(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 686 194**

(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: **30.03.2015** **PCT/IB2015/052330**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015** **WO15151013**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2015** **E 15717254 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018** **EP 3126324**

(54) Título: **Un proceso para la preparación de levotiroxina y sus sales**

(30) Prioridad:

31.03.2014 IN 1233MU2014

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.10.2018

(73) Titular/es:

LUPIN LIMITED (100.0%)
Kalpataru Inspire, 3rd Floor, Off Western Express Highway
Santacruz (East), Mumbai 400 055, IN

(72) Inventor/es:

DESHMUKH, SWAPNIL, SUDHAKAR;
JAIN, ADINATH, MURLIDHAR;
GODBOLE, HIMANSHU, MADHAV;
SINGH, GIRIJ, PAL y
DIXIT, DINESH, DNYANESHWAR

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 686 194 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

Un proceso para la preparación de levotiroxina y sus sales

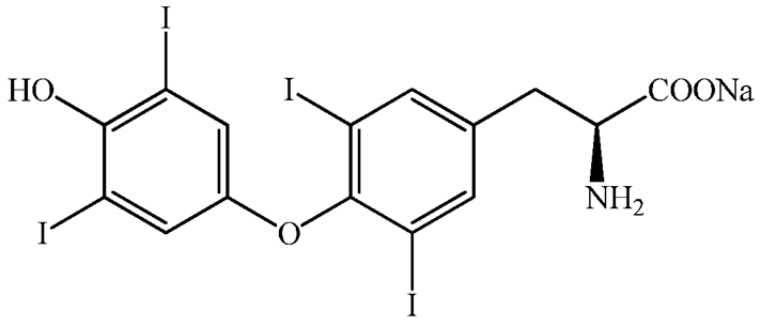
Campo de la invención

La presente invención se relaciona con un proceso para la preparación de levotiroxina y sus sales.

Antecedentes de la invención

La levotiroxina, también L-tiroxina o T_4, es una forma sintética de la hormona tiroidea tiroxina, que normalmente es secretada por las células foliculares de la glándula tiroides. La hormona tiroidea aumenta la rata metabólica de las células de todos los tejidos del cuerpo. En el feto y el recién nacido, la hormona tiroidea es importante para el crecimiento y desarrollo de todos los tejidos, incluidos los huesos y el cerebro. En los adultos, la hormona tiroidea ayuda a mantener la función cerebral, la utilización de alimentos y la temperatura corporal, entre otros efectos.

La levotiroxina sódica contiene sal de L-3,3',5,5'-tetrayodotironina sódica cristalina sintética [Levotiroxina (T4) sódica]. O-(4-hidroxi-3,5-diyodo-fenil)-3,5-diyodo-1-tirosina sódica, es decir, la levotiroxina sódica tiene la siguiente estructura química.



(I)

La levotiroxina sódica está aprobada para tratar el hipotiroidismo y suprimir la liberación de hormona tiroidea a partir de nódulos tiroideos cancerosos, y para prevenir el crecimiento de bocios. Además, también se usa para tratar afecciones como el mioedema, el cretinismo y la obesidad.

J Chem. Soc, (1949); 3424-33 describe un proceso para la síntesis de sal monosódica de levotiroxina que comprende las etapas de: (a) nitración de levo tirosina; (b) protección del grupo amino; c) protección del grupo carboxi; (d) acoplamiento oxidativo; (e) hidrogenación de los grupos nitro a grupos amino; (f) diazotación seguida de yodación; (g) desmetilación del Me éter e hidrólisis; (h) la que en la yodación en presencia de yodo para obtener levotiroxina, que se convierte adicionalmente en levotiroxina sódica.

El documento IT 1302201 divulgó un proceso para la síntesis de sal monosódica de levotiroxina con un rendimiento total mejorado en comparación con un proceso similar divulgado en J Chem. Soc, (1949) 3424-33. El documento IT 1302201 divulga un proceso para preparar levotiroxina que comprende hacer reaccionar 3,5-diyodo-L-tironina con yodo y yoduro de potasio.

El Journal of the Chemical Society, 840-3; 1950, divulga un proceso para la preparación de levotiroxina que comprende hacer reaccionar 3,5-diyodo-L-tironina con KI_3 en agua y etilamina.

El documento US 2,579,668 divulga un proceso para la preparación de levotiroxina que comprende hacer reaccionar 3,5-diyodo-L-tironina con yodo en un disolvente seleccionado de agua, dioxano, alcoholes alifáticos inferiores y mezclas de los mismos, en presencia de una base orgánica seleccionada del grupo que consiste de piperidina, morfolina y aminas.

El documento US 2,886,592 divulga un proceso para la preparación de levotiroxina que comprende hacer reaccionar 3,5-diyodo-L-tironina con N-yodoacetamida en metanol absoluto en presencia de trietilamina.

Vestsi Natsyyanal'nai Akademii Navuk Belarusi, Seryya Khimichnykh Navuk, (1), 85-92; 2004 divulga un proceso para la preparación de levotiroxina que comprende hacer reaccionar 3,5-diyodo-L-tironina con yodo y yoduro de potasio en agua y metanol en presencia de amoníaco.

El documento WO 2009136249 divulga un proceso para la preparación de levotiroxina que comprende hacer reaccionar hidrocloruro de 3,5-diyodo-4-p-hidroxi-fenoxi-L-fenilalanina con metilamina y una fuente de yodo tal como yoduro de yodo y/o potasio.

El documento US 20120296113 divulga un proceso para la síntesis de sal monosódica de levotiroxina que comprende hacer reaccionar 3,5-diyodo-L-tironina con un agente de yodación tal como NaI e I_2, en presencia de una amina alifática.

Estos procesos mencionados anteriormente tienen varias desventajas tales como

(a) uso de un agente de yodación muy costoso como yodo, yoduro de potasio, KI_3, N-yodoacetamida y yoduro de sodio.

(b) el uso de una gran cantidad de agente yodante como yodo, yoduro de potasio, KI_3, N-yodoacetamida y yoduro de sodio para la yodación no es recomendable a escala comercial,

(c) el rendimiento de las reacciones anteriores es muy inferior, lo que hace que el proceso sea menos eficaz desde el punto de vista económico.

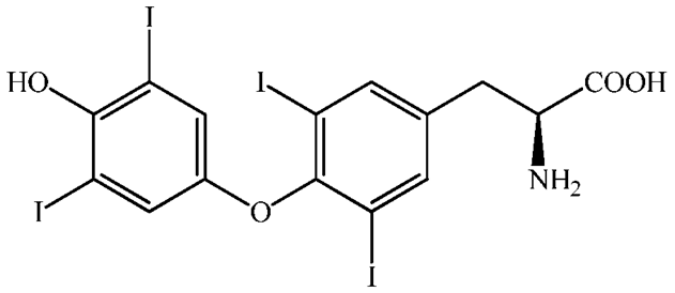
En vista de los problemas en la comercialización del proceso para la preparación de levotiroxina y sus sales, existe la necesidad de un proceso simple, rentable, factible comercialmente, expansible industrialmente y respetuoso con el medio ambiente para la preparación de levotiroxina y sus sales con alta pureza y rendimiento.

El agente de yodación juega un papel crucial en la síntesis en múltiples etapas de moléculas orgánicas como levotiroxina que tienen una variedad de grupos funcionales. Sorprendentemente, se ha encontrado que si se usa yoduro de sodio e hipoclorito de sodio en la etapa de yodación deseada, el rendimiento de la reacción de yodación es bueno. Otra ventaja es que tanto el yoduro de sodio como el hipoclorito de sodio son más baratos que cualquier otro agente de yodación, lo que da como resultado un ahorro de costes significativo en comparación con el otro proceso conocido.

El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento industrialmente ventajoso para la preparación de levotiroxina y sus sales con un alto rendimiento y pureza general.

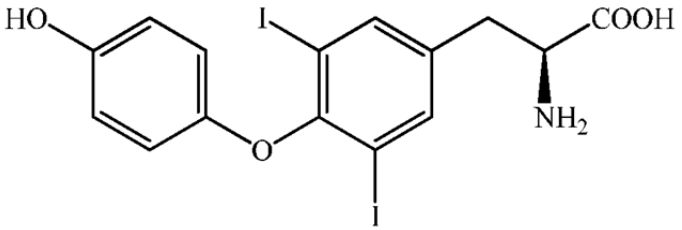
Sumario de la invención

La presente invención se relaciona con un proceso para la preparación de levotiroxina de fórmula (II)



(II)

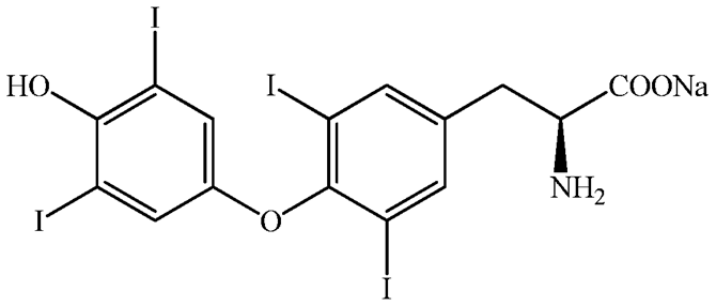
que comprende la yodación del compuesto de fórmula (III)



(III)

con yoduro de sodio e hipoclorito de sodio en presencia de una amina alifática.

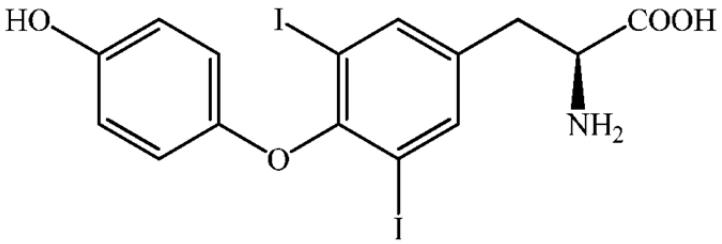
La presente invención también se relaciona con un proceso para la preparación de levotiroxina sódica de fórmula (I)



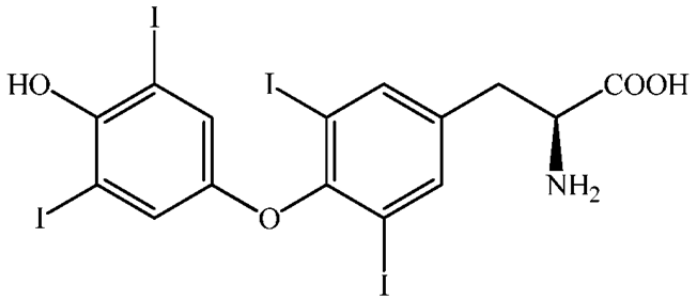
(I)

que comprende las etapas de

(a) yodación del compuesto de fórmula (III) con yoduro sódico e hipoclorito sódico en presencia de una amina alifática para obtener levotiroxina de fórmula (II)

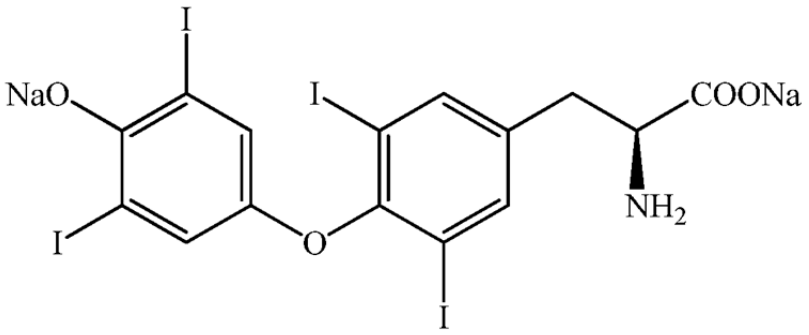


(III)



(II)

(b) tratar la levotiroxina de fórmula (II) con hidróxido sódico para obtener levotiroxina disódica de fórmula (IV)



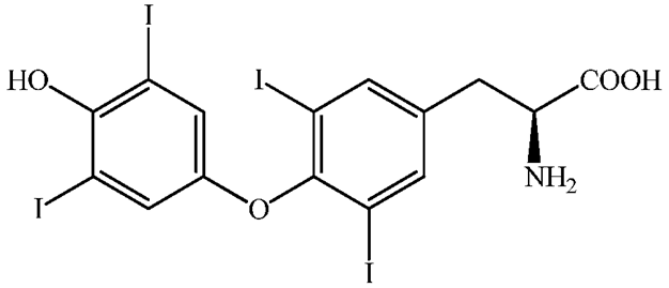
(IV)

(c) convertir levotiroxina disódica de fórmula (IV) en levotiroxina sódica de fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

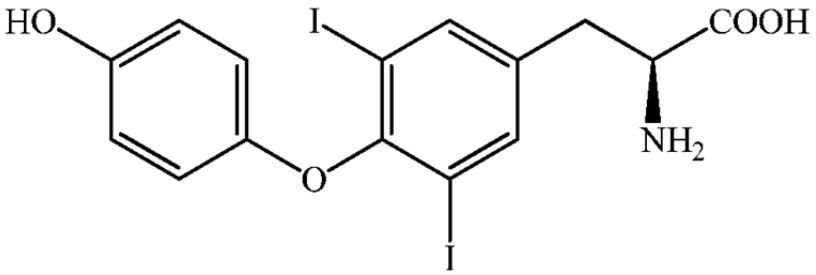
Los inventores han encontrado que a diferencia del documento US 2,579,668 discutido anteriormente, que divulga un proceso para la preparación de levotiroxina que comprende hacer reaccionar 3,5-diyodotironina con yodo en presencia de una base orgánica en un disolvente adecuado, cuyo rendimiento varía de 47-90%, el proceso de la presente invención tiene mayor rendimiento. El proceso descrito para la yodación en la presente invención siempre empleó el rendimiento de levotiroxina de más de 92%.

La presente invención se relaciona con un proceso para la preparación de levotiroxina de fórmula (II)



(II)

que comprende la yodación del compuesto de fórmula (III) con yoduro sódico e hipoclorito sódico en presencia de una amina alifática.



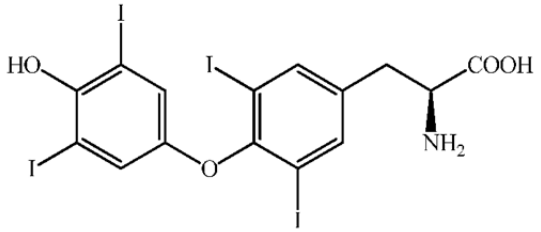
(III)

La reacción de yodación se lleva a cabo en presencia de una amina alifática. La amina alifática se selecciona del grupo que consiste en metilamina, etil amina, propilamina, isopropilamina, terc-butilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, n-hexil amina, morfolina y trietilamina o mezclas de las mismas. En una realización preferida, dicha amina alifática se selecciona de metilamina, terc-butilamina, diisopropilamina y morfolina.

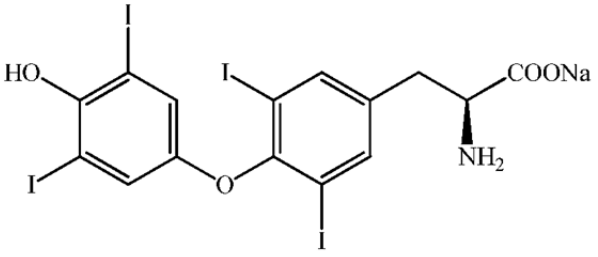
La reacción de yodación se lleva a cabo en un disolvente adecuado. Como disolvente adecuado, pueden usarse agua, dioxano, alcoholes alifáticos inferiores seleccionados de metanol o etanol o mezclas de los mismos. En una realización preferida, la reacción de yodación se lleva a cabo en agua o metanol o mezclas de los mismos.

La reacción de yodación se lleva a cabo convenientemente a una temperatura de 0 °C a 40 °C, preferiblemente de 20 °C a 30 °C. La levotiroxina de fórmula (II) se aísla por métodos conocidos en la técnica.

En una realización, el presente proceso comprende además hacer reaccionar levotiroxina de fórmula (II) con fuente de sodio tal como carbonato de sodio o bicarbonato de sodio para obtener levotiroxina sódica de fórmula (I)



(II)

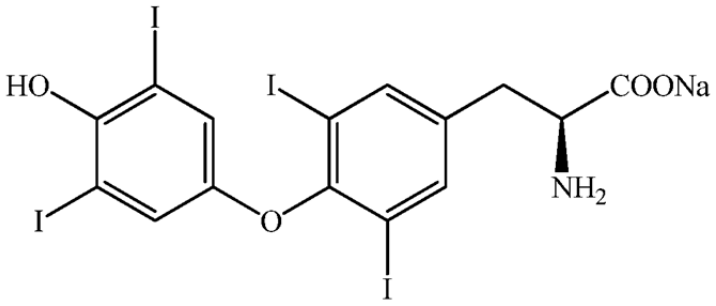


(I)

Esta etapa se lleva a cabo opcionalmente en un disolvente. Un disolvente adecuado se selecciona del grupo que consiste en agua, alcoholes, amidas, sulfóxidos, éteres, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, cetonas, ésteres y nitrilos o mezclas de los mismos. Los ejemplos de disolvente adecuado incluyen, pero no están limitados a agua, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo terciario, acetato de isopropilo, acetona, metil isobutil cetona, metilo etilo cetona, dietil cetona, dimetil cetona, metil isobutil cetona, tolueno, etil éter, metil éter, diisopropil éter, metil terc butil éter, dioxano, tetrahidrofurano, N, N-dimetilformamida, N-metil acetamida, N, N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 1,1-dicloroetano, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, benceno, xileno o mezclas de los mismos. Esta etapa se lleva a cabo a una temperatura de 40 °C a 100 °C, preferiblemente de 80 °C a 90 °C.

En una realización preferida, esta etapa se lleva a cabo haciendo reaccionar levotiroxina de fórmula (II) con carbonato sódico acuoso en n-propanol y aislando el compuesto de fórmula (I) por métodos conocidos en la técnica.

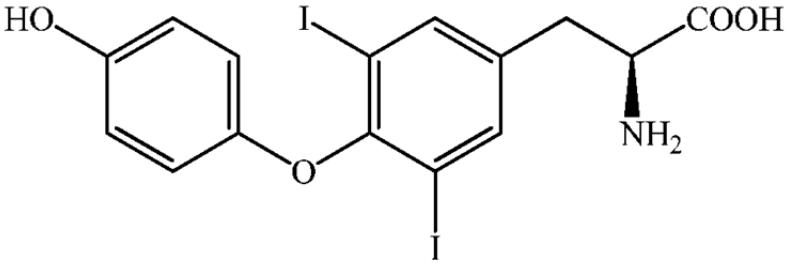
La presente invención también se relaciona con un proceso para la preparación de levotiroxina sódica de fórmula (I)



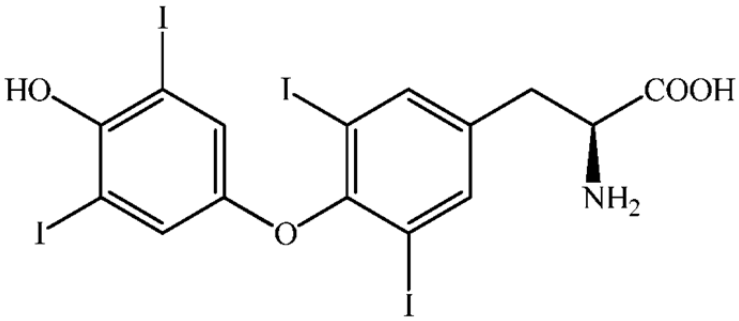
(I)

que comprende las etapas de

(a) yodación del compuesto de fórmula (III) con yoduro sódico e hipoclorito sódico en presencia de una amina alifática para obtener levotiroxina de fórmula (II)

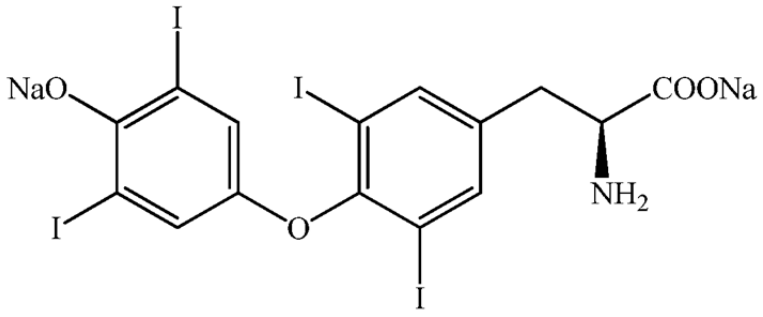


(III)



(II)

(b) tratar la levotiroxina de fórmula (II) con hidróxido sódico para obtener levotiroxina disódica de fórmula (IV)



(IV)

(c) convertir levotiroxina disódica de fórmula (IV) en levotiroxina sódica de fórmula (I)

La reacción de yodación en la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de una amina alifática. La amina alifática se selecciona del grupo que consiste en metilamina, etil amina, propilamina, isopropilamina, terc-butilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, n-hexil amina, morfolina y trietilamina o mezclas de las mismas. En una realización preferida, dicha amina alifática se selecciona de metilamina, terc-butilamina, diisopropilamina y morfolina.

La reacción de yodación en la etapa (a) se lleva a cabo en un disolvente adecuado. Como disolvente adecuado, pueden usarse agua, dioxano, alcoholes alifáticos inferiores seleccionados de metanol o etanol o mezclas de los mismos. En una realización preferida, la reacción de yodación se lleva a cabo en agua o metanol o mezclas de los mismos. La reacción de yodación se lleva a cabo convenientemente a una temperatura de 0 °C a 40 °C, preferiblemente de 20 °C a 30 °C. El compuesto de fórmula (II) se aisló por métodos conocidos en la técnica.

En una realización preferida de la etapa (b), la levotiroxina de fórmula (II) se trató con hidróxido sódico para obtener la sal disódica de levotiroxina de fórmula (IV). Esta etapa se lleva a cabo opcionalmente en un disolvente. Un disolvente adecuado se selecciona del grupo que consiste en agua, alcoholes, amidas, sulfóxidos, éteres, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, cetonas, ésteres y nitrilos o mezclas de los mismos. Los ejemplos de disolvente adecuado incluyen, pero no están limitados a agua, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo terciario, acetato de isopropilo, acetona, metil isobutil cetona, metilo etilo cetona, dietil cetona, dimetil cetona, metil isobutil cetona, tolueno, etil éter, metil éter, diisopropil éter, metil terc butil éter, dioxano, tetrahidrofurano, N, N-dimetilformamida, N-metil acetamida, N, N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 1,1-dicloroetano, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, benceno, xileno o mezclas de los mismos. Esta etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de 40 °C a 100 °C, preferiblemente de 80 °C a 90 °C.

En una realización preferida, la etapa (b) se lleva a cabo haciendo reaccionar levotiroxina de fórmula (II) con hidróxido de sodio acuoso en un disolvente alcohólico tal como n-propanol y aislando el compuesto de fórmula (IV) por métodos conocidos en la técnica.

En la etapa (c), la sal sódica de levotiroxina de fórmula (I) se puede obtener a partir de la correspondiente sal disódica de levotiroxina de fórmula (IV) que consiste en añadir una solución ácida seguida de una fuente de sodio tal como bicarbonato sódico o carbonato sódico. Esta etapa se lleva a cabo opcionalmente en un disolvente. Un disolvente adecuado se selecciona del grupo que consiste en agua, alcoholes, amidas, sulfóxidos, éteres, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, cetonas, ésteres y nitrilos o mezclas de los mismos. Los ejemplos de disolvente adecuado incluyen, pero no están limitados a agua, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo terciario, acetato de isopropilo, acetona, metil isobutil cetona, metilo etilo cetona, dietil cetona, dimetil cetona, metil isobutil cetona, tolueno, etil éter, metil éter, diisopropil éter, metil tert butil éter, dioxano, tetrahidrofurano, N, N-dimetilformamida, N-metil acetamida, N, N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 1,1-dicloroetano, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, benceno, xileno o mezclas de los mismos.

En una realización preferida, la sal sódica de levotiroxina de fórmula (I) se obtiene mediante la adición de ácido acético o HCl a una solución acuosa de sal disódica de levotiroxina de fórmula (IV) en un disolvente alcohólico adecuado a una temperatura de 55-60 ºC, seguido de la adición de solución acuosa de fuente de sodio tal como bicarbonato de sodio o carbonato de sodio manteniendo la temperatura a 55-60 °C. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 80-90 ºC seguido de enfriamiento a una temperatura de 5-10 ºC para obtener la sal sódica de levotiroxina de fórmula (I).

En una realización más preferida de la invención, la sal de levotiroxina sódica de fórmula (I) se obtiene mediante la adición de ácido acético a la mezcla de sal disódica de levotiroxina de fórmula (IV) en agua y n-propanol seguido de la adición de solución acuosa de carbonato de sodio y aislar la sal de levotiroxina sódica de fórmula (I) por métodos conocidos en la técnica.

La pureza de levotiroxina sódica obtenida por el procedimiento de la presente invención es mayor que 99%, preferiblemente mayor que 99,8%. El proceso descrito en la presente invención proporciona un aumento en los rendimientos y la pureza que comprende el uso de yoduro de sodio e hipoclorito de sodio como agente de yodación.

Experimental

Los siguientes ejemplos se establecen para ayudar en la comprensión de la invención, y no están destinados y no deben interpretarse como una limitación de la misma. Se prevén modificaciones de las condiciones de reacción, por ejemplo, temperatura, duración de la reacción o combinaciones de las mismas. Los compuestos obtenidos usando las secuencias de reacción generales pueden ser de pureza insuficiente. Estos compuestos se pueden purificar usando cualquiera de los métodos para la purificación de compuestos orgánicos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, la cristalización usando diferentes disolventes en proporciones adecuadas. El material de partida está disponible comercialmente o puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos por una persona experimentada en la técnica.

Ejemplo 1

Preparación de levotiroxina sódica

Etapa 1: Preparación de levotiroxina

Se añadió 3,5-diyodo tironina (50 g, 0,095 moles) en metil amina metanólica (250 ml) a 20-30 °C, seguido de yoduro de sodio (49,99 g, 0,333 moles) y la mezcla de reacción se agitó para obtener una solución transparente. Se añadió lentamente una solución acuosa de hipoclorito de sodio [preparación: hipoclorito de sodio (464 ml, 0,333 moles) en agua (193 ml)] en la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 2-4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a 5-10 ºC y se acidificó a pH 4,0-5,0 usando ácido clorhídrico al 50% (~22 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 25-30 °C. El sólido resultante se filtró y se lavó por aspersión con metanol (50 ml). El sólido obtenido se secó a 50 °C bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (peso: 72 g, rendimiento 97%).

Etapa 2: preparación de levotiroxina sódica

Se disolvió levotiroxina (50 g, 0,064 moles) en n-Propanol (250 ml) y la mezcla se agitó a 80-90 ºC. Se añadió solución acuosa de carbonato sódico [preparación: carbonato sódico (13,64 g, 0,128 moles) en agua (50 ml)] a la mezcla de reacción para obtener una solución transparente a 80-90 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a 0-5 ºC y se agitó adicionalmente durante 30 minutos a la misma temperatura. El sólido resultante se filtró y se lavó por aspersión con n-propanol (50 ml). El sólido obtenido se secó a 50 ºC bajo presión reducida para obtener levotiroxina sódica (peso: 35 g, rendimiento 68%).

Ejemplo 2

Preparación de levotiroxina sódica

Etapa 1: preparación de levotiroxina

Se añadió metil amina acuosa (25 ml) a la mezcla de 3,5 diyodo-L-tironina (10 g, 0,019 moles) y agua (10 ml) a 20-30 °C. Se añadieron yoduro sódico (8,57 g, 0,57 moles) y solución de hipoclorito sódico (3,54 g, 0,47 moles) manteniendo la temperatura a 20-30 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2-4 horas. La masa de reacción se inactivó con solución acuosa de tiosulfato de sodio (10% p/v, 20 ml) y el pH se ajustó a 4,0-5,0 usando HCl diluido. La suspensión espesa resultante se filtró, se lavó con agua (20 ml) y metanol (20 ml). El sólido obtenido se secó al vacío para dar el compuesto del título (peso: 13,6 g, rendimiento: 92%).

Etapa 2: preparación de sal disódica de levotiroxina

Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1,54 g, 0,0386 moles en 10 ml de agua) a la mezcla de levotiroxina (10 g, 0,0128 moles) y n-propanol (80 ml) y la mezcla se carbonizó adicionalmente (0,5 g) a 80-90 ºC. La masa de reacción se filtró, se enfrió a 60-65 °C, se agitó adicionalmente seguido de enfriamiento a 25-30 °C. La suspensión espesa resultante se filtró, se lavó con n-propanol (20 ml) seguido de secado al vacío a 45-50 °C para proporcionar sal disódica de levotiroxina (peso: 9,5 g, Rendimiento: 91%).

Etapa 3: Preparación de levotiroxina sódica

Se disolvió levotiroxina disódica (10 g, 0,0121 moles) en una mezcla de n-propanol (35 ml) y agua (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a 55-60 °C y se filtró. Se añadió solución de ácido acético (2,19 g, 0,0365 moles en 25 ml de agua) manteniendo la temperatura a 55-60 °C. A esto se añadió una solución de carbonato sódico acuoso (3,86 g, 0,0365 moles en 20 ml de agua) y la mezcla se calentó a 80-90 °C. La masa de reacción se enfrió a 5-10 ºC, se filtró

y se lavó con agua (20 ml). El sólido resultante se secó al vacío a 30-35 °C hasta que el contenido de agua es de 6,0% a 10% para proporcionar levotiroxina sódica (peso: 7,8 g, rendimiento: 81%, pureza: 99,8%).

Ejemplo 3

Preparación de levotiroxina

Se añadió terc-butilamina (6,9 g, 0,095 moles) a la mezcla de 3,5 diyodo-L-tironina (5 g, 0,0095 moles) y yoduro de sodio (4,4 g, 0,0285 moles) en metanol (25 ml) a 20-30 °C. Se añadió una solución de hipoclorito de sodio (46,5 ml, 0,02375 moles) a la mezcla manteniendo la temperatura a 20-30 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 2-4 horas. La masa de reacción se inactivó con solución acuosa de sulfito de sodio (1 g en 10 ml de agua) y el pH se ajustó a 4,0-5,0 usando HCl 1:1. La mezcla de reacción se agitó y la suspensión espesa resultante se filtró, se lavó con metanol (20 ml). El sólido obtenido se secó al vacío para dar el compuesto del título (peso: 7,4 g, rendimiento: 100%).

Ejemplo 4

Preparación de levotiroxina

Se añadió una solución enfriada de morfolina (2,2 ml, 0,0285 moles) y solución de hipoclorito de sodio a la mezcla de 3,5 diyodo-L-tironina (5 g, 0,0095 moles) y yoduro de sodio (4,3 g, 0,0285 moles) en agua (25 ml) a 20-30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2-4 horas. La masa de reacción se inactivó con solución acuosa de tiosulfato de sodio (5 g en 10 ml de agua) y la mezcla se calentó a 80-90 ºC. La masa de reacción se enfrió a 30 °C y a esto se añadió una solución de sulfato de amonio (5 g en 10 de agua). La mezcla resultante se filtró y se lavó con agua (10 ml). El sólido resultante se secó al vacío a 30-35 °C para proporcionar levotiroxina (peso: 6,9 g, rendimiento: 93%)

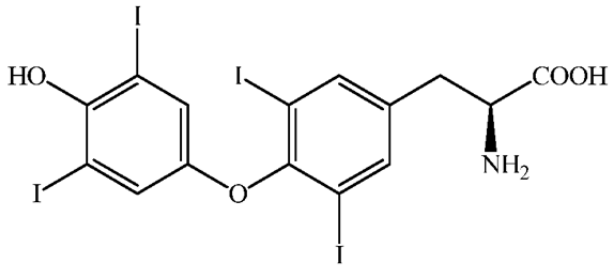
Ejemplo 5

Preparación de levotiroxina

Se añadió di-isopropilamina (10 ml) a la mezcla de 3,5 diyodo-L-tironina (10 g, 0,019 moles) y yoduro de sodio (8,5 g, 0,057 moles) en metanol (30 ml) a 20-30 °C. Se añadió una solución de hipoclorito de sodio (66 ml, 0,0475 moles) a la mezcla manteniendo la temperatura a 20-30 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La masa de reacción se inactivó con solución acuosa de sulfito de sodio (2 g en 20 ml de agua) y el pH se ajustó a 4,0-5,0 usando HCl 1:1. La mezcla de reacción se agitó y la suspensión espesa resultante se filtró, se lavó con metanol (20 ml). El sólido obtenido se secó al vacío para dar el compuesto del título (peso: 14,3 g, rendimiento: 97%).

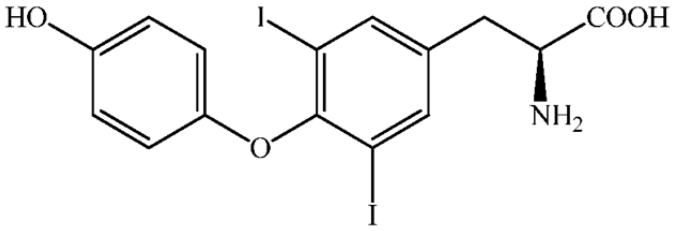
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de levotiroxina de fórmula (II)



(II)

que comprende la yodación del compuesto de fórmula (III)



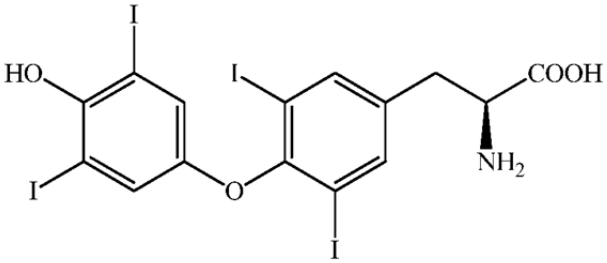
(III)

con yoduro de sodio e hipoclorito de sodio en presencia de una amina alifática.

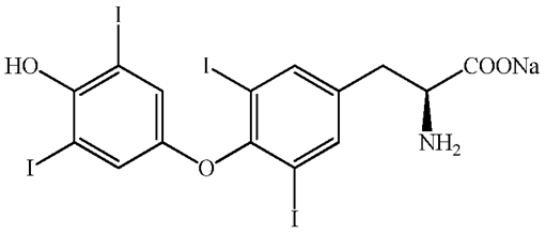
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha amina alifática se selecciona del grupo que consiste en metilamina, etil amina, propilamina, isopropilamina, terc-butilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, n-hexil amina, morfolina y trietilamina o mezclas de los mismos.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha reacción de yodación se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como agua, dioxano, alcoholes alifáticos inferiores seleccionados de metanol o etanol, o mezclas de los mismos.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además hacer reaccionar levotiroxina de fórmula (II) con carbonato de sodio o bicarbonato de sodio opcionalmente en un disolvente para obtener levotiroxina sódica de fórmula (I)

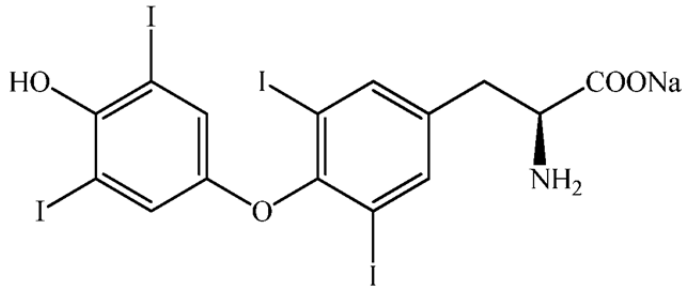


(II)



(I)

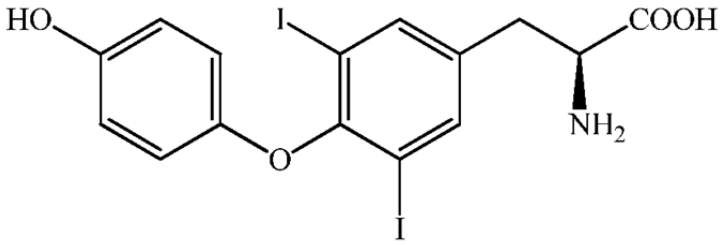
5. Un proceso para la preparación de levotiroxina sódica de fórmula (I)



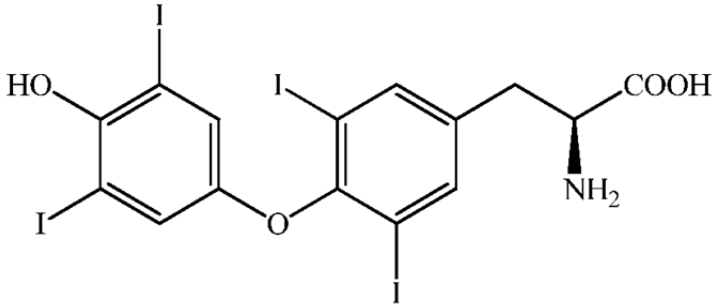
(I)

que comprende las etapas de

(a) yodación del compuesto de fórmula (III) con yoduro sódico e hipoclorito sódico en presencia de una amina alifática para obtener levotiroxina de fórmula (II)

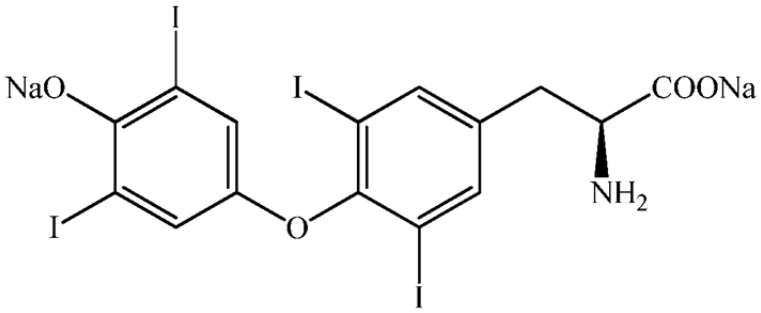


(III)



(II)

(b) tratar levotiroxina de fórmula (II) con hidróxido de sodio para obtener levotiroxina disódica de fórmula (IV)



(IV)

(c) convertir levotiroxina disódica de fórmula (IV) en levotiroxina sódica de fórmula (I)

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicha amina alifática se selecciona del grupo que consiste en metilamina, etil amina, propilamina, isopropilamina, terc-butilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, n-hexil amina, morfolina y trietilamina o mezclas de los mismos.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicha reacción de yodación se lleva a cabo en un disolvente adecuado seleccionado entre agua, dioxano, alcoholes alifáticos inferiores tales como metanol o etanol, o mezclas de los mismos.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la levotiroxina sódica de fórmula (I) se obtiene añadiendo una solución acídica a la levotiroxina disódica de fórmula (IV) seguido de la adición de bicarbonato sódico o carbonato sódico.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicho ácido es ácido acético o HCl.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la etapa (b) y la etapa (c) se llevan a cabo opcionalmente en un disolvente adecuado como agua, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, butanol, iso-butanol o una mezcla de los mismos.