

СТЕРЕОСПЕЦИФІЧНИЙ СИНТЕЗ ТА ПАТЕНТНИЙ ЗАХИСТ СТЕРЕОІЗОМЕРІВ

Катерина КОТИК,

головний експерт відділу фармацевтики Укрпатенту,
м.Київ

Розглянуто особливості патентного захисту сполук, що мають стереоцентри. Наведено методи теоретичного розрахунку стереохімії продукту стереоспецифічної реакції, запропоновано перелік методів дослідження, необхідних для підтвердження отримання певного стереоізомеру та дотримання умов патентоздатності.

There has been considered special patent protection aspects of compounds having stereocenter. Described the method of calculating the theoretical stereochemistry product by stereospecific reaction and proposed list of research method required for the produce of specific stereoisomer and compliance with the conditions of patentability.

Важливою проблемою медицини та фармації є пошук вискоєфективних та малотоксичних лікарських засобів, що мають необхідну біологічну активність. Оскільки отримання деяких лікарських субстанцій з рослинної сировини пов'язане з рядом складностей, наприклад, малий вміст активної речовини в сировині або складність її виділення, тому більш ефективною є розробка способів синтезу цих речовин хімічним шляхом. При цьому слід враховувати той факт, що деякі сполуки, які застосовують у якості лікарських засобів, особливо ті, що володіють оптичною активністю, важко виділити в чистому вигляді, оскільки дуже часто отримують суміші різних енантіомерів, тобто рацемічну суміш. Існують випадки, коли один з стереоізомерів певної сполуки володіє необхідною біологічною активністю, а інший має знижену активність або взагалі її позбавлений. В такій ситуації постає проблема винайдення способу отримання конкретного стереоізомера в чистому вигляді, якому притаманна найбільш виражена лікарська активність

та/або найменша токсичність.

Однією з причин різної фізіологічної активності стереоізомерів лікарських засобів є різниця в їх проникненні в організм людини чи тварини. Відомі стереоспецифічні транспортні мембранні системи, при дії яких концентрація L-амінокислот в клітині значно підвищується порівняно з навколишнім середовищем, в той час як D-амінокислоти цими системами не транспортуються. Так, наприклад, лівообертаюча форма сарколізину активна при лікуванні деяких видів пухлин, тоді як правообертаюча форма неактивна [1, 2]. Загалом, виявлення фармакінетичних та фармадинамічних особливостей окремих стереоізомерів є перспективним напрямом удосконалення вже відомих лікарських засобів.

Цілком зрозуміло, що фармацевтичні компанії, які займаються безперервним пошуком, отриманням та дослідженням на біологічну і клінічну активність нових лікарських засобів, зацікавлені в збереженні власних набутих у вигляді патентного захисту. Основна проблема, з

якою стикаються компанії, що проводять різноманітні вдосконалення та модифікацію вже відомих з рівня техніки (вже опублікованих статей або запатентованих винаходів та т. ін.) хімічних сполук із біологічною активністю, полягає в тому, що подані на розгляд експертизи заявки на винахід дуже часто визнаються такими, що не відповідають одній або кільком умовам патентоздатності. В чому причина?

Перш за все необхідно звернути увагу на те, що за формулою Маркуша або молекулярною формулою стереоізомери ідентичні, і відрізняються лише просторовою орієнтацією замісників біля хірального атома сполуки. При цьому слід зауважити, що стереоізомери або конформаційні ізомери повинні бути саме діастереомерами, а не енантіомерами, оскільки останні є дзеркальними відображеннями один одного і мають однакові температури плавлення, розчинність та інші фізичні властивості, тоді як діастереомери не є дзеркальними відображеннями і відрізняються за фізичними властивостями [2, 3]. Така відмінність надає їм нових фізико-хімічних та біологічних властивостей, що може бути використано як безперечний аргумент при доведенні патентоздатності даного винаходу.

Найбільш проблемними з огляду на патентоздатність є винаходи, об'єктом патентування яких є спосіб отримання оптичноактивної сполуки. Адже дуже часто всі стадії синтезу такої сполуки, особливо коли відома її рацемічна суміш, в повній або в переважній мірі співпадають з вже відомим методом отримання і відрізняються лише останньою стадією виділення конкретного стереоізомера. Через це можлива невідповідність умовам патентоздатності, наприклад, винахідницькому рівню, а в деяких випадках і умові новизни.

Розглянемо приклад конкретної заявки: в поданій на розгляд експертизи формулі винаходу заявлено спосіб одержання сполуки формули VI, що проявляє

анальгетичні властивості та є похідною морфіну VI.

Спосіб отримання сполуки VI включає наступні стадії:

1. взаємодія сполуки I (тебаїн) зі сполукою II за механізмом реакції Дільса-Альдера із отриманням сполуки III;

2. відновлення сполуки III до сполуки IV;

3. взаємодія сполуки IV з магнійорганічною сполукою (реактив Грін'єра) з одержанням сполуки V;

4. гідроліз сполуки V, в результаті якого отримують очікувану сполуку VI, що має стереоцентр при 19 атомі вуглецю [4].

Як зауважує заявник, результатом проведеного синтезу є S-ізомер із виходом до 99%. Тобто за твердженням заявника відбулась стереоселективна реакція.

З рівня техніки відомі документи, що частково або повністю розкривають вказаний спосіб отримання схожих або ідентичних сполук. Найбільшу увагу викликає патентний документ США [5], в якому розкрито майже ідентичний спосіб отримання сполуки, схожої до тієї, що розкрита в поданій заявці, про яку йшлося вище, і відрізняється лише тим, що один із замісників при хіральному атомі є циклопропілом, а не n-пропілом. Цікаво те, що результатом проведеного синтезу є переважна кількість R-ізомера даної сполуки.

Яким чином можливо розв'язати цю дилему? Оскільки експерт не може відтворити в лабораторних умовах заявлений спосіб отримання сполуки VI, і в той же час не має переконливих доказів щодо того, що був проведений стереоселективний синтез, а наявні документи свідчать про різний результат проведеного синтезу, то єдиним виходом залишається звернутися до теоретичного методу встановлення конфігурації стереоцентру очікуваної сполуки.

Для таких цілей існує так зване правило Крама, що базується на уявленні про конформацію карбонільних сполук та природу замісників, що знаходяться

при хіральному атомі вуглецю, і дає змогу передбачати стереохімію продукту реакції, що утворюється в більшій кількості. Але ця модель має певні недоліки, тому в даний час застосовують більш нові, удосконалені моделі, наприклад, модель Фелкіна-Ана. Дана модель надає можливість передбачити стереоселективність реакції нуклеофільного приєднання до карбонільної групи, що знаходиться біля хірального атома. Правило Фелкіна-Ана засноване на припущенні, що атака нуклеофіла по карбонільній групі відбувається з боку найменш об'ємного замісника.

Для наведеного в даній статі випадку краще використати саме правило Фелкіна-Ана.

Для того, щоб розрахувати ймовірний механізм реакції утворення стереоцентра при 19 атомі вуглецю заявленої сполуки, що надасть можливість припустити утворення якого стереоізомеру буде переважним, необхідно перш за все визначити відносні розміри замісників сполуки IV при 7 атомі вуглецю

IV.

Також необхідно врахувати те, що:

- атака нуклеофіла відбувається з боку найменшого за об'ємом замісника;
- реакція між реактивом Грін'яра та карбонільною групою відбувається через утворення квазішестичленного циклу;

- розчинник, в якому відбувається реакція за участю реактива Грін'яра, а також його склад (мається на увазі, що CH_3MgHal в Et_2O має вигляд $\text{Mg}(\text{CH}_3)_2 + \text{MgHal}_2$);

- наявність при сусідньому хіральному центрі (6 атом вуглецю) метоксигрупи, що може бути схильною до утворення комплексу із реагентом.

Враховавши всі вищевикладені умови можливо зробити висновок, що теоретично в даній стереоспецифічній реакції буде утворюватись переважна кількість R-ізомеру сполуки VI, оскільки утворення такого ізомеру є енергетично більш вигідною реакцією.

При розгляді заявки, яка виступає прикладом, експертиза висловила свої міркування щодо стереоспецифічності реакції отримання кінцевого продукту VI. Заявник у відповідь надіслав роз'яснення стосовно того, що існує багато прикладів, коли головним з епімерів, одержуваних у реакції приєднання, є анти-Фелкіновський продукт. Причини даного явища можуть відрізнятися від електронних взаємодій, комплексоутворення та переважання полярних ефектів над стеричними взаємодіями, дані причини включають більш складніші стереоелектронні взаємодії, ніж це передбачено в основній моделі Фелкіна-Ана. Крім того, модель Фелкіна-Ана в значній мірі спрощує конформацію складних молекул, таких як сполуки формули VI. На підтвердження отримання саме S-ізомера заявник посилається на наведені дані ЯМР ^1H та ^{13}C та дані дослідження кристалів сполуки.

На основі викладеного прикладу можливо зробити наступні висновки:

- якщо об'єктом винаходу є певний конкретний стереоізомер, особливо коли дана сполука вже відома з рівня техніки, наприклад, у вигляді іншого стереоізомеру або ахіральної сполуки, обов'язково необхідно надавати в матеріалах заявки результати фізико-хімічних констант, які б підтверджували отримання саме цього стереоізомеру. Такими дослідженнями можуть виступати методи дифракції рентгенівських променів із фазовим зсувом, методи оптичного порівняння, метод дисперсії оптичного обертання та таке інше [3];

- якщо об'єктом винаходу є спосіб отримання певного стереоізомеру, особливо коли відомі способи одержання ахіральної сполуки або рацемічної суміші, то обов'язковим є наведення всіх стадій синтезу із включенням всіх реагентів, що приймають участь в реакціях. Така конкретика необхідна задля того, щоб викласти в повній мірі чітко і однозначно всі суттєві ознаки об'єкта винаходу «спосіб». Тобто формула винаходу повинна

містити всі суттєві ознаки винаходу, а опис винаходу повинен достатньо ясно розкривати суть винаходу, тобто в даному випадку механізм хімічних перетворень, та містити переконливі докази отримання заявленого стереоізомеру

сполуки у вигляді відповідних фізико-хімічних констант.

Із урахуванням викладених умов заявлений винахід не буде викликати сумнівів щодо відповідності умовам патентоздатності.

А

Використані джерела

1. Голиков С.Н., Кузнецов С.Г., Зацепин Э.П. Стереоспецифичность действия лекарственных веществ. Л.: Медицина, 1973. 184 с.
2. Алексеев В.В. Оптическая изомерия и фармакологическая активность лекарственных препаратов // Соросовский образовательный журнал, 1998, №1, с. 49-55.
3. Ковтуненко В.О. Загальна стереохімія, Київ: ЗАТ «Невтес», 2001, 340 с.
4. UA a201108481, C2. 26.09.2011, 107 арк.
5. US 5849915 A, 15.12.1998, 9 арк.



Можна передплатити за поточні місяці на 2016 рік!

Вартість друкованої версії журналу – **80 грн/міс.**

Передплату можна здійснити через ДП «Преса»:

Передплатний індекс у Каталозі періодичних видань України – **68130.**

Передплатити журнал можна в будь-якому відділенні Укрпошти

Також здійснюється передплата підприємцями:

ТОВ «Фірма «Періодика»

ТОВ «ПресЦентр»

ТОВ «АС-Медіа»

ТОВ «Меркурій Експрес»

Можна отримувати журнал в електронному вигляді (PDF-формат).

Вартість одного примірника - **55 грн./міс.** Для цього звертайтеся :

intelvlas@ukr.net, або за адресою:

вул.Липківського,45, оф. 4,

м.Київ-150,03035,Україна

тел.**(044) 393 79 21**