

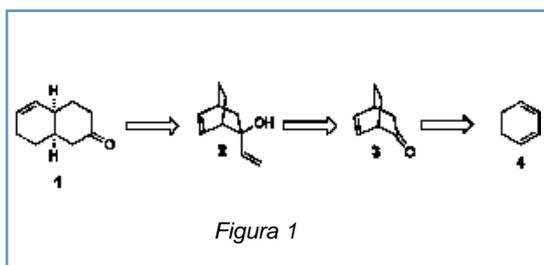


a cura di **Pierfausto Seneci** - Director of Chemistry, NAP AG, Monaco, Germania

● **Come detto** nei più recenti appuntamenti, la tematica dello screening di collezioni o librerie di composti in vari campi applicativi sarà un argomento ricorrente all'interno di questa rubrica nei prossimi mesi. A fare da contraltare sarà un altro argomento generale e cioè la generazione di diversità chimica adatta ad essere testata per l'identificazione di nuovi principi attivi; siccome quest'argomento è un cosiddetto "hot topic" nel settore farmaceutico, la gran parte dei lavori citati e commentati sarà attinente appunto al processo di drug discovery.

● **Una review recente**, pubblicata da uno dei scientist migliori e più attivi in questo campo (S.L. Schreiber, *Science*, 2000, **287**, 1964), ha cercato di evidenziare le differenze fra il disegno razionale di strategie sintetiche mirate verso molecole specifiche considerate rilevanti sulla base d'informazioni struttura/attività (target-oriented synthesis, TOS) e il disegno razionale di strategie sintetiche mirate verso librerie come fonte di diversità chimica, senza alcun'informazione struttura/attività disponibile (diversity-oriented synthesis, DOS). Di seguito cercherò di riportare alcuni esempi trattati e di commentare criticamente le conseguenze derivanti da un simile "mind switch"; questi ed altri esempi saranno trattati più dettagliatamente in futuri appuntamenti per fornire un quadro dettagliato di questo approccio al Lettore.

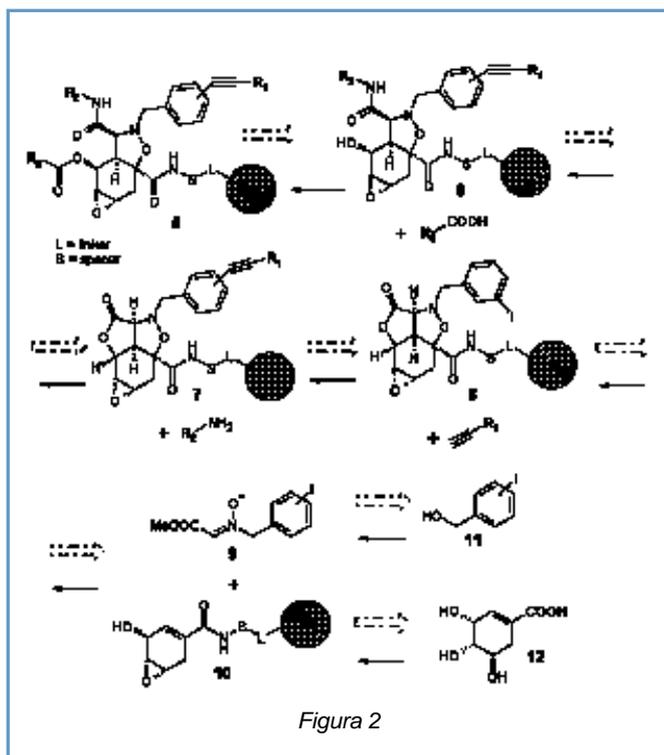
● **Per iniziare**, consideriamo un classico esempio di TOS, come illustrato in Figura 1. Il target sintetico definito è il chetone biciclico **1** e tipicamente si applicherà un approccio retrosintetico familiare alla stragrande maggioranza dei chimici sintetici (D.A. Evans, J.V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 774). Esso consiste nel risalire, a partire da **1**, a strutture più semplici che possano originare il prodotto desiderato attraverso una o più trasformazioni sintetiche definite fino ad arrivare a semplici precursori commercialmente disponibili. Nel nostro esempio, l'alcool biciclico **2** contenente una funzione allilica e il riarrangiamento di oxy-Cope sono i precursori retrosintetici di **1**, mentre **2** deriva dal corrispondente chetone **3** per reazione di Grignard; infine, il chetone **3** deriva semplicemente da cicloesadiene **4** e da un equivalente sintetico della funzione chetenica per cicloaddizione di Diels-Alder.



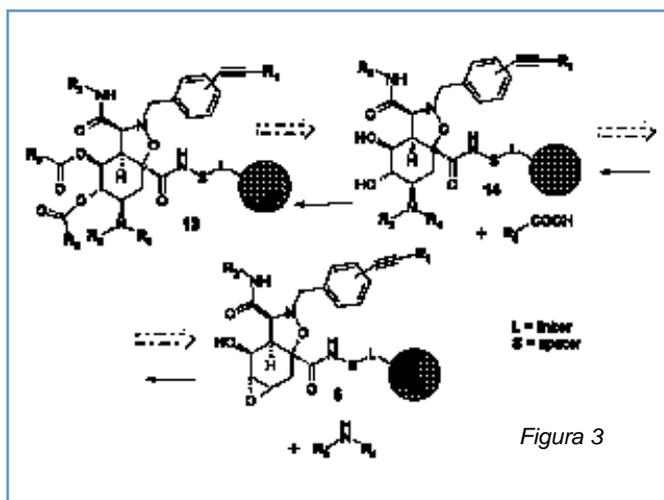
● **Esaminiamo ora** il caso in cui il nostro interesse sia per la sintesi di una libreria focalizzata sulla struttura del composto **1**, che si è rivelato d'interesse e che quindi vogliamo rapidamente ottimizzare strutturalmente per ottenerne un analogo ancora più efficace: sebbene da sintesi classica (composto singolo) si passi a sintesi combinatoriale (libreria) l'informazione strutturale ispiratrice del progetto fa sì che si resti nel campo della TOS. Ciò significa che la stessa analisi retrosintetica è utilizzata, semplicemente valutando se e dove sia possibile introdurre diversità: ad esempio, nel caso specifico si dovrà valutare in quali posizioni dei composti **2**, **3** e **4** sia possibile introdurre sostituenti senza inficiare le rese di reazione e si dovrà criticamente decidere quali sintoni decorati siano facilmente disponibili per creare una vera e propria libreria focalizzata.

● **Apparentemente simile** è il caso di una libreria in fase solida mirata verso la produzione di un largo numero di composti di interesse farmaceutico, mostrata in Figura 2 (D.S. Tan *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 9073). La nostra naturale tendenza di chimici ci porterebbe ad immaginare anche in questo caso un'analisi a posteriori (frecche retrosintetiche), dove la struttura biciclica generale costituente la libreria **5** è ricondotta in successione all'esterificazione di una funzione idrossilica con acidi (intermedio **6**), all'apertura di un lattone con ammine (intermedio **7**), al coupling di Sonogashira/Castro di un ioduro acrilico con alchini (intermedio **8**), alla creazione del nucleo tricyclico chiave attraverso simultanea transesterificazione/cicloaddizione di nitroni metil esteri (intermedio **9**) con un epossialcoole allilico supportato (intermedio **10**), a loro volta riconducibili rispettivamente a iodobenzilalcooli (intermedio **11**) e all'acido (-) scicchimico (intermedio **12**). Sebbene formalmente corretta, questa analisi retrosintetica è sostanzialmente errata: la sua enunciazione, infatti, presuppone un processo di tipo TOS nel quale **5** è sin dall'inizio il target sintetico ed ogni tassello della catena retrosintetica è attentamente connesso fino a formare lo schema prestabilito. Nulla di più falso: in effetti, come già detto siamo qui in presenza di un approccio di tipo DOS, dove non esiste alcun'informazione strutturale che possa far prediligere la struttura generica **5** rispetto ad altre altrettanto plausibili sulla carta e derivanti da una diversa serie di reazioni (ad esempio, la struttura generica **13** illustrata in Figura 3 e derivante da esterificazione di due funzioni idrossiliche con acidi (intermedio **14**) e dall'apertura della funzione epossidica con ammine (intermedio **6**) avrebbe potuto essere un ancor più valido target sintetico). In realtà l'approccio di tipo DOS prevede un'analisi in avanti anziché all'indietro (frecche solide, senso opposto) ed è quindi corretto considerare **11** e **12** come i punti di partenza, relativamente semplici e commercialmente disponibili, per la generazione di diversità





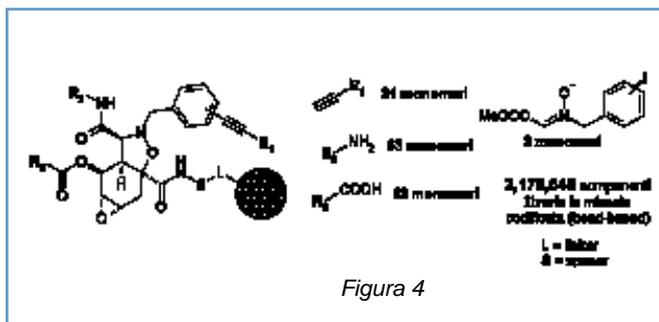
chimica di alta qualità. La successiva elaborazione fino ad arrivare a **5**, quindi, è stata dettata dal verificare passo dopo passo la compatibilità di ogni trasformazione con l'utilizzo di vari sintoni atti ad aumentare le dimensioni e la diversità della libreria; pathway alternativi quali quello recante a **13** si sono semplicemente dimostrati non realizzabili, in quanto le reazioni che avrebbero portato a questa libreria (nel caso specifico, l'apertura della funzione epossidica) non hanno dato risultati soddisfacenti in termini di qualità e resa dei prodotti.



Vale la pena, per finire, di commentare le differenze fra approcci di tipo TOS o DOS per quanto riguarda tre requisiti fondamentali per il disegno di strategie sintetiche miranti a sostanze farmacologicamente attive: la *complessità*, la *diversità* e la *flessibilità/semplificata*.

Per definizione, vie di sintesi ispirate da un'informazione strutturale (TOS) sono focalizzate su strutture ad essa simili e quindi anche nel caso di sintesi di librerie la *diversità* introdotta viene a patti con la similarità richiesta per mantenere l'attività biologica restando confinata in spazi ben precisi. La *complessità* delle molecole disegnate è anch'essa funzione della complessità della struttura di riferimento; la *flessibilità/semplificata* della strategia sintetica è subordinata all'effettiva possibilità di preparare analoghi della struttura di riferimento, cioè a dire che perfino sintesi estremamente complesse dove solo poche molecole possono essere preparate saranno portate a termine per avanzare il processo di ottimizzazione strutturale del composto di riferimento.

Nel caso di approcci per la generazione di diversità, di tipo DOS, lo scopo è di accedere nel più breve tempo possibile, e con la maggior qualità possibile, ad una libreria medio-grande di individui diversi capaci di rappresentare una collezione di composti adatta per lo screening di ogni possibile target biologico. La *complessità* richiesta ad una molecola per esercitare un'azione specifica su un target facente parte di una cascata metabolica complessa è necessariamente elevata: basti pensare a strutture quali FK-506 o ciclosporina nel campo dell'immunosoppressione; al taxolo o agli epotiloni nella terapia anticancro; alla vancomicina o ai macrolidi nel settore antibatterico e così via. Un alto grado di complessità (strutture contenenti molti gruppi funzionali, un elevato grado di rigidità ed una stereochimica definita) è quindi desiderabile all'interno di librerie primarie orientate verso la generazione di diversità chimica, purché però questa complessità sia raggiungibile attraverso uno schema di sintesi di tipo DOS di *semplice* realizzazione e ad alta *flessibilità*. È luogo comune generalmente accettato che la complessità contenuta in una struttura chimica (o in una libreria) cresca di pari passo con la difficoltà nel sintetizzare le stesse strutture e con la rigidità nello schema di sintesi: mentre ciò è a volte vero, esistono ormai esempi significativi di librerie medio-grandi d'alta qualità costituite da strutture estremamente complesse ottenute attraverso schemi di sintesi flessibili. Se ciò si verifica, anche l'aspetto relativo alla *diversità* è automaticamente risolto poiché l'uso di reazioni generanti funzioni complesse e al tempo stesso accettanti classi di monomeri vaste e commercialmente disponibili garantisce un esito positivo. A riprova di ciò, mi fa piacere lasciarvi con l'illustrazione (Figura 4) delle caratteristiche prin-



cipali della libreria effettivamente preparata usando il disegno di sintesi DOS illustrato in Figura 2, senza ulteriori commenti che ritengo francamente superflui.