

(11) Patent numeris: **3316**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 239/62,**
C07F 9/02

(21) Paraiškos numeris: **IP612**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 06 03**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 12 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 06 26**

(60) SU duomenys: **PCT/EP 91/00253, 1991 02 05 SU 5001934, 1991 10 08**

(31,32,33) Prioritetas: **9002890, 1990 02 08, GB**

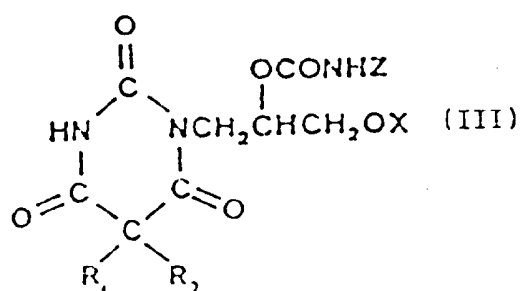
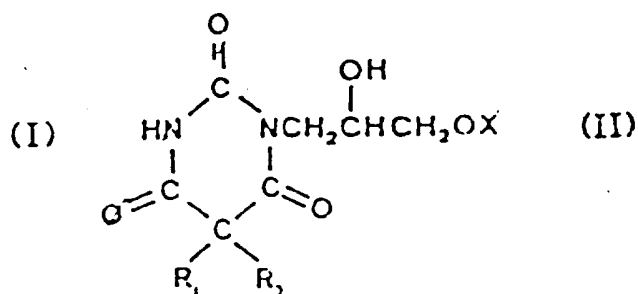
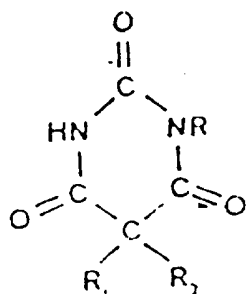
(72) Išradėjas:
Bernard Siegfried, FR
Jindrich Vachta, CH
Karel Valter, CH
Stephane Hugentobler, CH

(73) Patent savininkas:
SAPOS S.A., 46, Chemin de l'Etang, CH-1214 Vernier-Geneve, CH

(74) Patentinis patikėtinis:
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Pirimidintriono darinių gavimo būdas

(57) Referatas:



Junginio, turinčio (I) formulę, kurioje R_1 ir R_2 , kurie gali būti tokie patys ar skirtingi, yra alifatinė, arilalifatinė arba arilo grupės, o R yra grupė $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCONH}_2)-\text{CH}_2\text{OX}$, kurioje X yra C_{1-5} alkilo grupė, gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad junginys, turintis (II) formulę, kurioje R_1 , R_2 ir X apibrėžti anksčiau, reaguoja su dihalogenfosfinilo ar halogensulfonilo izocianatu ir gauna junginį, turintį (III) formulę, kurioje R_1 , R_2 ir X apibrėžti anksčiau, o Z yra grupė, turinti formulę $-\text{SO}_2\text{Y}$ arba $-\text{POY}_2$, kurioje Y yra halogeno atomas, o po to (III) formulę turintį junginį hidrolizuoja. Be to aprašyti keli N-dihidroksifosforil-pirimidintriono dariniai, kurie yra šio gavimo proceso tarpinės medžiagos, ir kai kurie iš jų gali būti naudingi kaip tam tikrų pirimidintriono junginių pradinės vandenys tirpios medžiagos.

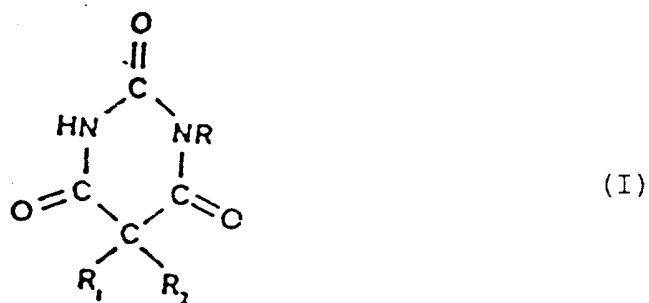
Šis išradimas siejamas su pirimidintriono darinių gavimo būdu. Išradimas taip pat siejamas su naujais N-dihidroksifosforil pirimidintriono dariniais, kurie gali būti naudingi kaip tam tikrų pirimidintriono junginių pradinės vandenyje tirpios vaistinės medžiagos.

Junginys 1-(3-n-butoksi-2-karbamoiloksipropil)-5-etil-5-fenil-(1H, 3H, 5H)pirimidin-2,4,6-trionas žinomas ir toliau vadinamas febarbamatu pirma buvo pagamintas ir aprašytas, pvz.: Helvetica Chimica Acta, XLIV, p.p. 105-113, 1960 ir GB patentų Nr. 1 581 834 ir Nr. 2 137 999 aprašymuose. Šiose publikacijose taip pat aprašyti giminingi junginiai bei jų gavimo būdas. Gavimo būdas visais atvejais buvo susijęs su 5,5-pakeisto pirimidintriono alkiliniu, gaunant atitinkamo malonilūrijos darinio natrio druską ir ją veikiant tokiu alkilino reagentu, kuris atitiktų norimą gauti junginį - dažniausia tai būna 1-halogen-2-karbamoiloksi-3-alkoksi propanas ir paprastai chloro junginys. Toks procesas visada duoda pastovų pradinių medžiagų N'-monopakeisto 5,5-dipakeisto pirimidintriono darinio ir N, N'-dipakeisto ir 5,5-dipakeisto pirimidintriono darinio mišinį.

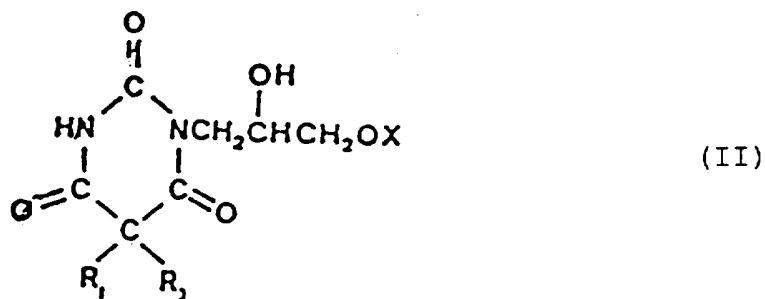
Tie dariniai aprašyti GB patento Nr. 1 193 438 aprašyme. Nors reakcija vykdoma heterogeninėje aukšto klampumo masėje, tačiau ją sunku valdyti, ir žymus pradinės medžiagos 1-halogen-2-karbamoiloksi-3-alkoksi propano kiekis neišvengiamai sueikvojamas nepageidaujamo N, N'-dipakeisto darinio pasigaminimui. Šios pradinės medžiagos gaunamos nelengvai, reikalauja daug laiko sąnaudų, sunkiai sintetinamos, ir, nežiūrint kruopštaus gryninimo, visada turi 2% izomerinio 1-halogen-2-alkoksi-3-karbamoiloksipropano. Surastas alternatyvus gamybos būdas, įgalinantis gauti iš esmės neužterštą produktą. Be to, šios naujosios metodikos

suteikia žymius pranašumus ekonomikos ir febarbamato bei jo darinių gavimo paprastumo atžvilgiu.

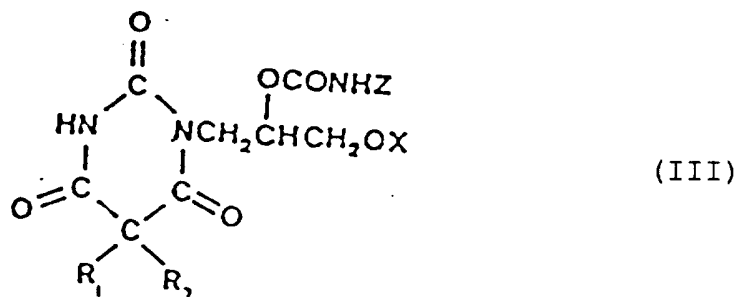
5 Vienas šio išradimo aspektas yra junginio, turinčio (I) formulę



kurioje R_1 ir R_2 , kurie gali būti tokie patys ar skirtingi, yra alifatinė, arilalifatinė arba arilo grupės, o R yra grupė - $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCONH}_2)-\text{CH}_2\text{OX}$, kurioje X yra C_{1-5} alkilo grupė, gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad junginys, turintis (II) formulę



kurioje R_1 , R_2 ir X yra apibrėžti anksčiau, reaguoja su dihalogenfosfinilo arba halogensulfonilo izocianatu ir gauna junginį turintį (III) formulę



kurioje R_1 , R_2 ir X yra apibrėžti anksčiau, o Z yra grupė, turinti formulę $-\text{SO}_2\text{Y}$ arba $-\text{POY}_2$, kurioje Y yra halogeno atomas, o po to (III) formulę turintį junginį hidrolizuoja.

Tarpiniai (III) formulę turintys junginiai, manoma, yra nauji, ir jie suteikia papildomą požymį išradimui ir gali būti išskirti, arba hidrolizinti *in situ*, gaunant anksčiau apibrėžtus (I5 formulę turinčius junginius. Rekomenduojama, kad Y būtų chloro atomas.

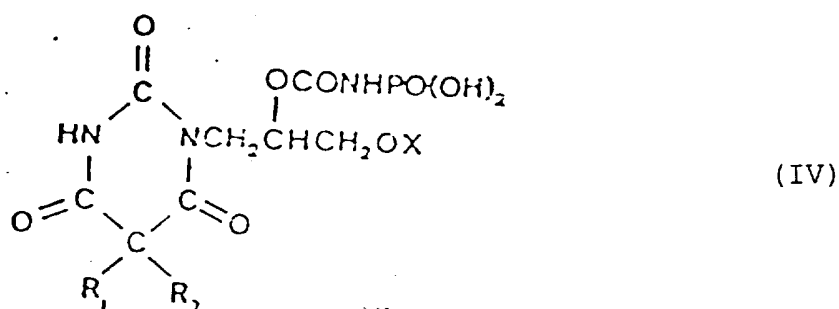
(II) formulės junginių reakciją su dihalogenfosfinilo ar halogensulfonilo izocianatu galima vykdyti tirpale, geriau bevandeniniame organiniame tirpiklyje, pageidautina aromatininiame angliavandenilyje, tarkim toluene, halogenintame angliavandenilyje, pvz., metileno chloride, naudojant ekvivalentinius reagentų kiekius temperatūros intervale $-10 - 50^\circ\text{C}$. Reakcija paprastai trunka 1-5 val., paprastai 1 valandą kambario temperatūroje.

Tuo atveju, kai naudojami N-dihalogenfosfinilo dariniai, hidrolizę galima tinkamai atlikti tirpiklių mišinyje, geriau organinio angliavandenilio tirpiklio, pvz., tolueno ar cikloheksano, ir vandens, kurio pH 4-6, temperatūra $40-110^\circ\text{C}$, paprastai apie 70°C . Reakcijos laikas labai priklauso nuo atlikimo sąlygų ir trunka 1-

24 valandas, bet paprastai reakcija užtrunka apie 6 valandas.

5 Naudojant N-halogensulfonilo darinius, hidrolizė vyksta greičiau ir paprastai būna baigta po 1 valandos 40°C temperatūroje.

10 Chlorinto organinio tirpiklio, tokio kaip metileno chlorido arba chloroformo, dalyvavimas slopina N-P jungčių trūkumą, ir gali būti išskirti tarpiniai junginiai su gera išeiga, kurie, manoma, yra nauji ir turi (IV) formulę



15 kurioje R₁, R₂ ir X apibrėžti anksčiau. Skirtingai nei (I) formulės junginiai, šios medžiagos, ypač druskos pavidale, yra pakankamai tirpios vandenyje. Tokie (IV) formulę turintys junginiai apima dar vieną išradimo aspektą. Išskirtus (IV) formulės junginius galima pervesti į (I) formulę turinčius junginius, pridėnant vandens, palaikant anksčiau aprašytos N-dihalogenfosfinilo junginių hidrolizės sąlygas.

20

25 Junginiai, gauti pagal šį išradimą, gali būti naudojami kaip vaistinės medžiagos bet kuriuo patogiu būdu, bet ypač palanku naudoti injekcijoms ir kompozicijoms su reguliuojamu vaistų išsiskyrimu. Aktyvus komponentas gali būti pateikiamas kaip miltelių pavidalu ampulėse arba kitokiame steriliame įpakavime ir ištirpinamas tinkamame steriliame tirpiklyje prieš pat naudojimą.

Šio išradimo junginių ypatingos savybės gali būti taip pat panaudojamos kompozicijoms su reguliuojamu vaistų išskyrimu dalinai tirpių druskų arba absorbuotų ant dervų pavidalu, arba bet kuriuo kitu žinomu būdu. Bet

5 kuris šios srities specialistas lengvai gali parinkti priimtina tinkamą farmacijos atžvilgiu tirpiklį ar užpildą.

(II) formulę turinčių junginių gavimo būdas aprašytas

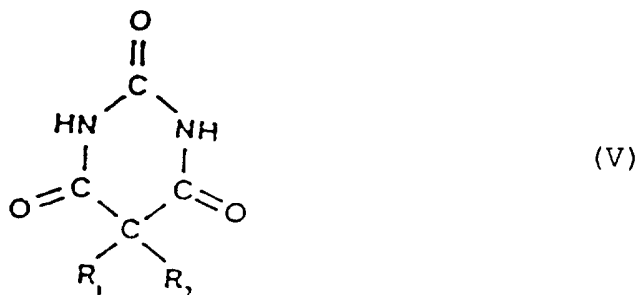
10 (Helvetica Chimica Acta, XLIV, p.p. 105-113, 1960) 5,5-dipakeistos malonilurijos natrio druskos ir 1-chlor-3hidroksi-3-alkoksi propano reakcija.

Aprašyta metodika reikalinga nepaprastai daug darbo ir

15 visiškai nepraktiška pramonės mastu dėl kaitinimo trukmės ir keletu kartų distiliavimo sumažintame slėgyje pakankamo švarumo produkto gavimui. Būtina pabrėžti, kad šioje nuorodoje aprašytas gavimo būdas numato produktų mišinį ir gautas išeigas labai žemas.

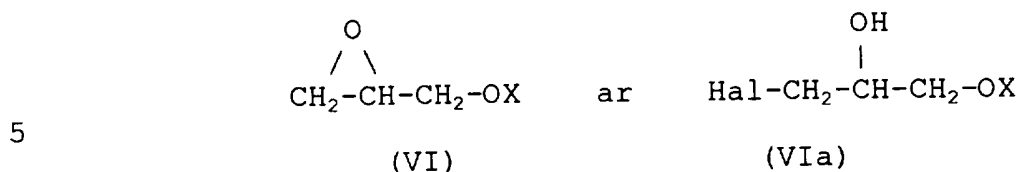
20 Siūlomas (II) formulę turinčio junginio gavimo būdas, kuriame išvengta tų problemų, kurios susiję su anksčiau minėta metodika ir pagal kuri išvengiama tolimesnio produkto apdirbimo problemų.

25 Sutinkamai su dar vienu išradimo aspektu, teikiamas anksčiau apibrėžtą (II) formulę turinčių junginių gavimo būdas, kuris apima (V) formulę turinčio junginio



kurioje R_1 ir R_2 apibrėžti anksčiau, reakciją su (VI)

30 arba (VIa) formulę turinčiu junginiu



10 kuriose X apibrėžtas anksčiau, o Hal yra halogeno atomas, dalyvaujant 0.01-0.1 molinių ekvivalentų organinės bazės, kai naudojamas (VI) formulę turintis junginys, arba apie 1.0 moliniam ekvivalentui organinės bazės, naudojant (VIa) formulę turintį junginį.

15 Pageidautina, kad būtų naudojama organinė bazė, kurios pK_b vandenyje didesnė negu 10. Be to, parinkus organinę bazę, kuri veikia ir kaip reakcijos tirpiklis ar bent padeda reagentų tirpimui, galima ramesnė reakcijos homogeninėje terpėje eiga, o tai turi svarbius technologijos pranašumus pramonės gamyboje. Bazėmis

20 rekomenduojami alifatiniai, arilalifatiniai arba aromatiniai aminai, pasirinktinai pakeisti hidroksilu ar papildomomis amino grupėmis, iš kurių ypač rekomenduojami trialkilaminai, o geriausiai - trietilaminas.

25 Pageidautina reakciją vykdyti protoniniame organiniame tirpiklyje, tarkim, žemesniame alkoholyje, pvz., etanolyje ar n-butanolyje arba aprotoniniame tirpiklyje, tarkim amide, pvz., dimetilformamide ar

30 dimetilacetamide; taip galima naudoti anksčiau aprašytas tinkamas bazes, arba reakciją vykdyti bet kokiame minėtų tirpiklių mišinyje.

35 Šioje reakcijoje naudojama temperatūra 20-150°C, geriausiai 70°C, reakcijos trukmė 2-48 valandos, geriausiai 6 valandos.

Gauti (II) formulę turintys junginiai gali būti išskirti iš reakcijos mišinio GB patente Nr. 1 581 834 aprašytais metodais.

5 Dar vienas šio būdo privalumas yra tas, kad keičiant pradinės medžiagos laisvos barbituro rūgšties ir alkilinio reagento santykį, galima esminiai pakeisti gautų medžiagų N-monopakeisto darinio ir nepageidaujamo N,N-dipakeisto darinio santykį. Pirmenybė teikiama
10 pradinės medžiagos barbituro rūgšties pertekliniam kiekiui, kurios molinis santykis su alkilinio reagentu rekomenduojamas nuo 1:1 iki 3:1, geriausiai nuo 1:1 iki 2:1.

15 Tinkamiausias šio išradimo įgyvendinimas yra bendras (I) formulę turinčių junginių gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad kaip pradinės medžiagas naudoja (V) ir (VI) formules turinčius junginius, ir atliekamos visos aprašytos gavimo stadijos su tarpiniais (II) ir
20 (III) formules turinčiais junginiais.

Šis gavimo būdas ypač tinkamas febarbamato ((I) formulę turinčio junginio, kurioje R_1 - etilas, R_2 - fenilas, R - grupė. 3-n-butoksi-2-karbamoiloksipropil) ir jo
25 darinių gamyboje dideliu mastu, naudojant tik klasikinės operacijas, tokias kaip ekstrakcija, kristalizacija, filtracija ir garinimas.

Išradimo įvairūs aspektai ir įgyvendinimai aprašomi ir
30 papildomai iliustruojami sekančiais išradimo neapribotais pavyzdžiais.

PAVYZDŽIAI

35 1 PAVYZDYS

1-(3-n-butoksi-2-hidroksipropil)-5-etil-5-fenil-(1H, 3H, 5H)-pirimidin-2,4,6-trionas.

5 Fenobarbitalio (69.6 g, 0.3 mol) tirpalą etanolyje (150 ml), turinčio trietilamino (2.02 g, 0.02 mol), maišo 70°C temp. 6 valandas su butilglicidilo eteriu (26,0 g. 0.2 mol) (Menck and Co firmos). Po to reakcijos mišinį išpila į vandenį (500 ml), o susidariusias nuosėdas 70°C temperatūroje ekstrahuoja 10 toluenu (200 ml). Tolueno sluoksnį atskiria, plauna 3% sieros rūgštimi (200 ml) ir palieka parai 4°C temp. Nusėdusį fenobarbitalį filtruoja, filtratą ekstrahuoja 5% vandeniniu natrio karbonatu (5x100 ml). Organinį sluoksnį ekstrahuoja 1M natrio hidroksido vandeniniu 15 tirpalu (2x200 ml), surinktas vandens frakcijas plauna toluenu (100 ml) ir sieros rūgštimi rūgština iki pH 3. Nuosėdas ekstrahuoja toluenu (150 ml), organinį sluoksnį atskiria, džiovina, garina sumažintame slėgyje ir gauna 40.1 g (55,0%) pavadinime nurodyto junginio, 20 kurio lyd. temp. 92°C, grynumas pagal AESC (aukšto efektyvumo skysčių chromatografija) 99%.

2 PAVYZDYS

25 1-(3-n-butoksi-2-hidroksipropil)-5-etil-5-fenil-(1H, 3H, 5H)-pirimidin-2,4,6-trionas

69.6 g (0,3 mol) fenobarbitalio tirpalo dimetilformamide (60 ml), turinčio 20.2 g (0.2 mol) trietilamino 30 6 valandas maišo 70°C su 33.2 g (0.2 mol) 1-chlor-3-n-butoksi-2 propanolio. Po to reakcijos mišinį pila į 500 ml 3% sieros rūgšties tirpalą ir iškritusias nuosėdas ekstrahuoja 70°C temperatūroje 200 ml tolueno. Tolueno fazę atskiria, plauna 200 ml 3% vandeniniu 35 sieros rūgšties tirpalu ir palieka 1 parai 4°C. Iškritusį į nuosėdas fenobarbitalį filtruoja ir filtratą ekstrahuoja 5% natrio karbonato tirpalu

(5x100 ml). Po to organikos fazę ekstrahuoja moliariniu natrio hidroksido vandeniniu tirpalu (2x200 ml), surenka vandens fazes, plauna jas toluenu (100 ml) ir rūgština sieros rūgštimi iki pH 3. Iškritusią į
 5 nuosėdas medžiagą ekstrahuoja 150 ml tolueno, atskiria organikos sluoksnį, džiovina, garina sumažintame slėgyje ir gauna 38.5 g 53% pavadinime nurodyto junginio, kurio grynumas pagal AESC 96.5%.

10 3 PAVYZDYS

Febarbamatas

1-(3-n-butoksi-2-hidroksipropil-5-etil-5-fenil-(1H, 3H,
 15 5H)-pirimidin-2,4,6-triono (10.83 g, 0.3 mol) tirpalą metileno chloride (20 ml) lašina į maišomą žemesnės negu 30°C chlorosulfonilo izocianato (4.65 g, 0.033 mol) tirpalą metileno chloride (20 ml). Reakcijos mišinį maišo 1 valandą kambario temperatūroje, po to į
 20 ją pripila 100 ml ledinio vandens. Kai pasibaigia energinga reakcija, mišinį kaitina 40°C apie 1 valandą. Tada organikos sluoksnį atskiria, plauna vandeniu (2x100 ml), džiovina, garina sumažintame slėgyje ir
 25 gauna pavadinime nurodytą junginį (11.2 g, 92.4%), kuris yra stikliška medžiaga ir turi 3% pradinės medžiagos (pagal AESC). Gautą medžiagą perkristalina iš acetonitrilo ir gauna 8.5 g, 70% febarbamoto, kurio lyd. temp. 104°C, grynumas ne mažesnis negu 99.0%.

30 4 PAVYZDYS

Febarbamatas

1-(3-n-butoksi-2-hidroksipropil-5-etil-5-fenil-(1H, 3H,
 35 5H)-pirimidin-2,4,6-triono (10.83 g, 0.03 mol) tirpalą 20 ml tirpiklio lašina į mažesnės negu 30°C

temperatūros maišomą dichlorfosfinilo izocianato (5.3 g, 0.033 mol) tirpalą toluole (20 ml).

5 Reakcijos mišinį maišo kambario temperatūroje 1 valandą, po to įpila 100 ml ledinio vandens. Kai baigiasi energinga reakcija, reakcijos mišinį šarmina natrio hidroksido tirpalu iki pH 5.

10 Po to reakcijos mišinį maišo 6 val. 70°C, aušina, atskiria organinę fazę, plauna vandeniu (3x50 ml), džiovina, garina ir gauna stiklišką kietą pavadinime nurodytą medžiagą (10.8 g, 89%), kuri turi apie 3% pradinės medžiagos (pagal AESC).

15 Perkristalinus iš acetonitrilo, gauna 8.1 g, 66.8% febarbamato lyd. temp. 104°C, grynumas ne mažesnis negu 99.0%.

5 PAVYZDYS

20

1-(3-n-butoksi-2-(N-dihidroksifosforil)-karbamoiloksi-propil)-5-etil-5-fenil-(1H, 3H, 5H)-pirimidin-2,4,6-trionas, (Febarbamat-N-fosforo rūgštis).

25 1-(3n-butoksi-2-hidroksipropil)-5-etil-5-fenil-(1H, 3H, 5H)-pirimidin-2,4,6-triono (10.83 g, 0.03 mol) tirpalą metileno chloride (20 ml) lašina į maišomą dichlorfosfinilo izocianato (5.3 g, 0.33 mol) tirpalą metileno chloride (20 ml), kurio temperatūra žemesnė
30 negu 30°C. Reakcijos mišinį kambario temperatūroje maišo 1 valandą, po to įpila 100 ml ledinio vandens. Ši mišinį energingai 1 val. maišo ir sumažintame slėgyje dalinai nugarina. Nusėdusią alyvą ekstrahuoja eteriu (2x50 ml), atskiria organinį sluoksnį, plauna vandeniu
35 (2x200 ml), džiovina ir nugarinus gauna pavadinime nurodytą medžiagą (11.3 g, 85%), kurios grynumas 95% (pagal AESC).

IR: 3239 (plati juosta), 2963, 2877, 1756, 1739, 1697, 1443, 1367, 1207, 1109, 1032, 950, 892, 820, 776, 722, 695, 557 cm^{-1} (KBr diskas).

5

6 PAVYZDYS

Febarbamatas

- 10 Febarbamatas-N-fosforo rūgšties (5 g, 0.0113 mol) vandeninį (50 ml) tirpalą sumaišo su 25 ml tolueno ir natrio karbamato tirpalu reguliuoja pH iki 5.5. Mišinį energingai maišo 6 valandas 70°C . Atskiria organinį sluoksnį, plauna vandeniu (2x25 ml), džiovina ir
- 15 nugarinus gauna febarbamata (3.8 g, 93%); grynumas 97% (pagal AESC).

7 PAVYZDYS

- 20 1-(3-n-butoksi-2-hidroksipropil)-5.5-dipropil-(1H, x3H, 5H)-pirimidin-2,4,6-trionas.
- 5.5 dipropil-(1H, 3H, 5H)-pirimidin-2,4,6-trioną (30.8 g, 0.15 mol), ištirpintą 30 ml dimetilformamido, turinčio trietilamino (2.02 g, 0.2 mol), maišo su butilglicidilo eteriu (13 g, 0.1 mol). Mišinį 6 val. maišo 60°C , po to skiedžia vandeniu (150 ml) ir ekstrahuoja toluenu (2x50 ml). Organikos sluoksnį atskiria, plauna vandeniu (2x100 ml), džiovina ir
- 25 ekstrahuoja 5% vandeniniu natrio karbonato tirpalu (6x100 ml). Tolueno fazę ekstrahuoja 1 M natrio hidroksido tirpalu (2x100 ml), atskirtus vandens sluoksnius plauna toluenu (100 ml) ir sieros rūgštimi reguliuoja pH iki 3. Iškritusią į nuosėdas alyvos pavidalo medžiagą ekstrahuoja toluenu (100 ml),
- 35 atskiria organinį sluoksnį, plauna vandeniu, džiovina

ir išgarinus gauna pavadinime nurodytą medžiagą (16.3 g, 51.6%), kurios grynumas pagal AESC 96.5%.

8 PAVYZDYS

5

1-(3-n-butoksi-2-(N-dihidroksifosforil)karbamoiloksi-propil)-5,5-dipropil-(1H, 3H, 5H)-pirimidin-2,4,6-trionas.

- 10 1-(3-n-butoksi-2-hidroksi-propil)-5,5-dipropil(1H, 3H, 5H)-pirimidin-2, 4,5-triono (12.52 mg, 0.04 mol) tirpalą metileno chloride (20 ml) lašina į maišomą dichlorfosforinilo izocianato (7 g, 0.044 mol) tirpalą metileno chloride (20 ml) žemesnėje negu 30°C.
- 15 Reakcijos mišinį 1 val. maišo kambario temperatūroje, po to įpila 100 ml šalto vandens. Šį mišinį energinai maišo 1 val., dalinai nugarina sumažintame slėgyje ir iškritisia į nuosėdas alyvos pavidalo medžiagą ekstrahuoja eteriu. Atskiria organinį sluoksnį, plauna vandeniu (20 ml), džiovina ir po išgarinimo gauna
- 20 pavadinime nurodytą stiklišką medžiagą (12.8 g, 81%); grynumas pagal AESC 95.5%.

- IR: 3247 (plati juosta), 2968, 2935, 2877, 1752, 1722, 25 1694, 1443, 1356, 1207, 1104, 1055, 1024, 950, 881, 820, 776, 692, 497, cm⁻¹ (KBr diskas).

9 PAVYZDYS

- 30 1-(3-n-butoksi-2-karbamoiloksipropil)-5,5-dipropil-(1H, 3H, 5H)-pirimidin-2,4,6-trionas.

- Ant 1-(3-n-butoksi-2-(N-dihidroksifosforil)-karbamoil-oksipropil)-5,5-dipropil-(1H, 3H, 5H)-pirimidin-2,4,6-
- 35 triono (10 g, 0.0254 mol) tirpalo vandenyje (75 ml) užpila tolueno (25 ml) sluoksnį ir natrio karbamato tirpalu koreguoja pH iki 5.5. Reakcijos mišinį

- energisingai maišo 6 valandas 70°C , atskiria organinį sluoksnį, plauna vandeniu (2x25 ml), džiovina ir po išgarinimo gauna pavadinime nurodytą medžiagą (8.2 g, 90%), kurios grynumas (pagal AESC) 94%, o
- 5 perkristalinius iš metanolio, gauna 6.8 g (74.6%) produkto, kurio lyd. temp. 105°C .

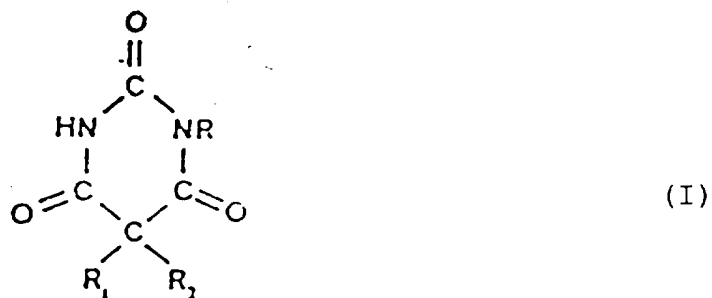
10 PAVYZDYS

- 10 Dinatrio febarbamato n-fosfatas.

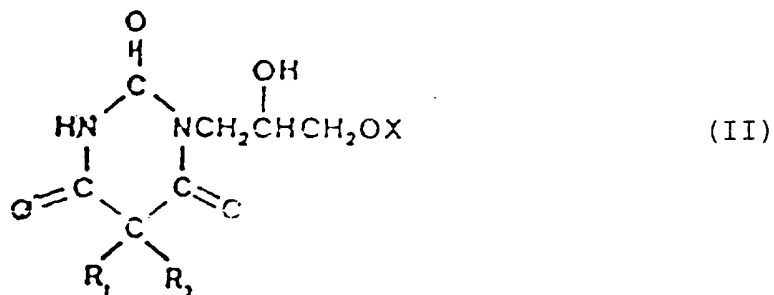
- Febarbamato N-fosforo rūgšties (4.4 g, 0.01 mol) ir natrio hidroksido (0.8 g, 0.02 mol) tirpalą metanolyje (20 ml) garina sumažintame slėgyje (vonios temperatūra
- 15 30°C). Gautas nuosėdas kristalina iš bevandenio metanolio (4 ml) ir gauna pavadinime nurodytą medžiagą (2.2 g, 47%, lyd. temp. $136-138^{\circ}\text{C}$).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

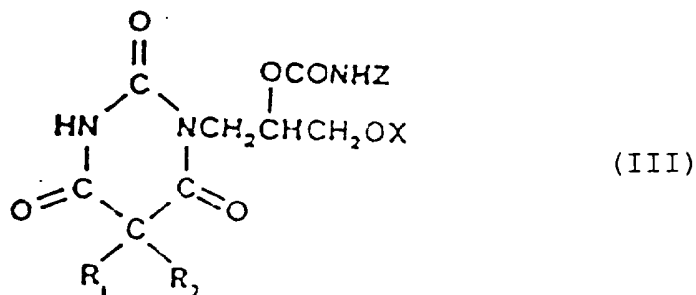
1. Junginio, turinčio (I) formulę,



5 kurioje R_1 ir R_2 gali būti tokie patys arba skirtingi, yra alifatinė, arilalifatinė arba arilo grupės, o R yra $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCONH}_2)-\text{CH}_2\text{OX}$ grupė, kurioje X yra C_{1-5} alkilo grupė, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys, turintis (II) formulę



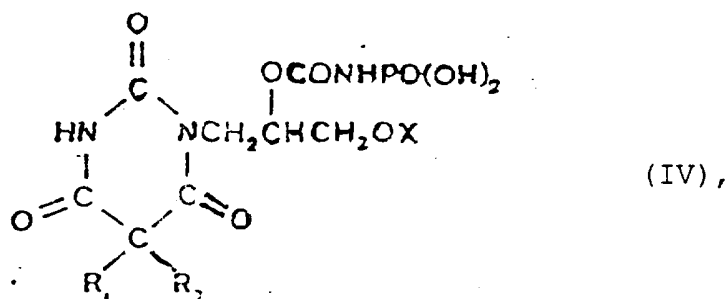
10 kurioje R_1 , R_2 ir X apibrėžti anksčiau, reaguoja su dihalogenfosfinilo ar halogensulfonilo izocianatu ir gauna (III) formulę turintį junginį



kurioje R_1 , R_2 ir X apibrėžti anksčiau, o Z yra grupė, turinti formulę $-\text{SO}_2\text{Y}$ arba $-\text{POY}_2$, kur Y yra halogeno atomas, o po to seka (III) formulę turinčio junginio hidrolizė.

5

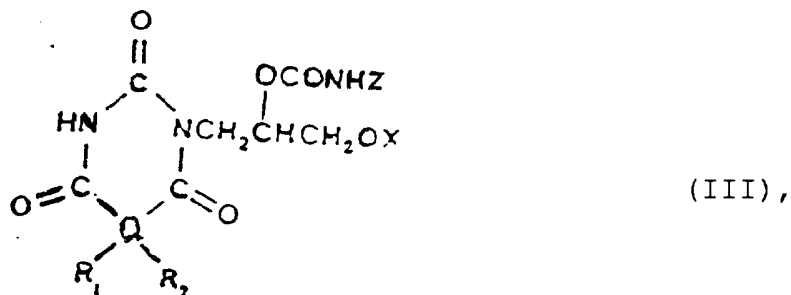
2. Gavimo būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad (II) formulę turintis junginys reaguoja
su dihalogenfosfinilo izocianatu, gautą medžiagą iš
karto hidrolizuoja, dalyvaujant vandens ir chlorinto
organinio tirpiklio mišiniui, ir gauna (IV) formulę
turintį junginį



kurioje R_1 , R_2 ir X apibrėžti anksčiau, o po to seka
hidrolizė ir gauna (I) formulę turintį junginį.

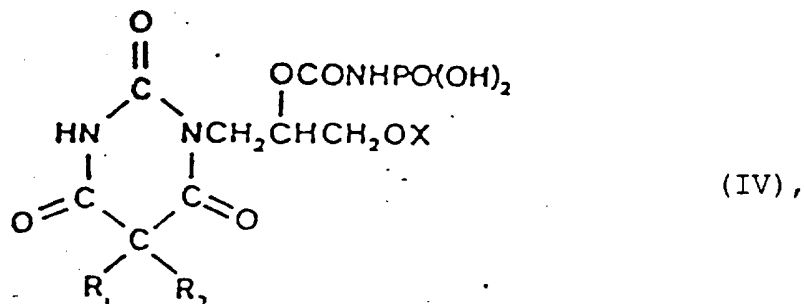
3. Gavimo būdas pagal 1 ar 2 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad Y yra chloro atomas.

4. Junginys, turintis (III) formulę,



kurioje R_1 , R_2 , X ir Z apibrėžti 1 punkte.

5. Junginys, turintis (IV) formulę,

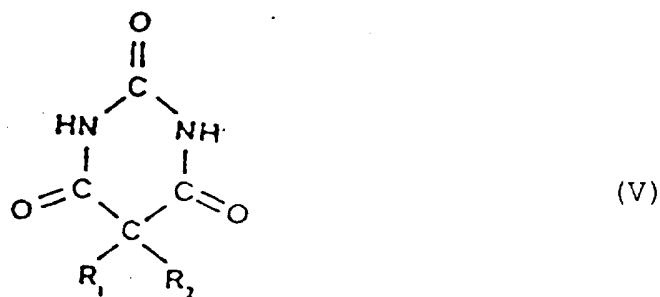


kurioje R_1 , R_2 ir X apibrėžti 1 punkte, ir jo druskos.

6. Farmacinė kompozicija, naudojama kaip pirminė vaistinė medžiaga, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į jos sudėtį įeina (IV) formulę turintis, 5 punkte apibrėžtas junginys arba farmacijai priimtina šio junginio druska mišinyje su farmacijai priimtinu užpildu, vaistų formavimo medžiaga arba skiedikliu.

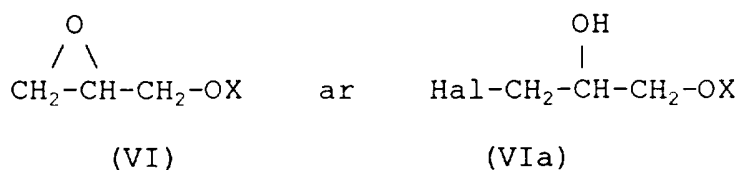
10

7. Junginio, turinčio (II) formulę, apibrėžto 1 punkte gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (V) formulę turintis junginys



kurioje R_1 ir R_2 apibrėžti 1 punkte, reaguoja su (VI) ar (VIa) formulę turinčiu junginiu

15

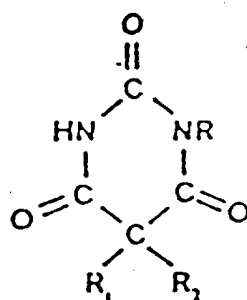


20

5 kuriose X apibrėžtas 1 punkte, o Hal yra halogeno atomas, dalyvaujant 0.01-0.1 molinių ekvivalentų organinės bazės, kai naudoja (VI) formulę turintį junginį, arba apie 1.0 molinį ekvivalentą organinės bazės, naudojant (VIa) formulę turintį junginį.

10 8. Gavimo būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad (V) formulę turinčio junginio ir (VI) arba (VIa) formulę turinčio junginio molinis santykis yra nuo 1:1 iki 3:1.

9. Junginio, turinčio I formulę,



(I)

15 kurioje R_1 yra etilas, R_2 yra fenilas, R yra 3-n-butoksi-2-karbamoiloksipropilas, gavimo būdas pagal vieną kurių punktų nuo 1 iki 3, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad (II) formulę turinčios medžiagos gavimui pradinę medžiagą sintetina pagal 7 ar 8 punktą.