

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

274 219

(21) PV 6656-88.T
(22) Přihlášeno 06 10 88

(40) Zveřejněno 12 09 90
(45) Vydáno 08 07 92

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 233/88

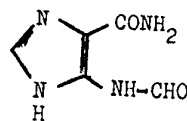
(75) Autor vynálezu

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

(54)

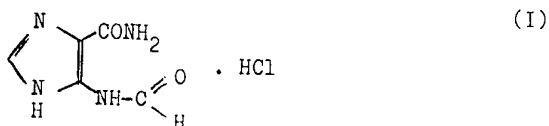
Způsob výroby 4(5)-formamidoimidazol-5(4)-
karboxamid hydrochloridu

(57) Řešení se týká způsobu výroby 4(5)-formamidoimidazol-5(4)-karboxamid hydrochloridu vzorce I. Látka se vyrábí tak, že na malonamidin hydrochlorid se působí nitrosočinným činidlem v prostředí kyseliny mravenčí při teplotě od teploty tání reakční směsi do +50 °C. Na reakční směs se působí vodíkem, za použití katalyzátoru a na závěr se reakční směs zahřívá po určitou dobu a produkt vzorce I se z reakční směsi izoluje. Látka je důležitým meziproduktem používaným v humánní medicíně k výrobě léčiv s protinádorovým účinkem.



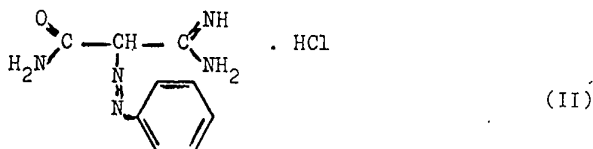
. HCl (I)

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

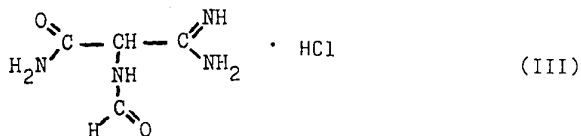


je důležitým meziproduktem pro syntézu imidazolových derivátů, které mají význam například jako léčivé látky. Typickým příkladem je dacarbazin (5-/3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazol-4-karboxamid), používaný k terapii nádorových onemocnění.

Dosavadní způsob přípravy 4(5)-formamidoimidazol-5(4)-karboxamid hydrochloridu vycházející z malonamidamidin hydrochloridu je dvoustupňový (Shaw H., Wooley D. W.: J. Biol. Chem. 181, 89 (1949), Montgomery J. A. a kol.: J. Org. Chem. 24, 256 (1959)). V prvním stupni se kopulací malonamidamidin hydrochloridu s diazotovaným anilinem připraví 2-fenylazomalonamidamidin hydrochlorid vzorce II



Ten se potom podrobí hydrogenolýze vodíkem v prostředí kyseliny mravenčí a vzniklý intermediát - 2-formamidomalonamidamidin vzorce III



se varem v kyselině mravenčí cyklizuje na žádaný 4(5)-formamidoimidazol-5(4)-karboxamid hydrochlorid. Hydrogenolýzou látky vzorce II se současně uvolní i výchozí anilin, který ale kondenzuje s kyselinou mravenčí na formanilid znečišťující produkt i odpadní vody.

Nedostatky této metody spočívají v nutnosti používání toxického anilinu, který není součástí výrobku a bez možnosti regenerace přechází do odpadů, dále v nutnosti izolovat 2-fenylazomalonamidamidin hydrochlorid a konečně i v pomalém průběhu hydrogenolýzy této látky, což vyžaduje použít poměrně vysokých teplot i tlaků.

Nyní bylo zjištěno, že uvedené nedostatky odstraňuje způsob výroby 4(5)-formamidoimidazol-5(4)-karboxamid hydrochloridu podle vynálezu, který je vyznačen tím, že na malonamidamidin hydrochlorid se působí nitrosačním činidlem, například dusitanem sodným, v prostředí kyseliny mravenčí nebo směsi kyseliny mravenčí a vody, při teplotě od teploty tání reakční směsi do +50 °C, potom se na reakční směs působí vodíkem za použití katalyzátoru, například paladia na inertním nosiči nebo Adamsova katalyzátoru, při teplotě od 30 do 150 °C, a po skončení působení vodíku se dále reakční směs zahřívá při teplotě 30 až 150 °C po dobu 0,5 až 10 hodin, potom se reakční produkt vzorce I izoluje z reakční směsi.

Výhodou tohoto postupu je, že 4(5)-formamidoimidazol-5(4)-karboxamid hydrochlorid se z malonamidamidin hydrochloridu připraví v jediném výrobním stupni, s výhodou na jediném výrobním zařízení bez nutnosti izolace meziproduktů, dále potom zcela odpadá potřeba použití anilinu, který není součástí molekuly žádané látky vzorce II a při dosavadním postupu odchází do odpadů bez možnosti dalšího využití a konečně proto, že reakce s vodíkem přitom

probíhá za nižších teplot a tlaků; získá se produkt méně znečištěný vedlejšími látkami a ve vyšším výtěžku. Produkt se izoluje odpařením kyseliny mravenčí a rozmícháním odparku ve vodě, odsátím a vysušením.

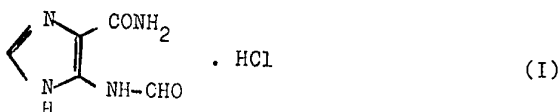
Způsob podle vynálezu blíže objasňuje následující příklad.

Příklad

Do 20 l nerezového autoklávu se předloží 1,78 kg malonamidamidin hydrochloridu a 13,0 l 100% kyseliny mravenčí, roztok se za míchání ochladí na 3 až 5 °C a při této teplotě se za míchání přikape roztok 1,79 kg dusitanu sodného v 2,42 l destilované vody během 3 hodin. Potom se ještě 2 hodiny míchá při téže teplotě, přidá se 130 g 10% paladia na aktivním uhlí, autokláv se uzavře a na reakční směs se působí vodíkem při teplotě 60 °C a tlaku 0,5 až 0,8 MPa. Po ukončení spotřeby vodíku se směs zahřívá 4 hodiny za tlaku 0,2 MPa na 110 °C. Potom se reakční směs ochladí na 50 °C, vypustí z autoklávu, odfiltruje se katalyzátor a veškerá kyselina mravenčí a voda se odpaří na vakuové odparce při teplotě 60 °C. K odparku se přidá 12 l destilované vody, směs se důkladně rozmíchá na homogenní suspenzi a pevná látka se odsaje, promyje se 5 l vody a vysuší. Získá se 1,3 kg 4(5)-formamidoimidazol-5(4)-karboxamid hydrochloridu o čistotě vyšší než 95 % (chromatografie s vysokou rozlišovací schopností).

P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

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



vyznačující se tím, že na malonamidamidin hydrochlorid se působí nitrosačním činidlem, například dusitanem sodným v prostředí kyseliny mravenčí nebo směsi kyseliny mravenčí a vody, při teplotě od teploty tání reakční směsi do +50 °C, potom se na reakční směs působí vodíkem za použití katalyzátoru, například paladia na inertním nosiči nebo Adamsova katalyzátoru, při teplotě od 30 do 150 °C, a po skončení působení vodíku se dále reakční směs zahřívá při teplotě 30 až 150 °C po dobu 0,5 až 10 hodin, potom se reakční produkt vzorce I izoluje z reakční směsi.