РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 787 421** (13) **C1**

(51) МПК
C07C 229/24 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07C 229/24 (2022.08); A61K 33/06 (2022.08)

(21)(22) Заявка: **2022109692, 11.04.2022**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.08.2021

Дата регистрации:
09.01.2023

Приоритет(ы):
(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки, из которой данная заявка выделена:
2021124245 12.08.2021

(45) Опубликовано: **09.01.2023** Бюл. № 1

Адрес для переписки:
450008, г.Уфа, Ленина, 3, БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ, Патентный отдел

(72) Автор(ы):
Павлов Валентин Николаевич (RU),
Пурыгин Пётр Петрович (RU),
Зарубин Юрий Павлович (RU),
Абзалилов Тимер Айратович (RU),
Хайрзаманова Ксения Александровна (RU),
Мочалов Константин Сергеевич (RU),
Фахретдинова Альбина Камилевна (RU),
Муминов Диор Дильшатович (RU),
Климович Анастасия Кирилловна (RU),
Самородов Александр Владимирович (RU)

(73) Патентообладатель(и):
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Башкирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **SCHMIDBAUR H et al. Metal ion binding by amino acids. Preparation and crystal structures of two calcium L-asparatate hydrates. Chemische Berichte, 1989, 122 (8), 1439-1444. RU 2778686 C1, 23.08.2022. CN 102731331 A, 17.10.2012. CN 108976142 A, 11.12.2018.**

(54) Способ получения L-аспартата кальция тетрагидрата

(57) Реферат:

Изобретение относится к химии, а именно к фармацевтической химии и фармакологии, и предназначено для создания новых лекарственных средств. Способ получения L-аспартата кальция тетрагидрата включает смешивание водных растворов аспарагиновой кислоты и гидроксида кальция в мольном соотношении 1:1 при температуре 95°С в течение 40 мин и высушивание при комнатной температуре. Использование изобретения обеспечивает повышение выхода целевого соединения. 1 табл., 2 пр.

RU 2787421 C1

RU 2787421 C1

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 787 421** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
C07C 229/24 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
C07C 229/24 (2022.08); A61K 33/06 (2022.08)

(21)(22) Application: **2022109692, 11.04.2022**

(24) Effective date for property rights:
12.08.2021

Registration date:
09.01.2023

Priority:
(62) Number and date of filing of the initial application, from which the given application is allocated:
2021124245 12.08.2021

(45) Date of publication: **09.01.2023** Bull. № **1**

Mail address:
450008, g.Ufa, Lenina, 3, BASHGOSMEDUNIVERSITET, Patentnyj otdel

(72) Inventor(s):
Pavlov Valentin Nikolaevich (RU),
Purygin Petr Petrovich (RU),
Zarubin Yurij Pavlovich (RU),
Abzalilov Timer Ajratovich (RU),
Khajrzamanova Kseniya Aleksandrovna (RU),
Mochalov Konstantin Sergeevich (RU),
Fakhretdinova Albina Kamilevna (RU),
Muminov Dior Dilshatovich (RU),
Klimovich Anastasiya Kirillovna (RU),
Samorodov Aleksandr Vladimirovich (RU)

(73) Proprietor(s):
federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya "Bashkirskij gosudarstvennyj meditsinskij universitet" Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)

(54) METHOD FOR PRODUCING CALCIUM L-ASPARTATE TETRAHYDRATE

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to chemistry, namely, to pharmaceutical chemistry and pharmacology, and is intended for creating new medical products. Method for producing calcium L-aspartate tetrahydrate involves mixing aqueous solutions of aspartic acid and calcium hydroxide at a 1:1 molar ratio at a temperature of 95 °C for 40 minutes and drying at room temperature.

EFFECT: higher output of the target compound.

1 cl, 1 tbl, 2 ex

RU 2787421 C1

RU 2787421 C1

Изобретение относится к химии, а именно к фармацевтической химии и фармакологии, и может быть использовано для создания новых лекарственных средств.

Известен аспартат кальция, являющийся результатом связывания L-аспарагиновой кислоты с кальцием. Данный препарат производства США используется в качестве биологической активной добавки к пище в качестве источника биодоступного кальция [Кальций биодоступный (аспартат) 1000 мг 60 капс [Электронный ресурс] Режим доступа: https://besuto.com.ua/p525287103-kaltsij-biodostupnyj-aspartat.html Дата доступа: 08.02.2021].

Наиболее близким аналогом способа получения L-аспартата кальция является способ синтеза аспартата кальция тетрагидрата по схеме:

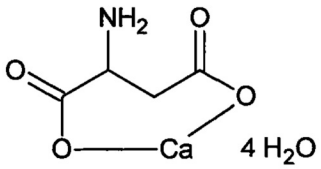
L-Аспартата кальция тетрагидрат, Ca(L-Asp) · $4H_2O$. Суспензию L-аспарагиновой кислоты (1,33 г, 10,0 ммоль) в 15 мл воды нагревали до 60°C и небольшими порциями добавляли гидроксид кальция (0,76 г, 10,0 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, фильтровали в горячем состоянии и давали медленно остыть до комнатной температуры. Кристаллизация наблюдалась в течение примерно 12 часов. Через несколько дней был достигнут выход 1,4 г (75%). Растворимость в воде 0,028 г/л при 22°C. pH насыщенного раствора 10,50. $C_4H_3CaNO_8$ (243,2) Вычислено: C: 19.75, H: 5.39, N: 5.76, O: 52.62; Найдено: C: 19,65, H: 5,28, N: 5,67, O: 53,10 [Schmidbaur, H., Bach, I., Wilkinson, D. L., & Müller, G. (1989). Metal ion binding by amino acids.

Preparation and crystal structures of two calcium L-asparatate hydrates. Chemische Berichte, 122(8), 1439-1444.]. Недостатком прототипа является низкий выход целевого продукта.

Задачей изобретения является расширение арсенала методов синтеза биологически активных веществ.

Технический результат при использовании изобретения - повышение выхода целевого соединения.

Предлагаемый способ получения L-аспартата кальция тетрагидрата формулы:



осуществляется следующим образом. Суспензию аспарагиновой кислоты в 20 мл воды смешивают с порошком гидроксида кальция ($Ca(OH)_2 \cdot H_2O$) в мольном соотношении 1:1. Реакционную смесь нагревают при 95°C в течение 40 минут. Гомогенный раствор упаривают и сушат при комнатной температуре до получения целевого продукта.

Сущность изобретения поясняется следующими примерами.

Пример 1. Синтез аспартата кальция тетрагидрата. К суспензии 6,60 г (0,05 моль) аспарагиновой кислоты в 20 мл воды прибавляют порциями 3,70 г (0,05 моль) гидроксида кальция $Ca(OH)_2 \cdot H_2O$. Реакционную смесь нагревают при 95°C в течение 40 минут. Гомогенный раствор упаривают и сушат при комнатной температуре. Получают 8,75 г (85,0%) аспартата кальция тетрагидрата, $C_4H_{13}CaNO_3$. Аспартат кальция тетрагидрат - продукт белого цвета, хорошо растворим в воде, нерастворим в спирте, ацетоне, т.пл. 98-100°C (из водного ацетона). R_f 0,61 (этанол - вода - 1:1).

Элементный анализ. Найдено, %: C 19,82; H 5,44; N 5,79. $C_4H_{13}CaNO_8$. Вычислено,

%: C 19,75; H 5,39; N 5,76.

Заявляемое соединение представляет собой белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде, нерастворимое в спирте, ацетоне.

ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3367 (NH_2, вал.), 1688, 1647 (C=O, вал.), 1431, 1416 (CH_2, ножн., CH_2-CO).

Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ, м.д.: 2.76 (2H, м, β-CH_2); 3.90 (1H, м, α-CH).

Пример 2. Изучение острой токсичности при внутрибрюшинном введении мышам.

В результате исследования установлено, что полученный предлагаемым способом аспартат кальция тетрагидрат (соединение I) согласно классификации химических веществ по параметрам острой токсичности И.В. Березовской и критерию токсичности при оценке опасности химических соединений по И.В. Саноцкому и И.П. Улановой относится к классу малотоксичных веществ (таблица).

Таблица

Показатели острой токсичности соединения I и ацетилсалициловой кислоты, M±SD

Показатель	Аспирин	Соединение I
LD_{50}, мг/кг	302,9±32,6	327,5±29,3

(57) Формула изобретения

Способ получения L-аспартата кальция тетрагидрата, включающий смешивание водных растворов аспарагиновой кислоты и гидроксида кальция в мольном соотношении 1:1 при нагревании, высушивание при комнатной температуре, отличающийся тем, что реакционную смесь нагревают при температуре 95°C в течение 40 мин.