

## Резюме проекта, выполняемого

в рамках ФЦП

### «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014 – 2020 годы»

по этапу № 4

Номер Соглашения о предоставлении субсидии: 14.577.21.0137

Тема: «Разработка технологии получения нерацемической субстанции блокатора потенциал-зависимых кальциевых каналов (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты»

Приоритетное направление: Науки о жизни (НЖ)

Критическая технология: Биомедицинские и ветеринарные технологии

Период выполнения: 28.11.2014 - 31.12.2016

Плановое финансирование проекта: 24.50 млн. руб.

Бюджетные средства 14.50 млн. руб.,

Внебюджетные средства 10.00 млн. руб.

Получатель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный технический университет"

Участник Консорциума: Общество с ограниченной ответственностью "Маурис"

Индустриальный партнер: Общество с ограниченной ответственностью "СайКлан"

Ключевые слова: (S)-3-(АМИНОМЕТИЛ)-5-МЕТИЛГЕКСАНОВАЯ КИСЛОТА, ТЕХНОЛОГИЯ, БЛОКАТОР ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ, АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ, КОМПЛЕКСЫ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ, ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЙ КАТАЛИЗ, ПРИСОЕДИНЕНИЕ ПО МИХАЭЛЮ, МАЛОНАТЫ, НИТРОАЛКЕНЫ

## 1. Цель проекта

Целью проекта является разработка конкурентоспособной технологии фармацевтической субстанции (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты на основе катализируемой комплексами переходных металлов с хиральными лигандами реакции малонатов с нитроалкенами.

Для создания инновационной технологии нерацемической фармацевтической субстанции предполагается разработка схемы производства (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты. Ключевой стадией схемы является присоединение диэтилмалоната к 4-метил-1-нитропентену-1 в присутствии хиральных комплексов металлов, поскольку на данной стадии формируется асимметрический центр требуемой конфигурации. Для реализации данной стадии требуется тщательный подбор каталитической системы, отвечающей основным технологическим требованиям: доступность, невысокая стоимость, высокая каталитическая активность, достигаемая при низких концентрациях, при высокой энантиоселективности каталитической реакции.

## 2. Основные результаты проекта

Проведенные на предыдущих этапах работы исследования позволили сделать обоснованный выбор каталитических систем для получения хиральных полупродуктов синтеза (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты, разработать методическое обеспечение отдельных стадий синтеза фармсубстанции, а также комплекс требований к показателям качества промежуточных соединений. На основе результатов оптимизации условий синтеза хиральных полупродуктов разработаны лабораторные методики их получения, обеспечивающие энантиомерный избыток до 96.8 %. Проведена отработка методики синтеза фармсубстанции (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты. Разработаны методики определения энантиомерной чистоты полупродуктов синтеза (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты методом ВЭЖХ с неподвижной хиральной фазой. Проверка воспроизводимости предложенной технологии и постоянства качественных показателей показала, что предложенная схема синтеза обеспечивает получение (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты с содержанием основного вещества более 99 % и энантиомерным избытком более 99 %, что полностью удовлетворяет требованиям технического задания. Проведенные патентные исследования показали, что в настоящее время отсутствуют патенты и иные охраняемые документы, препятствующие применению технологии синтеза фармсубстанции (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты,

разрабатываемой в рамках данного проекта. Проведена наработка опытного образца (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты в количестве 50 г. Строение всех полученных соединений подтверждено современными методами анализа. Получен массив данных по их физико-химическим характеристикам.

В процессе выполнения четвертого этапа проекта получены спектральные данные ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и ИК (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты, которые, наряду с данными элементного анализа, позволили надежно подтвердить строение синтезированной субстанции. Разработаны методики определения энантиомерной чистоты фармсубстанции методом ВЭЖХ, включающие методику дериватизации (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты реагентом D-Марфея, методику пробоподготовки и анализа. Идентифицированы примеси в субстанции: 4-изобутилпирролидин-2-он, 4-изобутилпирролидин-2-он-3-карбоновая кислота, этиловый эфир 4-изобутилпирролидин-2-он-3-карбоновой кислоты и (R)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота. Нароботаны их образцы. Методом порошковой рентгеновской дифракции показано, что для (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты возможно существование трех полиморфных модификаций, образование которых обусловлено различными режимами кристаллизации. Разработаны методики получения фармсубстанции со средними размерами кристаллов 110, 150 и 160 мкм, причем с точки зрения достижения максимальной однородности по фракционному составу предпочтительно проведение кристаллизации из системы изопропанол – вода.

Разработаны методики определения подлинности фармсубстанции на основе спектроскопии ЯМР, определения содержания основного вещества на основе ВЭЖХ, а также методики определения содержания остаточных растворителей и тяжелых металлов в фармацевтической субстанции.

Полученный массив данных по физико-химическим и спектральным характеристикам (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты позволяет надежно установить ее строение и создает основу для формирования требований к показателям качества фармацевтической субстанции. Разработанные методики ВЭЖХ-анализа позволяют с высокой точностью определить энантиомерный избыток (S)-изомера 3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты. Разработаны методики контроля качества фармацевтической субстанции, позволяющие определить полный перечень показателей в соответствии с требованиями технического задания. Разработанные в ходе выполнения этапа методики оригинальны, не имеют отечественных и зарубежных аналогов и могут быть использованы в условиях промышленного производства.

### **3. Охраноспособные результаты интеллектуальной деятельности (РИД), полученные в рамках прикладного научного исследования и экспериментальной разработки**

Изобретение заявка N 2015152067 от 04.12.2015 г «Способ получения (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты», РФ

### **4. Назначение и область применения результатов проекта**

Результаты ПНИЭР могут быть использованы на предприятиях фармацевтической промышленности, специализирующихся в области производства нейротропных препаратов.

Индустриальным партнером в данном проекте является ООО «СайКлан» - научно-производственная фирма, имеющая многолетний опыт в сфере производства высокотехнологичных химических продуктов и разработки технологий фармацевтических субстанций. «СайКлан» является ведущей компанией в Самарском регионе, заинтересованной в разработке наукоемких технологий производства фармацевтических субстанций. В распоряжении ООО «СайКлан» имеется вся необходимая материально-техническая база для выполнения работ

Коммерциализация научных результатов возможна при проведении средствами индустриального партнера, ООО «СайКлан», освоения технологии производства нерацемической фармацевтической субстанции (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты, разработки проекта производственного участка, монтажа оборудования, выпуска опытной партии (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты, закладки фармацевтической субстанции на хранение для определения срока годности, разработки технологического регламента и фармстатьи на фармацевтическую субстанцию, выпуска опытной партии фармацевтической субстанции, закладки фармацевтической субстанции на хранение для определения срока годности, проведения испытаний на биоэквивалентность.

### **5. Эффекты от внедрения результатов проекта**

Разрабатываемая технология обеспечит создание отечественного дженерика - препарата на основе (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты, по качеству не уступающего зарубежному аналогу при снижении себестоимости продукции как минимум в 3 раза. Экономический эффект от внедрения разрабатываемой технологии будет достигаться использованием энантиоселективного металлокомплексного катализа, что позволяет избежать процедуры разделения рацемических смесей и связанных с этим как минимум 50%-ных потерь целевого продукта, использованием промышленно доступного сырья и упрощением технологического процесса.

### **6. Формы и объемы коммерциализации результатов проекта**

Коммерциализация научных результатов возможна при проведении средствами индустриального партнера, ООО «СайКлан», освоения технологии производства нерацемической фармсубстанции (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты.

Разрабатываемая инновационная технология обеспечит создание отечественного дженерика - препарата на основе (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты, по качеству не уступающего зарубежному аналогу при снижении себестоимости продукции как минимум в 3 раза. Экономический эффект от внедрения разрабатываемой технологии будет достигаться

использованием энантиоселективного металлокомплексного катализа, что позволяет избежать процедуры разделения рацемических смесей и связанных с этим как минимум 50%-ных потерь целевого продукта, использованием промышленно доступного сырья и упрощением технологического процесса.

В настоящее время объем продаж (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты (препарата «Лирика») на российском фармацевтическом рынке можно оценить в 2 млрд. руб. Вывод на российский фармацевтический рынок отечественного аналога позволит занять как минимум 50 % сегмента продаж (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты в России. Ежегодный объем продаж дженерика может быть оценен в 1 млрд. руб. Необходимый объем производства субстанции должен составлять около 2.5 т / год.

## 7. Наличие соисполнителей

Соисполнитель проекта - малое инновационное предприятие ООО «МАУРИС».  
Соисполнитель привлекался к выполнению работ по проекту в 2014, 2015 и 2016 гг.

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный технический университет"

Первый проректор - проректор по научной работе  
*(должность)*

*(подпись)*

Ненашев М.В.  
*(фамилия, имя, отчество)*

### Руководитель работ по проекту

Заведующий кафедрой  
*(должность)*

*(подпись)*

Климочкин Ю.Н.  
*(фамилия, имя, отчество)*

М.П.