



HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

a cura di Pierfausto Seneci - Dipartimento di Chimica organica - Università di Milano

Mi sono recentemente imbattuto in un titolo particolare: “I sistemi ciclici eteroaromatici del futuro”. Mosso dalla curiosità, ho scoperto un lavoro di ricercatori industriali (UCB, Belgio) che si sono presi la briga di calcolare quali sistemi biciclici eteroaromatici siano teoricamente concepibili utilizzando i più comuni eteroatomi, quali fra essi siano noti e soprattutto quali fra essi siano più facilmente sintetizzabili (W.R. Pitt *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2009, **52**, 2952).

Utilizzando metodi computazionali, gli autori hanno rapidamente assemblato un set virtuale di 24.867 sistemi etero aromatici (VEHICLE), che include anche le strutture contenenti gruppi carbonilici (tautomeri aromatici). In primis, questo set è stato confrontato con le strutture di farmaci noti e di candidati clinici che abbiano raggiunto almeno la fase clinica 2 (2.461 strutture), di candidati che abbiano raggiunto la fase clinica 1 (730), di composti riportati nel database brevettuale Derwent (44.367) e di composti contenuti in cataloghi commerciali (2.991.988). Circa il 15% dei sistemi ciclici rappresentati nei primi due dataset (rispettivamente 950 e 494) è contenuto in VEHICLE, mentre la percentuale si riduce a meno del 5% per composti brevettati e/o commercialmente disponibili, che più spesso contengono sistemi policiclici, oppure biciclici parzialmente o totalmente saturi (meno drug-like, quindi?).

Vediamo ora l'utilità di questo sistema. Usando i quattro dataset di cui sopra, gli autori hanno identificato solo 769 sistemi eteroaromatici biciclici in essi contenuti; i restanti 24.098 (!!!) sono potenzialmente innovativi, ma devono essere prioritizzati. Per far questo, si è usato un software capace di estrapolare la “fattibilità” sintetica dei nuclei biciclici sulla base di strategie sintetiche note di letteratura; così facendo, gli autori hanno ottenuto 2.185 sistemi ciclici “sintetizzabili” e 21.913 sistemi “inaccessibili”. Come meglio validare la partizione se non attraverso un quinto dataset vasto, e cioè l'insieme dei composti riportati nel Beilstein? Fra essi, considerando i 21.913 sistemi “inaccessibili”, solo 374 compaiono e possono essere considerati “falsi negativi”; fra i 2.185 “sintetizzabili”, invece, 663 (circa il 30%) sono reperibili nel Beilstein, validando il metodo di partizione. Per finire, i sistemi biciclici eteroaromatici riportati nei 5 dataset di cui sopra (>10 M di composti) sono stati usati per raffinare l'accessibilità sintetica dei

sistemi non sintetizzati, arrivando ora ad un totale di 3.288 sistemi ciclici “sintetizzabili”; fra questi, 232 contengono meno di 5 eteroatomi. Una ricerca su *SciFinder* (>36 M di composti) ha evidenziato i 22 sistemi riportati in Fig. 1 come una “sfida” per i chimici organici: siete/siamo in grado di prepararli, o almeno di spiegare il perché non possano essere preparati?

Un'ultima annotazione, quasi imbarazzante, dal lavoro in questione: sembra che il ritmo di comparsa di nuovi sistemi etero aromatici biciclici in letteratura sia intorno ai 5-10 per anno. Considerando quanti ne restano di non riportati, e quanto conti la proprietà intellettuale nella ricerca farmaceutica, credo proprio che i 200 sistemi ignoti a semplice accessibilità sintetica dovrebbero essere riportati prima dei prossimi 30 anni! (PS: tre fra i sistemi in Fig. 1 sono stati riportati in *SciFinder* nel 2008 durante la revisione del lavoro: quali? Dopo aver rischiato una predizione, controllate sul lavoro originale!)

Per finire, una review molto interessante da parte di Peter Schultz, uno dei “padri” della *chemical biology*, che ha prodotto un'analisi aggiornata e onnicomprensiva dei risultati ottenuti negli ultimi anni in quest'area. Si tratta di organismi monocellulari in cui il naturale portafoglio di L-amminoacidi è stato espanso con amminoacidi esotici quali **1-3** (Fig. 2), che fra l'altro hanno permesso di produrre proteine più stabili ad uso terapeutico, o residui peptidici fotosensibili per studi biologici, o proteine più facilmente purificabili; di anticorpi catalitici, capaci fra le altre di catalizzare le reazioni aldoliche (vedi eq. 1, Fig. 2) o reazioni difficili come le *exo-Diels Alder* sfavorite cineticamente; di molecole biologicamente attive e del loro utilizzo in campagne di screening atte ad elucidare complessi sistemi biologici; di applicazioni della *chemical biology* a cellule staminali (SC) attraverso l'uso di piccole molecole capaci di differenziare SC embrionali (stauprimide, **4** e IDE1, **5**), o di riprogrammare mioblasti in cellule capaci di differenziarsi (reversina, **6**), o di effettuare altre trasformazioni SC-related (indolattame V, **7**, Fig. 2).

