

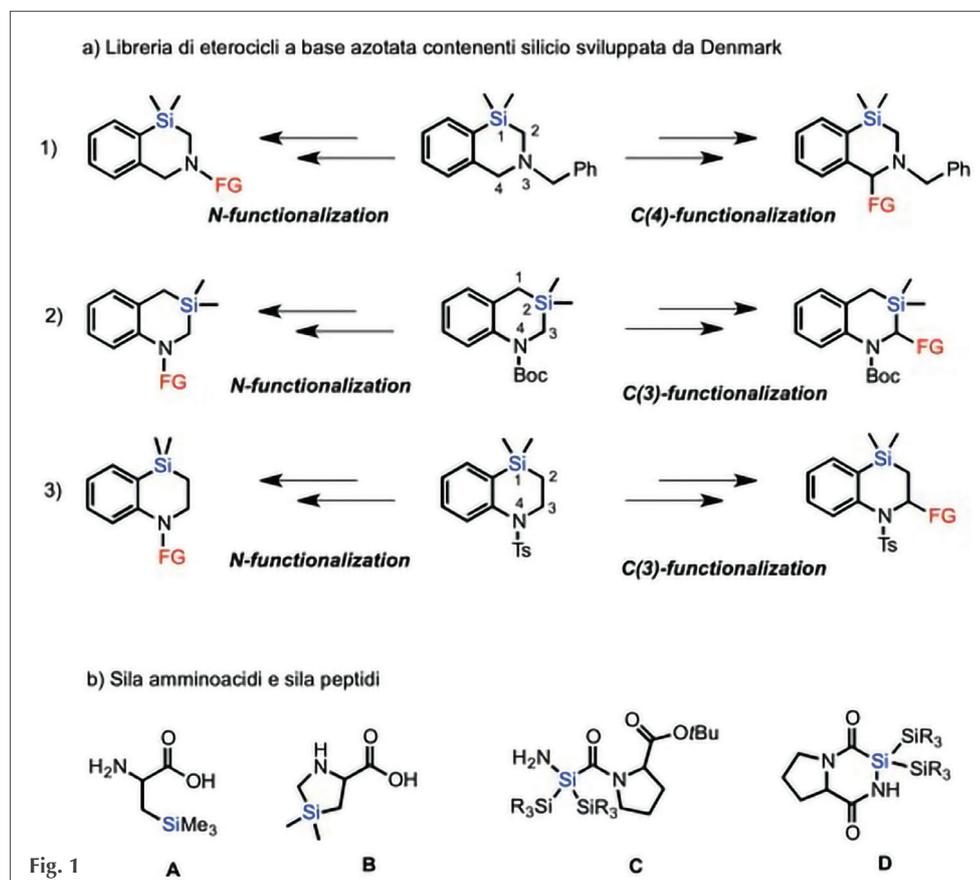


A CURA DI SILVIA CAUTERUCCIO E MONICA CIVERA  
 DIPARTIMENTO DI CHIMICA  
 UNIVERSITÀ DI MILANO  
 SILVIA.CAUTERUCCIO@UNIMI.IT  
 MONICA.CIVERA@UNIMI.IT

## Il silicio nella chimica farmaceutica

Le variazioni isosteriche di “lead compounds” sono spesso utilizzate per modificare o migliorare le proprietà chimico-fisiche, farmacologiche, farmacocinetiche di un farmaco e, non ultimo fattore per importanza, per trarne vantaggi brevettuali. La sostituzione isosterica di un atomo di carbonio quaternario con un atomo di silicio in composti biologicamente attivi, nota come “silicon switch”, ha sempre suscitato notevole interesse, giustificato anche dalla similarità tra carbonio e silicio, il quale, a differenza ad esempio dello stagno, non presenta una tossicità intrinseca. D'altra parte, il silicio ha dimensioni più grandi del carbonio, è più elettropositivo nonché più lipofilo, e quest'ultima caratteristica fa sì che i derivati sililati presentino un uptake cellulare migliore rispetto agli analoghi al carbonio. In una re-

view recente [D.S. Reddy, *J. Med. Chem.*, 2018, **61**, 3779] sono riportati i risultati più significativi ottenuti nello studio del silicio nella chimica farmaceutica, sottolineando allo stesso tempo le criticità che ancora oggi limitano quest'area di ricerca soprattutto a livello industriale. Infatti, l'approccio “Si for C switch” ad oggi non ha prodotto nessun farmaco sul mercato dell'Europa Occidentale e degli Stati Uniti, sebbene diversi composti sililati non abbiano mostrato problemi di tossicità in test condotti su umani. Uno dei maggiori problemi in questo contesto riguarda la mancanza di metodologie sintetiche generali e facilmente accessibili mediante le quali produrre molecole funzionalizzate contenenti atomi di silicio. Per questo motivo il gruppo di Denmark ha messo a punto diverse sintesi versatili su scala multi-grammo di tetraidrochinoline e tetraidroisochinoline sililate [S.E. Denmark, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 6668], dalle quali è possibile ottenere molecole più complesse mediante reazioni di N- o C-funzionalizzazione altamente selettive (Fig. 1a). Accanto alla ricerca di sila isosteri di piccole molecole biologicamente attive, molto interessante risulta anche lo studio di silapeptidi, ovvero strutture polipeptidiche nelle quali gli amminoacidi che le costituiscono contengono atomi di silicio, la cui presenza dovrebbe garantire una maggiore stabilità nei confronti della biodegradazione e una migliore penetrazione cellulare. I diversi sila amminoacidi ad oggi sviluppati presentano l'atomo di silicio nella catena laterale



view recente [D.S. Reddy, *J. Med. Chem.*, 2018, **61**, 3779] sono riportati i risultati più significativi ottenuti nello studio del silicio nella chimica farmaceutica, sottolineando allo stesso tempo le criticità che ancora oggi limitano quest'area di ricerca soprattutto a livello industriale. Infatti, l'approccio “Si for C switch” ad oggi non ha prodotto nessun farmaco sul mercato dell'Europa Occidentale e degli Stati Uniti, sebbene diversi composti sililati non abbiano mostrato problemi di tossicità in test condotti su umani. Uno dei maggiori problemi in questo contesto riguarda la mancanza di metodologie sintetiche generali e facilmente accessibili mediante le quali produrre molecole funzionalizzate contenenti atomi di silicio. Per questo motivo il gruppo di Denmark ha messo a punto diverse sintesi versatili su scala multi-grammo di tetraidrochinoline e tetraidroisochinoline sililate [S.E. Denmark, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 6668], dalle quali è possibile ottenere molecole più complesse mediante reazioni di N- o C-funzionalizzazione altamente selettive (Fig. 1a). Accanto alla ricerca di sila isosteri di piccole molecole biologicamente attive, molto interessante risulta anche lo studio di silapeptidi, ovvero strutture polipeptidiche nelle quali gli amminoacidi che le costituiscono contengono atomi di silicio, la cui presenza dovrebbe garantire una maggiore stabilità nei confronti della biodegradazione e una migliore penetrazione cellulare. I diversi sila amminoacidi ad oggi sviluppati presentano l'atomo di silicio nella catena laterale



dell'amminoacido (esempi **A** e **B**, Fig. 1b), mentre in un lavoro molto recente [Y. Apeloig, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 13261] è stata riportata la sintesi e la struttura ai raggi X di due  $\alpha$ -sila-dipeptidi (**C** e **D**, Fig. 1b) caratterizzati per la prima volta da un atomo di silicio incorporato nel *backbone* peptidico, ovvero nella posizione  $\alpha$  centrale che connette il gruppo amminico e il gruppo carbossilico dell'amminoacido. Per quanto le due molecole presentino una moderata instabilità all'idrolisi acquosa, l'introduzione di gruppi stericamente più ingombranti sia sull'atomo di silicio sia sull'atomo di azoto potrebbe dare un futuro promettente a questa classe di composti.

### Nuovi descrittori molecolari per lo scaffold-hopping utilizzando prodotti naturali

Lo scopo dello 'scaffold-hopping' è quello di identificare nuove strutture chimiche modificando la parte centrale o *scaffold* di composti attivi. In questo modo lo spazio chimico aumenta, migliora l'accessibilità sintetica, ed è possibile modulare l'affinità o le caratteristiche chimico-fisiche di una molecola bioattiva. Ad esempio, sostituire uno *scaffold* lipofilo con uno polare può migliorare la solubilità di un composto, così come un *core* conformazionalmente più rigido può aumentare l'affinità per il recettore. Le tecniche computazionali *ligand-based* utilizzate in questo settore si basano sul calcolo dei descrittori molecolari, ovvero la codifica numerica dell'informazione strutturale. Gli autori di questi lavori [F. Grisoni, *Scientific Reports*, 2018, **8**, 16469, F. Grisoni, *Communica-*

*tions Chemistry*, 2018, **1**, 44] propongono dei nuovi descrittori molecolari WHALES (*Weighted Holistic Atom Localization and Entity Shape*) ottenuti considerando le caratteristiche strutturali e farmacoforiche più rilevanti di prodotti naturali (PNs) bioattivi e una procedura che li possa trasferire in composti sinteticamente accessibili. I PNs hanno infatti molte caratteristiche, come grandi frazioni di carboni ibridizzati  $sp^3$ , centri chirali e gruppi farmacoforici, che possono ispirare la progettazione di piccole molecole *drug-like*. Rispetto ai classici descrittori *single-feature*, i WHALES sono descrittori olistici, in quanto rappresentano le proprietà molecolari come le distanze interatomiche, la forma e la distribuzione di carica dei composti.

La procedura per il calcolo di WHALES prevede: la determinazione delle cariche e dei conformeri associati ad una struttura chimica (passaggio a e b di Fig. 2), il calcolo di una matrice di covarianza tra atomi pesanti pesati per le rispettive cariche parziali (la matrice ACM di Fig. 2). La matrice ACM rappresenta in ogni riga  $i$  come l' $i$ -esimo atomo è globalmente percepito dagli altri atomi, mentre la colonna  $j$  contiene le distanze di tutti gli atomi dal  $j$ -esimo atomo. I parametri atomici di *remoteness*, media degli elementi della riga, e *isolation*, valore minimo della colonna, sono utilizzati per calcolare i descrittori WHALES come decili (d1-d9, più il valore minimo e massimo) di grado o il loro rapporto (IR, come mostrato nel pannello e di Fig. 2). I descrittori totali sono sempre 33, quindi indipendenti dalla dimensione della molecola, e gli atomi con carica parziale negativa hanno valori negativi. Oltre ai PNs, gli autori dimostrano che l'approccio WHALES può essere applicato con successo anche a composti sintetici attivi (selezionati dal database ChEMBL22) mostrando un'abilità di *scaffold-hopping* superiore ai metodi classici nel 89% dei casi studiati. Inoltre, nel caso del recettore RXR, *retinoid X receptor*, il metodo WHALES è stato in grado di identificare 4 nuovi agonisti.

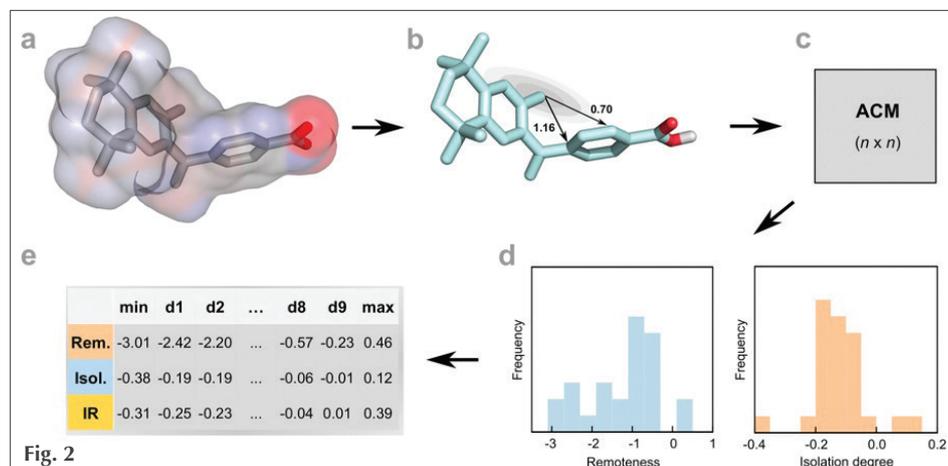


Fig. 2