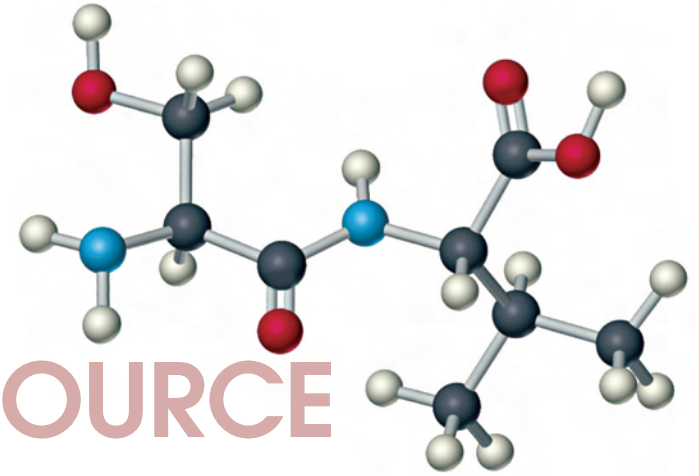
di Marta Catellani
Dipartimento di Chimica Organica
e Industriale
Università di Parma
marta.catellani@unipr.it



CHIRASOURCE 2004

La chiralità nell'industria farmaceutica e della chimica fine

Il convegno ChiraSource2004 ha analizzato le varie problematiche della sintesi enantioselettiva ed ha offerto l'occasione per un esame delle possibilità di trasferire processi di laboratorio sempre più efficienti e modulabili alla produzione di "fine chemicals" ad alta purezza ottica.

Il Convegno ChiraSource 2004, tenutosi a Filadelfia nel novembre dello scorso anno con lo scopo di aggiornare sulle recenti innovazioni nel settore dell'industria dei farmaci e dei prodotti di chimica fine, ha richiamato partecipanti provenienti per la maggior parte dal mondo industriale. Erano presenti le principali industrie interessate all'utilizzo ed alla vendita di stereotecnologie.

Sono stati messi in evidenza i principali problemi del rapporto ricerca-mercato, dalla disponibilità di pool di molecole otticamente attive alla necessità di screening rapidi attraverso procedimenti combinatoriali, dal costo dei catalizzatori e conseguente necessità del loro recupero integrale all'importanza del rapporto tra ricerca e settore tecnico-commerciale per individuare e promuovere potenziali catalizzatori.

Durante la Tavola Rotonda, cui hanno partecipato Brandt (Chiral Quest), Hancock (Johnson Matthey), Hawkins (Pfizer), Thommen (Solvias) e Payn (The Catalyst Group), è stato discusso in particolare il rapporto tra le aziende detentrici di know-how nel settore delle stereotecnologie e quelle che si trovano a doverle utilizzare.

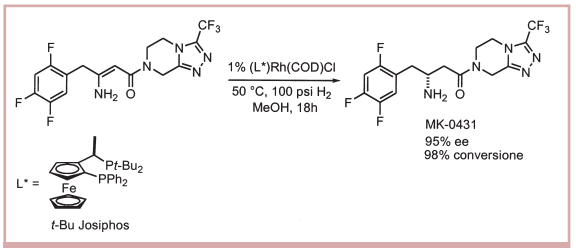
Il risultato di tale discussione è stato riassunto da Payn, moderatore della discussione. La notevole capacità dell'industria farmaceutica e della chimica fine a mettere a punto processi enantioselettivi al livello di laboratorio e di sviluppo pilota si scontra con la difficoltà di acquisire le tecnologie o la licenza d'uso dalle industrie detentrici che spesso sono troppo esose nelle loro richieste. Ciò spinge l'industria utilizzatrice a soluzioni alternative, magari più tradizionali, quali la risoluzione di miscele racemiche.

Problemi economici

Il problema principale, quando un'azienda vuole utilizzare un catalizzatore proprietario per produrre un suo prodotto "A", è quello di definire il costo di tale catalizzatore, se cioè si debbano: a) includere anche le spese di ricerca e di protezione intellettuale affrontate dall'azienda detentrice (cioè aumentare artificialmente il costo reale di produzione del catalizzatore) oppure b) se sia meglio utilizzare il costo reale ma garantire mediante *royalties* sul prodotto finito "A" un ritorno di utili a chi è proprietario della tecnologia. Ovviamente ci sono vantaggi e svantaggi in entrambe le alternative; sicuramente l'approccio a) rende più facile la stipula di contratto tra l'azienda detentrice e quella utilizzatrice. Solvias preferisce questo approccio offrendo un pacchetto di leganti e/o corrispondenti catalizzatori in grado di garantire

buona probabilità di ottenere alta enantioselettività; offre altresì il servizio di assistenza e di messa a punto basato su un poliennale know-how nel settore della catalisi enantioselettiva omogenea ed eterogenea.
Altre aziende preferiscono invece dare licenza d'uso, parziale o totale, delle proprie tecnologie proprietarie o farsi pagare delle *royalties*. Il calcolo di queste ultime può essere tuttavia complicato e fonte di discussioni/incomprensioni, se la catalisi viene usata in un processo sintetico a molti passaggi; sarebbe infatti più corretto basarsi sul vantaggio competitivo offerto dalla catalisi valutato solo sullo stadio sintetico in cui la catalisi è coinvolta piuttosto che sul processo globale.

tendo in evidenza la rapida crescita del mercato di farmaci enantiopuri che, secondo un'analisi della Frost & Sullivan, una società inglese specializzata in valutazioni economiche, dovrebbe passare dai 7 miliardi di dollari del 2002 ai 14,9 del 2009. Ha inoltre sottolineato la necessità di sviluppare processi enantioselettivi nella produzione di nuovi farmaci. Infatti dei nuovi principi attivi chirali, potenzialmente destinati ad essere nuovi farmaci, ben il 24% risulta costituito da specie enantiomericamente pure di origine sintetica, il 28% di prodotti enantiopuri è di origine naturale mentre solo il 7% è previsto essere commercializzato in forma racemica (il 41% restante è costituito da principi attivi achirali). Ravvisa come strategia vincente la stretta collaborazione tra le ditte fornitrici di tecnologia e l'industria farmaceutica e dei prodotti di chimica fine.



Schema

non alterare l'attività farmaceutica ma di rallentare la decomposizione metabolica del principio attivo. In questa maniera si possono ottenere nuovi farmaci "me-too" efficaci a più basso dosaggio e soprattutto sviluppare nuovi prodotti con minori rischi da parte dell'azienda di abbandono del progetto durante le fasi di sviluppo prima di arrivare sul mercato

Durante il convegno sono state presentate in competizione la via chimica, principalmente basata sulla catalisi organometallica con complessi contenenti centri chirali enantiomericamente arricchiti, e la via enzimatica, basata sia sull'impiego di enzimi noti con substrati e solventi diversi da quelli biologici sia sulla modifica genetica di cellule per ottenere l'espressione di enzimi adatti allo scopo.

Panorama economico

Nella conferenza introduttiva, "The Industrial Challenge", Hyde (Dowpharma) ha tracciato un panorama economico met-

Sui costi di ricerca, sviluppo e mercato si è diffuso Zavareh (Amedis Pharmaceuticals), focalizzandosi in particolare sull'approvvigionamento dei materiali necessari. La Amedis è un'azienda di recente istituzione (2000), con base a Cambridge, specializzata nella produzione di medicinali contenenti silicio, che si limita alla fase di *drug discovery*. La sua strategia è quella di sostituire in farmaci già noti, in particolare nella parte della molecola non specificamente coinvolta nella interazione con il sito recettore e quindi nell'attività biologica, degli atomi di carbonio con atomi di silicio allo scopo di

Ricerca e sviluppo dei catalizzatori chirali

Paciello (BASF) ha esaminato le strategie di ricerca e sviluppo della sua società riferendosi in particolare al campo dell'idrogenazione asimmetrica di acidi insaturi. La collaborazione con la Solvias ha consentito di avere a disposizione una vasta gamma di catalizzatori che vengono valutati ed ottimizzati in modo rapido.
Sulle strategie seguite dalla Merck per lo sviluppo di catalizzatori chirali ha parlato McWilliams soffermandosi su diversi casi: a) riduzione di enoni ad alcoli allilici otticamente attivi; b) analoga riduzione di enammidi ad ammidi; c) riduzione con microrganismi, con impiego di piccole quantità di molecole semplici come l'acido cinnamico per inibire attività indesiderate e migliorare l'efficienza catalitica; d) screening mediante librerie di leganti, da cui sono emersi ad esempio nuovi leganti difosfinici misti derivati dal fer-

rocene. Lo Schema della pagina precedente mostra la riduzione del precursore del MK-0431, un nuovo farmaco in fase di sviluppo, realizzata in collaborazione con Solvias. L'idrogenazione enantioselettiva viene effettuata sull'enammina non protetta, priva cioè del gruppo acilico, finora considerato essenziale per soddisfare i requisiti di chelazione tra il substrato ed il metallo. McWilliams ha precisato che la politica preferita dalla Merck è rivolta a cercare collaborazioni con le aziende dotate di tecnologie innovative ed a stabilire fin dall'inizio accordi che consentano di definire il costo finale del prodotto ancora prima di passare dalla produzione di mg a quella di chilogrammi. L'oratore ha precisato che l'accordo "win-win" con Solvias ha portato alla pubblicazione di un articolo in comune (*J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 9919) ma non ha fatto alcun accenno ai termini economici dell'accordo.

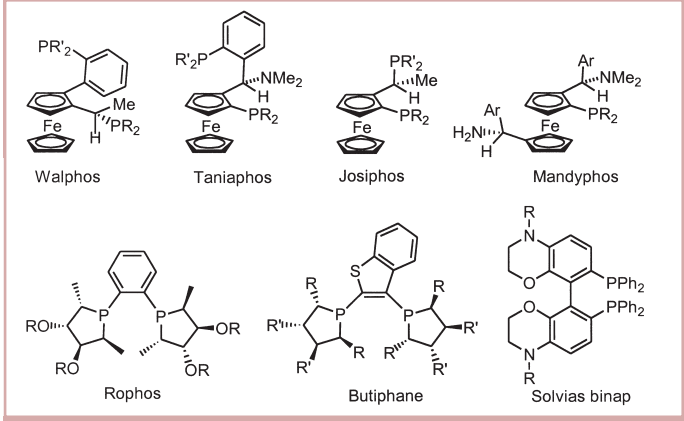


Fig. 1 - Strutture e nomi delle famiglie di leganti della Solvias

Thommen (Solvias) ha trattato l'argomento della costruzione di leganti complessi a partire da moduli semplici e facilmente disponibili ("lego-like building blocks"). Avendo a disposizione un largo numero di strutture di base risulta possibile a Solvias introdurre i gruppi appropriati per ottimizzare i leganti secondo le necessità steriche ed elettroniche del substrato e fornirli alla ditta utilizzatrice nel giro di pochi giorni per lo screening garantendo quantità industriali (dell'ordine dei kg) in meno di tre mesi. Esempi dei leganti sono riportati nella Figura 1. La maggior parte degli esempi presentati ha riguardato le reazioni di idrogenazione asimmetrica con catalizzatori a base di rutenio e rodio.

Anche Zhang (Chiral Quest) ha descritto nuovi leganti chirali (di fosfine bifeniliche, bisfosfolani, ecc.) che consentono l'idrogenazione asimmetrica di doppi legami per ottenere α- e β-amminoacidi (in presenza di catalizzatori a base di rodio), o di chetoni per ottenere alcoli (in presenza di catalizzatori a base di rutenio), ecc. I TON sono elevatissimi (tra 10.000 e 100.000). Una classe di leganti trattata è costituita da biarili atropisomerici chirali in cui i due anelli aromatici sono uniti mediante un ponte. Variando la lunghezza del ponte è possibile ottenere leganti con diversi requisiti sterici e diversi angoli di chelazione ("bite angles") (*J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 1626), influenzando così l'enantioselettività (Fig. 2).

Hoogenraad (Avantium) e Higginson (Pfizer) hanno descritto la riduzione di nitroderivati e l'idrogenazione di acidi acrilici come esempi di casi pratici dove uno screening veloce ha permesso di ottenere rapidamente il miglior catalizzatore (*Org. Process Res. Dev.*, 2004, **8**, 469).

De Vries (DSM Pharma Chemicals) ha descritto una libreria di fosforimidati monodentati usati con successo come leganti del rodio soprattutto nell'idrogenazione asimmetrica e l'impiego di miscele di leganti per un approccio combinatoriale finalizzato all'individuazione del migliore legante. Ha fatto inoltre alcune considerazioni a proposito del tempo richiesto per portare sul mercato un processo catalitico di sintesi enantioselettiva. Normalmente ciò risulta difficile in breve tempo e pertanto si continua a ricorrere ai metodi convenzionali di risoluzione mediante cristallizzazione diasteroisomerica o mediante risoluzione catalizzata da enzimi (*Chimica Oggi,* 2004, 18 (Suppl.); *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 799).

Sorger (Wacker Chemie) ha presentato reazioni enantioselettive di composti organozinco per la formazione di β-idrossiesteri, via attacco di un reagente di Reformatsky su un composto carbonilico, in presenza di un catalizzatore enantiomericamente arricchito (Ojida *et al., Org. Lett.*, 2002, 3051) ed ha confrontato questa tecnica con quella biocatalitica di idrogenazione di β-chetoesteri. Analogamente ha analizzato differenti approcci per l'ottenimento di a-idrossiacetileni otticamente attivi mediante: a) reazioni catalitiche di alchini su composti carbonilici (Carreira *et al., Acc. Chem. Res.*, 2000, **33**, 373); b) riduzione catalitica dei corrispondenti chetoni con chemiocatalisi (Jiang *et al., Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 216) o con biocatalisi usando alcool deidrogenasi.

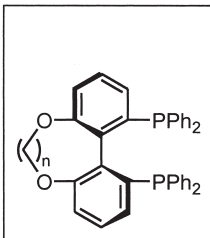
La biocatalisi per ottenere ammine, alcoli, epossidi, idrossiacidi è stata descritta da Hauer (Basf). Gli enzimi disponibili alla Basf sono molto semplici da preparare, robusti

e stabili in solventi organici, e vengono utilizzati nella comune apparecchiatura di un chimico. Sono stati ottenuti valori eccezionali di e.e. (>99%) nella riduzione dell'acetiltiofene e del 2-butenone ai corrispondenti alcoli di configurazione (S) (*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 788).

Prat (Aventis Pharma) ha descritto una serie di operazioni di catalisi asimmetrica (idrogenazione, epossidazione, clorurazioni, arilazioni) condotte su substrati stereoidei (*Org. Proc. Res. Dev.*, 2004, **8**, 219).

Rand (Dowpharma) ha fatto un'ampia esposizione sull'idroformilazione nelle sintesi di intermedi farmaceutici descrivendo un approccio combinatoriale. La reazione di idroformilazione ha ancora potenzialità assai elevate per la produzione di farmaci e di "fine chemicals". A questo proposito è stato citato il processo messo a punto da ricercatori italiani per la sintesi della tolterodina, farmaco contro l'incontinenza urinaria (Botteghi *et al., Org. Proc. Res. Dev.*, 2002, **6**, 379). Sfortunatamente l'idroformilazione enantioselettiva rimane ancora una sfida per i ricercatori. Anche nel caso della tolterodina, dove solo l'enantiomero puro, ottenuto industrialmente mediante risoluzione di un sale diastereomerico, è stato commercializzato, l'idroformilazione enantioselettiva non risulta di interesse applicativo; va comunque sottolineato come il processo sopra citato, pur conducendo a prodotto racemo, sia comunque più vantaggioso di quello attualmente in uso.

Risultano quindi necessari nuovi leganti e Dowpharma è attivamente impegnata in tal senso. Un'importante classe di leganti che è stata messa in evidenza tra le altre è quella dei diazafosfolani. Sono composti che si preparano facilmente da reagenti a basso costo e sono prontamente modificabili con la chimica convenzionale degli amminoacidi. Sono solubili in diversi solventi quali THF, DMSO, soluzioni acquose basiche, DMF, DCM e stabili all'aria (Landis *et al., J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 11792). Questi leganti, in combinazione con il rodio, formano catalizzatori molti attivi nella reazione di idroformilazione, talvolta anche con buona-elevata enantioselettività.



(*S*)-TunePhos

Legante	Angolo conico
n = 1 C1TunePhos	60
n = 2 C2TunePhos	74
n = 3 C3TunePhos	77
n = 4 C4TunePhos	88
n = 5 C5TunePhos	94
n = 6 C6TunePhos	106

Fig. 2 - Il legante Tunephos: variazione dell'angolo conico in funzione della lunghezza della catena metilenica

Augustine (Seaton Hall University) ha descritto il suo approccio che consentirebbe la realizzazione di una catalisi eterogenea ma con le caratteristiche proprie della catalisi omogenea. Si tratta di combinare il catalizzatore omogeneo con un eteropoliacido (ad esempio acido fosfotungstico) a sua volta ancorato su un supporto quale ad es Al_2O_3. Benché i catalizzatori ancorati siano in genere meno attivi rispetto a quelli in fase omogenea essi si disattiverebbero molto più difficilmente e, in opportune condizioni di reazione, soprattutto con idonei solventi e su substrati che non favoriscano il rilascio del catalizzatore dal supporto, possono essere riciclati ed usati per lungo tempo (*J. Mol. Cat. A: Chemical,* 2004, **216**, 189).

Catellani (Università di Parma) ha esposto una serie di nuove metodologie catalitiche basate su molti stadi in sequenze ordinate che consentono di realizzare elevate selettività attraverso la formazione e decomposizione spontanea di palladacicli (*Synlett*, 2003, 298).

Drauz (Degussa) ha fatto un interessante confronto tra metodi chimici ed enzimatici esaminando a tutto campo le reazioni catalitiche che possono essere migliorate (*Chimica Oggi*, 2002, **20**, 15). Ha poi sviluppato il tema della biotecnologia industriale che consente di variare il genoma di molte specie in modo da favorire l'espressione dell'enzima desiderato (Enders *et al., J. Org. Chem*., 2003, 3923).

La cromatografia preparativa su colonne chirali è da tempo un valido strumento per ottenere prodotti enantiopuri; i vantaggi di usare la cromatografia con fluidi supercritici sono stati descritti da Wu (Bristol-Myers Squibb).

Conclusioni

Il campo della catalisi asimmetrica continuerà a crescere rapidamente, pur dovendosi sempre confrontare con stereotecnologie alternative. La competizione tra catalisi chimica e biocatalisi persisterà per molto tempo in quanto ambedue i settori offrono ampi spazi di miglioramento, il primo attraverso l'elaborazione di leganti sempre più sofisticati e selettivi, il secondo attraverso tecniche biotecnologiche.