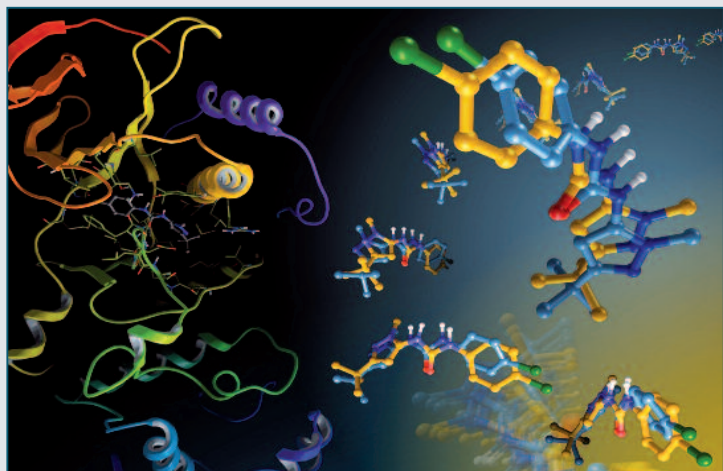




HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

a cura di Pierfausto Seneci - Dipartimento di Chimica organica - Università di Milano, pierfausto.seneci@unimi.it



Parleremo di psicologia, di scelte più o meno obbligate e di pregiudizi. Non temete: nessun ripensamento senile sui valori della vita, né discussioni su aree terapeutiche legate a depressione o a malattie psichiatriche. Piuttosto, voglio presentarvi tre analisi scientifiche sul comportamento di individui, di *team* di progetto o di intere aziende in ricerca farmaceutica; e commentare con voi quanto riportato dagli autori. Un gruppo di ricercatori inglesi di GSK ha recentemente pubblicato su *Angewandte* (T.W.J. Cooper *et al.*, 2010, **49**, 8082) una *mini-review* intitolata "Fattori che determinano la selezione di reazioni impiegate in un progetto da parte dei chimici farmaceutici e loro uso nella sintesi di piccole librerie focalizzate". Esistono delle preferenze, e se sì, da cosa sono motivate? Sono sempre decisioni scientifiche e progetto-specifiche, oppure no? Gli autori - che fra l'altro, essendo ex-colleghi, ben conosco - danno risposte interessanti, a partire da una loro indagine interna al sito di Stevenage (GSK, UK) - in cui hanno parlato con molti chimici giovani e meno giovani.

4800 reazioni considerate perché in corso durante l'analisi degli autori - durata 5 anni - sono state raggruppate in 22 sotto-gruppi omogenei; i quattro più ricorrenti - alchilazioni, ammidazioni-sulfonilammidazioni, reazioni palladio-catalizzate e manipolazione di gruppi protettivi - coprono il 63% delle reazioni esaminate, salendo all'89% quando si considerino le 10 sotto-classi più frequenti. Reazioni ben note come la metatesi, reazioni radicaliche, riarrangiamenti o cicloaddizioni sono praticamente assenti; pur considerando che si parla di un'azienda specifica, e di alcuni anni di lavoro in un suo sito di ricerca, il discostamento da una media ponderata sulla base delle potenzialità sintetiche di classi di reazioni è troppo alto per essere casuale.

Vi elenco alcune fra le risposte fornite dagli autori e la loro interpretazione:

- i *medchemists* devono produrre rapidamente composti, e per farlo usano reazioni versatili, robuste e note per avere una vasta flessibilità di substrato: GIUSTO, ma a volte, presi dal progetto e poco disposti-interessati a seguire l'evoluzione delle più recenti metodologie sintetiche, le trascurano;

- reazioni in cui vengono creati nuovi stereocentri sono guardate con sospetto, perché ritenute complesse, non versatili e necessitanti di lunghe e tediose messe a punto: GIUSTO, ma anche in questo caso vi è un ritardo nell'accettare e fare propri i progressi nelle metodologie sintetiche stereo selettive - e nel fare propri i vantaggi dati dallo sviluppo di candidati enantiopuri;

- gruppi funzionali considerati pericolosi nello sviluppo successivo da analisi statistiche - aniline, nitroderivati, furani, pirroli, etc. - sono in generale evitati. GIUSTO, ma esistono perfino farmaci che contengono queste funzionalità, per cui in fasi preliminari - *hit finding*, *hit-to-lead* - non si dovrebbe sacrificare l'acquisizione di una SAR più completa a considerazioni statistiche non universalmente valide.

Vi lascio ad un esame della *mini-review*, che è spesso intrigante e sempre solidamente motivata; vi consiglio soprattutto di leggere il capitolo riguardante le piccole librerie focalizzate e l'analisi che se ne fa riguardo agli innumerevoli vantaggi - acquisizione di SAR più complete, identificazione di più motivi strutturali attivi, minor frequenza di falsi positivi o falsi negativi, etc. - e alle caratteristiche necessarie per sintetizzare un *array* - reazioni non "estreme", compatibili con vari solventi, con eccesso di reagenti, richiedenti semplici lavorazioni, etc. GSK ha deciso di creare laboratori appositi per la sintesi di piccole librerie, collaborando con i chimici medicinali di progetto: scoprirete perché, e soprattutto quale sia il profilo ideale di un *medchemist*, leggendo l'articolo...

Più rapidamente vi parlo di due altri lavori, ancor più basati sull'imponderabile. Su *Drug Discovery Today* è recentemente apparso (A.T. Chadwich, M.D. Segall, 2010, **15**, 561) un articolo intitolato "Il superamento di barriere psicologiche per prendere le decisioni giuste". Si parla di eccesso di confidenza, di fede incrollabile in un'ipotesi - e minimizzazione di segnali evidenti di rischio -, di poca attenzione alla riproducibilità dei dati, di preferenza per il facile ed accessibile - ma inutile - rispetto al difficile - ma utile - e di incapacità ad accettare rischi; se ne parla con dovizia di esempi clinici, di sviluppo preclinico, ma anche a livello di ricerca esplorativa, con particolare attenzione verso la scelta di chemotipi - derivanti da screening biologico o computazionale-virtuale - da prioritarizzare in un progetto, e verso la scelta di target e saggi biologici da selezionare e mettere a punto. Gli autori tendono un po' a filosofeggiare, ma credo che molti loro commenti provocatori ci potrebbero essere utili. Se poi vi interessa sapere da dove siano venuti i 252 farmaci approvati dalla FDA fra 1998 e 2007; quanti siano innovativi, e quanti *follow-up*; quali derivino da grandi aziende farmaceutiche, da piccole *biotech companies*, o da gruppi accademici; quale sia la loro provenienza geografica; e, soprattutto, quali insegnamenti se ne possano trarre per massimizzarne la produzione futura - un solo suggerimento: piccolo e *US-based* è bello, leggete perché... -, spulciatevi un'analisi recente di *Nature Reviews Drug Discovery* (R. Kneller, 2010, **9**, 867).

A presto, e buone vacanze!