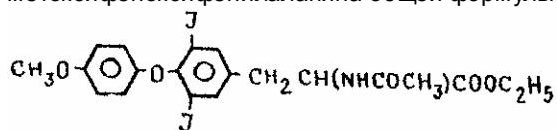


Изобретение относится к фармацевтической промышленности, конкретно к способу получения L-этилового эфира N-ацетил-3,5-дйод-4-п-метоксифеноксифенилаланина общей формулы,



который находит широкое применение для получения тиреоидных гормонов (L-трийодтиронина, L-тироксина) и используется в медицине для лечения гипертиреозных состояний различного происхождения.

Известны способы получения L-этилового эфира N-ацетил-3,5-дйод-4-п-метоксифеноксифенилаланина, основанные на взаимодействии этилового эфира N-ацетил-3,5-динитротирозина с п-толуолсульфохлоридом и п-метоксифенолом в безводном пиридине с последующим гидрированием образовавшегося этилового эфира N-ацетил-3,5-динитро-4-п-метоксифеноксифенилаланина до этилового эфира N-ацетил-3,5-диамино-4-п-метоксифеноксифенилаланина, diaзотированием последнего с последующей заменой диазогруппы на йод по реакции Зандмейера получают указанный эфир (1).

Известен способ получения эфира из 3,5-динитро-4-(п-метоксифеноксифенил)гидантона с последующими операциями - гидрированием, diaзотированием, заменой диазогрупп на йод и гидролизом (2).

Существенными недостатками этих аналогов являются неудобные в производстве стадии нитрования, восстановления, diaзотирования, замене двух диазогрупп на йод, применение безводных пиридина, п-толуолсульфохлорида, п-метоксифенола.

За прототип взят способ получения данного эфира реакцией 4,4-диметоксидифенилйодоний йодида или бромида с этиловым эфиром N-ацетил-3,5-дйодтирозина в присутствии магния в растворе метанола (3).

Этот способ тоже имеет ряд недостатков, связанных с малой растворимостью йодоний бромида и йодида в органических растворителях, низким выходом (12 - 27%) и длительностью протекания процесса (24 - 80ч), (при применении йодида - 80ч, бромида - 24ч).

В основу изобретения поставлена задача разработать способ получения основного реагента для синтеза тиреоидных гормонов L-тироксина и L-трийодтиронина (L-этилового эфира N-ацетил-3,5-дйод-4-п-метоксифеноксифенилаланина) путем взаимодействия этилового эфира N-ацетил-3,5-дйодтирозина с 4,4-диметоксидифенилйодоний сульфатом или трифторацетатом в присутствии оснований и краун эфиров в соотношении 2 : 1 : 1,1 : (0,1 - 0,25), что обеспечивает повышение выхода целевого продукта в 2 раза и позволяет сократить процесс в 20 - 25 раз.

Это достигается тем, что для арилирования этилового эфира N-ацетил-3,5-дйодтирозина используют йодониевые соли с повышенной растворимостью в органических растворителях, краун эфиры, которые ускоряют разложение йодониевых солей и основания, способствующие быстрому прохождению реакции.

Способ осуществляется следующим образом: в реактор вводят 4,4-диметоксидифенилйодоний сульфат или трифторацетат, L-этиловый эфир N-ацетил-3,5-дйодтирозина, основание и краун-эфир в

соотношении 2 : 1 : 1,1 : (0,1 - 0,25), растворитель, затем смесь перемешивают 1,5 часа при 60 - 70°C. Охлаждают, фильтруют, добавляют бензол, соляную кислоту, бензольный раствор промывают водой, сушат, отгоняют бензол и целевой продукт очищают кристаллизацией из спирта. Получают кристаллический продукт 97 - 99% чистоты, выход 84 - 87%.

Для лучшего понимания предлагаемого способа синтеза эфира рассмотрим конкретные примеры.

Пример 1. В 2-х литровый реактор, снабженный мешалкой, термометром, обратным холодильником вводят 87,4г (0,2М) 4,4-диметоксидифенилйодоний сульфата, 50,3г (0,1М) этилового эфира N-ацетил-3,5-дйод-L-тирозина, 6г (0,11М) метилата натрия, 3,6г (0,01М) дибензо-18-краун-6 и 1л метанола. Реакционную смесь перемешивают при 60 - 70°C в течение 1,5 часа, охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, метанольный раствор упаривают досуха, добавляют 700мл бензола, 400мл 3% соляной кислоты, встряхивают 5 - 7 минут, фильтруют, бензольный раствор отделяют, сушат сернокислым натрием, бензол отгоняют в вакууме водоструйного насоса, остаток кристаллизируют из спирта. Выход 53г (87%), т.пл. 140 - 142°C.

Найдено, %: J 41,54. $C_{20}H_{21}I_2O_5N$. Вычислено, %: J 41,70; $[a]_D^{20} +30,9^\circ$ (C,6,61 в диоксане).

Пример 2. В 2-х литровый реактор, снабженный мешалкой, термометром, обратным холодильником, вводят 91,0г (0,2М) 4,4-диметоксидифенилйодоний трифторацетата, 50,3г (0,1М) этилового эфира N-ацетил-3,5-дйод-L-тирозина, 6г (0,11М) метилата натрия, 6,6г (0,025М) дибензо-18-краун-6 и 1л метанола. Смесь кипятят 1,5 часа, охлаждают, метанол отгоняют, к остатку прибавляют 700мл бензола, 400мл 3% соляной кислоты, встряхивают 5 - 7 минут. Бензольный раствор промывают водой, сушат сульфатом натрия, бензол упаривают, остаток кристаллизуют из спирта. Выход 52,5г (84%), т.пл. 142 - 143°C.

$[a]_D^{25} +31,5^\circ$ (C,6,01 в диоксане).

Пример 3. В 2-х литровый реактор, снабженный мешалкой, термометром, обратным холодильником, вводят 87,4г (0,2М) 4,4-диметоксидифенилйодоний сульфата, 50,3г (0,1М) этилового эфира N-ацетил-3,5-дйод-L-тирозина, 19,6г (0,11М) безводного углекислого калия, 3,6г (0,01М) дибензо-18-краун-6, 1л диметилформамида. Реакционную смесь перемешивают 1,5 часа при 70°C, охлаждают, фильтруют, диметилформамид упаривают в вакууме водоструйного насоса при температуре не выше 50°C, добавляют 700мл бензола, 300мл 3% соляной кислоты, встряхивают 5 - 7 минут. Бензольный раствор промывают водой, сушат сульфатом натрия, бензол упаривают, остаток смешивают с 400мл петroleйного эфира, фильтруют и кристаллизуют из спирта. Выход 52,1г (84,5%), т.пл. 141 - 142°C $[a]_D^{25} +31,3^\circ$ (C,6,01 в диоксане).

Таким образом, предлагаемый способ по сравнению со способом прототипом имеет следующие преимущества:

1. Упрощает способ получения эфира вследствие сокращения длительности протекания реакции до 1,5 часа вместо 24 часов.

2. Выход целевого продукта повышается в 2 раза.

3. По способу налаживается производство L-

тироксина и L-трийодтиронина на Киевском
фармазаводе "Фармак".