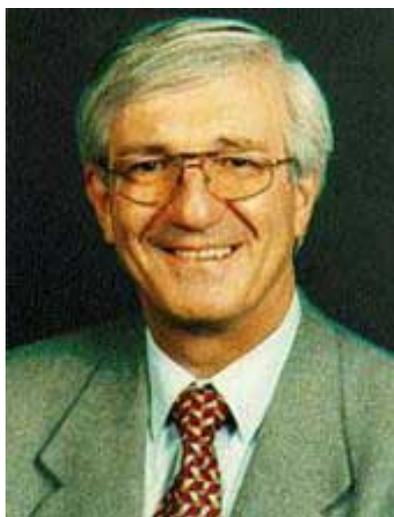


# Analisi dei Farmaci II(B)

Introduzione al Corso



## Prof. Dieter Seebach

Laboratory of Organic Chemistry  
Federal Polytechnic School ETH,  
Zurich, Switzerland

“.....negli ultimi anni la chimica sembra aver perso terreno di fronte a nuove tecnologie quali, ad esempio, la biologia molecolare. A mio avviso un chimico resterà sempre parte integrante di un team multidisciplinare perché solo il chimico possiede la capacità di leggere le strutture molecolari e quindi prevederne i comportamenti biologici.....”

# Obiettivi del Corso

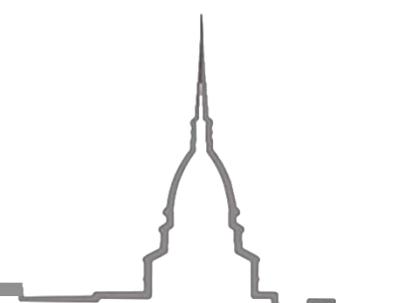
1. Introdurre tecniche di lettura molecolare.
2. Correlazione fra struttura molecolare e proprietà chimicofisiche.
3. Correlazione fra struttura molecolare e reattività.
4. Introdurre mentalità propria della Ricerca (Tecniche di lettura e scrittura di letteratura scientifica, tecniche di presentazione, .....).
5. Incrementare la manualità di laboratorio.

1. Tecniche di lettura e scrittura di letteratura scientifica
2. Introdurre tecniche di lettura molecolare.
3. Correlazione fra struttura molecolare e proprietà chimico-fisiche.

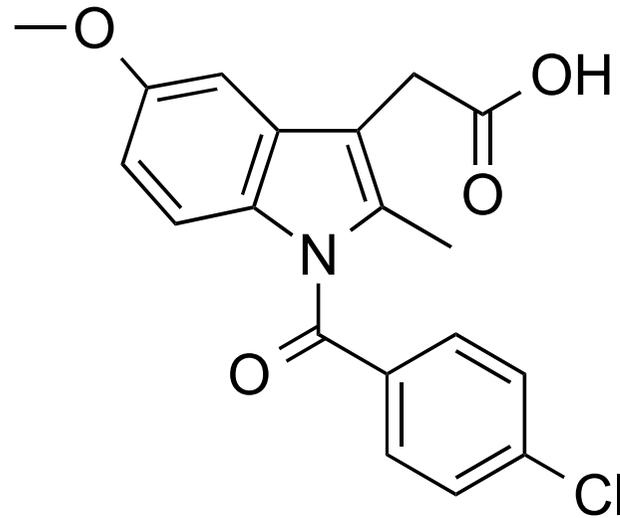
Nove incontri frontali (2h)

Laboratorio sperimentale (16 ore, dal 7 Marzo)

| 1 Settimana dal 7 al 11 Marzo 2016 |             |             |             |               |               |
|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|---------------|---------------|
|                                    | 7-mar       | 8-mar       | 9-mar       | 10-mar        | 11-mar        |
| 9 - 10                             | Primo Turno | Primo Turno | Primo Turno | Secondo Turno | Secondo Turno |
| 10 - 11                            |             |             |             |               |               |
| 11 - 12                            |             |             |             |               |               |
| 12 - 13                            |             |             |             |               |               |
| 13-14                              |             |             |             |               |               |
| 14 - 15                            |             |             |             |               |               |
| 15 - 16                            |             |             |             |               |               |
| 16 - 17                            |             |             |             |               |               |
| 17 - 18                            |             |             |             |               |               |



# Indomethacine



Indometacina

Antiinfiammatorio non steroideo (FANS)

COX-2 selettivo

Tecniche di Ricerca Bibliografica

Tecniche di lettura scientifica

letters to nature

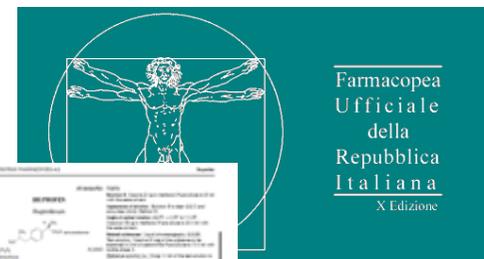
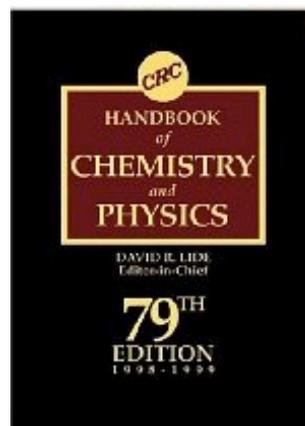
Nature 384, 644 - 648 (26 December 1996); doi:10.1038/384644a0

nature

### Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents

RAVI G. KURUMBAIL, ANNA M. STEVENS, JAMES K. GIERSE, JOSEPH J. MCDONALD, RODERICK A. STEGEMAN, JINA Y. PAK, DANIEL GILDEHAUS, JULIE M. IYASHIRO, THOMAS D. PENNING\*, KAREN SEIBERT, PETER C. ISAKSON & WILLIAM C. STALLINGS

G. D. Searle, 700 Chesterfield Parkway North, St Louis, Missouri 63198, USA  
\*G. D. Searle, 4901 Searle Parkway, Skokie, Illinois 60196, USA

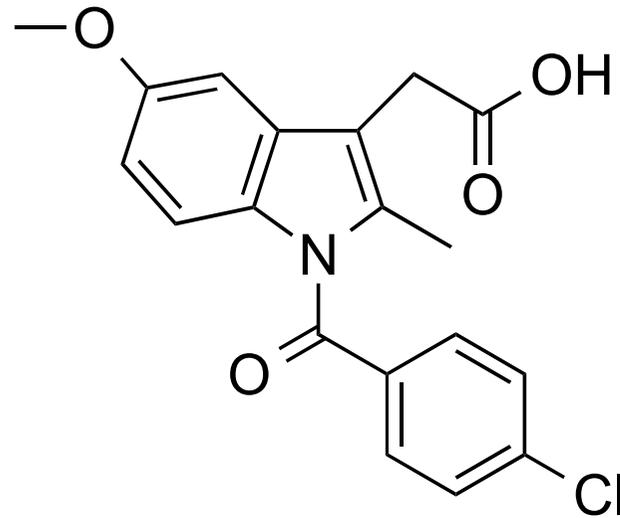


Farmacopea Ufficiale



# Indomethacine

AFII(B) – Prima parte  
La costante Chimico Fisica



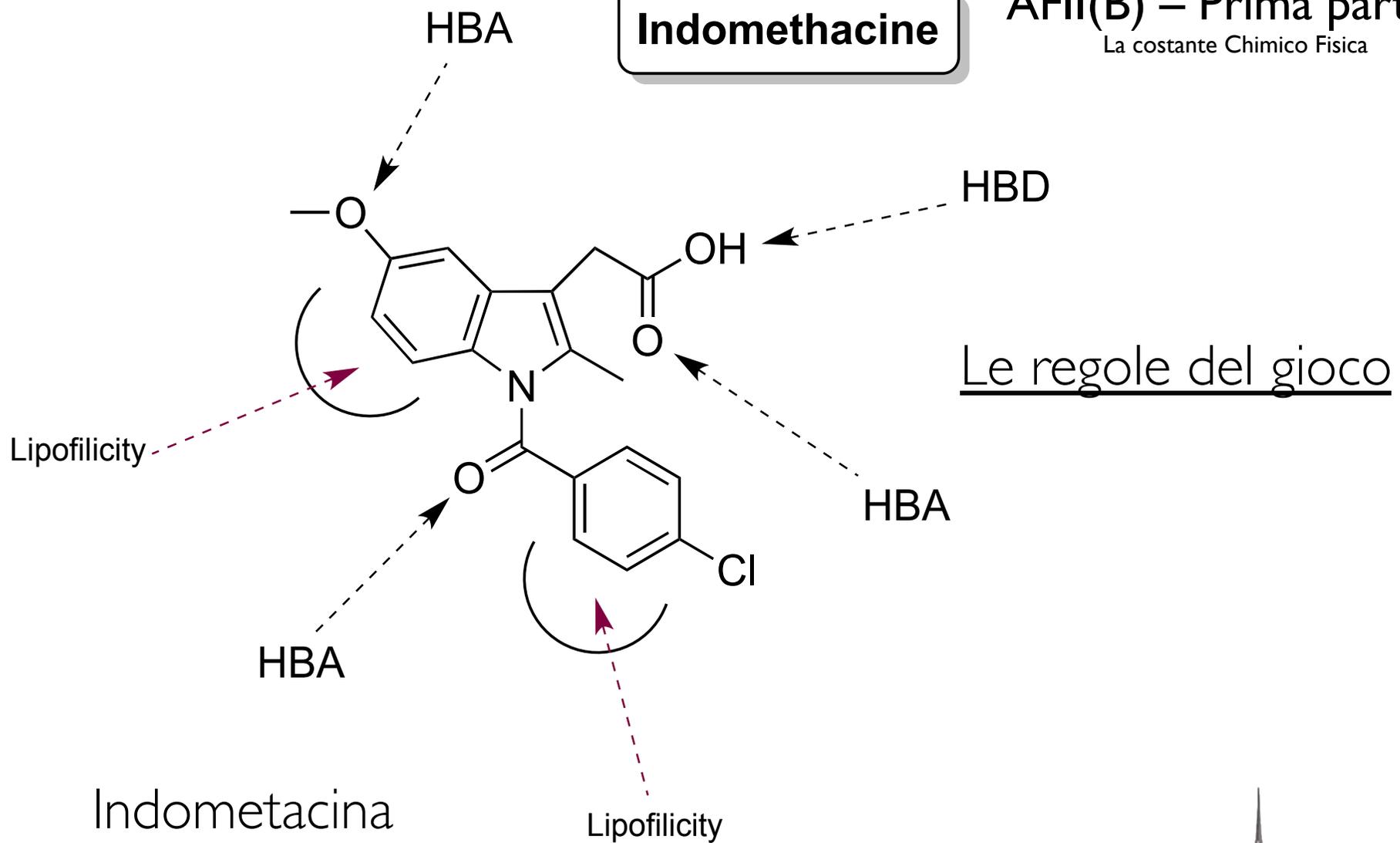
Indometacina

Antiinfiammatorio non steroideo (FANS)

COX-2 selettivo

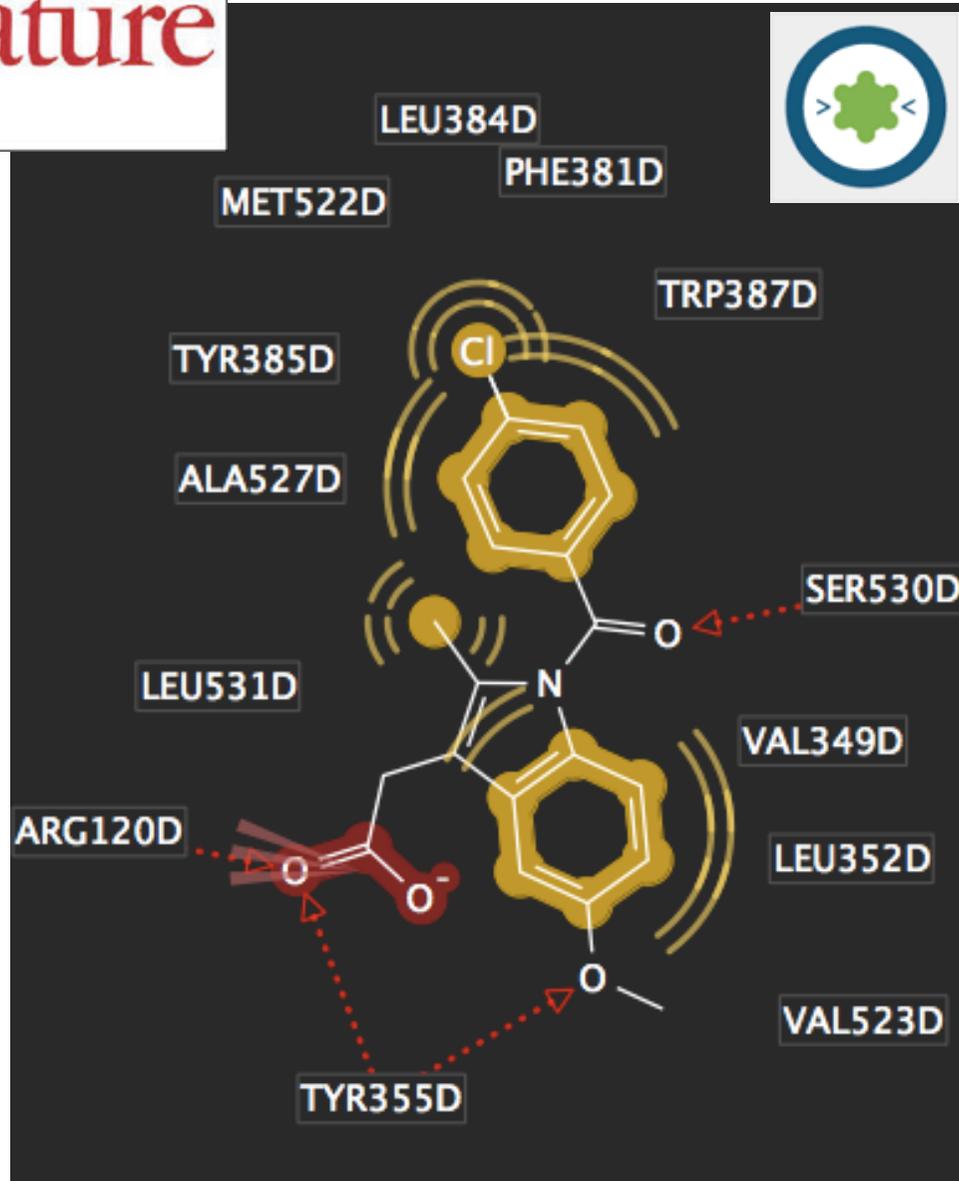
# Indomethacine

AFII(B) – Prima parte  
La costante Chimico Fisica



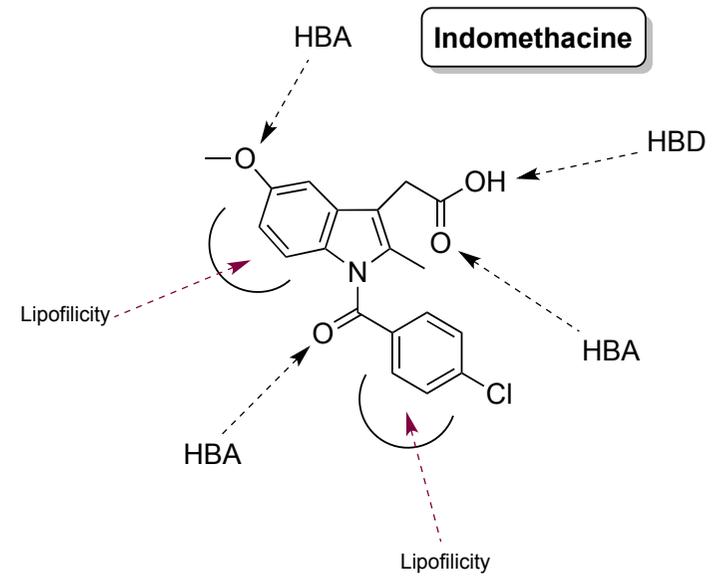
Indometacina  
Antiinfiammatorio non steroideo (FANS)  
COX-2 selettivo

nature



# AFII(B) – Prima parte

La costante Chimico Fisica



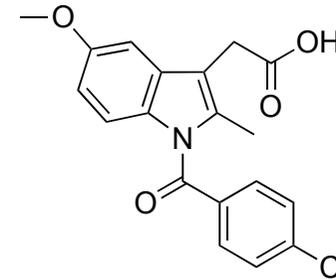
Marco L. Lolli

University of Torino (UniTO)

# AFII(B) – Prima parte

La costante Chimico Fisica

Indomethacine



## CHARACTERS

A white or yellow, crystalline powder, practically insoluble in water, sparingly soluble in alcohol.



Concepts – le regole del gioco

Il Colore e altre preliminari amenità

Le costanti Chimicofisiche

La solubilità

Thin Layer Chromatography

# AFII(B) – Prima parte

La costante Chimico Fisica

Indomethacine

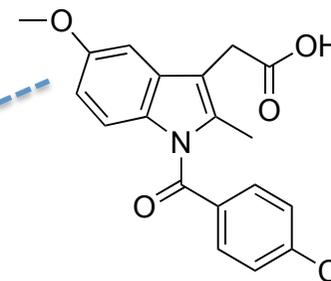
Concepts – le regole del gioco

Il Colore e altre preliminari amenità

Le costanti Chimicofisiche

La solubilità

Thin Layer Chromatography



## IDENTIFICATION

*First identification: A, C.*

*Second identification: A, B, D, E.*

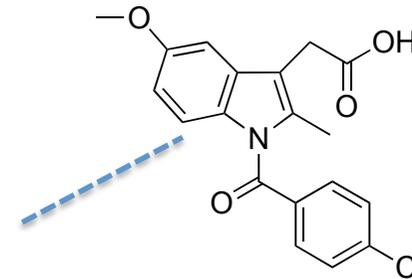
**A. Melting point (2.2.14): 158 °C to 162 °C.**



# AFII(B) – Prima parte

La costante Chimico Fisica

Indomethacine



## CHARACTERS

A white or yellow, crystalline powder, practical in water, sparingly soluble in alcohol.



Concepts – le regole del gioco

Il Colore e altre preliminari amenità

Le costanti Chimicofisiche

La solubilità

*Thin Layer Chromatography*

# AFII(B) – Prima parte

La costante Chimico Fisica

Indomethacine

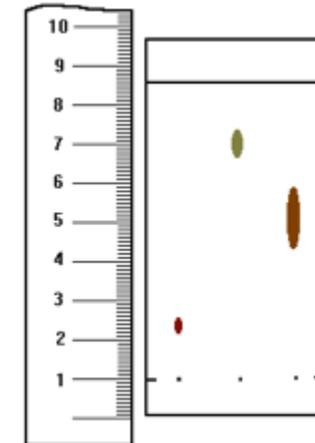
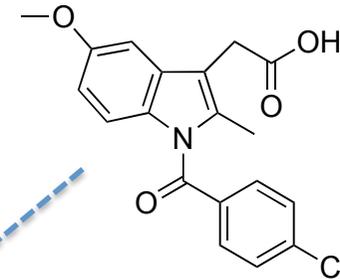
Concepts – le regole del gioco

Il Colore e altre preliminari amenità

Le costanti Chimicofisiche

La solubilità

Thin Layer Chromatography



Laboratorio sperimentale  
(16 ore, dal 7 Marzo)

| 1 Settimana dal 7 al 11 Marzo 2016 |             |             |               |               |               |               |
|------------------------------------|-------------|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                                    | 7-mar       | 8-mar       | 9-mar         | 10-mar        | 11-mar        |               |
| 9 - 10                             | Primo Turno | Primo Turno | Primo Turno   | Secondo Turno | Secondo Turno |               |
| 10 - 11                            |             |             | Primo Turno   |               |               |               |
| 11 - 12                            |             |             |               |               |               |               |
| 12 - 13                            |             |             |               |               |               |               |
| 13-14                              |             |             | Secondo Turno |               |               | Secondo Turno |
| 14 - 15                            |             |             | Secondo Turno |               |               | Secondo Turno |
| 15 - 16                            |             |             | Secondo Turno |               |               | Secondo Turno |
| 16 - 17                            |             |             | Secondo Turno |               |               | Secondo Turno |
| 17 - 18                            |             |             | Secondo Turno |               |               | Secondo Turno |

Obiettivi specifici

1. Applicazione pratica di quanto appreso frontalmente.
2. Manualità sperimentale e nozioni di sicurezza.
3. Esecuzione ripetibile di procedure da Farmacopea
4. *Team building*



**AFII(B) - CTF**

**Presentazioni ppt di accesso al Laboratorio  
Sperimentale**

**Linee guida generali:**

Descrivere il farmaco che è stato attribuito al gruppo attraverso un discorso omogeneo e coerente di circa 10 min utilizzando Power Point come supporto. Il discorso deve toccare i seguenti punti:

**1. Contesto:**

Definire brevemente il contesto farmacologico in cui viene riportata la struttura. Indicare anche un articolo *peer review* dove il farmaco è stato studiato (se recente meglio).

**2. Previsione delle Drug-Like properties:**

applicare alla struttura le regole di *Lipinsky* per la previsione del profilo Farmaco Cinetico ottimale. Commentare quindi a riguardo.

**3. Profilo chimico fisico:**

Discutere le **proprietà chimico fisiche** generali (solido, liquido, colore, ...) della struttura, commentando eventuali costanti chimico fisiche se riportate in farmacopea. Se il punto di fusione è assente in FU, cercare in letteratura citando la fonte. Discutere quindi il **profilo di solubilità**. Eventuali  $pK_a$ , se presenti, dovranno essere riportate e discusse nel dettaglio. Potranno essere citati sistemi simili noti in letteratura (riportando anche in questo caso le fonti).

**4. Confronto:**

Confrontare il farmaco in questione con i farmaci che vengono suggeriti. Indicare quindi quali sono le maggiori differenze in termini di solubilità e punto di fusione. Cercare di rispondere alla domanda: come si potrebbero differenziare in laboratorio?

Laboratorio sperimentale  
(16 ore, dal 7 Marzo)

AFII(B) – Prima parte  
La costante Chimico Fisica

**AFII(B) - CTF**

## **Presentazioni ppt di accesso al Laboratorio Sperimentale**

**Gruppo A:** Glucose

*confrontato con* Lactose, Sucrose, Mannitol e Ascorbic acid

**Gruppo B:** Acetylsalicylic acid

*confrontato con* Benzoic acid, Methyl p-hydroxybenzoate, Salicylic acid, Indometacine

**Gruppo C:** Paracetamol

*confrontato con* Menadione, Nimesulide, Methyl p-hydroxybenzoate

**Gruppo D:** Amoxicilline

*confrontato con* Cefalexin, Sulphathiazole, Glutamic acid

**Gruppo E:** Sodium salicylate

*confrontato con* Sodium Citrate, Diclofenac sodium salt

**Gruppo F:** Lidocaine hydrochloride

*confrontato con* Hydrochlorides of Procaine, Quinine e Ephedrine

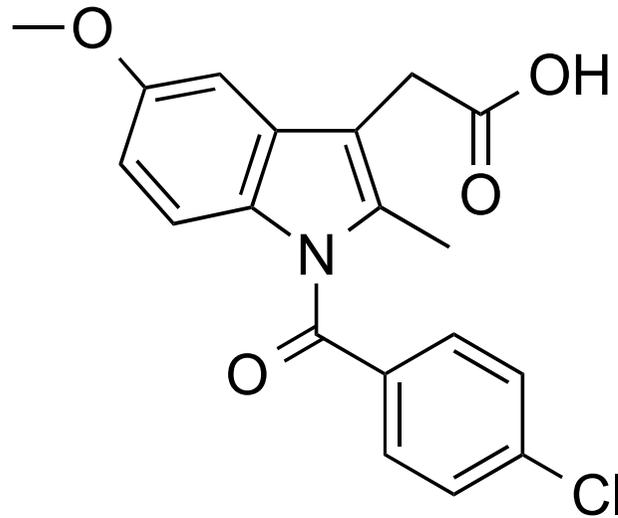
**Gruppo G:** Mannitol

*confrontato con* Fructose, Lactose e Ascorbic acid

# Indomethacine

## AFII(B) – Seconda parte

La debolezza strutturale (Riconoscimento)



### La Reattività

Indometacina

Antiinfiammatorio non steroideo (FANS)

COX-2 selettivo

## Obiettivi specifici

## AFII(B) – Seconda parte

La debolezza strutturale (Riconoscimento)

1. Identificazione di debolezze strutturali a fini di riconoscimento
2. Tecniche di Analisi Organica Qualitativa
3. Lettura ed esecuzione di una procedura da Farmacopea

Otto incontri frontali (2h)

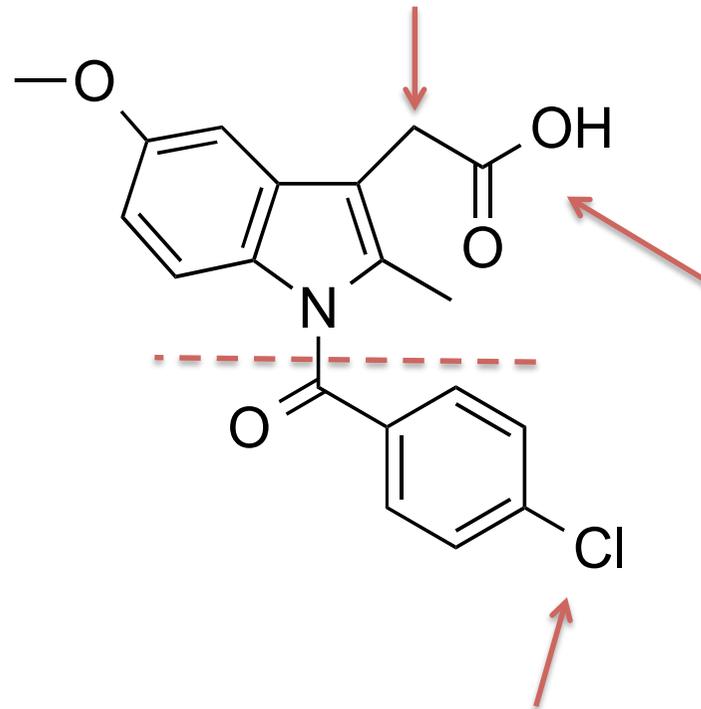
Laboratorio sperimentale (16 ore, dal 18 Maggio)

| Maggio 2016 |               |      |      |      |  |
|-------------|---------------|------|------|------|--|
|             | 18/5          | 19/5 | 20/5 | 23/5 |  |
| 9 - 10      | Primo Turno   |      |      |      |  |
| 10 - 11     |               |      |      |      |  |
| 11 - 12     |               |      |      |      |  |
| 12 - 13     | Secondo Turno |      |      |      |  |
| 13-14       |               |      |      |      |  |
| 14 - 15     |               |      |      |      |  |
| 15 - 16     |               |      |      |      |  |
| 16 - 17     |               |      |      |      |  |

# Indomethacine

## AFII(B) – Seconda parte

La debolezza strutturale (Riconoscimento)

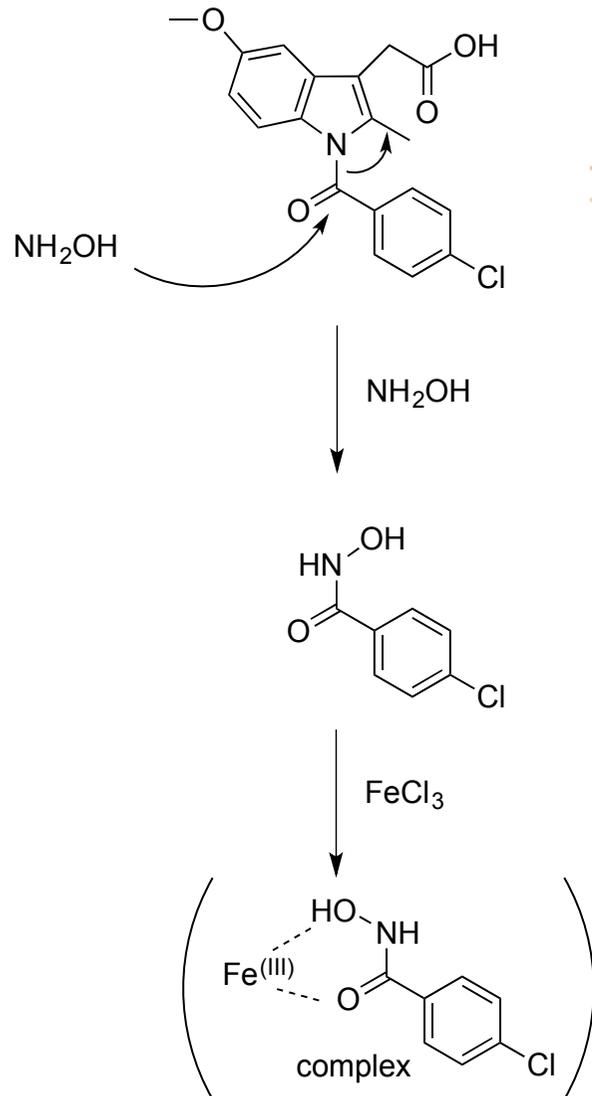


La Reattività

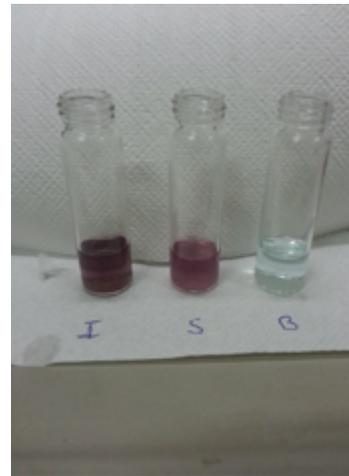
Indometacina

Antiinfiammatorio non steroideo (FANS)

COX-2 selettivo



D. Dissolve 0.1 g in 10 ml of *alcohol R*, heating slightly if necessary. To 0.1 ml of the solution add 2 ml of a freshly prepared mixture of 1 volume of a 250 g/l solution of *hydroxylamine hydrochloride R* and 3 volumes of *dilute sodium hydroxide solution R*. Add 2 ml of *dilute hydrochloric acid R* and 1 ml of *ferric chloride solution R2* and mix. A violet-pink colour develops.

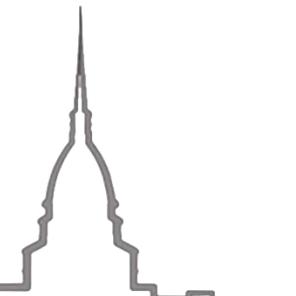


Laboratorio sperimentale  
(16 ore, dal 7 Marzo)

| Maggio 2016 |               |      |      |      |  |
|-------------|---------------|------|------|------|--|
|             | 18/5          | 19/5 | 20/5 | 23/5 |  |
| 9 - 10      | Primo Turno   |      |      |      |  |
| 10 - 11     |               |      |      |      |  |
| 11 - 12     |               |      |      |      |  |
| 12 - 13     |               |      |      |      |  |
| 13-14       | Secondo Turno |      |      |      |  |
| 14 - 15     |               |      |      |      |  |
| 15 - 16     |               |      |      |      |  |
| 16 - 17     |               |      |      |      |  |

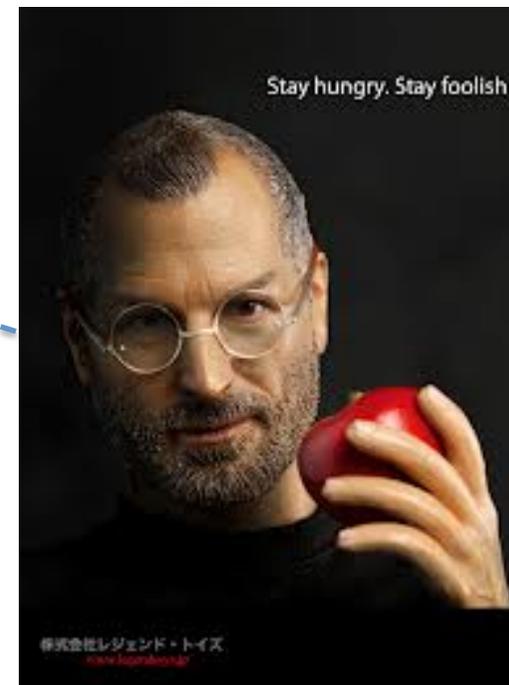
Obiettivi specifici

1. Integrazione con quanto appreso nella prima parte
2. Confronto sperimentale fra strutture simili
3. Esecuzione ripetibile di una procedura da Farmacopea



1. Dimostrare di saper applicare a una molecola reale quanto appreso
2. Dimostrare capacità di presentazione pubblica, sia in fase di presentazione che in fase di interlocuzione.

Lezione specifica a dedicata a tecniche di  
presentazione pubblica



## Esame scritto:

- Dimostrare di saper applicare a una molecola reale quanto appreso
- Esame scritto tipo “***Choose the molecule***”:

Allo studente viene fornita un'accurata descrizione del comportamento sperimentale di una molecola bersaglio richiedendo quindi la sua identificazione all'interno di un gruppo di 20-30 strutture (un'ora di tempo).

In caso di valutazione positiva lo studente accede alla parte orale dell'esame.

# Esame finale

## Esame scritto:

- Dimostrare di saper applicare a una molecola reale quanto appreso
- Esame scritto tipo “*Choose the molecule*”:

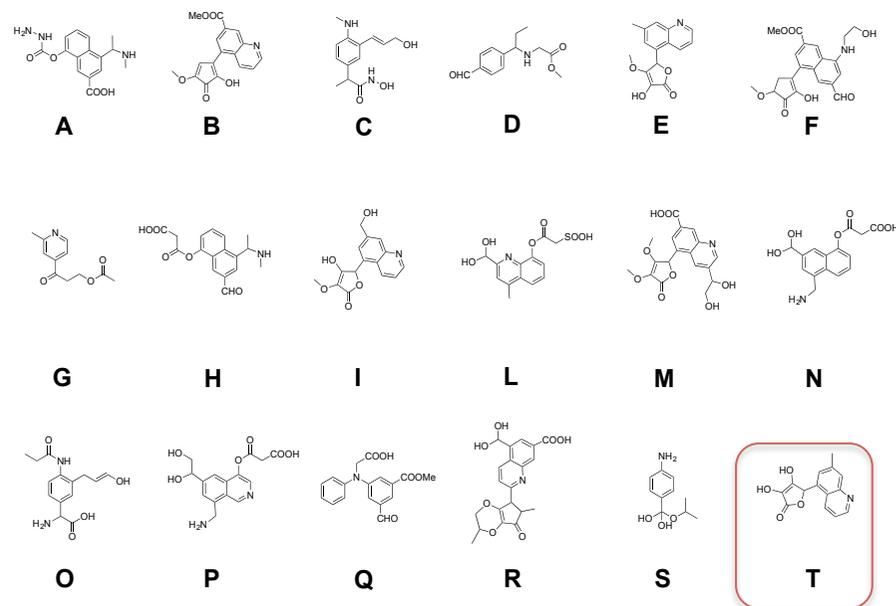
**Analisi dei Farmaci II<sup>(b)</sup>**  
**Esame scritto 17 Giugno 2013**

Il composto che state trattando, che chiameremo **X**, possiede il seguente profilo:

- 1) Per titolazione potenziometrica si ottengono due flessi, il primo a circa 4 e il secondo a circa 5. Se lo stesso esperimento è condotto il 10% MeOH/acqua, il primo dato risulta essere superiore mentre il secondo inferiore.
- 2) **X** mostra positività al saggio di Jones.
- 3) **X** mostra positività al trattamento con soluzioni di Ag(I)
- 4) **X** mostra positività al trattamento in sequenza con NH<sub>2</sub>OH/Fe(III)

Identificare **X** selezionandolo fra i modelli presentati, motivando brevemente le proprie scelte.

Descrizione proprietà



Possibili candidati

## Esame orale:

L'esame orale simula la presentazione di un lavoro di recente pubblicazione ai colleghi del proprio gruppo di Ricerca (pratica molto comune in ambito anglosassone) e come tale va inteso. L'esame orale, svolto in coppia, verterà su una presentazione orale in PowerPoint di max 15 min. La presentazione verterà sulle proprietà di una serie di strutture molecolari estratte dal un lavoro recentemente pubblicato. La presentazione fornirà occasioni per ulteriori spunti (10 min).

## Obiettivi:

- Ricerca bibliografica
- *Team working*
- Presentazione dei risultati
- Discussione e supporto

## Tema d'esame # 1

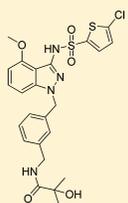
Journal of  
Medicinal  
ChemistryArticle  
pubs.acs.org/jmc

## Synthesis and Structure–Activity Relationships of Indazole Arylsulfonamides as Allosteric CC-Chemokine Receptor 4 (CCR4) Antagonists

Panayiotis A. Procopiou,<sup>\*,†</sup> John W. Barrett,<sup>§</sup> Nicholas P. Barton,<sup>||</sup> Malcolm Begg,<sup>‡</sup> David Clapham,<sup>⊥</sup> Royston C. B. Copley,<sup>||</sup> Alison J. Ford,<sup>‡</sup> Rebecca H. Graves,<sup>§</sup> David A. Hall,<sup>‡</sup> Ashley P. Hancock,<sup>†</sup> Alan P. Hill,<sup>||</sup> Heather Hobbs,<sup>†</sup> Simon T. Hodgson,<sup>‡</sup> Coline Jumeaux,<sup>†</sup> Yannick M. L. Lacroix,<sup>‡</sup> Afjal H. Miah,<sup>†</sup> Karen M. L. Morriss,<sup>†</sup> Deborah Needham,<sup>†</sup> Emma B. Sheriff,<sup>§</sup> Robert J. Slack,<sup>‡</sup> Claire E. Smith,<sup>§</sup> Steven L. Sollis,<sup>†</sup> and Hugo Staton<sup>†</sup><sup>†</sup>Departments of Medicinal Chemistry, <sup>‡</sup>Respiratory Biology, <sup>§</sup>Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Respiratory CEDD, GlaxoSmithKline Medicines Research Centre, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, United Kingdom<sup>||</sup>Computational and Structural Chemistry Department, Platform Technology & Science, GlaxoSmithKline Medicines Research Centre, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, United Kingdom<sup>⊥</sup>Exploratory Development Sciences, Platform Technology & Science, Research & Development, GlaxoSmithKline, Park Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP, United Kingdom

## Supporting Information

**ABSTRACT:** A series of indazole arylsulfonamides were synthesized and examined as human CCR4 antagonists. Methoxy- or hydroxyl- containing groups were the more potent indazole C4 substituents. Only small groups were tolerated at C5, C6, or C7, with the C6 analogues being preferred. The most potent N3-substituent was 5-chlorothiophene-2-sulfonamide. N1 *meta*-substituted benzyl groups possessing an  $\alpha$ -amino-3-[(methylamino)acyl]- group were the most potent N1-substituents. Strongly basic amino groups had low oral absorption in vivo. Less basic analogues, such as morpholines, had good oral absorption; however, they also had high clearance. The most potent compound with high absorption in two species was analogue **6** (GSK2239633A), which was selected for further development. Aryl sulfonamide antagonists bind to CCR4 at an intracellular allosteric site denoted site II. X-ray diffraction studies on two indazole sulfonamide fragments suggested the presence of an important intramolecular interaction in the active conformation.

*J. Med. Chem.*, 2013, 56, 1946-60.

## Esame finale

Preparare una presentazione *PowerPoint* della durata di circa 10 min (variabilità +/- 1 min) a partire da il seguente articolo: *J. Med. Chem.*, **2013**, 56, 1946-60. All'interno di un discorso omogeneo e coerente, riportare al pubblico i seguenti punti:

- Definire brevemente il contesto farmacologico in cui viene riportata la struttura **6**.
- Previsione delle *Drug-Like properties*: applicare alla struttura **6** le regole di *Lipinsky* per la previsione del profilo Farmaco Cinetico ottimale. Commentare quindi a riguardo.
- Commentare in tal senso anche la struttura **7J**, confrontandone il profilo con **6**.
- Discutere le **proprietà chimico fisiche** generali (solido, liquido, colore, ...) di **6**, commentando eventuali costanti chimico fisiche se riportate.
- Discutere del profilo di **solubilità** di **6**. Eventuali  $pK_a$ , se presenti, dovranno essere riportate e discusse nel dettaglio. Potranno essere citati sistemi simili noti in letteratura (riportando in questo caso le fonti).
- Discutere il profilo di analisi **TLC** indicando in particolare anche i metodi per la rilevazione sulla lastra.
- Discutere il profilo di **riconoscimento** in termini di *Analisi Organica Qualitativa*. In particolare dovranno essere identificati almeno **tre** metodi di riconoscimento di **6**. I metodi dovranno essere quindi descritti nel dettaglio riportando, attraverso schemi sintetici, l'applicazione alla struttura in esame. In questa ultima parte si richiede di fornire una previsione del comportamento sperimentale della struttura quando sottoposta ai test.
- Discutere le differenze nel profilo di **riconoscimento** in termini di *Analisi Organica Qualitativa* di **7J** rispetto a **6**.