



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 050 353** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 239/62, C 07 F 9/22, 9/6512, A 61 K 31/505**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

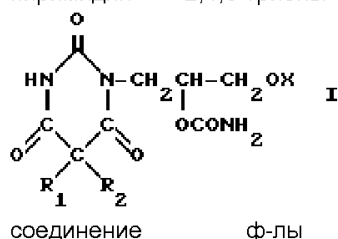
(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 5001934/04, 05.02.1991
(30) Приоритет: 08.02.1990 GB 9002890.3
(46) Дата публикации: 20.12.1995
(56) Ссылки: 1. Helvetica Chimica Acta, 1960, XLIV, с.105-113.2. Патент Великобритании N 2137999, кл. C 07D239/62, 1984.3. Патент США N 4611057, кл. C 07D239/62, 1986.
(86) Заявка PCT:
PCT/EP 91/00253 (05.02.91)

(71) Заявитель:
Сапос С.А. (CH)
(72) Изобретатель: Бернар Зигфрид[FR],
Индржих Вахта[CH], Карел
Вальтер[CH], Стефан Хугентоблер[CH]
(73) Патентообладатель:
Сапос С.А. (CH)

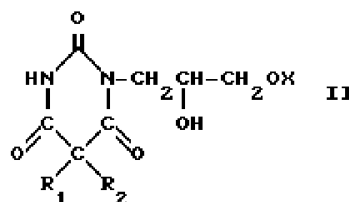
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 1-(3- АЛКОКСИ-2- КАРБАМОИЛОКСИПРОПИЛ) -(1Н, 3Н, 5Н) -ПИРИМИДИН-2,4,6-ТРИОНА И ПРОИЗВОДНЫЕ (1Н, 3Н, 5Н)- ПИРИМИДИН -2,4,6-ТРИОНА

(57) Реферат:
Использование: в качестве водорастворимых предшественников лекарственных производных пириимидинтриона. Сущность изобретения: продукты: 1-(3-алкокси-2-карбамоилоксипропил) (1Н, 3Н, 5Н)-пириимидин-2,4,6-трионы ф-лы I
Реагент 1:

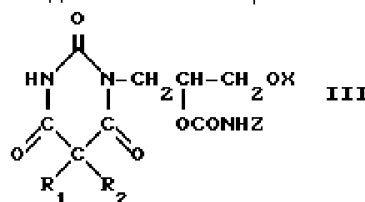


соединение ф-лы II

Реагент 2:



дигалоидфосфинил- или галоидсульфонилизцианат. Образующееся соединение ф-лы III



гидрализуют. Значения R₁ и R₂ одинаковые или различные алифатические, арильные группы, X-C₁-C₅ -алкил, Z-группа SO₂Y или POY₂, где Y-галоген, и 5 з. п. ф-лы.



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 050 353** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 239/62, C 07 F 9/22,**
9/6512, A 61 K 31/505

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

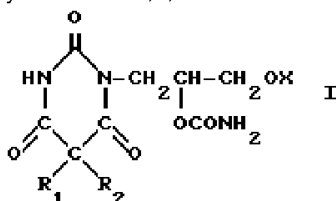
(21), (22) Application: 5001934/04, 05.02.1991
(30) Priority: 08.02.1990 GB 9002890.3
(46) Date of publication: 20.12.1995
(86) PCT application:
EP 91/00253 (05.02.91)

(71) Applicant:
Sapos S.A. (CH)
(72) Inventor: Bernar Zigfrid[FR],
Indrzhikh Vakhta[CH], Karel Val'ter[CH], Stefan
Khugentobler[CH]
(73) Proprietor:
Sapos S.A. (CH)

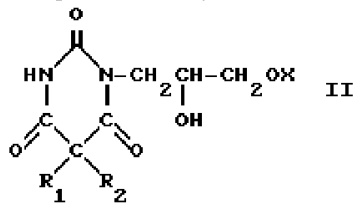
(54) METHOD OF SYNTHESIS OF 1-(3-ALKOXY-2- CARBAMOYLHYDROXYPROPYL) -(1H,3H,5H) -PYRIMIDINE-2,4,6-TRIONE AND DERIVATIVES OF (1H,3H,5H)- PYRIMIDINE-2,4,6- TRIONE

(57) Abstract:

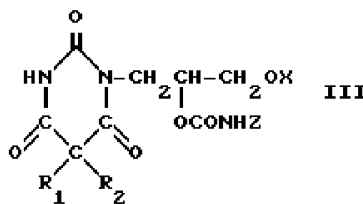
FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE:
products: 1-(3- alkoxy-2-
carbamoylhydroxypropyl)
-(1H,3H,5H)-pyrimidine- 2,4,6-triones of the
formula (I)



Reagent 1: compound of the formula (II)
Reagent 2:



dihaloidphosphinyl- or
haloidsulfonylisocyanate. Formed compound of
the formula (III)
is



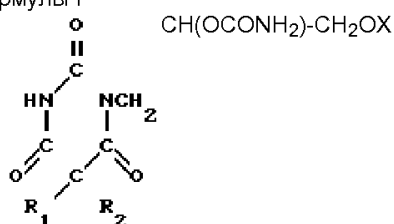
hydrolyzed. Meanings R₁ and R₂ are similar
or different aliphatic, araliphatic or aryl
groups; X C₁-C₅-alkyl, Z - group SO₂Y or
POY₂ where Y halogen. Synthesized
compounds were used as water-soluble
precursors of medicinal derivatives of
pyrimidinetrione. EFFECT: improved method of
synthesis. 8 cl

Изобретение относится к способу получения производных пиридинтриона. Изобретение также относится к новым N-дигидроксифосфорильным производным пиридинтриона, которые могут быть использованы в качестве водорастворимых предшественников некоторых лекарственных производных пиридинтриона.

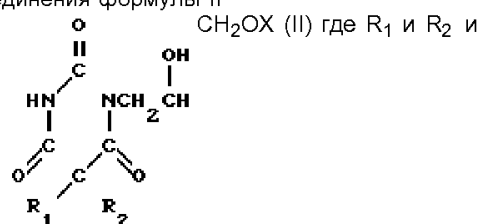
Известно соединение 1-(3-н-бутокси-2-карбамоилоксипропил)-5-этил-5-фенил(1Н, 3Н, 5Н)-пиридин-2,4,6-трион, далее называемый фебарбаматом [1,2 и 3] В указанных публикациях также описаны родственные соединения и их синтез. Способ синтеза непременно включает алкилирование 5,5-дизамещенного пиридинтриона путем образования натриевой соли производного малонилмочевины и реакции полученного производного с алкилирующим средством, соответствующим соединению, которое хотят получить, как правило, 1-галоид-2-карбамоилокси-3-алкоксипропаном, обычно хлорпроизводным. При таком способе всегда остается смесь непрореагировавших исходных продуктов: N'-монозамещенного 5,5-дизамещенного пиридинтриона и N,N'-дизамещенного 5,5-дизамещенного пиридинтриона. Реакция, осуществляемая в гетерогенной высоковязкой массе, трудно поддается обработке, при этом значительное количество применяемого в качестве исходного продукта 1-галоид-2-карбамоилокси-3-алкоксипропана расходуется на неизбежное образование нежелательного N,N'-дизамещенного производного. Указанные исходные соединения получить нелегко, требуют больших затрат времени, с трудом синтезируют и несмотря на тщательную очистку обязательно содержат около 2% изомерного

1-галоид-2-алкокси-3-карбамоилоксипропана. Предложен альтернативный способ, позволяющий получать по существу незагрязненный продукт. Кроме того, новые методики обеспечивают значительные преимущества с точки зрения экономики и простоты операций при получении фебарбамата и его производных.

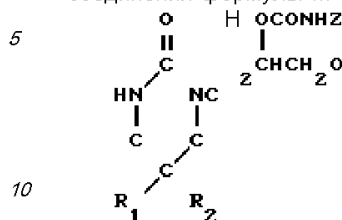
Согласно одному из аспектов изобретения дается способ получения соединения формулы I



(I) где R₁ и R₂, которые могут быть одинаковыми или различными, представляют алифатические, арилифатические или арильные группы и X представляет C₁-C₅-алкил, заключающийся в реакции соединения формулы II



X принимают указанные значения, с дигалоидфосфинил- или галоидсульфонилоцианатом с получением соединения формулы III

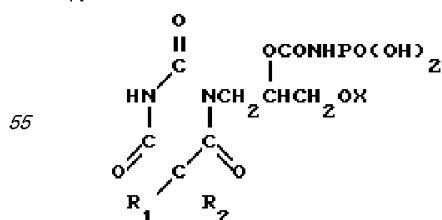


принимают указанные значения и Z-группа формул: -SO₂Y или POY₂, в которых Y-атом галогена, с последующим гидролизом соединения формулы III.

Промежуточные соединения формулы (III), как полагают, являются новыми соединениями, и они составляют дополнительный признак изобретения. Соединения формулы (III) могут быть выделены или же могут быть гидролизваны in situ с получением соединений формулы (I). Рекомендуется, чтобы Y представлял атом хлора.

Реакция соединений формулы (II) с дигалоидфосфинил- или галоидсульфонилоцианатом может быть проведена в растворе, предпочтительно в безводном органическом растворителе, желательнее в ароматическом углеводороде, таком как толуол или в галоидированном углеводороде, таком как хлористый метилен с применением по существу эквимольных количеств реагентов в температурном интервале от -10 до 50°C. Завершение реакции обычно требует 1-5 ч, обычно 1 ч при комнатной температуре.

В случае применения N-дигалоидфосфинилпроизводного реакция гидролиза может быть проведена в смеси растворителей, предпочтительно в органическом углеводородном растворителе, таком как толуол или циклогексан, и воде при pH 4-6 в температурном интервале 40-110°C, обычно около 70°C. Время реакции в сильной степени зависит от используемых условий, но обычно при pH примерно 5,5 и температуре около 70°C для завершения реакции требуется около 6 ч. Обнаружено, что присутствие хлорированного органического растворителя, такого как хлористый метилен или хлороформ, ингибирует расщепление N-P связи, и при этом могут быть выделены дополнительные промежуточные соединения, являющиеся, как полагают, новыми, формулы IV



(IV) где R₁, R₂ и X принимают указанные значения, с хорошими выходами. В отличие от соединений формулы (I) эти вещества легко растворимы в воде, особенно в виде солей. Подобные соединения формулы (IV) составляют еще один аспект изобретения. Выделенные соединения формулы (IV) могут быть превращены в соединения формулы (I)

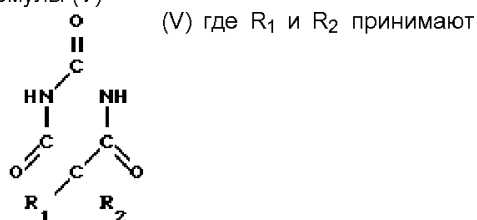
добавлением воды в условиях, приведенных для гидролиза N-дигалоидфосфинилпроизводных.

Соединения изобретения могут быть введены в лекарственные составы в качестве предшественников лекарств любым удобным путем, но с особым успехом в композиции для инъекций и в композиции с регулируемым выделением лекарства. Активный компонент может быть представлен в порошковой форме, заключенной в ампулы или иные стерильные контейнеры, которую растворяют в приемлемом стерильном растворителе непосредственно перед употреблением. Особые свойства таких соединений изобретения могут быть также использованы для приготовления композиций с регулируемым выделением лекарства в виде частично растворимых солей или абсорбированных на смолах, или в ином известном виде. Приемлемые фармацевтические разбавители или наполнители могут быть легко подобраны любым специалистом в данной области.

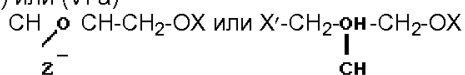
Соединения формулы (II) описаны [1] как синтезированные в реакции натриевой соли 5,5-дизамещенной малонилмочевины с 1-хлор-3-гидрокси-3-алкоксипропаном.

Описанная методика в высшей степени громоздка и совершенно непрактична в промышленных масштабах вследствие используемого для нагревания времени и необходимости нескольких перегонки при пониженном давлении для получения продукта приемлемой чистоты. Необходимо подчеркнуть, что описанный препаративный способ приводит к смеси продуктов и достигаемые выходы находятся на низком уровне.

Также предлагается способ получения соединений формулы (II), в котором немногих проблем, связанных с прежней методикой, и который позволяет избежать затруднений при последующей обработке. Согласно еще одному аспекту изобретения дается способ получения соединений формулы (II), охарактеризованных выше, который заключается в реакции соединения формулы (V)



указанные значения, с соединением формул (VI) или (VI a)



(VI) (VI a) где X принимает указанные значения и X' атом галогена, в присутствии 0,01-0,1 молярных эквивалентов органического основания при использовании соединения формулы (VI) или примерно 1 молярного эквивалента органического основания при использовании соединения формулы (VIa). Наиболее желательно, чтобы применяемое основание было подобрано из соединений, имеющих значения pK_B в воде выше 10. Кроме того, при выборе органического основания, действующего и как растворитель реакции или, по меньшей мере,

способствующего сольбуилизации реагентов, в этом случае может быть осуществлена более гладкая реакция в гомогенной среде, что имеет важные технологические преимущества в промышленных установках. В качестве оснований рекомендуются алифатические, арилифатические или ароматические амины, возможно замещенные гидроксильными или дополнительными аминогруппами, из которых особенно рекомендуются триэтиламин, в частности триэтиламин. Реакцию желательно проводить в протонном органическом растворителе, таком как низший алканол, например этанол или бутанол, или в апротонном растворителе, таком как амид, например диметилформамид или диметилацетамид, или могут быть использованы приемлемые охарактеризованные основания, или реакция может быть осуществлена в любой приемлемой смеси указанных растворителей. Применяемая в данной реакции температура будет в интервале 20-150°C, предпочтительно при 70°C, и для реакции необходимо время 2-8 ч, предпочтительно 6 ч. Полученные соединения формулы (II) могут быть выделены из реакционной смеси известными способами.

В качестве еще одного преимущества данной методики обнаружено, что изменением отношения применяемой в качестве исходного продукта свободной барбитуровой кислоты к количеству алкилирующего средства может быть существенно улучшено отношение N-монозамещенного продукта за счет нежелательного образования к N,N-дизамещенному производному. Рекомендуется использовать избыток применяемой в качестве исходного продукта барбитуровой кислоты при молярном соотношении барбитуровой кислоты и алкилирующего средства, по меньшей мере от 1:1 до 3:1, предпочтительно (1:1)-(2:1).

В наиболее рекомендуемом воплощении изобретения дается полный способ получения соединений формулы (I), заключающийся в применении в качестве исходных продуктов соединений формулы (V) и (VI), в котором последовательно применяют каждую из описанных стадий способа с образованием соединений формул (II) и (III).

Способ в целом в особенности хорошо пригоден для широкомасштабного получения фебарамата (соединения формулы (I), где R_1 -этил, R_2 -фенил и R-(3-н-бутоксипропил) и его производных с использованием только самых классических операций, таких как экстракция, кристаллизация, фильтрация, испарение.

Различные аспекты и воплощения изобретения далее раскрываются и дополнительно иллюстрируются не ограничивающими изобретение примерами.

Пример 1. 1-(3-н-Бутоксипропил)-5-этил-5-фенил-(1H,3H, 5H)-пиримидин-2,4,6-трион.

Раствор фенобарбитала (69,6 г, 0,3 моль) в этаноле (150 мл), содержащем триэтиламин (2,02 г, 0,02 моль), перемешивают 6 ч при 70 °C с бутилглицидиловым эфиром (26 г, 0,2 моль) (производства Мерк энд Ко). Затем реакционную смесь переносят в воду (500 мл) и осажденный продукт экстрагируют при 70°C толуолом (200 мл) Толуольный слой

отделяют, промывают 3%-ной водной серной кислотой и оставляют примерно на сутки при 4°C. Осадившийся фенобарбиталь отфильтровывают, а фильтрат экстрагируют 5%-ным водным карбонатом натрия (5x100 мл). Органический слой затем экстрагируют 1М водной гидроокисью натрия (2x200 мл), водные слои собирают, промывают толуолом (100 мл) и добавлением серной кислоты устанавливают pH 3. Осадившийся продукт экстрагируют толуолом (150 мл), и испарением при пониженном давлении получают 40,1 г (55%) названного соединения с т.пл. 92°C и чистотой 99% (ВЭЖХ).

П р и м е р 2.
1-(3-н-Бutoкси-2-гидроксипропил)-5-этил-5-фенил-(1Н,3Н, 5Н)-пиримидин-2,4,6-трион.

Раствор фенобарбитала (69,6 г, 0,3 моль) в диметилформамиде (60 мл), содержащем триэтиламин (20,2 г, 0,2 моль) перемешивают 6 ч при 70°C с 1-хлор-3-н-бutoкси-2-пропанолом (33,2 г, 0,2 моль). Затем реакционную смесь переносят в 3%-ную серную кислоту (500 мл) и осадившийся продукт экстрагируют при 70°C толуолом (200 мл). Тoluольный слой отделяют, промывают 3%-ной водной серной кислотой (200 мл) и оставляют примерно на сутки при 4°C. Осажденный фенобарбиталь отфильтровывают, а фильтрат экстрагируют 5%-ным водным карбонатом натрия (5x100 мл). Органический слой затем экстрагируют 1М водным гидроокисью натрия (2x200 мл), водные слои собирают, промывают толуолом (100 мл), и добавлением серной кислоты устанавливают pH 3. Осадившийся продукт экстрагируют толуолом (150 мл), органический слой отделяют, сушат и испарением при пониженном давлении получают 38,5 г (53%) названного соединения чистотой 96,5% (ВЭЖХ).

П р и м е р 3. Фебарбамат.

Раствор 1-(3-н-бutoкси-2-гидроксипропил)-5-этил-5-фенил-(1Н,3Н,5Н)-пиримидин-2,4,6-триона (10,83 г, 0,03 моль) в 20 мл хлористого метилена добавляют по каплям при температуре ниже 30°C к перемешиваемому раствору хлорсульфонилизотиоцианата (4,65 г, 0,033 моль) в 20 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, после чего добавляют ледяную воду (100 мл). После прекращения интенсивной реакции реакционную смесь нагревают 1 ч при 40°C. Затем органический слой отделяют, промывают водой (2x100 мл), сушат и испарением получают 11,2 г (92,4%) стекловидного вещества, содержащего 3% исходного соединения (по данным ВЭЖХ). Перекристаллизацией полученного продукта из ацетонитрила получают 8,5 г (70,1%) фебарбамата с т.пл. 104°C и чистоты, по меньшей мере, 99%

П р и м е р 4. Фебарбамат.

Раствор 1-(3-н-бutoкси-3-гидроксипропил)-5-этил-5-фенил-(1Н,3Н,5Н)-пиримидин-2,4,6-триона в толуоле (20 мл) добавляют по каплям при температуре ниже 30°C к перемешиваемому раствору дихлорфосфинилизотиоцианата (5,3 г, 0,033 моль) в толуоле (20 мл). Реакционную смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, после чего добавляют ледяную

воду (100 мл). После прекращения интенсивной реакции добавлением раствора гидроксида натрия устанавливают в растворе pH 5. Затем реакционную смесь перемешивают 6 ч при 70°C, охлаждают, органическую фазу отделяют, промывают водой (3x50 мл), сушат и испарением получают 10,8 г (89%) названного соединения в виде стекловидного вещества, содержащего примерно 3% исходного продукта (по данным ВЭЖХ). Перекристаллизацией из ацетонитрила получают 8,1 г (66,8%) фебарбамата с т.пл. 104°C и чистотой, по меньшей мере, 99%

П р и м е р 5.
1-(3-н-Бutoкси-2-(N-дигидроксифосфорил)карбамоилоксипропил)-5-этил-5-фенил-(1Н, 3Н, 5Н)-пиримидин-2,4,6-трион(фебарбамат-N-фосфорная кислота).

Раствор

1-(3-н-бutoкси-2-гидроксипропил)-5-этил-5-фенил-(1Н,3Н,5Н)-пиримидин-2,4,6-триона (10,83 г, 0,03 моль) в хлористом метилене (20 мл) добавляют по каплям к перемешиваемому раствору дихлорфосфинилизотиоцианата (5,3 г, 0,033 моль) в хлористом метилене (20 мл). Температуру при этом поддерживают ниже 30 °C. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, после чего добавляют ледяную воду (100 мл). Полученную смесь интенсивно перемешивают 1 ч и частично испаряют при пониженном давлении. Осадившееся масло экстрагируют эфиром (2x50 мл), органический слой отделяют, промывают водой (2x200 мл), сушат и последующим испарением получают 11,3 г (85%) названного соединения чистотой 95% (ВЭЖХ).

ИК (диск KBr): 3239 (широкая полоса), 2963, 2877, 1756, 1739, 1697, 1443, 1367, 1207, 1109, 1032, 950, 892, 820, 776, 722, 695, 557 см⁻¹.

П р и м е р 6. Фебарбамат.

Раствор фебарбамат N-фосфорной кислоты (5 г, 0,0113 моль) в воде (50 мл) смешивают с толуолом (25 мл) и добавлением раствора карбоната натрия устанавливают pH 5,5. Затем смесь интенсивно перемешивают 6 ч при 70°C. Органический слой отделяют, промывают водой (2x25 мл), сушат и испарением получают 3,8 г (93%) фебарбамата чистотой 93% (ВЭЖХ).

П р и м е р 7.
1-(3-н-Бutoкси-2-гидроксипропил)-5,5-дипропил-(1Н,3Н, 5Н)-пиримидин-2,4,6-трион.

Раствор 5,5-дипропил-(1Н, 3Н, 5Н)-пиримидин-2,4,6-триона (30,8 г, 0,15 моль) в диметилформамиде (30 мл), содержащем триэтиламин (2,02 г, 0,2 моль) смешивают с бутилглицидиловым эфиром (13 г, 0,1 моль) и полученную смесь нагревают 6 ч при 60°C. Затем раствор разбавляют водой (150 мл) и экстрагируют толуолом (2x50 мл). Органический слой отделяют, промывают водой (2x200 мл), сушат и экстрагируют 5%-ным водным карбонатом натрия (6x100 мл). Тoluольную фазу затем экстрагируют 1М водным гидроксидом натрия (2x100 мл), водные слои отделяют, промывают толуолом (100 мл) и добавлением серной кислоты устанавливают pH 3. Осадившийся маслянистый продукт экстрагируют толуолом

(100 мл), органический слой отделяют, промывают водой, сушат и испарением получают 16,3 г (51,6%) названного соединения чистотой 96,5% (ВЭЖХ).

Пример 8.
1-(3-н-Бutoкси-2-(N-дигидроксифосфорил)карбамоилоксипропил)-5,5-дипропил-(1H,3H,5H)-пиримидин-2,4,6-трион.

Раствор

1-(3-н-бutoкси-2-гидроксипропил)-5,5-дипропил-(1H,3H,5H)-пиримидин-2,4,6-триона (12,52 г, 0,04 моль) в хлористом метиле (20 мл) добавляют по каплям при температуре ниже 30°C к перемешиваемому раствору дихлорфосфоринилизоцианата (7 г, 0,044 моль) в хлористом метиле. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, после чего добавляют холодную воду (100 мл). Полученную смесь интенсивно перемешивают 1 ч, частично испаряют при пониженном давлении, и осажденное масло экстрагируют эфиром. Органический слой отделяют, промывают водой (20 мл), сушат и после испарения получают 12,8 г (81%) названного соединения в виде стекловидного вещества чистотой 95,5% (ВЭЖХ).

ИК (диск KBr): 3247 (широкая полоса), 2968, 2935, 2877, 1752, 1694, 1443, 1356, 1207, 1104, 1055, 1024, 950, 881, 820, 776, 692, 497 см⁻¹.

Пример 9.
1-(3-н-Бutoкси-2-карбамоилоксипропил)-5,5-дипропил-(1H, 3H,5H)- пиримидин-2,4,6-трион.

Раствор

1-(3-н-бutoкси-2-(N-дигидроксифосфорил)карбамоилоксипропил)-5,5-дипропил-(1H, 3H, 5H)-пиримидин-2,4,6-триона (10 г, 0,0254 моль) в воде (75 мл) смешивают с толуолом (25 мл) и добавлением раствора карбоната натрия устанавливают pH 5,5. Затем реакционную смесь интенсивно перемешивают 6 ч при 70°C, органический слой отделяют, промывают водой (2x20 мл), сушат и испарением получают 8,2 г (90%) названного соединения с чистотой 94% Кристаллизацией из метанола получают 6,8 г (74,6%) продукта с т.пл. 103°C.

Пример 10. Динатриевая соль фебарбамат N-фосфорной кислоты.

Раствор фебарбамат-N-фосфорной кислоты (4,4 г, 0,01 моль) и гидроксида натрия (0,8 г, 0,02 моль) в метаноле (20 мл) испаряют при пониженном давлении (температура бани 30°C). Кристаллизацией остатка из безводного метанола (4 мл) получают 2,2 г (47%) названного соединения с т.пл. 136-138°C.

Композиции изобретения, содержащие в качестве активного ингредиента соединение формулы (IV) (где В означает группу NHPO(OH)₂) могут быть приготовлены в различных формах, например таблетках, капсулах, порошках, гранулах, лепешках, облатках, эмульсиях, растворах, сиропах, суспензиях, аэрозолях, мягких и жестких желатинах и свечах для основного, подкожного, внутримышечного, внутривенного, в нос и транскожного назначения. Примерами фармацевтически приемлемых носителей являются лактоза, глюкоза, сахароза, сорбит, маннит, кукурузный крахмал, кристаллическая целлюлоза, гуммиарабик, фосфат кальция,

альгинаты, силикат кальция, мелкокристаллическая целлюлоза, поливинилпирролидон, трегакантная камедь, желатин, сироп, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, метилгидроксibenзоат, пропиленгидроксibenзоат, тальк, стеарат магния, инертные полимеры, вода, минеральные масла и другие. Как твердые, так и жидкие композиции могут содержать наполнители, связки, смазки, смачивающие вещества, дисинтегранты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, консервирующие облагораживающие, ароматические вещества и т.д. Эти композиции могут быть составлены таким образом, чтобы после назначения пациентам, активные ингредиенты освобождались быстро, медленно или с задержкой.

Соединения формулы (IV) (в которых В означает группу NHPO(OH)₂) предпочтительно используют в виде вводимого раствора или капель. Например, 20-200 мг на единицу дозы активного ингредиента соединения формулы (IV) растворяется, по меньшей мере, в двадцать раз более высоком количестве соответствующего растворителя, например соленой воде, 10%-ном водном растворе глюкозы, пропиленгликоле стерильной воде или подобной жидкости, с целью получения концентрации 50 мг/мл или менее. Оно должно быть использовано как можно быстро, при этом срок хранения в воде и пропиленгликоле составляет приблизительно 30 мин и 4 ч соответственно.

Примеры дозирования предлагаемых соединений. В случае орального назначения единица дозирования составляет 50-500 мг. Количество, назначаемое на один день, обычно, составляет 0,5-50 мг/кг.

Пример дозирования 1. Капсулы, содержащие 100 мг активного ингредиента, получали следующим образом, на капсулу, мг: Активный ингредиент 100 Кукурузный крахмал 44 Лактоза 3 Стеарат магния 3 Всего 150

Приведенные компоненты смешивали, просеивали через сетку 80 меш и смешивали окончательно. Полученный порошок загружали порциями 150 мг в капсулы.

Пример дозирования 2. Таблетки, содержащие 200 мг активного ингредиента, получали следующим образом, на таблетку, мг: Активный ингредиент 200 Кукурузный крахмал 50 Кристаллическая целлюлоза 40 Легкая безводная кремниевая кислота 7 Стеарат магния 3 Всего 300

Приведенные компоненты просеивали через сетку размером 50 меш и затем окончательно смешивали. Полученный порошок для получения таблеток подвергали обработке давлением.

Пример дозирования 3. Продолговатые таблетки, содержащие 305 мг активного ингредиента, получали следующим образом, на таблетку, мг: Активный ингредиент 305 Кукурузный крахмал 32

Микрокристаллическая целлюлоза (порошок) 20

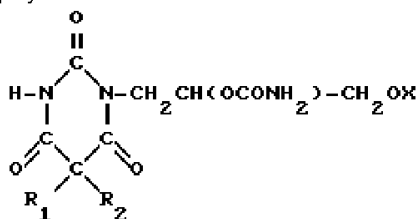
Микрокристаллическая целлюлоза (гранулы) 24 Карбоксиметилцеллюлоза натрия 8 Стеарат магния 2 Тальк 8 Всего 405

Первые четыре ингредиента относятся к массе 1, а последующие три к смазке и дезинтегранту. Перед влажным

гранулированием (36% массы 1) мололи и смешивали активные ингредиенты и эксипиенты. Влажную массу просеивали через сетку 6-12 меш и влажные гранулы сушили 6 ч при 70°C. Затем снова просеивали через сетку 14-20 меш. Перед обработкой давлением просеянную массу 1 смешивали со смазкой и дезинтергрантом. Масса таблетки 405 мг.

Формула изобретения:

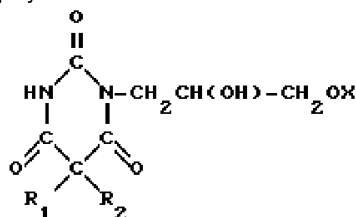
1. Способ получения 1-(3-алкокси-2-карбамоилоксипропил)-(1H,3H,5H)-пиримидина-2,4,6-триона общей формулы I



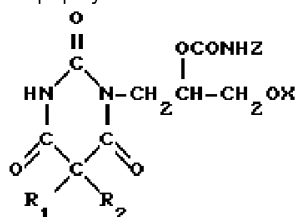
где R₁ и R₂ одинаковые или различные алифатические, арилифатические или арильные группы;

X-C₁-C₅-алкил,

с использованием производного пиримидинтриона, отличающийся тем, что в качестве производного пиримидинтриона используют 1-(3-алкокси-2-гидроксипропил)-(1H,3H,5H)-пиримидин-2,4,6-трион общей формулы II

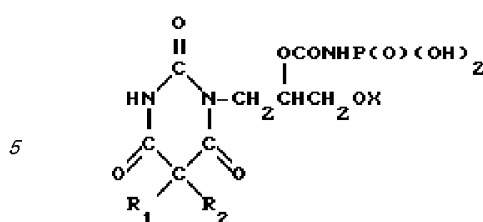


где R₁, R₂ и X имеют указанные значения, которое подвергают взаимодействию с дигалоидфосфинил или галоидсульфонилизацианатом и образующее производное пиримидинтриона общей формулы III



где R₁, R₂ и X имеют указанные значения; Z SO₂Y или POY₂, где Y галоген, гидролизуют.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединения формулы II подвергают взаимодействию с дигалоидфосфинилизацианатом, образующийся продукт гидролизуют в присутствии воды и хлорированного органического растворителя с получением производного пиримидинтриона общей формулы IV

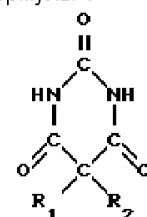


где R₁, R₂ и X имеют указанные значения,

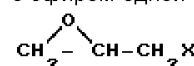
с последующим дополнительным гидролизом этого соединения и выделением целевого соединения формулы I.

3. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что в качестве дигалоидфосфинил- или галоидсульфонилизацианата используют дихлорфосфинил- или хлорсульфонилизацианат.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что 1-(3-алкокси-2-гидроксипропил)-(1H,3H,5H)-пиримидин-2,4,6-трион формулы II получают взаимодействием производного (1H,3H,5H)-пиримидин-2,4,6-триона общей формулы V



где R₁ и R₂ имеют указанные значения, с эфиром одной из формул VI и VIa



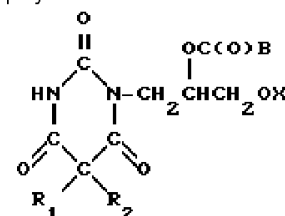
где X имеет указанные значения; X' атом галогена,

в присутствии 0,01-0,1 молярных эквивалентов органического основания при использовании соединения формулы VI или I молярного эквивалента органического основания при использовании соединения формулы VIa.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что соединения формул V и VI или VIa используют в молярном соотношении 1-3:1.

6. Способ по пп. 1-5, отличающийся тем, что получают фебарбамат.

7. Производные (1H,3H,5H)-пиримидин-2,4,6-триона общей формулы VII



где R₁ и R₂ одинаковые или различные алифатические, арилифатические или арильные группы;

X-C₁-C₅-алкил;

B N HP(O)(OH)₂, или его соли.