



МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 124163

(13) U

(51) МПК

C07D 235/16 (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 09942**  
(22) Дата подання заявки: **13.10.2017**  
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **26.03.2018**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **26.03.2018, Бюл.№ 6**

(72) Винахідник(и):  
**Мерзлікін Сергій Іванович (UA),  
Бікір Олександр Олександрович (UA),  
Шкарлат Анатолій Євгенійович (UA)**  
(73) Власник(и):  
**Мерзлікін Сергій Іванович,  
вул. Світла, 8-а, кв. 10, м. Харків, 61121 (UA),  
Бікір Олександр Олександрович,  
вул. Шевченка, 24, смт Гути, Богодухівський  
р-н, Харківська обл., 62131 (UA),  
Шкарлат Анатолій Євгенійович,  
просп. Московський, 102/112, кв. 161, м.  
Харків, 61068 (UA)**

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ (±)-ЦИС-3-(1Н-БЕНЗІМІДАЗОЛ-2-ІЛ)-1,2,2-ТРИМЕТИЛЦИКЛОПЕНТАНКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ АБО ЇЇ ОПТИЧНО АКТИВНИХ ІЗОМЕРІВ

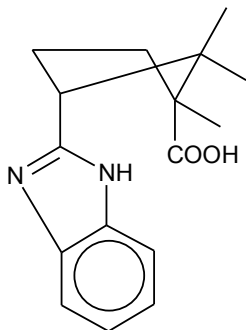
### (57) Реферат:

Спосіб одержання (±)-цис-3-(1Н-бензімідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонОВОЇ кислоти або її оптично активних ізомерів шляхом ацилювання о-фенілендіаміну ангідридом (±)-камфорової кислоти у середовищі органічного розчинника або їх суміші, при заданому температурному режимі з подальшим її очищенням та виділенням у кристалізованому вигляді. Спосіб проводять у дві хімічні стадії - спочатку здійснюють ацилювання о-фенілендіаміну ангідридом (±)-камфорової кислоти з одержанням проміжного продукту (±)-α-2'-амінофеніламід-1,3-дикарбонОВОЇ кислоти, який потім піддають циклодегідратації для одержання (±)-цис-3-(1Н-бензімідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонОВОЇ кислоти або її оптично активних ізомерів з подальшим її очищенням та виділенням у кристалізованому вигляді при охолодженні, при цьому, ацилювання о-фенілендіаміну ангідридом (±)-камфорової кислоти проводять в температурному інтервалі від 60 °С до 100 °С у середовищі органічного розчинника, вибраного з бензолу, толуолу, ксилолу або діоксану, а циклодегідратацію (±)-α-2'-амінофеніламід-1,3-дикарбонОВОЇ кислоти здійснюють в температурному інтервалі від 101 °С до 120 °С у середовищі органічних розчинників, вибраних з бензолу, толуолу, ксилолу, діоксану, диметилформаміду або їх суміші, переважно суміші толуолу та диметилформаміду, взятих у співвідношенні (3:0,3-0,5), з видаленням з реакційного середовища внутрішньомолекулярної води у вигляді азеотропної суміші "вода-толуол", крім того, очищення (±)-цис-3-(1Н-бензімідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонОВОЇ кислоти проводять шляхом промивання 20-50 % спиртом етиловим з подальшим її розчиненням у киплячому 96 % спирті етиловому в присутності активованого вугілля та фільтруванням одержаного розчину.

UA 124163 U



Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до органічного синтезу і стосується способу одержання (±)-цис-3-(1H-бензімідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти або її оптично активних ізомерів формули:



5 далі за текстом сполука формули I.

Із аналізу доступних інформаційних та патентних джерел відомий спосіб одержання (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти [1], де сполуку формули I одержують шляхом ацилювання о-фенілендіаміну ангідридом (±)-камфornoї кислоти у середовищі киплячого ксилолу.

10 Недоліком даного способу одержання сполуки формули I є використання температурного режиму синтезу у 135 °С (температура кипіння ксилолу), що призводить до зниження її ступеня чистоти і практичного виходу за рахунок утворення структурних ізомерів, що у підсумку унеможливорює її практичне використання. Крім цього даний спосіб не стосується одержання оптично активних ізомерів сполуки формули I.

15 Найбільш близьким аналогом є відомий спосіб одержання (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти [2], в якому сполуку формули I одержують у одну стадію шляхом ацилювання о-фенілендіаміну ангідридом (±)-камфornoї кислоти в середовищі суміші органічних розчинників толуолу та диметилформаміду, взятих у співвідношенні (3:1), при заданому температурному режимі 70-100 °С протягом 3-5 годин з подальшим її очищенням шляхом промивання 70 % спиртом етиловим та кристалізацією у середовищі 96 % спирту етилового.

25 Недоліком даного способу одержання сполуки формули I за аналогом є здійснення процесу ацилювання о-фенілендіаміну ангідридом (±)-камфornoї кислоти в одну стадію без виділення проміжного продукту (±)-α-2'-амінофеніламід-1,3-дикарбонової кислоти та використання температурного режиму у 70-100 °С, що призводить до зниження практичного виходу сполуки формули I (70 %) та унеможливлення відтворення даного способу в промислових умовах за рахунок утворення побічних продуктів реакції. Використання суміші органічних розчинників толуолу та диметилформаміду, взятих у співвідношенні (3:1), призводить до забруднення сполуки формули I та навколишнього середовища за рахунок значної кількості токсичного диметилформаміду. Крім цього використання саме 70 % спирту етилового на стадії промивання технічного продукту призводить до збільшення собівартості способу, а запропонований процес очищення сполуки формули I за прототипом без використання сорбентів, наприклад, активованого вугілля, не дозволяє одержати сполуку формули I належної якості. Даний спосіб не стосується одержання оптично активних ізомерів сполуки формули I.

35 Із аналізу доступних інформаційних та патентних джерел не виявлено способу одержання оптично активних ізомерів (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти.

Завданням корисної моделі є усунення зазначених недоліків і розробка ефективного способу, який придатний як для одержання (±)-цис-3-(1H-бензімідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти, так і для одержання її оптично активних ізомерів.

40 В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу одержання сполуки (±)-цис-3-(1H-бензімідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти або її оптично активних ізомерів, у якому за рахунок здійснення способу у дві хімічні стадії з одержанням проміжного продукту (±)-α-2'-амінофеніламід-1,3-дикарбонової кислоти, інших умов проведення способу: застосуванню іншого температурного режиму проведення синтезу, заходам за видаленням з реакційного середовища внутрішньомолекулярної води у вигляді азеотропної суміші "вода - толуол", що утворюється внаслідок циклодегідратації проміжного продукту (±)-α-2'-амінофеніламід-1,3-дикарбонової кислоти, зменшення концентрації спирту етилового з 70 % (як у прототипі) до 20-50 %, що застосовується для відмивання сполуки формули I від використаних органічних розчинників та зменшення кількості використаного токсичного

диметилформаміду втричі у співвідношенні толуолу та диметилформаміду (3:1) (як у прототипі) до співвідношення (3:0,3-0,5), а також використанню активованого вугілля на стадії кристалізації сполуки формули I з 96 % спирту етилового, забезпечується збільшення практичного виходу сполуки формули I з 70 % (як у прототипі) до 90 % та підвищення ступеня її чистоти, зменшення собівартості способу та зниження забруднення навколишнього середовища токсичними речовинами, можливість відтворення способу у промислових умовах з одержанням сполуки формули I належної якості.

Поставлена задача вирішується таким чином, що в заявленому способі одержання (±)-цис-3-(1Н-бензімідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти або її оптично активних ізомерів шляхом ацилювання о-фенілендіаміну ангідридом (±)-камфорової кислоти у середовищі органічного розчинника або їх суміші, при заданому температурному режимі з подальшим її очищенням та виділенням у кристалізованому вигляді при охолодженні, згідно з корисною моделлю, спосіб проводять у дві хімічні стадії - спочатку здійснюють ацилювання о-фенілендіаміну ангідридом (±)-камфорової кислоти з одержанням проміжного продукту (±)-α-2'-амінофеніламіду-1,3-дикарбонової кислоти, який потім піддають циклодегідратації для одержання (±)-цис-3-(1Н-бензімідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти або її оптично активних ізомерів з подальшим її очищенням та виділенням у кристалізованому вигляді при охолодженні, при цьому, ацилювання о-фенілендіаміну ангідридом (±)-камфорової кислоти проводять в температурному інтервалі від 60 °С до 100 °С у середовищі органічного розчинника, вибраного з бензолу, толуолу, ксилолу або діоксану, а циклодегідратацію (±)-α-2'-амінофеніламіду-1,3-дикарбонової кислоти здійснюють в температурному інтервалі від 101 °С до 120 °С у середовищі органічних розчинників, вибраних з бензолу, толуолу, ксилолу, діоксану, диметилформаміду або їх суміші, переважно суміші толуолу та диметилформаміду, взятих у співвідношенні (3:0,3-0,5), з видаленням з реакційного середовища внутрішньомолекулярної води у вигляді азеотропної суміші "вода - толуол", крім того, очищення (±)-цис-3-(1Н-бензімідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти проводять шляхом промивання 20-50 % спиртом етиловим з подальшим її розчиненням у киплячому 96 % спирті етиловому в присутності активованого вугілля та фільтруванням одержаного розчину.

У результаті використання корисної моделі, що заявляється, забезпечується одержання технічного результату, який полягає у збільшенні практичного виходу сполуки формули I (до 90 %) та підвищення ступеня її чистоти, зменшення собівартості способу та зниження забруднення навколишнього середовища токсичними речовинами, можливість відтворення способу у промислових умовах з одержанням сполуки формули I належної якості.

У цілому, відмітні ознаки способу, що заявляється, є суттєвими й необхідними для досягнення нового технічного результату. Технічний результат, який досягається, та як показали результати випробувань, може бути реалізований тільки взаємозалежною сукупністю всіх суттєвих ознак заявленого способу одержання (±)-цис-3-(1Н-бензімідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти або її оптично активних ізомерів, зазначених у формулі корисної моделі.

Пропонований спосіб одержання (±)-цис-3-(1Н-бензімідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти або її оптично активних ізомерів здійснюють на стандартному устаткуванні хіміко-фармацевтичних підприємств з використанням відомих засобів наступним чином у дві хімічні стадії.

Приклад конкретного виконання.

Стадія 1. Одержання проміжного продукту (±)-α-2'-амінофеніламіду-1,3-дикарбонової кислоти шляхом ацилювання о-фенілендіаміну ангідридом (±)-камфорової кислоти.

У круглодонну колбу об'ємом 100 мл поміщають 18,2 г (0,1 моля) ангідриду (±)-камфорової кислоти, 10,8 г (0,1 моля) о-фенілендіаміну та 50 мл толуолу. Встановлюють зворотний холодильник та механічну мішалку. Колбу поміщають на водяну баню та нагрівають у температурному інтервалі від 60 до 100 °С протягом 1-1,5 год. до утворення осаду. Після цього її охолоджують під проточною водою, осад відфільтровують, на фільтрі двічі промивають толуолом і висушують у сушильній шафі при температурі 100-110 °С протягом 4-6 год. до постійної маси. Практичний вихід проміжного продукту складає до 90 %, T<sub>пл.</sub> 210-212 °С.

Аналогічно одержують оптично активні ізомери (±)-α-2'-амінофеніламіду-1,3-дикарбонової кислоти.

Стадія 2. Одержання цільового продукту (±)-цис-3-(1Н-бензімідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти.

Одержаний проміжний продукт (±)-α-2'-амінофеніламіду-1,3-дикарбонової кислоти піддають циклодегідратації. Для цього, у круглодонну тригорлу колбу об'ємом 100 мл поміщають 28 г (±)-α-2'-амінофеніламіду-1,3-дикарбонової кислоти та органічні розчинники: 50 мл толуолу та 5 мл

диметилформаміду (переважно у співвідношенні 3:0,3)- До колби приєднують механічну мішалку, зворотний холодильник, водовіддільну насадку Діна-Старка та поміщають на повітряну баню. Реакційну масу нагрівають в температурному інтервалі від 101 °С до 120 °С до виділення у насадку розрахованої кількості води у вигляді азеотропної суміші "вода-толуол" з урахуванням вологовмісту вихідного продукту. Реакційну суміш охолоджують під проточною водою. Осад, що утворився, відфільтровують, на фільтрі двічі промивають толуолом і висушують у сушильній шафі при температурі 100-120 °С до постійної маси. Висушений технічний продукт поміщають у колбу об'ємом 100 мл, додають 50 мл 30 % етилового спирту та нагрівають на водяній бані до 50 °С при перемішуванні протягом 30 хв. Колбу охолоджують під проточною водою, осад відфільтровують, на фільтрі промивають холодним розчином 30 % етилового спирту й висушують у сушильній шафі при температурі 100-120 °С до постійної маси. Одержаний технічний продукт поміщають у колбу об'ємом 500 мл, додають 350 мл 96 % спирту етилового та 0,2 г активованого вугілля. Колбу поміщають на водяну баню, кип'ятять під зворотним холодильником протягом 30 хв. та фільтрують через паперовий складчастий фільтр. Фільтрат охолоджують під проточною водою, а потім в охолоджувальному розчині при температурі 0-10 °С. Осад у кристалізованому вигляді відфільтровують і висушують у сушильній шафі при температурі 100-120 °С до постійної маси протягом 2-4 год. Вихід цільового продукту складає до 90 %,  $T_{пл}$  252-256 °С (плавиться в інтервалі 2 °С).

Аналогічно одержують оптичні ізомери (±)-цис-3-(1Н-бензімідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти.

Таким чином, заявлений спосіб одержання (±)-цис-3-(1Н-бензімідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти або її оптично активних ізомерів у порівнянні із аналогом, забезпечує більш високий вихід цільового продукту (до 90 %) та використовує значно зменшену кількість токсичних реагентів з одержанням сполуки формули I високого ступеня чистоти і належної якості та є загалом економічним і зручним у виконанні, що робить його придатним для промислового впровадження.

Пропонований спосіб одержання (±)-цис-3-(1Н-бензімідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти або її оптично активних ізомерів був опрацьований у промислових умовах на ДП "Завод хімічних реактивів" НТК "Інститут монокристалів" НАН України. Одержані результати підтвердили здійснення розробленого способу, його відтворюваність у промислових умовах, економічність та екологічність з одержанням очікуваних технічного результату й позитивного ефекту, та цільового продукту високого ступеня чистоти і належної якості.

Дана корисна модель може знайти широке застосування у хіміко-фармацевтичній галузі.

Джерела інформації:

1. Мерзлікін С.І. Розробка технології субстанції діакамфу - нового антидіабетичного фармакологічного засобу / С.І. Мерзлікін, В.П. Черних, Ф.Г. Яременко / Вісник фармації. - 2001. - № 1 (25). - С. 29-32.

2. Деклараційний патент України на винахід № 65046 А, МПК C07D 235/16, заявл. 19.05.03; опубл. 15.03.04, бюл. № 3 (прототип).

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання (±)-цис-3-(1Н-бензімідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти або її оптично активних ізомерів шляхом ацилювання о-фенілендіаміну ангідридом (±)-камфорої кислоти у середовищі органічного розчинника або їх суміші, при заданому температурному режимі з подальшим її очищенням та виділенням у кристалізованому вигляді, який **відрізняється** тим, що спосіб проводять у дві хімічні стадії - спочатку здійснюють ацилювання о-фенілендіаміну ангідридом (±)-камфорої кислоти з одержанням проміжного продукту (±)-α-2'-амінофеніламід-1,3-дикарбонової кислоти, який потім піддають циклодегідратації для одержання (±)-цис-3-(1Н-бензімідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти або її оптично активних ізомерів з подальшим її очищенням та виділенням у кристалізованому вигляді при охолодженні, при цьому, ацилювання о-фенілендіаміну ангідридом (±)-камфорої кислоти проводять в температурному інтервалі від 60 °С до 100 °С у середовищі органічного розчинника, вибраного з бензолу, толуолу, ксилолу або діоксану, а циклодегідратацію (±)-α-2'-амінофеніламід-1,3-дикарбонової кислоти здійснюють в температурному інтервалі від 101 °С до 120 °С у середовищі органічних розчинників, вибраних з бензолу, толуолу, ксилолу, діоксану, диметилформаміду або їх суміші, переважно суміші толуолу та диметилформаміду, взятих у співвідношенні (3:0,3-0,5), з видаленням з реакційного середовища внутрішньомолекулярної води у вигляді азеотропної

суміші "вода-толуол", крім того, очищення ( $\pm$ )-цис-3-(1H-бензімідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти проводять шляхом промивання 20-50 % спиртом етиловим з подальшим її розчиненням у киплячому 96 % спирті етиловому в присутності активованого вугілля та фільтруванням одержаного розчину.

5

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601