

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

271 893

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(21) PV 6267-88.I
(22) Přihlášeno 21 09 88

(40) Zveřejněno 14 03 90
(45) Vydáno 16 09 91

(11)

(13) B 1

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 233/54
C 07 D 233/56

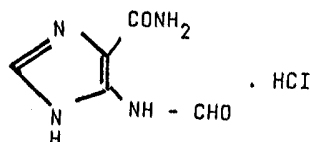
(75) Autor vynálezu

PÍCHA FRANTIŠEK RNDr., BRNO
BĚLUŠA JINDŘICH ING., DOLNÍ LOUČKY
DUŠEK JIŘÍ RNDr.,
HRUŠKOVÁ VĚRA RNDr.,
KOŽIŠEK RADOVAN,
DALECKÝ VÁCLAV, BRNO

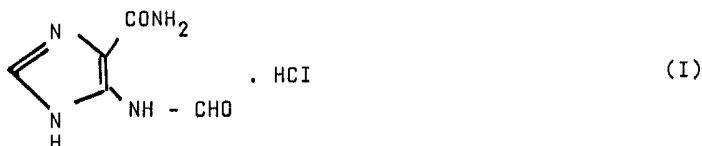
(54)

Způsob výroby 4(5)-formamidoimidazol-5(4)-
karboxamid hydrochloridu

(57) Řešení se týká způsobu výroby 4(5)-formamidoimidazol-5(4)-karboxamid hydrochloridu vzorce I tak, že se na 2-oximinomalonamididin hydrochlorid působí vodíkem v prostředí kyseliny mravenčí, s výhodou za použití katalyzátoru při teplotě od 10 °C do bodu varu reakční směsi. Po skončení působení vodíku se dále reakční směs zahřívá a produkt vzorce I se z reakční směsi izoluje. Látka je důležitým meziproduktem při výrobě léčiv používaných k terapii nádorových onemocnění.

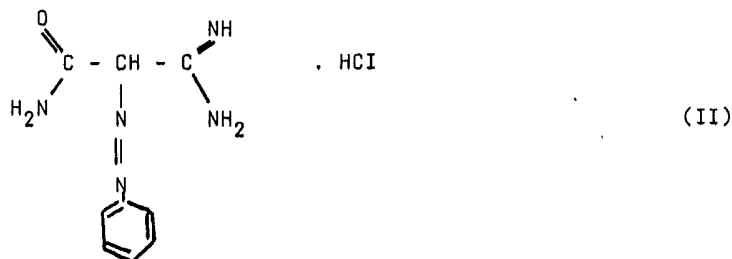


4(5)-Formamidoimidazol-5(4)-karboxamid hydrochlorid vzorce (I)



je důležitým meziproduktem pro syntézu imidazolových derivátů, které mají význam například jako léčivé látky. Typickým příkladem je dacarbazin (5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazol-4-karboxamid), látka používaná k terapii nádorových onemocnění.

Dosavadní způsob přípravy 4(5)-formamidoimidazol-5(4)-karboxamid hydrochloridu popsáný v literatuře (Montgomery J. A. et al.: J. Org. Chem. 24, 256 /1959/) spočívá v katalytické hydrogenolýze 2-fenylazomalonamidamidin hydrochloridu vzorce (II) vodíkem v prostředí kyseliny mravenčí za vzniku 2-formamidomalonamidamidin hydrochloridu vzorce (III), kte-



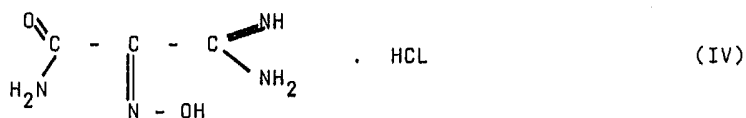
rý bez izolace varem v kyselině mravenčí cyklizuje na žádaný 4(5)-formamidoimidazol-5(4)-



-karboxamid hydrochlorid. Anilin, odštěpený při hydrogenolýze 2-fenylazomalonamidamidin hydrochloridu, přitom kondenzuje s kyselinou mravenčí za vzniku formanilidu.

Nedostatky této metody spočívají především v tom, že pro výrobu 2-fenylazomalonamidamidin hydrochloridu je nutno pracovat s toxickým anilinem, který po reakci odchází ve formě formanilidu do odpadních vod bez možnosti regenerace nebo dalšího využití a dále je nedostatkem této metody i skutečnost, že pro hydrogenolýzu 2-fenylazomalonamidamidin hydrochloridu jsou nutné poměrně vysoké teploty a tlaky.

Nyní bylo zjištěno, že uvedené nedostatky odstraňuje způsob výroby 4(5)-formamidoimidazol-5(4)-karboxamid hydrochloridu vzorce (I) vycházející z 2-oximinomalonamidamidin hydrochloridu vzorce (IV) podle vynálezu,



který je vyznačen tím, že se na 2-oximinomalonamidamidin hydrochlorid vzorce (IV) působí vodíkem v prostředí kyseliny mravenčí, s výhodou za použití katalyzátoru, např. paladia na inertním nosiči nebo Adamsova katalyzátoru, při teplotě od 10 °C do bodu varu reakční směsi a po skončení působení vodíku se dále reakční směs zahřívá po dobu 0,5 až 10 hodin při teplotě 30 až 150 °C, načež se 4(5)-formamidoimidazol-5(4)-karboxamid hydrochlorid vzorce (I) izoluje z reakční směsi.

Pokud se k hydrogenolyze použije plynný vodík, je nutno, podobně jako při způsobu popsaném v literatuře, pracovat za zvýšeného tlaku a za použití katalyzátoru, přičemž reakční rychlost při výrobě podle vynálezu je za stejných podmínek asi 10krát vyšší. Cyklizační reakci je možno provést přímo v autoklávu, kde byla prováděna hydrogenolyza bez nutnosti odstranit použitý katalyzátor. Ten se odfiltruje až po skončení cyklizace. Dále je možno využít i vodíku "in statu nascendi", připraveného reakcí kyseliny mravenčí se zinkem nebo cínem přímo v reakční směsi, takže není nutno pracovat v uzavřené nádobě za zvýšeného tlaku. Látka se izoluje po odpaření veškeré kyseliny mravenčí, a to rozmícháním ve vodě a odsátím, přičemž odpadní vody neobsahují formanilid. Způsob výroby podle vynálezu poskytuje oproti známým způsobům 4(5)-formamidoimidazol-5(4)-karboxamid hydrochlorid ve výtěžku vyšším o 10 % a v čistší formě.

Způsob podle vynálezu blíže objasňují následující příklady.

P ř í k l a d 1

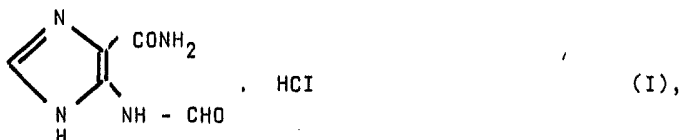
Do nerezového 1 000 ml autoklávu se předloží roztok 71,3 g 2-oximinomalonamidamidin hydrochloridu v 600 ml 85% kyseliny mravenčí a přidá se 10 g 5% paladia na aktivním uhlí. Autokláv se uzavře a na reakční směs se působí vodíkem za tlaku 2 MPa a při teplotě 40 °C po dobu 3 hodin až do ukončení spotřeby vodíku. Potom se sníží přetlak vodíku na 0,2 MPa a směs se zahřívá 5,5 hodiny na teplotu 110 °C za míchání. Potom se ochladí na 20 °C, vypustí z autoklávu, katalyzátor se odfiltruje, promyje 50 ml kyseliny mravenčí a veškerá kyselina mravenčí se odpaří na vakuové odparce při 70 °C. K odparku se přidá 500 ml vody, rozmíchá na homogenní suspenzi a pevná látka se odsaje. Promyje se 100 ml a 100 ml ethanolu. Po vysušení se získá 58 g 4(5)-formamidoimidazol-5(4)-karboxamid hydrochloridu identického s komerčním preparátem (¹H NMR, IR, UV spektra).

P ř í k l a d 2

V 500 ml tříhrdlé skleněné baňce se rozpustí 16,7 g 2-oximinomalonamidamidin hydrochloridu ve 350 ml kyseliny mravenčí, vyhřeje se na 80 °C a po částech se za míchání vnáší během 1 hodiny celkem 50 g zinku. Exotermní reakcí se směs samovolně vyhřeje až k refluxu. Po skončení přidávání zinku se směs zahřívá pod zpětným chladičem k varu po dobu 4,5 hodiny. Nerozpustná látka se za horka odfiltruje a promyje 100 ml horké kyseliny mravenčí. Filtrát se ochladí na 20 °C a vyloučená sraženina se opět odsaje. Čirý filtrát se na vakuové odparce odpaří do sucha při 70 °C. Zbytek se rozmíchá se 150 ml vody na homogenní suspenzi. Nerozpustná látka se odsaje a promyje 50 ml vody a 50 ml ethanolu. Po vysušení se získá 10,8 g 4(5)-formamidoimidazol-5(4)-karboxamid hydrochloridu identického s komerčním preparátem.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 4(5) - formamidoimidazol-5(4)-karboxamid hydrochloridu vzorce (I)



vyznačený tím, že se na 2-oximinomalonamidamidin hydrochlorid působí vodíkem v prostředí kyseliny mravenčí, s výhodou za použití katalyzátoru, např. paladie na inertním nosiči nebo Adamsova katalyzátoru, při teplotě od 10 °C do bodu varu reakční směsi, a po skončení působení vodíku se dále reakční směs zahřívá po dobu 0,5 - 10 hodin při teplotě 30 až 150 °C, načež se reakční produkt vzorce (I) izoluje z reakční směsi.