

2020 年度广东省科学技术奖公示表 (科技进步奖)

项目名称	新型苯并咪唑类催化剂在不对称氢化反应中的应用研究及产业化
主要完成单位	单位 1: 中山奕安泰医药科技有限公司
	单位 2: 广东工业大学
	单位 3: 广州中医药大学
	以下按照人员职称、工作单位、对项目的主要贡献排序
主要完成人 (职称、工作单位、完成单位、主要贡献)	1.徐亮(高级工程师、中山奕安泰医药科技有限公司、专利发明人、论文作者、成果登记项目完成人)
	2.蒙发明(副主任药师、中山奕安泰医药科技有限公司、专利发明人、论文作者)
	3.张翠仙(教授、广州中医药大学、成果登记项目完成人)
	4.刘艳(教授、广东工业大学、项目完成人)
	5.毛波(制药工程师、中山奕安泰医药科技有限公司、专利发明人)
	6.李彦雄(化工工程师、中山奕安泰医药科技有限公司、专利发明人、论文作者)
	7.刘毓宏(高级工程师、中山奕安泰医药科技有限公司、成果登记项目完成人、专利发明人、论文作者)
	8.李跃辉(中级工程师、中山奕安泰医药科技有限公司、专利发明人)
	9.黄志鸿(中级工程师、中山奕安泰医药科技有限公司、专利发明人)
	10.周有桂(中级工程师、中山奕安泰医药科技有限公司、专利发明人、成果登记项目完成人)
	11.杨青海(中级工程师、中山奕安泰医药科技有限公司、成果登记项目完成人)
项目简介	<p>一、项目主要技术内容</p> <p>该项目针对手性药物中间体绿色合成催化技术开展研究,首次提出根据仿生催化理念,利用苯并咪唑双氮配体,以氢气作为氢源进行不对称氢化反应,得出高效实用、绿色环保的催化剂体系,并在生物医药实现关键性的应用。</p> <p>(1) BIMAH 配体及催化剂体系的合成</p> <p>根据仿生催化的理念,开发了以 $\text{NH}_2\text{-C-C=N (N(sp}^3\text{)-N(sp}^2\text{))}$ 为基本结构单元的手性含氮杂合双齿配体的苯并咪唑双氮配体 (BIMAH 配体),并利用氢气为氢源进行不对称氢化反应,得出一类高效实用、经济环保的 BIMAH 催化剂体系。并在医药中间体中实现应用。这类配体制备简单,原料廉价易得且结构多样性,具有较高的对映选择性。</p> <p>(2) β-BIMAH 配体及催化剂体系的合成</p> <p>改造 BIMAH 配体,以相对应的 β 氨基酸为初始原料,经 BOC 对氨基进行保护后,与邻苯二胺(或邻氨基苯酚)经缩合、关环后得到 BOC 氨基保护的 β-BIMAH 配体,再经酸脱保护后得到相应的 β-BIMAH 催化剂体系,该催化剂体系具有良好的对映选择性和放大工业化运行稳定的优点。</p>

	<p>(3) 手性药物中间体合成工艺</p> <p>针对手性药物中间体筛选合适催化剂, 中间体催化工艺进行小试研究, 找到最佳反应条件, 再进行中试放大研究, 找到最佳反应条件, 最终得到工业化运行稳定的生产工艺, 同时对原料药/制剂进行质量研究, 将产品的质量做到符合注册申报的法规要求, 最后进行原料药和制剂的注册申报。</p> <p>二、授权专利情况及获奖情况</p> <p>苯并咪唑类催化剂研究过程中, 产出多项发明专利, 已授权发明专利 9 项, 其中 4 项为催化剂发明专利, 6 项为药物中间体制备工艺发明专利; 同时, 该项目成果应用于美国、俄罗斯、印度等多个国家, 为保护项目成果申请 PCT 专利 2 项, 已于 2017 年之前全部授权。项目成果获市级科技奖励 4 项, 市级重大科技专项 1 项, 市级创新团队 1 项, 成果登记 1 项, 制定企业标准 1 项, 论文 4 项。</p> <p>三、技术经济指标</p> <p>(1) 技术指标</p> <p>催化剂性能指标: 手性药物底物合成复杂、生产成本低、金属残留难去除是困扰我国手性技术的重点难题, 本项目首创苯并咪唑类催化剂体系, 配件简单、廉价易得, 具有良好的产物对映选择性(手性纯度$\geq 99.5\%$)、转化率$\geq 99.7\%$, 循环使用, 绿色环保。</p> <p>合成工艺指标: 氢化压力 5—10 个大气压, 远低于通常钨基催化剂的 50-100 个大气压; 消除金属残留; 减少生产废液, 有利于环保, 废液可减少 50% 以上; 工艺可以实现工业化生产, 规模达到每批量产 40kg 以上产品。</p> <p>手性药物的产品质量指标: 产品质量达到原研厂家的质量标准, 高于药典标准, 高于同行业水平。</p> <p>(2) 经济指标</p> <p>该成果已成功应用于中国、印度、美国等多个国家, 为 WOCKHARDT, Lupin、STREM、正大天晴、石药等国内外大公司提供了质量良好的催化剂和药物中间体, 近三年, 产品产值累计 14893.2 万元, 累计销售收入 14586 万元, 累计利润 2248.49 万元, 累计新增税收 497.76 万元。直接提供就业岗位 105 个, 推动国内新药行业发展, 获得了良好的社会及生态效益。</p> <p>四、应用及效益情况</p> <p>本项目技术达到国际领先地位, 产品可在新药创制及医药工业中广泛应用, 提升我国医药领域国际地位。自成果应用之后, 项目完成单位销售收入增长率达到 80% 以上, 利润增长率达到 10% 以上。</p>
代表性论文 专著目录	论文 1: HPLC 法测定阿普斯特对映异构体
	论文 2: 3-氯甲基-1, 2, 4-三唑啉-5-酮合成工艺研究
	论文 3: 选择性胆固醇吸收抑制剂-依泽替米贝的合成工艺改进
	论文 4: 依泽替米贝中间体的新工艺
知识产权名称	专利 1: <一类含氮配体过渡金属络合物、合成方法及其用途> (ZL200810038929.8)
	专利 2: <一种含氮杂环配体过渡金属络合物制备及其催化应用> (ZL201010296853.6)
	专利 3: <一类新型含氮配体金属钨络合物及其制备方法和用途> (ZL201280014922.7)

	专利 4: <一种二苯甲醇及其衍生物的制备方法> (ZL201110118671.4)
	专利 5: <一种阿普斯特手性胺中间体的合成工艺> (ZL201510106728.7)
	专利 6: <一种阿普斯特手性胺中间体的合成方法> (ZL201510107040.0)
	专利 7: <一种制备(R)-3-奎宁环醇的方法> (ZL201410214732.0)
	专利 8: <不对称催化氢化法合成阿维巴坦中间体 5 的方法> (ZL201510875697.1)
	专利 9: <孟鲁斯特纳中间体的制备方法> (ZL201510873840.3)
	专利 10: <Ruthenium complexes having hybrid amineligands, their preparation and use> (US12/997,051)
推广应用情况	<p>奕安泰拥有国外原料的营销网络资源,在奕安泰成立之初就与国外一些制药公司建立了紧密的合作关系,采取合同定制生产方式,成为国外合同生产商供应链中的一环,因此,可按需求进行计划的研发产品,又有国外先进技术来源的支持,能使产品快速进入国际高端市场,并且营销成本较低。其中我司生产的高质量阿瑞吡坦的中间体,使得我司成为国内外几家大的公司的注册供应商(如下图),比如印度的 WOCKHARDT, Lupin 等,国内的正大天晴、扬子江、石药等。阿瑞吡坦 2018 年专利到期,届时市场需求量将进入快速增长阶段。</p> <p>本项目技术达到国际领先地位,项目成功实施后,可在新药创制及医药工业中广泛应用,为国内外提供优质、低成本的医药中间体,目前,应用本项目技术合成的中间体主要有 8 大类,项目整体成果实施从 2017 年开始推广使用,广受好评,自成果应用之后,奕安泰销售收入增长率达到 80% 以上,利润增长率达到 10% 以上。</p>