

332062



PATENTE DE INVENCION

5 que por veinte años se solicita a favor de la firma CHEMIE  
GRUNENTHAL GMBH., domiciliada en Stolberg im Rheinland  
(Alemania), de nacionalidad alemana, y que ha de recaer so-  
bre " PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE ESTERES DE DE-  
RIVADOS DE  $\alpha$  -ALQUILO-TIRONINA "

=====

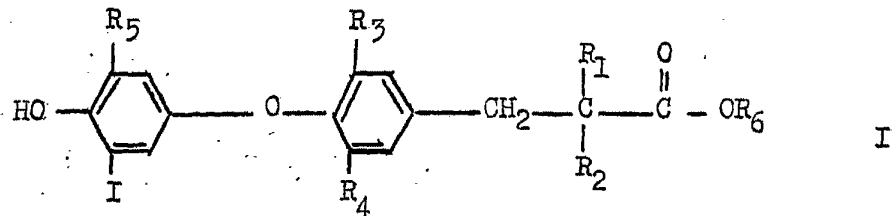
Memoria descriptiva

10 El registrã de la Patente de invención que se soli-  
cita tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en  
todo el territorio nacional y sus posesiones de un procedi-  
miento para la fabricación de ésteres de derivados de  $\alpha$ -alqui-  
lo-tironina, conforme se describe a continuación.

**POOR  
QUALITY**



La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de ésteres de los derivados de la  $\alpha$ -alquilo-tironina de la fórmula general



5

10

en la cual  $R_1$  representa un resto de alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono,  $R_2$  representa un grupo amino o un grupo acilamino,  $R_3$  a  $R_5$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o de yodo, y  $R_6$  un resto de alquilo, en ciertos casos sustituido, de cadena recta o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, un cicloalquilo o un resto de aralquilo,

15

así como en ciertos casos, sales de éstos compuestos con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Como sustituyente de los restos  $R_6$  es considerado principalmente un grupo  $-N \begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$ ,

20

en el cual  $R_7$  y  $R_8$  son iguales o diferentes y representan átomos de hidrógeno, restos bajos de alquilo o bien, tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno, representan un sistema ciclico hetero ciclico en ciertos casos interrumpido mediante otros hetero-átomos. Preferentemente, el grupo  $-N \begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$  representa restos de morfolina, piperidina, pirrolidina, o bien el resto de 4-alquilopiperacina.

25

Constituye una experiencia clínica y patológicoanatómica el que sea raras veces observada la esclerosis de los vasos sanguíneos en los casos de una función excesiva



de la glándula tiroides. Se conocen ya, desde hace tiempo, ensayos para influir beneficiosamente la arterioesclerosis y sobre todo la esclerosis de la coronaria mediante el empleo de hormonas de la glándula tiroides. Experimentalmente, es  
5 pomprobable una tal influencia beneficiosa por la reducción del nivel de los lípidos y principalmente de la colessterina en el suero.

Como efecto secundario indeseable se presenta, sin embargo, en la administración de sustancia activa de la glán-  
10 dula tiroides, una elevación del metabolismo que impide o hace difícil su empleo, al menos en la esclerosis de la coronaria. Por ejemplo, se eleva significadamente el metabolismo en las ratas macho, medido por el aumento de consumo de oxígeno mediante aplicación subcutánea de 0,01 mg. de  
15 L-tiroxina por kilo de rata.

Por la patente irlandesa nº 362/65, resulta evidente que, mediante la agregación de una ramificación  $\alpha$ -alquilo en la molécula de un determinado derivado de la tironina se consiguen compuestos que tienen la ventaja de disminuir sustancialmente el nivel de colessterina en el suero sin elevar  
20 el metabolismo. Por ejemplo, si a ratas que han sido alimentadas con una dieta rica en colessterina se les da durante 14 días 1000  $\gamma$  dl- $\alpha$ -metiltiroxina-sodio por kilo de rata, por via subcutánea diariamente, el nivel de colessterina en  
25 el suero baja en los animales tratados de 380 mg% a 265mg%. Si se determina el metabolismo en las ratas, entonces, la aplicación de 4 mg. de dl- $\alpha$ -metiltiroxina por kilo de rata y via subcutánea no da por resultado ninguna elevación del consumo de oxígeno. En la comparación con la L-tiroxina so-  
30 lamente produce la dl- $\alpha$ -metiltiroxina, a dosis dos mil



veces mayor, una débil elevación del consumo de oxígeno. La acción antigotrogénica, es decir, la elevación del crecimiento de la glándula tiroídes en las ratas, provocada mediante tiouracil, puede poner de relieve, como otro medio de medida, la acción tireomimética indeseable de un compuesto. En ello corresponde 20 mg de dl- $\alpha$ -metiltiroxina, en su efecto, a 0,020 mg. de L-tiroxina. Una disminución del aumento de peso como la que tiene lugar con la administración de hormonas de la glándula tiroides, como expresión de la acción tireotóxica de este compuesto, no ha sido observada con la dl- $\alpha$  - metiltiroxina. Así, pues, corresponde, por ejemplo, el peso final de las ratas que han sido tratadas con 4,0 mg/kg de rata de  $\alpha$  -metiltiroxina durante un periodo de tiempo de 14 días, al de las ratas testigo de dieta.

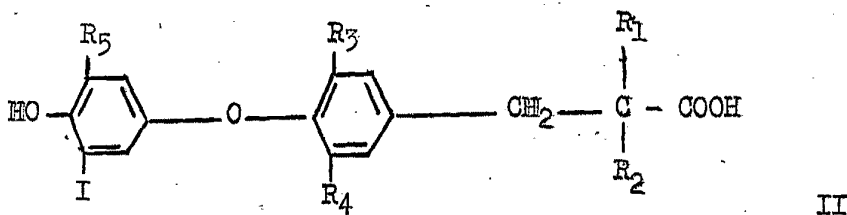
La dl- $\alpha$  -metiltiroxina revelada por la patente irlandesa y sus sales tienen la desventaja de que son ineficaces aplicadas por vía oral. Los compuestos de la fórmula general I, por el contrario, son capaces de disminuir sustancialmente el nivel de colessterina en el suero, y ello tanto en aplicación parenteral como oral; sin elevar el metabolismo.

Los compuestos de la fórmula general I contienen un átomo de carbono asimétrico y puede por tanto, estar presentes en dos formas ópticas activas. La presencia en las formas d y l puede obtenerse según métodos conocidos. Además, se puede mediante los métodos descritos a continuación, según la invención, conseguir la fabricación de compuestos de la fórmula general I partiendo de productos primarios ópticamente activos y, así, conseguir derivados de ésteres de  $\alpha$ -alquilo-tironina.



Los compuestos de la fórmula general I pueden ser fabricados poniendo en reacción un ácido, una sal o un derivado capaz de reaccionar, como por ejemplo, un halogenido o anhídrido de una sal de la fórmula general.

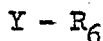
5



en la cual  $R_1$  a  $R_5$  tienen la misma significación que en la fórmula I

10

con un compuesto de la fórmula general



III

15

en la cual  $R_6$  tiene la misma significación que en la fórmula I e Y representa un grupo oxi, un grupo esterificado, 1 átomo de halógeno o bien un grupo oxi en el cual el hidrógeno está sustituido por un átomo metálico.

20

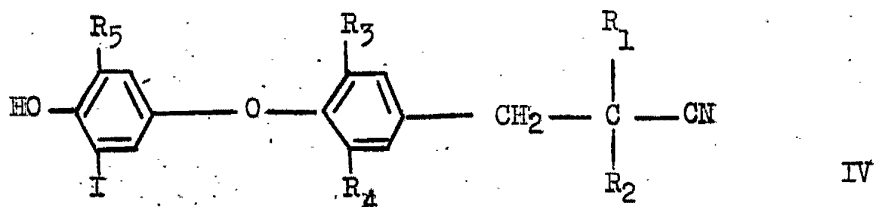
25

Se puede llevar a cabo la reacción mediante el empleo de cantidades estequiométricas de un compuesto de la fórmula general II con un compuesto de la fórmula general III, pudiendo, sin embargo, usarse también uno de los componentes en exceso. Preferentemente se incluiran catalizadores de esterificación ácidos en tanto que el compuesto de la fórmula II no se emplee como sal con una base ni tampoco con un compuesto de la fórmula III, en el que Y se emplea para un grupo oxi en el cual el hidrógeno está sustituido por un átomo metálico. En aquellos casos en los cuales en la formación



de un compuesto de la fórmula general I se libere un ácido, se procede, adecuadamente, en presencia de sustancias básicas para acelerar la reacción y la combinación de los ácidos. Si se libera agua en la formación del compuesto de la fórmula general I, partiendo de un compuesto de la fórmula general II y de un compuesto de la fórmula general III, entonces, se puede eliminar el agua existente también mediante destilación azeotrópica.

Los compuestos de la fórmula general I pueden también ser fabricados sometiendo un compuesto de la fórmula general



en la cual  $R_1$  a  $R_5$  tienen la significación antes dicha

con un compuesto de la fórmula general



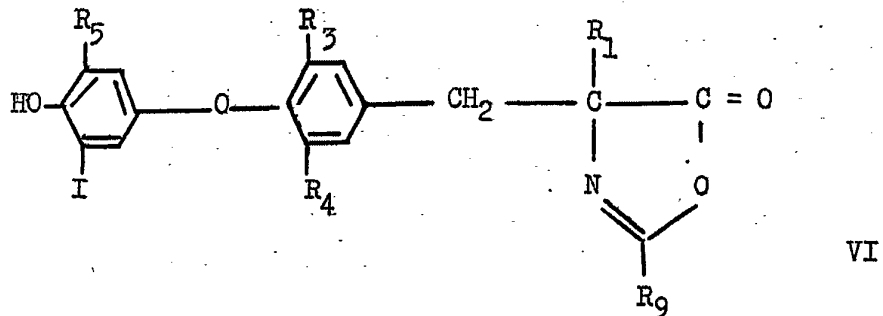
V

en la cual  $R_6$  tiene la significación ya mencionada bajo la influencia de catalizadores ácidos de una saponificación esterificada del grupo nitrilo. En el proceso se puede emplear el compuesto de la fórmula general V en exceso; pero se pueden también introducir cantidades estequiométricas de la fórmula general IV y V. Las sales eteroimínicas que resulten como producto intermedio pueden también ser aisladas y, en un escalón especial del proceso, transformadas en el compuesto de la fórmula general I.

Los compuestos de la fórmula general I pueden además

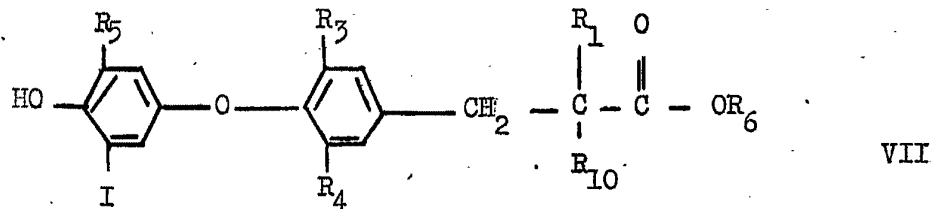


fabricarse sometiendo un compuesto de la fórmula general



5            en la cual  $R_1$  y  $R_3$  hasta  $R_5$  tienen la significación  
 antedicha y  $R_9$  representa un resto de alquilo o de  
 aralquilo,

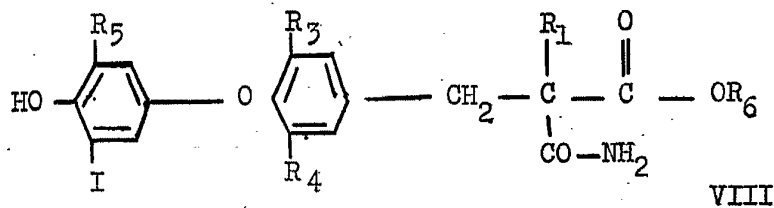
10           a una alcoholisis con un compuesto de la fórmula general V,  
 en casos dados, bajo adición de catalizadores básicos o áci-  
 dos a la temperatura ambiente, o bien con temperatura más  
 elevada para llegar a un compuesto de la fórmula general



15           en la cual  $R_1$ ,  $R_3$  hasta  $R_6$  tienen la significación  
 anteriormente mencionada y  $R_{10}$  representa un grupo  
 acilamino,

así como, en casos dados,  $R_{10}$  se transforma en un grupo amino.

20           Los compuestos de la fórmula general I pueden, por otra  
 parte, ser fabricados sometiendo a una reacción Hofmann un com-  
 puesto de la fórmula general

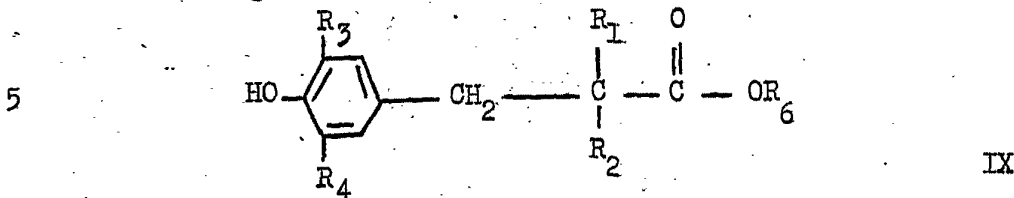


25           en la cual  $R_1$  y  $R_3$  a  $R_6$  tienen la signi-  
 ficación antedicha,



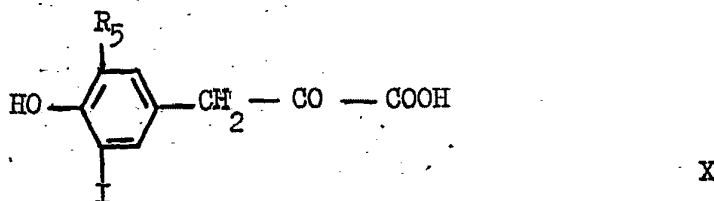
con empleo de hipocloritos o hipobromitos.

También se pueden fabricar los compuestos de la fórmula general I condensando un compuesto de la fórmula general



en la cual R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> tienen la significación anteriormente indicada,

10 hacia el punto neutral de los valores próximos de pH, preferentemente en el campo de débil alcalinidad con un ácido de la fórmula general



15 en la cual R<sub>5</sub> tiene la misma significación que en la fórmula I. La condensación puede lograrse disolviendo un compuesto de la fórmula general IX en una solución tampón como, por ejemplo, una solución acuosa de borax y fosfato sódico secundario, ácido cítrico y fosfato sódico secundario

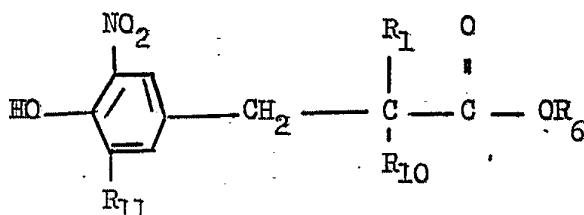
20 u otras sustancias tampón o sus mezclas con un valor pH debilmente alcalino, preferentemente pH 7,6 - 7,8, en determinados casos, con adición de un disolvente orgánico miscible con agua como, por ejemplo, alcohol bajo, dioxan, dimetilformamido, dimetilacetamida, etilenglicolmonoetiléter

25 o análogos y entonces mediante mezcla con una solución correspondiente de un ácido de la fórmula general X, de una sola vez o en porciones. Se pueden emplear cantidades estequiométricas de los compuestos de las fórmulas IX y X o

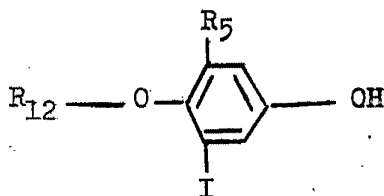


bien uno de los componentes en exceso. La condensación puede también lograrse con la adición de una segunda fase no miscible con agua, tal como alcoholes altos, hidrocarburos clorados, etc. Para ello, se puede también proceder, en determinados casos, en presencia de sustancias de acción catalítica, como por ejemplo peróxidos orgánicos o sales de manganesos bivalentes bajo condiciones anaeróbicas o aeróbicas, por ejemplo, introducción de oxígeno durante el periodo de condensación, con temperaturas por debajo de 100°.

Se puede también fabricar los compuestos de la fórmula general I haciendo reaccionar un éster activado, preferentemente el p-Tosilester, de un compuesto de la fórmula general



en la cual  $R_1$ ,  $R_6$  y  $R_{10}$  tienen la significación antedicha y  $R_{11}$  representa un grupo nitro o un resto de  $R_4$ , con un compuesto de la fórmula general

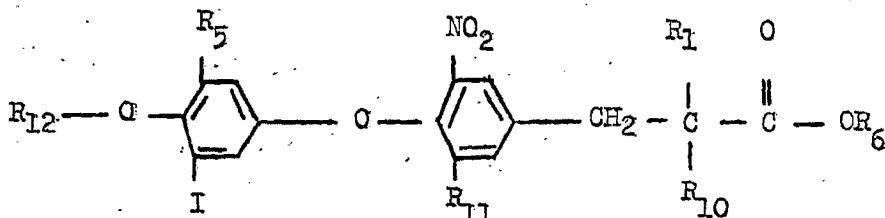


en la cual  $R_5$  tiene la significación antedicha y  $R_{12}$  representa un resto de aralquilo, en determinados casos, sustituido,

en presencia de un disolvente y/o una base inorgánica u orgánica, preferentemente piridina, en determinados casos con tem-



peratura más elevada, y en el compuesto resultante de la fórmula general



XIII

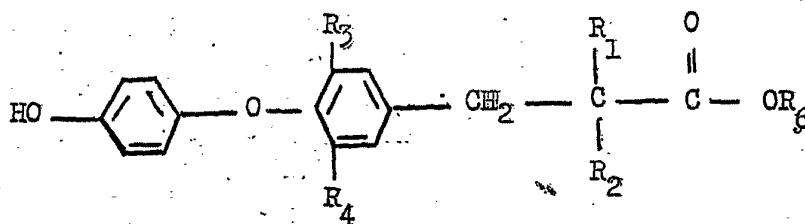
en la cual  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_{10}$  a  $R_{12}$  tienen la significación anteriormente indicada,

transformando los grupos nitro mediante reducción - preferentemente catalítica en presencia de níquel-Raney - y diazotización en grupos diazonio y éstos, según métodos conocidos, como reacción Sandmeyer o la desaminización, cambiándolos por los restos de  $R_3$  o de  $R_3$  y  $R_4$  y eliminando el grupo de protección  $R_{12}$  hidrogenolíticamente, de preferencia, en presencia de catalizadores de metales nobles, así como en determinados casos, transformando  $R_{10}$  en un grupo amino.

10

15

Finalmente, los compuestos de la fórmula general I pueden fabricarse introduciendo en un compuesto de la fórmula general



XIV

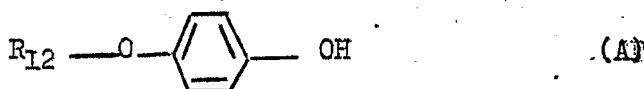
en la cual  $R_1$  a  $R_4$  y  $R_6$  tienen la misma significación prededente,

con medios yodurantes como, por ejemplo, yodo/yoduro potásico, N-yodoacetamida, N-Yodosuccinimida, yodo clórico, p-ácido

25

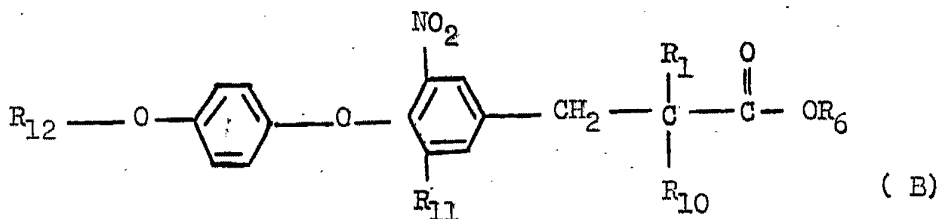


do toluoIsulfónico-yodoamínico-potásico, etc, uno o dos átomos de yodo, en casos determinados, gradualmente. A los compuestos de la fórmula general XIV se puede llegar, por ejemplo, transformando los ácidos correspondientes, sus sales o uno de sus derivados capaces de reaccionar con un compuesto de la fórmula general III, de manera análoga a la descrita para el compuesto de la fórmula general II. Los compuestos de la fórmula general XIV se pueden, no obstante, fabricar también haciendo reaccionar un éster activado, preferentemente el p-Tosiléster de un compuesto de la fórmula general XII, con un compuesto de la fórmula general



en la cual  $\text{R}_{12}$  tiene la misma significación precedente,

en presencia de un disolvente y/o de una base inorgánica u orgánica, preferentemente piridina, en casos determinados, con temperatura más elevada; en el compuesto resultante de la fórmula general

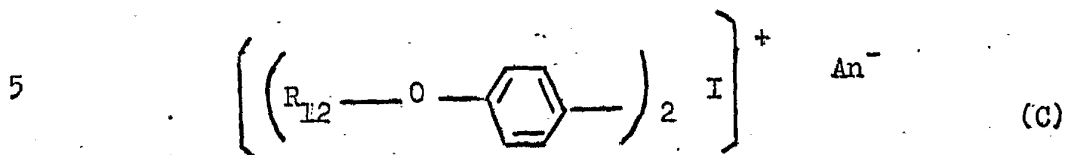


en la cual  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_{10}$  a  $\text{R}_{12}$  tienen la misma significación que anteriormente,

cambiando los grupos nitro/por los restos  $\text{R}_3$  o  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  y doblando el resto  $\text{R}_{12}$  así como, en determinados casos,  $\text{R}_{10}$  se transforma en un grupo amino. Otra posibilidad para la



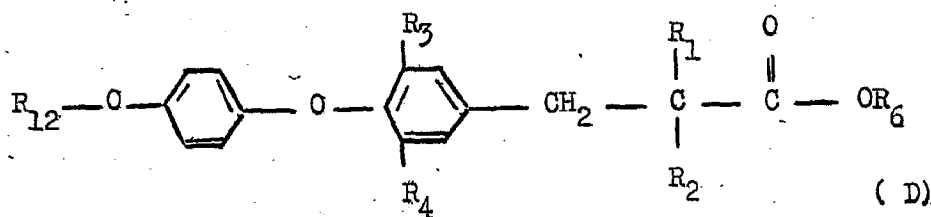
fabricación de los compuestos de la fórmula general XIV consiste, por ejemplo, en que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general IX con un compuesto de la fórmula general



en la cual  $R_{12}$  tiene la misma significación precedente y  $\text{An}^-$  representa una anion,

en presencia de una sustancia que reaccione con álcalis, preferentemente un alcoholato metálico bajo adecuado empleo de un alcohol como disolvente y, en el naciente compuesto de la fórmula general

10



15

en la cual  $R_1$  a  $R_4$ ,  $R_6$  y  $R_{11}$  tienen la misma significación ya indicada,

separar hidrogenolíticamente el resto  $R_{12}$ .

En tanto que los compuestos de la fórmula general I deban ser obtenidos de suerte que su  $R_2$  represente un grupo acilamino, aquellos compuestos obtenidos según uno de los anteriormente mencionados procesos, pueden ser transformados de una manera conocida en si misma, mediante mezcla con un derivado de un ácido carboxílico como, por ejemplo, un anhídrido, un halogenido o un éster del ácido carboxílico.

20



Si se desea, se pueden transformar en las correspondientes sales los compuestos de la fórmula general I mediante mezcla con una base o una sal con lo cual, empleando compuestos ópticamente activos para la formación de sales, las sales correspondientes pueden alcanzar las formas isoméricas que, según métodos conocidos en si mismos, pueden ser desdobladas en los componentes ópticamente activos.

Los siguientes ejemplos sirven para un mejor esclarecimiento de la invención. Los puntos de fusión y ebullición dados son en su totalidad, no corregidos. En la ejecución de los ejemplos no se ha trabajado buscando los máximos rendimientos.

#### Ejemplo 1

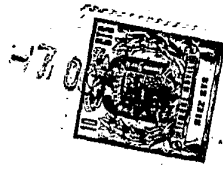
7,91 g de  $\alpha$ -metiltiroxina se ponen en suspensión en 150 ml de etanol absoluto. Mediante calentamiento, se llega a la saturación seca de gas clorhídrico. Se separa el disolvente mediante destilación en vacío. El residuo se disuelve en etanol al 50% y se neutraliza con una solución al 5% de bicarbonato sódico. Con ello se consigue el etiléster de la  $\alpha$ -metiltiroxina que funde a los 156 - 157° C, después de recristalización por etanol.  
Rendimiento : 6,05 g, es decir, 74% del teórico.

#### Ejemplo 2

Análogamente al ejemplo 1, se consigue, mediante el empleo del metanol, el metiléster de la  $\alpha$ -metiltiroxina, que funde a los 123-125° después de recristalización por metanol.  
Rendimiento: 85% del teórico.

#### Ejemplo 3

2 g de  $\alpha$ -metiltiroxina se agregan a una mezcla ca-



5 lentada a 95°C de 20 ml de alcohol bencilico y 5 g de ácido polifosfórico. La solución clara se agita, a 95°C, durante cuatro horas. Se deja enfriar, se vierte en 200 ml de agua y se extrae con éter. La solución de éter se lava con una solución de amoniac<sup>n</sup>, se seca con sulfato de sodio y se condensa en vacio. Después de disolver los residuos con etanol, se obtiene, tras agregar agua, el benciléster de la  $\alpha$ -metiltiroxina que funde a los 178 - 180°C, después de recristalización por n-butanol.

10 Ejemplo 4

15 5,70g de 3,5-diyodo -  $\alpha$  -metiltironina-etiléster se disuelven en una mezcla de 60 ml de butilamina y 20 ml de etanol. Se agrega, a gotas, una solución de 5,1 g de yodo en 50 ml de etanol y se agita durante una hora. Finalmente, se neutraliza mediante enfriamiento glacial con ácido clorhídrico concentrado. Mediante adición de una solución de acetato de sodio en agua, se consigue el etiléster de la  $\alpha$ -metiltiroxina que funde a los 156 - 157 ° C con un rendimiento del 83% del teórico, idéntico al producto obtenido según el ejemplo 1.

20 El producto anteriormente mencionado, usado como producto de partida, 3,5-diyodo -  $\alpha$  -metiltironina-éster, se obtiene del modo siguiente:

25 11,8 g de 3,5-diyodo- $\alpha$ -metiltironina se ponen en suspensión en 240ml de etanol absoluto. Bajo enfriamiento glacial se satura la solución con ácido clorhídrico seco. Bajo otra adición de ácido clorhídrico seco, se calienta durante varias horas a temperatura de reflujo. La solución clara se concentra a seco en vacio. El residuo



se disuelve en etanol al 50% y se neutraliza en una disolución acuosa de bicarbonato al 5%. Con ello se obtiene el etil-éster de la 3,5-diyodo- $\alpha$ -metiltironina que funde a los 152-154° C con un rendimiento de 73% del teórico.

5 Ejemplo 5

Se procede como en el ejemplo 1 y se obtiene de la 3, 5, 3'-triyodo- $\alpha$ -metiltironina el metiléster, que funde a los 177,5 - 180°C, después de recristalización por etanol, con un rendimiento de 78,5% del teórico.

10 El producto empleado como punto de partida y mencionado en el párrafo precedente, 3, 5, 3'-triyodo- $\alpha$ -metil-tironina, se obtiene de la siguiente manera:

15 5,4 g de 3,5-diyodo- $\alpha$ -metil-tironina se disuelven en una mezcla de 26ml de 1 n legia sódica y 108 ml de agua y se mezcla, a la temperatura ambiente por goteo, con una solución de 3,15 g de p- toluol- ácido sulfónico-yodoamida-potasio en 53 ml de agua.

20 Se agita durante algún tiempo y se ajusta, con ácido acético a 95%, a un valor pH de 6. El precipitado se absorbe y se divide en una mezcla de 25 ml de 2 n legia sódica y 62 ml de etanol. Después de clarificación con carbón activo se llega a la temperatura de ebullición, agregando 2 n ácido clorhídrico hasta un valor pH de 6. Se absorbe, se lava con etanol-agua (1:2), se seca al vacío a 100°C y se obtiene así, 25 el 3,5,3'-triyodo- $\alpha$ -metil-tironina, que funde a 260-264° C, con un rendimiento de 66% del teórico.

Ejemplo 6

30 Se procede como en el ejemplo 1 y se obtiene, de la  $\alpha$ - etil-tiroxina, el etil éster, que funde a los 138-140°C con un rendimiento de 72% del teórico.



La  $\alpha$ -etil-tiroxina empleada preferentemente como producto de partida se obtiene de la forma siguiente:

35,6 g de l-p-metoxifenil-butanon-(2), 19,5 g de cianuro potásico y 62,5 g de carbonato amónico se ponen en suspensión en 330 ml de etanol al 50% y se calientan, bajo agitación, durante 7 horas a temperatura de 65 hasta 70°C. En el enfriamiento, en ciertos casos después de introducción de dióxido de carbono, cristaliza la 5-etil-5-(4-metoxibencilo)-hidantoina en forma de cristales blancos que funden a los 191 - 193°C, después de recristalización por etanol/agua. Rendimiento: 90% del teórico.

24,8 g del compuesto precedente se calientan a temperaturas de reflujo durante 2 horas en 110 ml de hidrácido yódico acuoso al 57%. Con enfriamiento, se obtiene el 5-etil-5-(4-hidroxibencilo)-hidantoina que funde a 290 - 291°C después de recristalización por etanol. Rendimiento: 78% del teórico.

23,4 g del compuesto precedente se introducen con fuente agitación, proporcionalmente, en 70 ml de un ácido nítrico calentado a 35 - 37°C del espesor de 1,42. Se agita durante 2 horas y se adelgaza la solución con 200 ml. de agua de hielo. Con ello se precipita el 5-etil-5-(3,5-dinitro-4-hidroxibencilo)-hidantoina en forma cristalina. El punto de fusión es 236-238°C, después de recristalización por etanol. Rendimiento : 70% del teórico.

64,8 del compuesto precedente y 42 g de p-toluol-acido sulfónico-clorhídrico se calientan en 150 ml de piridina durante 10 minutos a temperatura de reflujo. Después de enfriamiento, se añaden 62 g de 4-metoxifenol disuelto en 62 ml de piridina y se calienta una hora a temperatura de reflujo,



Después de enriamiento, se obtiene, mediante adelgazamiento con seis veces su volumen de agua de hielo, el 5-etil-5- [3,5-dinitro-4-(4'-metoxifenoxi)-bencilo] - hidantoina, que funde a los 195-197°C después de recristalización con ácido acético adelgazado . Rendimiento : 93% del teórico.

5

43,0 g del compuesto precedente se disuelven en una mezcla de 300 ml de metanol y 100 ml de tetrahidrofurano y se hidrogenan bajo agregación de níquel-Raney en presión normal y temperatura ambiente. Se filtra para excluir el catalizador y se elimina el disolvente mediante destilación en vacío. Del residuo se obtiene, después de recristalización por éster acético/éter de petróleo el 5-etil-5- [3,5-diamino-4-(4'-metoxifenoxi)-bencilo] - hidantoina con un rendimiento del 77,5% del teórico.

10

37,0 g del compuesto precedente disuelto en 80 ml de ácido acético glacial se vierten gota a gota en 40 ml de ácido sulfúrico concentrado de 10°C . Esta solución se vierte en un periodo de dos a tres horas, gota a gota , en una solución enfriada a -4 a -2°C de 17,5 g nitrito sódico en 175 ml. de ácido sulfúrico concentrado y 200 ml de ácido acético glacial. Se agita durante 1 hora a 0°C de temperatura y se vierte rápidamente la solución, bajo fuerte agitación, en una mezcla de 87 g de yoduro potásico, 68,0 g de yodo, 10,0 g de urea, 1,3 l de agua y 450 ml de cloroformo. Se agita durante dos horas, se separa la capa de cloroformo y se extrae la parte acuosa repetidas veces con cloroformo. El conjunto de las extracciones de cloroformo se lava con una solución de disulfito sódico y con agua y se seca mediante sulfato de sodio. Después de filtración y eliminación de los disolventes en vacío, se obtiene el

15

20

25

30



5-etil-5- [ 3,5-diyodo-4-(4'-metoxifenoxi)-bencilo ] -hidantoina que funde a los 241-243° C con un rendimiento de 73% del teórico.

5 59,2 g del compuesto precedente se calientan durante una hora a temperatura de reflujo con mezcla de 180 ml de hidrácido yódico (d= 1,7) y 180 ml de ácido acético glacial. Al enfriamiento, se obtiene, se obtiene el 5-etil-5- [ 3,5-diyodo-4-(4'-hidroxifenoxi)-bencilo ] -hidantoina, que funde a 313-316° C después de recristalización por etanol.

10 Rendimiento : 93,7% del teórico.

115,6 g del compuesto precedente se disuelven en 2.200 ml de 2 n-legia sódica y se calientan en autoclave durante 100 horas a 140°.

15 Acto seguido, se neutraliza, en la temperatura de ebullición, con ácido clorhídrico al 16%. El precipitado conseguido es absorbido todavía por calor. Consiste mayormente en  $\alpha$ -etil-3,5-diyodo-tironina. Después de filtrado, se cristaliza con enfriamiento la  $\alpha$ -etil-3 yodo-tironina. Ambas fracciones se disuelven en etanol/ácido clorhídrico concentrado y a continuación se limpian los precipitados de ácido amínico con solución saturada de acetato sódico. Se obtiene así el  $\alpha$ -etil-3,5-diyodo-tironina que funde a los 285 - 288°C , bajo disgregación, con un rendimiento de 46,6% del teórico y la  $\alpha$ -etil-3-yodo-tironina que funde a los 210-215°C con un rendimiento de 39% del teórico. La  $\alpha$ -etil-3-yodo-tironina solidifica, por nuevo calentamiento entre 220 - 240°C y funde a continuación, de nuevo, a los 281 - 283°C bajo disgregación.

25 22,1 de  $\alpha$ -etil-3,5 diyodo-tironina se disuelven en 130 ml de una solución acuosa etilaminica al 33% y se  
30 mezcla, gota a gota, con 86,5 ml de una solución 1,85 n



yodo-yodurada. Se agita durante una hora y se mezcla con ácido clorhídrico al 16% hasta obtener un valor de 5 pH. El ácido aminico precipitado se filtra, se lava con agua y se disuelve en una mezcla de 250 ml de etanol y 100 ml de 2 n NaOH.

5

Después de clarificarlo con carbón activo, se obtiene, mediante adición de 2 n ácido clorhídrico de valor pH 6, la  $\alpha$ -etiltiroxina que funde a los 236-238°C con un rendimiento de 60% del teórico.

#### Ejemplo 7

10

Se procede como en el ejemplo 1 y se obtiene del  $\alpha$ -n-propil-tiroxina el etiléster, que funde a los 174-176°C con un rendimiento de 57% del teórico.

La  $\alpha$ -n-propiltiroxina empleada preferentemente como producto de partida, se obtiene de forma análoga a la de los procedimientos descritos en el ejemplo 6 para los productos de partida, a través de los siguientes escalones intermedios: 5-n-propil-5-(4-metoxibencilo)-hidantoina, que funde a los 244-245°C por etanol. Rendimiento: 63% del teórico.

15

5-n-propil-5-(4-hidroxibencilo)-hidantoina, que funde a los 236-288°C por etanol. Rendimiento: 90% del teórico.

20

5-n-propil-5-(3,5-dinitro-4-hidroxibencilo)-hidantoina que funde a los 212-213°C por ácido acético glacial. Rendimiento: 74% del teórico.

25

5-n-propil-5-[3,5-dinitro-4-(4'-metoxifenoxi)bencilo]-hidantoina, que funde a los 196-198°C por ácido acético adelgazado. Rendimiento: 55% del teórico.

5-n-propil-5-[3,5-diamino-4-(4'-metoxifenoxi)bencilo]-hidantoina. Rendimiento: 96% del teórico.

30

5-n-propil-5-[3,5-diiodo-4-(4'-metoxifenoxi)bencilo]-hidan-



toina, que funde a los 247-248°C por metanol/etilcellosolve.  
5-n-propil-5-[3,5-diyodo-4-(4'-hidroxifenoxi)benzilo] hi-  
dantoina, que funde a los 298-299°C por etanol. Rendi-  
miento: 80% del teórico.

5  $\alpha$ -n-propil-3,5-diyodo-tironina, que funde a los 278-280°C.  
Rendimiento: 58% del teórico.

$\alpha$ -n-propil-tiroxina que funde a los 231-232°C. Rendi-  
miento: 46,5% del teórico.

#### Ejemplo 8

10 Se procede como en el ejemplo 1 y se obtiene,  
del (\*)- $\alpha$ -metil-tiroxina, el etiléster que funde a los  
273-278°C con un rendimiento de 84% del teórico.

$[\alpha]_D^{29} = +10,0^\circ$ , (C = 5 en l n ácido clorhídrico/95% eta-  
nol 1:2).

15 Análogamente, se puede obtener del (-)- $\alpha$ -metil-  
tiroxina el correspondiente etiléster.

Los aminoácidos ópticamente activos empleados como  
productos de partida en el ejemplo precedente se obtienen  
de la manera siguiente:

20 53,9 g de  $\alpha$ -metil-3,5-diyodo-tironina se disuelven  
en 270 ml de ácido fórmico al 100 % bajo adición de 27 ml  
de ácido acético anhídrido. Después de algún tiempo, cris-  
taliza el N-formil- $\alpha$ -metil-3,5-diyodo-tironina. Se absor-  
be, se lava con agua dejándolo libre de ácido y se seca.  
25 Rendimiento: 45,5 g, de decir, 80% del teórico. Punto de  
fusión: 221-223°C.

30 56,7 g del compuesto precedente se ponen en sus-  
pensión en 560 ml de isopropanol absoluto y se calientan  
hasta ebullición. Se vierte una solución calentada a ebu-  
llición de 47,3 g de (-) brucina en 240 ml de isopropanol



absoluto y se mantiene la solución a temperatura de reflujo. Con ello se separan el (+)-N-formil- $\alpha$ -metil-3,5-diyodo-tironina-(-)brucina clorhidrica en forma cristalina y vuelve a separarse por calor. Tras el filtrado cristaliza (-)-N-formil- $\alpha$ -metil-3,5-diyodo-tironina-(-)brucina clorhidrica, que se disuelve en 200 ml de 1 n amoniaco y se extrae varias veces con cloroformo. La fase acuosa se neutraliza bajo enfriamiento con ácido clorhidrico. Se obtiene, así la (-)-N-formil- $\alpha$ -metil-3,5-diyodo tironina, que funde a los 234-236°C después de recristalización por isopropanol acuoso, con un rendimiento de 74% del teórico.

$$[\alpha]_D^{25} = -24^{\circ} \quad (C = 5 \text{ en etanol al } 95\%)$$

La (+)-N-formil- $\alpha$ -metil-3,5-diyodo-tironina-(-)brucina clorhidrica se recristaliza mediante dimetil formamida/ácido acético glacial etiléster, que funde a los 258-262°C. La brucina clorhidrica pura se transformará en el ácido de la manera anteriormente descrita para la forma levogira. Punto de fusión 234-236°C después de recristalización mediante isopropanol. Rendimiento: 90% del teórico.

$$[\alpha]_D^{22} = +24,2^{\circ} \quad (C = ,5 \text{ en } 95\% \text{ de etanol})$$

14,5 g de (-)-N-formil- $\alpha$ -metil-3,5-diyodo-tironina se calientan a temperatura de reflujo durante tres horas en 150 ml de ácido bromhidrico al 16%. El bromhidrato, que se precipita por enfriamiento, se separa y se disuelve en etanol al 70%. Mediante precipitación con solución de acetato sódico como se prescribe para el racemate, se obtiene el (-)- $\alpha$ -metil-3,5-diyodo-tironina que funde a los 286-288°C con un rendimiento de 89% del teórico.

$$[\alpha]_D^{22} = -14,8^{\circ} \quad (C = 5 \text{ en 1 n ácido clorhidrico/etanol 1:2}).$$



Análogamente, se obtiene el (+)- $\alpha$ -metil-3,5-diyodo-tironina que funde a los 286-288° C, con un rendimiento de 86% del teórico.

$$[\alpha]_D^{25} = +14,5^{\circ} \text{ ( C = 5 en 1 n ácido clorhídrico/etanol 1:2).}$$

Análogamente a como en el ejemplo 6 para lo prescrito en el proceso recemate, se obtiene el (+) - $\alpha$ -metil-tiroxina que funde a los 273-274° C con un rendimiento de 84% del teórico.

$$[\alpha]_D^{29} = +10^{\circ} \text{ ( C = 5 en 1 n ácido clorhídrico/etanol al 95% 1E2)}$$

#### Ejemplo 9

Se procede como en el ejemplo 5 y se obtiene, con empleo de los ácidos de partida ópticamente activos, el etiléster del (+)- $\alpha$ -metil-3,5,3'-triyodo-tironina con un rendimiento de 67% del teórico.

$$[\alpha]_D^{24} = +10^{\circ} \text{ ( C = 2 en ácido acético glacial o bien el (-)-}\alpha\text{-metil 3,5,3'-triyodo tironina con un rendimiento de 52% del teórico.}$$

$$[\alpha]_D^{29} = -11,1^{\circ} \text{ ( C = 2 en ácido acético glacial).}$$

Las triyodotironinas ópticamente activas obtenibles de modo análogo al del ejemplo 5 como productos de partida, poseen las siguientes constantes físicas:

(-)- $\alpha$ -metil-3,5,3'-triyodo-tironina. Punto de fusión: 281-283° C.

$$[\alpha]_D^{23} = -12,8^{\circ} \text{ ( C = 5 en 1 n ácido clorhídrico/etanol 1:2)}$$

(+) - $\alpha$ -metil-3,5,3'-triyodo-tironina. Punto de fusión 277,5-278° C.

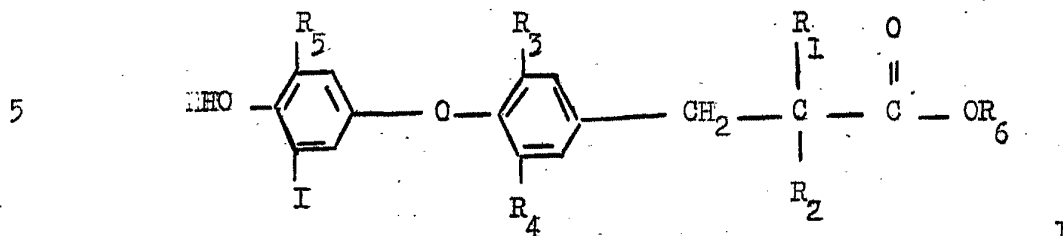
$$[\alpha]_D^{22} = +13,0^{\circ} \text{ ( C = 5 en 1 n ácido clorhídrico/etanol 1:2).}$$

#### NOTA DE REIVINDICACIONES

Se reivindica como propio y nuevo a favor de la firma Chemie Grünenthal GmbH., domiciliada en Stolberg im Rheinland (Alemania), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:



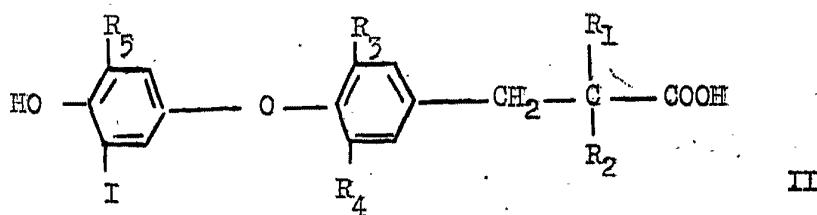
PRIMERA.- Procedimiento para la fabricación de ésteres de derivados de la  $\alpha$ -alquilotironina o sea de compuestos de la fórmula general



10 en la cual  $R_1$  representa un resto de alquilo con 1 a 6 átomos de carbono,  $R_2$  significa un grupo amino o un grupo acilamino,  $R_3$  a  $R_5$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o de yodo y  $R_6$  significa un resto de alquilo a veces sustituido, con 1 a 6 átomos de carbono o un cicloalquilo o un cicloalquilo o resto de aralquilo, a veces sustituido, así como sales de éstos compuestos, con ácidos orgánicos o inorgánicos o bases, caracterizado en que

15

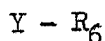
a) un compuesto de la fórmula general



20 en la cual  $R_1$  a  $R_5$  tiene la misma significación que en la fórmula I,

una sal de este ácido o un derivado capaz de reacción del compuesto de la fórmula general II se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general

25



III

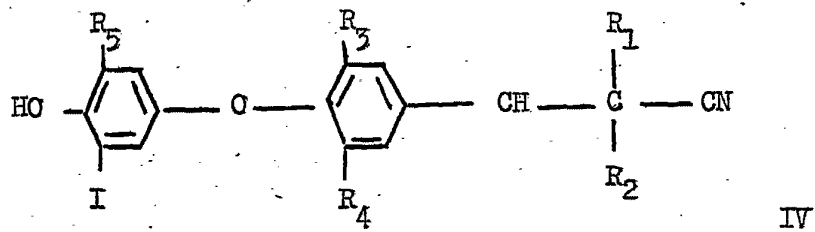
en la que  $R_6$  tiene la misma significación que en la fórmula I e Y representa un grupo oxi, un gru-



po oxi esterificado, un átomo de halógeno o un grupo oxi en el cual el hidrógeno está sustituido por un átomo metálico,

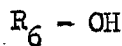
mediante empleo de catalizadores de esterificación, ácidos o básicos, o mediante separación del agua azeotrópicamente, o bien

b) un compuesto de la fórmula general



en la que R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub> tienen la significación precedente,

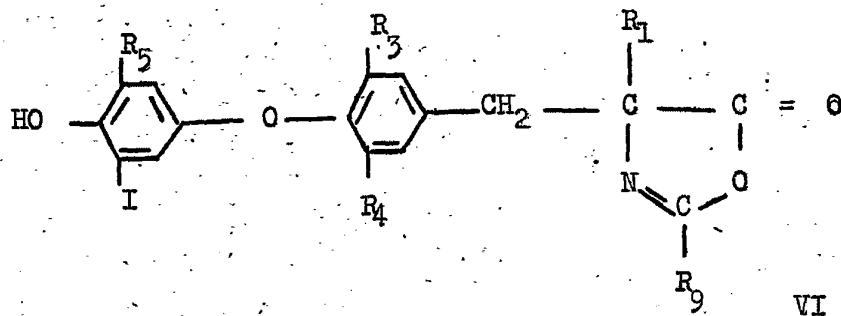
en presencia de un compuesto de la fórmula general



V

en la que R<sub>6</sub> tiene la significación precedente, se somete, bajo influencia de catalizadores ácidos, a una saponificación esterificada del grupo nitrilo, o bien

c) un compuesto de la fórmula general

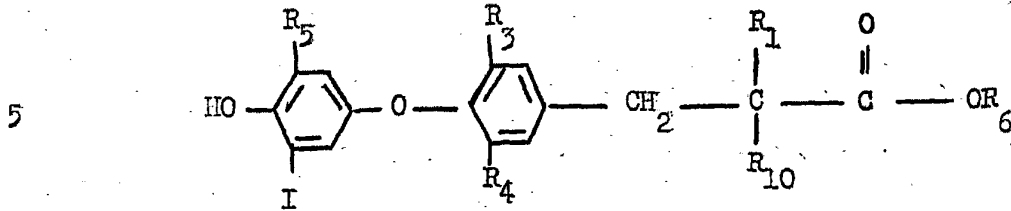


en la que R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> a R<sub>5</sub> tienen la significación antes mencionada y R<sub>9</sub> representa un resto de al-



quilo o de aralquilo,

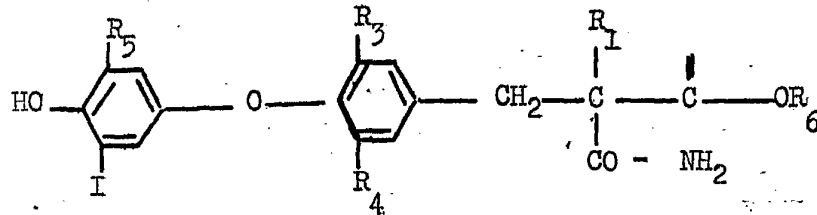
se somete a una alcoholisis con un compuesto de la fórmula general<sup>V</sup> y en el compuesto resultante de la fórmula general



VII

en la cual R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>6</sub> tienen la significación antes indicada y R<sub>10</sub> representa un grupo acilamino

10 el resto R<sub>10</sub> se transforma en un grupo amino, o bien d) un compuesto de la fórmula general

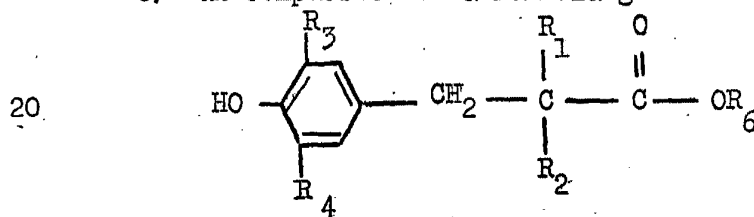


VIII

15 en la cual R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> a R<sub>6</sub> tienen la misma significación anterior,

se somete a una reacción de Hofmann, o bien

e) un compuesto de la fórmula general



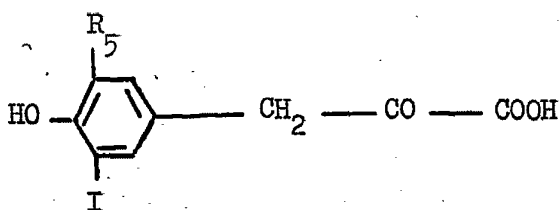
IX

en la cual R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> tienen la significación antes mencionada,

25 se condensa en el punto neutral aproximado del valor pH, preferentemente en la zona débilmente alcalina, con un



ácido de la fórmula general



X

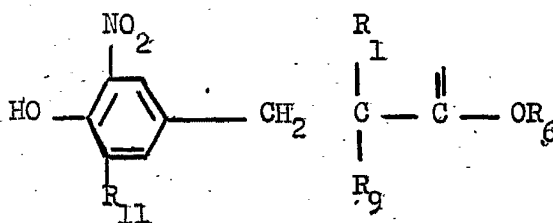
5

en la cual  $\text{R}_5$  tiene la misma significación que en la fórmula I,

bajo condiciones anaerobias o aerobias, con temperatura por bajo de  $100^\circ \text{C}$ , preferentemente a temperatura por bajo de  $60^\circ \text{C}$ , en determinados casos en presencia de sustancias de acción catalítica, y/o después de adición de disolventes miscibles o no miscibles en agua, o bien

10

f) un éster activado, preferentemente el p-tosiléster, de un compuesto de la fórmula general



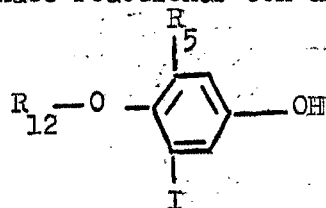
XI

15

en la cual  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_9$  tienen la misma significación anteriormente señalada y  $\text{R}_{11}$  representa un grupo nitro o un resto de  $\text{R}_4$

20

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general



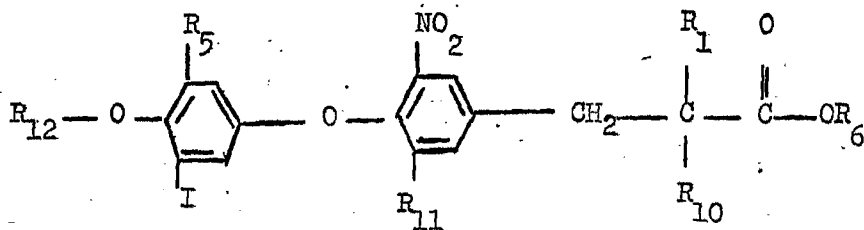
XII

25

en la cual  $\text{R}_5$  tiene la misma significación anterior y  $\text{R}_{12}$  representa un grupo de aralkilo, en determinados casos sustituido,



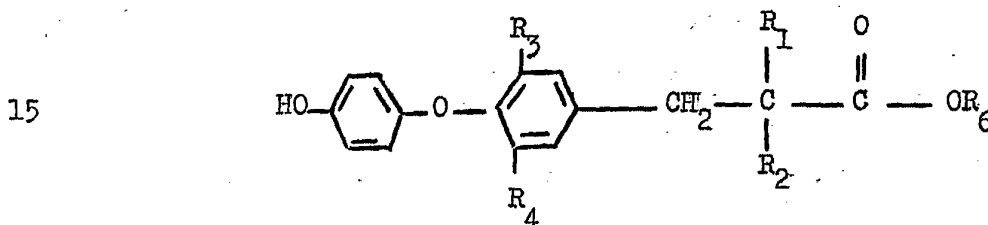
y en el naciente compuesto de la fórmula general



XIII

5 en la cual  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_{10}$  a  $R_{12}$  tiene la misma significación ya mencionada,

los grupos nitro se transforman en grupos diazonio, estos se cambian por los restos  $R_3$  o  $R_3$  y  $R_4$  y, después de la conversión de los restos  $R_{10}$  en un grupo amino libre, el compuesto resultante se transforma, mediante separación catalítica del resto de  $R_{12}$ ; en un compuesto de la fórmula general I, o bien  
10 g) en un compuesto de la fórmula general



XIV

en la cual  $R_1$  a  $R_4$  y  $R_6$  tienen la misma significación ya mencionada,

se introducen con medios yodurantes, preferentemente yodo/yoduro potásico, N-yoduro de acetamida, N-yoduro de succinimida, cloruro de yodo o p-ácido toluolsulfónico, yoduro de amidopotasio, uno o dos átomos de yodo, en determinados casos gradualmente, y, en determinados casos, en compuestos así obtenidos de la fórmula general I, en  
20 la cual  $R_2$  representa un grupo amino, el grupo amino se acilifica y/o los compuestos así obtenidos de la fórmula  
25



general I se transforman en sales con base o con ácidos orgánicos o inorgánicos.

5 SEGUNDA.- Procedimiento según la reivindicación primera, caracterizado en que el resto R<sub>6</sub> puede ser sustituido mediante un grupo  $-N \begin{matrix} \swarrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix}$  en el cual R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son iguales o diferentes y representan átomos de hidrógeno, restos bajos de alquilo o, tomado en conjunto con el átomo de nitrógeno, en determinados casos mediante otros heteroátomos de un sistema ciclico interrumpido heterociclico.

10 TERCERA.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE ESTERES DE DERIVADOS DE  $\alpha$  ALQUILO-TIRONINA .

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente que consta de veintiocho hojas foliañas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

15

Madrid, 7 Octubre 1966

P.A. de Chemie Grünenthal GmbH.

Victor Gil Vega