

Anno accademico 2011/2012

Laurea magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche (LM-13)

Insegnamento: Chimica Farmaceutica Avanzata

4° anno - 4 Crediti (32 ore) (lezioni)

## Programma dell'insegnamento

### INTRODUZIONE

Obbiettivi del corso alla luce delle esigenze della industria.

### TECNICHE DI LEAD-DISCOVERY

*Me-too* compounds (esempi). Studio di metaboliti attivi. Esempi. Screening cieco. HTS. Regole di selezione di un *lead*. La chimica organica dietro un buon HTS. Il problema dell'attivazione metabolica. Il problema della promiscuità. Il problema dei *latent-hits*. I prodotti naturali. Ipotesi sui metaboliti secondari. Vantaggi e svantaggi. Amplificazione degli effetti secondari (esempi). Il *SOSA approach* (*Selective optimization of side activities*). Esempi e considerazioni. Uso della chimica combinatoriale.

### CHIMICA COMBINATORIALE

La chimica classica. La chimica combinatoriale (definizione). Il concetto di biblioteca (*library*). La chimica combinatoriale equivalente alla diversità ottenuta dalla natura. Combinatoriale in fase liquida e solida. Sintesi parallela. Sintesi in miscela.

Combinatoriale in fase liquida: vantaggi e svantaggi; uso di *scavenger* e reagenti attaccati alla resina; Tecnica di *catch and release*. Metodi di deconvoluzione (biblioteche ortogonali, metodo delle sottolibrerie, *positional scanning*).

Combinatoriale in fase solida: le resine. Resine polistireniche idrofobiche. Resine polistireniche idrofiliche. Il supporto di Merrifield e la prima sintesi peptidica su fase solida. Lo *swelling* della resina. Altri tipi di resine. I *linker*. *Linker* acido labili, base labili, fotolabili, *safety-catch*, *traceless*. Cinetica delle reazioni in fase solida. Sintesi parallela in fase solida (*tea bag method*, *multipin method*). Sintesi in miscela (*mix and split method*). Metodi di deconvoluzione. Micromanipolazione (come colorare i *bead* attivi?). Recursive deconvolution. *Tagging*. Metodo di Clark Still. Non chemical encoding. Esempi di sintesi in fase solida di peptidi, peptoidi e molecole organiche a basso PM (la sintesi delle benzodiazepine di Elmann, sintesi di idantoine e 1,4-diidropiridine).

Metodi analitici di controllo delle reazioni in fase solida. Preparazione di una *library*.

*Dinamic combinatorial chemistry*. Esempi.

Il potere esplorativo delle reazioni. Reazioni a multicomponente. Vantaggi. Tipi di reazioni multicomponente. Le reazioni di Ugi e Passerini. Versatilità. Gli isonitrili. Aumentare ulteriormente la complessità strutturale in pochi passaggi sintetici. Strategie ed esempi.

Quali strutture chimiche devo sintetizzare? La diversità molecolare.

*Fragment-based ligand design*. Razionale. La strategia di Fesik. L'approccio di Ellman. L'approccio di Hanessian. L'approccio di Sharpless e la click chemistry.

*Drug-like molecules*. Le strutture privilegiate. Storia. Le benzodiazepine come strutture privilegiate. Strategie. Ricerca della selettività a partire da strutture privilegiate. Esempi. I prodotti naturali come strutture privilegiate

La teoria dei frammenti di riconoscimento privilegiati. Esempi.

Il problema della corretta farmacocinetica. Le regole di Lipinski (regole del cinque). Regole successive.

## TECNICHE DI LEAD OPTIMISATION

Quali sono le forze coinvolte nel legame farmaco-recettore ? Come deve essere il target ? Termodinamica di interazione. Entalpia e entropia nel legame farmaco-recettore. Conoscenza dei legami che partecipano nell'interazione farmaco-recettore. Legame ionico. Legame idrogeno. Interazioni dipolo-dipolo. Interazioni dipolo-dipolo indotto. Legame covalente. Interazioni  $\pi$ - $\pi$ . Legame alogeno. Legame idrofobico. L'importanza del legame idrofobico nella chimica farmaceutica del XXI secolo.

I gruppi funzionali più importanti che partecipano nelle interazioni di *binding*. Alcoli e fenoli. Ammine. Gruppi ammoniacali quaternari. Esteri. Aldeidi e chetoni. Ammidi. Acidi carbossilici. Alcheni. Anelli aromatici. Alogenuri alchilici. Tioli. Gruppi alchilici. Perché gli eterocicli sono molto comuni tra i farmaci ?

Perché modificare un *lead* ? Tecniche di *lead optimization*. Approccio immediato (conoscere il sito attivo e progettare una nuova molecola). I problemi.

Approccio della similitudine. Molecole simili eserciteranno attività biologiche simili. E' sempre vero ? Esempi.

I "ferri del mestiere" del chimico farmaceutico per ottimizzare un *lead*.

Approccio disgiuntivo: Semplificazione molecolare. Apertura di cicli (il caso della morfina e della cocaina). Eliminazione di cicli. Eliminazione di catene laterali. Dissociazione anellare. Eliminazione di centri chirali.

Approccio congiuntivo: complicazione molecolare. Esplorazione di serie omologhe. Andamento delle curve della risposta biologica nelle serie omologhe e loro interpretazione. Introduzione di cicli (vedi parte su analoghi rigidi). Omologazione arilica. Introduzione di anelli policiclici. Benzo-cracking ovvero la dissociazione degli anelli. Ristrutturazione dei sistemi ciclici.

Introduzione di nuovi gruppi funzionali. Tattiche. Modificare la distribuzione. Aumentare la stabilità metabolica. Sintesi di inibitori irreversibili. Funzionalizzazione degli anelli aromatici. Riposizionamento dei gruppi funzionali. Razionale. Tattiche.

Vinilogia. Introduzione, esempi e razionale del metodo. Azaviniloghi. Benzoviniloghi. Limiti.

Raddoppiamento molecolare (*twin-drugs*). Perché molti chimici sintetizzano sempre i dimeri del *lead* ? Il concetto di multivalenza. Razionale ed esempi. I lavori di P. Portoghesi, P. Wender e K.C. Nicolaou. Altri esempi. La simmetria come base nella progettazione degli inibitori delle proteasi del virus HIV. La formazione di dimeri di prodotti naturali.

Ibridazione molecolare. La strategia più usata o più abusata ? Idea, limitazioni. Il concetto di ibrido bilanciato. Esempi. Ibridi dall'unione di gruppi farmacoforici di origine naturale. Esempi. Ibridi di strutture privilegiate. Ibridi per somiglianza delle mappe di potenziale elettrostatico.

Regole per progettare ligandi multipli.

Gli pseudoibridi.

Gli analoghi rigidi. Idea, Vantaggi. Individuare la conformazione attiva. Il caso dell'acetilcolina, il caso della dopamina. Stabilizzare una conformazione ad alta energia. Migliorare la selettività. Aumentare la potenza (l'effetto entropico negativo). Stabilizzazione metabolica. Sintesi di agonisti parziali. Individuare sottoclassi recettoriali. Esempi. Svantaggi. Tattiche. Bloccare un legame con anelli; introdurre gruppi funzionali rigidi; bloccanti sterici, formazione di legame H intramolecolare, utilizzare interazioni di legame, il concetto del locking group, il collasso idrofobico. Approfondimento: ma esiste veramente il collasso idrofobico nel tassolo ? "Template" resistenti al collasso idrofobico. Ciclopropilic strain. Ma se gli analoghi rigidi sono così importanti, perché la natura continua a sintetizzare composti a catena aperta ? Il concetto di interazione allilica ed interazioni sin-pentano.

## QSAR (QUANTITATIVE STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIP)

Introduzione. Storia. I parametri chimico-fisici che più profondamente influenzano l'attività biologica.

Effetti lipofili. La lipofilia. Parametri idrofobici. Il coefficiente di ripartizione. Determinazione di P. La situazione più semplice (la linea retta). Esempi. Un caso più reale (la parabola). Esempi di QSAR che dipendono solo dalla lipofilia. Linee guida generali riguardo il valore ottimale di logP a seconda del tipo di farmaco. Il principio della minima idrofobicità.

E' possibile predire il logP senza calcolarlo sperimentalmente ? Le costanti idrofobiche ( $\pi$ ,  $f$ ). Fattori che influenzano le costanti idrofobiche. Il CLOGP e il linguaggio smiles. Il caso più difficile (la curva bilineare di Kubinyi). Serie di parametri lipofili usati dai chimici-farmaceutici.

Effetti elettronici. Effetti induttivi, di campo e di risonanza. La  $\sigma$  di Hammett.  $\sigma_m$  e  $\sigma_p$ . Il problema dei sostituenti in orto. La costante di Taft  $\sigma^*$ . Le costanti F e R di Swain e Lupton. Le  $\sigma_p^+$  e la  $\sigma_p^-$ . Esempi di QSAR che dipendono solo dai fattori elettronici. Serie di parametri elettronici usati dai chimici farmaceutici.

Effetti sterici. Raggio di Van der Waals e i modelli CPK. Il fattore sterico di Taft  $E_s$ . Esempi. La rifrazione molare. Esempi. Costante sterica di Charton V. I parametri sterici di Verloop. Volume molare. Paracoro. Serie di parametri sterici usati dai chimici farmaceutici.

Altri parametri chimico fisici usati negli studi di QSAR. Il software Dragon.

Le variabili indicatrici (parametri fantoccio).

L'equazione di Hansch (tutti e tre i parametri sono importanti). Storia. Introduzione. Definizione. L'azione del farmaco vista come due step. Le equazioni. Come ottenere un'equazione di Hansch. Esempi. Come ottenere una equazione di Hansch. Il principio della parsimonia (il rasoio di Ockham). La scelta dei sostituenti. Il diagramma di Craig. Il problema della collinearità. I metodi statistici. Come saper leggere una equazione QSAR e i parametri statistici che ne indicano la validità. Esempi di QSAR commentati. Lo schema di Topliss. Il metodo di Free-Wilson. Evoluzione del metodo (il metodo di Fujita-Ban). Bioisosteri grazie ai QSAR. Vantaggi e svantaggi dell'equazione di Hansch. Vantaggi e svantaggi del metodo di Free-Wilson. 3-D QSAR. ComFA. Metodo. Vantaggi e svantaggi. Il problema della conformazione attiva. Esempi.

## MOLECULAR MODELLING

Utilizzo del computer nel drug discovery:

- manipolazione delle strutture chimiche, analisi conformazionale e minimizzazione, parametrizzazione;
- utilizzo delle banche dati chimiche e biologiche, concetto di similarità chimica e strutture x-ray;
- docking molecolare, applicazioni e limitazioni;
- cenni su ligand e structure based drug design, virtual screening e de novo drug design.

### ***Testi di riferimento***

*"The organic chemistry of drug design and drug action"*, Richard B. Silverman, Academic Press

*"The practice of Medicinal Chemistry"* Edited by Camille G. Wermuth, Academic Press

*"Chimica Farmaceutica dei recettori"* Gualtieri, F.; Romanelli, M.N.; Deodori, E. –CLUEB, Bologna

Letteratura originale citata a lezione.

### ***Risultati di apprendimento previsti***

L'obiettivo del corso e' quello di rendere consapevole lo studente della multidisciplinarietà della chimica farmaceutica, fornendogli le conoscenze di base delle tecniche e metodologie maggiormente usate per la scoperta e la ottimizzazione di un *lead* farmaceutico ed inoltre di stimolarlo per una più approfondita conoscenza della materia.

### ***Propedeuticità***

Chimica Organica I, Chimica Farmaceutica I, Biochimica

## **Requisiti di trasparenza**

### ***Curriculum del prof. Gian Cesare Tron Ricercatore di Chimica Farmaceutica (SSD CHIM 08)***

Si è laureato in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche nel 1994 all'Università di Torino. Dopo un'esperienza lavorativa in un'industria chimica ha ottenuto il dottorato in Chimica Organica sotto la supervisione del Prof. Giovanni Appendino nel 2001 presso l'Università di Torino. Dal 2002 è Ricercatore del gruppo di Chimica Farmaceutica dell'Università del Piemonte Orientale. Nel 2004 è stato Visiting Fellow presso il laboratorio del Prof. Jieping Zhu (Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette, France) lavorando sulle reazioni multicomponente. Nel 2006 è stato Visiting Fellow presso il laboratorio del Prof. Varinder Aggarwal (School of Chemistry, Bristol, United Kingdom) lavorando su reazioni di carbonilazioni palladio-catalizzate di vinil aziridine. Nel 2007 è stato insignito del premio Farindustria per la ricerca farmaceutica. Nel 2009 è stato Visiting Fellow nel laboratorio del Prof. Valery Fokin (Scripps Institute, San Diego, CA) lavorando sulle reazioni di click chemistry. I suoi interessi di ricerca riguardano la scoperta di nuove reazioni multicomponente, la loro applicazione nel campo della chimica farmaceutica e la scoperta di nuovi agenti antitumorali (antitubulinici, inibitori HDAC, inibitori sintesi del NAD<sup>+</sup>). Nel 2010, tramite concorso all'Università di Milano, è risultato idoneo nella procedura di valutazione per un posto di Professore di II fascia nel settore scientifico-disciplinare CHIM/08.

### ***Modalità di erogazione del corso***

Tradizionale

### ***Sede del corso***

Facoltà di Farmacia, Largo Donegani 2, Novara

### ***Modalità di frequenza***

Obbligatoria

### ***Metodi di valutazione***

Prova scritta con domande aperte

### ***Dati statistici delle votazioni conseguite***

La media delle votazioni conseguite è : 24/30

### ***Calendario delle attività didattiche***

Le lezioni saranno tenute nei periodi ottobre – gennaio e marzo -maggio

### ***Attività di supporto alla didattica***

Nessuna

### ***Orario ricevimento studenti***

Ogni giorno della settimana, previo appuntamento con il docente

### ***Calendario delle prove di esame***

2 prove d'esame a febbraio

2 prove d'esame a giugno-luglio

2 prove d'esame a settembre