



# UNIVERSITÀ DI PISA

---

## INNOVATIVE SYNTHETIC STRATEGIES IN MEDICINAL CHEMISTRY

### SIMONA RAPPOSELLI

Anno accademico	2016/17
CdS	CHIMICA E TECNOLOGIA FARMACEUTICHE
Codice	260CC
CFU	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<sub>b</sub>) e di temperatura istantanea (T<sub>i</sub>). 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