



a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera
 Dipartimento di Chimica
 Università di Milano
 silvia.cauteruccio@unimi.it
 monica.civera@unimi.it

La scoperta di nuovi farmaci tramite una piattaforma autonoma guidata da una ottimizzazione bayesiana multi-fidelity

L'ottimizzazione bayesiana (BO) offre un'alternativa alla tradizionale strategia di scoperta di farmaci, generalmente strutturata da una serie di esperimenti condotti in modo progressivo, a partire dallo screening virtuale, seguito da saggi a basso costo per poi passare a esperimenti via via più costosi e affidabili. Al contrario di questo processo lineare, la BO è un processo iterativo in cui ogni set di esperimenti è progettato sulla base dei risultati dell'iterazione precedente ed è capace di integrare da subito i costi e le diverse tipologie di dati.

In questo studio [M.A. McDonald, *ACS Cent. Sci.*, 2025, **11**, 2], gli autori integrano la tecnica BO con un approccio *multifidelity* (MF-BO) per identificare automaticamente nuovi inibitori dell'istone deacetilasi (HDAC). La procedura si basa su diversi passaggi (Fig. 1). All'inizio un algoritmo genetico generativo (basato su modelli di reazione che possono essere eseguibili da una piattaforma autonoma) propone delle molecole per la sintesi. Le molecole generate sono poi filtrate dall'algoritmo MF-BO che utilizza dati a tre livelli: calcoli di docking, il cui risultato o score è poco correlato al valore reale della attività biologica sperimentale (*low fidelity*); la previsione dell'attività ad una data concentrazione (*single point*), un valore che è moderatamente correlato alla vera potenza (*medium fidelity*); la misurazione tramite la curva dose-risposta, che è una misura diretta della potenza (*high fidelity*). Ad ogni iterazione l'algoritmo consuma un budget fisso (fissato dall'utente, in questo caso il tempo) selezionando diverse combinazioni di esperimenti, ciascuno pesato dal proprio costo. Il costo dipende dal tipo di *fidelity-level* ed è sempre lo stesso per tipologia di esperimento: il *docking* ha un costo basso, il saggio *single-point* medio e quello dose-risposta alto.

Per selezionare le molecole, sono stati testati tre diversi algoritmi BO combinati a tre diverse tipologie di rappresentazione molecolare. Il modello

apprende la correlazione tra struttura molecolare e attività sperimentale, e seleziona le coppie molecola-esperimento che massimizzano il valore atteso della misura a livello *high fidelity*, ovvero il valore dell'attività previsto per la misurazione dose-risposta.

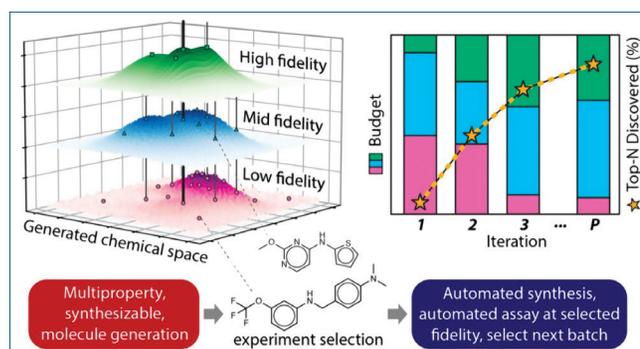


Fig. 1

La piattaforma - dotata di HPLC-MS con raccolta frazioni, lettori di piastre, bracci robotici e reattori personalizzati - esegue poi autonomamente sia la sintesi che i saggi *single point* per le molecole selezionate da MF-BO. La piattaforma è in grado di condurre fino a 200 reazioni al giorno, con intervento umano minimo.

Il generatore molecolare è stato utilizzato per costruire uno spazio chimico di molecole sintetizzabili di circa 5.000 composti. Le molecole generate, combinate con gli inibitori di HDAC8 riportati in ChEMBL, costituivano uno spazio di ricerca 'diverso' e con una debole correlazione tra i *fidelity levels*, ideale per MF-BO. Per le condizioni di reazione e la sintesi gli autori hanno utilizzato il tool ASKCOS, una suite di strumenti che permette di generare gli schemi sintetici operativi e ideali per l'esecuzione in piattaforma automatica.

Nella prima iterazione, l'algoritmo ha proposto 3.385 molecole per il docking (39% del budget), ne ha selezionate 261 per il saggio *single point* (61%) e nessuna per il test dose-risposta (0%). Nella seconda iterazione, il numero di molecole per il docking è sceso a 380 (4%), mentre si è mantenuto elevato per i saggi *single point* (67%), con



l'aggiunta di 8 molecole per la caratterizzazione manuale dose-risposta (29%).

Dopo solo due iterazioni, il sistema ha identificato diverse nuove molecole con attività inibitoria verso HDAC, fornendo un promettente punto di partenza per ulteriori campagne di ottimizzazione.

Il riarrangiamento di Piancatelli: una riscoperta nella valorizzazione della biomassa

Nel corso dei loro studi sulla reattività degli steroidi eterociclici, Giovanni Piancatelli insieme ai suoi collaboratori riportarono nel 1976 [G. Piancatelli *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1976, **17**, 3555] la conversione diretta di 2-furfurilcarbinoli in 4-idrossiciclopentenoni mediante un processo di apertura dell'anello furanico promosso dal riscaldamento in catalisi acida utilizzando l'acqua quale specie nucleofila (Fig. 2a). Dopo quasi cinquant'anni da questa scoperta, la reazione (o riarrangiamento) di Piancatelli si sta ritrovando al centro di un rinnovato e crescente interesse da parte della comunità scientifica, come mostrato dalla letteratura raccolta nelle due principali *reviews* riportate nel 2013 e nel 2018 [C. Piutti *et al.*, *Molecules*, 2013, **18**, 12290; C. Verrier *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 2018, **16**, 676]. Questa trasformazione risulta, infatti, altamente versatile e permette di ottenere facilmente una vasta gamma di 2-ciclopentenoni funzionalizzati, con elevato controllo stereochimico, quali intermedi chiave nella sintesi di prostaglandine. L'impiego di nucleofili alternativi all'acqua in reazioni di Piancatelli intra ed intermolecolari ha permesso di ottenere inoltre diversi composti spirociclici contenenti azoto o/e ossigeno molto complessi.

Sebbene tale riarrangiamento risulti un metodo molto elegante per la formazione stereoselettiva di molecole complesse, il recente interesse verso questa reazione è soprattutto legato al ruolo chiave che tale processo può avere nel contesto della valorizzazione della bio-

massa per produrre composti ad alto valore aggiunto a partire da materie prime di carbonio basate su piattaforme furaniche derivanti a loro volta da materiali lignocellulosici. È ben noto, infatti, che la sostituzione delle fonti fossili con biomasse costituite da materiali lignocellulosici risulta particolarmente vantaggiosa in quanto permette di sfruttare terreni marginali e le notevoli quantità di scarti derivanti dall'agricoltura. D'altra parte, il riarrangiamento di Piancatelli rappresenta un processo più che adatto alla sintesi di ciclopentenoni sostituiti a partire da furfurale, 5-idrossimetilfurfurale (HMF) e 5-clorometilfurfurale (CMF) ottenuti per disidratazione di carboidrati. Ad esempio, è stata realizzata la sintesi di diversi 4-(azidometil)ciclopentenoni mediante riarrangiamento di 5-azidometilfurfurali (AMF) utilizzando $Dy(OTf)_3$ quale catalizzatore in una miscela di *t*-butanolo e acqua sotto irraggiamento di microonde (Fig. 2b) [J.-F. Betzer *et al.*, *Green Chem.*, 2025, DOI: [10.1039/d4gc06306f](https://doi.org/10.1039/d4gc06306f)]. Questi ciclopentenoni, caratterizzati dalla presenza di due centri stereogenici contigui, sono stati ottenuti con rese da moderate a buone e con elevata diastereoselettività. Inoltre, l'azido gruppo in essi presente rappresenta un gruppo funzionale ad alto potenziale sintetico, che può essere utilizzato per avere accesso ad un'ampia gamma di composti azotati di rilevanza biologica e/o per la realizzazione di materiali funzionali.

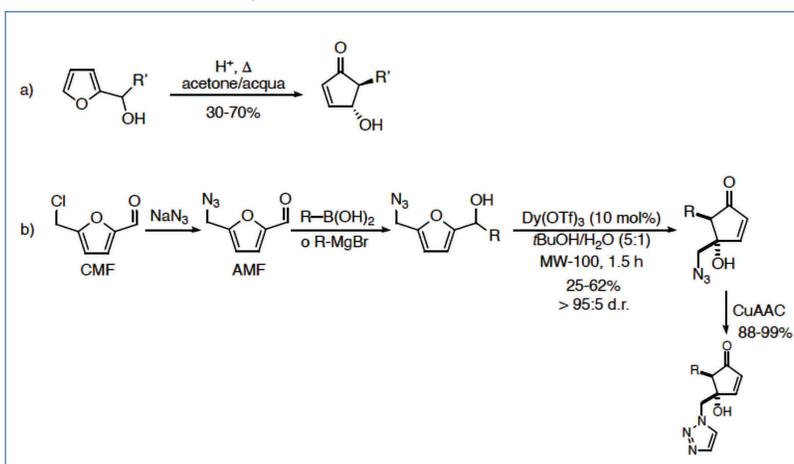


Fig. 2