

Argomenti frequenti di domande d'esame.

Scelte alla base della progettazione di nuovi farmaci.

Il brevetto farmaceutico: scopi, requisiti essenziali, tipologie, titolarità, convenzioni internazionali, formule Markush, CCP.

I farmaci orfani.

Identificazione e validazione dei bersagli.

Magic Bullet e farmaci multitarget: pro e contro.

Fonti classiche e moderne di farmaci.

Regole di Lipinski e Veber.

Definizione, identificazione ed ottimizzazione del Lead compound: concetti generali.

Farmaci me-too, me-better, me-again.

Modifiche di farmaci già noti

- *(Amplificazione effetti secondari, studio di metaboliti, ecc.)*

Sorgenti naturali di farmaci.

Drug repositioning.

Screening di librerie di composti.

Origini di librerie di composti.

Strutture privilegiate e gruppi tossicofori.

Librerie di frammenti.

Parametri di Efficienza del ligando (LE) ed Efficienza lipofilica del ligando (LLE)

Chimica combinatoriale: scopi e principi di funzionamento.

Sintesi in fase solida: resine, linkers ed esempi.

Sintesi parallela.

Sintesi split and mix. Metodi di deconvoluzione.

Parametri di scelta degli hits da promuovere allo sviluppo.

Farmacoforo ed auxofori.

Semplificazione molecolare. Scopi ed applicazioni.

Complicazione molecolare.

- *(Omologazione, estensione di catene alchiliche, variazioni estensione di cicli, omologazione arilica, vinilogia.)*

Raddoppiamento molecolare.

Ligandi bifunzionale: ibridazione e fusione molecolare.

Libertà conformazionale: influenza sulla attività e come limitarla. Ciclizzazione.

Stereoisomeria e farmaci. Modello di Easson e Stedman.

Atropoisomeria.

Isosteria: definizioni di isosteria classica, non classica e bioisosteria.

Esempi di applicazione di bioisosteria classica e non classica nella trasformazione di alcuni gruppi funzionali ricorrenti.

Progettazione di profarmaci. Problemi da superare con questa strategia.

Tipologie di profarmaci: carrier-prodrug e bioprecursori.

Uso dei profarmaci per aumentare idrosolubilità, lipofilia, stabilità chimica, accettabilità organolettica. Esempi.

Uso dei profarmaci per aumentare o diminuire stabilità metabolica. Esempi.

Strategia profarmaci con meccanismi di innesco.

Profarmaci per promuovere selettività verso il tessuto bersaglio. Esempi.

Tecniche ADEPT, GDEPT, VDEPT per attivare il prodrug selettivamente.

Relazioni struttura-attività (SAR) nella ottimizzazione del lead.

Relazioni struttura-attività quantitative (QSAR): obiettivi e approccio.

Costante idrofobica: LogP e cLogP. Costante idrofobica del sostituente di Hansch.

Correlazione tra proprietà ed attività: concetti di analisi di regressione lineare coi minimi quadrati, coefficiente di regressione “r” ed altri parametri di validazione statistica.

Comportamento attività vs idrofobicità. LogP₀ e suo significato.

Proprietà elettroniche. Costante di Hammett del sostituente.

Fattori sterici: Taft, Verloop, rifrattività molare.

Equazione di Hansch.

Diagramma di Craig: significato ed applicazione.

Schemi di Topliss.

QSAR 3D. Aggiunta del fattore tridimensionale.

CoMFA. Determinazione del farmacoforo 3D.

Determinazione dei valori dei campi molecolari sterici e elettronici usando la griglia e le sonde. Che informazioni producono?

Metodo di validazione statistica della analisi CoMFA.

Uso del computer per ottenere i modelli molecolari.

Il Protein Data Bank.

Metodi di determinazione della struttura delle proteine.
Approcci per descrivere matematicamente le molecole:
Quantomeccanica: punti di forza e di debolezza.
Approssimazione di Born-Oppenheimer. Calcoli *ab initio* e semiempirici.
Meccanica molecolare: punti di forza e di debolezza.
Concetto di force field.
Energie che determinano il force field.
Superfici di Energia Potenziale (PES) delle diverse componenti e ipersuperficie complessiva.
Minimizzazione dell'energia.
Farmacoforo 3D ligand-based e structure-based.
Progettazione razionale di farmaci.
Concetto di Scaffold Hopping
Virtual screening: alternativa (o complemento) dell'HTS per individuare composti hit.
Il Docking: concetti generali.
Identificazione di siti di legame e loro elaborazione.
Tipologie di docking in base alle libertà conformazionali ammesse.
Funzione di scoring: generare classifiche (rank) di conformazioni preferite o di migliori derivati.
Basi su cui calcolare la forza di legame per lo scoring.
Dinamica molecolare: aggiunta del fattore tempo alla meccanica molecolare.
Concetti alla base della generazione del "film" di comportamento del ligando col bersaglio.
Strategia di progettazione impiegata nella creazione degli inibitori EGFR, dalla prima alla terza/quarta generazione.
Approcci innovativi per la creazione di farmaci: la strategia PROTAC.
Elementi di analisi retrosintetica.

Inoltre:

Studio di una molecola su cui proporre variazioni che vengano incontro a problematiche, tipo poca selettività, poca o troppa idrofilia, gruppi deboli metabolicamente o chimicamente, e così via, usando concetti di modificazione

strutturale visti a lezione (es, modifica flessibilità, cambiamenti isosterici, introduzione profarmaci, ecc.)