



UNIVERSITÀ DI PISA

INNOVATIVE SYNTHETIC STRATEGIES IN MEDICINAL CHEMISTRY

SIMONA RAPPOSELLI

Anno accademico
CdS

2016/17
CHIMICA E TECNOLOGIA
FARMACEUTICHE
260CC
3

Moduli	Settore/i	Tipo	Ore	Docente/i
INNOVATIVE SYNTHETIC STRATEGIES IN MEDICINAL CHEMISTRY	CHIM/08	LEZIONI	21	SIMONA RAPPOSELLI

Obiettivi di apprendimento

Conoscenze

Lo studente potrà acquisire conoscenze sulle principali strategie di progettazione di nuovi farmaci (one target – one drug/ multitarget approach, antitargets) e sulle strategie sintetiche innovative (click chemistry, multicomponent chemistry). Verranno inoltre fornite informazioni relative alle tecniche applicate alla sintesi di molecole di interesse farmaceutico (MW-assisted reactions, flow chemistry e green chemistry): discutendo eventuali vantaggi, limiti e precauzioni operative

Modalità di verifica delle conoscenze

Per l'accertamento delle conoscenze al termine di ogni argomento trattato saranno mostrati esempi di applicazioni delle tecniche sintetiche descritte e verranno aperte discussioni tra docente e studenti sui vantaggi e limiti del loro impiego

Capacità

obiettivo del corso è quello di ampliare le conoscenze in ambito chimico-farmaceutico. In particolare lo studente amplierà le proprie conoscenze sulle tecniche sintetiche applicate alla drug discovery

Modalità di verifica delle capacità

Le capacità acquisite dagli studenti verranno valutate in itinere con discussioni tra docente e studente con esempi applicativi delle tecniche sintetiche trattate durante le attività di didattica frontale

Comportamenti

Lo studente potrà acquisire e/o sviluppare un maggiore senso critico nella scelta di strategie di progettazione e sintetiche da seguire per lo sviluppo di nuove molecole a potenziale attività biologica

Modalità di verifica dei comportamenti

Al termine di ogni strategia sintetica discussa, verranno mostrati alcuni esempi in cui sarà richiesto agli studenti di indicare i possibili limiti, vantaggi o svantaggi

Prerequisiti (conoscenze iniziali)

Conoscenze di base di chimica farmaceutica e farmacologia.
Conoscenza di chimica organica

Indicazioni metodologiche

- lezioni frontali, con ausilio di slide
- il materiale didattico sarà disponibile sul sito elearning del corso
- il docente sarà disponibile per colloqui ed eventuali chiarimenti. Si prega di inviare una mail per fissare un appuntamento (simona.rapposelli@farm.unipi.it)
- Il corso sarà tenuto in lingua inglese



UNIVERSITÀ DI PISA

Programma (contenuti dell'insegnamento)

Strategie multitarget: cocktails, coformulazioni e DML: principali limiti e differenze. Strategie di progettazione di un DML: coniugazione, fusione sovrapposizione e relativi esempi. Ottimizzazione del profilo farmacocinetico dei DML. Fragment combination e fragment-based approach: differenze ed effetti sull'efficienza di ligando. Limiti della strategia multitarget.

Antitargets: definizione, caratteristiche e strategie chimico farmaceutiche per superare il blocco hERG (approcci in vitro, in silico e medchem). Applicazioni di tecniche med chem: DMS (modificazioni strutturali discrete), formazione zwitterioni, variabilità logP, attenuazione pKa. Categorie di ottimizzazione e linee guida per l'applicazione delle strategie med chem.

Click chemistry: definizione, cicloaddizione 1,3-dipolare (CuAAC), Staudinger ligation e apertura eterocicli a 3-termini. Condizioni di reazione: caratteristiche starting material, solventi e catalizzatore. Applicazioni della CuAAC in campo chimico farmaceutico: esempi di bioconiugazione, applicazione alla fragment-based drug discovery alla chimica combinatoriale alla sintesi di DMLs e a tecniche di imaging (PET, SPECT). Click chemistry in situ. Principali limiti della CuAAC Epossidi, aziridine, ioni aziridinio ed episolfonio come building blocks nella chimica farmaceutica e potenziali precursori per la CuAAC. Fattori che favoriscono l'impiego di aziridine nella click chemistry. Esempi di applicazioni della Staudinger ligation: labeling glicani e proteine, applicazione nella Active binding protein profile (ABPP), applicazioni biomediche (prodrug) **One-pot multicomponent reactions (MCRs):** Definizione, vantaggi rispetto alla reazione multi-step. Sistemi di classificazione delle MCRs (meccanismo di reazione, componenti coinvolti e variabilità intrinseche). Efficienza di legame, variabilità e convergenza delle reazioni MCRs Reazioni MCRs sequenziali, domino e tandem: vantaggi, svantaggi e relativi esempi.

IMCRs: Reazione di Passerini: meccanismo, reagenti, effetto solvente e controllo stereochimica. (Simona Rapposelli) Reazione di Ugi: meccanismo, reagenti, effetto solvente e controllo stereoselettività. Variabilità chimica della P-3CR e della U-4CR. Applicazione della IMCR per la sintesi di gruppi farmacoforici importanti in campo farmaceutico. Impiego della IMCR nella drug discovery (fragment-based drug design), nella chimica combinatoriale, sintesi in fase solida, preparazione di fasi stazionarie chirali e applicazione nella ESR spin label. Esempi di reazioni IMCRs tandem: Homo-Ugi; Asinger/Ugi, Passerini/Ugi

Microwave-assisted organic synthesis (MAOS): principi su cui si basa il microonde, confronto tra riscaldamento convenzionale e microonde e vantaggi di applicazione nella sintesi organica. Meccanismo del riscaldamento a microonde: definizione di bulk temperature (T_b) e di temperatura istantanea (T_i). Efficienza di assorbimento ed efficienza di conversione dell'energia in calore. Definizioni Perdita dielettrica e di tangente dielettrica. Tecnologie multi- e single-mode: differenze e impieghi. Reazioni in sealed-vessel e open-vessel. Reazioni a microonde Dry-media e con solventi organici (liquidi ionici come additivi). Esempi di reazioni a microonde (reaz di Heck, Mannich, Suzuki, Sonogashira) applicazioni nella click chemistry e nelle MCRs. Applicazioni biochimiche, in fase solida, nella sintesi su supporti polimerici solubili

Flow Chemistry: principi e strumenti impiegati. Microreattore: materiali impiegati e campo di applicazione. Esempi di reazioni condotte tramite la flow chemistry e confronto con il batch process: Vantaggi e principali limiti della flow chemistry.

Green Chemistry: definizione e principi alla base della green chemistry. Applicazione della Green chemistry in campo farmaceutico. Esempi di reazioni comunemente impiegate nell'industria farmaceutica e loro ottimizzazione per realizzare processi sintetici "green". Metodi di greenchem;

Bibliografia e materiale didattico

Il materiale bibliografico e didattico sarà reso disponibile sul sito elearning relativo al corso.

Modalità d'esame

- La prova orale consiste in un colloquio tra il candidato e il docente (nella lingua madre del candidato) che verterà su un argomento a scelta dello studente tra quelli trattati durante il corso.
- Durante la prova orale potrà essere richiesto al candidato di rispondere a domande relative alle conoscenze acquisite durante il corso
- La prova orale non è superata se il candidato mostra di non essere in grado di esprimersi in modo chiaro e di usare la terminologia corretta.

Ultimo aggiornamento 18/05/2017 14:09