



HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

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

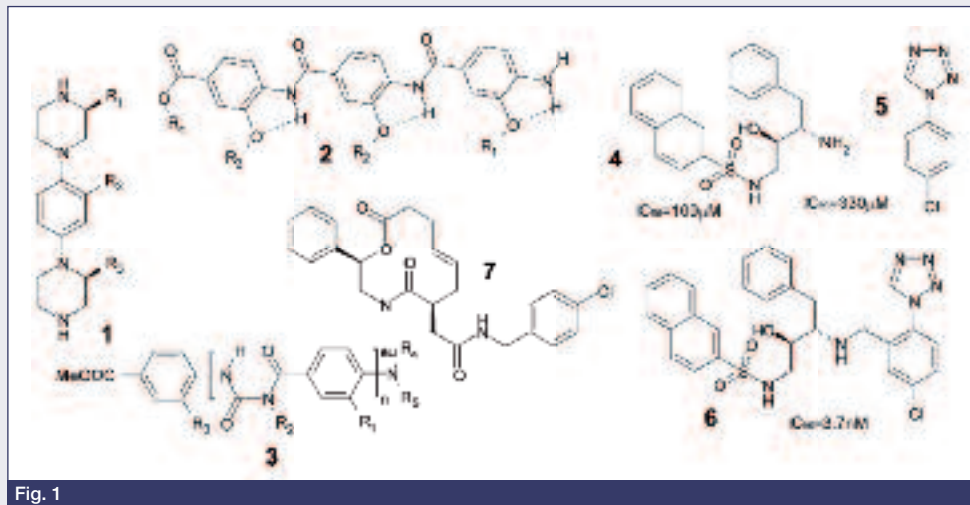


Fig. 1

Dopo vari anni dall'ultima occasione, vorrei tornare a parlare di un argomento che mi sta a cuore: la diversità chimica applicata alla ricerca farmaceutica, nelle sue più varie accezioni. Con stupore mi sono accorto che l'ultimo appuntamento dedicato a questi argomenti risale a più di tre anni fa, e ho deciso di rimediare. Me ne dà lo spunto un recentissimo numero monotematico di *Current Opinions in Chemical Biology* (COCB) (**14**(3), giugno 2010, pag. 285-436), dedicato alla "Molecular Diversity": alcuni articoli saranno qui di seguito citati, altri parimenti interessanti sono a vostra disposizione.

Vorrei iniziare dai target biologici meno trattabili, riportandovi esempi di approcci chimici all'interazione con queste molecole bersaglio ostiche. Una prima review (C.G. Cummings, A.D. Hamilton, COCB, 2010, **14**, 341) illustra il disegno razionale e l'uso di piccole molecole organiche come mimetici dell'alfa elica, e riportano vari esempi, fra cui templati 1,4-dipiperazinobenzenici, oligobenzammidici e benzolureidici (rispettivamente **1**, **2** e **3**, Fig. 1) per cui si è verificata la capacità di inibire interazioni proteina-proteina PPI e da cui si sono ottenuti, attraverso derivatizzazioni e decorazioni, inibitori meritori di ulteriore sviluppo. Una seconda (A.G. Coyne *et al.*, COCB, 2010, **14**, 299) riporta esempi di identificazione di inibitori di target difficili usando approcci *fragment-based*, di cui recentemente abbiamo parlato: fra gli altri è impressionante il guadagno ottenuto unendo opportunamente i frammenti **4** e **5** a dare l'inibitore nanomolare **6** (Fig. 1). Per finire, una terza review (R.A. Bauer *et al.*, COCB, 2010, **14**, 308) che mostra come librerie di composti ispirati alle strutture di prodotti naturali riescano ad avere attività su target difficili: l'esempio della *robotnikinin* (**7**, Fig. 1), macrolide sintetico preparato in una libreria di 2.070 analoghi da Schreiber a Boston e capace di prevenire

interazioni proteina-proteina nel *pathway hedgehog* di importanza antitumorale, è molto interessante.

Qualche altra riga la dedicherei agli *scaffold*, cioè alle impalcature che costituiscono il nucleo strutturale di una classe di composti biologicamente attivi. Il primo contributo (M.E. Welsch *et al.*, COCB, 2010, **14**, 347) si prefigge di fornire ai chimici farmaceutici la lista più completa di *privileged scaffolds*, intesi come i nuclei più ricorrenti nelle strutture di farmaci e di prodotti naturali; di presentare in dettaglio quattro esempi di librerie sintetiche ispirate da alcuni fra questi scaffold; di fornire elementi logici per l'identificazione di altri

motivi comuni strutturali. Spero non vi aspettiate di trovare eterocicli stravaganti, perché troverete invece i soliti sospetti, comprendenti indoli, chinoline, purine, chinossaline, benzossazoli, benzopirani e via dicendo; in Fig. 2 (composti **8-10**) ho riportato qualche struttura un po' meno ovvia. Il gruppo di Bajorath a Bonn, invece, ha recentemente riportato (*ACS Med. Chem. Lett.*, 2010, **1**, 54) un'analisi bio-chemoinformatica in cui, a partire da un database contenente 17.745 composti noti e le annotazioni biologiche riguardo agli stessi composti su 433 target diversi, sono stati identificati 42 motivi strutturali che mostrano selettività per alcune famiglie di target biologici; fra questi gli scaffold **11-13** in Fig. 2, per i quali un numero variabile fra 2 e 21 composti che li contengono hanno mostrato selettività significative fra i 433 target esaminati. Vi lascio all'analisi di questa *short communication* di solo 5 pagine, ma con un'enormità

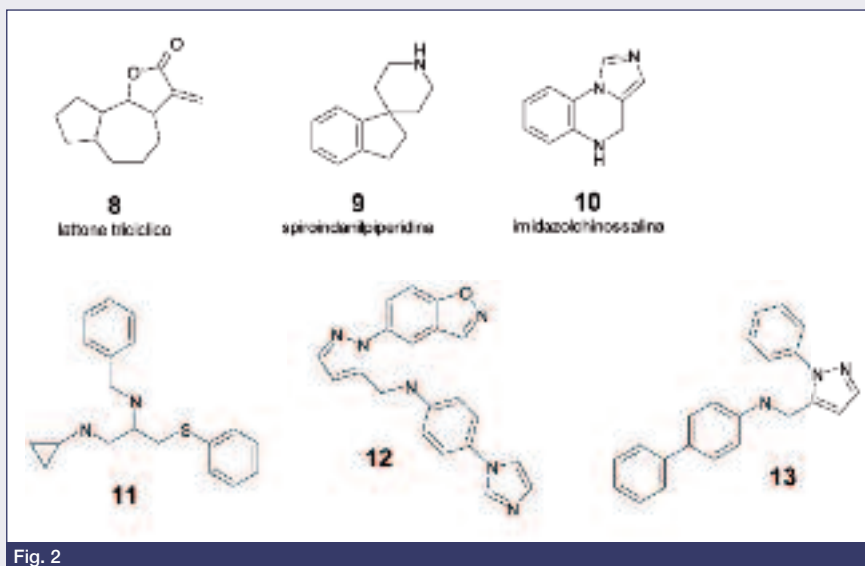


Fig. 2

di *Supporting Information* necessaria a ben capire metodiche e risultati...

Passiamo ora alla *diversity-oriented synthesis*, o DOS, di cui già parlammo nel 2004 come di una tecnica mirante ad ottenere diversità chimica attraverso reazioni semplici e ad alta resa. Una prima *review* (S. Dandapani, L.A. Marcaurelle, *COCB*, 2010, **14**, 362) spazia fra varie reazioni adeguate per approcci DOS, fra cui reazioni multicomponenti-MCR, cicloaddizioni e reazioni di metatesi con chiusura d'anello; vi riporto in Fig. 3 un esempio di diversità strutturale derivante da reazioni multiple concertate su un substrato polifunzionale (metatesi, prodotto **15**), ed uno di accoppiamento selettivo di gruppi funzionali a dare composti molto diversi da un

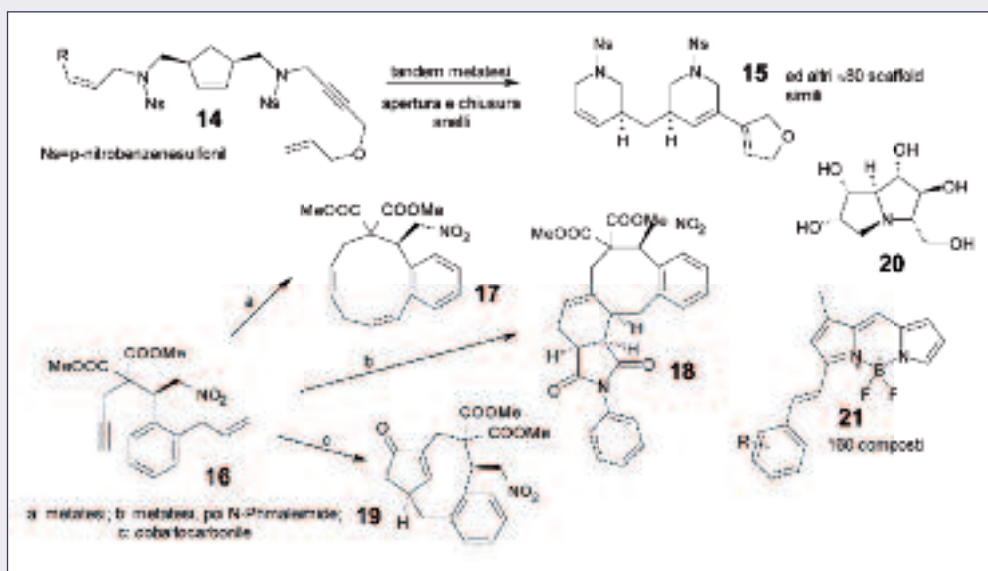


Fig. 3

singolo precursore multifunzionale (**16** e prodotti **17-19**, Fig. 3). Le MCR sono poi trattate in dettaglio (J.E. Biggs-Houck *et al.*, *COCB*, 2010, **14**, 371) con esempi che si allontanano strutturalmente dalle classiche ammidi-uree, come le MCR incentrate su reazioni di C-C coupling con acidi boronici a dare prodotti come **20**, in Fig. 3; e si parla pure di approcci DOS alla sintesi di librerie di composti fluorescenti (M. Vendrell *et al.*, *COCB*, 2010, **14**, 383) come la libreria di derivati BODIPY-dipirrometenici **21**, pure in Fig. 3, utili come strumenti per l'elucidazione di processi biologici complessi.

Terminerei appunto con i cosiddetti *chemical probes*, o strumenti chimici. Nel 2005 vi parlai di un'iniziativa a mio avviso meritoria promossa dal NIH e definita *New Pathways to Discovery*; al suo interno era prefigurato il *Molecular Libraries Program*, per cui pronosticavo un'ampia utilità nel fornire a ricercatori soprattutto accademici, ma anche privati, l'accesso a collezioni di composti biologicamente attivi, a campagne di screening HTS, e da cui poter avere accesso a *chemical tools* per lo studio e la dissezione di processi fisiologici e/o patologici complessi. Oggi leggo (A. McCarthy, *Chemistry & Biology*, 2010, **17**, 549) che sono messe a disposizione più di 350.000 molecole innovative in nove siti affiliati al programma, in diverse parti degli USA, ove può anche essere messo a punto ed effettuato uno screening HTS; leggo che queste strutture, e le annotazioni di ogni dato biologico su esse generato, sono riportate nel database PubMed accessibile a tutti; e leggo che 150 *chemical tools* validati e selettivi per varie cascate metaboliche e processi cellulari sono riportati sul web con accesso per tutti (<http://mli.nih.gov/mli/>). Lo stesso fascicolo di *Chemistry & Biology* riporta anche due interessanti contributi, sempre a riguardo dei *chemical probes*. Nel primo (C. Crews, *C&B*, **17**, 551) si introduce al pubblico il concetto di PROTACs (PROteolysis-TArgeting Chymeras) e di librerie ad essi ispirate, che contengano un elemento strutturale comune capace di legarsi all'ubiquitina ligasi E3 e abbiano invece per ogni membro della libreria un elemen-

to strutturale unico capace di legarsi a una o poche proteine specifiche. Così facendo, ogni membro della libreria sarebbe capace di legarsi ad una proteina specifica X del proteoma (elemento strutturale unico) e all'ubiquitina ligasi E3; quest'ultima interazione provocherebbe l'inizio del processo degradativo di X, dovuto appunto alla funzione dell'ubiquitina ligasi E3, e la libreria PROTACs nel suo complesso rappresenterebbe un modo di indurre artificialmente in una cella l'inattivazione della funzione di una proteina specifica a comando dell'operatore in studi di *chemical genetics*: bello, anzi bellissimo, ma in pratica ancora molto complicato e di là da venire, se leggete questo articolo e le referenze contenute. Più pragmatica invece è una sorta di codifica delle proprietà richieste ad un buon *chemical tool* per essere utile nell'elucidazione di processi fisiologici e/o patologici in sistemi cellulari (P. Workman, I. Collins, *C&B*, **17**, 561): se resta valida la distinzione fra *tool* e candidato preclinico precedentemente riportata nel parlare di NIH, si vede però dai vari esempi citati nel campo di chinasi, oncologia e *heat shock proteins* che più un *tool* è biodisponibile, stabile, potente, selettivo, ecc., e più è utile nell'identificare e validare nuovi target biologici per la ricerca di farmaci: ma va, davvero? A parte gli scherzi, questa *review* è ben scritta e gli esempi sono molto calzanti: ve la raccomando caldamente.

Nelle poche righe restanti, due segnalazioni ancora abbastanza pertinenti con l'argomento odierno. Una *review* di ricercatori industriali (A. Nicholls *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2010, **53**, 3862), che sviscera con abbondanza di dettagli e di esempi il concetto di forma tridimensionale, o *molecular shape*, di composti biologicamente attivi; ed un'altra, pure di provenienza industriale (D.H. Drewry, R. Macarron, *COCB*, 2010, **14**, 289), che commenta sulla necessità e sulla fattibilità dell'evoluzione continua di una collezione di composti per HTS, allo scopo di poterla adattare al meglio alla natura di nuovi target di interesse e all'accessibilità di composti meno "classici", quali prodotti naturali e altri composti di origine biotecnologica.