

ХИМИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

ТЕМА 1

Введение в химию биологически активных веществ

Лектор – доцент каф. органической и биомолекулярной химии,
д.х.н. Носова Э.В.

КЛАССИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Биологически активные вещества (БАВ) – это соединения, которые вследствие своих физико-химических свойств вызывают биохимические, физиологические, генетические и другие изменения, происходящие в живых клетках и организме.

С учетом взаимодействия с организмом БАВ разделяют на

- **биоинертные**, которые не усваиваются организмом (целлюлоза, гемицеллюлоза, лигнин, кремнийорганические полимеры, поликарбонат и др.);
- **биосовместимые**, которые медленно растворяются или ферментируются в организме (спирт, полиэтиленоксид, водорастворимые эфиры целлюлозы и др.);
- **бионесовместимые**, которые вызывают поражение ткани организма (полиантрацены, некоторые полиамиды и многие др.);
- **биоактивные направленного действия**.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПО ЛЕЧЕБНОМУ ДЕЙСТВИЮ

Химиотерапевтические препараты – противоинфекционные лекарственные средства, действующие на паразитические организмы: противовирусные, антимикробные (антибиотики, антисептики), антитуберкулезные, антималярийные, фунгицидные, противоопухолевые, антигельминтные препараты.

Нейрофармакологические препараты – лекарственные вещества, действующие на центральную нервную систему (наркотические обезболивающие средства, снотворные и другие психотропные препараты), и вещества, действующие на периферическую нервную систему (местные анестетики).

нейролептики – вещества, которые успокаивают, уменьшая реакции на внешнее возбуждение, снимают напряженность, чувство страха, агрессивность, бред, галлюцинации

седативные средства – препараты, которые также уменьшают напряженность, страх и тревогу, но в отличие от нейролептиков не проявляют антипсихотического эффекта

антидепрессанты – вещества, которые снимают угнетенные состояния (депрессии)

психостимуляторы – вещества, которые стимулируют функции головного мозга, психическую и физическую деятельность

Регуляторные препараты – витамины, гормоны, метаболиты, антиметаболиты (вещества, регулирующие активность ферментных, гормональных, иммунных и генных систем)

Классификация лекарственных веществ по источникам получения

Синтетические (около 70 % всех лекарственных веществ),

Полусинтетические (получают из природных веществ путем их химической модификации, например, антибиотики пенициллинового и цефалоспоринового ряда)

Природные (алкалоиды, витамины, гормональные вещества)

Классификация лекарственных веществ по химическому строению

Неорганические (соли, оксиды, комплексные соединения).

Органические синтетические производные алифатического, алициклического, ароматического и гетероциклического рядов.

Внутри каждого класса лекарственные вещества подразделяют на группы, основываясь на наличии тех или иных функциональных групп и заместителей.

Органические природные соединения (алкалоиды, антибиотики, гормоны, витамины, гликозиды и др.).

Названия препаратов

На упаковке и в инструкции к лекарственному препарату можно встретить три названия:

- патентованное** (*фирменное или коммерческое*) название, которое является коммерческой собственностью каждой фирмы;
- непатентованное** (*международное*) название – единое официально принятое в фармакопеях всех стран;
- полное химическое** название – в обиходе практически не употребляется и приводится в аннотациях к лекарственным препаратам.

По окончании 10-летнего срока действия лицензии любая фармакологическая фирма может начать производство копии препарата. Такой препарат-копию называют **дженериком**.

Оригинальный препарат, тот, с которого делают копию, называют **брендовым**.

Каждый новый эффективный препарат обычно начинает выпускаться разными фирмами и быстро «обрастает» большим количеством **синонимов**.

Эволюция органической химии лекарственных веществ

Древность – лекарственные растения

XIX век

Выделение «активного начала» из растений
(морфин, кофеин)

Синтетические вещества,
обладающие фармакологическим действием
(фенол, аспирин)

XX век

30-е гг – красный стрептоцид. Белый стрептоцид
40-е гг – сульфаниламиды, заменители хинина
1950-1960 гг – около 500 новых препаратов
1960-1980 гг – около 750 новых препаратов
1980-1991 гг – около 500 новых препаратов

конец XX -
начало XXI века

Синтез сложных препаратов, биомолекул,
комбинаторная химия, синтез энантиомерно чистых препаратов

Хиральность и биоактивность

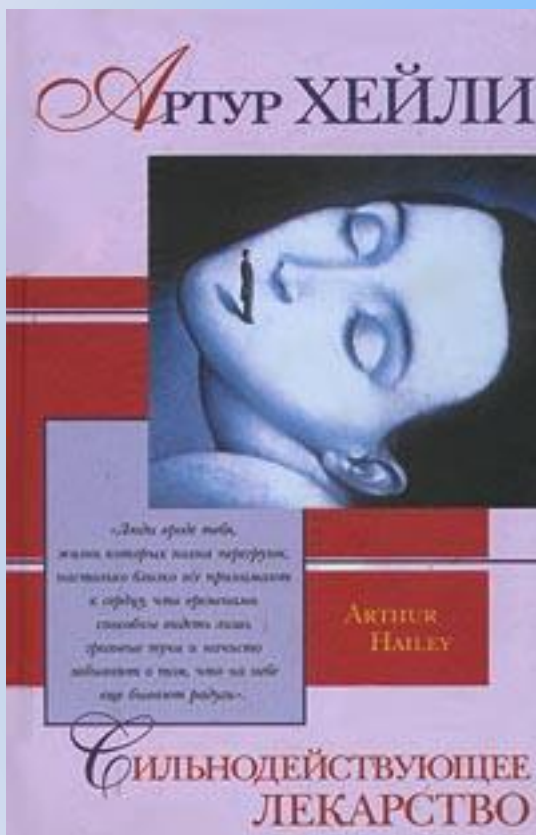
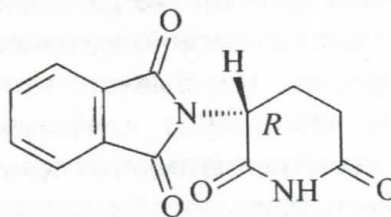


Фото с сайта chm.bris.ac.uk

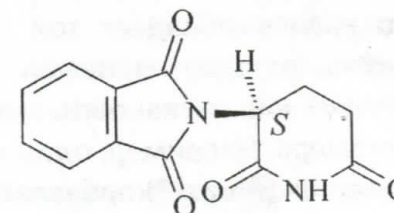
Дети – жертвы талидомида

Немецкий фармацевтический концерн Gruenthal Group, производитель печально известного препарата талидомид, впервые за 50 лет принес извинения жертвам своей разработки

Исторический пример: предлагавшийся в середине прошлого века в качестве лекарственного средства (*R*)-талидомид – седативное средство, (*S*)-талидомид – тератогенное соединение (влияет на потомство, вызывает уродства у новорожденных).



(*R*)-талидомид



(*S*)-талидомид

Современные требования к лекарственным веществам

- Высокая активность
- Избирательность
- Продолжительность лечебного действия
- Отсутствие токсичности
- Отсутствие нежелательных побочных эффектов
- Высокая чистота
- Высокая стабильность при хранении
- Невысокая себестоимость

Принципиальная блок-схема разработки нового ЛВ

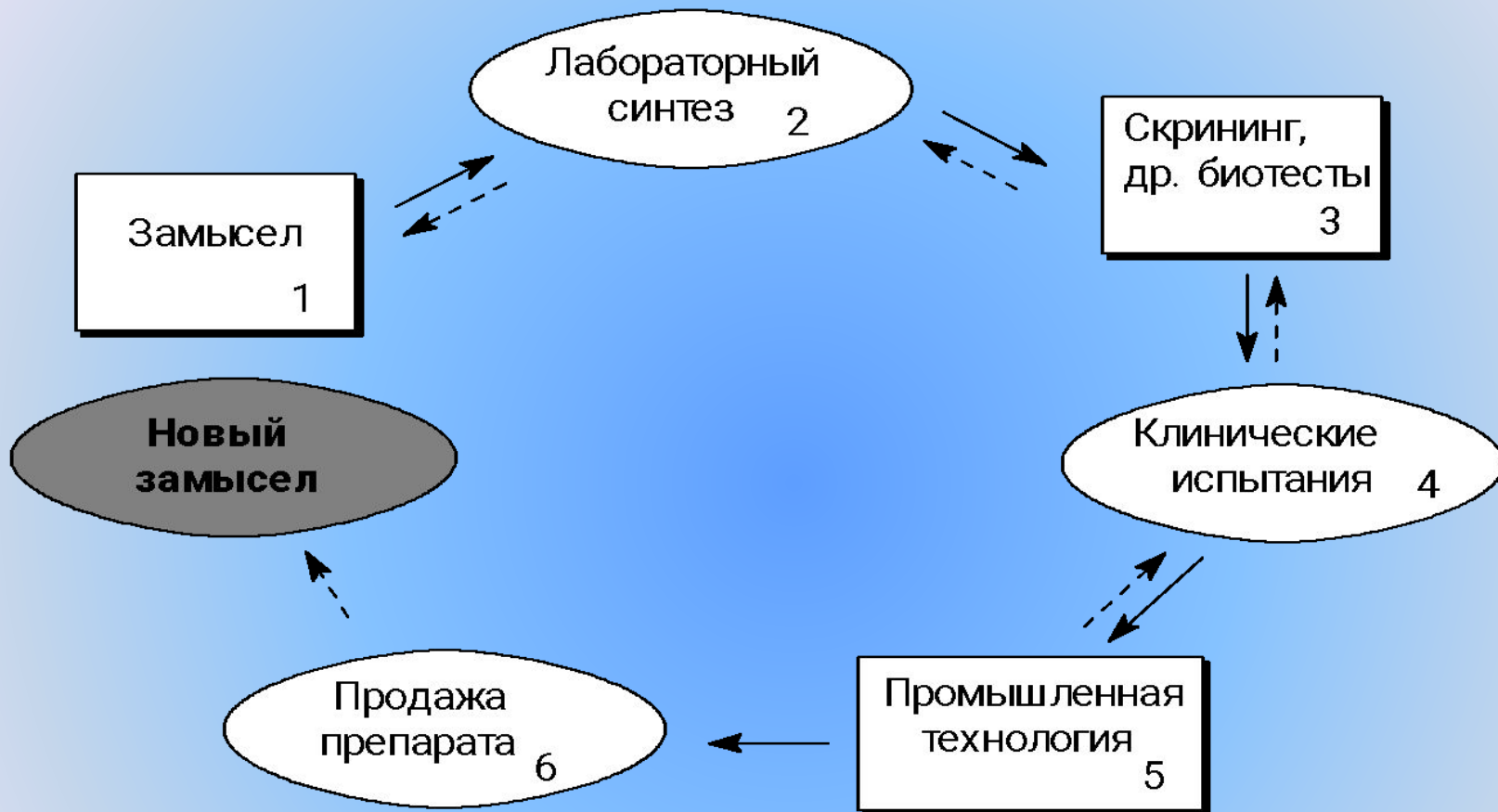


Рис.2 Общая схема разработки лекарственного вещества.

1. ЗАМЫСЕЛ

выбор базовой потенциально активной структуры

Ключевые вопросы:

- 1) для лечения какого наиболее опасного в настоящее время заболевания врачи ищут лекарство;
- 2) актуальность этого исследования, например, эпидемиолог выявляет носителя заболевания – патогенной бактерии, гриба или вируса;
- 3) какие белки-ферменты или белки-рецепторы этого патогена следует дезактивировать, чтобы остановить размножение болезнетворных микроорганизмов или даже их полностью ликвидировать - работа биохимика;
- 4) данные, полученные энзимологом, которые определяют наличие:
 - активного центра фермента (Fac) или рецептора (Rac);
 - природу и строение их молекулярных субстратов-лигандов (s-L);
 - требования к структуре потенциальных природных и синтетических ингибиторов-лигандов (i-L) целевого белка (F или R).

Компьютерные исследования

- Определение потенциала биоактивности путем кластерного анализа большого массива уже известных лекарственных веществ, сгруппированных по их структуре или по видам проявляемой ими биоактивности
- Моделирование механизма взаимодействия лекарственного вещества с биорецептором – стал возможен благодаря доступности данных РСА для биомолекул

2. ЛАБОРАТОРНЫЙ СИНТЕЗ

Разработка методов синтеза целевого вещества и его близких структурных аналогов, отбор по устойчивости, простоте получения, выходу, растворимости и технико-экономическим показателям. Химик-синтетик синтезирует вещества, делая предварительную оценку доступности, стоимости и токсичности исходных реагентов.

3. БИОТЕСТИРОВАНИЕ

Исходная библиотека ----- 10000 веществ

Хиты -----1000 веществ

Лидеры ----- 100 веществ

Кандидаты ---- 10 веществ

ЛВ -- 1-2 вещества

Первичный скрининг – выбор «хитов»

- **Биохимические тесты** проводят в пробирках, в выемках плат и чашках Петри, которые содержат тестируемый фермент, к которому добавляют синтезированное вещество. Часто факт ингибирования определяют колориметрически.

- **Клеточные тесты** осуществляют на культурах живых клеток. ЛВ может не только взаимодействовать с рецептором на поверхности клеточной липофильной мембраны но и может проникать через неё внутрь клетки и взаимодействовать там с внутриклеточной мишенью.

Выбор лидеров – БАВ с повышенной и селективной биоактивностью, нетоксичных и высоко биодоступных

1. **биоактивность** в микро- и особенно в наномолярных концентрациях;
2. хорошие **фармакокинетические характеристики**.
 - оральная доступность, молекула не должна быть слишком полярна, что мешает её хорошей адсорбции в ЖКТ; не должна быть слишком липофильна, иначе она быстро транспортируется в печень.
 - структура должна быть сбалансирована по липофильности/гидрофильности и должна быстро преодолевать иммунный (защитный) барьер из ферментов цитохромов (СYP – P450). Эта система защищает организм от большинства ЛВ-ксенобиотиков, быстро их метаболизируя окислением до водорастворимых производных, которые легче выводятся из организма
3. **низкая острая токсичность** (LD_{50} , смертельная доза для 50% опытных животных, выражаемая в мг лекарственного вещества на кг живого веса).
 - низкая субхроническая токсичность в условиях длительного (несколько месяцев) введения лекарственного вещества в терапевтических дозах (которые обычно в 20 и более раз должны быть ниже LD_{50}).
 - отсутствие возможных побочных эффектов и патологических изменений систем организма (тератогенность, влияние на репродуктивность способность воспроизводить потомство) и иммунную систему, эмбриотоксичность (отравление плода), мутагенность (изменение наследственных функций), канцерогенность, аллергенность и другие вредные побочные действия.
 - вещество не должно давать токсичные метаболиты.

4. **хорошие фармакодинамические характеристики**, т.е. требуемая селективность и прочность связывания с биомшенью; структура лидера должна соответствовать активному центру целевого белка (Rac), чтобы как «ключ-в-замок» входить в него и неконкурентно (предпочтительно обратимо) блокировать доступ к нему нативного субстрата (принцип ингибирования). Подобные свойства сообщаются лидерной молекуле методами **химической модификации (оптимизации) её структуры** – введением заряженных и полярных группировок, доноров и акцепторов водородных связей, пи-электронных систем для стэкинг-взаимодействия, стерических групп атомов. При эмпирическом дизайне лидера обычно стремятся, чтобы ПЛВ было структурно похоже на природный субстрат данной мишени. Однако при этом оно должно содержать и заметное отличие от него из-за опасности быстрого метаболизма конструируемого ЛВП ферментом. **Специфичность связывания лидера с определённой биомшенью** – важная характеристика создаваемого ПЛВ. Её отсутствие указывает на риск проявления ПЛВ массы побочных эффектов (аллергий, головокружений, тошноты, рвоты, выпадения волос, потеря слуха болезненных привыканий и др.) из-за возможности взаимодействия такого ПЛВ со многими и разнообразными белками.

5. лидеры должны быть разделены на **индивидуальные энантиомеры** или диастереомеры в случае наличия хиральности. Рацематы могут содержать энантиомеры, обладающие совершенно различным биодействием, включая токсическое. В случаях хиральной зависимости биоактивности асимметрический центр в молекулах лекарственного вещества должен ориентироваться тремя точками на хиральном участке биорецептора, чувствительном к асимметрии препарата. При их «нормальном взаимодействии», т.е. комплементарном трехточечном контакте ($W...W'$, $Y...Y'$, $Z...Z'$, рис.1), проявляется полезный лечебный эффект. Второй же антипод оказывается некомплементарен активному участку рецептора ($W...W'$, $Y...Y'$, а Z не взаимодействует с Z') и может иметь менее выраженный лечебный эффект или даже оказаться токсичным в-вом

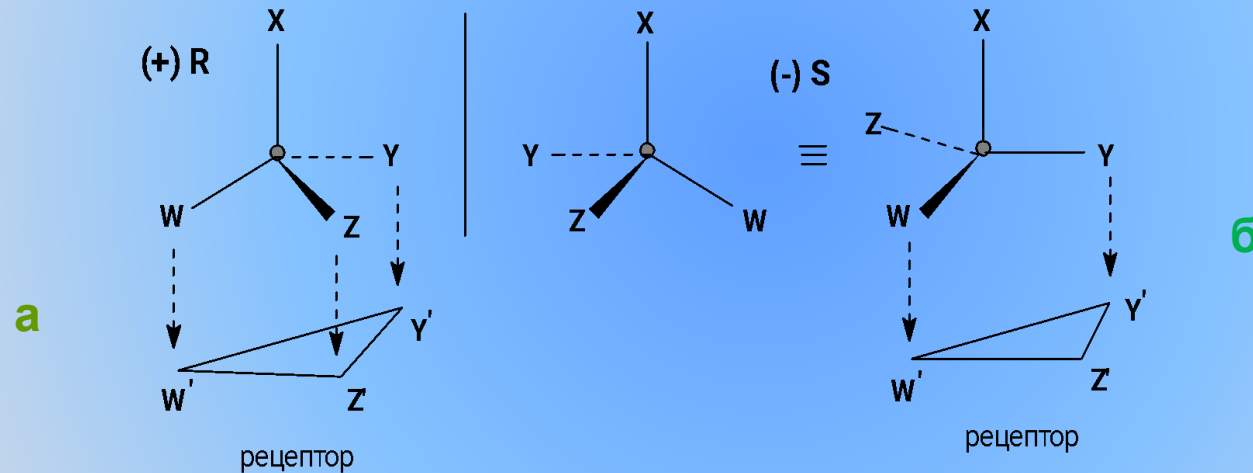


Рис.1. Трехточечное взаимодействие энантиомеров с биорецептором:
а) комплементарное; б) аномальное.

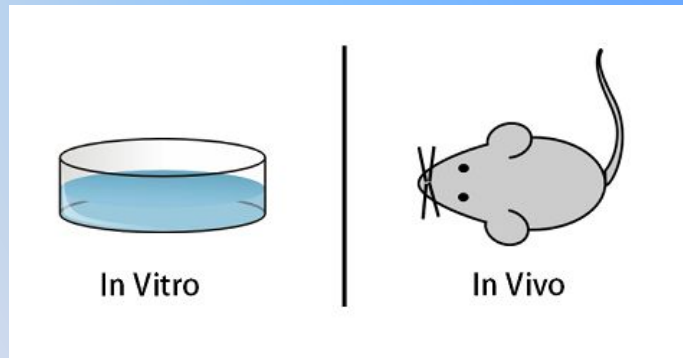
6. нужное соотношение водорастворимости и липофильности;

7. простота синтеза и высокая стабильность;

8. лидер должен быть новыми соединениями, что является важным в отношении патентуемости.

Выбор кандидатов – испытания на животных (in vivo)

тесты осуществляют на млекопитающих - мышах, крысах, кроликах, собаках, морских свинках и обезьянах. Изучаются при этом эффективность потенциального ЛВ (ПЛВ), его острая и хроническая токсичность (в целом до 6-7 лет), побочные эффекты, оральная биодоступность лидеров и их аналогов. Синтезируемые продукты химической модификации лидеров проверяются на их соответствие другим перечисленным выше требованиям, включая фармакокинетические и фармакодинамические характеристики и наиболее подходящие формы применения и условия хранения.



4. КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ НА ЛЮДЯХ

Фаза I заключается в **проверке безопасности ПЛВ для здорового взрослого человека**. Эта стадия не связана с той болезнью, которую предназначено лечить данное ПЛВ. Она продолжается 1-2 года и на ней отсев ПЛВ составляет до 30%.

Фаза II имеет цель установить **на нескольких сотнях больных данной болезнью** с различными стадиями заболевания:

- а) успешность её лечения данным ПЛВ;
- б) необходимые терапевтические дозы;
- в) наличие побочных эффектов.

Изучение продолжается 2 года при отсевах ПЛВ до 70%.

Фаза III тестирования предназначена для изучения и уточнения **на нескольких тысячах пациентов**:

- а) доз и режимов приёма ЛВ;
- б) побочные эффекты;
- в) совместимость данного ПЛВ с другими ЛВ;
- г) этническую, сезонную, возрастную и половую зависимости уровня проявления лечебного действия ПЛВ.

Продолжается тестирование 1-2 года при 75% отсевах ПЛВ.

Отсевы ПЛВ большей частью основаны на плохих параметрах их фармакокинетического поведения в организме больного - абсорбции, распределения, метаболизма, элиминирования и токсичности (принцип : Adsorption-Distribution-Metabolism-Elimination-Toxicity). В случае положительных клинических испытаний соединение законодательно утверждается в качестве лекарственного вещества (ЛВ).

Более подробная блок-схема разработки нового ЛВ



5. РЕГИСТРАЦИЯ

Вся документация о потенциальном лекарственном веществе (ПЛВ) поступает на рассмотрение в **Фармацевтический Комитет** Государства, где законодательно утверждается (получает официальный статус) в качестве лекарственного вещества (ЛВ).

8. ВАЛИДАЦИЯ И СЕРТИФИКАЦИЯ

Производимой субстанции проходит придается статус полного соответствия требованиям к лекарственному препарату и данное лекарство, таким образом, получает разрешение на широкое применение в медицине

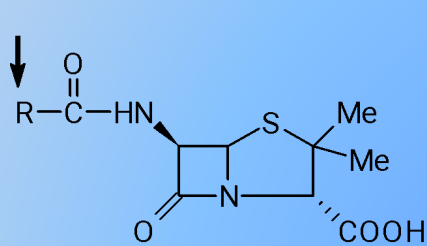
Валидация ЛВ - официальная оценка соответствия утвержденным нормативам всех этапов производства и контроля ЛВ (начиная от исходного сырья и полупродуктов и кончая самой лекарственной субстанцией и готовой лекарственной формой).

Сертификация ЛВ и его производства – это процедура получения производителем и/или распространителем ЛВ письменного свидетельства (гарантии) от независимой третьей стороны (выдается органами, специально аккредитованными министерством здравоохранения) о том, что данное ЛВ (субстанция, препарат) по качеству и безопасности соответствует требованиям, установленным спецификацией, а используемый процесс его производства отвечает международным правилам надлежащей производственной практики (**Good Manufacturing Practice – GMP**).

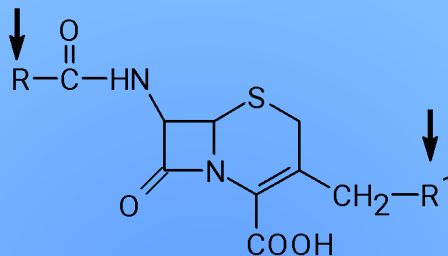
К современным лекарственным веществам предъявляют многочисленные жесткие требования и поэтому валидация и сертификация могут занять по времени от полугода до трех лет.

Стратегии создания новых синтетических лекарственных веществ

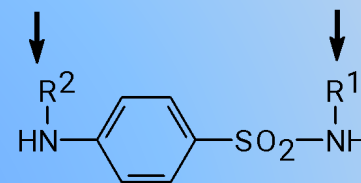
- Принцип **химической модификации структуры** известных синтетических и природных лекарственных веществ.



пенициллины

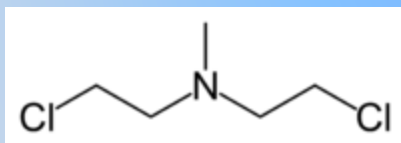


цефалоспорины

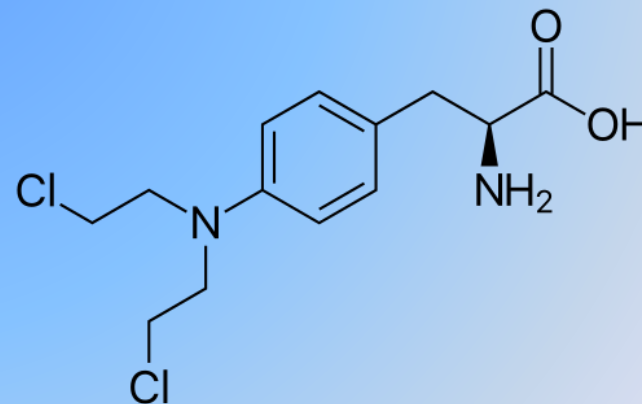


сульфаниламиды

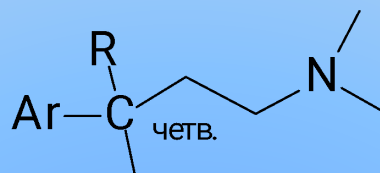
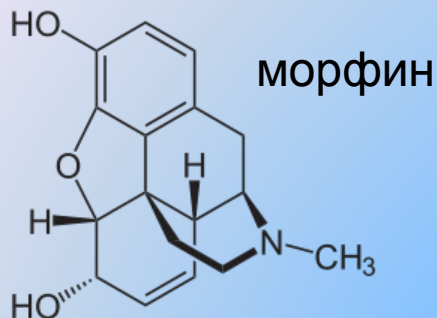
- Принцип **введения фармакофорной группы** известного лекарственного соединения в молекулу нового вещества.



Азотистый иприт – использовали для химиотерапевтического лечения запущенных случаев лимфогранулематоза, лимфомы и лимфосаркомы, лейкозов и других злокачественных опухолей

**сарколизин**

• Принцип молекулярного моделирования.

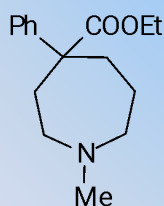


Фармакофорный фрагмент по Беккету-Кейзи для пиперидиновых опиоидных анальгетик

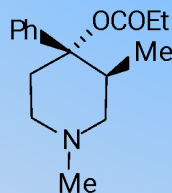
Разработаны анальгетики 4-арилпиперидинового ряда, обладающие выраженным наркотическим действием. Обнаружение анальгетической активности у серии производных 4-фенилпиперидина привело к выводу правила Бекетта-Кейзи, оказавшегося, несмотря на свою упрощенность, полезным на определенном этапе создания фармакологического блока морфиноподобных анальгетиков, особенно в 1960-1970-х годах. В соответствии с этим правилом при "конструировании" потенциального фармакофора – биоизостеричного морфину анальгетика, взаимодействующего с морфиновым рецептором мю-опиоидного типа, необходимо, чтобы его структура включала:

- 1) четвертичный атом углерода;
- 2) ароматическое кольцо при этом атоме;
- 3) третичный атом азота на расстоянии, эквивалентном двум атомам углерода sp³-конфигурации, считая от указанного четвертичного атома углерода:

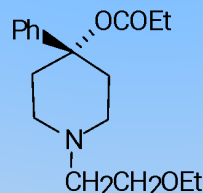
анальгетики (8-12)



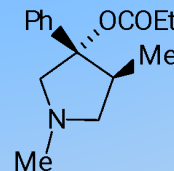
(8) этогептазин



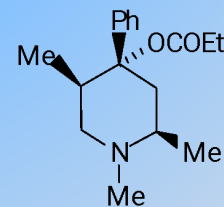
(9) продин



(10) просидол



(11) пролидин



(12) промедол
(тримеперидин)

Стратегия пролекарств.

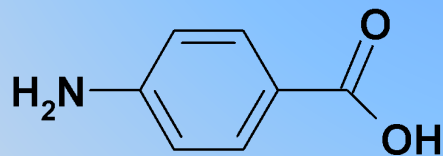
Лекарственный препарат после введения в организм сразу же подвергается атаке ферментными системами, защищающими организм от чужеродных веществ (ксенобиотиков). Лекарственное вещество таким образом деградируется с образованием различных производных, называемых метаболитами.

Кодеин- морфин

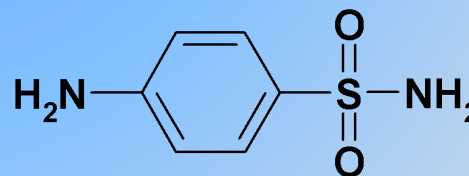
Фосфатидилазидотимидин - азидотимидин

Концепция антиметаболитов.

Подход базируется на создании синтетического лекарственного вещества, структурно близкого к какому-либо естественному метаболиту организма человека. Задача такого синтетического вещества, называемого метаболитом, состоит в подмене метаболита в естественных биореакциях.



п-аминобензойная кислота



сульфаниламид

Методология комбинаторной химии.

Революционная технология химических и биологических методов **параллельного синтеза** и испытания большого числа соединений. Была создана техника **миниатюризации синтезов и биоиспытаний**, позволяющих синтезировать в растворе или на твердых подложках от сотен до нескольких тысяч новых соединений в день и быстро их тестировать в виде смесей или после выделения индивидуальных веществ.

В совокупности с автоматизацией синтез целых **семейств (библиотек) веществ** требует значительно меньших затрат реагентов при огромном росте производительности.



Курсовая работа в седьмом семестре

АНАЛИЗ ПАТЕНТНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ ПО СУБСТАНЦИИ ПРЕПАРАТА (ВЫБРАННОГО СТУДЕНТОМ)

ПЛАН КУРСОВОЙ РАБОТЫ

1. Общие сведения о лекарственном препарате
2. Данные о патентах, выбранных для анализа
3. Анализ методов синтеза субстанции
(схемы, обсуждение преимуществ и недостатков)
4. Заключение (выявленные тенденции)

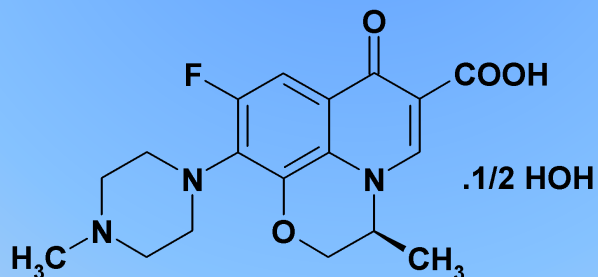
ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ

(Назначение, область применения, краткое описание объекта).

Антибактериальный препарат **Левифлоксацин** представляет собой оптически активную форму (*S*-изомер) офлоксацина, представителя семейства трициклических фторхинолонов.


Другие названия препарата: Лефлобакт, Левокцин, Маклево, Офтаквикс, Таваник, Флексид, Флорацид, Элефлокс, Таривид, Кравит.

Применяется для лечения бактериальных инфекций лор-органов, дыхательных путей, мочевыводящих путей, половых органов, кожи и мягких тканей и других.



САЙТ ЕВРОПЕЙСКОГО ПАТЕНТНОГО ОФИСА


worldwide.espacenet.com

 **Europäisches Patentamt**
European Patent Office
Office européen des brevets

Espacenet
Patent search


Deutsch English Français
Contact
Change country ▾

◀ About Espacenet Other EPO online services ▾

Search Result list  My patents list (0) Query history Settings Help

Smart search
Advanced search
Classification search

Maintenance news --

Espacenet outages 
Time zone: CET
Mon-Sun 05:00-ca.05:30
Outages Wed. 15th of July
between 17:00 and 19:00
→ [read more...](#)

News flashes +

Latest updates +

Related links +

Espacenet: free access to the database of over 90 million patents


Smart search:

Did you know that...
...you can use truncation symbols, also known as "wildcards", to broaden your searches?
There are three different ones:

- * stands for a string of characters of any length
- ? stands for no characters or one character
- # stands for exactly one character

You have to follow certain rules and be aware of certain restrictions when using these characters for your search. Find out more in our [Help section](#).

РАСШИРЕННЫЙ ПОИСК



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Espacenet Patent search

[← About Espacenet](#) [Other EPO online services](#) ▾

[Search](#) [Result list](#) [★ My patents list \(0\)](#) [Query history](#) [Settings](#) [Help](#)

Smart search

Advanced search

Classification search

Quick help -

- [How many search terms can I enter per field?](#)
- [How do I enter words from the title or abstract?](#)
- [How do I enter words from the description or claims?](#)
- [Can I use truncation/wildcards?](#)
- [How do I enter publication, application, priority and NPL reference numbers?](#)
- [How do I enter the names of persons and organisations?](#)
- [What is the difference between the IPC and the CPC?](#)
- [What formats can I use for the publication date?](#)
- [How do I enter a date range for a publication date search?](#)
- [Can I save my query?](#)

Related links +

Advanced search

Select the collection you want to search in [i](#)

Worldwide - collection of published applications from 90+ countries ▾

Enter your search terms - CTRL-ENTER expands the field you are in

Enter keywords in English

Title: [i](#) plastic and bicycle

Title or abstract: [i](#) hair

Enter numbers with or without country code

Publication number: [i](#) WO2008014520

Application number: [i](#) DE19971031696

Priority number: [i](#) WO1995US15925

Enter one or more dates or date ranges

Publication date: [i](#) yyyyymmdd

Enter name of one or more persons/organisations

Applicant(s): [i](#) Institut Pasteur

Inventor(s): [i](#) Smith

← Сначала пытаемся найти патенты, в названии которых упоминается выбранный препарат

ВЫБОР ПАТЕНТОВ ИЗ ПОЛУЧЕННОГО СПИСКА

Выбираем патенты, посвященные синтезу субстанции. Патенты по применению в медицине, составу лекарственной формы не рассматриваем

Smart search
 Advanced search
 Classification search

Result list

Print

Select all (0/25)
 Compact
 Export (CSV | XLS)

Approximately **144** results found in the Worldwide database for: **levofloxacin** in the title

Sort by
 Sort order

1. **Levofloxacin hydrochloride tablets**

★	Inventor: JIAN XIAONA HUANG LEI	Applicant: AO GROUP CHENGDU PHARMACEUTICAL CO LTD DI	CPC:	IPC: A61K31/5383 A61K47/04 A61K47/12 (+2)	Publication info: CN104288112 (A) 2015-01-21	Priority date: 2014-09-30
----------	--	---	-------------	--	---	-------------------------------------

2. **Synthetic method of levofloxacin or ofloxacin**

★	Inventor: YANG QIUYAN WANG JUNCHEN (+13)	Applicant: TIANFANG PHARMACEUTICAL CO LTD	CPC:	IPC: C07D498/06	Publication info: CN104277052 (A) 2015-01-14	Priority date: 2014-08-19
----------	--	--	-------------	---------------------------	---	-------------------------------------

3. **Levofloxacin Inhalation Composition**

★	Inventor: BANOV DANIEL [US]	Applicant: BANOV DANIEL [US] PROFESSIONAL COMPOUNDING CT S OF AMERICA [US]	CPC: A61K31/5383 A61K47/10 A61K9/0073 (+3)	IPC: A61K31/5383 A61K47/10 A61K9/00	Publication info: US2014377355 (A1) 2014-12-25	Priority date: 2013-06-19
----------	---------------------------------------	---	---	---	---	-------------------------------------

4. **Composition containing levofloxacin hydrochloride**

★	Inventor: LI HANXIONG	Applicant: GUANGZHOU YIPINHONG PHARMACEUTICAL CO LTD	CPC:	IPC: A61K31/4184 A61K31/5383 A61P31/04	Publication info: CN104138382 (A) 2014-11-12	Priority date: 2014-08-14
----------	---------------------------------	---	-------------	--	---	-------------------------------------

5. **Negative pressure type lactic acid levofloxacin sodium chloride injection**

★	Inventor: ZHANG JIE ZHANG JIAYU	Applicant: SICHUAN TAIPINGYANG PHARMACEUTICAL CO LTD	CPC:	IPC: A61J1/10 A61J1/14 A61M5/14	Publication info: CN203874107 (U) 2014-10-15	Priority date: 2014-05-07
----------	--	---	-------------	---	---	-------------------------------------

6. **INHALATION OF LEVOFLOXACIN FOR REDUCING LUNG INFLAMMATION**

★	Inventor: DUDLEY MICHAEL N RUSLAN Y TSIVKOVSKI (+2)	Applicant: MPEX PHARMACEUTICALS INC	CPC: A61K2300/00 (+10)	IPC: A61K31/5383 A61K33/06 A61K33/14 (+9)	Publication info: JP2014159461 (A) 2014-09-04	Priority date: 2008-10-07
----------	--	--	---	--	--	-------------------------------------

7. **Levofloxacin preparation**

★	Inventor: SU RIJIA LUO ZHUOHUI (+1)	Applicant: LINVON PHARMACEUTICAL GROUP	CPC:	IPC: A61K31/5383 A61K47/12 A61K9/08 (+1)	Publication info: CN104000777 (A) 2014-08-27	Priority date: 2014-05-21
----------	---	---	-------------	---	---	-------------------------------------

8. **Stirring and heating device for synthesis of levofloxacin hydrochloride for clinical animal medicines**

★	Inventor:	Applicant:	CPC:	IPC:	Publication info:	Priority date:
----------	------------------	-------------------	-------------	-------------	--------------------------	-----------------------

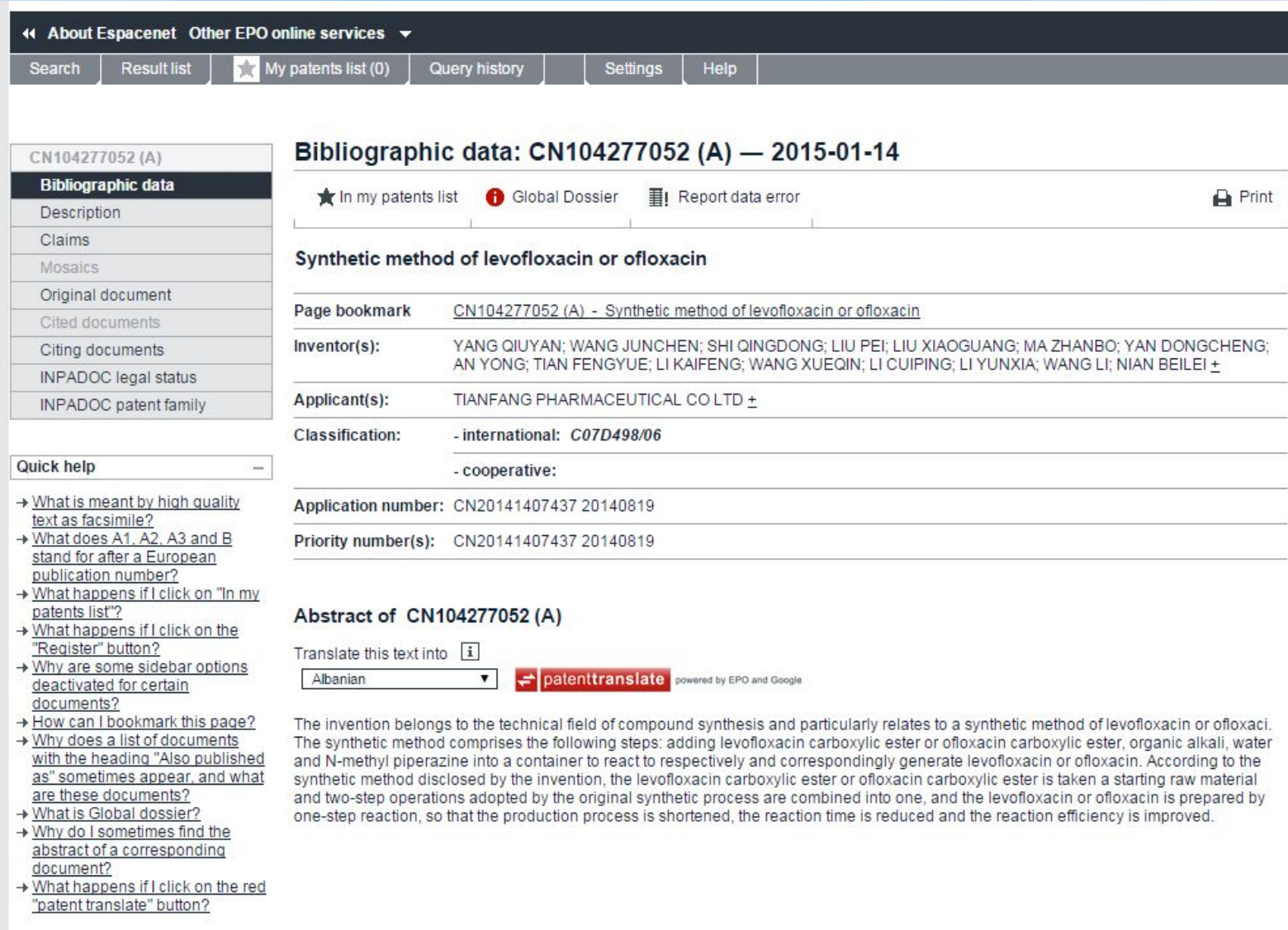
Quick help

- Can I subscribe to an RSS feed of the result list?
- What does the RSS reader do with the result list?
- Can I export my result list?
- What happens if I click on "Download covers"?
- Why is the number of results sometimes only approximate?
- Why is the list limited to 500 results?
- Can I deactivate the highlighting?
- Why is it that certain documents are sometimes not displayed in the result list?
- Can I sort the result list?
- What happens if I click on the star icon?
- What are XP documents?
- Can I save my query?

Related links



Берем данные по авторам, фирме, дате публикации, коду классификатора, номеру приоритета и др,
читаем краткое содержание и переходим к самому тексту патента



← About Espacenet Other EPO online services ▾

Search Result list ★ My patents list (0) Query history Settings Help

CN104277052 (A)

Bibliographic data
Description
Claims
Mosaics
Original document
Cited documents
Citing documents
INPADOC legal status
INPADOC patent family

Quick help —

- [What is meant by high quality text as facsimile?](#)
- [What does A1, A2, A3 and B stand for after a European publication number?](#)
- [What happens if I click on "In my patents list"?](#)
- [What happens if I click on the "Register" button?](#)
- [Why are some sidebar options deactivated for certain documents?](#)
- [How can I bookmark this page?](#)
- [Why does a list of documents with the heading "Also published as" sometimes appear, and what are these documents?](#)
- [What is Global dossier?](#)
- [Why do I sometimes find the abstract of a corresponding document?](#)
- [What happens if I click on the red "patent translate" button?](#)

Bibliographic data: CN104277052 (A) — 2015-01-14

★ In my patents list ⓘ Global Dossier 📄 Report data error 🖨 Print

Synthetic method of levofloxacin or ofloxacin

Page bookmark [CN104277052 \(A\) - Synthetic method of levofloxacin or ofloxacin](#)

Inventor(s): YANG QIUYAN; WANG JUNCHEN; SHI QINGDONG; LIU PEI; LIU XIAOGUANG; MA ZHANBO; YAN DONGCHENG; AN YONG; TIAN FENGYUE; LI KAIFENG; WANG XUEQIN; LI CUIPING; LI YUNXIA; WANG LI; NIAN BEILEI ±

Applicant(s): TIANFANG PHARMACEUTICAL CO LTD ±


Classification: - international: *C07D498/06*
- cooperative:

Application number: CN20141407437 20140819

Priority number(s): CN20141407437 20140819

Abstract of CN104277052 (A)

Translate this text into ⓘ

Albanian  powered by EPO and Google

The invention belongs to the technical field of compound synthesis and particularly relates to a synthetic method of levofloxacin or ofloxacin. The synthetic method comprises the following steps: adding levofloxacin carboxylic ester or ofloxacin carboxylic ester, organic alkali, water and N-methyl piperazine into a container to react to respectively and correspondingly generate levofloxacin or ofloxacin. According to the synthetic method disclosed by the invention, the levofloxacin carboxylic ester or ofloxacin carboxylic ester is taken a starting raw material and two-step operations adopted by the original synthetic process are combined into one, and the levofloxacin or ofloxacin is prepared by one-step reaction, so that the production process is shortened, the reaction time is reduced and the reaction efficiency is improved.

Даже в случае китайского патента по резюме на английском языке и схемам можно понять основную информацию

CN104277052 (A)

Bibliographic data

Description

Claims

Mosaics

Original document

Cited documents

Citing documents

INPADOC legal status

INPADOC patent family

Quick help

- What happens if I click on "In my patents list"?
- What happens if I click on the "Register" button?
- How can I maximise the page view?
- How can I download documents?
- Why is the Original document not available for certain documents?

Original document: CN104277052 (A) — 2015-01-14

★ In my patents list ⓘ Global Dossier 🗑 Report data error 🖨 Print

Synthetic method of levofloxacin or ofloxacin

Page 4/5 Maximise Download

CN 104277052 A 说明书 2/3 页

[0013] 进一步优选,以重量比计,左氧氟羧酸酯或氧氟羧酸酯:有机碱:N-甲基哌嗪:水=1:0.5~2:1.5~3:1~2。

[0014] 合成路线如下:

(III) $\xrightarrow[\text{有机碱, 水}]{\text{N-甲基哌嗪}}$ (I)

(IV) $\xrightarrow[\text{有机碱, 水}]{\text{N-甲基哌嗪}}$ (II)

[0015] 本发明左氧氟羧酸酯或氧氟羧酸酯为起始原料,把原有合成工艺涉及的两步操作合二为一,采用一步反应制备而成左氧氟沙星或氧氟沙星,缩短了生产工艺,减少了反应时间,提高了反应效率,使目标产物的收率在110% (以左氧氟羧酸酯或氧氟羧酸酯重量计,以下同),比目前企业生产水平提高15%;由于缩短了生产工艺,产品生产周期变短,降低了溶剂

Патент, содержащий много важной информации, рекомендуется загрузить в формате pdf и сохранить в своем компьютере

Оформление данных о патентах, выбранных для анализа

Таблица 1. Перевод рефератов анализируемых патентов

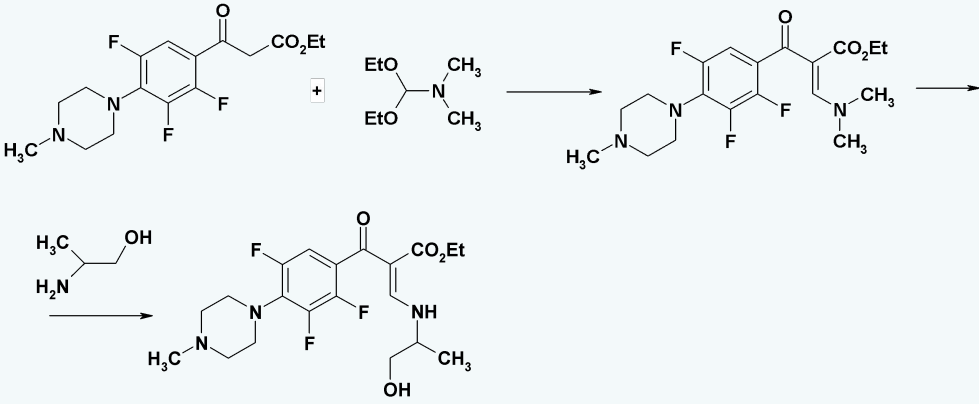
	Номер патента	Название	Реферат
1	KR20060109105	Липаза, энантиоселективная к эфиру офлоксацина, нуклеотидное распознавание липазы и метод получения левофлоксацина	На стадии гидролиза этоксикарбонильной группы используют фермент – энантиоселективную липазу, позволяющий получить исключительно левофлоксацин.
2	WO2006009374	Процесс получения левофлоксацина или его гидрата	Для очистки левофлоксацина гемигидрата или моногидрата от примесей (анти-левофлоксацина, N-оксида левофлоксацина, дезметил-левофлоксацина, дефтор-левофлоксацина и декарбокси-левофлоксацина) технический левофлоксацин обрабатывают смесью воды (3%) и органического растворителя (t-бутанол, изопропилацетат, метилацетат, этилацетат или изобутилметилкетон), полученную смесь кипятят 1 час, после охлаждения левофлоксацина гемигидрат или моногидрат отделяют фильтрацией.
3	WO03033469	Процесс получения бета-кетозэфирного производного	β -Кетозэфир $Ar^F-C(O)CH_2COOEt$ получают реакцией фторсодержащего бензонитрила с $BrZnCH_2COOEt$.
4	KR20020026961	Процесс получения алкилового эфира 2-(2,3,5-трифтор-4-(4-метил-1-пиперазинил)бензоил-3(S)-(1-гидроксипроп-2-иламино)акриловой кислоты	<p>Этиловый эфир 2-(2,3,5-трифтор-4-(4-метил-1-пиперазинил)бензоил-3(S)-(1-гидроксипроп-2-иламино)акриловой кислоты синтезирован из β-кетозэфира через промежуточное образование 3-диметиламино-2-ароилакрилата.</p> 

Таблица 2. Сведения об анализируемых патентах

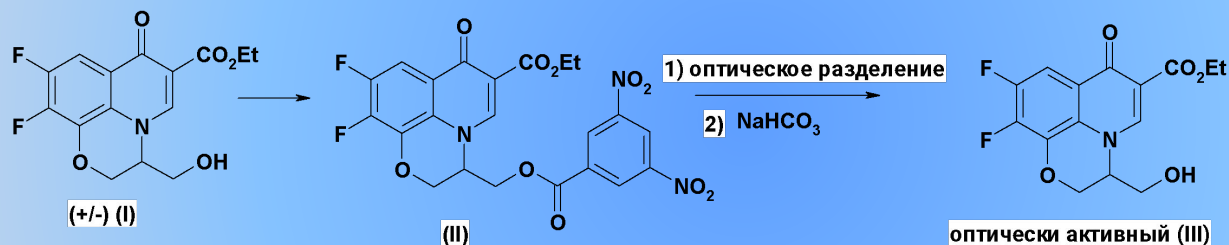
Номер патента	Наименование патента	Наименование фирмы-патентовладельца	Дата приоритета	Дата публикации первичной заявки	Коды по международному классификатору
KR20050031394	Липаза, энантиоселективная к эфиру офлоксацина, нуклеотидное распознавание липазы и метод получения левофлоксацина	Korea Ocean Res Dev Inst, Корея	15.04.2005	19.10.2006	C12N9/20; C12N15/55
WO2006009374	Процесс получения левофлоксацина или его гидрата	Yuhan Corp., Lee Tai-Au, Khoo Ja-Heouk, Song seong-No, Корея	21.07.2004	26.01.2006	C07D498/06
WO03033469	Процесс получения бета-кетозфирного производного	LG Life Science Ltd, Shin Hyun-Ik, Корея	15.10.2001	14.07.2004	C07C67/343; C07D213/61
KR20000058050	Процесс получения алкилового эфира 2-(2,3,5-трифтор-4-(4-метил-1-пиперазинил)) бензоил-3(S)-(1-гидроксипроп-2-иламино) акриловой кислоты	Kyung Dong Pharm Co Ltd., Корея	04.10.2000	13.04.2002	C07D295/073; C07D295/00

Анализ методов синтеза субстанции (схемы, обсуждение преимуществ и недостатков)

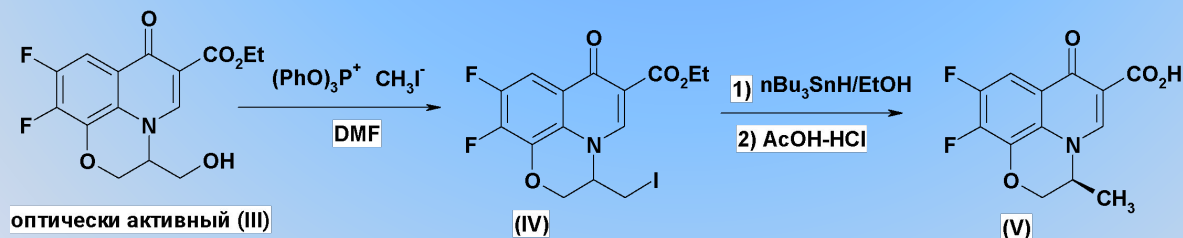
Фрагмент работы

Европейский патент EP0206283 посвящен решению двух важных синтетических проблем.

Во-первых, в патенте предлагается синтезировать гидроксиметильное производное рацемического пиридобензоксазина и производить разделение оптических изомеров через образование динитробензоильного интермедиата.



Во-вторых, вышеуказанный патент предлагает непростой, на наш взгляд, в экспериментальном отношении, но эффективный путь трансформации оптически активного гидроксиметильного производного пиридобензоксазина в соответствующее метильное производное.



Заключение (выявленные тенденции)

1. Бесспорным лидером в разработке антибактериальных средств на основе офлоксацина и левофлоксацина являются Япония и Корея, значительное количество патентов по лекарственным формам принадлежат Китаю и России.
2. Большинство основополагающих разработок по субстанции и способам ее получения принадлежит японской фирме Дайити Фармасьютикал, в том числе и первые патенты на офлоксацин (приоритет 02.09.0980 г.) и левофлоксацин (приоритет от 20.06.1985 г.).
3. Несмотря на то, что Левофлоксацин является препаратом-дженериком, интерес исследователей к нему не ослабевает, и постоянно появляются новые патенты, посвященные методам очистки технического левофлоксацина, совершенствованию путей синтеза его и интермедиатов.
4. К настоящему времени используется 4 принципиальных подхода к синтезу левофлоксацина:
 - а) метод, в основе которого лежит взаимодействие этилового эфира 2-(тетрафторбензоил)-3-этоксикарбонической кислоты с L-аминопропанолом (достраивание оксазинового цикла);
 - б) конденсация энантиомерно чистого дифторбензоксазина с диэтилэтоксиметилен-малонатом и последующая циклизация интермедиата (достраивание пиридинового цикла);
 - в) метод, в котором стадии достраивания пиридинового и 1,4-оксазинового фрагмента чередуются;
 - г) разделение рацемической смеси на стадии производного офлоксацина.По чистоте образующейся субстанции, перспективам масштабирования, экономической эффективности и оптимальному аппаратурному оформлению наиболее предпочтителен метод, основанный на конденсации энантиомерно чистого дифторбензоксазина с диэтилэтоксиметилен-малонатом, причем наиболее приемлемым способом получения (S)-7,8-дифтор-2,3-дигидро-3-метил-4Н-1,4-бензоксазина является разделение рацемической смеси.
5. Большинство патентов по субстанции посвящено способам обработки технического левофлоксацина для получения чистой гемигидратной формы и способам синтеза промежуточных продуктов.