

**Аннотация проекта (ПНИЭР), выполняемого в рамках ФЦП
«Исследования и разработки по приоритетным направлениям
развития научно-технологического комплекса России на 2014 -
2020 годы»**

**Номер Соглашения о предоставлении субсидии/государственного
контракта:** 14.577.21.0137

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

Основное приоритетное направление: Науки о жизни

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

Руководитель проекта: Климошкин Юрий Николаевич

Должность: Заведующий кафедрой

E-mail: klim@samgtu.ru

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

Цель проекта

Основной задачей проекта является создание инновационной технологии
фармацевтической субстанции (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой
кислоты, применяемой в терапии нейропатической боли, фибромиалгии,
эпилепсии, генерализованного тревожного расстройства и других социально-
значимых заболеваний человека.

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

Основные планируемые результаты проекта

Основными ожидаемыми результатами проекта в целом являются:
лабораторные методики получения нерацемических полупродуктов и
фармацевтической субстанции (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой
кислоты; опытный образец фармацевтической субстанции в количестве 50 г;
образцы идентифицированных примесей в фармацевтической субстанции;
технология энантиоселективного синтеза (S)-3-(аминометил)-5-
метилгексановой кислоты; лабораторно-технологический регламент на
производство (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты; проект
фармстатьи на фармацевтическую субстанцию; научно-техническое решение,
оформленное в виде заявки на регистрацию объекта интеллектуальной
собственности.

В рамках выполнения проекта в 2015 г. предполагалось осуществить синтез
комплексов переходных металлов с хиральными азотсодержащими
лигандами, исследовать их каталитическую активность в реакции

диэтилмалоната с 4-метил-1-нитропентеном-1, разработать лабораторные методики синтеза хиральных полупродуктов и фармацевтической субстанции и оптимизировать условия их синтеза, осуществить проверку воспроизводимости технологии и постоянства качественных показателей, провести наработку опытного образца (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты с энантиомерной чистотой более 99 % в количестве 50 г. Также планировалось разработать методики определения энантиомерной чистоты хиральных лигандов, полупродуктов и фармацевтической субстанции методом ВЭЖХ, изучить их физико-химические и спектральные характеристики и разработать методики контроля качества хиральных полупродуктов.

Краткая характеристика создаваемой/созданной научной (научно-технической, инновационной) продукции

Существующие технологии синтеза (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты предполагают использование дорогостоящих реагентов или катализаторов на основе металлов платиновой группы, что обуславливает высокую себестоимость и, как следствие, высокие отпускные цены на препарат. Предлагаемая технология фармацевтической субстанции основана на принципиально новой схеме синтеза (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты при использовании каталитических систем на основе дешевых и коммерчески доступных хиральных диаминов. 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. Преимущества предлагаемой технологии:

- 1) использование доступного и недорогого сырья (изовалериановый альдегид, нитрометан, диэтилмалонат);
- 2) сокращение числа технологических стадий;
- 3) получение энантиомерно чистой (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты, что исключает необходимость разделения рацемической смеси с потерей как минимум 60% продукта.

Назначение и область применения, эффекты от внедрения результатов проекта

Результаты ПНИЭР могут быть использованы на предприятиях фармацевтической промышленности, специализирующихся в области производства нейротропных препаратов. 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. Реализация разрабатываемой технологии позволит ликвидировать отставание отечественной фармацевтической промышленности в области производства нейротропных препаратов; внедрение высокоэффективной технологии производства (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты даст возможность преодолеть тенденцию завоевания рынка нейротропных препаратов зарубежными производителями и обеспечит выход отечественного препарата на основе (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты на рынок РФ и зарубежные рынки, а также будет способствовать снижению уровня заболеваемости населения РФ и улучшению качества жизни и здоровья населения.

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.

Текущие результаты проекта

Осуществлен синтез комплексов переходных металлов с хиральными азотсодержащими лигандами и исследована их каталитическая активность в реакции диэтилмалоната с 4-метил-1-нитропентеном-1. Показано, что каталитическая активность комплексов в исследуемой реакции убывает в ряду: Ni > Co > Mn > Ag > Fe > Cu > Pd. Анализ структурных типов используемых лигандов показал, что наибольшие оптические выходы достигаются при использовании лигандов, обеспечивающих конформационную жесткость образующихся комплексов. Показано, что октаэдрические комплексы Ni(II) обладают наиболее высокой каталитической активностью в реакции диэтилмалоната с 4-метил-1-нитропентеном. Наиболее высокая энантиоселективность достигается при использовании комплекса с (2S,3S)-N,N'-дибензилбицикло[2.2.2]октан-2,3-диамином. Проведена оптимизация отдельных стадий получения фармацевтической субстанции – условий гидрирования (S)-диэтил[3-метил-1-(нитрометил)бутил]малоната, гидролиза (S)-этил-4-изобутил-2-оксопирролидин-3-карбоксилата и выделения свободной аминокислоты из хлоргидрата с варьированием растворителей, загрузок катализатора гидрирования, температурных и временных параметров. Предложена методика синтеза (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты непосредственно из (S)-этил-4-изобутил-2-оксопирролидин-3-карбоксилата, минуя стадию промежуточного получения 4-

изобутилпирролидона-2. Это способствует увеличению выхода целевой фармацевтической субстанции. Разработаны методики ВЭЖХ-анализа хиральных лигандов и полупродуктов синтеза (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты, обеспечивающие высокую эффективность разделения энантиомеров, а также методики контроля качества. Проверка воспроизводимости предложенной технологии осуществлена путем масштабирования лабораторных методик с загрузками реагентов 10, 100, 500 и 1000 г. Проведенные патентные исследования показали, что в настоящее время отсутствуют патенты и иные охранные документы, которые могут препятствовать применению технологии синтеза (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты, разрабатываемой в рамках данного проекта. Таким образом, обеспечена патентная чистота предлагаемой технологии и отсутствие препятствий для ее применения. По разработанным методикам синтезирован опытный образец (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты с энантиомерной чистотой более 99 % в количестве 50 г. Получены данные по физико-химическим характеристикам (температуры плавления и кипения, показатель преломления, плотность, удельный угол оптического вращения) хиральных лигандов, комплексов на их основе, полупродуктов и фармацевтической субстанции. Строение всех синтезированных соединений доказано методами ЯМР ¹H, ¹³C, ИК-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии.