

1.

Chemische Entdeckung und Synthese

Im Jahr 1998 begann ein Projektteam in Basel und Stein AG bestehend aus Chemikern, Biologen und Agronomen innerhalb der chemischen Stoffklasse der ortho-substituierten-Phenylamide (bei Syngenta OPA genannt) zu forschen, um neue Fungizide gegen diverse Pilzkrankheiten zu finden. Diese chemische Stoffklasse ist in der Agrarchemie auch unter dem Begriff Carboxamide bekannt. Deren Wirkung beruht auf der Hemmung der Succinat-Dehydrogenase-Inhibitoren (SDHI). Obwohl die Carboxamide erst seit 2003 in aller Munde sind, handelt es sich eigentlich um eine altbekannte Chemie. Bereits vor Jahrzehnten waren Wirkstoffe mit diesem Wirkmechanismus bekannt, deren Wirkung allerdings für heutige Anforderungen ungenügend ist. Trotzdem wurde das Potential für neue SDHI's als hoch eingeschätzt.

Die Strategie am Anfang eines solchen Projekts besteht generell darin, aus der meist riesigen Menge von alten Patenten, die einer wirksamen Stoffklasse zugeordnet sind, Patentlücken in der chemischen Struktur zu finden und mit Methoden moderner Chemie neue, patentierfähige Moleküle im Labor zu synthetisieren. Ziel ist es, die biologische Wirkung der Standards (Wirkungsstärke und/oder Spektrum) zu übertreffen. Im Laufe dieser Phase, die Jahre dauern kann, erkennt der Chemiker einen Zusammenhang zwischen der chemischen Struktur und der biologischen Wirkung. Er weiss, welche Strukturelemente notwendig für die

Wirkung und welche variabel sind. Er entwickelt Ideen für neue Derivate und optimiert so die chemische Struktur. Dabei ist die Kenntnis der organischen Synthese von fundamentaler Bedeutung.

Im Rahmen dieser Optimierungsphase werden in der Regel einige Tausend neue Moleküle hergestellt, in Mengen von 10-100mg, die im Basis-Screen in wöchentlichen Serien auf ihre biologische Wirksamkeit getestet werden. Wirksame Derivate werden auf höhere Prüfstufen befördert und unter härteren Bedingungen getestet, zuletzt unter Praxisbedingungen gegen Standards im Feld. Der Substanzbedarf steigt auf einige 100g. Im Normalfall überleben 99% oder mehr der getesteten Derivate wegen ungenügender Wirksamkeit nicht. Die Resultate werden in regelmässigen Sitzungen des Projektteams diskutiert.

Die zündende Idee für den Erfolg dieses Projekts kam beim Studium einer japanischen Publikation aus dem Jahre 2000, wo die Synthese von ortho-Nitrobenzonorbornen beschrieben ist. Wir erkannten die strukturelle Verwandtschaft mit den OPA's und sahen eine Möglichkeit, sie in solche umzuwandeln.

Die fungizide Wirkung der neuartigen Benzonorbornen-OPA's war vielversprechend. Zudem waren sie strukturell weit weg von allen Patentstandards. Wir hatten alle Freiheit in der chemischen Bearbeitung, was es uns erlaubte, die gesamte Verbindungsklasse zu patentieren.

Beharrlichkeit und Kreativität waren dennoch gefordert. Die Chemie war aufwendig. Weitere vier Jahre Arbeit mit vielen neuen Derivaten waren notwendig, bis wir im Frühling 2005 mit SOLATENOL™ eine Verbindung

mit hochpotenter fungizider Wirkung gegen ein breites Spektrum von Pilzkrankungen fanden (insbesondere gegen Rost in Getreide und Soja). Noch im gleichen Jahr wurde SOLATENOL™ in Brasilien im Feld getestet und die Überlegenheit gegen Standards bestätigt. Weitere Tests in der Süd- und Nordhemisphäre wurden anberaumt, Abbau-, Metabolismus- und Toxizitätsstudien initiiert.



Dr. Hans Tobler

Laborleiter Chemische Forschung Basel
und Erfinder von SOLATENOL™
In Pension seit 2008

„Die ausgezeichnete Wirkung von SOLATENOL™ beruht auf einem neuartigen Strukturelement, dem Benzonorbornen. Für dessen Herstellung war ein neuer innovativer technischer Prozess von entscheidender Bedeutung.“

Der Substanzbedarf wuchs auf über 500g pro Jahr. Dies brachte die Kapazität unseres Forschungslabors an seine Grenzen. Das Interesse an der neuen Verbindung war gross, die Termine knapp und die gesamte Labormannschaft während Monaten auf das Äusserste gefordert. Im Jahr 2007 erfolgte die Beförderung von SOLATENOL™ zum Entwicklungsprodukt.

Ein Teil der Synthese von SOLATENOL™ wird heute bei Syngenta Montey/VS realisiert.

SOLATENOL™ erhielt die Zulassung 2014 in Brasilien, 2017 in der EU und in der Schweiz 2018 – 13 Jahre nach der ersten Labor-Synthese!

Der Erfolg dieses Projekts beruhte aber auch auf dem Engagement des gesamten OPA-Projektteams, insbesondere des Projektleiters Harald Walter, sowie auf dem gewaltigen spartenübergreifenden Effort auf allen Ebenen innerhalb Syngenta. Über hundert Mitarbeiter haben zum Gelingen beigetragen.



„Ein Blick in ein chemisches Labor, wo neue Substanzen synthetisiert werden, potentielle Wirkstoffe der Zukunft. Für die Entdeckung von SOLATENOL™ wurden rund 5000 neue Substanzen hergestellt und getestet.“

Das weitere Schicksal von SOLATENOL™ als Entwicklungsprodukt hing jedoch auf Messers Schneide trotz ausgezeichneter biologischer Wirkung. Die Laborsynthese mit ihren vielen Stufen war aufwendig, gefährlich, ineffizient und der Preis abschreckend für ein Agroprodukt, das im Tonnenmassstab hergestellt werden sollte. Dank der bravouren Leistung von Denis Gribkov von der Chemischen Entwicklung in Münchwilen AG, der innert nützlicher Frist einen technischen Prozess mit innovativer Chemie realisierte, wurde SOLATENOL™ gerettet.