

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 472 343**

(21) Número de solicitud: 201300035

(51) Int. Cl.:

C07D 239/56 (2006.01)**C07B 59/00** (2006.01)**A61K 31/513** (2006.01)**G01N 33/58** (2006.01)**A61P 5/16** (2006.01)

(12)

SOLICITUD DE PATENTE

A2

(22) Fecha de presentación:

28.12.2012

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

30.06.2014

(71) Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE GRANADA (50.0%)**Hospital Real C/ Hospicio s/n****18071 Granada ES y****SERVICIO ANDALUZ DE SALUD (50.0%)**

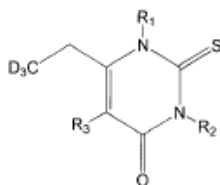
(72) Inventor/es:

MORALES ALCÁZAR, Víctor Manuel;**ARRÁEZ ROMÁN, David;****OLTRA FERRERO, Juan Enrique;****ROSALES MARTÍNEZ, Antonio;****SEGURA CARRETERO, Antonio y****ROSALES MARTÍNEZ, Antonio**(54) Título: **1,3-dihidro-6-(3')-trideuteroetil-2-tioxo-pirimidín--4-ona y derivados, síntesis y usos de estos tireostáticos marcados con deuterio**

(57) Resumen:

1,3-dihidro-6-(3')-trideuteroetil-2-tioxo-pirimidín-4-ona y derivados, síntesis y usos de estos tireostáticos marcados con deuterio.

La presente invención define los compuestos deuterados de fórmula general (I)



(I)

en la que R_1 , R_2 y R_3 representan de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $C_1 - C_4$, opcionalmente sustituido con un grupo $-OR_4$, siendo R_4 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $C_1 - C_3$ opcionalmente sustituido con fenilo; un grupo $-NR_5R_6$, siendo R_5 y R_6 de forma independiente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo $C_1 - C_3$, tosilo o mesilo;

un grupo $-SR_7$, siendo R_7 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $C_1 - C_3$; un grupo $-OCOR_8$, siendo R_8 un grupo alquilo $C_1 - C_3$ o fenilo; o un átomo de halógeno; y D representa deuterio.

La invención define también un procedimiento para preparar dichos compuestos, una composición farmacéutica que los comprende, y el uso de los mismos en el campo farmacéutico y analítico.

DESCRIPCIÓN

1,3-DIHIDRO-6-(3')-TRIDEUTEROETIL-2-TIOXO-PIRIMIDÍN-4-ONA Y
DERIVADOS, SÍNTESIS Y USOS DE ESTOS TIREOSTÁTICOS MARCADOS CON
DEUTERIO

5 **SECTOR DE LA TÉCNICA**

La invención se enmarca en el campo de la síntesis de derivados deuterados de compuestos químicos. Concretamente, se refiere al diseño, síntesis y aplicaciones de derivados deuterados de compuestos tireostáticos.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA

Como es bien conocido en el estado de la técnica, los compuestos tireostáticos son fármacos activos por vía oral que se pueden emplear en el engorde fraudulento del ganado previamente a su sacrificio. Las principales consecuencias del abuso de estos compuestos no son sólo la obtención de carne de menor calidad, sino el riesgo potencial que constituyen para la salud humana. Por estas razones, el uso de estos compuestos se encuentra prohibido en el marco de la Unión Europea desde 1981 (directiva 81/602/EC).

20

La detección de estos compuestos en muestras de diversa procedencia (orina, leche, carne, sangre, muestras de tiroides) resulta problemática debido a la existencia de formas tautoméricas de los mismos, además de por presentar una elevada polaridad, lo que dificulta enormemente su detección empleando cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa (RP-HPLC).

25

Además, el estudio mediante espectrometría de masas de estos compuestos de bajo peso molecular no es satisfactorio en términos de sensibilidad (relación señal/ruido de fondo), ya que frecuentemente las señales debidas a estas moléculas aparecen solapadas con el ruido de fondo.

30

Sin embargo, las técnicas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y de cromatografía de gases-espectrometría de masas son las más utilizadas en la detección de este tipo de compuestos. Una reciente directiva de la Unión Europea (96/23/CE), indica que el uso de derivados deuterados de los compuestos

35

tireostáticos a analizar constituye un método analítico de alta precisión para la detección de estos compuestos [E.C. Council directive 96/23/CE, *Off. J. Eur. Commun.* **2002** L221/8].

5 Continúa existiendo, por tanto, la necesidad de proporcionar nuevos derivados deuterados de los compuestos tireostáticos para la detección fiable y precisa de los mismos mediante técnicas cromatográficas de alta resolución combinadas con espectrometría de masas.

10

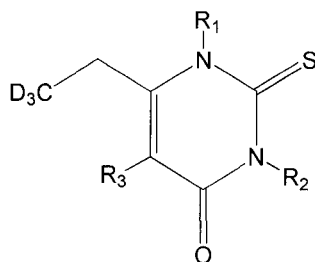
Entre los tiroestáticos para los que no se ha descrito un derivado deuterado está el compuesto 1,3-dihidro-6-etil-2-tioxo-pirimidín-4-ona.

15 **OBJETO DE LA INVENCION**

El objeto de la presente invención es la síntesis química de un isotópómero deuterado del compuesto 1,3-dihidro-6-etil-2-tioxo-pirimidín-4-ona, concretamente el compuesto deuterado de fórmula

20

(I).



(I)

En el que:

25

R_1 , R_2 y R_3 representan de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 , opcionalmente sustituido con

un grupo $-OR_4$, siendo R_4 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con fenilo;

un grupo $-NR_5R_6$, siendo R_5 y R_6 de forma independiente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_3 , tosilo o mesilo;

5 un grupo $-SR_7$, siendo R_7 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_3 ;

un grupo $-OCOR_8$, siendo R_8 un grupo alquilo C_1-C_3 o fenilo;
o

un átomo de halógeno; y

D representa deuterio.

10

Otro objeto de la invención es el compuesto deuterado de fórmula general (I).

Otro objeto de la invención es el uso del compuesto (I) como
15 medicamento. En una realización particular, otro objeto de la invención es el uso del compuesto (I) para el tratamiento de hipertiroidismo.

Asimismo, otro objeto de la invención es el uso del compuesto (I)
20 para fabricar un medicamento, preferentemente un medicamento para el tratamiento del hipertiroidismo.

Otro objeto de la invención es una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto deuterado, preferentemente
25 una composición farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de hipertiroidismo.

Otro objeto de la invención es proporcionar el uso de dicho compuesto deuterado como patrón en la detección del compuesto
30 tireostático correspondiente.

Finalmente, otro objeto de la invención es un método de detección de 1,3-dihidro-6-etil-2-tioxo-pirimidín-4-ona que utiliza el compuesto (I) como patrón en la detección.

35

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto deuterado de fórmula general (I).

En una realización particular del compuesto deuterado de la invención, R_1 , R_2 y R_3 representan de forma independiente hidrógeno, o bien un grupo metilo o etilo que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo (-OH), metoxi(-OMe), etoxi(-OEt), benciloxi (-OBn), amina (-NH₂), metilamina (-NHMe), etilamina(-NH₂Et), tosilamina (-NHTs), mesilamina (-NHMs), tiol (-SH), tiometoxi (-SMe), tioetoxi (-SEt), acetoxi (-OCOCH₃) o benzoiloxi (-OBz); o con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

En una realización preferida, R_1 , R_2 y R_3 representan de forma independiente hidrógeno o metilo. En una realización aún más preferida, R_1 , R_2 y R_3 representan hidrógeno.

Así, el compuesto deuterado de fórmula (I) preferido de la invención es el 1,3-dihidro-6-(3')-trideuteroetil-2-tioxo-pirimidín-4-ona.

En general, el procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I) comprende las etapas siguientes:

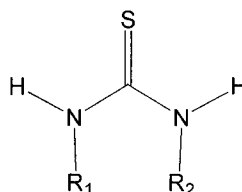
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1)



en presencia de una base.

(b) hacer reaccionar el carbanión obtenido en el proceso anterior con un haluro de metilo deuterado en presencia de una base.

(c) hacer reaccionar el metilderivado deuterado obtenido en la etapa (b) con el compuesto (2) en presencia de una base fuerte;



(2)

en la que R_1 y R_2 tienen los significados dados previamente.

(d) tratar el producto de reacción de la etapa (c) con un ácido hasta pH ácido.

Tanto la primera etapa, (a), como la etapa (b) de metilación del compuesto correspondiente se efectúan empleando una base adecuada que se selecciona preferentemente entre un hidruro metálico, un hidróxido metálico, un alcóxido metálico, un amiduro metálico, una base orgánica nitrogenada, un acetiluro metálico, una hexametildisilazida metálica y un alquil metal. Preferentemente se emplearán hidruros metálicos tales como el hidruro sódico o el hidruro potásico; hidróxidos metálicos tales como el hidróxido de litio, el hidróxido de sodio o el hidróxido de potasio; alcóxidos metálicos tales como el metóxido de litio, el metóxido de sodio, el metóxido de potasio, el etóxido de litio, el etóxido de sodio o el etóxido de potasio; amiduros metálicos tales como el amiduro de litio, el amiduro de sodio, el amiduro de potasio o el diisopropil amiduro de litio (LDA); bases orgánicas nitrogenadas tales como la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); hexametildisilazidas metálicas tales como la hexametildisilazida de litio, la hexametildisilazida de sodio o la hexametildisilazida de potasio; o alquilmetales tales como el tert-butil litio o el n-butil litio.

En la realización preferida del procedimiento de la invención, la

base empleada en la etapa (a) es un hidruro metálico seleccionado entre hidruro sódico (NaH) e hidruro potásico (KH) y en la etapa (b) el n-butil litio.

5 Como reactivo de metilación deuterado correspondiente a la etapa (b) se puede emplear cualquier haluro de metilo deuterado, preferentemente, yoduro de metilo deuterado (CD_3I) o cloruro de metilo deuterado (CD_3Cl) y, más preferentemente, yoduro de metilo deuterado (CD_3I).

10

El disolvente empleado en las etapas (a) y (b) será cualquier disolvente adecuado del estado de la técnica, tal como tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), o dietiléter (Et_2O), si bien se prefiere el tetrahidrofurano.

15

Asimismo, ambas reacciones se efectúan preferentemente a una temperatura de entre -5°C y 5°C , más preferentemente a 0°C , y durante un tiempo de 10 minutos a 1 hora, preferiblemente 0.5 horas.

20

Tras la reacción de metilación de la etapa (b), el producto de reacción se trata con una base fuerte.

Así, en otra realización particular del procedimiento de la invención, la base fuerte empleada en la etapa (c) se selecciona entre un hidruro metálico, un hidróxido metálico, un alcóxido metálico, un amiduro metálico, una base orgánica nitrogenada, un acetiluro metálico, una hexametildisilazida metálica y un alquil metal.

30

Más en particular, dicha base fuerte puede ser un hidruro metálico tal como el hidruro sódico o el hidruro potásico; un hidróxido metálico tal como el hidróxido de litio, el hidróxido de sodio o el hidróxido de potasio; un alcóxido metálico tal como el metóxido de litio, el metóxido de sodio, el metóxido de potasio, el etóxido de litio, el etóxido de sodio o el etóxido de potasio; un amiduro metálico tal como el amiduro de litio, el amiduro de sodio, el amiduro de potasio o el diisopropil amiduro de litio (LDA); una

35

base orgánica nitrogenada tales como la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); una hexametildisilazida metálica tal como la hexametildisilazida de litio, la hexametildisilazida de sodio o la hexametildisilazida de potasio;
5 o un alquilmetal tal como el tert-butil litio o el butil litio. Preferiblemente, la base fuerte a usar en la reacción de la etapa (b) es un alquilmetal tal como el tert-butil litio (t-BuLi), el butil litio (BuLi) o el fenil litio (PhLi); o bien un amiduro metálico tal como el diisopropil amiduro de litio (LDA).

10

Así, en la realización preferida del procedimiento de la invención, la base fuerte empleada en la etapa (c) es etóxido de sodio.

15 En otra realización particular del procedimiento de la invención, la reacción correspondiente a la etapa (c) se efectúa a reflujo.

En otra realización particular del procedimiento de la invención, la reacción con la base fuerte de la etapa (b) se efectúa durante
20 un tiempo de entre 30 minutos a 24 horas, preferiblemente durante un tiempo de entre 1 y 24 horas y, más preferiblemente, durante un tiempo de 20 horas.

Finalmente, el producto resultante de la etapa (c) se hace
25 reaccionar con un ácido hasta pH ácido.

Como reactivo ácido se empleará, de forma preferente, a modo de ejemplo, ácido sulfúrico (H_2SO_4), ácido nítrico (HNO_3) o ácido fosfórico (H_3PO_4) y, de forma más preferente ácido clorhídrico
30 (HCl).

En otra realización particular del procedimiento de la invención, la reacción con el ácido fuerte de la etapa (d) se efectúa a una temperatura de entre 5 °C y 30 °C, preferentemente a una
35 temperatura de entre 10 a 25 °C y, más preferentemente, a una temperatura de 18 °C.

En otra realización particular del procedimiento de la invención,

la reacción con el ácido de la etapa (d) se efectúa durante un tiempo de entre 1 a 15 minutos, preferiblemente durante un tiempo de entre 1 y 15 minutos y, más preferiblemente, durante un tiempo de 5 minutos.

5

El disolvente empleado en esta etapa (d) será cualquier disolvente adecuado del estado de la técnica, tal como etanol absoluto (EtOH), tetrahidrofurano (THF) o dietiléter (Et₂O), por ejemplo, si bien se prefiere el etanol absoluto (EtOH).

10

El compuesto de fórmula (I) es especialmente ventajoso en el campo farmacéutico como ingrediente activo, por lo que puede utilizarse para la fabricación de medicamentos, preferentemente medicamentos para el tratamiento del hipertiroidismo.

15

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención definido previamente y, al menos, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

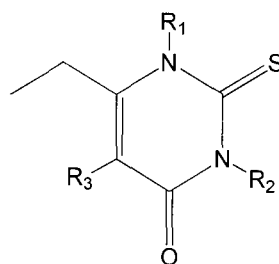
20

Los excipientes farmacéuticamente aceptables serán aquellos excipientes de la técnica que permitan la formulación adecuada de la composición farmacéutica de la invención. Dicha composición puede formularse para su administración oral, intravenosa, tópica, rectal, subdérmica, etc. Es decir, puede presentarse en forma de soluciones, comprimidos, cápsulas, implantes, etc. Asimismo, dicha formulación puede ser de liberación inmediata o de liberación controlada.

25

30

Por otro lado, los compuestos de fórmula general (I) se pueden usar como patrón en la detección del compuesto tireostático fórmula general (II).



(II)

5

en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados dados previamente,

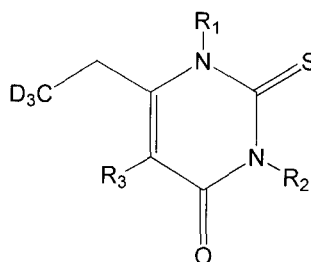
mediante técnicas cromatográficas de alta resolución combinadas
10 con espectrometría de masas como puede ser la cromatografía líquida de alta precisión (HPLC) y la cromatografía de gases.

El siguiente ejemplo ilustra la invención y no deben ser considerado como limitativo del alcance de la misma.

15

MODO PREFERIDO DE REALIZACIÓN

Preparación de 1,3-dihidro-6-(3'-)-trideuteroetil-2-tioxo-4-ona.



20

A una disolución en atmósfera inerte y a 0°C de 400 mg de acetoacetato de etilo comercial en tetrahidrofurano (THF) (12 ml) se le añadieron 184 mg de hidruro sódico (NaH). Dicha mezcla se agita durante 30 minutos.

5

Transcurrido este tiempo se añade 4.61 mmoles de n-Butil litio y se mantiene agitando durante otros 30 minutos.

Después de este tiempo se adiciona 735 mg de yoduro de metilo trideuterado comercial y la disolución se agita a temperatura ambiente durante 24 horas.

Al crudo de reacción se le añade agua para eliminar el exceso de hidruro de sodio (NaH), se extrae con dietiléter (Et₂O) y la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y evapora el disolvente para dar un compuesto metildeuterado con un rendimiento del 100%.

Posteriormente, el compuesto obtenido se trata con etóxido de sodio y tiourea (SC(NH₂)₂) en etanol (EtOH) absoluto y la mezcla se calienta a reflujo durante 18 h. Se añade disolución de HCl al 10% hasta pH ácido y se elimina el etanol (EtOH) a presión reducida. El precipitado aparecido se recogió y se lavó con hexano dando un rendimiento del 83%.

25

Método para la detección de compuestos de fórmula (II) que comprende el uso del compuesto de fórmula (I) como patrón.

El método de detección que se propone utiliza técnicas cromatográficas de alta resolución combinadas con espectrometría de masas como pueden ser la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la cromatografía de gases (GC).

El análisis de los compuestos de fórmula I y fórmula II se llevó a cabo usando un equipo de HPLC Agilent de la serie 1200 de resolución rápida compuesto por los siguientes módulos: un desgasificador de micro-vacío, una bomba binaria SL, un

automuestreador estándar y un compartimento termostatzado de columna , todos ellos de la serie 1200 de Agilent. En la etapa de separación se empleó una columna analítica ZORBAX Eclipse Plus C₁₈ con unas dimensiones de 4.6 x 150 mm y un tamaño de partícula de 1.8 µm. El flujo que atravesaba la columna era de 0.80 ml/min, manteniendo una temperatura constante de separación de 20 °C inyectando 10 µl de muestra. Las fases móviles empleadas fueron: fase A, agua con 0.5% de ácido acético, y fase B, acetonitrilo. Las condiciones del gradiente fueron las siguientes: de 0 a 35 minutos, de 100 % de (A)-0% (B) a 0% (A)-100% (B).

El instrumento de cromatografía fue acoplado a un espectrómetro de masas con analizador de tiempo de vuelo (microTOF™ de Bruker Daltonik) mediante una interfase de ionización por electrospray (ESI) de la misma casa comercial. El flujo máximo de entrada al espectrómetro de masas es de unos 300 µl/min ya que a valores superiores la entrada de disolvente en la cámara de nebulización es excesiva, evitando la evaporación completa del disolvente y se formándose pequeñas gotas que introducen humedad a la zona de transferencia, empeorándose con ello la exactitud de la masa. Para evitar este problema, en fue necesario el empleo de un divisor de flujo 1:3 de forma que a la entrada del espectrómetro de masas el flujo se reduzca de 0.8 a 0.2 ml/min.

Para este flujo de entrada se obtuvieron unos valores óptimos tanto para la etapa de ionización (ESI) como para la zona de transferencia (TOF-MS). Estos valores fueron los siguientes: voltaje capilar 4 kV; temperatura del gas de secado 190 ° C a un flujo de 9 L / min; presión del gas de nebulización 2 bar. En relación a los parámetros óptimos para la transferencia fueron: voltaje del capilar -120 V; skimmer 1 -40 V; hexapolo - 23 V; RF del hexapolo 50 Vpp; skimmer 2 -22,5 V.

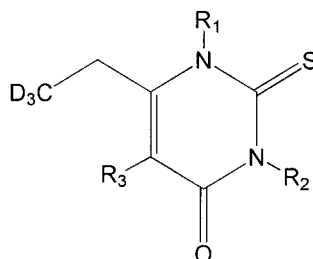
Para conseguir la exactitud de masas necesaria para la identificación de los compuestos se utilizó una calibración externa. Para ello, se empleó como calibrante formiato sódico, que cubre un rango de m/z de 50 a 1200. Este calibrante se preparó mezclando en una proporción 5:995 (v/v) de una disolución 1 M de

NaOH y otra de agua:isopropanol (50:50, v/v) con 0.2% de ácido fórmico. Este calibrante se introdujo al principio de cada análisis.

- 5 Los datos de las masas exactas de los iones analizados se procesaron con el software DataAnalysis 3.4 (Bruker Daltonik), el cual ofrece una lista de posibles fórmulas moleculares usando el editor GenerateMolecularFormula™.
- 10 Con este método de análisis, los compuestos fórmula I y formula II presentan idénticos tiempos de retención pero diferentes espectros de masas, con lo que pueden ser identificados y cuantificados con precisión.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto deuterado de fórmula (I)



(I)

en la que:

10 R_1 , R_2 y R_3 representan de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 , opcionalmente sustituido con

un grupo $-OR_4$, siendo R_4 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con fenilo;

15 un grupo $-NR_5R_6$, siendo R_5 y R_6 de forma independiente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_3 , tosilo o mesilo;

un grupo $-SR_7$, siendo R_7 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_3 ;

20 un grupo $-OCOR_8$, siendo R_8 un grupo alquilo C_1-C_3 o fenilo;
o

un átomo de halógeno; y

D representa deuterio.

25 2. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque R_1 , R_2 y R_3 representan de forma independiente hidrógeno, o un grupo metilo o etilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, metoxi, etoxi, benciloxi, amina, metilamina, etilamina, tosilamina, mesilamina, tiol, 30 tiometoxi, tioetoxi, acetoxi o benzoiloxi; o con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

3. Compuestos según la reivindicación 2, caracterizados porque R_1 , R_2 y R_3 representan de forma independiente hidrógeno o metilo.

5 4. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) que comprende las siguientes etapas:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1)



en presencia de una base.

15 (b) hacer reaccionar el carbanión obtenido en el proceso anterior con un haluro de metilo deuterado en presencia de una base.

20 (c) hacer reaccionar el metilderivado deuterado obtenido en la etapa (b) con el compuesto (2) en presencia de una base fuerte;



en la que R_1 y R_2 tienen los significados dados previamente.

30 (d) tratar el producto de reacción de la etapa (c) con un ácido hasta pH ácido.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el haluro de metilo deuterado empleado en la etapa (b) es yoduro de metilo trideuterado.

5 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 ó
5, caracterizado porque la base empleada en la etapa (a) se
selecciona entre un hidruro metálico, un hidróxido metálico,
un alcóxido metálico, un amiduro metálico, una base orgánica
nitrogenada, un acetiluro metálico, una hexametildisilazida
10 metálica y un alquil metal.

7.Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado
porque la base empleada en la etapa (a) es un hidruro metálico
seleccionado entre hidruro sódico e hidruro potásico.

15 8.Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4, 5,
6 ó 7, caracterizado porque la base fuerte empleada en la
etapa (b) se selecciona entre un hidruro metálico, un
hidróxido metálico, un alcóxido metálico, un amiduro metálico,
20 una base orgánica nitrogenada, un acetiluro metálico, una
hexametildisilazida metálica y un alquil metal.

9.Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado
porque la base fuerte empleada en la etapa (b) es n-butil
25 litio.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a
9, caracterizado porque la base fuerte empleada en la etapa
(c) se selecciona entre un hidruro metálico, un hidróxido
30 metálico, un alcóxido metálico, un amiduro metálico, una base
orgánica nitrogenada, un acetiluro metálico, una
hexametildisilazida metálica y un alquil metal.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado
porque la base fuerte empleada en la etapa (c) es etóxido de
35 sodio.

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 11, caracterizado porque la reacción con la base fuerte de la etapa (c) se efectúa a reflujo.
- 5 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 12, caracterizado porque la reacción con la base fuerte de la etapa (c) se efectúa durante un tiempo de entre 30 minutos a 24 horas.
- 10 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 13, caracterizado porque la reacción con la base fuerte de la etapa (c) se efectúa durante un tiempo de 20 horas.
- 15 15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14, caracterizado porque el ácido empleado en la etapa (d) se selecciona entre ácido clorhídrico (HCl), ácido sulfúrico (H₂SO₄), ácido nítrico (HNO₃) o ácido fosfórico (H₃PO₄).
- 20 16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 15, caracterizado porque el ácido empleado en la etapa (d) es ácido clorhídrico (HCl).
- 25 17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso como medicamento.
18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento del hipertiroidismo.
- 30 19. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y, al menos, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20.Composición farmacéutica según reivindicación 19 para su uso en el tratamiento del hipertiroidismo.

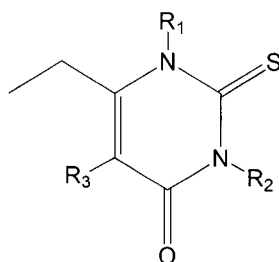
5 21. Uso del compuesto deuterado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de un medicamento.

22. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del hipertiroidismo.

10

23. Uso del compuesto deuterado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como patrón para la detección de un compuesto de fórmula (II)

15



(II)

20 en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados dados en la reivindicación 1.

24. Método para detectar el compuesto de fórmula (II) que comprende el uso compuesto deuterado según cualquiera de las

25 reivindicaciones 1 a 3 como patrón para la detección.

30