

Резюме проекта, выполняемого

в рамках ФЦП

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

по этапу № 3

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 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

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 предыдущих этапах работы исследования позволили сделать обоснованный выбор каталитических систем для синтеза хиральных полупродуктов синтеза (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты, разработать методическое обеспечение отдельных стадий синтеза фармацевтической субстанции, а также комплекс требований к показателям качества промежуточных соединений.

Для решения поставленных задач на третьем этапе выполнения проекта получен массив экспериментальных данных по каталитической активности полученных комплексов в реакции диэтилмалоната с 4-метил-1-нитропентеном-1, что позволило осуществить выбор наиболее перспективных каталитических систем на основе комплексов Ni(II). На основе результатов оптимизации условий синтеза хиральных полупродуктов разработаны лабораторные методики их получения. Проведена отработка методики синтеза фармацевтической субстанции (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 энантиомерным избытком более 99 %. Проведены дополнительные патентные исследования по методам синтеза (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты, которые показали, что в настоящее время отсутствуют патенты и иные охраняемые документы, препятствующие применению технологии синтеза фармацевтической субстанции (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты, разрабатываемой в рамках данного проекта. Это подтверждает целесообразность правовой охраны результатов ПНИЭР и их патентную чистоту. Проведена наработка опытного образца (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты в количестве 50 г. Строение полупродуктов синтеза (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты подтверждено методами ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии. Получен массив данных по их физико-химическим характеристикам.

Разработанные новые каталитические системы на основе комплексов Ni(II) обеспечивают получение хиральных полупродуктов с энантиомерным избытком до 96.8 %. Оптимизированные методики синтеза (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты обеспечивают получение фармацевтической субстанции с содержанием основного вещества более 99 % и энантиомерной чистотой более 99 %. Полученный опытный образец фармацевтической субстанции по своим качественным показателям полностью удовлетворяет требованиям технического задания.

Новизна предлагаемого подхода состоит в использовании в качестве ключевой стадии синтеза (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты асимметрического присоединения диэтилмалоната к 4-метил-1-нитропентену-1 при катализе комплексами Ni(II). Используемые катализаторы не имеют отечественных и зарубежных аналогов и обеспечивают высокую энантиоселективность реакции. Использование в качестве катализаторов дешевых и доступных хиральных комплексов никеля обеспечит конкурентоспособность разрабатываемой технологии и снижение себестоимости продукции. Полученные в ходе выполнения этапа полупродукты и опытный образец фармацевтической субстанции по своим качественным показателям полностью удовлетворяют требованиям технического задания.

Проведенные в ходе выполнения этапа дополнительные патентные исследования подтверждают патентную чистоту разрабатываемой технологии, основанной на принципиально новой схеме синтеза (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты. Полученные результаты демонстрируют конкурентоспособность разрабатываемой технологии получения (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты по сравнению с существующими зарубежными аналогами в части использования энантиоселективного катализа дешевыми комплексами Ni(II), отсутствия процедуры разделения рацемических смесей и связанных с этим как минимум 50%-ных потерь целевого продукта; использования промышленно доступного сырья и упрощения технологического процесса, экологической безопасности 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 2015 году мировой объем продаж (S)-3-(аминометил)-5-метилгексановой кислоты (препарата «Лирика») составил 6.5 млрд. долларов США, объем продаж на российском фармацевтическом рынке можно оценить в 3.8 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 1.9 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 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.