Стереоспецифічний синтез та патентний захист стереоізомерів

К.О. Котик, головний експерт відділу хімії та фармацевтики, ДП Український інститут інтелектуальної власності

Мета:

- необхідні високоефективні та малотоксичні лікарські засоби із бажаною біологічною активністю

Питання:

- що краще - виділення з рослинної сировини чи синтез хімічним шляхом;
- а раптом рацемічна суміш;
- один з стереоізомерів володіє активністю, а інший - ні;
- як знайти спосіб отримання конкретного стереоізомера в чистому вигляді.

Головне питання:

- Як отримати патентний захист важливого стереоізомеру сполуки, що вже відома з рівня техніки і не отримати висновок про невідповідність одній або кільком умовам патентоздатності.

Маленькі підказки:

- якщо стереоізомери є діастереомерами, тобто є такими сполуками, що мають два і більше стереоцентри, не є дзеркальними відображеннями один одного і відрізняються за фізичними, а часто і за хімічними, властивостями,

- то така відмінність діастереомерів може бути використана як безперечний аргумент при доведенні патентоздатності даного винаходу.

- якщо стереоізомери є енантіомерами, то слід пам'ятати, що в ахіральному середовищі вони проявляють однакові хімічні властивості, і лише в хіральному оточенні, до якого відносяться ферментні системи живого організму, можуть виявляти різну біологічну активність.

- тому, якщо маємо діастереоізомери, то доведенням отримання і виділення бажаного продукту є фізико-хімічні константи;
- якщо маємо енантіомери, то доказами отримання і виділення конкретного ізомеру, крім фізико-хімічних констант, є результати біологічних досліджень.

Об'єкт – спосіб отримання

- Якщо об’єктом патентування є спосіб отримання оптичноактивної сполуки, а спосіб синтезу її рацемічної суміші вже відомий з рівня техніки, як довести відповідність умовам патентоздатності, наприклад, винахідницькому рівню?

Приклад:

- Спосіб отримання сполуки VI включає наступні стадії:
- взаємодія сполуки I (тебаїн) зі сполукою II за механізмом реакції Дільса-Альдера із отриманням сполуки III;
- відновлення сполуки III до сполуки IV;

- взаємодія сполуки IV з магнійорганічною сполукою (реактив Гріньяра) з одержанням сполуки V;
- гідроліз сполуки V, в результаті якого отримують очікувану сполуку VI, що має стереоцентр.

Як зауважує заявник, результатом проведеного синтезу є S-ізомер із виходом до 99%.

Без «але» не буває

- Але з рівня техніки відомі документи, що частково або повністю розкривають вказаний спосіб отримання схожих або ідентичних сполук. Найбільшу увагу викликає патентний документ США, в якому розкрито майже аналогічний спосіб отримання дуже схожої сполуки. І головне в тому, що результатом проведеного синтезу є переважна кількість R-ізомера даної сполуки.

Як вирішити дилему?

- Надані матеріали заявки та документи рівня техніки свідчать про різний результат проведеного синтезу, тому єдиним виходом для експерта залишається звернутися до теоретичного методу встановлення конфігурації стереоцентру очікуваної сполуки.

Теоретичні засоби

- Існує правило Крама, що дає змогу передбачати стереохімію продукту реакції, що утворюється в більшій кількості. Та оскільки ця модель має певні недоліки, то в даний час застосовують більш нову, удосконалену модель, наприклад, модель Фелкіна - Ана.

Розрахунок результату реакції

- перш за все визначаємо відносні розміри замісників сполуки IV при хіральному атомі вуглецю, далі враховуємо те, що:
- атака нуклеофіла відбувається з боку найменшого за об’ємом замісника;
- реакція між реактивом Гріньяра та карбонільною групою відбувається через утворення квазішестичленного циклу;

- розчинник, в якому відбувається реакція за участю реактива Гріньяра, а також його склад;
- наявність при сусідньому хіральному центрі групи, що може бути схильною до утворення комплекса із реагентом.

Результат розрахунку

- Врахувавши 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.

Відповідь заявника

- Заявник надіслав роз’яснення стосовно того, що результатом синтезу є анти-Фелкіновський продукт. На підтвердження отримання саме S-ізомера заявник посилається на наведені дані ЯМР ^{1}H та ^{13}C та дані дослідження кристалів сполуки.

Підсумки та висновки

- наявність в матеріалах заявки фізико-хімічних констант, які підтверджують отримання бажаного стереоізомеру, є дуже корисним;
- вказання всіх стадій синтезу із включенням всіх реагентів, що приймають участь в реакціях, в повній мірі відображають механізм хімічних перетворень.

- Із урахуванням викладених умов заявник може розраховувати, що заявлений винахід не буде викликати сумнівів щодо відповідності умовам патентоздатності.

Дякую за увагу!