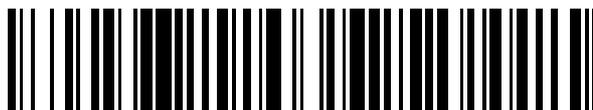


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 496 674**

51 Int. Cl.:

C08G 65/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2009 E 09750745 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014 EP 2279220**

54 Título: **Un procedimiento de preparación de derivados de aldehídos de polietilenglicol de alta pureza**

30 Prioridad:

20.05.2008 KR 20080046802

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

19.09.2014

73 Titular/es:

**ID BIOCHEM, INC. (50.0%)
4F Yuhan Building 591-14 Sinsa-dong Gangnam-
gu
Seoul 135-893, KR y
HANMI SCIENCE CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**PARK, PYEONG-UK;
KIM, SEONG-NYUN;
CHOI, WOO-HYUK;
JANG, HAK-SUN;
LEE, GWAN-SUN y
KWON, SE-CHANG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 496 674 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 procedimiento de preparación de derivados de aldehídos de polietilenglicol de alta pureza

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de derivados de aldehídos de polietilenglicol de alta pureza

Técnica anterior

Los polietilenglicoles (PEG) son bien conocidos como polímeros hidrófilos representativos capaces de formar enlaces de hidrógeno con moléculas de agua, junto con polímeros naturales y polímeros sintéticos.

10 Estos son solubles en muchos disolventes orgánicos y son prácticamente no tóxicos para humanos. Debido a que PEG es completamente soluble en agua, este puede conjugarse con diversas medicaciones (proteínas, péptidos, enzimas, genes, etc.) para reducir la toxicidad de las moléculas de medicación mediante impedimento estérico y proteger la actividad de las moléculas de medicación del sistema inmune del cuerpo humano. Por lo tanto se pueden aplicar diversas medicinas para ralentizar el aclaramiento en la sangre.

15 Además cuando se unen a medicamentos que presentan buen efecto medicinal pero son altamente tóxicos y presentan baja solubilidad, el PEG-fármaco resultante presenta mejor solubilidad y toxicidad reducida.

Con el fin de introducir PEG en fármacos se unen diversos grupos funcionales al final de la cadena de PEG.

El propionaldehído de PEG se usa para aumentar la solubilidad y la eficiencia de fármacos por conjugación.

20 El propionaldehído de PEG y el metoxi propionaldehído de PEG (propionaldehído de mPEG) se pueden obtener oxidando el grupo hidroxilo terminal de PEG o introduciendo un grupo acetal seguido de hidrólisis. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos nº 6.465.694 divulga un procedimiento de preparación de derivados de aldehído de PEG, en los que se añade gas oxígeno a una mezcla de PEG y un catalizador para oxidar el grupo $-CH_2OH$ a $-CHO$. Sin embargo la cadena de PEG se puede descomponer en condiciones muy oxidantes. Y, la introducción de un grupo acetal al final de la cadena de PEG es comercialmente inaceptable debido a que los reactantes son caros.

25 Adicionalmente en lo que respecta a la PEGilación o a la unión covalente de PEG a un fármaco, la patente de Estados Unidos nº 4.002.531 (Pierce Chemical Company) divulga un procedimiento de oxidación de mPEG (1 K) con MnO_2 para preparar acetaldehído de mPEG y unirse al enzima tripsina (PEGilación) para uso como un sistema de liberación de fármaco. Sin embargo, esta reacción de oxidación puede dar lugar a mayor descomposición de la cadena de PEG. Además la tasa de conversión no es tan alta, con 80% o menos.

30 En *J. Polym. Sci. Ed*, 1984, 22, páginas 341-352, se prepara el acetaldehído de PEG a partir de la reacción de PEG (3,4 K) con bromoacetaldehído para preparar PEG-acetal, seguido de hidrólisis. De acuerdo con el documento, el grado de activación de aldehído en el grupo terminal fue de aproximadamente 65%, con el restante 35% que queda como grupos hidroxilo no reaccionados. Por tanto puede ser inaceptable para un sistema de liberación de fármaco sin más purificación.

35 En la patente de Estados Unidos nº 4.002.531 (The University of Alabama in Huntsville), el grupo hidroxilo al final de la cadena de PEG está sustituido con grupo tiol ($-SH$) muy reactivo cuando PEG se hace reaccionar con una molécula pequeña que presenta un grupo acetal. Considerando que PEG-OH presenta una menor reactividad y que es difícil hacerlo reaccionar con una molécula pequeña por sustitución nucleófila, se espera que el grado de activación no difiera en gran medida del que se reporta en *J. Polym. Sci. Ed*, 1984, 22, páginas 341-352 (-65%).

40 La patente de Estados nº 5.990.237 (Shearwater Polymers, Inc) presentaron un procedimiento de acoplamiento de aldehídos de PEG a una variedad de polímeros solubles en agua (proteínas, enzimas, polipéptidos, fármacos, tintes, nucleósidos, oligonucleósidos, lípidos, fosfolípidos, liposomas, etc.) que presentan grupos amino, con los que se preparan polímeros estables en solución acuosa, sin grupos fácilmente hidrolizables, por ejemplo, ésteres, en la cadena polimérica. Sin embargo la pureza de aldehídos de PEG dada en los ejemplos es variable (85-98%) en función de las condiciones de reacción.

45 El documento WO 2004/013205 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG) y la patente de Estados Unidos nº 6.956.135 B2 (Sun Bio, Inc) presentaron sustancias que presenta un grupo aldehído en el término de la cadena de PEG pero que contiene grupos carbonilo o nitrógenos dentro de la cadena de PEG. Estos pueden mostrar diferentes propiedades de las sustancias que presentan una cadena de PEG constituida solo por oxígeno e hidrógeno. Adicionalmente debido a que el grupo funcional terminal de la cadena de PEG se transforma sin procesos de purificación de intermedio, hay un gran riesgo de generación de subproducto (PEG no reaccionado).

50

Descripción de la invención**Problema técnico**

5 Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento de preparación de derivados de aldehídos de polietilenglicol (PEG) capaces de transformar el grupo hidroxilo de PEG o derivados de uno de los grupos alcohol al final de la cadena de PEG de la que está sustituido con alcoxi (en adelante, alcoxi-PEG) en un grupo aldehído.

De forma más específica, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento de preparación capaz de preparar de forma económica aldehídos de PEG o aldehídos de alcoxi-PEG tales como mPEG, que se usan para mejorar la solubilidad y eficiencia de fármacos mediante unión a los mismos, sin impurezas.

Solución técnica

10 Los inventores de la presente invención han encontrado que la producción de PEG de bajo peso molecular provocado por la descomposición de la cadena de PEG se puede minimizar mediante oxidación de polietilenglicol (PEG) o alcoxi-PEG en condiciones suaves (oxidación de Pfitzner-Moffatt) para transformar el grupo hidroxilo terminal en un grupo aldehído, o mediante introducción de un grupo hidroxialquilo (C3-C10) en el término de PEG o
15 alcoxi-PEG y luego oxidarlo en condiciones suaves (oxidación de Pfitzner-Moffatt) para transformar el grupo hidroxilo terminal en un grupo aldehído.

El procedimiento de preparación de acuerdo con la presente invención se considera un procedimiento económico comercialmente aplicable debido a que el grupo alcohol terminal de macromoléculas se puede transformar cuantitativamente en un grupo aldehído sin descomposición de la cadena de PEG, la mayor parte de los reactantes son sustancias comercialmente disponibles, y la reacción implicada no requiere instalaciones de preparación especiales (por ejemplo, baja temperatura, alta temperatura, alta presión, etc.).
20

En una primera realización, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de aldehído de PEG representado por la fórmula química 1 mediante reacción de un derivado de PEG representado por la fórmula química 4 con dimetilsulfóxido y dicitclohexilcarbodiimida:

[Fórmula química 1] $\text{OHC}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_{k-1}-\text{CHO}$

25 [Fórmula química 4] $\text{HO}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_k-\text{OH}$

en las que

n representa un número entero de 3 a 2000; y

k representa un número entero de 3 a 10.

30 En una segunda realización, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de aldehído de PE representado por la fórmula química 10 mediante reacción de un derivado de PEG representado por la fórmula química 13 con dimetilsulfóxido y dicitclohexilcarbodiimida:

[Fórmula química 10] $\text{R}_2\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_{k-1}-\text{CHO}$

[Fórmula química 13] $\text{R}_2\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_k-\text{OH}$

en las que

35 n representa un número entero de 3 a 2000;

k representa un número entero de 3 a 10; y

R₂ se selecciona de alquilo (C1-C7) o ar (C6-C20)alquilo (C1-C7).

En adelante las realizaciones de la presente invención se describirán de forma detallada.

40 A menos que se defina de otra forma, todos los términos (incluyendo términos técnicos y científicos) usados en esta invención tienen los mismos significados que los entendidos habitualmente por un especialista en la técnica. En la descripción se pueden omitir detalles de características y técnicas bien conocidas para evitar oscurecer de forma innecesaria las realizaciones presentadas.

45 El procedimiento de preparación de aldehído de PEG de acuerdo con la primera realización de la presente invención permite la oxidación del grupo alcohol del compuesto representado por la fórmula química 4 a aldehído sin descomposición de la cadena de PEG, permitiendo de este modo la preparación de aldehído de PEG representado por la fórmula química 1 con gran pureza, con menos impurezas tal como PEG de peso molecular bajo, PEG ácido, etc. resultantes de la descomposición de la cadena de PEG:

[Fórmula química 1] $\text{OHC}-(\text{CH}_2)_{m-1}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_{k-1}-\text{CHO}$

[Fórmula química 4] $\text{HO}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_k-\text{OH}$

en las que

n representa un número entero de 3 a 2000; y

5 k representa un número entero de 3 a 10.

De forma más específica, la anterior reacción se lleva a cabo mezclando el derivado de PEG representado por la fórmula química 4 con dimetilsulfóxido, ácido trifluoroacético y piridina y luego añadiendo dicitclohexilcarbodiimida. De forma opcional, tras la reacción, el producto puede cristalizarse usando una mezcla de heptanos-alcohol isopropílico y recristalizarse usando una mezcla de acetonitrilo (AN)-metil-t-butil-éter (MTBE).

10 Del procedimiento de preparación del aldehído de PEG de acuerdo con la primera realización de la presente invención, el procedimiento de preparación del aldehído de PEG que presenta un grupo aldehído C3-C10 en el término de PEG comprende de forma específica: introducción de un grupo hidroxialquilo (C3-C10) en el término de PEG representado por la fórmula química 3 para preparar un derivado de PEG representado por la fórmula química 4; y oxidar el derivado representado por la fórmula química 4 usando dimetilsulfóxido y dicitclohexilcarbodiimida para preparar el aldehído de PEG representado por la fórmula química 1:

[Fórmula química 3] $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{H}$

[Fórmula química 4] $\text{HO}-(\text{CH}_2)_k-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_k-\text{OH}$

en las que

n representa un número entero de 3 a 2000; y

20 k representa un número entero de 3 a 10.

De forma específica, el procedimiento de preparación del derivado de PEG representado por la fórmula química 4 comprende:

a) hacer reaccionar PEG representado por la fórmula química 3 con cianoalqueno representado por la fórmula química 5 para preparar cianoalquilo-PEG representado por la fórmula química 6;

25 b) preparación de PEG-ácido carboxílico representado por la fórmula química 7 a partir del cianoalquilo-PEG representado por la fórmula química 6;

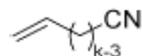
c) hacer reaccionar el PEG-ácido carboxílico representado por la fórmula química 7 con alcohol representado por la fórmula química 8 para preparar un compuesto de PEG-éster representado por la fórmula química 9; y

30 d) reducir el compuesto de PEG-éster representado por la fórmula química 9 para preparar el derivado de PEG representado por la fórmula química 4:

[Fórmula química 3] $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{H}$

[Fórmula química 4] $\text{HO}-(\text{CH}_2)_k-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_k-\text{OH}$

[Fórmula química 5]



35 [Fórmula química 6] $\text{NC}-(\text{CH}_2)_{k-1}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_{k-1}-\text{CN}$

[Fórmula química 7] $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{k-1}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_{k-1}-\text{COOH}$

[Fórmula química 8] R_1-OH

[Fórmula química 9] $\text{R}_1\text{OOC}-(\text{CH}_2)_{k-1}-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_{k-1}-\text{COOR}_1$

en las que

40 n representa un número entero de 3 a 2000;

k representa un número entero de 3 a 10; y

R₁ se selecciona de alquilo (C1-C7) o ar (C6-C20)alquilo (C1-C7).

Cuando se prepara el derivado de PEG representado por la fórmula química 4, tras una o varias de las etapas b) a d), se puede incluir adicionalmente una etapa de purificación del producto separando el subproducto de reacción, especialmente PEG y ácido de PEG, usando una columna de resina de intercambio iónico.

- 5 El procedimiento de preparación de aldehído de PEG de acuerdo con la segunda realización de la presente invención permite la oxidación del grupo alcohol del compuesto representado por la fórmula química 13 dando aldehído sin descomposición de la cadena de PEG, permitiendo de este modo la preparación de aldehído de PEG representado por la fórmula química 10 con alta pureza, con menos impurezas tales como PEG de peso molecular bajo, ácido de PEG etc., resultantes de la descomposición de la cadena de PEG:

[Fórmula química 10] $R_2O-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_{k-1}-CHO$

- 10 [Fórmula química 13] $R_2O-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_k-OH$

en las que

n representa un número entero de 3 a 2000;

k representa un número entero de 3 a 10; y

R_2 se selecciona de alquilo (C1-C7) o ar (C6-C20)alquilo (C1-C7).

- 15 De forma más específica, en la fórmula química 13, R_2 puede ejemplificarse con metilo, etilo, propilo, butilo y bencilo.

De forma más específica la anterior reacción se lleva a cabo mezclando el derivado de PEG representado por la fórmula química 13 con dimetilsulfóxido, ácido trifluoroacético y piridina y luego añadiendo dicitlohexilcarbodiimida. De forma opcional, tras la reacción, el producto puede cristalizarse usando una mezcla de heptanos-alcohol isopropílico y recristalizarse usando una mezcla de AN-MTBE.

- 20 Del procedimiento de preparación de aldehído de PEG de acuerdo con la segunda realización de la presente invención, el procedimiento de preparación de aldehído de PEG que presenta un grupo aldehído C3-C10 en el término de PEG comprende de forma específica: introducción de un grupo hidroxialquilo (C3-C10) en el término de alcoxi-PEG representado por la fórmula química 12 para preparar un derivado de alcoxi-PEG representado por la fórmula química 13; y oxidar el derivado representado por la fórmula química 13 usando dimetilsulfóxido y dicitlohexilcarbodiimida para preparar el aldehído de PEG representado por la fórmula química 10:

[Fórmula química 12] $R_2O-(CH_2CH_2O)_n-H$

[Fórmula química 13] $R_2O-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_k-OH$

en las que

n representa un número entero de 3 a 2000;

- 30 k representa un número entero de 3 a 10; y

R_2 se selecciona de alquilo (C1-C7) o ar (C6-C20)alquilo (C1-C7).

De forma más específica, en las fórmulas químicas 12 y 13; R_2 puede ejemplificarse con metilo, etilo, propilo, butilo y bencilo.

- 35 De forma específica, el procedimiento de preparación del derivado de alcoxi-PEG representado por la fórmula química 13 comprende:

a) hacer reaccionar alcoxi-PEG representado por la fórmula química 12 con cicloalqueno representado por la fórmula química 5 para preparar un compuesto de alcoxi-PEG nitrilo representado por la fórmula química 14;

b) preparación del ácido alcoxi-PEG carboxílico representado por la fórmula química 15 a partir del compuesto de alcoxi-PEG nitrilo representado por la fórmula química 14;

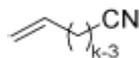
- 40 c) hacer reaccionar el ácido alcoxi-PEG carboxílico representado por la fórmula química 15 con alcohol representado por la fórmula química 8 para preparar un compuesto de alcoxi-PEG éster representado por la fórmula química 16; y

d) reducir el compuesto de alcoxi-PEG éster representado por la fórmula química 16 para preparar el derivado de PEG representado por la fórmula química 13:

[Fórmula química 12] $R_2O-(CH_2CH_2O)_n-H$

- 45 [Fórmula química 13] $R_2O-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_k-OH$

[Fórmula química 5]



[Fórmula química 14] $R_2O-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_{k-1}-CN$

[Fórmula química 15] $R_2O-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_{k-1}-COOH$

5 [Fórmula química 8] R_1-OH

[Fórmula química 16] $R_2O-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_{k-1}-COOR_1$

en las que

n representa un número entero de 3 a 2000;

k representa un número entero de 3 a 10; y

10 R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de alquilo (C1-C7) o ar (C6-C20)alquilo (C1-C7).

De forma más específica, en las fórmulas químicas 5, 8 y 12-16, R_1 y R_2 puede ejemplificarse con metilo, etilo, propilo, butilo y bencilo.

15 Cuando se prepara el derivado de PEG representado por la fórmula química 13, tras una o varias de las etapas b) a d), se puede incluir adicionalmente una etapa de purificación del producto separando el subproducto de reacción, especialmente PEG y ácido de PEG, usando una columna de resina de intercambio iónico.

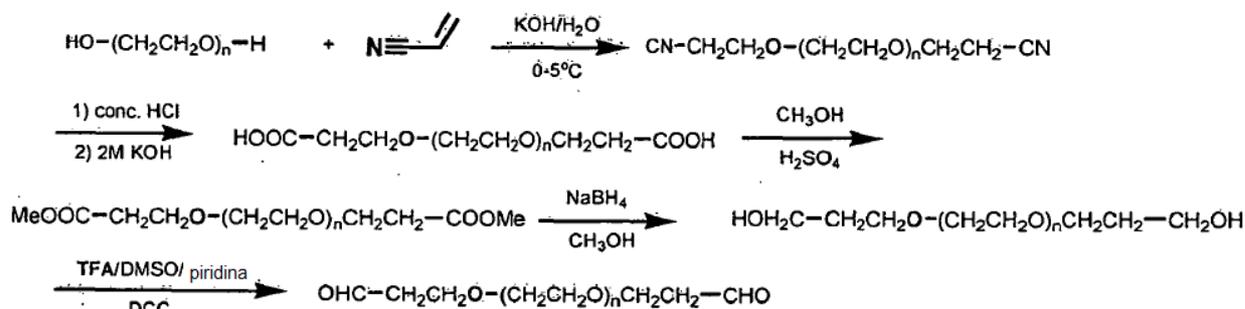
Efectos ventajosos

20 En la presente invención se preparan aldehídos de polietilenglicol (PEG) o aldehídos de alcoxi-PEG a partir de PEG o alcoxi-PEG mediante cianación, hidrólisis, esterificación, reducción y oxidación. Se pueden minimizar los subproductos producidos en la hidrólisis y reducción, especialmente PEG y ácido de PEG, mediante separación y purificación usando una columna de resina de intercambio iónico. El grupo alcohol terminal de macromoléculas se puede transformar cuantitativamente en un grupo aldehído sin descomposición de la cadena de PEG. El procedimiento de preparación de acuerdo con la presente invención se considera un procedimiento económico comercialmente aplicable y los reactantes son sustancias comercialmente disponibles y la reacción implicada no requiere equipos de preparación especiales (por ejemplo, baja temperatura, alta temperatura, alta presión, etc.).

25 Modo para la invención

Los ejemplos y experimentos se describirán ahora. Los siguientes ejemplos y experimentos son a título ilustrativo únicamente y no pretenden limitar el alcance de la presente invención. A menos que se especifique de otra forma, % se refiere a % en moles.

Ejemplo 1 Preparación de PEG-propionaldehído



30 El PEG-propionaldehído se preparó de acuerdo con el anterior esquema de reacción. Se dará a continuación una descripción detallada de cada etapa.

Cianación

35 Se disuelve PEG (peso molecular medio numérico = 3.4 K, 100 g) en agua destilada (600 ml) en un reactor. Se añade KOH (45 g) y se enfría la mezcla hasta 1-5 °C. Después del enfriamiento se añade acrilonitrilo (16 g) y se deja reaccionar la mezcla durante 3 días. Tras completarse la reacción se extrae la mezcla 3 veces con MC (400 ml) y se elimina el disolvente por completo.

Rendimiento: 110 g

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): esqueleto de PEG (m, 3,20-4,20 ppm), -OCH₂CH₂ CN (t, 2,63 ppm)

Hidrólisis y purificación

5 Se añade c-HCl (500 ml) al residuo concentrado (110 g) y se deja reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. Después de extraer 3 veces con MC (400 ml), se concentra MC por completo. Se añade solución de KOH al 10% (600 ml) al residuo concentrado (95 g) y se deja reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. Tras completarse la reacción, se extrae la mezcla 3 veces con MC (300 ml) y se concentra la capa de disolvente. Se añade etiléter (1,2 l) y se obtiene polvo blanco (88 g) mediante cristalización a 0 °C, filtración y secado. El polvo blanco secado se purifica usando una columna de resina de intercambio iónico.

10 Rendimiento: 52 g (pureza por HPLC: 99,94%)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): esqueleto de PEG (m, 3,20-4,20 ppm), -OCH₂CH₂ C(O)OH (t, 2,60 ppm)

Esterificación

15 Se añaden MeOH (400 ml) y H₂SO₄ (2,25 g) al diácido de PEG purificado (52 g) y se dejó reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. Después de extraer MC 3 veces con MC (300 ml), se concentra por completo la capa de disolvente.

Rendimiento: 51 g

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): esqueleto de PEG (m, 3,20-4,20 ppm), -OCH₃ (s, 3,50 ppm) -OCH₂CH₂C(O)OCH₃ (t, 2,60 ppm)

Reducción y purificación

20 Se añaden MC (30 ml) y MeOH (30 ml) al residuo concentrado (51 g). Después de agitar durante 30 minutos, se añade NaBH₄ (3 g) y se dejó reaccionar la mezcla durante 24 horas. Tras completarse la reacción, se elimina la mayor parte del disolvente y, después de añadir solución de NaOH 1 N (400 ml), se agita la mezcla a una temperatura interna de 80 °C durante 1 hora. Después de enfriar se añade HCl conc. para ajustar el pH a 1,5-2 y se extrae la mezcla 3 veces con MC (200 ml). Se obtiene polvo blanco (42 g) mediante cristalización con metil-terc-butil-éter (MTBE, 600 ml), seguido de filtración y secado. El polvo blanco secado se purifica usando una columna de resina de intercambio iónico.

25 Rendimiento: 30 g (pureza por HPLC: 100%)

GPC: M_n (3023), PDI (índice de polidispersidad) = 1,02

30 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): esqueleto de PEG (m, 3,20-4,20 ppm), -OCH₂CH₂CH₂ OH (t, 2,62 ppm), -OCH₂CH₂CH₂OH (t, 1,83 ppm)

Oxidación

35 Se disuelve alcohol PEG propílico (42 g) en MC (80 ml). Después de añadir DMSO (94 ml), se rebaja la temperatura interna hasta 0-5 °C. Después de añadir piridina (3 g) y ácido trifluoroacético (TFA, 4 g), se agita la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Después de añadir diciclohexilcarbodiimida (DCC, 10 g), se deja reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras completarse la reacción se elimina mediante filtración diciclohexilurea (DCU) precipitada. Después de esto, se añade heptanos-alcohol isopropílico (IPA) (7:3 de % en volumen, 1088 ml) y se obtiene el producto sólido mediante enfriamiento y cristalización. Se recristalizan los sólidos usando AN-MTBE (5:1) y se secan.

Rendimiento: 25 g (pureza por RMN: 99,73%)

40 GPC (mPEG): M_n (3156), PDI = 1,02

GPC: M_n (3010), PDI = 1,02

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): -C(O)H (s, 9,80 ppm), esqueleto de PEG (m, 3,20-4,20 ppm), -OCH₂CH₂C(O)H (t, 2,60 ppm)

Ejemplo 2 Preparación de propionaldehído de mPEG

45 Se prepara propionaldehído de mPEG (peso molecular medio numérico = 20 K) a partir de mPEG (peso molecular medio numérico = 20 K) de la misma forma que en el ejemplo 1.

Rendimiento: 60% (a partir de mPEG, pureza por RMN: 99,73%)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ (s, 9,80 ppm), esqueleto de PEG (m, 3,20-4,20 ppm), $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ (t, 2,60 ppm)

Ejemplo 3 Preparación de acetaldehído de mPEG

5 Se preparó acetaldehído de mPEG a partir de mPEG (peso molecular medio numérico = 5 K) mediante el mismo procedimiento de oxidación que en el ejemplo 1. Se da a continuación una descripción detallada.

10 Se disuelve mPEG (peso molecular medio numérico = 5 K, 50 g) en MC (100 ml). Se añade DMSO (100 ml) y se reduce la temperatura interna hasta 0-5 °C. Después de añadir piridina (5 g) y ácido trifluoroacético (TFA) (7 g), se agita la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Después de añadir dicitohexilcarbodiimida (DCC) (15 g), se deja reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras completarse la reacción, se elimina dicitohexilurea (DCU) precipitada por filtración. Después de esto, se añade heptanos-IPA previamente preparados (7:3 % en volumen, 1000 ml) y se obtiene producto sólido por enfriamiento y cristalización. Se recristalizan los sólidos usando AN-MTBE (5:1) y se secan.

Rendimiento: 95% (a partir de mPEG, pureza por RMN: 99,73%)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ (s, 9,67 ppm), esqueleto de PEG (m, 3,20-4,20 ppm), $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ (s, 4,18 ppm)

15

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de aldehído de PEG representado por la fórmula química 1, mediante reacción de un derivado de PEG representado por la fórmula química 4 con dimetilsulfóxido y dicitclohexilcarbodiimida:



en las que

n representa un número entero de 3 a 2000; y

k representa un número entero de 3 a 10.

10 2. El procedimiento de preparación de aldehído de PEG de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de PEG representado por la fórmula química 4 se mezcla con dimetilsulfóxido, ácido trifluoroacético y piridina, y se añade al mismo dicitclohexilcarbodiimida.

3. El procedimiento de preparación de aldehído de PEG de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, tras la reacción, se lleva a cabo la cristalización usando una mezcla de heptanos-alcohol isopropílico y se lleva a cabo la recristalización usando una mezcla de acetonitrilo-metil-t-butiléter.

15 4. El procedimiento de preparación de aldehído de PEG de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de PEG representado por la fórmula química 4 se prepara mediante un procedimiento que comprende:

hacer reaccionar PEG representado por la fórmula química 3 con cianoalqueno representado por la fórmula química 5 para preparar cianoalquilo-PEG representado por la fórmula química 6;

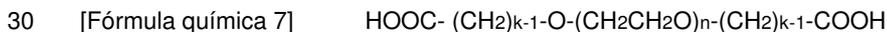
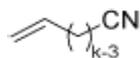
20 preparación de PEG-ácido carboxílico representado por la fórmula química 7 a partir del cianoalquilo-PEG representado por la fórmula química 6;

hacer reaccionar el PEG-ácido carboxílico representado por la fórmula química 7 con alcohol representado por la fórmula química 8 para preparar un compuesto de PEG-éster representado por la fórmula química 9; y

reducir el compuesto de PEG-éster representado por la fórmula química 9 para preparar el derivado de PEG representado por la fórmula química 4:



[Fórmula química 5]



en las que

n representa un número entero de 3 a 2000;

35 k representa un número entero de 3 a 10; y

R₁ se selecciona de alquilo (C₁-C₇) o ar (C₆-C₂₀)alquilo(C₁-C₇).

40 5. El procedimiento de preparación de aldehído de PEG de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende adicionalmente, tras una o más de dichas preparaciones del PEG-ácido carboxílico representado por la fórmula química 7 y dicha reducción del compuesto de PEG-éster representado por la fórmula química 9, la separación del subproducto de reacción usando una columna de resina de intercambio iónico.

6. Un procedimiento de preparación de aldehído de PEG representado por la fórmula química 10 mediante reacción de un derivado de PEG representado por la fórmula química 13 con dimetilsulfóxido y dicitclohexilcarbodiimida:



5 en las que n representa un número entero de 3 a 2000;

k representa un número entero de 3 a 10; y

R_2 se selecciona de alquilo (C1-C7) o ar (C6-C20)alquilo(C1-C7).

7. El procedimiento de preparación de aldehído de PEG de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el derivado de PEG representado por la fórmula química 13 se mezcla con dimetilsulfóxido, ácido trifluoroacético y piridina, y se añade al mismo dicitclohexilcarbodiimida.

8. El procedimiento de preparación de aldehído de PEG de acuerdo con la reivindicación 6, en el que, tras la reacción, se lleva a cabo la cristalización usando una mezcla de heptanos-alcohol isopropílico y se lleva a cabo la recristalización usando una mezcla de acetonitrilo-metil-t-butiléter.

9. El procedimiento de preparación de aldehído de PEG de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el derivado de PEG representado por la fórmula química 13 se prepara mediante un procedimiento que comprende:

hacer reaccionar alcoxi-PEG representado por la fórmula química 12 con cicloalqueno representado por la fórmula química 5 para preparar un compuesto de alcoxi-PEG nitrilo representado por la fórmula química 14;

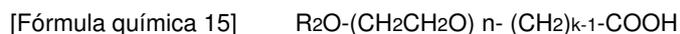
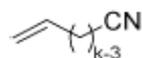
preparación del ácido alcoxi-PEG carboxílico representado por la fórmula química 15 a partir del compuesto de alcoxi-PEG nitrilo representado por la fórmula química 14;

hacer reaccionar el ácido alcoxi-PEG carboxílico representado por la fórmula química 15 con alcohol representado por la fórmula química 8 para preparar un compuesto de alcoxi-PEG éster representado por la fórmula química 16; y reducir el compuesto de alcoxi-PEG éster representado por la fórmula química 16 para preparar el derivado de PEG representado por la fórmula química 13:

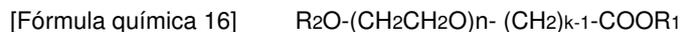


25 [Fórmula química 13] $R_2O-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_k-O$

[Fórmula química 5]



30 [Fórmula química 8] R_1-OH



en las que

n representa un número entero de 3 a 2000;

k representa un número entero de 3 a 10; y

35 R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de alquilo (C1-C7) o ar (C6-C20)alquilo(C1-C7).

10. El procedimiento de preparación de aldehído de PEG de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende adicionalmente, tras una o más de dichas preparaciones del alcoxi-PEG-ácido carboxílico representado por la fórmula química 15 y dicha reducción del compuesto de alcoxi-PEG-éster representado por la fórmula química 16, la separación del subproducto de reacción usando una columna de resina de intercambio iónico.

40