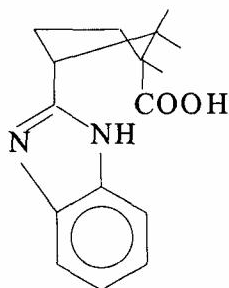


Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, а саме до органічного синтезу і стосується способу одержання (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти формули:



I

Відомі способи одержання (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти формули I, що полягають у ацилюванні о-фенілендіаміну ангідридом (±)-камфornoї кислоти за методом їх зплавлення [1], а також при їх кип'ятінні в ксилолі [2].

Недоліком першого способу одержання формули I є утворення в процесі синтезу її технологічних домішок: лактаму - продукту дегідратації та транс-форми - продукту ізомеризації, що обумовлено високою (~200°C) температурою реакційного середовища [3, 4]. Утворення зазначених технологічних домішок призводить до зниження ступеня чистоти формули I і низького виходу (45%) кінцевого продукту. Крім того, збільшення кількості загрузки вихідних сполук призводить до зниження виходу кінцевого продукту з 45% до 30% і даний спосіб одержання формули I не може бути використаний у промисловості у зв'язку з неможливістю контролю температурного режиму реакційного середовища.

Недоліком другого способу одержання формули I є утворення її β-структурного ізомеру. Встановлено, що нуклеофільна атака циклу ангідриду (±)- камфornoї кислоти о-фенілендіаміном в середовищі киплячого ксилолу (температура реакційного середовища 135°C) відбувається одночасно за двома напрямками, тобто за карбонільним атомом вуглецю ангідриду при C₃ та за карбонілом при C₁ з утворенням суміші α і β-структурних ізомерів формули I, відповідно. Це також призводить до зниження ступеня чистоти формули I і низького (50%) виходу кінцевого продукту. Крім того, ксилол (реакційне середовище) має високу ступінь токсичності і собівартість.

Завданням винаходу є розробка способу одержання (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти за методом ацилювання о-фенілендіаміна ангідридом (±)- камфornoї кислоти в середовищі органічного розчинника, який має більш низький ступень токсичності і собівартість, та при температурному режимі, що запобігає утворенню будь-яких технологічних домішок формули I і які забезпечують необхідний показник ступеню чистоти кінцевого продукту та підвищують його практичний вихід.

Поставлена задача вирішується таким чином, що спосіб одержання (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти шляхом ацилювання о-фенілендіаміну ангідридом (±)- камфornoї кислоти додатково передбачає, що ацилювання проводять в середовищі суміші розчинників толуолу та диметилформаміду, взятих у співвідношенні 3:1, в температурному інтервалі від 70°C до 100°C протягом 3-5 годин з подальшим промиванням одержаного продукту 70% спиртом етиловим і кристалізацією з 96% спирту етилового.

Застосування суміші розчинників толуолу та диметилформаміду і температурний режим проведення реакції від 70°C до 100°C дозволяють одержувати формулу I з високим показником ступеня чистоти, запобігають утворенню будь-яких технологічних домішок формули I, підвищують вихід кінцевого продукту на 20% і знижують її собівартість.

Винахід здійснюється наступним чином:

Приклад 1

1,82г (0,01 моль) ангідриду (±)- камфornoї кислоти і 1,08 (0,01 моль) о-фенілендіаміна вміщують в круглодонну колбу зі зворотним холодильником і водовідділювачем, додають 30мл толуолу, 10мл диметилформаміду і кип'ятять протягом від 3-х до 5-ти годин. Розчин охолоджують, осад, що утворився, висушують, промивають 70% спиртом етиловим та кристалізують з 96% спирту етилового. Вихід 70%, t_{пл.}-252-256°C.

Здійснення запропонованого способу одержання формули I дозволяє отримати наступні переваги:

- запобігання утворення технологічних домішок;
- підвищення показника ступеня чистоти;
- підвищення виходу кінцевого продукту на 20%;
- застосування менш токсичних розчинників;
- зниження собівартості;
- можливість відтворення в лабораторних і промислових умовах.

Джерела інформації

1. Решение на выдачу патента на изобретение "(±)-Цис-3-(2'-бензимидазолил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновая кислота, проявляющая сахароснижающее и антидиабетогенное действие" заявка №2000132043/14 (034087), заявлено 21.12.2000г. (Российская Федерация).

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

3. Мерзликин С.И., Черних В.П., Яременко Ф.Г. Спектроскопия в идентификации побочных продуктов диакамфа // Физиологично активні речовини. - 2000. - №2 (30). - С.45-47.

4. Мерзлікін С.І., Бондар В.С., Болотов В.В. Застосування хроматографії в тонких шарах сорбенту для ідентифікації субстанції діакамфу та її технологічних домішок // Вісник фармації. - 2002. - №2(29). - С.14-16.