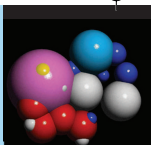
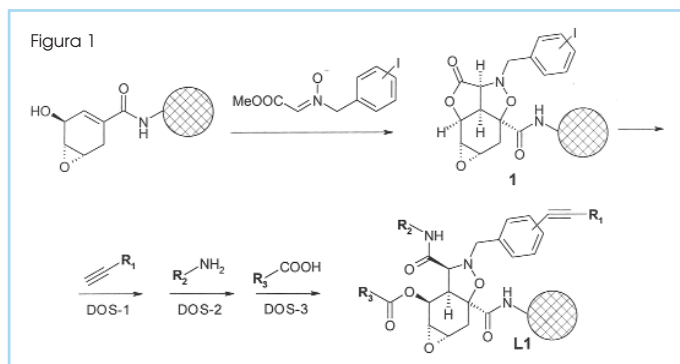


HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

a cura di Pierfausto Seneci - Dipartimento
di Chimica organica, Università di Milano



Quest'oggi vorrei occuparmi di una review apparsa di recente (*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 46) che tratta di complessità e di diversità chimica in maniera a dir poco intrigante, seppur apparentemente forse troppo specialistica. La mia paura è che l'uso di terminologie complesse e di acronimi, o identificativi non comuni, possa far perdere di vista l'innovazione e il potenziale impatto di questo articolo, e dei concetti in esso trattati, sulla ricerca farmaceutica.



Il gruppo di Schreiber ad Harvard valuta criticamente in questa review il disegno razionale di strategie di DOS, o diversity-oriented synthesis, di cui abbiamo già parlato in queste pagine alcuni anni fa (vedi anche *Science*, 2000, **287**, 1964). L'aspetto più interessante di questa review è a mio avviso la distinzione in tre classi maggioritarie di diversità chimica, e nei tre processi sintetici ad esse collegati: appendage, stereochemical e skeletal diversity, che sono poi ampiamente caratterizzati in termini di utilità nel processo di drug discovery.

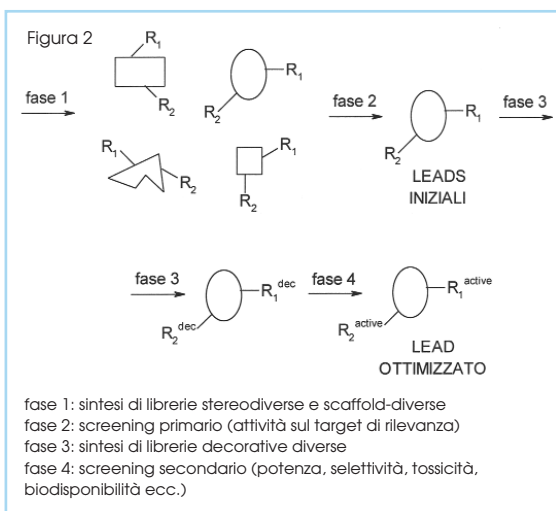
La prima classe è rappresentata dall'esempio riportato in Figura 1 (Tan *et al.*, *JACS*, 1998, **120**, 8565).

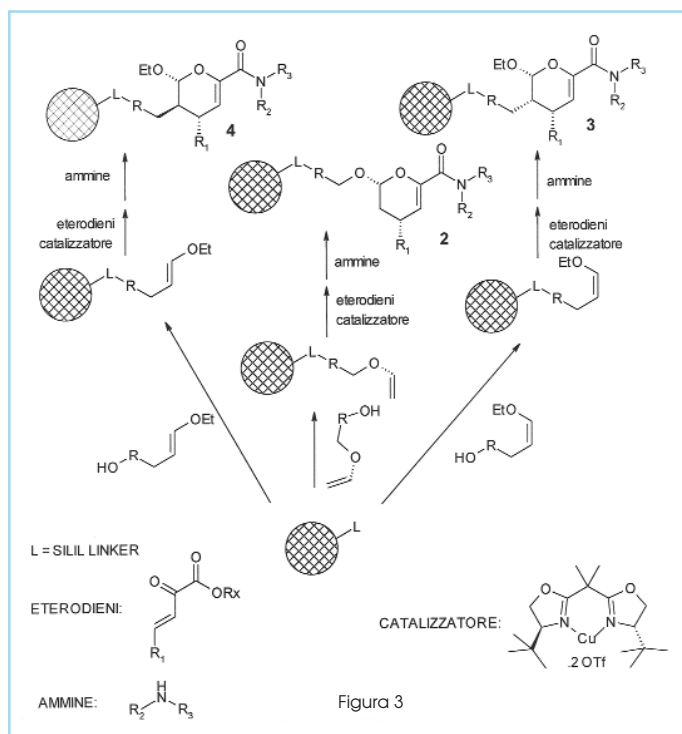
La struttura complessa multifunzionale **1**, preparata da precursori facilmente disponibili, viene sottoposta a tre stadi DOS con tre classi di reattivi a dare una libreria **L1** di grandi dimensioni (circa 3 milioni di individui). Questa stessa libreria è stata utilizzata sovente da Schreiber e dal suo gruppo per trovare composti biologicamente attivi, ma (andando a leggere fra le righe di quest'ultima review) in molti casi senza produrre risultati di rilievo; considerando l'ampia diversità all'interno delle classi di sostituenti R_1 , R_2 ed R_3 , e la numerosità della libreria, di primo acchito ci si domanderebbe il perché di risultati di screening abbastanza deludenti. Un'analisi più approfondita rivela la risposta: l'intera libreria è fortemente influenzata dalla topologia del nucleo strutturale conformazionalmente rigido, o scaffold, e i pur diversi gruppi R_1 , R_2 ed R_3 non possono modulare alcuna affinità biologica se la

loro orientazione (determinata dallo scaffold) non è compatibile con la struttura tridimensionale del target biologico. Mutuando terminologie dello screening, potremmo dire che la libreria appena vista ha un ottimo potenziale per la cosiddetta "lead optimization", ma non è troppo adatta per campagne di "lead discovery". Spieghiamoci meglio: se è stato in precedenza appurato che lo scaffold comune è compatibile con il target biologico di interesse, l'alto grado di diversità introdotto nella decorazione dello scaffold permetterà di identificare uno o più candidati ottimizzati in termini di potenza, selettività/specificità, biodisponibilità ecc. (appunto, lead optimization); se invece lo scopo è di generare una libreria utile nello scoprire nuovi lead strutturali per un gran numero di target biologici (lead discovery), perfino 3 milioni di individui conformazionalmente simili non saranno in grado di fornire il risultato desiderato. Uno scenario ideale (sempre mutuato dalla review di Schreiber) è illustrato in Figura 2.

In primis necessita accedere a librerie primarie stereo- e scaffold-diverse (fase 1, Figura 2); solo queste collezioni saranno in grado di fornire spesso, se non sempre, nuovi lead strutturali per una gran parte di targets di interesse biologico. Dopo aver sottoposto queste librerie a screening primario (step 2), lo scaffold a maggior attività viene selezionato ed ottimizzato attraverso la sintesi di librerie decorative realizzate modificando i suoi gruppi funzionali (fase 3); per finire, uno screening secondario più approfondito (fase 4, Figura 2) permette di identificare un (o più) lead strutturale ottimizzato. Le fasi 2-4 di questo processo sono ben note e sviluppate da un punto di vista applicativo nella ricerca moderna; la fase 1 come descritta sopra è invece un campo quasi intonso, che attende l'intervento di chimici motivati e ricchi di esperienza per potersi affermare nella ricerca di nuovi principi biologicamente attivi. Come, in pratica, accedere a librerie che contengano individui conformazionalmente diversi, ma al tempo stesso derivanti da una singola strategia sintetica e quindi preparati in un'unica sintesi combinatoriale? Schreiber ci illustra in questa review le potenzialità di librerie dove la stereochemica dei

componenti è diversa, e di altre librerie dove le stesse trasformazioni chimiche su substrati diversi producono composti con scaffold strutturali significativamente diversi. Entrambe queste classi permettono di effettuare una campionatura più efficiente dello spazio di diversità chimica, ed entrambe danno origine (se si riesce a disegnare una strategia chimica efficace per ottenerle...) a librerie adatte per la lead discovery. Vediamo un esempio di libreria steroidiversificata, rappresentato in Figura 3 (R.A. Stavenger, S.L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 3417). Gli autori hanno sfruttato la cicloadizione

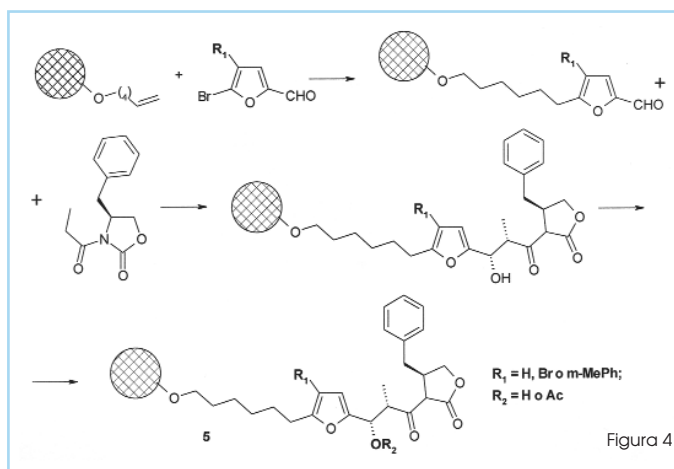




asimmetrica, in presenza di catalizzatori stereoselettivi, di vinileteri (3 classi diverse, supportate su fase solida attraverso una funzione idrossilica) con eterodieni. Più in dettaglio, i tre tipi di dienofili supportati sono fatti reagire con α -chetoesteri insaturi, e (dopo deprotezione della funzione acida ed amidazione con ammine) originano tre distinti sottoinsiemi di diidropirano carbossamidi, fra i quali due (3 e 4) sono diastereoisomerici alla posizione 5 dell'eterociclo, mentre l'altro esplora un diverso arrangiamento spaziale delle funzioni sostituenti le posizioni 2, 4 e 6 del diidropirano. Un totale di 1.440 composti per ognuna delle tre classi strutturali è stata preparata nell'articolo riportato, e un maggior numero di precursori (vinileteri, eterodieni ed ammine) potrebbe ulteriormente ampliare la numerosità della libreria. Una simile strategia, magari applicata a scaffold più complessi e contenenti un maggior numero di funzionalità decorabili in un secondo momento, potrebbe davvero dare accesso a librerie di alto valore nello screening primario di target biologici.

Ancora più promettente è il campo delle librerie a scaffold variabile, esemplificato nelle Figure 4 e 5 (M.D. Burke *et al.*, *Science*, 2003, **302**, 613).

Sei prodotti supportati a struttura 5 sono facilmente ottenuti a partire da un viniletere supportato per reazione con una 2-furaldeide opportunamente sostituita in 4; i 3 prodotti intermedi sono poi sottoposti a condensazione alcolica con un acilossazolidinone di Evans, e finalmente archiviati come tali od acetilati sulla funzione



alcolica a dare il set di composti 5 (Figura 4). Questi sei prodotti, reagiti in condizioni sperimentali identiche e con gli stessi reattivi (Figura 5), originano sei strutture molto diverse l'una dall'altra e spazianti da derivati furanici (8, 10) a derivati piranici (6, 7) o aciclici contenenti doppi legami a geometria *cis* (11) o *trans* (9). Gli autori hanno poi combinatorializzato questo schema di sintesi utilizzando 7 diversi vinileteri supportati e 15 derivati di Evans, arrivando quindi ad una libreria di 630 composti enantiomericamente puri; l'uso degli stessi 15 acilossazolidinoni come racemati ha condotto alla sintesi degli stessi 630 composti come miscele di diastereoisomeri. La decorazione in un secondo tempo delle funzionalità residue di questi composti (per esempio l'atomo di Br sul furano, o l'acetile) e l'uso di altri building block facilmente accessibili rende questa libreria un esempio, seppur iniziale e probabilmente migliorabile, delle potenzialità della diversity-oriented synthesis applicata alla sintesi combinatoriale di librerie "diverse" in termini di decorazione, di chiralità e di nuclei strutturali portanti.

Quanto sarà in futuro l'impatto di questa, diciamo così, "filosofia" di ricerca di diversità chimica? Quando sarà effettivamente possibile realizzare in maniera (relativamente) rapida librerie di composti ad alta

probabilità di successo in campagne di screening primario? Quanto sarà possibile combinare una strategia sintetica innovativa, come questa, con gli inegabili vantaggi derivabili dall'uso della chemoinformatica nel disegno di composti e librerie mirati verso l'attività farmaceutica? Qui mi fermo con le domande che non hanno ora risposta, ma che spero possano sollevare l'interesse di anche una piccola parte del mondo chimico sintetico italiano. Anzi, no: chi può negare che i chimici italiani siano molto competenti, ed in grado di immaginare schemi sintetici complessi ed innovativi? Se è così, penso che il contenuto della review da me testè descritta possa rappresentare una sfida a mettersi in gioco ed a ripensare un poco la maniera in cui, sia nell'accademia sia nell'industria, pianifichiamo i nostri sforzi sintetici.

