

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

Тематическое направление

Науки о жизни

Исполнитель

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

Цели и задачи исследования

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.

Для достижения поставленной цели в ходе выполнения проекта решались следующие задачи:

синтез хиральных лигандов и комплексов металлов на их основе; исследование реакций малонатов с 4-метил-1-нитропентеном-1 в присутствии полученных металлокомплексов; установление зависимости между строением комплексов металлов и их каталитическими свойствами; выбор наиболее перспективных катализаторов; оптимизация условий каталитических реакций с целью возможности их технологической реализации и достижения энантиомерного избытка конечного продукта не менее 99 %; разработка лабораторных методик синтеза ключевых полупродуктов производства фармсубстанции; отработка методики получения и очистки фармсубстанции; проверка воспроизводимости технологии и постоянства качественных показателей фармсубстанции; проведение исследований для разработки разделов фармстатьи на (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановую кислоту, в том числе требований к качественным показателям; наработка опытного образца (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты; определение профиля примесей и наработка образцов идентифицированных примесей; исследование полиморфных модификаций (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты и разработка метода получения кристаллов фармсубстанции определенных размерных характеристик; разработка лабораторно-технологического регламента, проекта фармстатьи на фармацевтическую субстанцию и ТЗ на ОКР.

Актуальность и новизна исследования

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.

Описание исследования

С целью исследования закономерностей реакции диэтилмалоната с 4-метил-1-нитропент-1-еном, а также влияния природы металла и лигандного окружения на каталитические свойства (активность, хемо- и энантиоселективность) металлокомплексов, нами был синтезирован ряд комплексов Ni, Co, Mn, Cr, Cu, Ag и Pd с хиральными лигандами – производными (R,R)-циклогексан-1,2-диамина, (R,R)-бициклогептандиамина, (R,R)-бицикло[2.2.2]октан-2,3-диамина, 1-(1-адамантил)этан-1,2-диамина, а также (1S,4S)-камфоры и пролина. Показано, что каталитическая активность комплексов металлов с (S,S)-N,N ϕ -*транс*-дибензилциклогексан-1,2-диамином в реакции диэтилмалоната с 4-метил-1-нитропентеном-1 убывает в ряду:

$Ni > Co > Mn > Ag > Fe > Cu > Pd$

Октаэдрические комплексы Ni(II) обладают наиболее высокой каталитической активностью в реакции диэтилмалоната с 4-метил-1-нитропентеном. Наиболее высокая энантиоселективность реакции достигается при использовании комплекса с (2S,3S)-N,N'-дибензилбицикло[2.2.2]октан-2,3-диамином, а приемлемая для реализации технологического процесса скорость реакции – при 50 °С и использовании двукратного мольного избытка диэтилмалоната. 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. Проверка воспроизводимости предложенной технологии осуществлена путем масштабирования лабораторных методик с загрузками реагентов 10, 100, 500 и 1000 г. По разработанным методикам синтезирован опытный образец (*S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты в количестве 50 г. Получены данные по физико-химическим характеристикам (температуры плавления и кипения, показатель преломления, плотность, удельный угол оптического вращения) полупродуктов и целевой фармацевтической субстанции. Строение всех синтезированных соединений доказано методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии. 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. Нарботаны 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 и полупродуктов ее производства. Разработаны методики контроля качества фармацевтической субстанции, позволяющие определить полный перечень показателей в соответствии с требованиями технического задания.

Результаты исследования

В результате реализации проекта разработана инновационная технология фармацевтической субстанции (*S*)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты, по качеству не уступающей зарубежным аналогам. Конкурентными преимуществами предлагаемой технологии является использование доступного и недорогого сырья, сокращение числа технологических стадий, исключение стадии разделения рацемической смеси (связанной с потерей как минимум 60% продукта) за счет использования энантиоселективного катализа комплексами никеля(II).

В ходе выполнения проекта разработаны лабораторные методики получения нерацемических полупродуктов и фармацевтической субстанции (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты. Получен массив экспериментальных данных по физико-химическим свойствам и качественным характеристикам фармсубстанции. Осуществлена наработка опытного образца (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты с энантиомерным избытком (S)-изомера более 99 %. Получены образцы идентифицированных примесей. Разработаны лабораторно-технологический регламент на производство (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты в соответствии с требованиями ОСТ 64-02-003-2002 и проект фармстатьи на фармсубстанцию (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты.

Практическая значимость исследования

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.