ČESKÁ REPUBLIKA

(19)

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 1654-95

(13) A3

6(51)

C 07 D 473/18
A 61 K 31/52

(22) 22.06.95

(32) 28.06.94

(31) 94/4422587

(33) DE

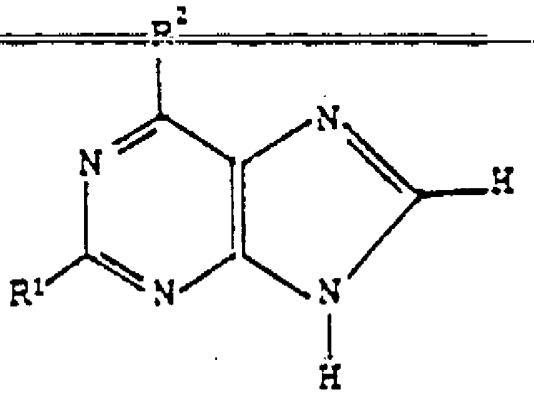
(40) 13.03.96

(71) SKW Trostberg Aktiengesellschaft, Trostberg, DE;

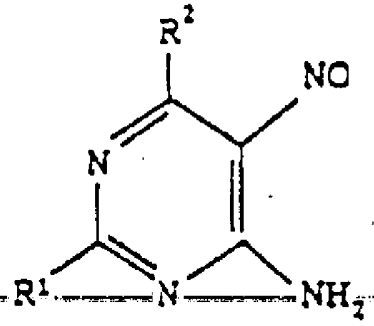
(72) Thalhammer Franz dr., Trostberg, DE;
Graefe Jürgen dr., Trotberg, DE;

(54) Způsob výroby purinových derivátů

(57) Řešení se týká postupu pro výrobu purinů obecného vzorce I, v němž jednotlivé symboly mají význam, uvedený v hlavním nároku. Postup spočívá v tom, že se podrobí sloučenina obecného vzorce II, v němž jednotlivé symboly mají význam, uvedený v hlavním nároku reduktivní formylaci v přítomnosti kyseliny mravenčí a katalyzátoru na bazi ušlechtilého kovu v rozpouštědle při teplotě 80 až 220 °C a 4-amino-5-formylaminopyrimidin, vytvořený jako meziprodukt se cyklizuje.



(I)



(II)

PV 1659-95

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
DOŠLO
28. XI. 95
PŘÍL.
Č.j. PV 1659-95

Způsob výroby purinových derivátů

~~Postup pro výrobu purinů.~~

Oblast techniky

Vynález se týká postupu na výrobu purinů z příslušných 4-amino-5-nitrosopyrimidinů redukční formylací a navazující cyklizací přechodně vznikajících 4-amino-5-formylaminopyrimidinů.

Dosavadní stav techniky

Puriny se vyrábějí dosud převážně ze solí 4,5-diaminopyrimidinů nebo z 4-amino-5-(formylamino)pyrimidinů. Například se ~~dostává podle EP-A-415 038 guanin ohřevem 2,4,5-triamino-6-~~ hydroxypyrimidinsulfátu (TAHP-sulfátu) s mravenčanem sodným v kyselině mravenčí.

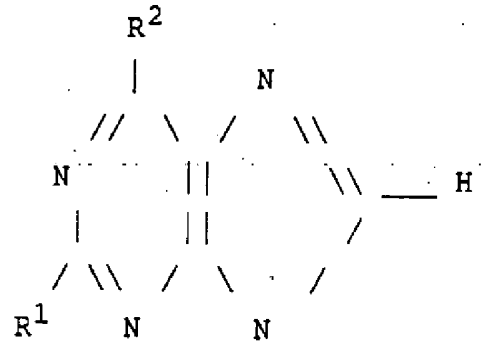
Podle DE-PS 37 29 471 se dostává guanin ohřevem TAHP-sulfátu ve formamidu, přičemž čpavek jakožto produkt rozkladu formamidu neutralizuje sulfát. Tyto postupy mají nedostatek v tom, že jako výchozí látky potřebují 4,5-diaminopyrimidiny, které se připravují katalytickou hydrogenací vodíku z příslušných 5-nitrosopyrimidinů, například analogicky podle DE-PS 36 38 635, k čemuž je zapotřebí drahých autoklávů nebo smyčkových reaktorů. Kromě toho se nestabilní 4,5-diaminopyrimidiny musejí na stabilizaci uvést na tvar sulfátů. To vede k velkému výskytu solí, který se se zřetelem na hospodárnost a ekologickou bilanci projevuje škodlivě.

V DE-PS 3638 635 se popisuje výroba 2,4-diamino-5-formylamino-6-hydroxypyrimidinu (DAFHP) katalytickou hydrogenací příslušných nitrososloučenin s vodíkem a navazující formylace. DAFHP se dá podle DE-OS 41 36 114 převést ve formamidu na guanin. Při všech těchto postupech je nutná izolace a případně čištění předběžného stupně, pročež se puriny podle toho musejí vyrábět ve dvou oddělených technologických postupech z příslušných nitrosopyrimidinů.

Nakonec je z EP-A 304 004 znám jednonádobový postup na výrobu sodných solí purinů. Podle tohoto postupu se vyrábějí ze 4-aminopyrimidinů nitrosací 4-amino-5-nitrosopyrimidiny, tyto se redukují s natriumdithionitem, pak se formylují kyselinou mravenčí a nakonec se při zvýšených teplotách cyklizují na příslušné puriny. Tento postup má nedostatek v tom, že následkem použití natriumdithionitu se vyskytují sole obsahující síru a kromě toho se uvolňuje ve velkých množstvích SO_2. S technologického hlediska není proto tento postup pro výrobu ve velkém měřítku přijatelný.

Podstata vynálezu

Tento vynález má proto za cíl vytvořit postup na výrobu purinů obecného vzorce /I/



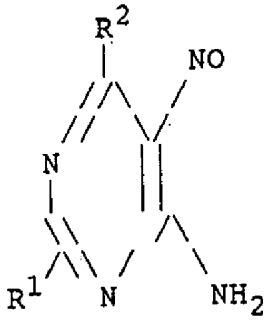
(I)

v němž R^1 a R^2 mohou být stejné nebo různé a H, OH, SH, NH_2, N-Di/-alkyl, halogen, O-alkyl, S-alkyl, znamenají alkyl nebo aryl a alkyl představuje alifatický zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku a aryl případně s CH_3, OH, NH_2 halogeny substituovaný fenylový zbytek, kterýžto postup nemá uvedené nedostatky stavu techniky, nýbrž bez velkého technického nákladu a zvláště bez pomoci elementárního vodíku nebo ekologicky považlivého natriumdithionitu umožňuje výrobu požadovaných purinů bez problémů.

Tento úkol se podle vynálezu řeší tím, že se 4-amino-5-nitrosopyrimidin obecného vzorce /II/, v němž R^1 a R^2 mají vý

še uvedený význam, který se vyznačuje tím, že se sloučenina podle vzorce /II/ v přítomnosti kyseliny mravenčí a katalyzátoru na bázi nějakého vzácného kovu redukčně formyluje v rozpouštědle při teplotě 80 - 220 °C a přechodně vytvořený 4-amino-5-formylaminopyrimidin se cyklizuje.

K překvapení se ukázalo, že je možno podle vynálezu dostávat puriny obecného vzorce /I/ v jednonádobovém postupu s vysokými výtěžky a dobrou čistotou, přičemž kyselina mravenčí má funkci současně jako redukční a formylační reagens a kromě toho podle potřeby ještě jako rozpouštědlo. Kromě toho se nemusí oddělovat katalyzátor vzácný kov před cyklizační reakcí na puriny, což se rovněž dříve nedalo předpokládat. Při postupu podle vynálezu se používá 4-amino-5-nitrosopyrimidin obecného vzorce /II/



(II)

v němž zbytky R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a H, OH, SH, NH_2, N-/Di/-alkyl, halogen, O-alkyl, S-alkyl, znamenají alkyl a též aryl, alkyl představuje alifatický zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku. Tato výchozí sloučenina se suspenduje v rozpouštědle, které přednostně pozůstává z kyseliny mravenčí a nebo formamidu. Podle preferované formy provedení se 4-amino-5-nitrosopyrimidin po svém zhotovení nitrosací 4-aminopyrimidinu používá ve vodné formě nebo již ve vznikající reakční suspenzi.

Koncentrace nitroso-sloučeniny vzorce /II/ v rozpouštědle se

může měnit v širokém rozmezí a činí 0,1 až 3,0, nejlépe 1,0 až 2,0 molu na litr rozpouštědla. Pracuje-li se ve formamidu jako rozpouštědle, musí se do reakční směsi přidávat kyselina mravenčí, a to v rozsahu 2,0 až 10,0 molu, přednostně 3,5 až 5,0 molu kyseliny mravenčí na mol nitroso-sloučeniny podle vzorce /II/. Alternativně je možno jako rozpouštědla používat kyseliny mravenčí samotné, případně ve vodném zředění až do 20 hm.%.

Na urychlení reakce a zlepšení míchatelnosti při výše koncentrovaných šaržích se dá přidávat k reakční směsi nějaká sůl kyseliny mravenčí, zvláště mravenčan alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, čpavku nebo aminů. Preferované se přitom používá mravenčan sodný, amonný, a trietylamonný, přičemž se zvláště dává přednost molovému poměru 0,1 až 5, zvláště se preferuje 0,5, vztaženo na použitou nitroso-sloučeninu vzorce /II/. Mravenčan se může přidávat v pevné nebo rozpuštěné formě.

K takto připravené reakční směsi se přidává jako katalyzátor vzácný kov. Přednostné se přidává katalyzátor na bázi paladia, platiny, rhutenia nebo rhodia, nejraději na nějaké nosné látce, zvláště na aktivním uhlí. Vyhovují běžně prodávané produkty. Obsah vzácného kovu v katalyzátoru je vhodný v množství 0,1 až 10 hm.%. Jako zvláště vyhovující se osvědčil katalyzátor s ca. 5 hm.% paladia na aktivní uhlí. Katalyzátoru se používá přednostně v takovém množství, aby podíl čistého vzácného kovu byl 20 až 2000 mg, nejlépe 100 až 500 mg na kilogram použité nitrososloučeniny podle vzorce /II/.

Po přidání katalyzátoru dochází při míchání již při pokojové teplotě k pozvolnému uvolňování CO_2. Potom se nastaví požadovaná reakční teplota. Během prvního období 1 až 4 hodin se přednostně nastavuje teplota 80 - 140 ^{o}C, nejlépe na 100 až 120 ^{o}C. Během této doby se zpočátku intenzivně červená až

fialově zbarvená suspenze odbarvuje. Potom se teplota při použití formamidu jako rozpouštědla zvyšuje nejlépe na 150 - 190 °C, přičemž se případně vznikající reakční voda destilačně odděluje. Při použití kyseliny mravenčí jako rozpouštědla se zvyšuje teplota nejlépe na 100 - 170 °C. Teplota nad ca 110 °C vyžaduje přitom používat tlak až do ca 20 barů. Je též možno dosahovat vyšší teploty přimísením výše vroucích rozpouštědel jako např. glykoetéru, difenyletéru apod. To ovšem vyžaduje složité a nákladné destilační zpětné získávání příslušného rozpouštědla na konci výroby příslušného purinu.

Doba ohřevu je závislá na výši reakční teploty. Ve formamidu je zapotřebí ca 10 hodin při 160 °C nebo ca 3 hodiny při 180 °C. Při použití kyseliny mravenčí je reakční doba ca 20 hodin při 110 °C nebo ca 2 hodiny při 160 °C při tlaku 8 barů.

Takto získaná suspenze purinu neobsahuje žádné prokazatelné množství výchozí sloučeniny nebo 4-amino-5-formylaminopyrimidinu. Purin se ovšem vyskytuje částečně jako mravenčan. Stejně tak jsou obsaženy ještě případně přidávané soli kyseliny mravenčí a vzácného kovu-katalyzátoru a též v malém množství zbarvené produkty rozkladu.

Na izolaci purinu a zpětné získání vzácného kovu-katalyzátoru je vhodné suspenzi ochladit a filtrovat. Na lepší filtrovatelnost v případě značně viskózních suspenzí je možno přidat vodu nebo nějaké organické rozpouštědlo, které se destilací dá opět snadno oddělit z matečného louhu, jako např. aceton, methanol nebo acetonnitril.

Při tomto postupu se odfiltruje purin společně se vzácným kovem-katalyzátorem a promývá vodou. Filtrační koláč se pak dá zavést do sodného louhu s obsahem 5 - 10 hm%, přičemž katalyzátor zůstává zpět nerozpuštěný a dá se oddělit filtra

cí.

Je výhodné, že se použitý vzácný kov-katalyzátor dostává takto zpět téměř v nezměněném množství, což má význam pro hospodárnost postupu kvůli vysoké ceně vzácného kovu. Katalyzátor si též k překvapení i při extrémní teplotní zátěži podržuje do značné míry svou aktivitu, takže se ho opět dá používat v následujících šaržích.

Na oddělování vedlejších produktů je možno k filtrátu z podělování katalyzátoru při teplotě 5 - 80 ^{O}C přidat aktivní uhlí s 5 - 50 hm.% vztaženo na hmotnost použitého filtračního koláče, a míchat 20 - 60 minut. Při zvláštních požadavcích na čistotu je možno tuto proceduru jednou nebo několikrát opakovat. Pak se na uvolnění purinu z jeho sodné sole řízeným přidáváním nějaké kyseliny, například kyseliny mravenčí, kyseliny sírové nebo kyseliny uhličité nastaví hodnota pH 8 - 10, přičemž se purin z vodného roztoku vysráží a dá se oddělit filtrací. Alternativně se dá oddělení purinu a zpětné získání katalyzátoru provést tím způsobem, že se získaná reakční suspenze odpařuje, nejlépe při podtlaku, až na suchý stav a zbytek po odpařování se zpracuje stejným způsobem dále, jak je popsáno výše pro filtrační zbytek.

Zpětným získáváním katalyzátoru během čištění purinu se dá proti stavu techniky výskyt solí značně snížit.

Výtěžek metodou podle vynálezu dosahuje hodnotu až 94% teor., přičemž se puriny vyskytují v čistotě nad 98%. Se zřetelem na tento vysoký výtěžek, snížený výskyt solí proti dnešnímu stavu techniky a též na malý náklad vyhovuje postup podle vynálezu zvláště dobře pro provádění v technickém měřítku.

Následující příklady vysvětli vynález podrobněji.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1.

31,6 g /0,2 molu/ 2,4-diamino-6-hydroxy-5-nitrosopyrimidinu (DAHNP) se uvedlo v suspenzi ve 150 ml formamidu a 43,3 g (0,8 molu) 85%-ní kyseliny mravenčí. Za silného míchání se pak přidal 1,0 g katalyzátoru paladium na aktivní uhlí (typ E10 R/W 5%Pd, vlhkost 50%), přičemž docházelo k lehkému vývinu plynu. Teplota se nastavila na 110 ^{o}C a udržovala se po 3 hodiny. Suspenze na počátku růžové barvy sešedivěla po ca 2 hodinách. Pak se prováděl po 3 hodiny ohřev při 180 ^{o}C.Vzniklá šedivá suspenze se ochladila na 20 ^{o}C, pevná látka se odsála přes filtrový nuč, 3x se propírala s 50 ml vody a zamíchala se do 320 ml sodného louhu 5 hm.%. Katalyzátor - vzácný kov se z roztoku sodné soli odfiltroval a 2x se propral s 5 ml vody. Spojené filtráty se ohřály na 50 ^{o}C a přidalo se k nim 3 g aktivního uhlí. Po 30 minutách se toto odfiltrovalo a guanin se srazil pozvolným přidáváním 85%ní kyseliny mravenčí až na pH 9,5. Produkt se izoloval filtrací, propral se dvakrát s 50 ml vody a sušil se ve vakuu při 80 ^{o}C.

Dostalo se 28,89 g (0,188 molu, 94% theor.) guaninu s malým nádechem do žluta, který podle HPLC měl obsah 98,5%. V matečném louhu se rozpuštěné paladium nenalezlo.

Příklad 2

Podle příkladu 1 se 31,6 g (0,2 molu) DAHNP při použití vzácného kovu-katalyzátoru zpětné získaného v příkladu 1, který se doplnil s 15 hm.% čerstvého katalyzátoru, převedlo na guanin. Dostalo se 28,2 g (0,184 molu, 92% teor.) ve formě prášku s lehkým nádechem do žluta.

Příklad 3

845 g DAHNP po filtraci se zbytkovou vlhkostí 45 %-(3,0 molu) se suspendovalo v 2,5 l formamidu a dodalo 650 g (12,0 molu) 85 %-ní kyseliny mravenčí. Po přidání 15 g kataluzátoru paladium na aktivní uhlí (podobně jako u příkladu 1) se

zvýšila teplota na 110 - 120 °C, přičemž se pozoroval silný vývin oxidu uhličitého. Zhruba po 1 hodině zprvu růžová suspenze sešedivěla. Míchalo se po dalších 50 minut při 120 °C a pak se oddestilovalo ca 60 ml kapaliny, až teplota reakční směsi dosáhla 180 °C. Při této teplotě se pak prováděl po 3 hodiny ohřev při zpětném toku. Po ochlazení na 60 °C se přidal 1 l směsi metanolu a vody v poměru 1 : 1 a pak se ochlazovalo na 20 °C. Obsažená pevná látka se odsála, 2x se promyla pokaždé s 500 ml vody a rozpustila se v 2,5 l 10 %-ního sodného louhu. Nerozpustný kataluzátor se oddělil filtrací. K filtrátu se přidalo 40 g běžně prodávaného aktivního uhlí a míchalo se po 30 minut při 60 °C. Po oddělení aktivního uhlí filtrací se zaváděl do roztoku oxid uhličitý, až se dosáhlo hodnoty pH 9,5. Přitom se dostala bezbarvá pevná látka, která se odfiltrovala, 2x proprala vždy s 500 ml vody a sušila se ve vakuu při 60 °C. Tímto způsobem se dostalo 426 g (2,82 molu, 94 % teor) guaninu jakožto téměř bezbarvého prášku.

Příklad 4

29,0 g (0,2 molu) 2,4-diamino-6-hydroxypyrimidinu-hydrátu se nitrosovalo v 150 ml formamidu s 13,8 (0,8 molu) natriumnitritu a 10,8 g (0,2 molu) 85 %-ní kyseliny mravenčí a k získané růžové suspenzi se přidalo dalších 42,4 g (0,8 molu) 85 %-ní kyseliny mravenčí. Po zamíchání 1,0 g katalyzátoru paladium na aktivní uhlí podle příkladu 1 se prováděl ohřev po 3 hodiny při 120 °C. Suspenze se přitom odbarvila a potom se po oddestilování malého množství vody ohřívala po 3 hodiny při 180 °C. Po ochlazení na 80 °C se přidalo 100 ml vody a zbytková látka se odsála. Filtrační koláč se 2x promýval s 50 ml vody a rozpustil v 320 ml 5 %-ního sodného louhu. Nerozpustný katalyzátor vzácný kov se odfiltroval a filtrát se po 30 minut míchal s 3 g aktivního uhlí při 50 °C. Po oddělení aktivního uhlí se guanin přidáním 20 %-tní kyseliny sírové srazil až na pH 9,0, 2x se promyl s 50 ml vody a vysušil se při podtlaku při 80 °C.

Příklad 5

31,6 g (0,2 molu) DAHNP se suspendovalo s 6,3 g (0,1 molu) mravečňanu amonného a 1,0 g katalyzátoru paladium podobně jako v příkladu 1 v 150 ml 85 %-tní kyseliny mravenčí a ohřívalo se po 20 hodin na reflux. Přitom se suspenze po ca 3 hodinách odbarvila. Pak se odpařovalo pod vakuem na suchý stav a zbytek se rozpustil v 350 ml 5 %-tního sodného louhu. Po oddělení katalyzátoru a zpracování filtrátu jako v příkladu 1 se dostalo 26,5 g (0,170 molu, 85 % teor) 97 %-tního guaninu, který obsahoval ještě ca 1 % 2,4-diamino-5-formyl-amino-6-hydroxypyrimidinu.

Příklad 6

Směs z 31,6 g (0,2 molu) DAHNP, 608 g (0,1 molu) mravenčňanu sodného a 1,0 g katalyzátoru paladium se podle příkladu 1 ohřívala ve 150 ml 85 %-tní kyselině mravenčí po 4 hodiny k refluxu. Pak se naplnila suspenze do míchacího autoklávu a ohřívala po 3 hodiny při 150 ^{O}C. Přitom se vytváří vnitřní tlak 6-7 baru. Po ochlazení se provedlo uvolnění, obsah se vyjímá z autoklávu a pevná látka se odsála. Filtrační koláč se podle příkladu 1 dále zpracoval. Dostalo se 21,6 g (14,3 molu 71 % teor) guaninu s čistotou 99,4 %. Přidáním sodného louhu ke zbytku po odpaření filtrátu se dalo získat dalších 6,2 g (20 % teor) guaninu.

Příklad 7

Obdobně k příkladu 1 se při použití 1,0 g platiny na aktivním uhlí (5 % Pt, 50 % vlhkodti) dostalo z 31,6 g (0,2 molu) DAHNP 28,9 g (0,189 molu, 94 % teor) guaninu s čistotou 98,9 %.

Příklad 8

13,9 g (0,1 molu) 4,6-diamino-5-nitrosopyrimidinu se suspendovalo v 50 ml formamidu, přidalo se 6,8g (0,1 molu) mravenčňanu sodného, 27,0 g (0,5 molu) 85 %-tní kyseliny mravenčí a 0,5 g katalyzátoru paladium podle příkladu 1 a směs se oh

řívala po 4 hodiny při 110 °C. Odbarvená suspenze se pak 3 hodiny ohřívala při 180 °C a pak se ochlazovala. Na lepší zpracování se přidalo 50 ml vody a pevná látka se odfiltrovala. Filtrační koláč se rozpustil ve 160 ml 5 %-tního sodného louhu a nerozpustný katalyzátor paladium se oddělil. Čirý filtrát se po 30 minutovém zpracování s 3 g aktivního uhlí při 50 °C s kyselinou sírovou nastavil na hodnotu pH 8,5. Přitom se dostal bezbarvý precipitát adeninu, který se odsál, 2x promyl s 30 ml vody a sušil ve vakuu při 80 °C. Tímto způsobem se dostalo 12,2 g (,090 molu, 95 teor.) adeninu jakožto bílého prášku.

Příklad 9

Obdobně k příkladu 8 se převádělo 15,4 (0,1 molu) 2,4,6-triamino-5-nitrosopyrimidinu na 2,6-diaminopurin. Přitom se dostalo 12,2 g (0,081 molu, 81 % teor.) ve formě světle béžového prášku.

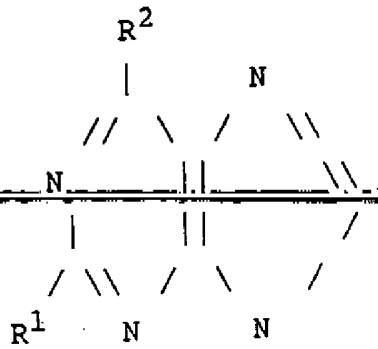
Dr. ZDENKA KOREJZOVÁ

PV 1654-95

P A T E N T O V É N Á R O K Y

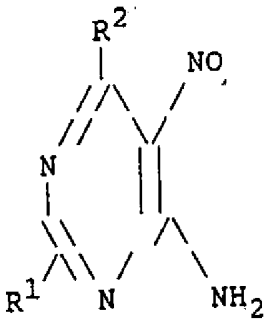
1. Postup pro výrobu purinů obecného vzorce I

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
PŘIJ.
26. XI. 95
005100
č. j. 7510/7



(I)

v němž R^1 a R^2 mohou být stejné nebo odlišné a H, OH, SH, NH_2, N-/di/-alkyl, halogen, O-alkyl, S-alkyl, ~~znamenají~~ znamenají alkyl nebo aryl a alkyl představuje alifatický zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku a aryl případně s CH_3, OH, NH_2, halogenem substituovaný fenylový zbytek, z něhož příslušného 4-amino-5-nitrosopyrimidinu vzorce /II/



(II)

v němž R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina vzorce /II/ v pří-

tomnosti kyseliny mravenčí a katalyzátoru na bázi nějakého vzácného kovu v rozpouštědle při teplotě 80 - 220 °C redukčně formyluje a přechodně vytvořený 4-amino-5-formylaminopyrimidin cyklizuje.

2. Postup podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako rozpouštědla používá formamidu a nebo kyseliny mravenčí.

3. Postup podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že koncentrace sloučeniny podle vzorce /II/ je 0,1 až 3,0 molu l^{-1}, nejlépe 1,0 až 2,0 molu l^{-1}.

4. Postup podle některého z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se používá sloučeniny podle vzorce /II/ ve vodově vlhké formě, zvláště v suspenzi vyskytující se po předcházející nitrosaci a obsahující mravenčan sodný.

5. Postup podle některého z nároků 2 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se při použití formamidu jako rozpouštědla přidává kyselina mravenčí v molovém poměru 2,0 až 10,0, nejlépe 3,5 až 5,0 vztaženo na použitou sloučeninu vzorce /II/.

6. Postup podle některého z nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se používá vodné kyseliny mravenčí se zředěním až do 20 hm %.

7. Postup podle některého z nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se do reakční směsi přidává mravenčan alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, čpavek nebo aminy v molovém poměru 0,1 až 5:1, vztaženo na použitou sloučeninu vzorce /II/.

8. Postup podle některého z nároků 1 až 7, v y z n a č u -

j í c í s e t í m , že se používá katalyzátoru na bázi paladia, platiny, ruthenia nebo rhodia v množství 20 až 2000 mg čistého vzácného kovu na kg použité sloučeniny vzorce /II/.

9. Postup podle některého z nároků 1 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se používá katalyzátoru na nosné látce, jehož obsah vzácného kovu je 0,1 až 10 hm.%.

10. Postup podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že nosnou látkou je aktivní uhlí.

11. Postup podle některého z nároků 1 až 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se provádí redukční formylace při teplotě 80 - 140 ^{o}C, nejlépe při 100 - 120 ^{o}C.

12. Postup podle některého z nároků 1 až 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se při použití formamidu jako rozpouštědla provádí cyklizace ohřevem v rozsahu teploty 150 - 190 ^{o}C.

13. Postup podle některého z nároků 1 až 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že při použití kyseliny mravenčí jako rozpouštědla se provádí cyklizace ohřevem v rozmezí teploty 100 - 170 ^{o}C a případně pod tlakem do 20 barů.

14. Postup podle některého z nároků 1 až 13, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se vytvořený purin izoluje z reakční směsi odpařováním.

15. Postup podle některého z nároků 1 až 13, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se vytvořený purin izoluje z reakční směsi filtrací, případně při přidání vody nebo organických rozpouštědel.

16. Postup podle nároku 14 nebo 15, v y z n a č u j í c í

s e t í m, že se vytvořený purin rozpustí ve zředěném sodném louhu, katalyzátor se odfiltruje z rozpuštěného produktu a purin se opět upraví kyselinou.

17. Postup podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se před úpravou purinu kyselinou provede aspoň jedno zpracování aktivním uhlím.

Dr. ZDENKA KOREJZOVÁ