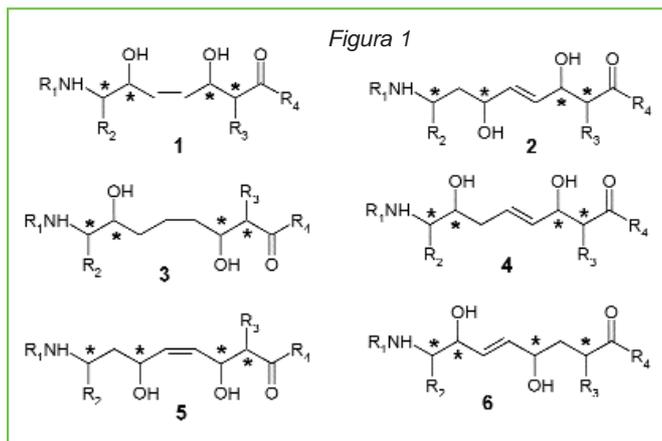


Tutti noi chimici siamo ormai abituati a vedere librerie combinatoriali preparate usando le più svariate strategie sintetiche ed utilizzate per trovare composti attivi in vari campi di applicazione. La chiralità è stata storicamente un poco più trascurata in chimica combinatoriale, per ragioni logiche. Nella fase di lead discovery si tende a privilegiare librerie di molecole semplici, spesso achirali; se sono generati centri chirali, si realizzano di solito librerie racemiche presumendo di poter in ogni caso identificare un racemato attivo. Questa miscela racemica viene poi risolta attraverso strategie sintetiche stereoselettive e viene individuato lo stereoisomero attivo. Lo sforzo sintetico ri-

rali ed ispirati in maniera più o meno immediata a composti chirali di origine naturale. Vorrei qui brevemente descrivere il lavoro riportato in tre recenti comunicazioni (B.A. Harrison, *et al.*, *JACS*, 2002, **124**, 13352, Gierasch *et al.*, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 621 e Shi *et al.*, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 633). Una serie di scaffolds lineari contenenti quattro centri chirali su cui sono state realizzate librerie di  $2^4=16$  stereoisomeri è riportata in Figura 1. È da notare come la numerosità sia ottenuta solo attraverso i suddetti stereocentri; giocando sull'introduzione di diversità più convenzionalmente data da gruppi di monomeri nelle posizioni  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ed  $R_4$  sarebbe possibile aumentare notevolmente la diversità e la numerosità delle librerie basate su questi scaffolds stereodefiniti. Di seguito ho riportato la struttura di due specifiche librerie **8** e **9**, ispirata dalla struttura dell'oligopeptide endomorfina 2 (**7**, Figura 2). Il composto **7** è un agonista potente e molto selettivo del recettore oppiaceo  $\mu$  (MOR), e le librerie di analoghi a chiralità definita **8** e **9** sono state preparate sia per identificare, se possibile, composti attivi e selettivi su MOR, sia per verificare se una "semplice" randomizzazione delle chiralità all'interno degli scaffolds potesse modificare la selettività fra vari recettori oppiacei (MOR, recettore oppiaceo  $\delta$ , DOR, e  $\kappa$ , KOR).

Potenti agonisti di MOR sono stati identificati da entrambe le librerie. I due composti più potenti sono risultati essere **10** (S,S,S,R-8,  $K_i$  MOR=8,8 nM, Figura 3) e **11** (S,S,R,S-9,  $K_i$  MOR=14,0 nM, Figura 3). La loro selettività per MOR verso DOR e KOR è rispettivamente uguale a 57 e 150 volte (per **10**) e a 82 e 32 volte (per **11**). Il confronto con l'endomorfina 2 mostra come sia l'affinità sia la specificità degli analoghi sintetici sia diminuita. È però interessante notare come ogni libreria mostri grandi variazioni di affinità e specificità per ogni componente, e che esse non siano direttamente riconducibili ad una maggiore somiglianza stereochimica con **7**: ad esempio, **11** è più potente di ogni altro componente della libreria **9** avente la corretta stereochimica R sul centro  $C_8$ . Inoltre, è da notare come l'accesso in quantità importanti ad ogni componente di queste, o delle altre librerie mostrate in Figura 1, permetta poi di usarle come scaffolds proprietari per l'elaborazione con diversità "classica" dei gruppi funzionali reattivi presenti. Ad esempio, possiamo immaginare su **11** l'ammidazione dell'ammina terminale, l'eterificazione del fenolo, e l'acilazione o eterificazione dei due gruppi alcolici.



chiesto per generare librerie di composti chirali viene considerato solo nella fase di lead optimization, quando i numeri sono molto inferiori e la probabilità di generare composti attivi su uno specifico target è molto elevata. Di recente la chiralità sta diventando più importante anche a livello di librerie primarie, non focalizzate. Recentemente sono state riportate librerie composte da milioni di individui (!), che tentano di mimare la complessità di prodotti naturali e quindi contengono vari stereocentri a chiralità definita (D.S. Tan *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 9073). Questo appuntamento è però dedicato ad un approccio in cui la chiralità è la sola fonte di diversità in una libreria, generata allo scopo di sfruttare scaffolds contenenti molti centri chi-

