



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

**E**ccoci pronti a terminare il nostro discorso sul processo di ricerca ed ottimizzazione strutturale di un nuovo principio attivo farmaceutico, affrontando la fase della “lead optimization”, cioè l’ottimizzazione strutturale della classe chimica del lead identificato attraverso i processi di “hit discovery” e “hit to lead” visti nello scorso appuntamento, per arrivare a un composto attivo *in vitro* ed *in vivo* sul bersaglio molecolare e nell’area terapeutica desiderata, biodisponibile, specifico, stabile e non tossico: il cosiddetto candidato preclinico.

Nell’ottimizzazione strutturale di un lead intervengono molti fattori e discipline diverse, tutti importanti per l’ottenimento di un candidato preclinico di qualità. Dal punto di vista biologico, è importante disporre di test *in vitro* sul target, già usati nelle fasi precedenti, ora però accoppiati ad altri test atti a verificare la selettività del composto studiato (su target simili ma indicatori di effetti collaterali, ed in generale su target legati a processi essenziali negli organismi viventi, e quindi da non inibire). Test chimico-fisici quali solubilità, pK, lipofilia ecc., insieme a test eADMET (early adsorption-distribution-metabolism-excretion-toxicology), quali inibizione del citocromo P450, binding aspecifico a proteine citoplasmatiche, penetrazione attraverso biomembrane, citotossicità, inibizione del canale ionico hERG e così via, saranno usati per verificare la sviluppabilità di un lead e determinarne da subito i potenziali punti deboli in termini di biodisponibilità e compatibilità con la somministrazione a pazienti. Questi argomenti sono stati di recente oggetto di alcune review; vorrei segnalare alcune: A. Pitt, *Pharmaceutical Discovery*, 2005, **5**, 46; G. Cruciani *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 6970; R.S. DeWitte, *Drug Discovery Today*, 2006, **11**, 855. Essi saranno seguiti dalla caratterizzazione farmacocinetica preliminare dei composti ottimizzati in specie animali quali il topo, il ratto o, spesso ad un livello più avanzato del programma, il cane, anche a seconda della scelta di uno o più modelli animali che ricapitolino in maniera validata (cioè simile a quanto accade nell’uomo) l’originarsi e lo sviluppo della patologia che i nostri composti dovranno prevenire o combattere.

L’ottimizzazione di un lead non può prescindere da una forte competenza chimica in generale, e chimica farmaceutica in particolare. Nel campo computazionale le tecniche atte a determinare e raffinare relazioni quantitative di struttura-attività (QSAR) sono state considerate in un lavoro (N. Brown, R.A. Lewis, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.*, 2006, **9**, 419) che permette di apprezzare le potenzialità di questi metodi nel guidare razionalmente il lavoro dei chimici farmaceutici, fornendo pure molti riferimenti bibliografici recenti e pertinenti; un altro lavoro (E. Stjernschantz *et al.*, *J.*

*Chem. Inf. Model.*, 2006, **46**, 1972) valuta l’uso di metodi di dinamica molecolare, e in particolare il metodo LIE (linear interaction energy) applicandolo a quattro esempi per cui l’ottimizzazione strutturale delle famiglie di composti esaminate era già stata effettuata in laboratorio: i risultati, seppur non ottimali per ognuna delle classi esaminate, mostrano come le risorse computazionali a disposizione oggi permettano di effettuare simulazioni più accurate e rigorose nella lead optimization.

La chimica medicinale è da molti ritenuta un’arte, piuttosto che una scienza, e i buoni chimici farmaceutici sono tuttora considerati merce rara alla stregua dei buoni chef. Senza addentrarci in ulteriori discussioni filosofiche, segnalo due lavori (H.N. Weller *et al.*, *J. Comb. Chem.*, 2006, **8**, 664 e P.J. Edwards *et al.*, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.*, 2006, **9**, 425) che sottolineano con una serie di esempi pratici l’uso di tecniche di sintesi parallela ad alta capacità anche nella lead optimization, spesso vista come un processo lento e complicato, applicando le più svariate tecniche (sintesi in soluzione o su supporto solido, reagenti o scavengers supportati, chimica delle microonde in parallelo, e così via) e concetti tipici di altre fasi del processo di sviluppo di un farmaco, quali il “lean manufacturing”, cioè l’uso di metodiche strutturate per la massimizzazione dei risultati e la minimizzazione dei tempi e dei costi durante gli sforzi sintetici.

Per finire, vi offro un approccio introdotto dal Prof. Wermuth a Strasburgo (C.G. Wermuth, *J. Med. Chem.*, 2004, **47**, 1303 e C.G. Wermuth, *Drug Disc. Today*, 2006, **11**, 160), e da lui denominato “selective optimization of side activities”, o SOSA. Sappiamo tutti quanto sia difficile partire da una collezione di composti per lo screening per arrivare dopo anni ad un candidato preclinico descritto poc’anzi, migliorando costantemente la potenza degli analoghi, ma anche la loro biodisponibilità, specificità e tollerabilità in un processo di ottimizzazione multifattoriale.

Wermuth stravolge il paradigma classico, e parte da un piccolo numero (1.000-2.000) di molecole note ed attive su un target particolare, che sono già state testate nell’uomo per un’indicazione terapeutica, cercando nuove attività di interesse su altri bersagli molecolari: ogni molecola che risultasse attiva sul nuovo target sarà per definizione “drug-like” (non tossica, biodisponibile, etc. etc.), essendo già arrivata nell’uomo, e dovrà essere ottimizzata strutturalmente “solo” per aumentarne la potenza sul nuovo target e per ridurre o cancellare la sua attività originale. Lascio a voi il giudizio sull’utilità del SOSA, sottolineando però come Wermuth riporti casi della sua applicazione pratica che vi consiglio di esaminare con attenzione.