



a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

Dipartimento di Chimica  
Università di Milano  
silvia.cauteruccio@unimi.it  
monica.civera@unimi.it

## Donatori di legami ad idrogeno: strategie di progettazione per farmaci

I legami ad idrogeno (HBs) stabilizzano la struttura tridimensionale di molte macromolecole biologiche, come proteine, enzimi e filamenti di DNA/RNA, e sono elementi fondamentali per il riconoscimento farmaco-target. Molte proprietà farmacocinetiche, come la solubilità o la permeabilità, dipendono dal numero e dalla tipologia di gruppi funzionali capaci di donare (HBD) o accettare (HBA) legami ad idrogeno. Ad esempio, per migliorare la bassa permeabilità passiva e la scarsa biodisponibilità orale, Pfizer ha modificato un inibitore della proteasi M<sup>pro</sup> di Sars-Cov2, (PF-00835231)[D.R. Owen *et al.*, *Science*, 2021, DOI: [10.1126/science.abl4784](https://doi.org/10.1126/science.abl4784)] eliminando alcuni gruppi HBDs e questa strategia ha portato all'ottenimento del farmaco orale Nirmatrelvir (PF-07321332, Fig. 1). In generale i gruppi HBDs tendono ad essere meno idratati rispetto a HBAs e quindi, se 'eliminati', hanno un costo di desolvatazione minore. Inoltre, dato che un farmaco orale deve essere solubile in acqua per essere assorbito, l'eliminazione di HBDs ridondanti è una tattica appropriata per ottimizzare la permeabilità di una molecola senza aumentarne troppo la lipofilità (al contrario dei gruppi HBAs). Infatti, nei farmaci orali il numero di HBDs tende ad essere inferiore rispetto a quello dei HBAs [P.W. Kenny, *J. Med. Chem.*, 2022, DOI: [10.1021/acs.jmedchem.2c01147](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01147)]. Tuttavia, in numero di HBD sembra dipendere dal numero di HBA, per cui il loro rapporto non può essere variato a

piacere: per ogni HBD sembra dover essere presente un HBA (ma non vale il viceversa).

In un ambiente acquoso, la forza con cui un legame ligando-recettore stabilizza il complesso è determinata da quanto efficacemente i gruppi HBDs e HBAs interagiscono per compensare la solvatazione persa. Il coefficiente di partizione cicloesano/acqua è un descrittore sperimentale adatto a valutare e confrontare i contributi dei vari HBDs/HBAs alla solvatazione. Scelte delle opportune molecole di riferimento, da questo coefficiente si possono calcolare le polarità dei singoli HBA/HBD, quantificando in questo modo il costo di portare ciascun gruppo a contatto con una regione non polare di una superficie molecolare.

Il range di HBD disponibili per la progettazione di farmaci è più limitato rispetto agli HBA. Per il gruppo ossidrilico, HBD e HBA funzionano in modo cooperativo. La formazione di un legame idrogeno aumenta la basicità del legame dell'atomo di ossigeno ossidrilico e la sua penalità di desolvatazione. Quindi, una penalità di desolvatazione significativa può annullare i benefici della formazione di un HB se l'HBA dell'ossigeno non forma, a sua volta, un HB con un HBD del bersaglio. Contrariamente ai gruppi ossidrilici, l'azoto legato all'idrogeno di solito non può funzionare come HBA a pH fisiologico. In generale utilizzare un alogeno come HBD, visto che non necessita di un gruppo HBA per 'bilanciare' il gruppo HBD, è una tattica particolarmente appropriata per mirare a tasche di legame strette.

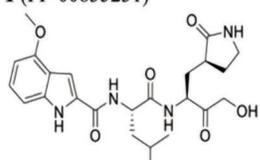
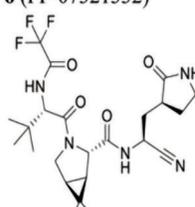
Number/Structure	SARS-CoV2 M <sup>pro</sup> K <sub>i</sub> (nM) <sup>*</sup>	VeroE6-enACE2 CPE EC <sub>50</sub> (nM) <sup>†</sup>	MDCK-LE P <sub>app</sub> (x 10 <sup>-6</sup> cm/sec) <sup>‡</sup>	HLM CL <sub>int</sub> (μl/min/mg) <sup>§</sup>	Rat CL <sub>p</sub> (mL/min/kg) <sup>¶</sup>	Oral F (%) <sup>##</sup>	F <sub>a</sub> x F <sub>g</sub> (%) <sup>††</sup>
<b>1</b> (PF-00835231) 	0.271 (0.155 – 0.471, n=6)	231 (158 – 338, n=8)	< 0.207 ± 0.048 (n=6)	7.47 ± 0.88	27.0 ± 3.1	1.4 ± 0.8	3.3
<b>6</b> (PF-07321332) 	3.11 (1.47 – 6.59, n=6)	74.5 (66.5 – 83.4, n=20)	1.71 ± 0.28 (n=4)	24.5 ± 0.2	27.2 (22.5, 31.9)	50 (30, 71), 34 ± 19**	95, 65**

Fig. 1



## Reazioni di trifluorometilazione

Le reazioni di fluorurazione, che prevedono l'introduzione di uno o più atomi di fluoro in un composto organico, sono ancora oggi oggetto di intenso studio, come dimostrato dalle numerose pubblicazioni presenti negli ultimi decenni relative allo sviluppo di strategie sintetiche per la preparazione di composti organici fluorurati. Tali composti continuano, infatti, ad attirare particolare attenzione grazie al loro impiego in ambito agrochimico, nell'optoelettronica e, soprattutto, in campo farmaceutico, dove l'atomo di fluoro viene spesso introdotto in una molecola per migliorarne la biodisponibilità e conferirle una maggiore stabilità nei confronti delle trasformazioni metaboliche. In questo contesto, è ben nota la sostituzione di un gruppo metilico e/o l'introduzione in molecole di interesse farmacologico e agrochimico del gruppo trifluorometilico (-CF<sub>3</sub>) al fine di ottenere composti con maggiore carattere lipofilo e stabilità metabolica. Il gruppo -CF<sub>3</sub> presenta, infatti, caratteristiche spiccatamente idrofobiche e conferisce al composto di interesse differenti proprietà steriche ed elettroniche a causa delle maggiori dimensioni del fluoro rispetto all'idrogeno e della maggiore elettronegatività del fluoro, che, a sua volta, altera le proprietà acido-base dei gruppi vicini. Tra gli esempi più recenti di metodologie sviluppate per l'introduzione di gruppi -CF<sub>3</sub> in substrati organici, troviamo lo studio di Armido Studer [A. Studer *et al.*, *Angew.*

*Chem. Int. Ed.*, 2023, e202310288] per l'ottenimento di chetoni  $\alpha$ -trifluorometilati a partire da difluoroalcheni geminali con arilo fluoruri quali reagenti bifunzionali, mediante un processo radicalico promosso da una catalisi foto-ossidriduttiva in combinazione con un catalizzatore di natura carbenica (Fig. 2a). Rispetto alle procedure precedentemente riportate per l' $\alpha$ -trifluorometilazione di chetoni, questa reazione non prevede una pre-funzionalizzazione del substrato carbonilico e l'impiego di reagenti fluoruranti costosi e sensibili, ma permette di ottenere un diverso numero di chetoni  $\alpha$ -trifluorometilati diversamente sostituiti oltre a dare accesso anche ad  $\alpha$ -mono e  $\alpha,\alpha$ -difluoroalchil chetoni. Alternativamente, il gruppo di Ignacio Colomer [I. Colomer *et al.*, *Chem. Sci.*, 2023, DOI: [10.1039/d3sc03868h](https://doi.org/10.1039/d3sc03868h)] ha sviluppato una procedura per la reazione di trifluorometilazione di alcheni ad opera dello ioduro trifluorometilato **A** (Fig. 2b) quale agente fluorurante in presenza di derivati anilinnici che non prevede l'impiego di catalizzatori a base di metalli di transizione. Lo studio meccanicistico riportato dagli autori suggerisce che l'esafluoroisopropanolo (**HFIP**), utilizzato come solvente, non ha solo il ruolo di attivare lo ioduro **A** per produrre una specie più elettrofila, ma sembra stabilisca anche una serie di legami a idrogeno tra il derivato anilinnico e il reagente trifluorometilante, a loro volta responsabili della peculiare reattività e selettività ottenute in questo processo (Fig. 2b).

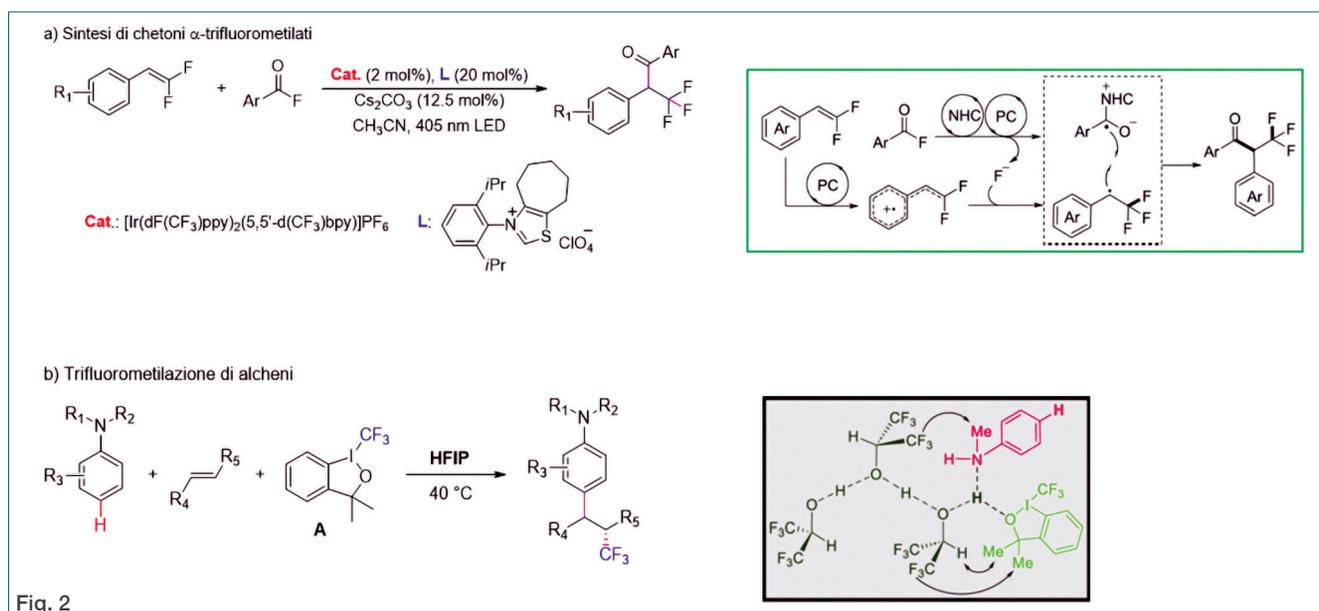


Fig. 2