

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 774**

51 Int. Cl.:

C07C 227/16 (2006.01)

C07C 229/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2010 PCT/EP2010/070118**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2011 WO11073409**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2010 E 10795681 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2513044**

54 Título: **Proceso para la preparación de hormonas tiroideas y sales de las mismas**

30 Prioridad:

18.12.2009 EP 09179805

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.11.2017

73 Titular/es:

BRACCO IMAGING S.P.A (100.0%)

Via Egidio Folli 50

20134 Milano, IT

72 Inventor/es:

VISCARDI, CARLO FELICE;

GAZZETTO, SONIA;

GALIMBERTI, LAURA;

CAPPELLETTI, ENRICO y

SINI, LOREDANA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 640 774 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de hormonas tiroideas y sales de las mismas

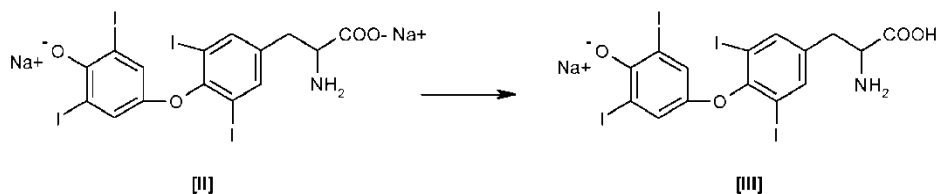
5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de derivados de hormonas tiroideas, que comprende la reacción de yodación de un sustrato aromático con un agente de yodación apropiado, para producir el compuesto yodado relacionado y sales del mismo.

Antecedentes

10 Los derivados hormonales son una clase de compuestos que desempeñan una tarea biológica importante en varias transformaciones metabólicas esenciales. Entre dicha clase, las hormonas tiroideas y, particularmente, los compuestos de bifenilo yodados tales como, por ejemplo, la tiroxina (ácido (2S)-2-amino-3-[4-(4-hidroxi-3,5-diyodofenil)]propanoico), a menudo abreviado como T4) y la triyodotironina (T3), representan moléculas clave importantes, que están implicadas en el control de la velocidad de diversos procesos metabólicos en el organismo. En particular, la sal monosódica tanto de L-tiroxina como de L-triyodotironina se emplea ampliamente en el tratamiento de varias patologías relacionadas con en la disfunción de la glándula tiroidea.

20 En el pasado se ha divulgado una diversidad de procesos para la preparación de T4 y T3, inicialmente usando fuentes naturales animales como material de partida (véase el documento US 2.889.363) y posteriormente por síntesis enzimática o biomimética (véase el documento US 2.889.364). Se ha descrito una potenciación adicional en el documento WO 96/11904 (Baxter), donde se realiza un acoplamiento oxidativo organometálico para obtener el derivado clorhidrato de tiroxina, que posteriormente se convierte en la correspondiente sal de sodio, según lo apropiado. El documento IT 1302201 (Bracco) divulgaba un proceso para la síntesis de la sal monosódica de la L-tiroxina con un rendimiento global mejorado en comparación con un proceso similar conocido en la técnica (véase, por ejemplo, Chalmers et al., J. Chem. Soc. 1949, 3424). De acuerdo con los contenidos de la técnica anterior, la preparación de la sal monosódica de L-tiroxina se produce, en la mayoría de los casos, por una acidificación apropiada y controlada de la correspondiente sal disódica, sustancialmente según el siguiente esquema I:

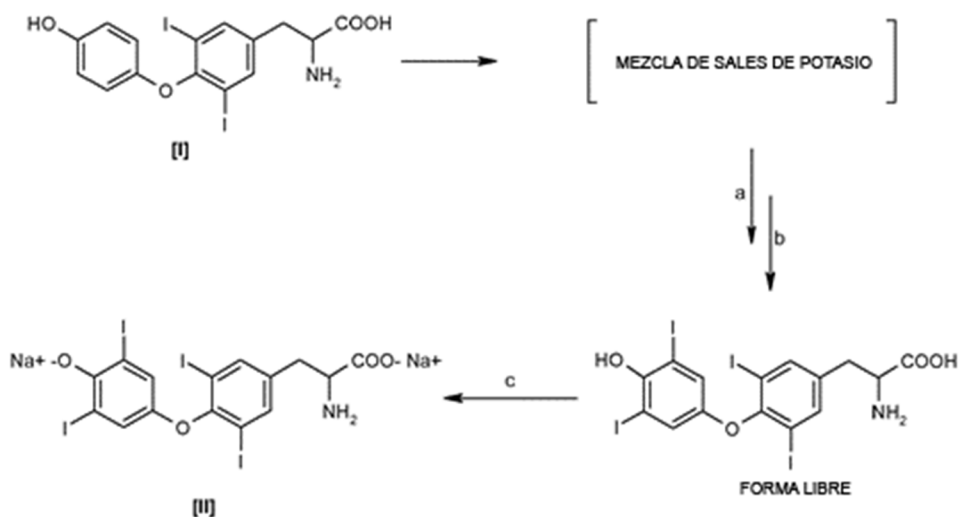
30 Esquema I



35 Típicamente, la reacción puede realizarse haciendo reaccionar la sal disódica con un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo, ácido clorhídrico, seguido de una regulación apropiada del pH usando una base alcalina, tal como Na₂CO₃.

A su vez, puede prepararse la sal disódica indicada anteriormente como compuesto II, por ejemplo, como se divulga en el documento IT 1302201 (Bracco), de acuerdo con el siguiente esquema II:

40 Esquema II



Como se muestra de forma esquemática anteriormente, la 3,5-diyodotironina (compuesto I) se hace reaccionar con el sistema de KI/I₂ ampliamente usado como agente de yodación de elección (véase, por ejemplo, Taylor et al. The Ohio Journal of Science, Vol. 53, 37-41, 1953), en un medio acuoso y en presencia de una amina adecuada.

5 La mezcla así obtenida de sales mono- y dipotásicas (en este documento mencionadas en general como "mezcla de sales de potasio ") se somete a etapas posteriores de separación y purificación, incluyendo:

- 10 (a) la adición de un ácido orgánico;
 (b) la separación de la "forma libre" así obtenida (como un precipitado); y
 (c) la adición final de un exceso de hidróxido de sodio para obtener la sal disódica de L-tiroxina de fórmula II.

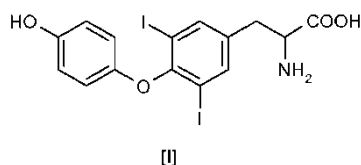
15 El solicitante ahora ha descubierto un nuevo proceso por el que el compuesto II puede obtenerse directamente por una conversión del compuesto I, evitando sustancialmente las etapas complementarias mencionadas anteriormente (a-c).

En particular, ahora se ha descubierto que usando NaI/I₂ en lugar de KI/I₂ como sistema de yodación, la yodación de la 3,5-diyodotironina de fórmula I da lugar a la sal disódica de L-tiroxina II, en una etapa y en altos rendimientos y grado de pureza. Sorprendentemente, de hecho, y diferente al correspondiente derivado de sal de potasio de la técnica anterior, el compuesto II, por tanto, es sustancialmente insoluble en el medio de reacción, y puede recogerse oportunamente tal cual o incluso emplearse como intermedio en la preparación de la correspondiente sal monosódica o en la preparación de la forma libre de la misma, como se describe a continuación.

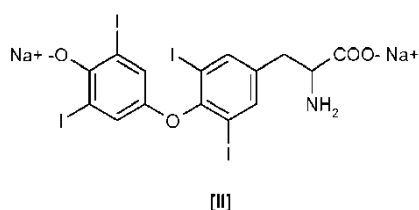
Sumario de la invención

25 La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la preparación de las sales de sodio del derivado de la hormona tiroidea tiroxina (T4) y la forma libre de las mismas, yodando directamente la 3,5-diyodotironina de fórmula I en presencia de NaI y I₂.

30 En particular, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un derivado de la hormona tiroidea, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula I:



35 con un agente de yodación que comprende NaI y I₂, en presencia de una amina alifática, para obtener el derivado disódico de fórmula II



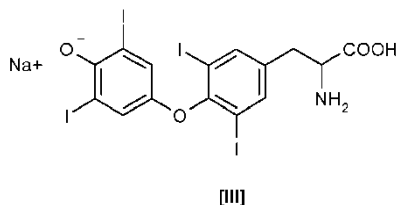
40 Preferiblemente, la relación molar entre NaI y I₂ en el agente de yodación de elección es de 1 a 4, más preferiblemente, de 2 a 3, mientras que la amina alifática se selecciona preferiblemente de monoaminas (C₁-C₄) lineales, siendo la etilamina la más preferida.

45 La adición del agente de yodación se realiza en presencia de un disolvente acuoso, preferiblemente en presencia de agua, a una temperatura preferiblemente no mayor de 25°C, más preferiblemente a una temperatura no mayor de 22°C, durante aproximadamente 3-4 horas.

Una vez se ha completado la reacción de yodación, se obtiene un precipitado que comprende la sal disódica II en bruto. El pH final se ajusta preferiblemente hasta valores básicos de al menos 11, preferiblemente usando una base inorgánica, y la sal disódica de L-tiroxina II obtenida como un compuesto puro entonces se recoge, preferiblemente por precipitación en una solución hidroalcohólica. Preferiblemente, dicha solución es una mezcla de agua/alcohol inferior (C₁-C₄) a una temperatura, y la precipitación se realiza calentando la solución a una temperatura de aproximadamente 50-70°C seguido de enfriamiento a una temperatura de aproximadamente 5-15°C. La sal disódica de L-tiroxina así obtenida en forma pura puede almacenarse tal cual o usarse como intermedio en la preparación de la correspondiente sal monosódica de fórmula III o en la preparación de la correspondiente forma libre de la misma

de fórmula IV.

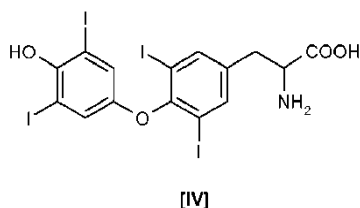
Por lo tanto, y de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, la sal disódica de L-tiroxina II se usa en la preparación de la correspondiente sal monosódica de L-tiroxina de fórmula III.



De acuerdo con una realización preferida de la invención, el presente proceso permite la preparación del compuesto III mediante una etapa de basificación/acidificación de una solución acuosa de del derivado disódico II, preparándose el último de acuerdo con la presente invención, para obtener un pH que varía de 9 a 11. Preferiblemente, dicha etapa se realiza añadiendo un ácido orgánico débil a una solución acuosa alcalina del derivado disódico II, a una temperatura de al menos 70°C. Preferiblemente, la temperatura del proceso en la formación del derivado monosódico de fórmula III está comprendida de aproximadamente 70°C a aproximadamente 95°C, aún más preferiblemente de aproximadamente 75°C a aproximadamente 85°C.

Un ácido orgánico preferido es ácido acético, mientras que la solución alcalina preferida es una solución del compuesto II en agua destilada, en presencia de Na₂CO₃ o NaOH. De acuerdo con una realización preferida adicional, el contenido de agua de la solución alcalina del compuesto II está comprendido de aproximadamente 11 a aproximadamente 25 p/p, más preferiblemente de aproximadamente 11 a aproximadamente 15 p/p.

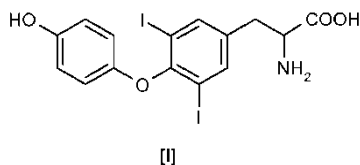
De una manera similar, y de acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de la forma libre de la L-tiroxina de fórmula IV



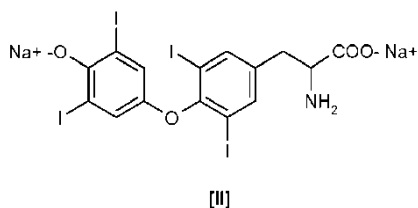
mediante una etapa de basificación/acidificación de una solución acuosa de la sal disódica II, preparándose la última de acuerdo con la presente invención, para obtener un pH inferior a 8, preferiblemente inferior a 6.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un derivado de la hormona tiroidea, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula I,



con un agente de yodación que comprende, o preferiblemente que consiste en NaI y I₂, en presencia de una amina alifática, para obtener el derivado disódico de fórmula II



El agente de yodación de la presente invención se prepara preferiblemente disolviendo NaI y I₂ en un medio acuoso, preferiblemente en agua, más preferiblemente en agua destilada. Dicha solución acuosa, mencionada a partir de

ahora en este documento como sistema de "NaI/I₂", puede prepararse ventajosamente en el momento de su uso (es decir, justo antes de la reacción de yodación) o de antemano (por ejemplo, de unas pocas a varias horas antes) y puede mantenerse a temperatura ambiente antes de su uso. De acuerdo con una realización de la invención, la relación molar entre NaI y I₂ en el agente de yodación es de 2 a 3, preferiblemente de 2,40 a 2,70.

En una realización preferida práctica, la 3,5-diyodotironina de fórmula I se suspende en un medio acuoso, preferiblemente agua, incluso más preferiblemente agua destilada, en presencia de una amina orgánica apropiada.

Las aminas preferidas son, por ejemplo, aminas (C₁-C₄) alifáticas, en particular monoaminas (C₁-C₄) lineales incluyendo, entre otras, metilamina, etilamina, propilamina y mezclas de las mismas, siendo la etilamina más preferida. El sistema de NaI/I₂ se añade posteriormente al menos durante aproximadamente 2 a 5 horas, a una temperatura igual o inferior a 25°C, preferiblemente no mayor de 22°C. Preferiblemente, la relación molar del sistema de NaI/I₂ respecto al compuesto de fórmula I es de al menos 1:2, incluso más preferiblemente la relación molar está comprendida de 1:2 a 1:4.

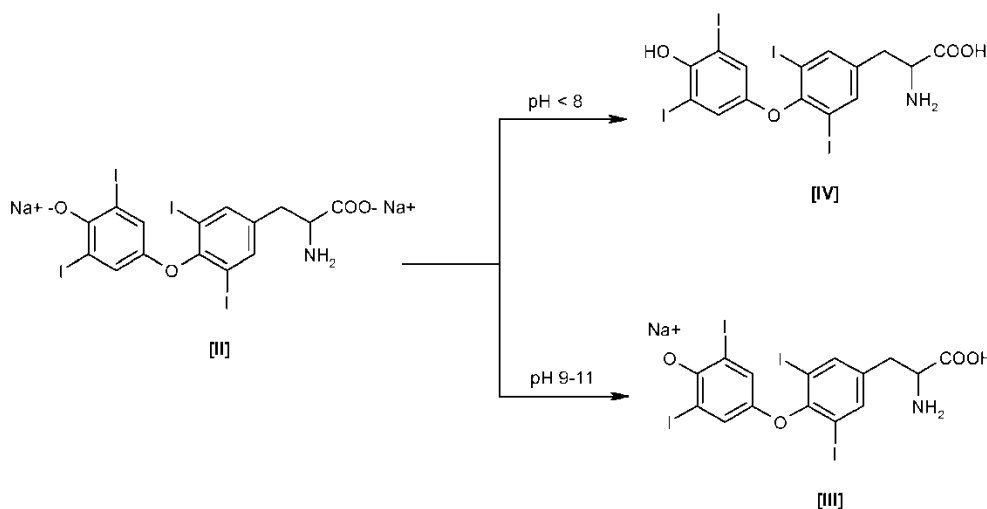
Una vez se ha completado la adición, la mezcla de reacción se deja reaccionar a temperatura ambiente (es decir, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 35°C), durante al menos una hora, y una vez se ha completado la reacción, el exceso de amina se retira por destilación, por ejemplo, a presión reducida, y se añade un ácido orgánico débil (que significa un ácido que tiene una constante logarítmica de disociación de ácido pKa mayor de -2), preferiblemente ácido acético, a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 20°C, obteniendo de ese modo un precipitado que contiene la sal disódica de L-tiroxina de fórmula II en bruto. De acuerdo con una realización preferida, el producto en bruto así obtenido se purifica adicionalmente por precipitación, disolviéndolo en una solución hidroalcohólica, preferiblemente en una mezcla de agua destilada/alcohol (C₁-C₄) inferior, incluso más preferiblemente en una mezcla de agua destilada/etanol, calentando dicha solución hasta una temperatura de 40°C a 80°C, seguido de enfriamiento de la solución calentada a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 20°C, por ejemplo, mediante un baño de hielo/agua. Preferiblemente, la relación ponderal de agua a alcohol en la mezcla hidroalcohólica es 1:9, incluso más preferiblemente 1:7. Antes de calentar la solución, el pH se ajusta hasta valores básicos, preferiblemente mayores de 11, por la adición de una base. Entre las bases que pueden usarse a este respecto, puede emplearse convenientemente una solución acuosa de las bases inorgánicas comunes tales como hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos y similares, aunque se prefiere el NaOH acuoso y el Na₂CO₃ acuoso es incluso más preferido.

La sal disódica de L-tiroxina II se recoge de este modo como un precipitado, por ejemplo, por filtración, en altos rendimientos (hasta un 88%) y con un alto grado de pureza (99% por HPLC) en un procedimiento que ahorra tiempo y es fiable, partiendo del derivado 3,5-diyodo de fórmula I y sustancialmente si aislar ningún compuesto intermedio.

Debe apreciarse que, como el compuesto II es ópticamente activo, el proceso de la presente invención permite su preparación partiendo del correspondiente isómero óptico activo, reteniendo completamente la configuración en el estereocentro durante el curso de la reacción. Cualquier isómero óptico del compuesto II (es decir, la forma (S) y (R), así como cualquier mezcla racémica de los mismos) debe interpretarse incluido en el alcance de la presente invención.

Como se menciona anteriormente, el derivado disódico de fórmula II puede almacenarse adecuadamente tal cual o, como alternativa, puede usarse como precursor de la sal monosódica de L-tiroxina de fórmula III o en la preparación de la forma libre de L-tiroxina de fórmula IV, por una regulación apropiada del pH de una solución acuosa de II y la consecuente precipitación del producto de elección, como se ilustra en el siguiente esquema III:

Esquema III



En este sentido, la sal monosódica de L-tiroxina de fórmula III, puede obtenerse del correspondiente derivado disódico II, por ejemplo, de acuerdo con el método divulgado en el documento IT1302201 (Bracco), que básicamente consiste en ajustar el pH de una solución ácida de II hasta un valor de aproximadamente 10, por la adición de Na_2CO_3 (es decir, aumentando el pH) a alta temperatura. Extraordinariamente, ahora hemos descubierto que cuando la sal disódica de L-tiroxina de fórmula II se obtiene de acuerdo con la presente invención, el derivado monosódico III se obtiene en mayores rendimientos y grado de pureza (aproximadamente un 90% partiendo de II y un 80% de rendimiento global a partir de I, % de área de HPLC: 99%, véase el ejemplo 3 en la parte experimental). De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, también hemos descubierto que el derivado monosódico III puede obtenerse en rendimiento incluso mayores realizando la etapa de regulación del pH añadiendo un ácido, tal como un ácido orgánico débil, a una solución acuosa alcalina de compuesto II (es decir, disminuyendo el pH) a una alta temperatura.

Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención es un proceso para la preparación de derivado monosódico de L-tiroxina de fórmula III, que comprende la adición de un ácido a una solución acuosa alcalina de la correspondiente sal disódica de fórmula II a una temperatura de al menos 70°C , hasta un pH comprendido de 9 a 11, seguido de enfriamiento a una temperatura comprendida de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C . Preferiblemente, el ácido se añade a una solución a una temperatura comprendida de aproximadamente 70°C a 95°C , más preferiblemente de aproximadamente 75°C a 88°C e incluso más preferiblemente de aproximadamente 82°C a aproximadamente 85°C . Preferiblemente, la sal disódica de fórmula II se obtiene como se informa anteriormente y, de acuerdo con otra realización preferida, el pH se ajusta hasta un valor de aproximadamente 10.

El pH se controla, por ejemplo, mediante un equipo de electrodos de pH o por cualquier otro método convencional.

Con la expresión "solución acuosa alcalina de compuesto II" se entiende una solución que contiene dicho derivado disódico en una solución acuosa de base alcalina. Las bases alcalinas preferidas comprenden bases de hidróxido o carbonato alcalino seleccionadas de Na_2CO_3 y NaOH , mientras que el medio acuoso es preferiblemente agua o incluso más preferiblemente agua destilada.

Como se introduce anteriormente, la solución acuosa alcalina de II se calienta y se añade el ácido de elección, preferiblemente gota a gota. Un ejemplo representativo de un ácido apropiado puede ser un ácido inorgánico u orgánico, preferiblemente un ácido orgánico débil, incluso más preferiblemente ácido acético.

Después de la adición del ácido, la solución resultante se enfría a una temperatura preferiblemente comprendida de aproximadamente 10°C a aproximadamente 20°C , por ejemplo, usando un baño de agua/hielo, durante un tramo de tiempo de aproximadamente 2 a 5 horas, obteniendo de ese modo la sal monosódica de L-tiroxina III como un precipitado. Este último se recoge adecuadamente, preferiblemente por filtración, en una forma sólida apropiada y característica, en muy alto rendimiento (hasta un 95% de II y más de un 85% de I) y con un alto grado de pureza (99% por HPLC), como se indica en la parte experimental en este documento a continuación.

Antes de su recogida, la torta de filtro se lava opcionalmente con agua o con una solución hidroalcohólica, preferiblemente etanol acuoso, para facilitar la recuperación del sólido.

El contenido de agua de la solución alcalina en todo el proceso de precipitación se elige, por ejemplo, del contenido mínimo requerido para la solubilización de los reactivos a cantidad incluso mayores. Preferiblemente, dicho contenido de agua se selecciona de aproximadamente 11 a aproximadamente 25 p/p (donde p/p significa la cantidad de agua total con respecto a la cantidad de compuesto B), siendo un contenido de agua de 11 a 15 p/p particularmente preferido, sin alterar el rendimiento global, como se presenta en la tabla 1 en la parte experimental y

para modular la precipitación en el tiempo (es decir, la cantidad, el grado u otras características).

Por lo tanto, y de acuerdo con una realización preferida particular de la invención, el derivado monosódico de fórmula III se obtiene como un precipitado por la adición de ácido acético a una solución alcalina de compuesto II, obteniéndose el último de acuerdo con la presente invención, para obtener un pH de aproximadamente 10 a una temperatura de aproximadamente 82°C a aproximadamente 85°C y con un contenido de agua de la mezcla de reacción de aproximadamente 11 a aproximadamente 15 p/p, seguido de enfriamiento del medio de reacción a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 15°C.

Como se menciona previamente, el presente proceso puede emplearse convenientemente también en la preparación de la forma libre de L-tiroxina de fórmula IV, ajustando el pH de una solución acuosa de compuesto II hasta valores inferiores a 8, preferiblemente inferiores a 6.

Preferiblemente, y en analogía a lo descrito previamente, el agente de regulación del pH es un ácido orgánico o inorgánico, preferiblemente ácido acético.

Los materiales de partida y cualquier reactivo adicional del presente proceso son conocidos en la técnica y están disponibles en el mercado o también pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales.

A partir de todo lo anterior, puede concluirse que el proceso de la invención posibilita la preparación de sal disódica de L-tiroxina de fórmula II haciendo reaccionar la 3,5-diyodotironina de fórmula I con un agente de yodación que comprende NaI y I₂, de forma ventajosa sin aislar ningún intermedio. El método descrito en la presente invención proporciona un aumento en los rendimientos y en el grado final de pureza del derivado así obtenido, así como una reducción en el tiempo del proceso, en comparación con un método similar conocido en la técnica anterior, que comprende el uso del sistema de KI/I₂ como agente de yodación.

Como se informa ampliamente, la sal disódica de L-tiroxina de fórmula II así obtenida se emplea de forma eficaz en la síntesis de la correspondiente sal monosódica de L-tiroxina III, de acuerdo con los contenidos de la técnica anterior o, como alternativa y de forma más ventajosa, de acuerdo con el procedimiento presentado anteriormente, que comprende la adición, a alta temperatura, de un ácido orgánico o inorgánico a una solución alcalina de II a un pH seleccionado, seguido de enfriamiento.

A este respecto, el presente proceso también posibilita la preparación de la forma libre de L-tiroxina IV en un procedimiento muy conveniente y fiable, por una regulación apropiada del pH de una solución de compuesto II.

Los siguientes ejemplos de este documento pretenden ilustrar mejor el proceso de la presente invención, sin plantear ninguna limitación a la misma.

Parte experimental

Ejemplo 1: Preparación de sal disódica de L-tiroxina (compuesto II) por reacción de la 3,5-diyodotironina de fórmula I con el sistema de NaI/I₂.

La 3,5-diyodotironina de fórmula I (1,0 kg, de Sigma, cat. n.º D0629) y el NaI (0,3 kg) se suspendieron en agua (8,5 kg), en atmósfera de nitrógeno, y se añadió etilamina ac. al 70% (5,6 kg) en aproximadamente 1 h manteniendo la temperatura a aproximadamente 22°C, obteniendo una solución.

Se añadió una solución de I₂ (1,1 kg) y NaI (1,3 kg) en agua (5,0 kg) durante aproximadamente 3 h manteniendo la temperatura por debajo de 22°C (el producto precipita). La suspensión se agitó durante aproximadamente 1 h y después se añadió una solución de Na₂SO₃ (0,1 kg) y Na₂CO₃ (0,5 kg) en agua (2,8 kg). Después de agitar durante aproximadamente 15 min, la mezcla se calentó hasta 50-65°C para facilitar la solubilización de los reactivos en el medio de reacción, y la etilamina se retiró por destilación a presión reducida. La mezcla de reacción restante se enfrió hasta aproximadamente 20°C y se añadió ácido acético (0,3 kg) hasta un pH de aproximadamente 11. La suspensión entonces se enfrió hasta 10°C, se filtró y el sólido se lavó con agua (4,8 kg), obteniendo en bruto el compuesto de fórmula II.

El sólido húmedo se suspendió en una mezcla de agua (0,8 kg)/etanol abs. (5,3 kg) y se añadió NaOH al 30% (0,3 kg) (pH >11). La solución se calentó hasta 50-70°C y después se enfrió hasta aproximadamente 10°C por un baño de agua/hielo, que da lugar a la precipitación del derivado disódico de L-tiroxina de fórmula II en forma pura, que se filtró y se lavó con etanol abs. frío (rendimiento de un 86-88%, HPLC 99%).

Ejemplo 2: Preparación de sal monosódica de L-tiroxina (compuesto III) partiendo del derivado disódico II por etapa de basificación/acidificación, donde II se prepara de acuerdo con el ejemplo 1.

El derivado disódico de L-tiroxina de fórmula II, obtenido de acuerdo con el ejemplo 1, se disolvió en una solución acuosa de NaOH, de acuerdo con la tabla 1 a una temperatura de aproximadamente 25-30°C. Después de la adición

de Na_2SO_3 (0,03 kg) y carbón vegetal activado (3 g), la mezcla se agitó durante aproximadamente 0,25-0,30 h y se filtró sobre Millipore (0,45 μm).

5 La solución se calentó hasta aproximadamente 40-50°C y se añadió Na_2CO_3 acuoso (véase la tabla 1 a continuación), para constituir una solución alcalina del derivado monosódico de fórmula III.

10 La solución alcalina se calentó hasta una temperatura T1 de acuerdo con la tabla 1 y se añadió ácido acético, hasta un pH de aproximadamente 9-10. La solución se enfrió hasta aproximadamente 15°C durante 3 horas y después se agitó suavemente durante aproximadamente 0,5 h. El sólido así precipitado se retiró por filtración y la torta de filtro se lavó con agua (3,0 kg) y EtOH ac. La sal monosódica de L-tiroxina de fórmula III así obtenida (HPLC 99%) se secó a aproximadamente 35°C al vacío, dando el polvo seco deseado.

Tabla 1: Condiciones de funcionamiento del ejemplo 2.

Entrada	H ₂ O (p/p) ^a	NaOH (equiv. mol.) ^b	Na ₂ CO ₃ (equiv. mol.) ^b	CH ₃ COOH equiv. mol.) ^b	T1 (°C)	Rendimiento (%)
1.	11	0,50	7,43	2,42	80	88
2.	11	0,42	6,32	2,06	82-85	83
3.	13	0,50	7,43	2,90	80	90
4.	13	0,49	7,43	2,42	82-85	88
5.	13,5	0,44	6,69	2,18	82-85	86
6.	15	0,50	7,43	2,42	70-75	84
7.	15	0,49	7,43	2,42	75-80	82
8.	15	0,49	7,43	2,42	82-85	89
9.	15	0,50	7,43	2,42	85-90	81
10.	15	0,49	7,43	2,42	90	83
11.	15	0,50	7,43	2,42	90-95	85
12.	16,5	0,54	8,18	2,66	82-85	83
13.	17,5	0,49	7,43	2,42	85	84
14.	17,5	0,50	7,43	2,42	90	86
15.	19	0,49	14,87	3,35	90-95	85
16.	20	0,49	7,43	2,42	70-75	76
17.	20	0,50	7,43	2,42	75-80	81
18.	20	0,49	7,43	2,42	82-85	84
19.	20	0,50	7,43	2,42	85-90	83
20.	20	0,50	7,43	2,42	90	89
21.	25	0,49	7,43	2,42	82-85	79

a) cantidad de total agua/cantidad de compuesto II

b) moles de reactivo/moles de compuesto II

15 **Ejemplo 3: Preparación de sal monosódica de L-tiroxina (compuesto III) partiendo del derivado disódico II, por etapa de acidificación/basificación, donde II se prepara de acuerdo con el ejemplo 1.**

20 La sal disódica de L-tiroxina de fórmula II seca obtenida de acuerdo con el ejemplo 1 (1,0 kg) se suspendió en agua (14 kg) y se disolvió añadiendo NaOH al 30% (100 g) hasta un pH de aproximadamente 12-13 (si era necesario, la mezcla se calentaba hasta 25-30°C).

25 Después de la adición de Na_2SO_3 (20 g) y carbón vegetal activado (3 g), la mezcla se agitó durante aproximadamente 0,5 h y se filtró sobre Millipore (0,45 μm). El filtro se lava con agua (1 kg) y se añade HCl hasta pH 2-3, obteniendo de ese modo un precipitado.

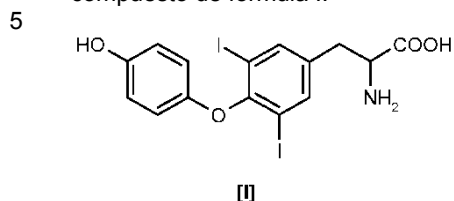
30 La suspensión se calentó y se añadió una solución de Na_2CO_3 (2,0 kg) en agua (6 kg) manteniendo la temperatura a aproximadamente 90-95°C, obteniendo por ello una solución transparente.

La solución se enfrió a aproximadamente 20°C causando la formación de un precipitado. La suspensión se filtró y la torta se lavó con agua (1,5 kg).

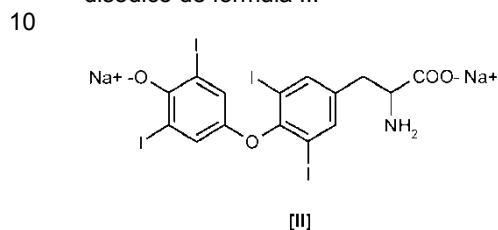
35 La sal monosódica de L-tiroxina de fórmula III húmeda se secó con un rendimiento de un 92,0% de II, correspondiente a un rendimiento global de I de un 80% (% de área de HPLC: 99).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un derivado de la hormona tiroidea, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula I:



con un agente de yodación que comprende NaI y I₂, en presencia de una amina alifática, para obtener el derivado disódico de fórmula II:



2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la amina alifática es una monoamina C₁-C₄ lineal.

3. El proceso de la reivindicación 2, en el que dicha amina alifática es etilamina.

4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la relación molar entre NaI y I₂ en el agente de yodación es de 1 a 4.

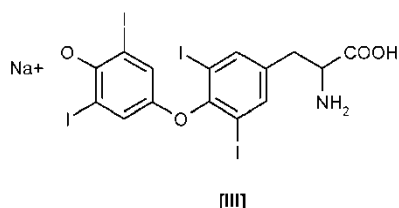
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la relación molar ratio entre NaI y I₂ en el agente de yodación es de 2 a 3.

6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el agente de yodación se añade a una solución que comprende el compuesto I y la amina alifática, a una temperatura no mayor de 25°C.

7. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, en el que el agente de yodación se prepara en agua destilada.

8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende adicionalmente preparar una solución alcalina hidroalcohólica del compuesto de fórmula II, que tiene un pH de al menos 11, calentar hasta una temperatura comprendida de 40°C a 80°C, enfriar hasta una temperatura comprendida de 5°C a 20°C y aislar el compuesto II como un sólido puro.

9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende adicionalmente añadir un ácido orgánico o inorgánico a la solución acuosa del compuesto de fórmula II hasta un pH comprendido de 9-11 y aislar el derivado monosódico de fórmula III:



10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el ácido es ácido acético.

11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9-10, en el que el ácido se añade a la solución acuosa de II, se calienta hasta una temperatura comprendida de 70°C a 95°C y enfriar la solución resultante hasta una temperatura comprendida de 10°C a 15°C.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el ácido se añade a la solución acuosa de II a una temperatura comprendida de 82°C a 85°C.

13. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en el que el contenido de agua de la solución acuosa de II está comprendido de 11 p/p a 25 p/p.
- 5 14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el contenido de agua de la solución acuosa de II está comprendido de 11 p/p a 15 p/p.
- 10 15. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11-14, en el que el ácido se añade a la solución acuosa de II a una temperatura comprendida de 75°C a 85°C, y dicha solución tiene un contenido de agua comprendido de 11 a 15 p/p.