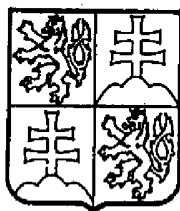


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 08.02.91

(32) 08.02.90

(31) 90/02890

(33) GB

(40) 19.02.92

(21) 00311-91.S

(13) A3

5(51) C 07 D 239/62,
A 61 K 31/515

(71) SAPOS S.A., Geneve, CH

(72) Vachta Jindřich, Geneve, CH
Valter Karel, Geneve, CH
Bernard Siegfried, Douvaine, FR
Hugentobler Stephane, Geneve, CH

(54) Pyrimidintrionové deriváty, způsob jejich výroby,
jejich použití a farmaceutický prostředek na
jejich bázi

(57) Způsob výroby nových pyrimidintrionových derivátů obecného vzorce III, kde R_1 a R_2 , stejné nebo různé, znamenají alifatickou, aralifatickou nebo arylovou skupinu, Z znamená skupinu obecného vzorce $-SO_2Q$, kde Q znamená atom halogenu nebo skupinu obecného vzorce $-POY_2$, kde Y znamená atom halogenu nebo hydroxylovou skupinu a X znamená alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, jakož i soli těchto látek, v nichž Y znamená hydroxylovou skupinu, jejich použití a farmaceutický prostředek na jejich bázi.

PRŮVYNAŠ A OSJE	URAD PRO VYNAŠ A OSJE	08. II. 91	0066283	čj
--------------------	-----------------------------	------------	---------	----

Způsob výroby pyrimidintrionových derivátů

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby pyrimidintrionových derivátů, které je možno použít jako léčiva. Vynález se rovněž týká některých nových N-dihydroxyfosforylpyrimidintrionových derivátů, které jsou prekursory těchto látek.

Dosavadní stav techniky

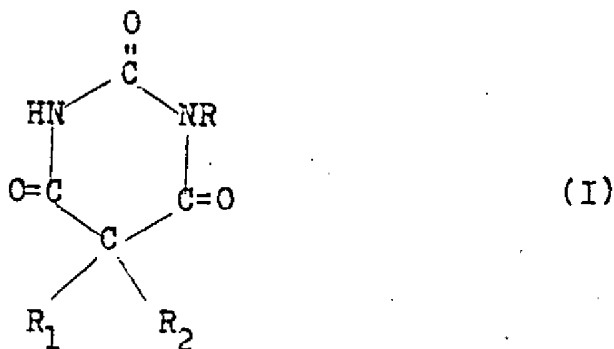
Febarbamát, tj. 1-(3-n-butoxy-2-karbamoyloxypropyl)-5-ethyl-5-fenyl-(1H,3H,5H)pyrimidin-2,4,6-trion je známá sloučenina, která byla popsána například v publikaci Helvetica Chimica Acta, XLIV, str. 105 až 113, 1960 a v britských patentových spisích č. 1 581 834 a 2 137 999. Tyto publikace popisují také příbuzné sloučeniny a způsob jejich výroby. Tento způsob vždy zahrnoval alkylaci 5,5-disubstituovaného pyrimidintrionu tvorbou sodné soli příslušného derivátu malonylmočoviny, který byl pak uveden do reakce s alkylačním činidlem, odpovídajícím požadované sloučenině, obvykle 1-halogen-2-karbamoyloxy-3-alkoxypropanu, obvykle šlo o chlorovanou sloučeninu. Při tomto postupu se vždy získá směs nezreagovaných výchozích látek, N'-monosubstituovaného 5,5-disubstituovaného pyrimidintrionu a N,N'-disubstituovaného 5,5-disubstituovaného pyrimidintrionu.

Deriváty tohoto typu jsou popsány v britském patentovém spisu č. 1 193 438. Reakce se provádí v heterogenním, vysoce viskózním prostředí, probíhá obtížně a velké množství výchozího 1-halogen-2-karbamoyloxy-3-alkoxypropanu se spotřebuje při tvorbě nežádoucího N,N'-disubstituovaného derivátu. Tento výchozí materiál se nesnadno získává, příprava je náročná na čas a i při pracném čištění tento materiál vždy obsahuje přibližně 2 % isomerního 1-halogen-2-alkoxy-3-karbamoyloxypropanu.

Podstata vynálezu

Nyní byl nalezen jiný postup, který umožňuje získání v podstatě neznečištěného produktu. Mimoto je tento nový postup hospodárnější a snadněji se provádí za získání febarbamátu a jeho derivátů.

Předmětem vynálezu je způsob výroby pyrimidintrionových derivátů obecného vzorce I

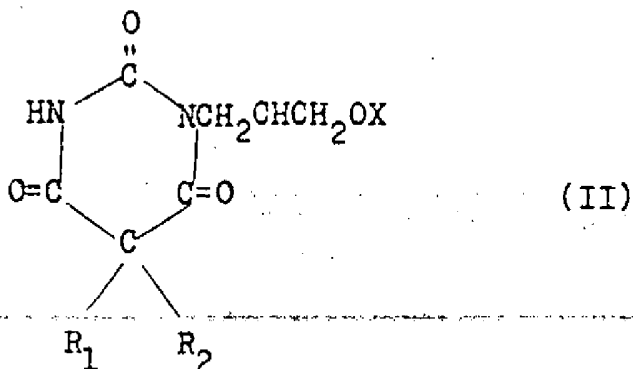


kde

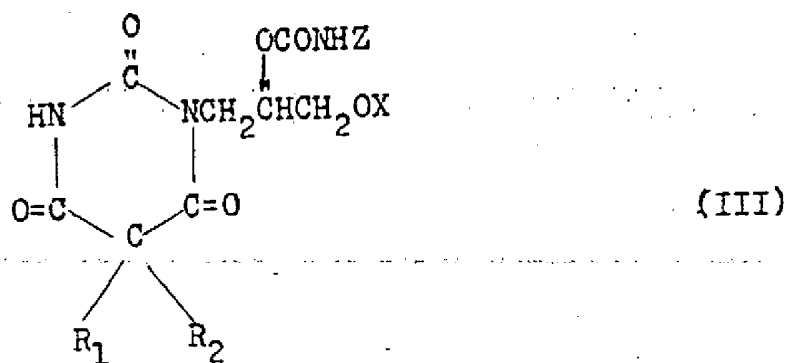
R_1 a R_2 , stejné nebo různé znamenají alifatický, aralifatický nebo arylový zbytek a

R znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCONH}_2)-\text{CH}_2\text{OX}$, v níž X znamená alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

postup spočívá v tom, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce II



kde R_1 , R_2 a X mají svrchu uvedený význam,
s dihalogenfosfynylisokyanátem nebo s halogensulfonylisokyanátem za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



kde

R_1 , R_2 a X mají svrchu uvedený význam a

Z znamená skupinu $-\text{SO}_2\text{Y}$ nebo $-\text{POY}_2$, v níž Y znamená atom halogenu,

s následnou hydrolýzou sloučeniny obecného vzorce III.

Meziprodukty obecného vzorce III jsou nové sloučeniny a tvoří rovněž část podstaty vynálezu. Je možno je izolovat nebo je možno je hydrolyzovat in situ za vzniku sloučeniny obecného vzorce I. S výhodou znamená Y atom chloru.

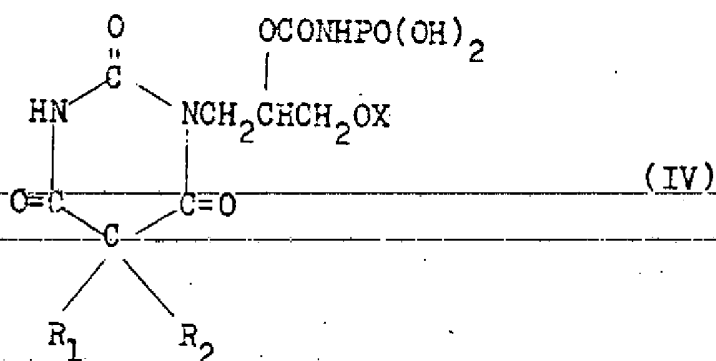
Reakce sloučenin obecného vzorce II s dihalogenfosfynylisokyanátem nebo halogensulfonylisokyanátem se může provádět v roztoku, s výhodou v bezvodém organickém rozpouštědle, zvláště aromatickém uhlovodíku, jako toluenu nebo halogenovaném uhlovodíku, jako methylenchloridu při použití v podstatě ekvimolárních množství reakčních složek při teplotě 10 až 50 °C. Reakce trvá obvykle 1 až 5 hodin, typicky 1 hodinu při teplotě místnosti.

V případě N-dihalogenfosfynyllových derivátů se hydrolýza snadno provádí ve směsi rozpouštědel, s výhodou v organickém uhlovodíku, jako toluenu nebo cyklohexanu a

vodě při teplotě 40 až 110, typicky 70 °C a pH 4 až 6. Doba reakce závisí na použitých podmínkách, reakce trvá 1 až 24 hodin, typicky přibližně 6 hodin při pH 5,5 a teplotě přibližně 70 °C.

V případě použití N-halogensulfonylových derivátů probíhá hydrolyza rychleji a je obvykle ukončena za hodinu při teplotě 40 °C.

Bylo zjištěno, že přítomnost chlorovaného organického rozpouštědla, jako methylenchloridu nebo chloroformu způsobí inhibici rozštěpení vazeb N-P a dále bylo zjištěno, že nové meziprodukty obecného vzorce IV



kde R_1 , R_2 a X mají svrchu uvedený význam,

je možno izolovat s dobrým výtěžkem. Na rozdíl od sloučenin obecného vzorce I jsou tyto látky snadno rozpustné ve vodě, zejména ve formě solí. Sloučeniny obecného vzorce IV rovněž tvoří část podstaty vynálezu. Izolované sloučeniny obecného vzorce IV je možno převést na sloučeniny obecného vzorce I přidáním vody za svrchu uvedených podmínek pro hydrolyzu N-dihalogenfosfinylových derivátů.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno zpracovávat jako prekursory účinných látek jakýmkoliv způsobem, avšak s výhodou pro injekční podání nebo na prostředky s řízeným

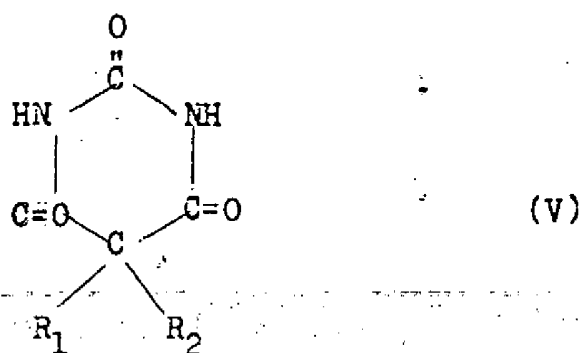
uvolňováním účinné látky. Účinná složka může být v ampulích nebo sterilních lahvičkách v práškové formě, určená pro rozpouštění vhodným sterilním rozpouštědlem krátce před použitím.

Specifické vlastnosti účinných látek umožňují připravit farmaceutické prostředky s řízeným uvolňováním ve formě částečně rozpustných solí nebo ve formě, absorbované na pryskyřice nebo v jakékoliv jiné známé formě. Při zpracování je možno užít obvyklá farmaceutická ředidla nebo pomocné látky.

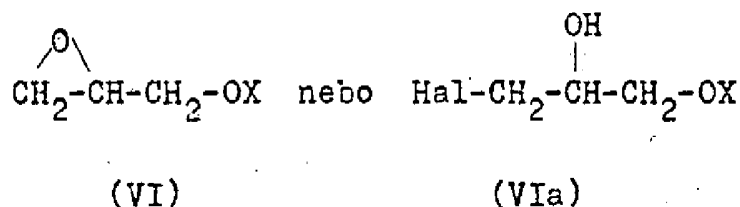
Sloučeniny obecného vzorce II byly popsány v publikaci Helvetica Chimica Acta, XLIV, str. 105 až 113, 1960. V této publikaci bylo také popsáno, že sloučeniny je možno získat reakcí sodné soli 5,5-disubstituované malonylmočoviny s 1-chlor-2-hydroxy-3-alkoxypropanem. Tento postup je vysoce pracný a z tohoto důvodu nevhodný pro průmyslové využití vzhledem k dlouhé době zahřívání a k nutnosti několikánásobné destilace za sníženého tlaku k získání produktu s vhodnou čistotou. Je zřejmé, že mimoto tento postup poskytuje směs produktů při poměrně nízkém výtěžku.

Nyní bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce II je možno získat jiným způsobem, který odstraňuje řadu problémů, spojených s prováděním známého postupu a který poskytuje produkt, který je možno výhodně použít pro další zpracování.

Vynález se proto týká také způsobu výroby sloučenin obecného vzorce II tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce V



kde R_1 a R_2 mají svrchu uvedený význam,
se sloučeninou obecného vzorce VI nebo VIa



kde X má svrchu uvedený význam a

Hal znamená atom halogenu,

za přítomnosti přibližně 0,01 až 0,1 molárního ekvivalentu anorganické baze v případě použití sloučeniny obecného vzorce VI nebo přibližně 1,0 molárního ekvivalentu organické baze v případě použití sloučeniny obecného vzorce VIa.

Baze se s výhodou volí tak, aby bylo zajištěno ve vodě pK_B vyšší než 10. Mimoto by tato base měla být volena tak, aby organická base byla současně reakčním rozpouštědlem nebo alespoň napomáhá rozpouštění reakčních složek a tím zajišťovala snadnější průběh reakce v homogenním prostředí, což je velkou výhodou pro provádění způsobu v průmyslovém měřítku. Výhodnými bazemi jsou alifatické, aralifatické nebo aromatické aminy, popřípadě substituované hydroxylovou skupinou nebo další aminoskupinou, trialkylaminy a zvláště triethylaminy.

Reakce se s výhodou provádí v protickém organickém rozpouštědle, jako nižším alkanolu, například ethanolu

nebo n-butanolu, nebo v aprotickém rozpouštědle jako amidu, například dimethylformamidu nebo dimethylacetamidu nebo ve svrchu uvedených rozpouštědlech s obsahem vhodné báze nebo v jakékoliv vhodné směsi těchto rozpouštědel.

Reakční teplota se obvykle pohybuje v rozmezí 20 až 150, s výhodou 70 °C, reakční doba je 2 až 48 hodin, s výhodou 6 hodin.

Získané sloučeniny obecného vzorce II je možno z reakční směsi izolovat způsobem, popsáním v britském patentovém spisu č. 1 581 834.

Další výhodou tohoto postupu je skutečnost, že změnami podílu výchozí volné kyseliny barbiturové k množství alkylačního činidla je možno podstatně zlepšit podíl N-monosubstituovaného produktu na úkor nežádoucího N,N-disubstituovaného produktu. Je výhodné užít přebytek výchozí kyseliny barbiturové od molárního poměru 1 : 1 až 3 : 1, s výhodou 1 : 1 až 2 : 1 vzhledem k alkylačnímu činidlu.

V nejvýhodnějším provedení je možno získat sloučeninu obecného vzorce I při použití sloučenin obecných vzorů V a VI jako výchozích látek, přičemž se postupně postup provádí přes meziprodukty obecných vzorců II a III.

Celý postup je zvláště vhodný pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_1 znamená ethyl, R_2 je fenyl a R je 3-n-butoxy-2-karbamoyloxypropylová skupina, tj. pro výrobu febarmátu a jeho derivátu v průmyslovém měřítku pouze při použití základních postupů, jako jsou extrakce, krystalizace, filtrace a odpařování.

Praktické provedení způsobu podle vynálezu bude osvětleno v následujících příkladech.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

1-(3-n-butoxy-2-hydroxypropyl)-5-ethyl-5-fenyl-(1H,3H,5H)-pyrimidin-2,4,6-trion

Roztok 69,6 g, 0,3 molu fenobarbitalu ve 150 ml ethanolu s obsahem 2,02 g, 0,02 molu triethylaminu se míchá 6 hodin s 26,0 g, 0,2 molu butylglycidyletheru (Merck & Co.) při 70 °C. Pak se reakční směs vlije do 500 ml vody a vysrážený produkt se extrahuje 200 ml toluenu při 70 °C. Toluénová vrstva se oddělí, promyje se 200 ml 3% vodné kyseliny sírové a nechá se stát přes noc při teplotě 4 °C. Vysrážený fenobarbital se odfiltruje a filtrát se extrahuje 5 x 100 ml 5% vodného uhličitanu sodného. Organická vrstva se pak extrahuje 2 x 200 ml 1M vodného hydroxidu sodného, vodné vrstvy se spojí, promyjí 100 ml toluenu a pH se upraví na 3 kyselinou sírovou. Vysrážený produkt se extrahuje 150 ml toluenu, organická vrstva se oddělí, vysuší a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 40,1 g výsledné látky ve výtěžku 55 %. Čistota produktu při HPLC je 99 %, teplota tání 92 °C.

Příklad 2

1-(3-n-butoxy-2-hydroxypropyl)-5-ethyl-5-fenyl-(1H,3H,5H)-pyrimidin-2,4,6-trion

Roztok 69,6 g, 0,3 molu fenobarbitalu v 60 ml dimethylformamidu s obsahem 20,2 g, 0,2 molu triethylaminu se míchá 6 hodin s 33,2 g, 0,2 molu 1-chlor-3-n-butoxy-2-propanolu při 70 °C. Pak se reakční směs vlije do 500 ml 3% kyseliny sírové a vysrážený produkt se extrahuje 200 ml toluenu při 70 °C. Toluénová vrstva se oddělí, promyje se 200 ml 3% vodné kyseliny sírové a nechá stát přes noc při 4 °C. Vysrážený fenobarbital se odfiltruje a filtrát se extrahuje 5 x 100ml

5% vodného roztoku uhličitanu sodného. Organická vrstva se pak extrahuje 2 x 200 ml 1M vodného roztoku hydroxidu sodného, vodné vrstvy se spojí, promyjí 100 ml toluenu a pH se upraví na 3 kyselinou sírovou. Vysrážený produkt se extrahuje 150 ml toluenu, organická vrstva se oddělí, vysuší a odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 53 % získá 38,5 g výsledné látky, čistota při HPLC je 96,5 %.

Příklad 3

Febarbamát

Roztok 10,83 g, 0,3 molu 1-(3-n-butoxy-2-hydroxy-propyl)-5-ethyl-5-fenyl-(1H,3H,5H)-pyrimidin-2,4,6-trionu ve 20 ml methylenchloridu se po kapkách přidá k míchanému roztoku 4,65 g, 0,033 molu chlorsulfonylisokyanátu ve 20 ml methylenchloridu při teplotě nižší než 30 °C. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a pak se přidá 100 ml směsi vody a ledové drti. Po ukončení energické reakce se reakční směs 1 hodinu zahřívá na 40 °C.

Pak se organická vrstva oddělí, promyje 2 x 100 ml vody, vysuší a odpaří, čímž se ve výtěžku 92,4 % získá 11,2 g, výsledné látky jako sklovitá pevná látka, která obsahuje podle HPLC ještě 3 % výchozí látky. Produkt se nechá překrystalovat z acetonitrilu, čímž se ve výtěžku 70,1 % získá 8,5 g febarmátu s teplotou tání 104 °C. Čistota produktu je alespoň 99,0 %.

Příklad 4

Febarbamát

Roztok 10,83 g, 0,03 molu 1-(3-n-butoxy-2-hydroxy-propyl)-5-ethyl-5-fenyl-(1H,3H,5H)-pyrimidin-2,4,6-trionu ve 20 ml toluenu se po kapkách přidá k míchanému roztoku

5,3 g, 0,033 molu dichlorfosfynylisokyanátu ve 20 ml toluenu při teplotě nižší než 30 °C.

Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a pak se přidá 100 ml směsi vody a ledové drti. Po odeznění bouřlivé reakce se pH roztoku upraví na 5 přidáním roztoku hydroxidu sodného.

Pak se reakční směs 6 hodin míchá při teplotě 70 °C, pak se zchladí, organická fáze se oddělí, promyje se 3 x 50 ml vody, vysuší a odpaří, čímž se ve výtěžku 89 % získá 10,8 g výsledného produktu jako sklovitá pevná látka, která podle výsledků HPLC obsahuje ještě přibližně 3 % výchozího produktu.

Po překrystalování z acetonitrilu se ve výtěžku 66,8 % získá 8,1 g febarbamátu s teplotou tání 104 °C. Čistota je alespoň 99,0 %.

Příklad 5

1-[3-n-butoxy-2-(N-dihydroxyfosforyl)-karbamoyloxypropyl]-
-5-ethyl-5-fenyl-(1H,3H,5H)-pyrimidin-2,4,6-trion,
(kyselina febarbamát-N-fosforečná)

Roztok 10,83 g, 0,03 molu 1-(3-n-butoxy-2-hydroxypropyl)-5-ethyl-5-fenyl-(1H,3H,5H)-pyrimidin-2,4,6-trionu ve 20 ml methylenchloridu se po kapkách přidá k míchanému roztoku 5,3 g, 0,033 molu dichlorfosfynylisokyanátu ve 20 ml methylenchloridu. Teplota se udržuje pod 30 °C. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a pak se přidá 100 ml směsi vody a ledové drti. Pak se směs ještě 1 hodinu energicky míchá, načež se odpaří za sníženého tlaku. Získaný olej se extrahuje 2 x 50 ml etheru, organická vrstva se oddělí, promyje se 2 x 200 ml vody, vysuší a odpaří, čímž se ve výtěžku 85 % získá 11,3 g produktu s čistotou 95 % při HPLC.

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

Příklad 6

Febarbamát

Roztok 5 g, 0,0113 molu kyseliny z příkladu 5 v 50 ml vody se převrství 25 ml toluenu a pH se upraví na 5,5 přidáním roztoku uhličitanu sodného. Směs se 6 hodin energicky míchá při 70 °C. Organická vrstva se oddělí, promyje se 2 x 25 ml vody, vysuší a odpaří, čímž se ve výtěžku 33 % získá 3,8 g febarbamátu s čistotou 97,5 % (HPLC).

Příklad 7

1-(3-n-butoxy-2-hydroxypropyl)-5,5-dipropyl-(1H,3H,5H)-pyrimidin-2,4,6-trion

Roztok 30,8 g, 0,15 molu 5,5-dipropyl-(1H,3H,5H)-pyrimidin-2,4,6-trionu ve 30 ml dimethylformamidu s obsahem 2,02 g, 0,2 molu triethylaminu se smísí s 13 g, 0,1 molu butylglycidyletheru. Roztok se zahřívá 6 hodin na 60 °C, pak se zředí 150 ml vody a extrahuje 2 x 50 ml toluenu. Organická vrstva se oddělí, promyje 2 x 100 ml vody, vysuší a extrahuje 6 x 100 ml 5% vodného uhličitanu sodného. Toluénová fáze se pak extrahuje 2 x 100 ml 1M vodného hydroxidu sodného, vodná fáze se oddělí, promyje 100 ml toluenu a pH se upraví na 3 kyselinou sírovou. Vyloučený olejovitý produkt se extrahuje 100 ml toluenu, organická vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší a odpaří, čímž se ve výtěžku 51,6 % získá 16,3 g produktu s čistotou 96,5 % při HPLC.

Příklad 8

1-(3-n-butoxy-2-(N-dihydroxyfosforyl)karbamoyloxypropyl)-
-5,5-dipropyl-(1H,3H,5H)-pyrimidin-2,4,6-trion

Roztok 12,52 mg, 0,04 molu 1-(3-n-butoxy-2-hydroxypropyl)-5,5-dipropyl-(1H,3H,5H)-pyrimidin-2,4,6-trionu ve 20 ml methylenchloridu se po kapkách přidá k míchanému roztoku 7 g, 0,044 molu dichlorfosforinylisokyanátu ve 20 ml methylenchloridu při teplotě pod 30 °C. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, přidá se 100 ml chladné vody, směs se energicky 1 hodinu míchá a pak se částečně odpaří za sníženého tlaku a vyloučená olejovitá kapalina se extrahuje etherem. Organická vrstva se oddělí, promyje 20 ml vody, vysuší a odpaří, čímž se ve výtěžku 81 % získá 12,8 g sklovité výsledné látky s čistotou 95,5 % (HPLC).

IR-spektrum (KBr disc): 3247 (široký pás), 2968, 2935, 2877, 1752, 1722, 1694, 1443, 1356, 1207, 1104, 1055, 1024, 950, 881, 820, 776, 692, 497 cm^{-1} .

Příklad 9

1--(3-n-butoxy-2-karbamoyloxypropyl)-5,5-dipropyl-(1H,3H,5H)-
pyrimidin-2,4,6-trion

Roztok 10 g, 0,0254 molu 1-(3-n-butoxy-2-(N-dihydroxyfosforyl)karbamoyloxypropyl)-5,5-dipropyl-(1H,3H,5H)pyrimidin-2,4,6-trionu v 75 ml vody se převrství 25 ml toluenu a pH se upraví na 5,5 při použití roztoku uhličitanu sodného. Reakční směs se pak 6 hodin energicky míchá při teplotě 70 °C, organická vrstva se oddělí, promyje se 2 x 25 ml vody, vysuší a odpaří, čímž se získá ve výtěžku 90 % celkem 8,2 g produktu s čistotou 94 % (HPLC). Krystalizací z methanolu se ve výtěžku 74,6 % získá 6,8 g produktu s teplotou tání 105 °C.

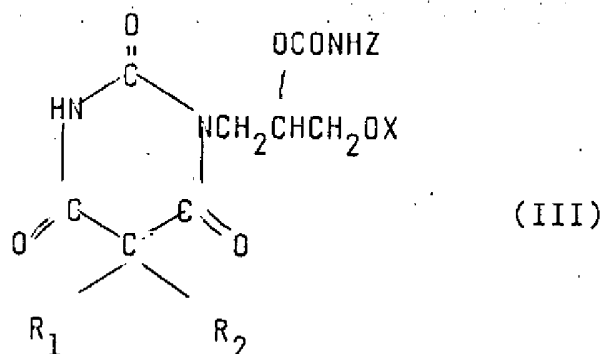
Příklad 10

Disočná sůl febarbamát-N-fosforečné kyseliny

Roztok 4,4 g, 0,01 molu febarbamát-N-fosforečné kyseliny a 0,8 g, 0,02 molu hydroxiidu sodného ve 20 ml methanolu se odpaří za sníženého tlaku na vodní lázni s teplotou 30 °C. Odparek se nechá krystalizovat ze 4 ml bezvodého methanolu, čímž se ve výtěžku 47 % získá 2,2 g produktu s teplotou tání 136 až 138 °C.

PRÍL.	ÚŘAD PRO VYNALEZY A OBJEVY	01. VIII 91	036016
-------	----------------------------------	-------------	--------

1. Nové pyrimidintrionové deriváty obecného vzorce III



kde

R_1 a R_2 , stejné nebo různé, znamenají alifatickou, aralifatickou nebo arylovou skupinu,

Z znamená skupinu obecného vzorce $-\text{SO}_2\text{Q}$, kde Q znamená atom halogenu nebo skupinu obecného vzorce $-\text{POY}_2$, kde

Y znamená atom halogenu nebo hydroxylovou skupinu a

X znamená alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

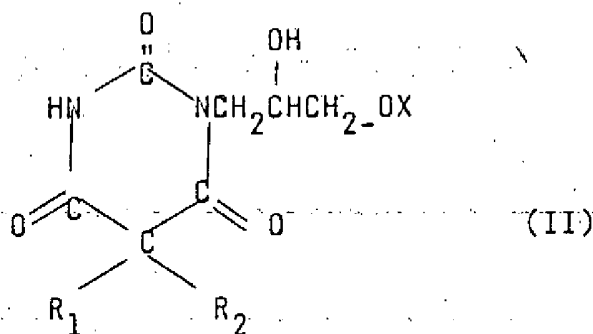
jakož i soli těchto látek, v nichž Y znamená hydroxylovou skupinu.

2. Nové pyrimidintrionové deriváty obecného vzorce III podle nároku 1, vyznačující se tím, že Z znamená skupinu $-\text{SO}_2\text{Q}$, v níž Q znamená atom halogenu nebo skupinu $-\text{POY}_2$, v níž Y znamená atom halogenu.

3. Nové pyrimidintrionové deriváty obecného vzorce III podle nároku 1, vyznačující se tím, že Z znamená skupinu $-\text{PO}(\text{OH})_2$.

4. Způsob výroby nových pyrimidintrionových derivátů

obecného vzorce III podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce II

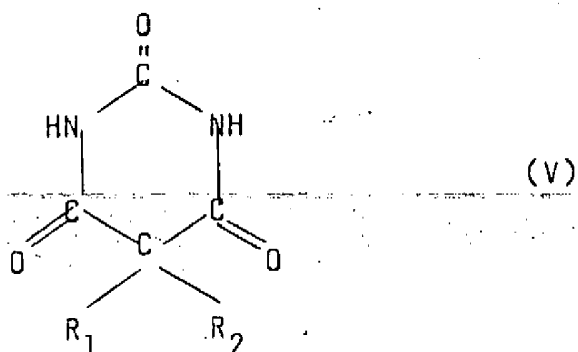


kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený v nároku 1, s dihalogenfosfinylisokyanátem nebo dihalogensulfonylisokyanátem za vzniku sloučenin obecného vzorce III podle nároku 2, načež se popřípadě získají sloučeniny obecného vzorce III, v němž Z znamená skupinu $-POY_2$ kde Y je hydroxylová skupina hydrolýzou za přítomnosti směsi vody a chlorovaného organického rozpouštědla,

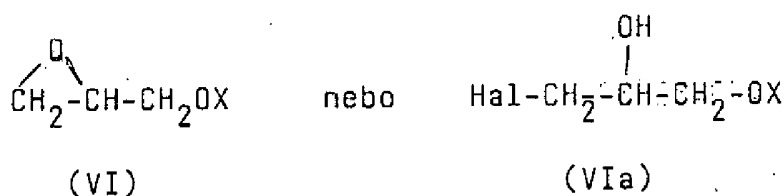
sloučeniny, získané reakcí sloučeniny obecného vzorce II s dihalogenfosfinylisokyanátem.

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že Q nebo Y znamená atom chloru.

6. Způsob podle nároku 4 nebo 5 pro výrobu sloučenin obecného vzorce III, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se k reakci užije sloučenina obecného vzorce II, připravená reakcí sloučeniny obecného vzorce V



kde R_1 a R_2 mají význam, uvedený v nároku 1,
se sloučeninou obecného vzorce VI nebo VIa

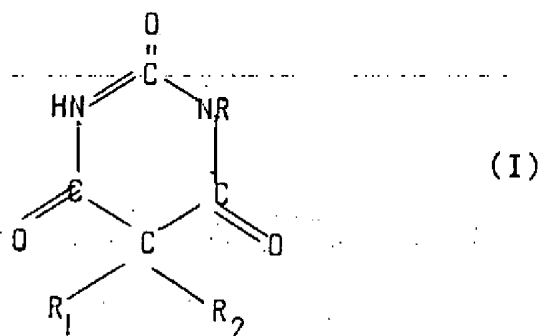


kde X má význam, uvedený v nároku 1 a

Hal znamená atom halogenu,
za přítomnosti 0,01 až 0,1 molárního ekvivalentu organické
baze v případě, že se užije sloučenina obecného vzorce VI
nebo za přítomnosti 1,0 molárního ekvivalentu baze v pří-
padě, že se užije sloučenina obecného vzorce VIa.

7. Způsob podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že molární poměr sloučeniny obecného vzorce V ke
sloučenině obecného vzorce VI nebo VIa je v rozmezí 1 : 1
až 1 : 3.

8. Použití sloučenin obecného vzorce III pro výrobu
sloučenin obecného vzorce I



kde R_1 a R_2 mají význam, uvedený v nároku 1 a

R znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCONH}_2)-\text{CH}_2\text{OX}$, kde
 X znamená alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

postupuje se tak, že se sloučenina obecného vzorce III
hydrolyzuje.

9. Použití sloučenin obecného vzorce III podle nároku 8;
při němž se užije sloučeniny vzorce III, připravené způsobem
podle nároku 4 nebo 5.

10. Použití sloučeniny obecného vzorce III podle nároku
9, při němž se sloučenina obecného vzorce II získá reakcí
sloučeniny obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce
VI nebo VIa podle nároků 6 nebo 7.

11. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že jako svou účinnou složku obsahuje sloučeninu
obecného vzorce III podle nároku 1, v níž Y znamená hydroxylo-
vou skupinu nebo její sůl, přijatelnou z farmaceutického hle-
diska ve směsi s farmaceutickým nosičem, pomocnou látkou nebo
ředidlem.

Zastupuje:


JUDr. Zdeňka KOREJZOVÁ
advokátka