

Резюме проекта, выполняемого

в рамках ФЦП

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

по этапу № 2

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

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 профессионального образования "Самарский государственный технический университет"

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

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

Для создания инновационной технологии получения 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 первом этапе работы позволили собрать массив экспериментальных данных по синтезу хиральных лигандов и закономерностям протекания реакции 4-метил-1-нитропентена-1 с диэтилмалонатом, влиянию структуры металлокомплексов на их каталитические свойства, что позволило сделать обоснованный выбор оптимальных каталитических систем для возможной технологической реализации синтеза хиральных полупродуктов производства.

Для решения поставленных задач на втором этапе выполнения проекта разработано методическое обеспечение синтеза хиральных полупродуктов и фармацевтической субстанции (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты. В ходе выполнения проекта разработаны требования к показателям качества хиральных полупродуктов, в том числе к показателям внешнего вида, содержанию основного вещества, энантиомерной чистоте и методики их определения.

Разработана программа и методики экспериментальных исследований. Осуществлен синтез комплексов никеля с N,N'-дибензил-(R,R)-бицикло[2.2.1]гептан-2,3-диамином, N,N'-дибензил-(R,R)-бицикло[2.2.2]октан-2,3-диамином,

N,N'-добензил-1(*R*)-(адамант-1-ил)этан-1,2-диамином,
(1*R*,2*R*)-N,N'-бис(2,4,6-триметилбензил)циклогексан-1,2-ди-амином,
1-[(2*S*)-пирролидин-2-илметил]пирролидином, 1-[(2*S*)-пирролидин-2-илметил]пиперидином и
N,N'-бис[(1*S*,2*S*,4*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил]-1,2-этан-диамином.

Разработаны методики определения энантиомерной чистоты хиральных лигандов методом ВЭЖХ (с предварительной дериватизацией бензальдегидом и *m*-толуилхлоридом) и прецизионной поляриметрии. Строение синтезированных хиральных лигандов подтверждено данными ЯМР ¹H и ¹³C, ИК-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа. Получен массив экспериментальных данных по физико-химическим характеристикам полученных лигандов.

Разработанные методики обеспечивают получение хиральных полупродуктов и фармацевтической субстанции (*S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты с высокими выходами и энантиомерной чистотой более 99 %.

Новизна предлагаемого подхода состоит в разработке способной к правовой охране технологии синтеза нерацемической фармацевтической субстанции (*S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты основе катализируемой комплексами неблагородных металлов с хиральными лигандами реакции малонатов с нитростиролом с использованием простых и доступных исходных реагентов, что исключает необходимость разделения рацемических смесей или использования стехиометрических количеств хиральных разделяющих реагентов.

Синтезированные на втором этапе выполнения проекта хиральные лиганды, полупродукты и фармацевтическая субстанция (*S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты соответствуют требованиям Технического задания по содержанию основного вещества и энантиомерной чистоте.

Разрабатываемые каталитические системы оригинальны, не имеют отечественных и зарубежных аналогов и могут быть использованы в условиях промышленного производства за счет своей доступности, невысокой стоимости и использования в небольших концентрациях (до 0.1 мольн. %).

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

РИД, способные к правовой охране, на отчетном этапе не получены.

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

- 1) Соисполнитель проекта - малое инновационное предприятие ООО «МАУРИС».
- 2) Соисполнитель привлекался к выполнению работ по проекту в 2014 г. и 2015 г..

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

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.