



## Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

**APVV-0067-11**

**Chirálné medziprodukty pre liečivá**

Zodpovedný riešiteľ **Ing. Július Durmis, PhD.**

Príjemca **SYNKOLA,s.r.o.**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. SYNKOLA,s.r.o.
2. Katedra organickej chémie, Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského
3. International Centre for Applied Research and Sustainable Technology (ICARST, n.o.).
- 4.
- 5.

### Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Prof. Urban Bren, Laboratory of Physical and Chemical Thermodynamics, Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, University of Maribor, Maribor, Slovenia
- 2.
- 3.

### Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

1. Udelený patent v SR : Patent SK 288218, majiteľ a prihlasovateľ : SYNKOLA,s.r.o.  
Pôvodca : J. Rehák, G. Lu, J. Durmis, J. Weng, A. Latika, H. Brath, Y. Li, M. Huťka, Š. Toma .  
Názov: Spôsob prípravy 1-nitro-4-oxobutanylamidov a ich opačných enantiomérov
2. pred podaním - Pôvodcovia: Pavol Tisovský, Mária Mečiarová, Radovan Šebesta (Univerzita Komenského v Bratislave, Prírodovedecká fakulta); Viktória Hajzer, Roman Fišera, Július Durmis (SYNKOLA, s. r. o.) Názov: Spôsob prípravy N-((2R,3S)-1-nitro-4-oxo-3-(pentán-3-yloxy)bután-2-yl)acetamidu a jeho medzi produktu ako aj jeho enantioméru
3. Európsky patent: majiteľ a prihlasovateľ : SYNKOLA, s.r.o. Pôvodca : J. Rehák, G. Lu, J. Durmis, J. Weng, H. Brath, Y. Li, M. Huťka, Š. Toma, A. Latika. Názov : Process for the preparation of 1-nitro-4-oxobutanylamides. Číslo prihlášky : 11 164 806.9, Schválený zámer udeliť patent z Európskeho patentového úradu.

### Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. Organocatalytic oxa-Diels-Alder reaction of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones under non-classical conditions. M. Mojzesová, M. Mečiarová, R. Marti, R. Šebesta, New Journal of Chemistry,

2015, 39, 2573 - 2579.

2. Optimization of stereoselective Michael addition of 2-(pentan-3-yloxy)acetaldehyde to N-[(Z)-2-nitroethenyl]acetamide with the aid of design of experiments. V. Hajzer, P. Alexy, A. Latika, J. Durmis, R. Šebesta; Monatshefte fur Chemie 2015, DOI: 10.1007/s00706-015-1486-8.

3. Assessment of non-standard reaction conditions for asymmetric 1,3-dipolar organocatalytic cycloaddition of nitron with  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes. M. Mojzesová, M. Mečiarová, A. Almássy, R. Marti, R. Šebesta, Chemical Papers 2015, 69, 737-746.

4. Berti F., Frecer V., Miertus S.: Inhibitors of HIV-protease from computational design. A history of theory and synthesis still to be fully appreciated. Curr. Pharm. Des. 20(21), 3398-3411 (2014). (CC-Life Sci., I.F.-2013 = 3.29)

5. Udommaneethanakit T., Rungrotmongkol T., Frecer V., Seneci P., Miertus S., Bren U.: Drugs against avian influenza A virus: Design of novel sulfonate inhibitors of neuraminidase N1. Curr. Pharm. Des. 20(21), 3478-3487 (2014). (CC-Life Sci., I.F.-2013 = 3.29)

### Uplatnenie výsledkov projektu

Bola pripravená technológia prípravy chirálneho bloku (I) (prúdová schéma, strojnotechnologická schéma), ako aj rozpočet na jeho prípravu. Boli vedené rokovania s potenciálnymi odberateľmi. Jedným z výsledkov projektu je aj pripravovaný patent, ktorý by ešte uľahčil prípravu cieľového chirálneho bloku (I), po jeho podaní sa budú výsledky projektu snažiť komercionalizovať opäť. Cieľom je aj komerčný predaj chirálnych blokov I až IV ako aj ich medziproduktov.

### CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

#### Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Podarilo sa ukončiť výskum chirálneho bloku I – Ethyl(3R,4R,5S)-4-acetamido-5-nitro-3-(pentan-3-yloxy)cyclohex-1-én-1-karboxylátu ako medziproduktu pre významné liečivá. Výskum úspešne nadviazal na predchádzajúci výskum. Podklady pre vývoj sú spracované v rozsahu kilogramu. Proces je možné aplikovať pre vývojové štádium, kde bude užitočné dopracovať podmienky izomerizácie bloku II na blok I. V prípade potreby je proces schodný i pre chirálny blok II. Proces je unikátny tým, že nepoužíva vstupné chirálne drahé suroviny a pozostáva prakticky len z troch stupňov. Je chránený už schválenou prihláškou Európskeho patentu, súčasťou ktorého je látková ochrana 2-nitroethenylacetamidu ako významnej základnej suroviny procesu. V rámci projektu sa dosiahol pokrok i pri príprave originálneho postupu syntézy chirálneho bloku I obídením suroviny pentyloxyacetaldehydu. Príprava patentovej prihlášky je už ukončená. Chirálné bloky III a IV boli pripravené ale ich príprava je komplikovanejšia a v prípade potreby bude nutná optimalizácia ich prípravy. Chirálné bloky III až IV neboli v literatúre vôbec popísané. Na proces chirálneho bloku I bol udelený Európsky patent. Chirálné bloky II až IV boli derivatizované na nové nepopísané screeningové deriváty a bola otestovaná ich biologická účinnosť. Všetky pripravené a testované deriváty vykazovali antiviretický účinok. Ukázalo sa však, že intenzita účinku je najvyššia u oseltamivíru, aktívnej látky antivirotika Tamiflu (chirálny blok I). Boli tiež uskutočnené modelové počítačové simulácie chirálnych izomérov oseltamivíru s viazaním na neuraminidázu N1. Aj keď boli vytypované účinné chirálne izoméry, ukázalo sa, že vzťah počítačovej simulácie s biologickými účinkami je veľmi komplikovaný. Organokatalytickými oxa-Diels-Alderovými reakciami sa pripravili nové chirálne pyránové deriváty s možnosťou ich využitia pri výskume nových liečiv.

#### Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

Research of the chiral block I – Ethyl(3R,4R,5S)-4-acetamido-5-nitro-3-(pentan-3-yloxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate as intermediate for important drugs was successfully

finished. This research successfully succeeded the previous research. Bases for development and industrial production are processed within the scope of the 1 kilogram. The process can be applied to the stage of development, which will be useful to finalize the isomerization conditions of the block II to the block I. In case of need process is applicable also for chiral block II. The process is unique in that it does not use the costly chiral raw material, and consists basically only three steps. It is protected by already approved a European patent, which includes patent protection of 2-nitroethenylacetamide as an important basic raw material of the process. The progress has been achieved also in preparation of original method of synthesis of chiral block I without using starting material pentyloxyacetaldehyde. Preparation of the patent application is now completed. Chiral blocks III and IV were also prepared but their preparation is more complicated and in case of need , required will be optimization of the preparation. Chiral blocks III and IV were not disclosed in the literature yet. European patent for the process of chiral block I has been granted. Chiral blocks III and IV were derivatized to novel screening compounds and their biological activity was tested. All prepared derivatives showed their antiviral effect. On the other side its intensity was lower like for oseltamivir, active pharmaceutical ingredient of antiviral medication Tamiflu (chiral block I). They were also carried out model computer simulations of chiral isomers of oseltamivir binding to the neuraminidase N1. However the chosen types were biologically active, it has been shown that the relationship of computer simulation with biological effects is quite complicated. New chiral pyran derivatives which could be used in the research of the new drugs were prepared by using organocatalytic oxa-Diels-Alder reactions.

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

**Zodpovedný riešiteľ**

Ing. Július Durmis, PhD.

V Bratislave 27. 07. 2015

**Štatutárny zástupca príjemcu**

Ing. Roman Fišera, PhD.

V Bratislave 27. 07. 2015

.....  
podpis zodpovedného riešiteľa

.....  
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu