sintesi e valutazioni biofarmacologiche preliminari di ligandi del sistema glutammatergico e dei recettori sigma (24 mesi, componente di unità di ricerca).

**FIRST 2006** Sintesi di nuovi ligandi attivi sui trasportatori del Glutammato (12 mesi, componente di unità di ricerca).

**FIRST 2005** Sintesi di nuovi ligandi attivi sui trasportatori del Glutammato (12 mesi, componente di unità di ricerca).

**PRIN 2005** Funzione e disfunzione dei recettori nicotinici neuronali coinvolti in fenomeni trofici ed attività cognitive (24 mesi, componente di unità di ricerca).

**VIGONI PROJECT 2004/2005** Progettazione, sintesi e valutazione del profilo farmacologico di nuovi ligandi selettivi dei recettori beta-3 adrenergici quali potenziali farmaci antiobesità (24 mesi, componente di unità di ricerca).

**FIRST 2004** Sintesi di nuovi ligandi eterociclici dei recettori AMPA-KAINATO (12 mesi, componente di unità di ricerca).

**FIRB 2003** Sviluppo di metodologie innovative per l'identificazione e la sintesi di nuove molecole a scopo terapeutico: applicazioni nel campo della malattia di Alzheimer (36 mesi, componente di unità di ricerca).

**ATTIVITÀ DI REFERAGGIO**

- Revisore nella campagna VQR 2011-2014.
- Attività di referaggio per riviste di rilevanza internazionale (European Journal of Medicinal Chemistry, MedChemComm, Arabian Journal of Chemistry, Chirality).

#### PARTECIPAZIONE A SOCIETÀ SCIENTIFICHE

Il Dott. Pinto è socio della SCI (Società Chimica Italiana).

#### PRINCIPALI COLLABORAZIONI

Prof. F. Molinari e Dott. D. Romano, Dipartimento di Scienze per gli Alimenti la Nutrizione, l'Ambiente, Università degli Studi di Milano.

Prof. M. Terreni, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Pavia.

Prof. F. Gatti, Dipartimento di Chimica, Materiali ed Ingegneria Chimica "G. Natta" Politecnico di Milano.

Prof. U. Madsen e Prof. D. Pickering, Department of Drug Design and Pharmacology, University of Copenhagen, Denmark.

Dott. K. Hansen, Department of Biomedical/pharmaceutical Sciences, University of Montana.

Prof. B. Natalini, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Perugia.

Dott. M. G. Pomper, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.

Prof. A. Mozzarelli, Dipartimento di Farmacia, Università di Parma.

Prof.ssa D. De Biase, Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche, Università "La Sapienza" di Roma.

Dott. P. Ciana, Dipartimento di oncologia ed emato-oncologia, Università degli Studi di Milano.

Dott. I. Eberini, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano.

Prof. Steven V. Ley, Department of Organic Chemistry, University of Cambridge, UK.

Prof. Severo Salvadori e Prof. Guerrini, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Ferrara.

Dott.ssa R. Ettari, Dipartimento di Scienze Chimiche, Biologiche, Farmaceutiche ed Ambientali, Università degli Studi di Messina.

Prof. G. Sbardella, Dipartimento di Farmacia, Università di Salerno.

Dott. F. Rancati, Chiesi Farmaceutici s.p.a., Parma.

Dott. G. Bertolini e Dott. A. Agosti, Olon s.p.a., Milano.

#### LINGUE STRANIERE

Ottima conoscenza della lingua inglese sia scritta che parlata.

#### PRODUZIONE SCIENTIFICA

Dal 2005 ad oggi, l'attività scientifica del Dott. Pinto trova riscontro nella **Tesi di Dottorato**, in **64 pubblicazioni** su rinomate riviste a diffusione internazionale *peer reviewed* e indicizzate, una pubblicazione su rivista senza impact factor, un contributo in atti di convegno pubblicato su rivista con ISSN e **40 comunicazioni a congressi** di rilevanza internazionale di cui **7 comunicazioni orali** come relatore.

#### INDICATORI BIBLIOMETRICI (07/05/2017) (IF DEDOTTI DAL J. CITATION INDEX - ANNO 2015)

Numero pubblicazioni totali (2005-2017): **64** (Scopus)

Numero pubblicazioni degli ultimi 5 anni (2012-2016): **35** (Scopus)

Intensità scientifica: **5.3** pubblicazioni/anno.

Intensità scientifica negli ultimi 5 anni: **7.0** pubblicazioni/anno.

Impact factor totale = **254.37**

Impact factor medio = **3.97**

Numero citazioni totali: **700** (Scopus)

Numero di citazioni relativo alle pubblicazioni degli ultimi 10 anni (2007-2016): **651** (Scopus)

Indice di Hirsch: **16** (WOS)

Indice di Hirsch relativo alle pubblicazioni degli ultimi 10 anni (2007-2016): **15** (WOS)

#### ATTIVITÀ SCIENTIFICA

L'attività di ricerca è incentrata su quattro tematiche principali.

**1) Sviluppo di metodologie sintetiche innovative ed ecosostenibili per la sintesi di composti biologicamente attivi, inclusi API (Active Pharmaceutical Ingredients) e loro intermedi, interessanti da un punto di vista farmaceutico e nutraceutico.**

Le ricerche del dott. Pinto sono dedicate allo sviluppo di metodologie sintetiche innovative ed ecosostenibili caratterizzate dall'impiego di enzimi e/o cellule intere e di reattori per *flow chemistry* come complemento o come alternativa ai classici metodi di sintesi in batch. Il fine ultimo è lo sviluppo di processi multi step in continuo per la sintesi di molecole o di intermedi sintetici ad alto valore aggiunto.

Per quanto riguarda l'isolamento, la purificazione e l'immobilizzazione di enzimi o la produzione di cellule intere utili per le biotrasformazioni, il Dott. Pinto ha instaurato una collaborazione con il gruppo del Prof. Francesco Molinari e del Dott. Diego Romano (Dipartimento di Scienze per gli Alimenti la Nutrizione e l'Ambiente, Università di Milano) e con il gruppo del Prof. Marco Terreni (Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Pavia).

I campi di interesse attuali sono brevemente descritti di seguito:

a) Sviluppo di protocolli innovativi per la sintesi di oligosaccaridi, utilizzabili sia nel settore farmaceutico/biotecnologico che nel campo nutraceutico. In particolare, il dott. Pinto ha messo a punto la sintesi chemo-enzimatica di oligosaccaridi da utilizzare per la preparazione di neoglicoproteine come potenziali vaccini antitubercolari (progetto in collaborazione con il Prof. Marco Terreni dell'Università di Pavia) e ha sviluppato un efficiente metodo di sintesi biocatalizzata per la produzione in continuo di fruttooligosaccaridi (FOS), molecole dotate di proprietà prebiotiche e per questo di elevato interesse in ambito nutraceutico.

b) Risoluzione catalizzata da lipasi di racemati di molecole biologicamente attive.

c) Impiego di esterasi e chetoreduktasi nella sintesi chemo-enzimatica di API e dei loro intermedi: sintesi di prostaglandine e di steroidi.

d) Sviluppo di processi biocatalitici innovativi per condurre reazioni redox applicabili nella sintesi chemo-enzimatica di API.

## 2) Sintesi di composti di origine naturale.

Questa tematica è stata sviluppata con l'obiettivo di individuare strategie sintetiche per la preparazione di composti naturali dotati di attività biologica o di loro derivati al fine di approfondirne lo studio delle relazioni struttura attività.

In particolare, il dott. Pinto ha realizzato la sintesi totale di:

a) Acido *eritro*-tricolomico e del suo diastereoisomero *treo*, dapprima in forma racemica e successivamente in forma enantiopura. Lo studio svolto ha messo in evidenza una stretta correlazione tra la stereochimica dei due centri stereogenici e la selettività verso i vari sottotipi di recettori del Glutammato, chiarendo che l'isomero naturale acido *eritro*-L-tricolomico esplica la sua attività biologica mediante attivazione dei recettori AMPA e KA.

b) Acivicina, una sostanza isolata dai brodi di fermentazione di *Streptomyces sviveus* e nota per avere una buona attività antitumorale. La strategia sintetica messa a punto consente l'ottenimento dell'amminoacido finale in appena 5 passaggi sintetici con una resa complessiva del 34%. La disponibilità di tale composto ha permesso di evidenziarne l'attività inibitoria nei confronti di *Trypanosoma brucei*, agente responsabile della tripanosomiasi africana, patologia endemica nota come malattia del sonno.

Nel periodo di ricerca trascorso presso i laboratori diretti dal Prof. S.V. Ley, presso il Dipartimento di Chimica Organica, Cambridge UK, il Dott. Pinto ha inoltre completato la sintesi di cinque prodotti naturali isolati in tracce dall'albero indiano Neem (*Azadirachta indica*). La procedura messa a punto sfrutta un precursore comune che può essere ottenuto per sintesi totale, oppure, in maniera decisamente più conveniente, per degradazione del prodotto naturale Azadiractina, anch'esso isolato dall'albero Neem, ma in quantità più abbondanti. L'approccio semisintetico sviluppato, rendendo facilmente disponibili i derivati sintetizzati, apre la possibilità di approfondirne lo studio del profilo biologico. Un ulteriore sviluppo di questo progetto è stato il completamento della sintesi totale dell'Azadiractina, lavoro che ha richiesto approfonditi studi di retrosintesi e di possibili strategie di sintesi degradativa.

## 3) Progettazione, sintesi e studio delle relazioni struttura/attività di analoghi a ridotta libertà conformazionale di amminoacidi endogeni quali agenti neuroprotettivi e anticonvulsivanti.

Il complesso sistema della trasmissione glutammatergica si è dimostrato un target biologico di rilievo per il trattamento di diverse patologie neurodegenerative e di alcuni disturbi neurologici. L'acido L-glutammico è in grado di attivare recettori specifici appartenenti a due diverse famiglie: i recettori ionotropici (AMPA, KA, NMDA) e i recettori metabotropici (mGluR1-8). La ricerca di nuovi amminoacidi in grado di stabilire interazioni selettive con alcuni sottotipi dei recettori di L-Glu ha lo scopo di contribuire a precisarne il ruolo fisio-patologico. Inoltre, la selettività per specifici sottotipi recettoriali si traduce in un'azione mirata in determinati distretti del sistema nervoso centrale minimizzando gli effetti collaterali. La selettività dei ligandi per un determinato sottotipo recettoriale è un requisito fondamentale per un loro potenziale impiego farmaceutico. Le strategie utilizzate nella progettazione di nuovi ligandi includono:

- la rigidificazione conformazionale, al fine di aumentare la selettività d'azione
- l'omologazione della catena amminoacidica, quale strumento per modulare il profilo farmacologico ed ottenere così composti ad attività antagonista
- la bioisosteria per aumentare la potenza e diminuire la velocità di metabolizzazione.

Particolare attenzione è rivolta alla valutazione dell'impatto della stereochimica sull'attività biologica.

Questi studi hanno portato all'identificazione di alcuni nuovi antagonisti del recettore NMDA, dotati di elevata potenza e selettività e di una promettente attività neuroprotettiva in modelli in vitro e attività anticonvulsivante in modelli in vivo. Alcuni derivati, dotati di affinità nanomolare



e selettività verso un sottotipo recettoriale, sono stati utilizzati come ligandi radiomarcati per studi di imaging del SNC.

Lo spegnimento della trasmissione glutammatergica è dovuto in prevalenza alla ricaptazione dell'acido L-glutammico all'interno delle cellule gliali e neuronali, mediata dai trasportatori degli amminoacidi eccitatori (EAAT). Pertanto, appare evidente che gli EAAT rappresentano un possibile bersaglio molecolare per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche, utili in patologie quali l'epilessia o l'ischemia cerebrale. In questo ambito, il Dott. Pinto ha identificato nuovi bloccanti dei trasportatori (**HIP-A** e **HIP-B**) dotati di un peculiare profilo farmacologico, che li rende promettenti dal punto di vista di un potenziale impiego come agenti neuroprotettivi, in quanto capaci di ridurre il danno cellulare in modelli in vitro di ischemia cerebrale. Queste molecole, in forma racema, sono state inserite nel catalogo Tocris e sono commercialmente disponibili quali *tools* farmacologici (TOCRIS, cat. N. 2217/2218).

#### **4) Progettazione e sintesi di nuovi inibitori enzimatici quali potenziali agenti antitumorali e antiparassitari.**

Partendo dagli studi sul composto naturale Acivicina, una linea di ricerca recentemente intrapresa dal dott. Pinto riguarda la progettazione, la sintesi e lo studio delle relazioni struttura/attività di inibitori enzimatici quali potenziali agenti antitumorali e antiparassitari. La peculiarità degli inibitori enzimatici progettati e sintetizzati è la presenza di una warhead a struttura 3-bromo- $\Delta^2$ -isossazolinica, in grado di formare un legame covalente con un residuo di cisteina presente nella triade catalitica dell'enzima bersaglio, accoppiata ad una opportuna porzione di riconoscimento, responsabile della selettività nei confronti del target selezionato. In questo ambito, ha realizzato la sintesi di nuovi inibitori covalenti della citidina trifosfato sintetasi (CTPS), una glutammina ammidotrasferasi, che è stata identificata come un potenziale target per il trattamento della Tripanosomiasi africana umana. La progettazione di inibitori covalenti è stata successivamente estesa ad altri promettenti target, quali l'enzima rodesaina, una cisteina proteasi espressa da *Tripanosoma brucei rhodesiense*, essenziale nei processi di immunoevasione e di invasione del sistema nervoso centrale, e la gliceraldeide 3-fosfato deidrogenasi, un potenziale target per il trattamento della malaria.

Inoltre, sono stati sintetizzati nuovi inibitori della  $N^5,N^{10}$ -metilentetraidrofolato deidrogenasi (FolD), un enzima bifunzionale essenziale per la sopravvivenza di *Tripanosoma brucei* (*Tb*). Uno dei composti sintetizzati ha mostrato una buona attività antiparassitaria ed è stato co-cristallizzato con *TbFolD*, ottenendo la prima struttura a raggi X dell'enzima in presenza di NADP<sup>+</sup> e dell'inibitore.

La ricerca di potenziali agenti antitumorali è stata rivolta anche alla progettazione e sintesi di inibitori degli enzimi istone deacetilasi (HDAC) e DNA metiltrasferasi 1.

#### **COMUNICAZIONI ORALI A CONGRESSO**

1. "Synthesis and pharmacological evaluation of subtype-selective NMDA antagonists as potential PET/SPECT ligands for CNS imaging" A. Pinto, P. Conti, L. Tamborini, C. De Micheli, K. B. Hansen, S. F. Traynelis, P. Finley, C. Foss, R. Mease, A. Horti, Y. Chen, M. Pomper. *EFMC-YMCS 2015*, Anversa, 17 Settembre 2015. Flash poster presentation.
2. "Novel peptidomimetic inhibitors, containing a 3-bromo isoxazoline, for the treatment of neglected tropical diseases." A. Pinto, R. Ettari, L. Tamborini, G. Cullia, I. C. Angelo, S. Grasso, C. De Micheli, P. Conti. *XXII National Meeting on Medicinal Chemistry*, Roma, 10-13 Settembre 2013.
3. "Synthetic Approach to and Biological Relevance of Differently 3-Substituted 2-Isoxazolines and Isoxazoles" A. Pinto, L. Tamborini, P. Conti, C. De Micheli. *XIII Convegno Nazionale Reazioni Pericicliche*, Pavia, Settembre 2009.

4. "Synthesis and Pharmacological Profile of New Inhibitors of Excitatory Amino Acid Transporters" A. Pinto *Nuove Prospettive in Chimica Farmaceutica*, Castelveccchio Pascoli, Febbraio 2009.
5. "Synthesis and pharmacological profile of conformationally rigidified glutamic acid homologues selective for the NMDA receptors" A. Pinto European Network of Doctoral Studies in Pharmaceutical Sciences, Catania, Novembre 2006.
6. "Synthesis and pharmacological profile of conformationally rigidified glutamic acid homologues selective for the NMDA receptors" A. Pinto *ESMEC-European School of Medicinal Chemistry XXVI edition*, Urbino, Luglio 2006.
7. "Synthesis and pharmacological profile of new selective NMDA receptor ligands" A. Pinto *European Network of Doctoral Studies in Pharmaceutical Sciences*, Milano, Ottobre 2004.

#### HIGHLIGHTS

- "Biotransformation with whole microbial systems in a continuous flow reactor: resolution of (RS)-flurbiprofen using *Aspergillus oryzae* by direct esterification with ethanol in organic solvent" L. Tamborini, D. Romano, A. Pinto, M. Contente, M. C. Iannuzzi, P. Conti, F. Molinari. *Tetrahedron Letters* 2013, 54, 6090-6093.  
**Recensito in:** a) "Highlights from the Flow Chemistry Literature 2013 (Part 4)" T. N. Glasnov. *J. Flow Chem.* 2014, 4, 54-59; b) "Hot off the press" R. A. Hill, A. Sutherland. *Natural Product Reports* 2014, 31, 148-153.
- "Synthesis and biochemical evaluation of  $\Delta^2$ -isoxazoline derivatives as DNA methyltransferase 1 inhibitors" S. Castellano, D. Kuck, M. Viviano, J. Yoo, F. Lopez-Vallejo, P. Conti, L. Tamborini, A. Pinto, J. L. Medina-Franco, G. Sbardella. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 7663-7677.  
**Recensito in:** "Highlights from the Flow Chemistry Literature 2011 (Part 3)". T. N. Glasnov. *J. Flow Chem.* 2012, 2, 28-36.

#### ELENCO COMPLETO DELLE PUBBLICAZIONI

1. "Flow-based stereoselective reduction of ketones using an immobilized ketoreductase/glucose dehydrogenase mixed bed system" F. Dall'Oglio, M. L. Contente, P. Conti, F. Molinari, D. Monfredi, A. Pinto, D. Romano, D. Ubiali, L. Tamborini, I. Serra. *Catal. Commun.* 2017, 93, 29-32.
2. "Development of radiolabeled ligands targeting the glutamate binding site of the *N*-methyl-D-aspartate receptor as potential imaging agents for brain" L. Tamborini, Y. Chen, C. A. Foss, A. Pinto, A. G. Horti, S. F. Traynelis, C. De Micheli, R. C. Mease, K. B. Hansen, P. Conti, M. G. Pomper. *J. Med. Chem.* 2016, 59, 11110-11119.
3. "Synthesis and pharmacological evaluation of conformationally constrained glutamic acid higher homologues" L. Tamborini, G. Cullia, B. Nielsen, C. De Micheli, P. Conti, A. Pinto. *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24, 5741-5747.
4. "γ-Glutamyl-dipeptides: easy tools to rapidly probe the stereoelectronic properties of the ionotropic glutamate receptor binding pocket", L. Tamborini, V. Nicosia, P. Conti, F. Dall'Oglio, C. De Micheli, B. Nielsen, A. A. Jensen, D. S. Pickering, A. Pinto. *Tetrahedron* 2016, 72, 8486-8492.
5. "Seawater-Based Biocatalytic Strategy: Stereoselective Reductions of Ketones with Marine Yeasts" I. Serra, B. Guidi, G. Burgaud, M. L. Contente, P. Ferraboschi, A. Pinto, C. Compagno, F. Molinari, D. Romano. *ChemCatChem* 2016, 8, 3254-3260.
6. "Development of a high-yielding bioprocess for 11- $\alpha$  hydroxylation of canrenone under conditions of oxygen-enriched air supply" M. L. Contente, B. Guidi, I. Serra, V. De Vitis, D. Romano, A. Pinto, R. Lenna, R. Pinheiro de Souza Oliveira, F. Molinari. *Steroids* 2016, 116, 1-4.

7. "An efficient continuous flow process for the synthesis of a non-conventional mixture of fructooligosaccharides" P. Zambelli, L. Tamborini, S. Cazzamalli, A. Pinto, S. Arioli, S. Balzaretti, F. J. Plou, L. Fernandez-Arrojo, F. Molinari, P. Conti, D. Romano. *Food Chem.* **2016**, *190*, 607-613.
8. "Preparation of enantiomerically enriched aromatic  $\beta$ -hydroxynitriles and halohydrins by ketone reduction with recombinant ketoreductase KRED1-Pglu", M. L. Contente, I. Serra, F. Molinari, R. Gandolfi, A. Pinto, D. Romano. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 3974-3979.
9. "Selectivity of 3-bromo-isoxazoline inhibitors between human and *Plasmodium falciparum* glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenases", S. Bruno, M. Margiotta, A. Pinto, G. Cullia, P. Conti, C. De Micheli, A. Mozzarelli. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2654-2659.
10. "Enzymatic reduction of acetophenone derivatives with a benzil reductase from *Pichia glucozyma* (KRED1-Pglu): electronic and steric effects on activity and enantioselectivity", M. L. Contente, I. Serra, L. Palazzolo, C. Parravicini, E. Gianazza, I. Eberini, A. Pinto, B. Guidi, F. Molinari, D. Romano. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3404-3408.
11. "Stereoselective enzymatic reduction of ethyl secodione: preparation of a key intermediate for the total synthesis of steroids" M. L. Contente, F. Molinari, I. Serra, A. Pinto, D. Romano. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1260-1263.
12. "Inspired by Nature: The 3-Halo-4,5-dihydroisoxazole Moiety as a Novel Molecular Warhead for the Design of Covalent Inhibitors", A. Pinto, L. Tamborini, G. Cullia, P. Conti, C. De Micheli. *ChemMedChem* **2016**, *11*, 10-14.
13. "Bicyclic  $\gamma$ -amino acids as inhibitors of  $\gamma$ -aminobutyrate aminotransferase", A. Pinto, L. Tamborini, E. Pennacchietti, A. Coluccia, R. Silvestri, G. Cullia, C. De Micheli, P. Conti, D. De Biase. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31*, 295-301.
14. "Characterization of 2,4-Diamino-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl Ureido Based Inhibitors of *Trypanosoma brucei* Fold and Testing for Antiparasitic Activity", T. C. Eadsforth, A. Pinto, R. Luciani, L. Tamborini, G. Cullia, C. De Micheli, L. Marinelli, S. Cosconati, E. Novellino, L. Lo Presti, A. Cordeiro da Silva, P. Conti, W. N. Hunter, M. P. Costi. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7938-7948.
15. "Development of novel dipeptide-like rhodesain inhibitors containing the 3-bromoisoxazoline warhead in a constrained conformation", R. Ettari, A. Pinto, S. Previti, L. Tamborini, I. C. Angelo, V. La Pietra, L. Marinelli, E. Novellino, T. Schirmeister, M. Zappalà, S. Grasso, C. De Micheli, P. Conti. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 7053-7060.
16. "Synthesis of unusual isoxazoline containing  $\beta$  and  $\gamma$ -dipeptides as potential glutamate receptor ligands", L. Tamborini, F. Mastronardi, F. Dall'Oglio, C. De Micheli, B. Nielsen, L. Lo Presti, P. Conti, A. Pinto. *MedChemComm* **2015**, *6*, 1260-1266.
17. "Synthesis and pharmacological evaluation of  $\alpha_4\beta_2$  nicotinic ligands with a 3-fluoropyrrolidine nucleus", L. Tamborini, A. Pinto, R. Ettari, C. Gotti, F. Fasoli, P. Conti, C. De Micheli. *ChemMedChem* **2015**, *10*, 1071-1078.
18. "A new chemoenzymatic approach to the synthesis of Latanoprost and Bimatoprost", M. L. Contente, P. Zambelli, S. Galafassi, L. Tamborini, A. Pinto, P. Conti, F. Molinari, D. Romano. *J. Mol. Catal. B-Enzym.* **2015**, *114*, 7-12.
19. "Use of a O-benzyl-(S)-serine containing eluent for the efficient ligand-exchange chromatography-based enantioseparation of constrained glutamate receptor ligands", F. Ianni, R. Sardella, A. Lisanti, N. Giacchè, P. Conti, A. Pinto, L. Tamborini, B. Natalini. *Anal. Lett.* **2015**, *48*, 383-395.
20. "Biotransformation of aromatic ketones and ketoesters with the non-conventional yeast *Pichia glucozyma*", M.L. Contente, F. Molinari, P. Zambelli, V. De Vitis, R. Gandolfi, A. Pinto, D. Romano. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 7051-7053.

21. "Rationalizing the lacking of inversion symmetry in a noncentrosymmetric polar racemate: An experimental and theoretical study", L. Lo Presti, M. Sist, L. Loconte, A. Pinto, L. Tamborini, C. Gatti. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 5822-5833.
22. "Discovery of covalent inhibitors of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, a target for the treatment of malaria", S. Bruno, A. Pinto, G. Paredi, L. Tamborini, C. De Micheli, V. La Pietra, L. Marinelli, E. Novellino, P. Conti, A. Mozzarelli. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 7465-7471.
23. "Optimization of peptidomimetic boronates bearing a P3 bicyclic scaffold as proteasome inhibitors", V. Troiano, K. Scarbaci, R. Ettari, N. Micale, C. Cerchia, A. Pinto, T. Schirmeister, E. Novellino, S. Grasso, A. Lavecchia, M. Zappalà. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *83*, 1-14.
24. "Efficient synthesis of novel glutamate homologues and investigation of their affinity and selectivity profile at ionotropic glutamate receptors", A. Pinto, L. Tamborini, F. Mastronardi, R. Ettari, D. Romano, B. Nielsen, C. De Micheli, P. Conti. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1980-1982.
25. "Synthesis of (3-hydroxy-pyrazolin-5-yl)glycine based ligands interacting with ionotropic glutamate receptors", A. Pinto, L. Tamborini, F. Mastronardi, R. Ettari, Y. Safoz, L. Bunch, B. Nielsen, A.A. Jensen, C. De Micheli, P. Conti. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *75*, 151-158.
26. "Development of novel selective peptidomimetics containing a boronic acid moiety, targeting the 20s proteasome as anticancer agents", K. Scarbaci, V. Troiano, R. Ettari, A. Pinto, N. Micale, C. Di Giovanni, C. Cerchia, T. Schirmeister, E. Novellino, A. Lavecchia, M. Zappalà, S. Grasso. *ChemMedChem* **2014**, *9*, 1801-1816.
27. "Synthesis and biological evaluation of papain-family cathepsin l-like cysteine protease inhibitors containing a 1,4-benzodiazepine scaffold as antiprotozoal agents", R. Ettari, A. Pinto, L. Tamborini, I.C. Angelo, S. Grasso, M. Zappalà, N. Capodicasa, L. Yzeiraj, E. Gruber, M.N. Aminake, G. Pradel, T. Schirmeister, C. De Micheli, P. Conti. *ChemMedChem* **2014**, *9*, 1817-1825.
28. "Biotransformation with whole microbial systems in a continuous flow reactor: resolution of (RS)-flurbiprofen using *Aspergillus oryzae* by direct esterification with ethanol in organic solvent", L. Tamborini, D. Romano, A. Pinto, M. Contente, M. C. Iannuzzi, P. Conti, F. Molinari. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6090-6093.
29. "Development of rhodesain inhibitors with a 3-bromoisoxazoline warhead", R. Ettari, L. Tamborini, I.C. Angelo, S. Grasso, T. Schirmeister, L. Lo Presti, C. De Micheli, A. Pinto, P. Conti. *ChemMedChem* **2013**, *8*, 2070-2076.
30. "3-Carboxy-pyrazolinalanine as a new scaffold for developing potent and selective NMDA receptor antagonists", L. Tamborini, A. Pinto, F. Mastronardi, M.C. Iannuzzi, G. Cullia, B. Nielsen, C. De Micheli, P. Conti. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *68*, 33-37.
31. "Inhibition of Rhodesain as a Novel Therapeutic Modality for Human African Trypanosomiasis", R. Ettari, L. Tamborini, I.C. Angelo, N. Micale, A. Pinto, C. De Micheli, P. Conti. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5637-5658.
32. "An efficient method for the lipase-catalysed resolution and in-line purification of racemic flurbiprofen in a continuous-flow reactor", L. Tamborini, D. Romano, A. Pinto, A. Bertolani, F. Molinari, P. Conti. *J. Mol. Catal. B-Enzym.* **2012**, *84*, 78-82.
33. "Mechanism of inhibition of the glutamate transporter EAAC1 by the conformationally-constrained glutamate analog (+)-HIP-B", R. Callender, A. Gameiro, A. Pinto, C. De Micheli, C. Grever. *Biochemistry* **2012**, *51*, 5486-5495.
34. "Evading Pgp Activity in Drug-Resistant Cancer Cells: A Structural and Functional Study of Antitubulin Furan Metotica Compounds", T.L. Nguyen, M.R. Cera, A. Pinto, L. Lo Presti, E. Hamel, P. Conti, R. Gussio, P. De Wulf. *Mol. Cancer Ther.* **2012**, *11*, 1103-1111.

35. "One-pot chemoenzymatic synthesis of aldoximes from primary alcohols in water", P. Zambelli, A. Pinto, D. Romano, E. Crotti, P. Conti, L. Tamborini, R. Villa, F. Molinari. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2158-2161.
36. "Synthesis and Biological Evaluation of CTP Synthetase Inhibitors as Potential Agents for the Treatment of African Trypanosomiasis", L. Tamborini, A. Pinto, T.K. Smith, L.L. Major, M.C. Iannuzzi, S. Cosconati, L. Marinelli, E. Novellino, L. Lo Presti, P.E. Wong, M.P. Barrett, C. De Micheli, P. Conti. *ChemMedChem* **2012**, *7*, 1623-1634.
37. "Synthesis and in vitro/in vivo Evaluation of the Antitrypanosomal Activity of 3-Bromoacivicin, a Potent CTP Synthetase Inhibitor", P. Conti, A. Pinto, P.E. Wong, L.L. Major, L. Tamborini, M.C. Iannuzzi, C. De Micheli, M.P. Barrett, T.K. Smith. *ChemMedChem* **2011**, *6*, 329-333.
38. "Drug Discovery Targeting Amino Acid Racemases", P. Conti, L. Tamborini, A. Pinto, A. Blondel, P. Minoprio, A. Mozzarelli, C. De Micheli. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6919-6946.
39. "Regioselective Preparation of Functionalized Isoxazoline Derivatives, Key Intermediates in the Synthesis of Selective NMDA Receptor Antagonists", L. Tamborini, A. Pinto, P. Conti, M. Gallanti, M.C. Iannuzzi, L. Lo Presti, C. De Micheli. *Synthesis* **2011**, 1255-1260.
40. "Synthesis and biochemical evaluation of  $\delta$  2-isoxazoline derivatives as DNA methyltransferase 1 inhibitors", S. Castellano, D. Kuck, M. Viviano, J. Yoo, F. López-Vallejo, P. Conti, L. Tamborini, A. Pinto, J.L. Medina-Franco, G. Sbardella. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7663-7677.
41. "Synthesis of new isoxazoline-based acidic amino acids and investigation of their affinity and selectivity profile at ionotropic glutamate receptors", A. Pinto, P. Conti, G. Grazioso, L. Tamborini, U. Madsen, B. Nielsen, C. De Micheli. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 787-793.
42. "Novel 3-carboxy- and 3-phosphono-pyrazoline amino acids acting as potent and selective NMDA receptor antagonists: design, synthesis and pharmacological characterization", P. Conti, A. Pinto, L. Tamborini, U. Madsen, B. Nielsen, H. Bräuner-Osborne, K.B. Hansen, E. Landucci, D.E. Pellegrini Giampietro, G. De Sarro, E. Donato Di Paola, C. De Micheli. *ChemMedChem* **2010**, *5*, 1465-1475.
43. "A highly efficient flow reactor process for the synthesis of N-Boc-3,4-dehydro-L-proline methyl ester", L. Tamborini, P. Conti, A. Pinto, C. De Micheli. *Tetrahedron-Asymmetry* **2010**, *21*, 222-225.
44. "Design and synthesis of novel isoxazole-based HDAC inhibitors", P. Conti, L. Tamborini, A. Pinto, L. Sola, R. Ettari, C. Mercurio, C. De Micheli. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4331-4338.
45. "Synthesis of 3-Aryl/benzyl-4,5,6,6a-tetrahydro-3aHpyrrolo[3,4-d]isoxazole Derivatives: A Comparison between Conventional, Microwave-Assisted and Flow-Based Methodologies", S. Castellano, L. Tamborini, M. Viviano, A. Pinto, G. Sbardella, P. Conti. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7439-7442.
46. "Synthesis and anti-HIV activity evaluation of new phenyl ethyl thiourea (PET) derivatives", R. Ettari, A. Pinto, N. Micale. *Arkivoc* **2009**, 227-234.
47. "A regioselective route to 5-substituted isoxazoline-3-phosphonates", P. Conti, A. Pinto, L. Tamborini, P. Dunkel, V. Gambaro, G.L. Visconti, C. De Micheli. *Synthesis* **2009**, 591-596.
48. "Synthesis of new  $\beta$ - and  $\gamma$ -benzyloxy-S-glutamic acid derivatives and evaluation of their activity as inhibitors of excitatory amino acid transporters", L. Tamborini, P. Conti, A. Pinto, S. Colleoni, M. Gobbi, C. De Micheli. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6083-6089.
49. "A novel simplified synthesis of Acivicin", A. Pinto, P. Conti, L. Tamborini, C. De Micheli. *Tetrahedron-Asymmetry* **2009**, *20*, 508-511.

50. "Neuroprotective effects of the novel glutamate transporter inhibitor (-)-3-hydroxy-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-pyrrolo[3,4-d]isoxazole-4-carboxylic acid, which preferentially inhibits reverse transport (glutamate release) compared with glutamate reuptake", S. Colleoni, A.A. Jensen, E. Landucci, E. Fumagalli, P. Conti, A. Pinto, M. De Amici, D.E. Pellegrini-Giampietro, C. De Micheli, T. Mennini, M. Gobbi. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, 326, 646-656.
51. "Synthesis and pharmacological characterization at glutamate receptors of the four enantiopure isomers of tricholomic acid", A. Pinto, P. Conti, M. De Amici, L. Tamborini, U. Madsen, B. Nielsen, T. Christesen, H. Bräuner-Osborne, C. De Micheli. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2311-2315.
52. "Synthesis of natural products from the indian Neem tree *Azadirachta Indica*", G.E. Veitch, A. Pinto, A. Boyer, E. Beckmann, J.C. Anderson, S.V. Ley. *Org. Lett.* **2008**, 10, 569-572, ISSN: 1523-7060.
53. "Synthesis of enantiomerically pure HIP-A and HIP-B and investigation of their activity as inhibitors of excitatory amino acid transporters" A. Pinto, P. Conti, M. De Amici, L. Tamborini, G. Grazioso, S. Colleoni, T. Mennini, M. Gobbi, C. De Micheli. *Tetrahedron-Asymmetry* **2008**, 19, 867-875.
54. "Synthesis of novel pyrrolo[3,4-d]pyrazole-dicarboxylic acids and evaluation of their interaction with glutamate receptors", P. Conti, S. Joppolo di Ventimiglia, A. Pinto, L. Tamborini, F.S. Menniti, J.T. Lazzaro, C. De Micheli. *Chem. Biodivers.* **2008**, 5, 657-663.
55. "The synthesis of Azadirachtin: a potent insect antifeedant", S.V. Ley, A. Abad-Somovilla, J.C. Anderson, C. Ayats, R. Banteli, E. Beckmann, A. Boyer, M.G. Brasca, A. Brice, H.B. Broughton, B.J. Burke, E. Cleator, D. Craig, A.A. Denholm, R.M. Denton, T. Durand-Reville, L.B. Gobbi, M. Gobel, B.L. Gray, R.B. Grossmann, C.E. Gutteridge, N. Hahn, S.L. Harding, D.C. Jennens, L. Jennens, P.J. Lovell, H.J. Lovell, M.L. de la Puente, H.C. Kolb, W. Koot, S.L. Maslen, C.F. McCusker, A. Mattes, A.R. Pape, A. Pinto, D. Santafianos, J.S. Scott, S.C. Smith, A.Q. Somers, C.D. Spilling, F. Stelzer, P.L. Toogood, R.M. Turner, G.E. Veitch, A. Wood, C. Zumbrunn. *Chem. -Eur. J.* **2008**, 14, 10683-10704.
56. "Synthesis and pharmacological characterization at glutamate receptors of erythro- and threo-tricholomic acid and homologues thereof", P. Conti, M. De Amici, G. Roda, A. Pinto, L. Tamborini, U. Madsen, B. Nielsen, H. Bräuner-Osborne, C. De Micheli. *Tetrahedron* **2007**, 63, 2249-2256.
57. "Synthesis and pharmacological evaluation of novel conformationally constrained homologues of glutamic acid", P. Conti, A. Caligiuri, A. Pinto, G. Roda, L. Tamborini, B. Nielsen, U. Madsen, K. Frydenvang, A. Colombo, C. De Micheli. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 1059-1068.
58. "A regioselective route to 5-substituted pyrazole- and pyrazoline-3-phosphonic acids and esters", P. Conti, A. Pinto, L. Tamborini, V. Rizzo, C. De Micheli. *Tetrahedron* **2007**, 63, 5554-5560.
59. "Synthesis of conformationally constrained glutamic acid homologues and investigation of their pharmacological profiles", P. Conti, A. Pinto, L. Tamborini, G. Grazioso, G. De Sarro, H. Bräuner-Osborne, G. Szabo, L. G. Harsing, C. De Micheli. *ChemMedChem* **2007**, 2, 1639-1647.
60. "Stereoselective synthesis of 4-amino-3-hydroxy-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta [d]isoxazole-4-carboxylic acid, a conformationally constrained analogue of aspartic acid", P. Conti, A. Pinto, G. Roda, L. Tamborini, D. Arosio, C. De Micheli. *Synthesis* **2007**, 2145-2148.
61. "Synthesis of 3-hydroxy- and 3-carboxy- $\Delta^2$ -isoxazoline amino acids and evaluation of their interaction with GABA receptors and transporters", P. Conti, M. De Amici, A. Pinto, L. Tamborini, G. Grazioso, B. Frølund, B. Nielsen, C. Thomsen, B. Ebert, C. De Micheli. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5533-5542.

62. "Synthesis of novel N1-substituted pyrazole amino acids and evaluation of their interaction with glutamate receptors", P. Conti, G. Grazioso, S. Joppolo di Ventimiglia, A. Pinto, G. Roda, U. Madsen, H. Bräuner-Osborne, B. Nielsen, C. Costagli, A. Galli. *Chem. Biodivers.* **2005**, 2, 748-757.
63. "Synthesis, binding affinity at glutamic acid receptors, neuroprotective effects, and molecular modelling investigation of novel dihydroisoxazole amino acids", P. Conti, M. De Amici, G. Grazioso, G. Roda, A. Pinto, K. B. Hansen, B. Nielsen, U. Madsen, H. Braeuner-Osborne, J. Egebjerg, V. Vestri, D.E. Pellegrini-Giampietro, P. Sibille, F. Acher, C. De Micheli. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6315-6325.
64. "Key intermediates in the synthesis of enantiopure antagonists at NMDA receptors: a structural study", G. Bombieri, N. Marchini, F. Meneghetti, A. Pinto, G. Roda. *Tetrahedron-Asymmetry* **2005**, 16, 3030-3035.

#### ABSTRACT PUBBLICATI SU RIVISTE CON ISSN

"From potent AMPA/KA agonists to either selective NMDA antagonists or to inhibitors of the glutamate transporters", C. De Micheli, P. Conti, A. Pinto, L. Tamborini, *Amino Acids* **2011**, 41, S44-S45.

#### ARTICOLI PUBBLICATI SU RIVISTE INDICIZZATE SENZA IF

"Ligand-exchange enantioresolution of dihydroisoxazole amino acid derivatives acting as glutamatergic modulators", R. Sardella, F. Ianni, N. Giacchè, A. Lisanti, P. Conti, A. Pinto, L. Tamborini, B. Natalini. *Trends in chromatography* **2012**, 7, 43-56.

#### TESI DI DOTTORATO

"Synthesis and pharmacological profile of conformationally rigidified glutamic acid homologues selective for the NMDA receptors" A. Pinto, Docente guida: Prof.ssa Paola Conti.

#### ELENCO DELLE COMUNICAZIONI POSTER O ORALI TENUTE DA ALTRI

1. "Structural and pharmacological evaluation of a class of GluN2A-selective competitive NMDAR antagonists with novel binding mode" G. E. Lind, A. Pinto, L. Tamborini, P. Conti, K. B. Hansen. *Society for Neuroscience 46<sup>th</sup> annual meeting*, San Diego, CA, USA, 12-16 Novembre **2016**.
2. "Structural and pharmacological evaluation of a class of GluN2A-selective competitive NMDAR antagonists with novel binding mode" G. E. Lind, A. Pinto, L. Tamborini, P. Conti, K. B. Hansen. *26<sup>th</sup> Neuropharmacology Conference*, Paradise Point, San Diego, CA, USA, 10-11 Novembre **2016**.
3. "Design, synthesis and biological characterization of PfGAPDH inhibitors" G. Cullia, A. Pinto, S. Bruno, S. Parapini, L. Tamborini, A. Mozzarelli, D. Taramelli, C. De Micheli, P. Conti. *Ischia Advanced School of Organic Chemistry (IASOC) 2016*, Ischia, 25-29 Settembre **2016**.
4. "The chemoenzymatic flow synthesis of Captopril", F. Dall'Oglio, A. Pinto, V. De Vitis, F. Molinari, D. Romano, P. Conti, L. Tamborini. *XXIV National Meeting on Medicinal Chemistry*, Perugia, 11-14 Settembre **2016**.
5. "Synthesis and biological evaluation of new ligands designed to selectively interact with kainate receptors" G. Cullia, F. Mastronardi, A. Pinto, L. Tamborini, L. Marconi, C. De Micheli, P. Conti. *33<sup>rd</sup> Camerino-Cyprus Symposium "Receptor chemistry: reality and vision"*, Camerino, 15-19 Maggio **2016**.

6. "Flowcells and flowzymes: biocatalysis in flow chemistry reactors" L. Tamborini, M. L. Contente, P. Conti, A. Pinto, D. Romano, F. Molinari. *Workshop Industrial Enzymes*, Pavia, 22-23 Settembre 2015.
7. "Design, synthesis and biological evaluation of novel dipeptide-like rhodesain inhibitors containing a conformationally constrained 3-bromoisoxazoline warhead" R. Ettari, S. Previti, A. Pinto, L. Tamborini, G. Cullia, V. La Pietra, L. Marinelli, E. Novellino, Carlo De Micheli, P. Conti, S. Grasso, M. Zappalà. *XXIII National Meeting on Medicinal Chemistry*, Salerno, 6-9 Settembre 2015.
8. "Discovery of high affinity subtype-selective NMDA receptor antagonists and preliminary efforts to develop PET/SPECT ligands for SNC imaging" P. Conti, A. Pinto, L. Tamborini, R. Baruffaldi, C. De Micheli, K. B. Hansen, S. F. Traynelis, P. Finley, C. Foss, A. Horti, Y. Chen, M. Pomper. *XXIII National Meeting on Medicinal Chemistry*, Salerno, 6-9 Settembre 2015.
9. "Flowcells and flowzymes: biocalysis in flow chemistry reactors" L. Tamborini, D. Romano, P. Zambelli, A. Pinto, F. Dall'Oglio, V. De Vitis, P. Conti, F. Molinari. *Biotrans 2015*, Vienna, 26-30 Luglio 2015.
10. "Stereoselective reduction of aromatic ketones by a new ketoreductase from *Pichia Glucozyma*" M. L. Contente, D. Romano, I. Eberini, A. Pinto, F. Molinari. *Biotrans 2015*, Vienna, 26-30 Luglio 2015.
11. "Flowcells and flowzymes: biocatalysis in flow chemistry reactors" M. L. Contente, P. Zambelli, L. Tamborini, A. Pinto, P. Conti, D. Romano, F. Molinari. *BiocatBiotrans*, Búzios, Brazil, 23-26 Settembre 2014.
12. "A new chemoenzymatic approach to the synthesis of latanoprost and bimatoprost" D. Romano, M. L. Contente, F. Molinari, L. Tamborini, A. Pinto, P. Conti. *MECP14 - Multistep Enzyme Catalyzed Processes*, Madrid 7-10 Aprile 2014.
13. "Covalent inhibition of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, a promising target for the treatment of protozoal infections" S. Bruno, P. Conti, G. Cullia, A. Pinto, L. Tamborini, C. De Micheli, A. Mozzarelli. *57<sup>th</sup> National Meeting of the Italian Society of Biochemistry and Molecular Biology (SIB)*, Ferrara, 18-20 Settembre 2013.
14. "Development of covalent inhibitors of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, a promising target for the treatment of protozoal infections" P. Conti, A. Pinto, L. Tamborini, G. Cullia, C. De Micheli, S. Bruno, A. Mozzarelli. *XXII National Meeting on Medicinal Chemistry*, Roma, 10-13 Settembre 2013.
15. "*Pichia glucozyma*: a powerful biocatalyst for enantioselective reduction of ketones" M. Contente, D. Romano, P. Conti, R. Gandolfi, A. Pinto, L. Tamborini, F. Molinari. *ArmChemFront*, Yerevan (Armenia), 25-29 Agosto 2013.
16. "Development of novel rhodesain inhibitors characterized by the presence of the 3-bromo isoxazoline moiety as the warhead" R. Ettari, L. Tamborini, A. Pinto, N. Micale, I. C. Angelo, S. Grasso, T. Schirmeister, C. De Micheli, P. Conti. *Nuove Prospettive in Chimica Farmaceutica (NPCF7)*, Savigliano, 29-31 Maggio 2013.
17. "Synthesis of new N-1 substituted 3-hydroxy-pyrazoline amino acids selectively interacting with ionotropic glutamate receptors" F. Mastronardi, P. Conti, A. Pinto, L. Tamborini, B. Nielsen, D. Pickering, C. De Micheli. *2nd Meeting of the Paul Ehrlich MedChem Euro-PhD Network*, Ljubljana 9-11 Settembre 2012.
18. "Novel peptidomimetic inhibitors, containing a 1,4-benzodiazepine scaffold, for treatment of neglected tropical diseases" R. Ettari, A. Pinto, L. Tamborini, S. Grasso, C. De Micheli. *XXI National Meeting on Medicinal Chemistry*, Palermo, 17-20 Luglio 2012.



19. "Enzymatic resolution of biologically relevant substrates in a continuous-flow reactor" L. Tamborini, D. Romano, A. Pinto, F. Mastronardi, P. Conti, F. Molinari, C. De Micheli. *XXI National Meeting on Medicinal Chemistry*, Palermo, 17-20 Luglio 2012.
20. "Ligand-exchange enantioresolution of dihydroisoxazole amino acid derivatives" B. Natalini, R. Sardella, F. Ianni, N. Giacchè, P. Conti, A. Pinto, L. Tamborini. *XXI National Meeting on Medicinal Chemistry*, Palermo, 17-20 Luglio 2012.
21. "Synthesis and biological evaluation of CTP synthetase inhibitors as new potential agents for the treatment of African Trypanosomiasis" P. Conti, A. Pinto, M. C. Iannuzzi, F. Mastronardi, L. Tamborini, S. Cosconati, L. Marinelli, E. Novellino, L. Major, T. K. Smith, P. E. Wong, M. P. Barrett, C. De Micheli. *New Drugs For Neglected Diseases-Medicinal Chemistry In Parasitology 2011*, Modena, 5-7 Ottobre 2011.
22. "CTP synthetase inhibitors as new potential agents for the treatment of African Trypanosomiasis: synthesis and in vitro/in vivo evaluation of trypanocidal activity of 3-Br-Acivicin" P. Conti, A. Pinto, L. Tamborini, M. C. Iannuzzi, N. Patelli, C. De Micheli, M. Barrett, P. E. Wong, L. L. Major, T. K. Smith. *1st iDDi Workshop in Neglected and Orphan Diseases*, Siena, 29 Maggio-1 Giugno 2010.
23. "Synthesis and biological evaluation of  $\Delta^2$ -isoxazoline derivatives as DNA methyltransferase 1 inhibitors" M. Viviano, S. Castellano, P. Conti, L. Tamborini, A. Pinto, S. Sicher, D. Kuck, C. De Micheli, J. L. Medina Franco, F. Lyko, G. Sbardella. *XX National Meeting on Medicinal Chemistry*, Abano terme (PD), 12-16 Settembre 2010.
24. "Synthesis of TBOA homologues and evaluation of their activity as Glutamate transporter inhibitors" L. Tamborini, P. Conti, A. Pinto, M. C. Iannuzzi, C. De Micheli. *XXIII Congresso Nazionale S.C.I.*, Sorrento, Luglio 2009.
25. "Progettazione e sintesi di nuovi agenti neuroprotettivi diretti verso il sistema glutammatergico" P. Conti, A. Pinto, L. Tamborini, G. Grazioso, C. De Micheli. *Nuove Prospettive in Chimica Farmaceutica Catanzaro*, Maggio 2008.
26. "Synthesis and neuroprotective activity of new potent competitive NMDA receptor antagonists" P. Conti, A. Pinto, L. Tamborini, E. Landucci, D. E. Pellegrini Giampietro, C. De Micheli. *XIX Congresso Nazionale della Divisione di Chimica Farmaceutica*, Verona, Settembre 2008.
27. "Synthesis of novel enantiopure 2-isoxazoline and 2-pyrazoline amino acids and their activity at glutamic acid receptors and transporters" P. Conti, A. Pinto, L. Tamborini, G. Grazioso, G. Roda, M. De Amici, C. De Micheli. *3<sup>rd</sup> EuCheMS Conference on Pericyclic Reactions*, Siracusa, Giugno 2007.
28. "(–)-HIP-A and (+)-HIP-B: investigation of the pharmacological profile and potential therapeutic applications" P. Conti, A. Pinto, L. Tamborini, G. Grazioso, S. Colleoni, M. Gobbi, T. Mennini. *5<sup>th</sup> Joint Meeting on Medicinal Chemistry*, Portorož, Slovenia, Giugno 2007.
29. "Synthesis and pharmacological profile at Glu receptors of the enantiomeric pure forms of erythro- and threo- tricholomic acid" A. Pinto, P. Conti, C. De Micheli, G. Roda, L. Tamborini, U. Madsen, H. Bräuner-Osborne, M. De Amici. *XIX International Symposium on Medicinal Chemistry*, Istanbul, Turchia, Agosto 2006.
30. "Enantiomeric forms of (±)-HIP-A and (±)-HIP-B: synthesis and evaluation of their activity at the excitatory amino acids" L. Tamborini, S. Colleoni, A. Pinto, P. Conti, M. De Amici, M. Gobbi, T. Mennini, C. De Micheli. *XIX International Symposium on Medicinal Chemistry*, Istanbul, Turchia, Agosto 2006.
31. "Design and synthesis of novel acidic amino acids acting at glutamate receptors and transporters" P. Conti, A. Pinto *COST Meeting: Enzymatic approaches to the synthesis and manipulation of non-natural amino acids*, Barcellona, Spagna, Novembre 2006.

**32.** "Synthesis and pharmacological profile of conformationally rigidified glutamic acid homologues" P. Conti, A. Pinto, L. Tamborini, C. De Micheli. *Second Joint Italian-Swiss Meeting*, Modena, Settembre **2005**.

**33.** "Synthesis of conformationally rigidified glutamic acid homologues and investigation of their pharmacological profile" A. Pinto, L. Tamborini, S. Pozzi, P. Conti. *Ischia Advanced School of Organic Chemistry*, Ischia, Settembre **2004**.

Data

07/05/2017

Luogo

Milano