

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 040044

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.04.13

(21) Номер заявки
201891642

(22) Дата подачи заявки
2014.06.09

(51) Int. Cl. C07D 211/76 (2006.01)
A61K 31/45 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07C 309/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

(54) ДИГИДРАТ ПРОПАН-2-СУЛЬФИНАТА КАЛЬЦИЯ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 61/833,196

(32) 2013.06.10

(33) US

(43) 2019.08.30

(62) 201592305; 2014.06.09

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Байо Мэттью, Кейлл Себастьян,
Кочран Брайан, Фан Юаньцин, Фокс
Брайан М., Лукас Брайан С., Макги
Лоренс Р., Ваунетсос Фелисати,
Видеманн Шон, Уортман Сара (US)

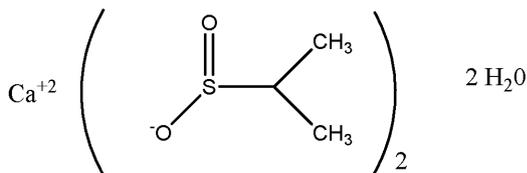
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2011153509

Haruo Nakayama et al.: "Hydrates of Organic Compounds. X. The Formation of Clathrate Hydrates of Tetrabutylammonium Alkanesulfonates", Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1 January 1986 (1986-01-01), pages 833-837, XP055133190, DOI: 10.1246/bcsj.59.833 Retrieved from the Internet: URL:https://www.jstage.jst.go.jp/article/bcsj1926/59/3/59_3_833/_pdf [retrieved on 2014-08-05] table 1; compound 5

DAQING SUN ET AL.: "Discovery of AMG 232, a Potent, Selective, and Orally Bioavailable MDM2-p53 Inhibitor in Clinical Development", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 4, 27 February 2014 (2014-02-27), pages 1454-1472, XP055116592, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm401753e scheme 7; compound 2

(57) В изобретении предложен дигидрат пропан-2-сульфината кальция и способ его получения.



B1

040044

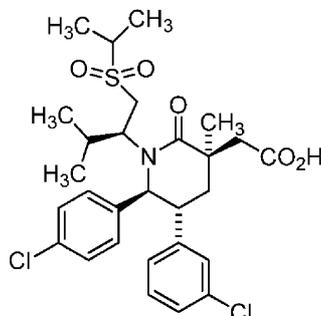
040044 B1

Область техники

В настоящем изобретении предложен дигидрат пропан-2-сульфината кальция, а также способ его получения. Заявленное соединение является промежуточным при синтезе 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусной кислоты.

Уровень техники

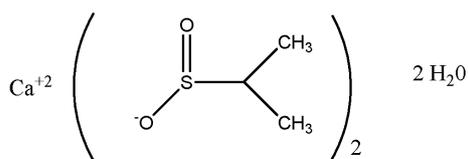
2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусная кислота имеет химическую структуру показанную ниже



и раскрыто в опубликованной заявке РСТ с номером WO 2011/153509 (пример № 362). Вышеуказанное соединение, ингибитор MDM2, проходит исследования в клинических испытаниях на людях для лечения различных видов рака. Настоящее изобретение предлагает промежуточное соединение для его синтеза (дигидрат пропан-2-сульфината кальция) и способы получения этого промежуточного соединения.

Сущность изобретения

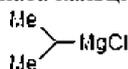
В первом варианте реализации настоящего изобретения 1 предлагается соединение, представляющее собой



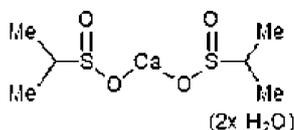
Во втором варианте реализации настоящего изобретения предлагается способ получения соединения по первому варианту изобретения, включающий приведение в контакт пропан-2-сульфиновой кислоты с солью кальция с образованием соединения по первому варианту изобретения. В варианте реализации настоящего изобретения соль кальция представляет собой моногидрат ацетата кальция.

Подробное описание изобретения

Получение дигидрата пропан-2-сульфината кальция



i) SO₂/THF
ii) HCl
iii) Ca(OAc)₂/EtOH

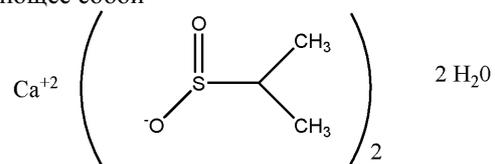


Тetraгидрофуран (20 л) добавляли в реакционный сосуд и сосуд охлаждали до -50°C. Диоксид серы (3,5 кг, 54,6 моль) конденсировали в реакционном сосуде при -50°C. К раствору добавляли изопропилмагнийбромид (2M в тетрагидрофуране, 21 л, 42 моль). Реакционную смесь перемешивали на протяжении 30 мин при -10°C и добавляли водную 2,5N хлористоводородную кислоту (18,5 л, 46,2 моль). Реакционную смесь нагревали до 20°C и добавляли т-бутилметиловый эфир (10 л). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дважды т-бутилметиловым эфиром (10 л). Объединенные органические экстракты промывали водным хлоридом натрия (12 мас.%, 20 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемой пропан-2-сульфиновой кислоты с выходом 82% (3,7 кг). Пропан-2-сульфиновую кислоту растворяли в этаноле (37 л) и добавляли раствор моногидрата ацетата кальция (3,0 кг, 17,1 моль) в воде (7,2 л). Полученную смесь перемешивали на протяжении 1 ч и фильтровали. Продукт промывали смесью этанола (10,8 л) и воды (1,1 л). Продукт сушили под азотом с получением дигидрата пропан-2-сульфината кальция с выходом 86% (4,26 кг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3,37 (с, 4H), 1,88 (спт, 2H, $J=7,0$ Гц), 0,92 (д, 12H, $J=7,0$ Гц).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представляющее собой



2. Способ получения соединения по п.1, включающий приведение в контакт пропан-2-сульфиновой кислоты с солью кальция с образованием соединения по п.1.

3. Способ по п.2, где соль кальция представляет собой моногидрат ацетата кальция.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
