

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 453**

51 Int. Cl.:

C07D 475/04 (2006.01)
C07D 317/26 (2006.01)
C07D 317/28 (2006.01)
C07D 317/32 (2006.01)
C07D 239/50 (2006.01)
C07C 221/00 (2006.01)
C07D 301/03 (2006.01)
C07D 301/12 (2006.01)
C07D 301/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.12.2012 PCT/CN2012/087737**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2013 WO2013152609**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2012 E 12874350 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2837630**

54 Título: **Método para sintetizar diclorhidrato de sapropterina**

30 Prioridad:

10.04.2012 CN 201210103893

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.05.2017

73 Titular/es:

ASYMCHEM LABORATORIES (TIANJIN) CO., LTD (20.0%)
No. 6 Dongting 3rd Street, TEDA
Tianjin 300457, CN;
ASYMCHEM LIFE SCIENCE (TIANJIN) CO., LTD (20.0%);
TIANJIN ASYMCHEM PHARMACEUTICAL CO., LTD (20.0%);
ASYMCHEM LABORATORIES (FUXIN) CO., LTD (20.0%) y
JILIN ASYMCHEM LABORATORIES CO., LTD (20.0%)

72 Inventor/es:

HONG, HAO;
GAGE, JAMES;
CHEN, CHAOYONG;
LU, JIANGPING;
ZHOU, YAN y
LIU, SHANGYONG

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 613 453 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

Método para sintetizar diclorhidrato de sapropterina

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a un método para sintetizar un medicamento para tratar fenilcetonuria (PKU) y particularmente a un método para sintetizar diclorhidrato de sapropterina.

Antecedentes de la invención

10 El diclorhidrato de sapropterina, nombre químico diclorhidrato de (6R)-2-amino-6-[(1R,2S)-1,2-dihidroxiopropil]-5,6,7,8-tetrahidro-4(1H)-pteridinona, fórmula molecular $C_9H_{15}N_5O_3 \cdot 2HCl$ y número de registro CAS 69056-38-28, es un producto sintético de diclorhidrato de tetrahidrobiopterina (BH₄). BH₄ es un cofactor de fenilalanina hidroxilasa (PAH). Se adquiere tirosina a partir de fenilalanina (Phe) a través de hidroxilación bajo la acción de PAH que tiene baja actividad o es incluso inactiva en pacientes con PKU, mientras que BH₄ puede activar PAH, promover el metabolismo oxidativo normal de Phe en el organismo de los pacientes y reducir los niveles de Phe en el organismo de algunos pacientes. El 16 de diciembre de 2007, en EE.UU. la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) aprobó la comercialización de los comprimidos de diclorhidrato de sapropterina producidos por BioMarin Pharmaceutical Inc. para el tratamiento de PKU. Debido a la actividad eficaz de diclorhidrato de sapropterina, es extremadamente necesario seleccionar una ruta aplicable a la producción industrial con alta pureza del producto.

En la actualidad, BH₄ se sintetiza principalmente mediante los siguientes métodos notificados en la bibliografía:

1. Preparación usando 4-hidroxi-2,5,6-triaminopirimidina (TAP) y 5-desoxi-L-arabinosa como materias primas, véase la bibliografía E.L. Patterson *et al.*, J. Am. Chem. Soc.78, 5868(1956).
- 20 2. Preparación usando TAP y 5-desoxi-L-arabinosa-fenilhidrazona como materias primas, véase la bibliografía Matsuura *et al.*, Bull. Chem. Soc. Jpn., 48,3767 (1975);
3. Preparación mediante la reacción de las materias primas TAP con hidroxilo protegido y 4-acetil-2,3-epoxipentanal a través de oxidación de yodo y un grupo protector de deshidroxilación, véase la bibliografía Matsuura *et al.*, Chemistry of Organic Synthesis, ml/g.46. n.º 6, P570 (1988).
- 25 Estos métodos tradicionales para preparar BH₄ tienen las siguientes desventajas importantes: las materias primas son caras, se usa arabinosa que apenas puede adquirirse como radical de átomo de carbono para síntesis asimétrica; hay múltiples etapas en reacciones con bajo rendimiento y baja pureza del producto, la 5-desoxi-L-arabinosa se degrada fácilmente en una disolución de reacción y los productos de las rutas de síntesis anteriores tienen baja estereoselectividad. En resumen, los métodos de síntesis tradicionales no son aplicables a la producción industrial en serie. Por tanto, es necesario buscar urgentemente una ruta de síntesis que sea aplicable a la producción industrial con alta pureza del producto, alto rendimiento y alta estereoselectividad.
- 30

Los documentos WO2009088979A1 y US20060142573 son la técnica anterior de la presente solicitud. El documento WO2009088979A1 da a conocer un método de síntesis de tetrahidrobiopterina, y el método incluye la etapa de hidrolizar diacetilbiopterina para dar biopterina en condiciones básicas en una mezcla bifásica que comprende una fase orgánica y una fase acuosa.

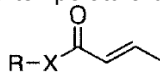
35 El documento US20060142573 proporciona un método para producir L-biopterina a gran escala industrial usando un reactivo que es económico y fácil de manipular, sin requerir el uso de ningún equipo o planta particular.

Sumario de la invención

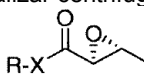
40 La presente invención proporciona un método para sintetizar un compuesto de diclorhidrato de sapropterina. La presente invención reduce una ruta de síntesis de diclorhidrato de sapropterina, introduce un centro quiral de manera mediante síntesis asimétrica, en el que una disolución en tetrahidrofurano que contiene un catalizador de samario se adopta como catalizador y obtiene un compuesto objetivo que tiene un alto valor de isomerismo de antiámeros por medio de catálisis selectiva. Se mejora el rendimiento, las materias primas son económicas y fácilmente disponibles, y se reduce significativamente el coste, proporcionando así un esquema eficaz para la producción industrial en serie del diclorhidrato de sapropterina.

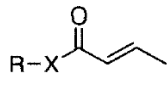
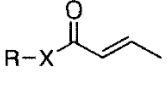
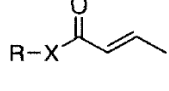
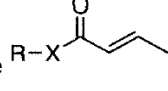
45 Una solución técnica de la presente invención: un método para sintetizar diclorhidrato de sapropterina, en el que se incluyen las siguientes etapas específicas:

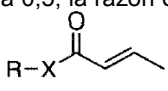
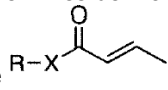
etapa 1: añadir (R)-(+)-1,1'-bi-2-naftol, óxido de trifenilfosfina y un tamiz molecular de 4A en presencia de una disolución en tetrahidrofurano que contiene un catalizador de samario que tiene una concentración del 5% al 10%, después de agitar de manera uniforme, controlar la temperatura del sistema a de 0°C a 25°C, añadir un oxidante, y

añadir una materia prima principal, el compuesto 1  al sistema después de añadir el oxidante, en el

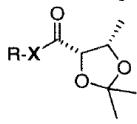
que X=NH u O, R=alcano C1 a C6 o bencilo, hacer reaccionar durante de 20 a 36 horas mientras se mantiene la temperatura, luego añadir ácido cítrico al sistema para detener la reacción, y realizar centrifugación, concentración y

5 rectificación para obtener el compuesto 2 que tiene una fórmula estructural de , cuando X es NH, el compuesto 1 es crotonato de alquilo o benzamida, y el compuesto 2 es alquilamida del ácido (2S,3R)-2,3-epoxibutanoico; cuando X es oxígeno, el compuesto 1 es crotonato de alquilo o crotonato de bencilo y el compuesto 2 es (2S,3R)-butirato de 2,3 epoxi-alquilo o (2S,3R)-butirato de 2,3-epoxi-bencilo,

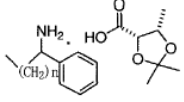
en el que la razón molar de  con respecto al catalizador de samario es de 1:0,05 a 0,5, la razón molar de  con respecto a (R)-(+)-1,1'-bi-2-naftol es de 1:0,05 a 0,5, la razón molar de  con respecto a óxido de trifenilfosfina es de 1:0,05 a 0,5, la razón en masa de  con

10 respecto al tamiz molecular de 4A es de 1:5 a 15, la razón molar de  con respecto al oxidante es de 1:0,5 a 3, y la razón molar de  con respecto a ácido cítrico es de 1:0,05 a 0,5; el oxidante en la etapa 1 es bromobutinimida, ácido metacloroperoxibenzoico, peróxido de hidrógeno que tiene una concentración del 35% o una disolución en tolueno de hidrogenoperóxido de terc-butilo que tiene una concentración del 50%; la etapa 1 también puede realizarse según un método de la patente 200910070240.8;

15 etapa 2: añadir un ácido de Lewis en presencia de acetona, controlar la temperatura a de 10°C a 30°C, añadir el compuesto 2, hacer reaccionar durante de 5 a 10 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir una disolución acuosa de base inorgánica que tiene una concentración del 5% al 10% al sistema, y realizar separación de líquido, extracción y concentración al sistema para obtener el compuesto 3 que tiene una fórmula estructural de

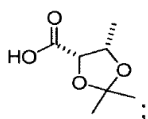
20 ; cuando X es NH, el compuesto 3 es (4S,5S)-2,3-acetonido-alquilbutiramida o (4S,5S)-2,3-acetonido-bencilbutiramida; cuando X es oxígeno, el compuesto 3 es (4S,5S)-butirato de 2,3-acetonido-alquilo o (4S,5S)-butirato de 2,3-acetonido-bencilo; en el que la razón molar del compuesto 2 con respecto a acetona es de 1:1 a 4; la razón molar del compuesto 2 con respecto al ácido de Lewis es de 1:0,1 a 1; y la razón molar del compuesto 2 con respecto a la base inorgánica es de 1:0,5 a 3;

25 etapa 3: añadir el compuesto 3 en presencia de un disolvente polar, aumentar la temperatura hasta de 25°C a 40°C, añadir agua pura y una disolución alcalina, hacer reaccionar durante de 3 a 8 horas mientras se mantiene la temperatura, realizar centrifugación, disolver una torta de filtración en un disolvente polar que es el mismo que el disolvente polar usado en la reacción, añadir un reactivo de resolución, mantener la temperatura a de 15°C a 30°C durante de 3 a 5 horas, realizar centrifugación y secado para obtener el compuesto 4, es decir (4S,5S)-2,3-

acetónido-alquilfeniletilaminobutirato que tiene una fórmula estructural de , en la que n=0,1;

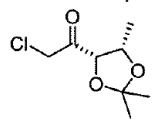
30 en el que la razón de la cantidad de uso del compuesto 3 con respecto a la del disolvente de reacción polar es de 1 g/de 3 a 10 ml; la razón molar del compuesto 3 con respecto a agua pura es de 1:0,5 a 3; la razón molar del compuesto 3 con respecto a una sustancia alcalina en la disolución alcalina es de 1:0,5 a 2; la razón de la cantidad de uso del compuesto 3 con respecto a la del disolvente polar para disolver la torta de filtración es 1 g/de 2 a 10 ml; la razón molar del compuesto 3 con respecto al reactivo de resolución es de 1:1 a 5, el disolvente polar es tetrahidrofurano, metanol o etanol, el agente de resolución es L-alfa-feniletilamina o L-alfa-anfetamina;

40 etapa 4: añadir el compuesto 4 en presencia de un disolvente etérico, luego añadir una disolución acuosa de ácido inorgánico que tiene una concentración del 5% al 10% al sistema para regular el pH a de 1 a 3, controlar la temperatura a de -10°C a 10°C, mantener la temperatura durante 1 hora, realizar separación de líquido para obtener una fase orgánica, añadir N,N-diisopropiletilamina a la fase orgánica, y concentrar el sistema para obtener el compuesto 5, es decir, ácido (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-metanoico que tiene una fórmula estructural de



en el que la razón de la cantidad de uso del compuesto 4 con respecto a la del disolvente etérico es de 1 g/de 3 a 10 ml y la razón molar del compuesto 4 con respecto a N,N-diisopropiletilamina es de 1:0,8 a 3;

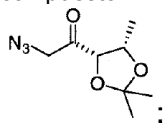
- 5 etapa 5: añadir el compuesto 5 y N,N-diisopropiletilamina en presencia de un disolvente etérico, reducir la temperatura hasta de -30°C a 0°C, añadir un cloroformiato, hacer reaccionar durante de 1 a 2 horas mientras se mantiene la temperatura, introducir un gas de diazometano durante de 1 a 2 horas, añadir una disolución de clorhidrato-etanol, hacer reaccionar durante de 1 a 2 horas, añadir un reactivo alcalino para regular el valor de pH a de 7 a 9, realizar extracción, separación de líquido y concentración para obtener el compuesto 6, es decir, (4S,5S)-



2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-dioxolano que tiene una fórmula estructural de

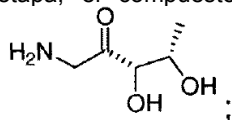
- 10 en el que la razón de la cantidad de uso del compuesto 5 con respecto a la del disolvente etérico es de 1 g/de 5 a 15 ml; la razón molar del compuesto 5 con respecto a N,N-diisopropiletilamina es de 1:1 a 5; la razón molar del compuesto 5 con respecto al cloroformiato es de 1:1 a 3; y la razón molar del compuesto 5 con respecto al cloruro de hidrógeno en la disolución de clorhidrato-etanol es de 1:1 a 5;

- 15 etapa 6: añadir el compuesto 6, un trinitruro y un catalizador en presencia de un disolvente polar, hacer reaccionar el sistema a de 15°C a 40°C durante de 20 a 30 horas mientras se mantiene la temperatura, luego realizar filtración y concentración para obtener una disolución del compuesto 7 que se usa directamente en la siguiente etapa; el compuesto 7 es (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-(2-azidoacetil)-1,3-dioxolano que tiene una fórmula estructural de



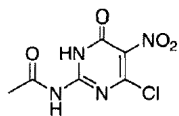
- 20 en el que la razón de la cantidad de uso del compuesto 6 con respecto a la del disolvente polar es de 1 g/de 5 a 15 ml; la razón molar del compuesto 6 con respecto al trinitruro es de 1:1 a 4; y la razón molar del compuesto 6 con respecto al catalizador es de 1:0,05 a 0,8, el disolvente polar es acetonitrilo, metanol, etanol, acetona o tetrahidrofurano;

- 25 etapa 7: añadir trifetilfosfina y agua, o paladio sobre carbono e hidrógeno, o níquel Raney e hidrógeno en presencia de un disolvente etérico, regular el pH del sistema a de 1 a 4 con un reactivo de ácido, añadir una disolución del compuesto 7, mantener la temperatura a de 10°C a 30°C, hacer reaccionar durante de 5 a 10 horas, realizar filtración por succión y concentración para obtener un filtrado que contiene el compuesto 8, usándose el filtrado directamente en la siguiente etapa o separándose un sólido del compuesto 8 del filtrado para su uso en la siguiente etapa; el compuesto 8 es (3S,4S)-1-amino-3,4-dihidroxi-2-pentanona que tiene una fórmula estructural de

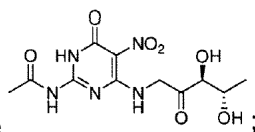


- 30 en el que la razón de la cantidad de uso del compuesto 7 con respecto a la del disolvente etérico es de 1 g/de 5 a 15 ml; la razón molar del compuesto 7 con respecto a trifetilfosfina es de 1:0,1 a 3; la razón de la cantidad de uso del compuesto 7 con respecto a la de agua es de 1:0,1 a 3; la razón en masa del compuesto 7 con respecto a paladio al 5% sobre carbono o paladio al 10% sobre carbono o níquel Raney es de 1:0,05 a 0,6; se introduce el hidrógeno hasta que la presión del sistema es de 0,4 a 0,9 MPa;

- 35 etapa 8: añadir un catalizador, el compuesto A, es decir, 2-amino-6-cloro-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona que tiene una



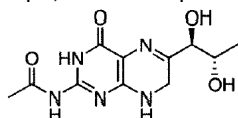
fórmula estructural de , el compuesto 8, y un reactivo alcalino en presencia de un disolvente alcohólico y agua pura, hacer reaccionar el sistema a de 30°C a 80°C durante de 4 a 8 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir una disolución tampón para regular el pH del sistema a de 6 a 8, y filtrar el sistema para obtener el compuesto 9, es decir, 2-acetilamino-5-nitro-6-((3S,4S)-3,3-dihidroxi-2-oxo-pentilamino)-pirimidin-4-ona



que tiene una fórmula estructural de

en el que la razón de la cantidad de uso del compuesto 8 con respecto a la del disolvente alcohólico es de 1 g/de 5 a 15 ml; la razón de la cantidad de uso del compuesto 8 con respecto a la de agua pura es de 1 g/de 1 a 5 ml; la razón molar del compuesto 8 con respecto al compuesto A es de 1:1 a 1,5; la razón molar del compuesto 8 con respecto al catalizador es de 1:0,05 a 0,5; y la razón molar del compuesto 8 con respecto al reactivo alcalino es de 1:3 a 8;

etapa 9: añadir un catalizador en presencia del compuesto 9 y un disolvente polar, introduce hidrógeno hasta que la presión del sistema es de 0,4 a 0,9 MPa, controlar la temperatura del sistema a de 15°C a 30°C y la presión a de 0,4 a 0,9 MPa, hacer reaccionar durante de 18 a 24 horas, filtrar el sistema, y regular el pH del sistema a de 11 a 12 con un reactivo alcalino para obtener una disolución del compuesto 10 que va a usarse directamente en la siguiente etapa, el compuesto 10 es acetilamino-7,8-dihidropteridina que tiene una fórmula estructural de

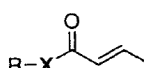
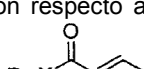
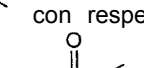
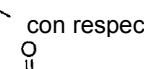
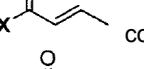
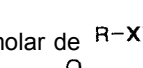


en el que la razón de la cantidad de uso del compuesto 9 con respecto a la del disolvente polar es de 1 g/de 20 a 50 ml y la razón en masa del compuesto 9 con respecto al catalizador es de 1:0,05 a 0,6, el disolvente polar es agua pura, metanol o etanol;

etapa 10: añadir un catalizador en presencia de la disolución del compuesto 10 obtenido en la etapa 9, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema es de 0,4 a 0,9 MPa, controlar la temperatura del sistema a de 10°C a 30°C, controlar la presión a de 0,4 a 0,9 MPa, hacer reaccionar durante de 72 a 84 horas, realizar extinción en ácido clorhídrico diluido que tiene una concentración del 10% al 20% después de hacer reaccionar meticulosamente, y realizar filtración por succión y secado al sistema para obtener el compuesto 11, es decir, un producto objetivo, un producto en bruto de diclorhidrato de sapropterina y, además cristalizar y purificar el producto en bruto de diclorhidrato de sapropterina con un disolvente alcohólico o un disolvente de cetona a de 0°C a 40°C para obtener un producto puro de diclorhidrato de sapropterina,

en el que la razón en masa del compuesto 10 con respecto al catalizador es de 1:0,05 a 0,6; la razón molar del compuesto 10 con respecto a ácido clorhídrico es de 1:3 a 10; y la razón de la cantidad de uso del compuesto 10 con respecto a la del disolvente alcohólico o el disolvente de cetona es de 1 g/de 5 a 25 ml.

El oxidante en la etapa 1 es N-bromobutanimida, ácido meta-cloroperoxibenzoico, peróxido de hidrógeno que tiene una concentración del 35% o una disolución en tolueno de hidroperóxido de terc-butilo que tiene una concentración del 50%, preferiblemente N-bromobutanimida, ácido meta-cloroperoxibenzoico o una disolución en tolueno de hidroperóxido de terc-butilo que tiene una concentración del 50%, y de manera óptima N-bromobutanimida;

la razón molar de  con respecto al catalizador de samario es de 1:0,05 a 0,4, preferiblemente de 1:0,05 a 0,3; la razón molar de  con respecto a (R)-(+)-1,1'-bi-2-naftol es de 1:0,05 a 0,4, preferiblemente de 1:0,05 a 0,3; la razón molar de  con respecto a óxido de trifenilfosfina es de 1:0,05 a 0,4, preferiblemente de 1:0,05 a 0,3; la razón en masa de  con respecto al tamiz molecular de 4A es de 1:6 a 12, preferiblemente de 1:7 a 10; la razón molar de  con respecto al oxidante es de 1:0,5 a 2,5, preferiblemente de 1:0,5 a 2 y la razón molar de  con respecto a ácido cítrico es de 1:0,05 a 0,4, preferiblemente de 1:0,05 a 0,3.

En la etapa 2, el ácido de Lewis es cloruro de aluminio, cloruro férrico, cloruro de zinc, una disolución de dietileterato de trifluoruro de boro, bromuro de zinc o cloruro de litio, preferiblemente cloruro de aluminio, la disolución de dietileterato de trifluoruro de boro, bromuro de zinc o cloruro de litio, y de manera óptima la disolución de dietileterato de trifluoruro de boro o bromuro de zinc; la base inorgánica es bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio o bicarbonato de potasio, preferiblemente bicarbonato de sodio,

carbonato de sodio, carbonato de potasio o bicarbonato de potasio, de manera óptima carbonato de sodio;

la razón de la cantidad de uso del compuesto 2 con respecto a la de acetona es de 1:1 a 3,5, preferiblemente de 1:1 a 3; la razón de la cantidad de uso del compuesto 2 con respecto a la del ácido de Lewis es de 1:0,1 a 0,8, preferiblemente de 1:0,1 a 0,6; la razón de la cantidad de uso del compuesto 2 con respecto a la de la base inorgánica es de 1:0,5 a 2,5, preferiblemente de 1:0,5 a 2.

En la etapa 3, el disolvente polar es tetrahidrofurano, metanol o etanol, preferiblemente tetrahidrofurano o metanol, de manera óptima metanol; el reactivo de resolución es L- α -feniletilamina o L- α -anfetamina, preferiblemente L- α -feniletilamina; la disolución alcalina es una disolución en metanol de metóxido de sodio que tiene una concentración del 29%, una disolución acuosa de hidróxido de potasio que tiene una concentración del 20% o una disolución acuosa de hidróxido de sodio que tiene una concentración del 20%, preferiblemente la disolución en metanol de metóxido de sodio que tiene una concentración del 29% o la disolución acuosa de hidróxido de potasio que tiene una concentración del 20%, de manera óptima la disolución en metanol de metóxido de sodio que tiene una concentración del 29%;

la razón de la cantidad de uso del compuesto 3 con respecto a la del disolvente polar usado en la reacción es de 1 g/de 3 a 8 ml, preferiblemente de 1 g/de 4 a 8 ml; la razón molar del compuesto 3 con respecto a agua pura es de 1:0,5 a 1,8, preferiblemente de 1:0,5 a 1,5; la razón molar del compuesto 3 con respecto a la sustancia alcalina en la disolución alcalina es de 1:0,5 a 1,8, preferiblemente de 1:0,5 a 1,5; la razón de la cantidad de uso del compuesto 3 con respecto a la del disolvente polar para disolver la torta de filtración es de 1 g/de 3 a 8 ml, preferiblemente de 1 g/de 3 a 7 ml; la razón molar del compuesto 3 con respecto al reactivo de resolución es de 1:1 a 4, preferiblemente de 1:1 a 3.

En la etapa 4, el disolvente etérico es tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, 1,4-dioxano o éter, preferiblemente tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter o 1,4-dioxano, de manera óptima 2-metiltetrahidrofurano o 1,4-dioxano; el ácido inorgánico es ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido fosfórico, preferiblemente ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, de manera óptima ácido sulfúrico; la razón de la cantidad de uso del compuesto 4 con respecto a la del disolvente etérico es de 1 g/de 3 a 8 ml, preferiblemente de 1 g/de 3 a 6 ml; y la razón molar del compuesto 4 con respecto a N,N-diisopropiletilamina es de 1:0,8 a 2,5, preferiblemente de 1:0,8 a 2.

En la etapa 5, el disolvente etérico es tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, 1,4-dioxano o éter, preferiblemente tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano o metil terc-butil éter, de manera óptima tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano; el cloroformiato es cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo o cloroformiato de propilo, preferiblemente cloroformiato de metilo o cloroformiato de etilo, de manera óptima cloroformiato de etilo; el reactivo alcalino es trietilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, preferiblemente trietilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, de manera óptima trietilamina; la razón de la cantidad de uso del compuesto 5 con respecto a la del disolvente etérico es de 1 g/de 6 a 12 ml, preferiblemente de 1 g/de 8 a 12 ml; la razón molar del compuesto 5 con respecto a N,N-diisopropiletilamina es de 1:1,5 a 4, preferiblemente de 1:2 a 4; la razón molar del compuesto 5 con respecto al cloroformiato es de 1:1 a 2,5, preferiblemente de 1:1 a 2; y la razón molar del compuesto 5 con respecto al cloruro de hidrógeno en la disolución de clorhidrato-etanol es de 1:1,5 a 4,5, preferiblemente de 1:2 a 4.

En la etapa 6, el disolvente polar es acetonitrilo, metanol, etanol, acetona o tetrahidrofurano, preferiblemente metanol, etanol o acetona, de manera óptima acetona; el catalizador es yoduro de sodio o yoduro de potasio, preferiblemente yoduro de potasio; el trinitruro es azida de sodio o azidotrimetilsilano, preferiblemente azida de sodio; la razón de la cantidad de uso del compuesto 6 con respecto a la del disolvente polar es de 1 g/de 6 a 12 ml, preferiblemente de 1g/de 8 a 12 ml; la razón molar del compuesto 6 con respecto al trinitruro es de 1:1 a 3, preferiblemente de 1:1 a 2,5; y la razón molar del compuesto 6 con respecto al catalizador es de 1:0,05 a 0,6, preferiblemente de 0,1 a 0,5.

En la etapa 7, el disolvente etérico es tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, 1,4-dioxano o éter, preferiblemente tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter o 1,4-dioxano, de manera óptima tetrahidrofurano; el reactivo de ácido es ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, preferiblemente ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, de manera óptima ácido cítrico o ácido clorhídrico; la razón de la cantidad de uso del compuesto 7 con respecto a la del disolvente etérico es de 1 g/de 5 a 12 ml, preferiblemente de 1 g/de 6 a 12 ml; la razón molar del compuesto 7 con respecto a trifenilfosfina es de 1:0,6 a 2, preferiblemente de 1:0,8 a 2; la razón de la cantidad de uso del compuesto 7 con respecto a la de agua es de 1:0,6 a 2, preferiblemente de 1:0,8 a 2; la razón en masa del compuesto 7 con respecto a paladio al 5% sobre carbono o paladio al 10% sobre carbono o níquel Raney es de 1:0,05 a 0,4, preferiblemente de 1:0,05 a 0,3; se introduce el hidrógeno hasta que la presión del sistema es de 0,5 a 0,8 MPa, preferiblemente de 0,6 a 0,8 MPa.

En la etapa 8, el disolvente alcohólico es metanol, etanol, propanol o isopropanol, preferiblemente metanol, etanol o isopropanol, de manera óptima isopropanol o etanol; el catalizador es yoduro de sodio o yoduro de potasio,

preferiblemente yoduro de sodio; el reactivo alcalino es trietilamina, diisopropiletilamina, diisopropilamina, piridina, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, preferiblemente trietilamina, piridina, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio, de manera óptima trietilamina; la disolución tampón es una disolución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio-hidrogenofosfato de disodio, una disolución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio-hidrogenofosfato de dipotasio o una disolución acuosa de formiato de amonio-amoniaco, preferiblemente la disolución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio-hidrogenofosfato de disodio o la disolución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio-hidrogenofosfato de dipotasio, de manera óptima la disolución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio-hidrogenofosfato de dipotasio; la razón de la cantidad de uso del compuesto 8 con respecto a la del disolvente alcohólico es de 1 g/de 6 a 12 ml, preferiblemente de 1 g/de 6 a 10 ml; la razón de la cantidad de uso del compuesto 8 con respecto a la de agua pura es de 1 g/de 1 a 4 ml, preferiblemente de 1 g/de 1 a 3 ml; la razón molar del compuesto 8 con respecto al compuesto A es de 1:1 a 1,4, preferiblemente de 1:1 a 1,2; la razón molar del compuesto 8 con respecto al catalizador es de 1:0,1 a 0,4, preferiblemente de 1:0,1 a 0,3; y la razón molar del compuesto 8 con respecto al reactivo alcalino es de 1:4 a 7, preferiblemente de 1:4 a 6.

En la etapa 9, el catalizador es níquel Raney, paladio al 5% sobre carbono, paladio al 10% sobre carbono, dióxido de platino o paladio al 20% sobre carbono, preferiblemente níquel Raney, paladio al 5% sobre carbono o paladio al 10% sobre carbono, de manera óptima níquel Raney; el disolvente polar es agua pura, metanol o etanol, preferiblemente agua pura y metanol, de manera óptima agua pura; la disolución alcalina es hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio, preferiblemente hidróxido de sodio o carbonato de sodio, de manera óptima hidróxido de sodio; la razón de la cantidad de uso del compuesto 9 con respecto a la del disolvente polar es de 1 g/de 25 a 45 ml, preferiblemente de 1g/de 30 a 40 ml y la razón en masa del compuesto 9 con respecto al catalizador es de 1:0,05 a 0,5, preferiblemente de 1:0,1 a 0,4.

En la etapa 10, el catalizador es níquel Raney, paladio al 5% sobre carbono, paladio al 10% sobre carbono, dióxido de platino o paladio al 20% sobre carbono, preferiblemente níquel Raney, dióxido de platino o paladio al 20% sobre carbono, de manera óptima paladio al 20% sobre carbono; el disolvente alcohólico es metanol, etanol, isopropanol o n-butanol, preferiblemente metanol, etanol o isopropanol, de manera óptima metanol; el disolvente de cetona es acetona o butanona, preferiblemente acetona;

la razón en masa del compuesto 10 con respecto al catalizador es de 1:0,05 a 0,5, preferiblemente de 1:0,1 a 0,4; la razón molar del compuesto 10 con respecto a ácido clorhídrico es de 1:4 a 9, preferiblemente de 1:5 a 8; y la razón de la cantidad de uso del compuesto 10 con respecto a la del disolvente alcohólico o el disolvente de cetona es de 1 g/de 5 a 20 ml, preferiblemente de 1 g/de 10 a 20 ml.

La presente invención tiene las siguientes ventajas: 1. las materias primas aplicadas por el método de síntesis están fácilmente disponibles, y se reduce significativamente el coste en comparación con la técnica anterior; 2. la ruta de la presente invención es simple, reduciendo, por tanto, en gran medida la ruta de síntesis de diclorhidrato de sapropterina; 3. las condiciones tecnológicas son estables, todo el procedimiento operativo es simple con menos descarga de agua de desecho, gas de desecho y residuos de desecho, y menos contaminación, proporcionando así un esquema eficaz para la producción industrial en serie de diclorhidrato de sapropterina; 4. la presente invención introduce un centro quiral de manera mediante síntesis asimétrica, usa una disolución en tetrahydrofurano que contiene un catalizador de samario como catalizador y obtiene un compuesto objetivo que tiene un alto valor de isomerismo de antímeros por medio de catálisis selectiva; se mejora el rendimiento y se simplifica la operación de resolución en una ruta de racemización; 5. la presente invención puede obtener un producto objetivo con una pureza mayor del 98% y un exceso enantiomérico de hasta el 98%.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos de la memoria descriptiva se usan para proporcionar una comprensión adicional de la presente invención y constituyen una parte de la presente invención. Las realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención y las ilustraciones de la misma se usan para explicar la presente invención, en vez de constituir una limitación inapropiada de la presente invención. En los dibujos adjuntos:

la figura 1 es un diagrama de flujo de un procedimiento de un método para sintetizar diclorhidrato de sapropterina involucrado en la presente invención.

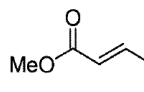
Descripción detallada de la invención

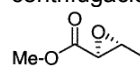
Debe observarse, que si no entran en conflicto, las realizaciones en la presente invención y las características en las realizaciones pueden combinarse entre sí. La presente invención se describirá en detalle a continuación con referencia a los dibujos adjuntos y en combinación con las realizaciones.

Los intervalos en las realizaciones están producidos por cierta fluctuación de los valores de temperaturas y pH a medida que avanzan las reacciones en un experimento.

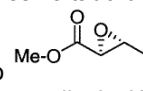
Realización 1: materia prima principal: crotonato de metilo , R=Me y X=O

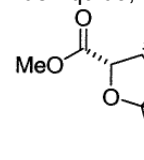
5 etapa 1: añadir 610,4 kg (0,14 eq.) de una disolución en tetrahidrofurano que contiene un catalizador de samario que tiene una concentración del 6%, 45,8 kg de (R)-(+)-1,1'-bi-2-naftol (0,2 eq.), 44,5 kg de óxido de trifenilfosfina (0,2 eq.) y 640 kg (8 kg/kg) de un tamiz molecular de 4A a una caldera de reacción de 3000 l, después de agitar de manera uniforme, controlar la temperatura del sistema a 15±5°C, añadir 213,3 kg (1,5 eq.) de N-bromobutanamida,

añadir 80 kg (1 eq.) de crotonato de metilo , hacer reaccionar durante 30 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 53,2 kg (0,28 eq.) de ácido cítrico al sistema para detener la reacción, y realizar centrifugación, concentración y rectificación para obtener 60,3 kg de (2S,3R)-butirato de 2,3-epoxi-metilo

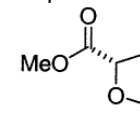
, con un rendimiento del 65%;

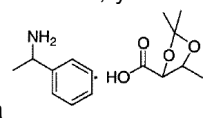
10 etapa 2: añadir 60 kg (2 eq.) de acetona y 31,2 kg (0,2 eq.) de una disolución de dietileterato de trifluoruro de boro que tiene una concentración del 47% a un recipiente esmaltado de 500 l, controlar la temperatura a 20±5°C, añadir

60 kg (1 eq.) de (2S,3R)-butirato de 2,3-epoxi-metilo , hacer reaccionar durante 7 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 780 kg (1 eq.) de una disolución acuosa de carbonato de sodio que tiene una concentración del 7%, y realizar separación de líquido, extracción y concentración al sistema para obtener 76,6 kg

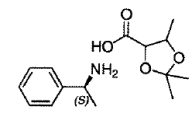
15 de (4S,5S)-butirato de 2,3-acetónido-metilo , con un rendimiento del 85%;

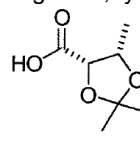
Etapa 3: añadir 515 l (6,7 ml/g) de tetrahidrofurano y 76,6 kg (1 eq.) de (4S,5S)-butirato de 2,3-acetónido-metilo

20 , a una caldera de reacción de 1000 l, aumentar la temperatura hasta 30±5°C, añadir 9,1 kg (1,1 eq.) de agua pura y 96 kg (1 eq.) de una disolución en metanol de metóxido de sodio que tiene una concentración del 29%, hacer reaccionar durante 5 horas mientras se mantiene la temperatura, realizar centrifugación, disolver una torta de filtración en 461 l (6 ml/g) de metanol, añadir 107 kg (2 eq.) de L-α-feniletilamina, mantener la temperatura a 25±5°C durante 4 horas, y realizar centrifugación y secado para obtener

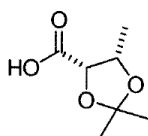
80,4 kg de (4S,5S)-butirato de 2,3-acetónido-feniletilamina , con un rendimiento del 65%;

etapa 4: añadir 28 l (5 ml/g) de 2-metiltetrahidrofurano y 5,6 kg (1 eq.) de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolano-4-

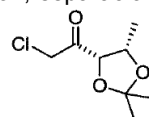
25 carboxilato de 1-feniletanamina  a un frasco de reacción de 72 l, luego añadir una disolución acuosa de ácido clorhídrico diluido que tiene una concentración del 8% al sistema para regular el pH a 2±0,5, controlar la temperatura a 0±5°C, hacer reaccionar durante 1 hora mientras se mantiene la temperatura, realizar separación de líquido para obtener una fase orgánica, añadir 4,5 kg de (1 eq.) N,N-diisopropiletilamina a la fase orgánica, y concentrar el sistema para obtener 3,0 kg de ácido (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-metanoico

, con un rendimiento del 95%;

30 etapa 5: añadir 30 l (10 ml/g) de 2-metiltetrahidrofurano, 3,0 kg de ácido (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-

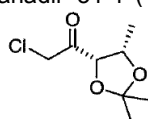


5 metanoico y 4,3 kg (2 eq.) de N,N-diisopropiletilamina a un frasco de reacción de 72 l, reducir la temperatura hasta $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$, añadir 2,7 kg (1,3 eq.) de cloroformiato de etilo, hacer reaccionar durante 1,5 horas mientras se mantiene la temperatura, introducir un gas de diazometano durante 1,5 horas, añadir 10,3 kg (3 eq.) de una disolución de clorhidrato-etanol que tiene una concentración del 20%, hacer reaccionar durante 1,5 horas, añadir trietilamina para regular el valor de pH a $8\pm 0,5$, y realizar extracción, separación de líquido y concentración

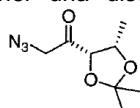


para obtener 3,1 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-dioxolano con un rendimiento del 85%;

etapa 6: añadir 31 l (10 ml/g) de una disolución en acetona, 3,1 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-

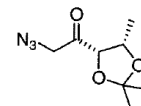


10 dioxolano, 1,9 kg (1,8 eq.) de azida de sodio y 0,5 kg (0,2 eq.) de yoduro de sodio a un frasco de 72 l, hacer reaccionar el sistema durante 25 horas mientras se mantiene la temperatura a $30\pm 5^{\circ}\text{C}$, realizar filtración y concentración para obtener una disolución en acetona que contiene 3,05 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-(2-

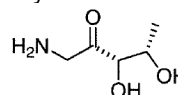


azidoacetil)-1,3-dioxolano con un rendimiento del 95%;

etapa 7: añadir 30,5 l (10 ml/g) de tetrahidrofurano, 4,4 kg (1,1 eq.) de trifenilfosfina y 0,3 kg (1,1 eq.) de agua a una caldera de reacción de 100 l, regular el pH del sistema a $3\pm 0,5$ con ácido cítrico, añadir la disolución en acetona que

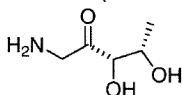


15 contiene 3,05 kg (1 eq.) de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-(2-azidoacetil)-1,3-dioxolano, mantener la temperatura a $20\pm 5^{\circ}\text{C}$, hacer reaccionar durante 8 horas, realizar filtración por succión y concentración para obtener

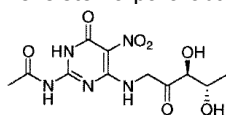


un filtrado que contiene 1,8 kg de (3S,4S)-1-amino-3,4-dihidroxi-2-pentanona que se usa directamente en la siguiente etapa, con un rendimiento del 90%;

20 etapa 8: añadir 18,9 l (9 ml/g) de isopropanol, 2,3 l (1,1 ml/g) de agua pura, 0,1 kg de (0,1 eq.) de yoduro de sodio, 1,76 kg (1,1 eq.) del compuesto A (2-amino-6-cloro-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona), 0,92 kg (1 eq.) de (3S,4S)-1-amino-

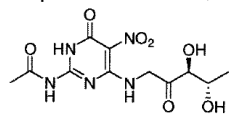


3,4-dihidroxi-2-pentanona y 3,5 kg (5 eq.) de trietilamina a un frasco de reacción de 50 l, hacer reaccionar el sistema durante 6 horas mientras se mantiene la temperatura a $50\pm 5^{\circ}\text{C}$, luego añadir una disolución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio-hidrogenofosfato de dipotasio para regular el pH del sistema a $7\pm 0,5$; y filtrar el sistema para obtener 1,02 kg de 2-acetilamino-5-nitro-6-((3S,4S)-3,3-dihidroxi-2-oxo-pentilamino)-pirimidin-4-



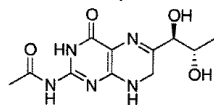
25 ona con un rendimiento del 45%;

etapa 9: añadir 2,0 kg (1 eq.) de 2-acetilamino-5-nitro-6-((3S,4S)-3,3-dihidroxi-2-oxo-pentilamino)-pirimidin-4-ona



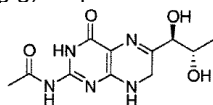
, 70 l (35 ml/g) de agua pura y 0,6 kg (0,3 g/g) de níquel Raney a un autoclave de 100 l, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema de reacción es de $0,6\pm 0,05$ MPa, controlar la temperatura del sistema a $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ y la presión a $0,6\pm 0,05$ MPa, hacer reaccionar durante 20 horas, filtrar el sistema y regular el pH a

11,5±0,5 para obtener una disolución acuosa que contiene 1,7 kg de acetilamino-7,8-dihidropteridina

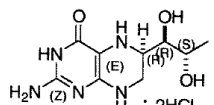


que se usa directamente en la siguiente etapa;

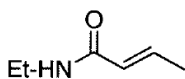
etapa 10: añadir 0,255 kg (0,15 g/g) de paladio al 20% sobre carbono a la disolución acuosa que contiene 1,7 kg de



5 acetilamino-7,8-dihidropteridina obtenida en la etapa 9, introducir hidrógeno hasta que la presión de la caldera de reacción es de 0,6±0,05 MPa, controlar la temperatura del sistema a 20±5°C y la presión a 0,6±0,05 MPa, hacer reaccionar durante 80 horas, después de hacer reaccionar meticulosamente, realizar extinción en 10,29 kg (7 eq.) de ácido clorhídrico diluido que tiene una concentración del 15% y realizar filtración por succión y secado al sistema para obtener un producto objetivo, es decir, un producto en bruto de diclorhidrato de sapropterina



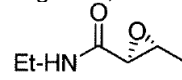
10 obtener 0,95 kg de un producto puro, con un rendimiento del 50%, una pureza del 98,5% y un exceso enantiomérico del 99,2%.



Realización 2: materia prima principal: Et-HN, R=Et y X=NH

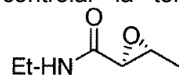
15 etapa 1: añadir 1638 kg (1 eq.) de una disolución en tetrahidrofurano que contiene un catalizador de samario que tiene una concentración del 10%, 143,2 kg de (R)-(+)-1,1'-bi-2-naftol (0,5 eq.), 139 kg de óxido de trifenilfosfina (0,5 eq.) y 1698 kg (15 kg/kg) de un tamiz molecular de 4A a una caldera de reacción de 3000 l, después de agitar de manera uniforme, controlar la temperatura del sistema a 25±5°C, añadir 518 kg (3 eq.) de ácido meta-

cloroperoxibenzoico, posteriormente, añadir 113,2 kg (1 eq.) de crotonato de acetilamida Et-HN después de añadir ácido meta-cloroperoxibenzoico, hacer reaccionar durante 36 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 96 kg (0,5 eq.) de ácido cítrico al sistema para detener la reacción y realizar centrifugación, concentración y

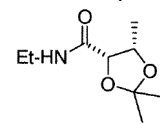


20 rectificación al sistema para obtener 78,8 kg de (2S,3R)-butirato de 2,3-epoxi-acetilamida, con un rendimiento del 61%;

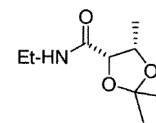
etapa 2: añadir 141,7 kg (4 eq.) de acetona y 98,8 kg (1 eq.) de cloruro férrico a un recipiente esmaltado de 1000 l, controlar la temperatura a 30±5°C, añadir 78,8 kg (1 eq.) de (2S,3R)-butirato de 2,3-epoxi-acetilamida



25 una disolución acuosa de hidróxido de sodio que tiene una concentración del 10% y realizar separación de líquido,

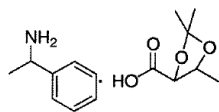


extracción y concentración al sistema para obtener 93,1 kg de (4S,5S)-2,3-acetónido-etilbutiramida con un rendimiento del 81,5%;



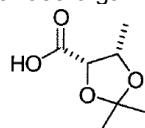
30 etapa 3: añadir 931 l (10 ml/g) de metanol y 93,1 kg (1 eq.) de (4S,5S)-2,3-acetónido-etilbutiramida a una caldera de reacción de 2000 l, aumentar la temperatura hasta 40±5°C, añadir 26,9 kg (3 eq.) de agua pura y 199 kg (2 eq.) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio que tiene una concentración del 20%, hacer reaccionar durante 8 horas mientras se mantiene la temperatura, realizar centrifugación, disolver una torta de filtración en 931 l (10 ml/g) de tetrahidrofurano, añadir 300 kg (5 eq.) de L-α-feniletilamina, mantener la temperatura a 35±5°C durante 5 horas, y realizar centrifugación y secado para obtener 85,3 kg de (4S,5S)-carboxilato de 2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-fenilacetilamina con un rendimiento del 61%;

etapa 4: añadir 26 l (10 ml/g) de tetrahidrofurano, 2,6 kg (1 eq.) de (4S,5S)-carboxilato de 2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-



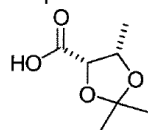
4-fenilacetilamina, a un frasco de reacción de 72 l, luego añadir una disolución acuosa de ácido clorhídrico diluido que tiene una concentración del 10% al sistema para regular el pH a $3\pm 0,5$, controlar la temperatura a $10\pm 5^\circ\text{C}$, hacer reaccionar durante 1 hora, realizar separación de líquido para obtener una fase orgánica, añadir 6,1 kg de (3 eq.) N,N-diisopropiletilamina a la fase orgánica, y concentrar el sistema para obtener

5



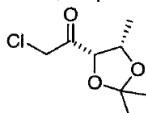
1,3 kg de ácido (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-metanoico, con un rendimiento del 90%;

etapa 5: añadir 20 l (15 ml/g) de tetrahidrofurano, 1,3 kg de ácido (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-metanoico



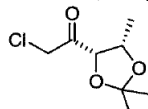
y 8 kg (5 eq.) de N,N-diisopropiletilamina a un frasco de reacción de 72 l, reducir la temperatura hasta $0\pm 5^\circ\text{C}$, añadir 2,9 kg (3 eq.) de cloroformiato de propilo, hacer reaccionar durante de 1 a 2 horas mientras se mantiene la temperatura, introducir un gas de diazometano durante 2 horas, añadir 12,7 kg (5 eq.) de una disolución de clorhidrato-etanol que tiene una concentración del 20%, hacer reaccionar durante 2 horas, añadir carbonato de sodio para regular el valor de pH a $9\pm 0,5$, y realizar extracción, separación de líquido y concentración para obtener

10



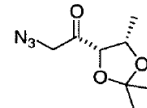
1,3 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-dioxolano, con un rendimiento del 82%;

etapa 6: añadir 19,5 l (15 ml/g) de un disolvente de acetonitrilo, 1,3 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-



15

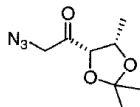
dioxolano, 3,1 kg (4 eq.) de azidotrimetilsilano y 0,8 kg (0,8 eq.) de yoduro de sodio a un frasco de 72 l, hacer reaccionar el sistema durante 30 horas mientras se mantiene la temperatura a $40\pm 5^\circ\text{C}$, realizar filtración y



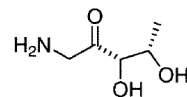
concentración para obtener una disolución en acetonitrilo que contiene 1,21 kg de del 90%;

etapa 7: añadir 18,2 l (15 ml/g) de 1,4-dioxano y 0,73 kg (0,6 g/g) de níquel Raney a una caldera de reacción de 50 l, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema es de $0,9\pm 0,1$ MPa, regular el pH del sistema a $1\pm 0,5$ con ácido clorhídrico concentrado, añadir la disolución en acetonitrilo que contiene 1,21 kg (1 eq.) de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-

20



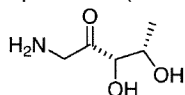
(2-azidoacetil)-1,3-dioxolano, mantener la temperatura a $30\pm 5^\circ\text{C}$, hacer reaccionar durante 8 horas, realizar filtración por succión y concentración para obtener 0,71 kg de (3S,4S)-1-amino-3,4-dihidroxi-2-pentanona



con un rendimiento del 87,5%;

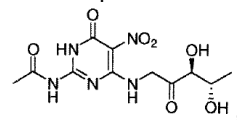
25

etapa 8: añadir 47,5 l (15 ml/g) de metanol, 15,8 l (5 ml/g) de agua pura, 1,28 kg de (0,5 eq.) de yoduro de potasio, 3,6 kg (1,5 eq.) del compuesto A (2-amino-6-cloro-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona), 1,4 kg (1 eq.) de (3S,4S)-1-amino-3,4-



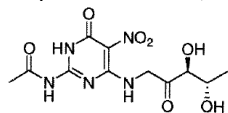
dihidroxi-2-pentanona y 6,4 kg (8 eq.) de piridina a un frasco de reacción de 100 l, hacer reaccionar el sistema durante 8 horas mientras se mantiene la temperatura a $80\pm 5^\circ\text{C}$, luego añadir una disolución acuosa de

formiato de amonio-amoniaco para regular el pH del sistema a $8 \pm 0,5$; y filtrar el sistema para obtener 1,47 kg de 2-

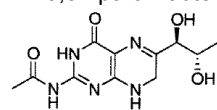


acetilamino-5-nitro-6-((3S,4S)-3,3-dihidroxi-2-oxo-pentilamino)-pirimidin-4-ona con un rendimiento del 43,2%;

etapa 9: añadir 2,94 kg (1 eq.) de 2-acetilamino-5-nitro-6-((3S,4S)-3,3-dihidroxi-2-oxo-pentilamino)-pirimidin-4-ona

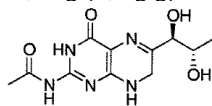


5 147 l (50 ml/g) de metanol y 1,76 kg (0,6 g/g) de paladio al 5% sobre carbono a un autoclave de 200 l, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema es de $0,9 \pm 0,05$ MPa, controlar la temperatura del sistema a $30 \pm 5^\circ\text{C}$ y la presión a $0,9 \pm 0,05$ MPa, hacer reaccionar durante 24 horas, filtrar el sistema, y regular el pH a $12 \pm 0,5$ para obtener una disolución en metanol que contiene 2,5 kg de acetilamino-7,8-dihidropteridina



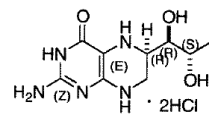
que se usa directamente en la siguiente etapa;

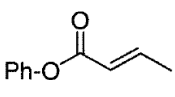
10 etapa 10: añadir 1,5 kg (0,6 g/g) de níquel Raney a la disolución en metanol que contiene 2,5 kg de acetilamino-7,8-



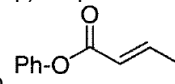
dihidropteridina obtenida en la etapa 9, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema es de $0,9 \pm 0,05$ MPa, controlar la temperatura del sistema a $30 \pm 5^\circ\text{C}$ y la presión a $0,9 \pm 0,05$ MPa, hacer reaccionar durante 84 horas, después de hacer reaccionar meticulosamente, realizar extinción en 16,2 kg (10 eq.) de ácido clorhídrico diluido que tiene una concentración del 20%, y realizar filtración por succión y secado al sistema para

15 obtener un producto objetivo, es decir, un producto en bruto de diclorhidrato de sapropterina, recristalizar y purificar el producto en bruto mediante 62,5 l (25 ml/g) de acetona a $40 \pm 5^\circ\text{C}$ para obtener 1,31 kg de un producto puro, con un rendimiento del 47%, una pureza del 98,1% y un exceso enantiomérico del 98,9%.



Realización 3: materia prima principal: , R=Pt y X=O

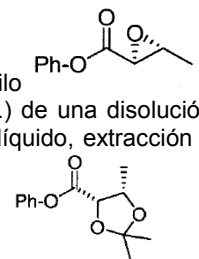
20 etapa 1: añadir 327,6 kg (0,05 eq.) de una disolución en tetrahidrofurano que contiene un catalizador de samario que tiene una concentración del 5%, 14,3 kg (0,05 eq.) de (R)-(+)-1,1'-bi-2-naftol, 13,9 kg (0,05 eq.) de óxido de trifenilfosfina y 811 kg (5 kg/kg) de un tamiz molecular de 4A a una caldera de reacción de 2000 l, después de agitar de manera uniforme, controlar la temperatura del sistema a $0 \pm 5^\circ\text{C}$, añadir 20 kg (0,5 eq.) de peróxido de hidrógeno



25 que tiene una concentración del 35%, añadir 162,2 kg (1 eq.) de crotonato de fenilo al sistema después de añadir peróxido de hidrógeno, hacer reaccionar durante 20 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 9,6 kg (0,05 eq.) de ácido cítrico al sistema para detener la reacción, y realizar centrifugación, concentración y rectificación al sistema para obtener 94,4 kg de (2S,3R)-butirato de 2,3-epoxi-fenilo con un rendimiento del 53%;

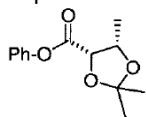
etapa 2: añadir 22 kg (1 eq.) de acetona y 11,8 kg (0,1 eq.) de bromuro de zinc a un recipiente esmaltado de 500 l,

30 controlar la temperatura a $10 \pm 5^\circ\text{C}$, añadir 94,4 kg (1 eq.) de (2S,3R)-butirato de 2,3-epoxi-fenilo hacer reaccionar durante 5 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 296 kg (0,5 eq.) de una disolución acuosa de hidróxido de potasio que tiene una concentración del 5%, y realizar separación de líquido, extracción y

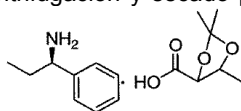


concentración al sistema para obtener 96 kg de (4S,5S)-butirato de 2,2,5-trimetil-acetonido-fenilo con un rendimiento del 77%;

etapa 3: añadir 288 l (3 ml/g) de etanol y 96 kg (1 eq.) de (4S,5S)-butirato de 2,2,5-trimetil-acetónido-fenilo

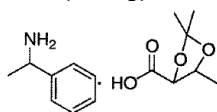


5 , a una caldera de reacción de 2000 l, aumentar la temperatura hasta $25\pm 5^\circ\text{C}$, añadir 7,3 kg (0,5 eq.) de agua pura y 57 kg (0,5 eq.) de una disolución acuosa de hidróxido de potasio que tiene una concentración del 20%, hacer reaccionar durante 3 horas mientras se mantiene la temperatura, realizar centrifugación, disolver una torta de filtración en 192 l (2 ml/g) de etanol, añadir 61 kg (1 eq.) de L- α -anfetamina, mantener la temperatura a $15\pm 5^\circ\text{C}$ durante 3 horas, y realizar centrifugación y secado para obtener 69,3 kg de (4S,5S)-carboxilato de 2,2,5-

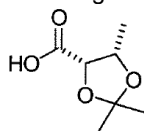


trimetil-1,3-dioxolano-4-fenilacetilamina , con un rendimiento del 57,5%;

etapa 4: añadir 30 l (3 ml/g) de 1,4-dioxano, 10 kg (1 eq.) de (4S,5S)-carboxilato de 2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-

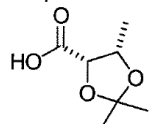


10 fenilacetilamina , a un frasco de reacción de 72 l, luego añadir una disolución acuosa de ácido fosfórico diluido que tiene una concentración del 5% al sistema para regular el pH a $1\pm 0,5$, controlar la temperatura a $-10\pm 5^\circ\text{C}$, hacer reaccionar durante 1 hora, realizar separación de líquido para obtener una fase orgánica, añadir 3,3 kg de (0,8 eq.) N,N-diisopropiletilamina a la fase orgánica, y concentrar el sistema para obtener 5,2 kg de ácido

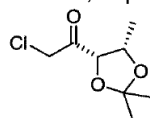


(4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-metanoico , con un rendimiento del 91%;

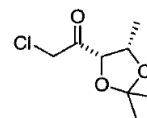
etapa 5: añadir 26 l (5 ml/g) de 1,4-dioxano, 5,2 kg (1 eq.) de ácido (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-metanoico



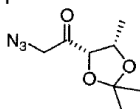
15 , y 3,7 kg (1 eq.) de N,N-diisopropiletilamina a un frasco de reacción de 72 l, reducir la temperatura hasta $-30\pm 5^\circ\text{C}$, añadir 3,1 kg (1 eq.) de clorofornio de metilo, hacer reaccionar durante 1 hora mientras se mantiene la temperatura, introducir un gas de diazometano durante 1 hora, añadir 2 kg (1 eq.) de una disolución de clorhidrato-etanol que tiene una concentración del 20%, hacer reaccionar durante 1 hora, añadir bicarbonato de potasio para regular el valor de pH a $7\pm 0,5$, y realizar extracción, separación de líquido y concentración para obtener



20 5 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-dioxolano , con un rendimiento del 81%;

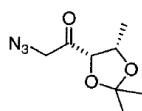


etapa 6: añadir 25 l (5 ml/g) de metanol, 5 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-dioxolano , 1,7 kg (1 eq.) de azida de sodio y 0,22 kg (0,05 eq.) de yoduro de potasio a un frasco de 72 l, después de hacer reaccionar el sistema durante 20 horas mientras se mantiene la temperatura a $15\pm 5^\circ\text{C}$, realizar filtración y concentración para obtener una disolución en metanol que contiene 4,5 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-(2-azidoacetil)-

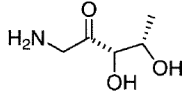


25 1,3-dioxolano , con un rendimiento del 87%;

etapa 7: añadir 22,5 l (5 ml/g) de metil terc-butil éter y 0,3 kg (0,05 g/g) de paladio al 10% sobre carbono a una caldera de reacción de 100 l, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema es de $0,4\pm 0,1$ MPa, regular el pH del sistema a $4\pm 0,5$ con ácido bencenosulfónico, añadir la disolución en metanol que contiene 4,5 kg (1 eq.) de

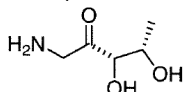


(4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-(2-azidoacetil)-1,3-dioxolano, mantener la temperatura a $10 \pm 5^\circ\text{C}$, hacer reaccionar durante 5 horas, realizar filtración por succión y concentración para obtener un filtrado que contiene

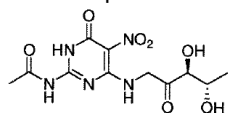


2,6 kg de (3S,4S)-1-amino-3,4-dihidroxi-2-pentanona con un rendimiento del 86%;

5 etapa 8: añadir 21 l (5 ml/g) de etanol, 4,2 l (1 ml/g) de agua pura, 0,1 kg de (0,05 eq.) yoduro de sodio, 3,2 kg (1 eq.) del compuesto A (2-amino-6-cloro-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona), 1,83 kg (1 eq.) de (3S,4S)-1-amino-3,4-

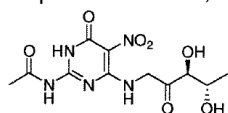


dihidroxi-2-pentanona y 4,4 kg (3 eq.) de carbonato de sodio a un frasco de reacción de 50 l, hacer reaccionar el sistema durante 4 horas mientras se mantiene la temperatura a $30 \pm 5^\circ\text{C}$, luego añadir una disolución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio-hidrogenofosfato de disodio para regular el pH del sistema a $6 \pm 0,5$; y filtrar el sistema para obtener 1,9 kg de 2-acetilamino-5-nitro-6-((3S,4S)-3,3-dihidroxi-2-oxo-pentilamino)-pirimidin-4-ona



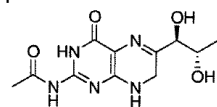
10 con un rendimiento del 42%;

etapa 9: añadir 3,8 kg (1 eq.) de 2-acetilamino-5-nitro-6-((3S,4S)-3,3-dihidroxi-2-oxo-pentilamino)-pirimidin-4-ona



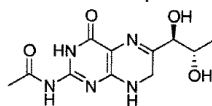
76 l (20 ml/g) de etanol y 0,2 kg (0,05 g/g) del paladio al 20% sobre carbono a un autoclave de 100 l, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema es de $0,4 \pm 0,05$ MPa, controlar la temperatura del sistema a $15 \pm 5^\circ\text{C}$ y la presión a $0,4 \pm 0,05$ MPa, hacer reaccionar durante 18 horas, filtrar el sistema, y regular el pH a $11 \pm 0,5$

15 para obtener de una disolución en etanol que contiene 3,25 kg de acetilamino-7,8-dihidropteridina



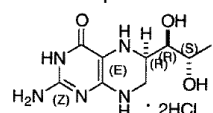
que se usa directamente en la siguiente etapa;

etapa 10: añadir 0,16 kg (0,05 g/g) de dióxido de platino en presencia de la disolución en etanol que contiene 3,25 kg

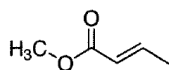


de acetilamino-7,8-dihidropteridina obtenida en la etapa 9, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema es de $0,4 \pm 0,05$ MPa, controlar la temperatura del sistema a $10 \pm 5^\circ\text{C}$ y la presión a $0,4 \pm 0,05$ MPa, hacer reaccionar durante 72 horas, después de hacer reaccionar meticulosamente, realizar extinción en 12,6 kg (3 eq.) de ácido clorhídrico diluido que tiene una concentración del 10%, y realizar filtración por succión y secado al sistema para obtener un producto objetivo, es decir, un producto en bruto de diclorhidrato de sapropterina

20

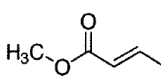


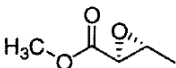
25 recristalizar y purificar el producto en bruto mediante 16,3 l (5 ml/g) de isopropanol a $0 \pm 5^\circ\text{C}$ para obtener 1,52 kg de un producto puro, con un rendimiento del 42%, una pureza del 98,0% y un exceso enantiomérico del 98,7%.



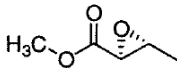
Realización 4: materia prima principal: $\text{R} = -\text{CH}_3$ y $\text{X} = \text{O}$

30 etapa 1: añadir 1214 kg (0,4 eq.) de una disolución en tetrahidrofurano que contiene un catalizador de samario que tiene una concentración del 6%, 63,7 kg (0,4 eq.) de (R)-(+)-1,1'-bi-2-naftol, 61,9 kg (0,4 eq.) de óxido de trifetilfosfina y 667 kg (12 kg/kg) de un tamiz molecular de 4A a una caldera de reacción de 3000 l, después de agitar de manera uniforme, controlar la temperatura del sistema a $10 \pm 5^\circ\text{C}$, añadir 247 kg (2,5 eq.) de N-

bromobutanamida, añadir 55,7 kg (1 eq.) de crotonato de metilo , al sistema después de añadir N-bromobutanamida, hacer reaccionar durante 30 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 42,7 kg (0,4 eq.) de ácido cítrico al sistema para detener la reacción, y realizar centrifugación, concentración y rectificación al sistema

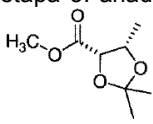
para obtener 40 kg de (2S,3R)-butirato de 2,3-epoxi-metilo , con un rendimiento del 62%;

5 etapa 2: añadir 70,1 kg (3,5 eq.) de acetona y 47 kg (0,8 eq.) de cloruro de zinc a un recipiente esmaltado de 500 l,

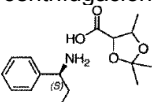
controlar la temperatura a $25\pm 5^\circ\text{C}$, añadir 40 kg (1 eq.) de (2S,3R)-butirato de 2,3-epoxi-metilo , hacer reaccionar durante 8 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 1190 kg (2,5 eq.) de una disolución acuosa de carbonato de potasio que tiene una concentración del 10%, y realizar separación de líquido, extracción y

10 concentración al sistema para obtener 49,8 kg de (4S,5S)-butirato de 2,2,5-trimetil-acetónido-metilo con un rendimiento del 83%;

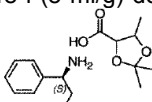
etapa 3: añadir 398 l (8 ml/g) de metanol y 49,8 kg (1 eq.) de (4S,5S)-butirato de 2,2,5-trimetil-acetónido-metilo a

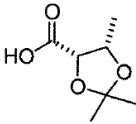
, a una caldera de reacción de 1000 l, aumentar la temperatura hasta $35\pm 5^\circ\text{C}$, añadir 9,3 kg (1,8 eq.) de agua pura y 144,5 kg (1,8 eq.) de una disolución acuosa de hidróxido de potasio que tiene una concentración del 20%, hacer reaccionar durante 6,5 horas mientras se mantiene la temperatura, realizar centrifugación, disolver una

15 torta de filtración en 398 l (8 ml/g) de metanol, añadir 154,7 kg (4 eq.) de L- α -anfetamina, mantener la temperatura a $25\pm 5^\circ\text{C}$ durante 4,5 horas, y realizar centrifugación y secado para obtener 53,2 kg de (4S,5S)-butirato de 2,2,5-

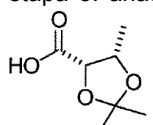
trimetil-2,3-acetónido-fenilacetilamina , con un rendimiento del 63%;

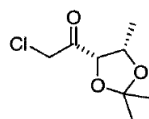
etapa 4: añadir 48 l (8 ml/g) de metil terc-butil éter, 6 kg (1 eq.) de (4S,5S)-butirato de 2,2,5-trimetil-2,3-acetónido-

20 fenilacetilamina , a un frasco de reacción de 72 l, luego añadir una disolución acuosa de ácido clorhídrico diluido que tiene una concentración del 9% al sistema para regular el pH a $2,5\pm 0,5$, controlar la temperatura a $-5\pm 5^\circ\text{C}$, hacer reaccionar durante 1 hora, realizar separación de líquido para obtener una fase orgánica, añadir 6,6 kg de (2,5 eq.) N,N-diisopropiletilamina a la fase orgánica, y concentrar el sistema para obtener

3,0 kg de ácido 1,3-dioxolan-4-metanoico , con un rendimiento del 92%;

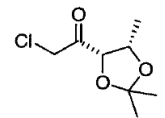
etapa 5: añadir 36 l (12 ml/g) de tetrahidrofurano, 3,0 kg de ácido (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-metanoico

25 , y 9,7 kg (4 eq.) de N,N-diisopropiletilamina a un frasco de reacción de 72 l, reducir la temperatura hasta $-25\pm 5^\circ\text{C}$, añadir 4,4 kg (2,5 eq.) de cloroformiato de metilo, hacer reaccionar durante 1,5 horas mientras se mantiene la temperatura, introducir un gas de diazometano durante 1,5 horas, añadir 15,3 kg (4,5 eq.) de una disolución de clorhidrato-etanol que tiene una concentración del 20%, hacer reaccionar durante 1,5 horas, añadir trietilamina para regular el valor de pH a $8,5\pm 0,5$, y realizar extracción, separación de líquido y concentración para



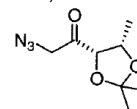
obtener 3,0 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-dioxolano , con un rendimiento del 83%;

etapa 6: añadir 36 l (12 ml/g) de acetona, 3 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-dioxolano 3 kg (3 eq.) de azida de sodio y 1,5 kg (0,6 eq.) de yoduro de sodio a un frasco de 72 l, hacer reaccionar el sistema durante 27 horas mientras se mantiene la temperatura a 32±5°C, realizar filtración y concentración para obtener una

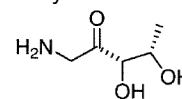


5 disolución en acetona que contiene 2,8 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-(2-azidoacetil)-1,3-dioxolano con un rendimiento del 91%;

etapa 7: añadir 33,7 l (12 ml/g) de 2-metiltetrahidrofurano, 8,6 kg (2,0 eq.) de trifenilfosfina y 0,5 kg (2,0 eq.) de agua a una caldera de reacción de 72 l, regular el pH del sistema a 3±0,5 con ácido acético, añadir la disolución en

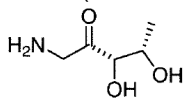


10 acetona que contiene 2,8 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-(2-azidoacetil)-1,3-dioxolano , mantener la temperatura a 25±5°C, hacer reaccionar durante 8,5 horas, realizar filtración por succión y concentración para

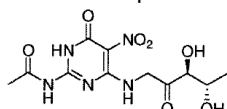


obtener un filtrado que contiene 1,6 kg de (3S,4S)-1-amino-3,4-dihidroxi-2-pentanona con un rendimiento del 87,5%;

etapa 8: añadir 19,7 l (12 ml/g) de metanol, 6,4 l (4 ml/g) de agua pura, 0,8 kg (0,4 eq.) de yoduro de sodio, 4,0 kg (1,4 eq.) del compuesto A (2-amino-6-cloro-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona), 1,6 kg (1 eq.) de (3S,4S)-1-amino-3,4-

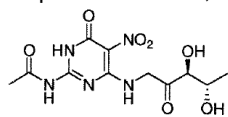


15 dihidroxi-2-pentanona y 8,7 kg (7 eq.) de bicarbonato de potasio a un frasco de reacción de 50 l, hacer reaccionar el sistema durante 7 horas mientras se mantiene la temperatura a 70±5°C, luego añadir una disolución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio-hidrogenofosfato de disodio para regular el pH del sistema a 7,5±0,5; y filtrar el sistema para obtener 1,7 kg de 2-acetilamino-5-nitro-6-((3S,4S)-3,3-dihidroxi-2-oxo-pentilamino)-

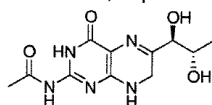


pirimidin-4-ona , con un rendimiento del 43%;

20 etapa 9: añadir 1,7 kg (1 eq.) de 2-acetilamino-5-nitro-6-((3S,4S)-3,3-dihidroxi-2-oxo-pentilamino)-pirimidin-4-ona

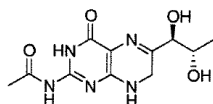


, 78,7 l (45 ml/g) de metanol y 0,9 kg (0,5 g/g) de paladio al 5% sobre carbono a un autoclave de 100 l, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema de reacción es 0,8±0,05 MPa, controlar la temperatura del sistema a 25±5°C y la presión a 0,8±0,05 MPa, hacer reaccionar durante 22 horas, filtrar el sistema, y regular el pH a 11±0,5 para obtener una disolución en metanol que contiene 1,5 kg de acetilamino-7,8-



25 dihidropteridina que se usa directamente en la siguiente etapa;

etapa 10: añadir 0,7 kg (0,05 g/g) de paladio al 5% sobre carbono en presencia de la disolución en metanol que

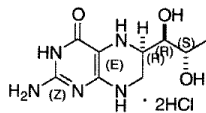


contiene 1,5 kg de acetilamino-7,8-dihidropteridina

obtenida en la etapa 9, introducir hidrógeno

hasta que la presión de la caldera de reacción es de $0,8 \pm 0,05$ MPa, controlar la temperatura del sistema a $25 \pm 5^\circ\text{C}$ y la presión a $0,8 \pm 0,05$ MPa, hacer reaccionar durante 82 horas, después de hacer reaccionar meticulosamente, realizar extinción en 31,9 kg (9 eq.) de ácido clorhídrico diluido que tiene una concentración del 15%, y realizar filtración por succión y secado al sistema para obtener un producto objetivo, es decir, un producto en bruto de

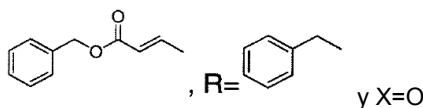
5



diclorhidrato de sapropterina

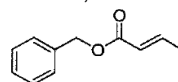
recristalizar y purificar el producto en bruto mediante 29 l (20 ml/g)

de metanol a $35 \pm 5^\circ\text{C}$ para obtener 0,8 kg de un producto puro, con un rendimiento del 45%, una pureza del 98,3% y un exceso enantiomérico del 99,1%.

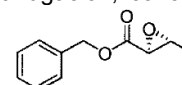


Realización 5: materia prima principal:

10 etapa 1: añadir 836 kg (0,3 eq.) de una disolución en tetrahidrofurano que contiene un catalizador de samario que tiene una concentración del 4%, 29,2 kg (0,3 eq.) de (R)-(+)-1,1'-bi-2-naftol, 28,4 kg (0,3 eq.) de óxido de trifetilfosfina y 600 kg (10 kg/kg) de un tamiz molecular de 4A a una caldera de reacción de 3000 l, después de agitar de manera uniforme, controlar la temperatura del sistema a $20 \pm 5^\circ\text{C}$, añadir 117,4 kg (2 eq.) de ácido meta-

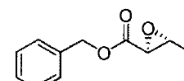


15 cloroperoxibenzoico, añadir 60 kg (1 eq.) de crotonato de bencilo al sistema después de añadir ácido meta-cloroperoxibenzoico, hacer reaccionar durante 32 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 19,6 kg (0,3 eq.) de ácido cítrico al sistema para detener la reacción, y realizar centrifugación, concentración y

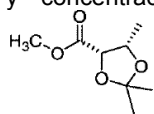


rectificación al sistema para obtener 40,5 kg de (2S,3R)-butirato de 2,3-epoxi-bencilo, con un rendimiento del 62%;

etapa 2: añadir 36,8 kg (3 eq.) de acetona y 5,4 kg (0,6 eq.) de cloruro de litio a un recipiente esmaltado de 500 l,

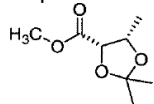


20 controlar la temperatura a $15 \pm 5^\circ\text{C}$, añadir 40,5 kg (1 eq.) de (2S,3R)-butirato de 2,3-epoxi-bencilo, hacer reaccionar durante 7 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 422 kg (2 eq.) de una disolución acuosa de bicarbonato de potasio que tiene una concentración del 10%, y realizar separación de líquido, extracción y concentración al sistema para obtener 44 kg de (4S,5S)-butirato de 2,2,5-trimetil-acetónido-bencilo



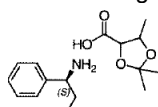
, con un rendimiento del 82%;

25 etapa 3: añadir 352 l (8 ml/g) de etanol y 44 kg (1 eq.) de (4S,5S)-butirato de 2,2,5-trimetil-acetónido-bencilo



, a una caldera de reacción de 1000 l, aumentar la temperatura hasta $37 \pm 5^\circ\text{C}$, añadir 4,8 kg (1,5 eq.) de agua pura y 53,2 kg (1,5 eq.) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio que tiene una concentración del 20%, hacer reaccionar durante 6 horas mientras se mantiene la temperatura, realizar centrifugación, disolver una torta de filtración en 352 l (8 ml/g) de etanol, añadir 71,0 kg (3 eq.) de L- α -anfetamina, mantener la temperatura a

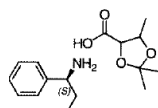
30 $22 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 4 horas, y realizar centrifugación y secado para obtener 32,4 kg de (4S,5S)-butirato de 2,2,5-trimetil-



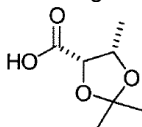
2,3-acetónido-fenilacetilamina

con un rendimiento del 62%;

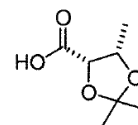
etapa 4: añadir 48 l (6 ml/g) de 1,4-dioxano, 8 kg (1 eq.) de (4S,5S)-butirato de 2,2,5-trimetil-2,3-acetónido-



fenilacetilamina a un frasco de reacción de 72 l, luego añadir una disolución acuosa de ácido sulfúrico diluido que tiene una concentración del 10% al sistema para regular el pH a $2,5 \pm 0,5$, controlar la temperatura a $-5 \pm 5^\circ\text{C}$, hacer reaccionar durante 1 hora, realizar separación de líquido para obtener una fase orgánica, añadir 7,0 kg de (2,0 eq.) N,N-diisopropiletilamina a la fase orgánica, y concentrar el sistema para obtener 4,1 kg de ácido

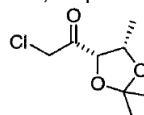


5 (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-metanoico, con un rendimiento del 93,5%;

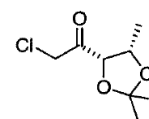


etapa 5: añadir 49 l (12 ml/g) de 2-metiltetrahidrofurano, 4,1 kg de ácido 1,3-dioxolan-4-metanoico, y 13,1 kg (4 eq.) de N,N-diisopropiletilamina a un frasco de reacción de 100 l, reducir la temperatura hasta $-22 \pm 5^\circ\text{C}$, añadir 5,5 kg (2,0 eq.) de cloroformiato de etilo, hacer reaccionar durante 1,8 horas mientras se mantiene la temperatura, introducir un gas de diazometano durante 1,8 horas, añadir 18,5 kg (4,5 eq.) de una disolución de clorhidrato-etanol que tiene una concentración del 20%, hacer reaccionar durante 1,8 horas, añadir bicarbonato de potasio para regular el valor de pH a $8,5 \pm 0,5$, y realizar extracción, separación de líquido y concentración para

10 obtener 4,1 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-dioxolano, con un rendimiento del 83,7%;

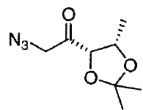


obtener 4,1 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-dioxolano, con un rendimiento del 83,7%;



etapa 6: añadir 49 l (12 ml/g) de acetona, 4,1 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-dioxolano, 3,4 kg (2,5 eq.) de azida de sodio y 1,8 kg (0,5 eq.) de yoduro de potasio a un frasco de 72 l, hacer reaccionar el sistema durante 26 horas mientras se mantiene la temperatura a $34 \pm 5^\circ\text{C}$, realizar filtración y concentración para obtener una disolución en acetona que contiene 3,9 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-(2-azidoacetil)-1,3-dioxolano

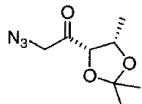
15 obtener una disolución en acetona que contiene 3,9 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-(2-azidoacetil)-1,3-dioxolano, con un rendimiento del 91,5%;



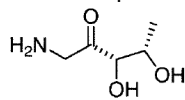
, con un rendimiento del 91,5%;

etapa 7: añadir 46,4 l (12 ml/g) de metil terc-butil éter y 1,2 kg (0,3 g/g) de níquel Raney a una caldera de reacción de 100 l, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema es de $0,8 \pm 0,1$ MPa, regular el pH del sistema a $3 \pm 0,5$ con ácido sulfúrico concentrado, añadir una disolución en acetonitrilo que contiene 3,9 kg (1 eq.) de (4S,5S)-2,2,5-

20 trimetil-5-(2-azidoacetil)-1,3-dioxolano, hacer reaccionar a $27 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 8,5 horas, realizar filtración por succión y concentración para obtener 2,3 kg de (3S,4S)-1-amino-3,4-dihidroxi-2-pentanona



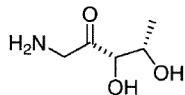
hacer reaccionar a $27 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 8,5 horas, realizar filtración por succión y concentración para obtener 2,3 kg de (3S,4S)-1-amino-3,4-dihidroxi-2-pentanona



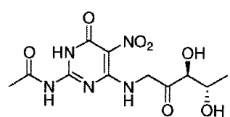
con un rendimiento del 89%;

etapa 8: añadir 23 l (10 ml/g) de propanol, 6,9 l (3 ml/g) de agua pura, 0,9 kg de (0,3 eq.) de yoduro de potasio, 4,8 kg (1,2 eq.) del compuesto A (2-amino-6-cloro-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona), 2,3 kg (1 eq.) de (3S,4S)-1-amino-3,4-

25 dihidroxi-2-pentanona y 10,5 kg (6 eq.) de diisopropilamina a un frasco de reacción de 50 l, hacer reaccionar el sistema durante 7 horas mientras se mantiene la temperatura a $72 \pm 5^\circ\text{C}$, luego añadir una disolución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio-fosfato de dipotasio para regular el pH del sistema a $7,5 \pm 0,5$; y filtrar el sistema para obtener 2,5 kg de 2-acetilamino-5-nitro-6-((3S,4S)-3,3-dihidroxi-2-oxo-pentilamino)-pirimidin-4-ona

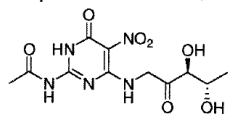


dihidroxi-2-pentanona y 10,5 kg (6 eq.) de diisopropilamina a un frasco de reacción de 50 l, hacer reaccionar el sistema durante 7 horas mientras se mantiene la temperatura a $72 \pm 5^\circ\text{C}$, luego añadir una disolución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio-fosfato de dipotasio para regular el pH del sistema a $7,5 \pm 0,5$; y filtrar el sistema para obtener 2,5 kg de 2-acetilamino-5-nitro-6-((3S,4S)-3,3-dihidroxi-2-oxo-pentilamino)-pirimidin-4-ona



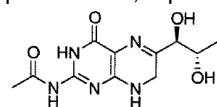
, con un rendimiento del 44%;

etapa 9: añadir 1,25 kg (1 eq.) de 2-acetilamino-5-nitro-6-((3S,4S)-3,3-dihidroxi-2-oxo-pentilamino)-pirimidin-4-ona



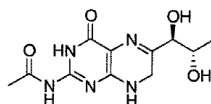
, 50 l (40 ml/g) de etanol y 0,5 kg (0,4 g/g) de paladio al 10% sobre carbono a un autoclave de 100 l, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema de reacción es $0,8 \pm 0,05$ MPa, controlar la temperatura del sistema a $27 \pm 5^\circ\text{C}$ y la presión a $0,8 \pm 0,05$ MPa, hacer reaccionar durante 24 horas, filtrar el sistema, y regular el pH a $11 \pm 0,5$ para obtener una disolución en etanol que contiene 1,1 kg de acetilamino-7,8-dihidropteridina

5



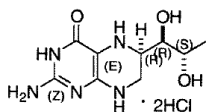
que se usa directamente en la siguiente etapa;

etapa 10: añadir 0,44 kg (0,4 g/g) de paladio al 10% sobre carbono en presencia de la disolución en etanol que



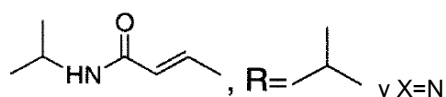
contiene 1,1 kg de acetilamino-7,8-dihidropteridina obtenida en la etapa 9, introducir hidrógeno hasta que la presión de la caldera de reacción es de $0,8 \pm 0,05$ MPa, controlar la temperatura del sistema a $25 \pm 5^\circ\text{C}$ y la presión a $0,8 \pm 0,05$ MPa, hacer reaccionar durante 80 horas, después de hacer reaccionar meticulosamente, realizar extinción en 20 kg (8 eq.) de ácido clorhídrico diluido que tiene una concentración del 15%, y realizar filtración por succión y secado al sistema para obtener un producto objetivo, es decir, un producto en bruto de

10



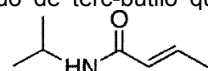
diclorhidrato de sapropterina recrystalizar y purificar el producto en bruto mediante 21,4 l (20 ml/g) de etanol a $35 \pm 5^\circ\text{C}$ para obtener 0,4 kg de un producto puro, con un rendimiento del 46,2%, una pureza del 98,5% y un exceso enantiomérico del 99,2%.

15

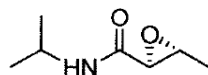
Realización 6: materia prima principal: , $R = \text{isopropyl}$ y $X = \text{N}$

etapa 1: añadir 522 kg (0,05 eq.) de una disolución en tetrahidrofurano que contiene un catalizador de samario que tiene una concentración del 2%, 9,1 kg (0,05 eq.) de (R)-(+)-1,1'-bi-2-naftol, 8,9 kg (0,05 eq.) de óxido de trifenilfosfina y 567 kg (7 kg/kg) de un tamiz molecular de 4A a una caldera de reacción de 3000 l, después de agitar de manera uniforme, controlar la temperatura del sistema a $8 \pm 5^\circ\text{C}$, añadir 57,4 kg (0 eq.) de una disolución en tolueno de hidroperóxido de terc-butilo que tiene una concentración del 50%, añadir 81,1 kg (1 eq.) de (E)-N-

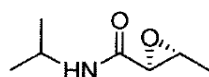
20

isopropilbut-2-enamida  al sistema después de añadir la disolución en tolueno de hidroperóxido de terc-butilo, hacer reaccionar durante 34 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 6,1 kg (0,05 eq.) de ácido cítrico al sistema para detener la reacción, y realizar centrifugación, concentración y rectificación al sistema

25

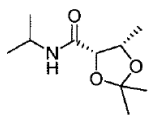
para obtener 56,1 kg de (2S,3R)-butirato de 2,3-epoxi-diisopropilamida , con un rendimiento del 61,5%;

etapa 2: añadir 11,4 kg (0,5 eq.) de acetona y 8,8 kg (0,1 eq.) de bromuro de zinc a un recipiente esmaltado de 500 l, controlar la temperatura a $20 \pm 5^\circ\text{C}$, añadir 56,1 kg (1 eq.) de (2S,3R)-butirato de 2,3-epoxi-diisopropilamida



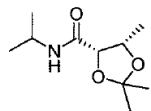
30

, hacer reaccionar durante 8,5 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 329 kg (2 eq.) de una disolución acuosa de bicarbonato de sodio que tiene una concentración del 10%, y realizar separación de líquido, extracción y concentración al sistema para obtener 64,7 kg de (4S,5S)-butirato de 2,2,5-trimetil-2,3-



acetónido-diisopropilamida , con un rendimiento del 82%;

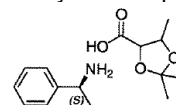
etapa 3: añadir 259 l (4 ml/g) de tetrahidrofurano y 64,7 kg (1 eq.) de (4S,5S)-butirato de 2,2,5-trimetil-2,3-acetónido-



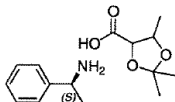
diisopropilamida , a una caldera de reacción de 1000 l, aumentar la temperatura hasta 27±5°C, añadir 2,9 kg (0,5 eq.) de agua pura y 29,9 kg (0,5 eq.) de una disolución en metanol de metóxido de sodio que tiene una concentración del 29,9%, hacer reaccionar durante 4 horas mientras se mantiene la temperatura, realizar centrifugación, disolver una torta de filtración en 194 l (3 ml/g) de tetrahidrofurano, añadir 39 kg (1 eq.) de L-α-feniletanamina, mantener la temperatura a 18±5°C durante 3,5 horas, y realizar centrifugación y secado para obtener

5

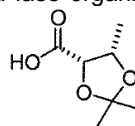
54,3 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de 1-feniletanamina con un rendimiento del 60%;



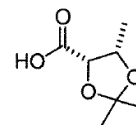
10 etapa 4: añadir 30 l (3 ml/g) de 2-metiltetrahidrofurano, 10 kg (1 eq.) de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolano-4-



carboxilato de 1-feniletanamina a un frasco de reacción de 72 l, luego añadir una disolución acuosa de ácido fosfórico diluido que tiene una concentración del 10% al sistema para regular el pH a 1,5±0,5, controlar la temperatura a -5±5°C, hacer reaccionar durante 1 hora, realizar separación de líquido para obtener una fase orgánica, añadir 3,7 kg de (0,8 eq.) N,N-diisopropiletanamina a la fase orgánica, y concentrar el sistema para

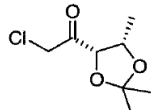


15 obtener 5,3 kg de ácido (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-metanoico , con un rendimiento del 92,5%;



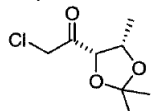
etapa 5: añadir 42 l (8 ml/g) de 1,4-dioxano, 5,3 kg de ácido 1,3-dioxolan-4-metanoico , y 8,5 kg (2 eq.) de N,N-diisopropiletanamina a un frasco de reacción de 100 l, reducir la temperatura hasta -10±5°C, añadir 4 kg (21,0 eq.) de cloroformiato de propilo, hacer reaccionar durante 2 horas mientras se mantiene la temperatura, introducir un gas de diazometano durante 2 horas, añadir 12 kg (2 eq.) de una disolución de clorhidrato-etanol que tiene una concentración del 20%, hacer reaccionar durante 2 horas, añadir hidróxido de sodio para regular el valor de pH a 7,5±0,5, y realizar extracción, separación de líquido y concentración para obtener 5,1 kg de (4S,5S)-2,2,5-

20



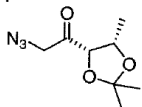
trimetil-5-cloroacetil-1,3-dioxolano , con un rendimiento del 81%;

etapa 6: añadir 41 l (8 ml/g) de tetrahidrofurano, 5,1 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-dioxolano



25

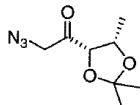
reaccionar el sistema durante 30 horas mientras se mantiene la temperatura a 12±5°C, realizar filtración y concentración para obtener una disolución en acetona que contiene 4,6 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-(2-azidoacetil)-



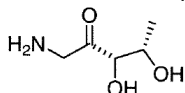
1,3-dioxolano , con un rendimiento del 87,5%;

etapa 7: añadir 28 l (6 ml/g) de 1,4-dioxano y 0,23 kg (0,05 g/g) de paladio al 10% sobre carbono a una caldera de

reacción de 50 l, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema es de $0,8 \pm 0,1$ MPa, regular el pH del sistema a $3 \pm 0,5$ con ácido acético, añadir una disolución en acetonitrilo que contiene 4,6 kg (1 eq.) de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-

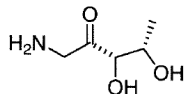


5-(2-azidoacetil)-1,3-dioxolano, hacer reaccionar a $27 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 8,5 horas, hacer reaccionar durante 8,5 horas, realizar filtración por succión y concentración para obtener 2,7 kg de (3S,4S)-1-amino-3,4-

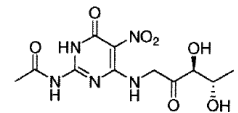


5 dihidroxi-2-pentanona con un rendimiento del 87,7%;

etapa 8: añadir 16,3 l (6 ml/g) de isopropanol, 2,7 l (1 g/g) de agua pura, 0,4 kg de (0,1 eq.) de yoduro de sodio, 4,8 kg (1,0 eq.) del compuesto A (2-amino-6-cloro-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona), 2,7 kg (1 eq.) de (3S,4S)-1-amino-3,4-

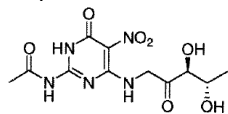


10 dihidroxi-2-pentanona y 8,7 kg (4 eq.) de carbonato de sodio a un frasco de reacción de 50 l, hacer reaccionar el sistema durante 7 horas mientras se mantiene la temperatura a $45 \pm 5^\circ\text{C}$, luego añadir una disolución acuosa de formiato de amonio-amoniaco para regular el pH del sistema a $6,5 \pm 0,5$; y filtrar el sistema para obtener

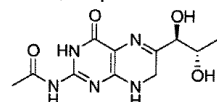


2,85 kg de 2-acetilamino-5-nitro-6-((3S,4S)-3,3-dihidroxi-2-oxo-pentilamino)-pirimidin-4-ona con un rendimiento del 42,5%;

etapa 9: añadir 2 kg (1 eq.) de 2-acetilamino-5-nitro-6-((3S,4S)-3,3-dihidroxi-2-oxo-pentilamino)-pirimidin-4-ona

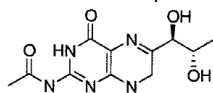


15 introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema de reacción es $0,6 \pm 0,05$ MPa, controlar la temperatura del sistema a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ y la presión a $0,6 \pm 0,05$ MPa, hacer reaccionar durante 20 horas, filtrar el sistema, y regular el pH a $11 \pm 0,5$ para obtener una disolución en etanol que contiene 1,7 kg de acetilamino-7,8-dihidropteridina

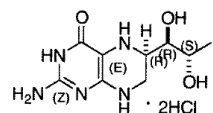


que se usa directamente en la siguiente etapa;

etapa 10: añadir 0,2 kg (0,1 g/g) de dióxido de platino en presencia de la disolución en etanol que contiene 1,7 kg de



20 acetilamino-7,8-dihidropteridina obtenida en la etapa 9, introducir hidrógeno hasta que la presión de la caldera de reacción es de $0,6 \pm 0,05$ MPa, controlar la temperatura del sistema a $15 \pm 5^\circ\text{C}$ y la presión a $0,6 \pm 0,05$ MPa, hacer reaccionar durante 75 horas, después de hacer reaccionar meticulosamente, realizar extinción en 30 kg (5 eq.) de ácido clorhídrico diluido que tiene una concentración del 10%, y realizar filtración por succión y secado al sistema para obtener un producto objetivo, es decir, un producto en bruto de diclorhidrato de sapropterina



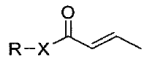
25 , recristalizar y purificar el producto en bruto mediante 17 l (10 ml/g) de butanona a $15 \pm 5^\circ\text{C}$ para obtener 0,6 kg de un producto puro, con un rendimiento del 43%, una pureza del 98,4% y un exceso enantiomérico del 98,9%.

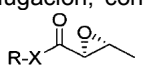
30 Por tanto, puede observarse que la síntesis de un compuesto de diclorhidrato de sapropterina y un producto intermedio del mismo dada a conocer en un método de la presente invención, puede obtener un producto objetivo con una alta pureza, un alto exceso enantiomérico y un alto rendimiento. El método de síntesis usa materias primas fácilmente disponibles, reduce significativamente una ruta de síntesis de diclorhidrato de sapropterina. Las condiciones tecnológicas son estables, y hay menos contaminación en todo el procedimiento operativo, proporcionando así un esquema eficaz para la producción industrial en serie de diclorhidrato de sapropterina.

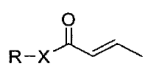
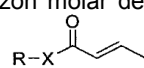
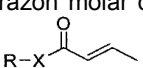
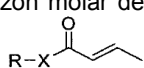
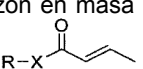
REIVINDICACIONES

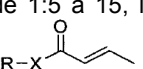
1. Método para sintetizar diclorhidrato de sapropterina, caracterizado porque comprende las siguientes etapas específicas:

5 etapa 1: añadir (R)-(+)-1,1'-bi-2-naftol, óxido de trifenilfosfina y un tamiz molecular de 4A en presencia de una disolución en tetrahidrofurano de un catalizador de samario que tiene una concentración del 5% al 10%, después de agitar de manera uniforme, controlar la temperatura del sistema a de 0°C a 25°C, añadir

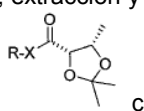
10 un oxidante, y añadir una materia prima principal, el compuesto 1  al sistema después de añadir el oxidante, en el que X=NH u O, R=alcano C1 a C6 o bencilo, hacer reaccionar durante de 20 a 36 horas mientras se mantiene la temperatura, luego añadir ácido cítrico al sistema para detener la reacción, y realizar centrifugación, concentración y rectificación para obtener el compuesto 2 que tiene una fórmula

estructural de  cuando X es NH, el compuesto 1 es crotonato de alquilo o benzamida, y el compuesto 2 es (2S,3R)-butirato de 2,3-epoxi-alquilamida; cuando X es oxígeno, el compuesto 1 es crotonato de alquilo o crotonato de bencilo y el compuesto 2 es (2S,3R)-butirato de 2,3-epoxi-alquilo o (2S,3R)-butirato de 2,3-epoxi-bencilo,

15 en el que la razón molar de  con respecto al catalizador de samario es de 1:0,05 a 0,5, la razón molar de  con respecto a (R)-(+)-1,1'-bi-2-naftol es de 1:0,05 a 0,5, la razón molar de  con respecto a óxido de trifenilfosfina es de 1:0,05 a 0,5, la razón en masa de  con respecto al tamiz molecular de 4A es de 1:5 a 15, la razón molar de  con respecto al

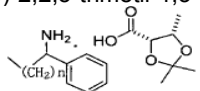
20 oxidante es de 1:0,5 a 3, y la razón molar de  con respecto a ácido cítrico es de 1:0,05 a 0,5; el oxidante en la etapa 1 es N-bromobutanamida, ácido meta-cloroperoxibenzoico, peróxido de hidrógeno que tiene una concentración del 35% o una disolución en tolueno de hidroperóxido de terc-butilo que tiene una concentración del 50%;

25 etapa 2: añadir un ácido de Lewis en presencia de acetona, controlar la temperatura a de 10°C a 30°C, añadir el compuesto 2, hacer reaccionar durante de 5 a 10 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir una disolución acuosa de base inorgánica que tiene una concentración del 5% al 10% al sistema, y realizar separación de líquido, extracción y concentración al sistema para obtener el compuesto 3 que tiene

una fórmula estructural de  cuando X es NH, el compuesto 3 es (4S,5S)-2,3-acetónido-alquilbutiramida o (4S,5S)-2,3-acetónido-bencilbutiramida; cuando X es oxígeno, el compuesto 3 es (4S,5S)-butirato de 2,3-acetónido-alquilo o (4S,5S)-butirato de 2,3-acetónido-bencilo;

30 en el que la razón molar del compuesto 2 con respecto a acetona es de 1:1 a 4; la razón molar del compuesto 2 con respecto al ácido de Lewis es de 1:0,1 a 1; y la razón molar del compuesto 2 con respecto a la base inorgánica es de 1:0,5 a 3;

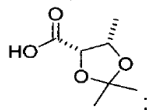
35 etapa 3: añadir el compuesto 3 en presencia de un disolvente polar, aumentar la temperatura hasta de 25°C a 40°C, añadir agua pura y una disolución alcalina, hacer reaccionar durante de 3 a 8 horas mientras se mantiene la temperatura, realizar centrifugación, disolver una torta de filtración en un disolvente polar que es el mismo que el disolvente de reacción polar, añadir un reactivo de resolución, mantener la temperatura a de 15°C a 30°C durante de 3 a 5 horas, realizar centrifugación y secado para obtener el compuesto 4, es decir, (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de 1-fenilalquilamina que tiene una fórmula

estructural de  en la que n=0,1;

40 en el que la razón de la cantidad de uso del compuesto 3 con respecto a la del disolvente de reacción polar es de 1 g/de 3 a 10 ml; la razón molar del compuesto 3 con respecto a agua pura es de 1:0,5 a 3; la razón molar del compuesto 3 con respecto a una sustancia alcalina en la disolución alcalina es de 1:0,5 a 2; la razón de la cantidad de uso del compuesto 3 con respecto a la del disolvente polar para disolver la torta de filtración es 1 g/de 2 a 10 ml; la razón molar del compuesto 3 con respecto al reactivo de resolución es de

1:1 a 5; el disolvente polar es tetrahidrofurano, metanol o etanol, el agente de resolución es L-alfa-feniletilamina o L-alfa-anfetamina;

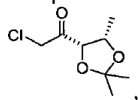
5 etapa 4: añadir el compuesto 4 en presencia de un disolvente etérico, luego añadir una disolución acuosa de ácido inorgánico que tiene una concentración del 5% al 10% al sistema para regular el pH a de 1 a 3, controlar la temperatura a de -10°C a 10°C, mantener la temperatura durante 1 hora, realizar separación de líquido para obtener una fase orgánica, añadir N,N-diisopropiletilamina a la fase orgánica, y concentrar el sistema para obtener el compuesto 5, es decir, ácido (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-metanoico que



tiene una fórmula estructural de

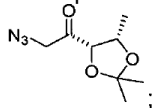
10 en el que la razón de la cantidad de uso del compuesto 4 con respecto a la del disolvente etérico es de 1 g/de 3 a 10 ml y la razón molar del compuesto 4 con respecto a N,N-diisopropiletilamina es de 1:0,8 a 3;

15 etapa 5: añadir el compuesto 5 y N,N-diisopropiletilamina en presencia de un disolvente etérico, reducir la temperatura hasta de -30°C a 0°C, añadir a cloroformiato, hacer reaccionar durante de 1 a 2 horas mientras se mantiene la temperatura, introducir un gas de diazometano durante de 1 a 2 horas, añadir una disolución de clorhidrato-etanol, hacer reaccionar durante de 1 a 2 horas, añadir un reactivo alcalino para regular el valor de pH a de 7 a 9, realizar extracción, separación de líquido y concentración para obtener el compuesto 6, es decir, (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-dioxolano que tiene una fórmula estructural de



20 en el que la razón de la cantidad de uso del compuesto 5 con respecto a la del disolvente etérico es de 1 g/de 5 a 15 ml; la razón molar del compuesto 5 con respecto a N,N-diisopropiletilamina es de 1:1 a 5; la razón molar del compuesto 5 con respecto al cloroformiato es de 1:1 a 3; y la razón molar del compuesto 5 con respecto al cloruro de hidrógeno en la disolución de clorhidrato-etanol es de 1:1 a 5;

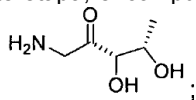
25 etapa 6: añadir el compuesto 6, un trinitruro y un catalizador en presencia de un disolvente polar, hacer reaccionar el sistema a de 15°C a 40°C durante de 20 a 30 horas mientras se mantiene la temperatura, luego realizar filtración y concentración para obtener una disolución del compuesto 7 que se usa directamente en la siguiente etapa; el compuesto 7 es (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-(2-azidoacetil)-1,3-dioxolano



que tiene una fórmula estructural de

30 en el que la razón de la cantidad de uso del compuesto 6 con respecto a la del disolvente polar es de 1 g/de 5 a 15 ml; la razón molar del compuesto 6 con respecto al trinitruro es de 1:1 a 4; y la razón molar del compuesto 6 con respecto al catalizador es de 1:0,05 a 0,8; el disolvente polar es acetonitrilo, metanol, etanol, acetona o tetrahidrofurano;

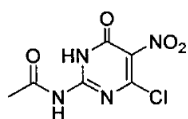
35 etapa 7: añadir trifenilfosfina y agua, o paladio sobre carbono e hidrógeno, o níquel Raney e hidrógeno en presencia de un disolvente etérico, regular el pH del sistema a de 1 a 4 con un reactivo de ácido, añadir una disolución del compuesto 7, mantener la temperatura a de 10°C a 30°C, hacer reaccionar durante de 5 a 10 horas, realizar filtración por succión y concentración para obtener un filtrado que contiene el compuesto 8, usándose el filtrado directamente en la siguiente etapa o separándose un sólido del compuesto 8 del filtrado para su uso en la siguiente etapa; el compuesto 8 es (3S,4S)-1-amino-3,4-dihidroxi-2-pentanona que tiene



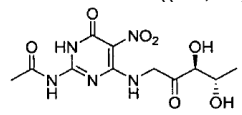
una fórmula estructural de

40 en el que la razón de la cantidad de uso del compuesto 7 con respecto a la del disolvente etérico es de 1 g/de 5 a 15 ml; la razón molar del compuesto 7 con respecto a trifenilfosfina es de 1:0,1 a 3; la razón de la cantidad de uso del compuesto 7 con respecto a la de agua es de 1:0,1 a 3; la razón en masa del compuesto 7 con respecto a paladio al 5% sobre carbono o paladio al 10% sobre carbono o níquel Raney es de 1:0,05 a 0,6; se introduce el hidrógeno hasta que la presión del sistema es de 0,4 a 0,9 MPa;

etapa 8: añadir un catalizador, el compuesto A, es decir, 2-amino-6-cloro-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona que



tiene una fórmula estructural de CC(=O)Nc1nc(Cl)c([N+](=O)[O-])c1=O, el compuesto 8, y un reactivo alcalino en presencia de un disolvente alcohólico y agua pura, hacer reaccionar el sistema a de 30°C a 80°C durante de 4 a 8 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir una disolución tampón para regular el pH del sistema a de 6 a 8, y filtrar el sistema para obtener el compuesto 9, es decir, 2-acetilamino-5-nitro-6-((3S,4S)-3,3-dihidroxi-2-

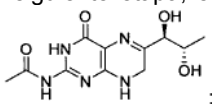


5 oxo-pentilamino)-pirimidin-4-ona que tiene una fórmula estructural de

en el que la razón de la cantidad de uso del compuesto 8 con respecto a la del disolvente alcohólico es de 1 g/de 5 a 15 ml; la razón de la cantidad de uso del compuesto 8 con respecto a la de agua pura es de 1 g/de 1 a 5 ml; la razón molar del compuesto 8 con respecto al compuesto A es de 1:1 a 1,5; la razón molar del compuesto 8 con respecto al catalizador es de 1:0,05 a 0,5; y la razón molar del compuesto 8 con respecto al reactivo alcalino es de 1:3 a 8;

10 etapa 9: añadir un catalizador en presencia del compuesto 9 y un disolvente polar, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema es de 0,4 a 0,9 MPa, controlar la temperatura del sistema a de 15°C a 30°C y la presión a de 0,4 a 0,9 MPa, hacer reaccionar durante de 18 a 24 horas, filtrar el sistema, y regular el pH del sistema a de 11 a 12 con un reactivo alcalino para obtener una disolución del compuesto 10 que va a usarse directamente en la siguiente etapa, el compuesto 10 es acetilamino-7,8-dihidropteridina que

15



tiene una fórmula estructural de

en el que la razón de la cantidad de uso del compuesto 9 con respecto a la del disolvente polar es de 1 g/de 20 a 50 ml y la razón en masa del compuesto 9 con respecto al catalizador es de 1:0,05 a 0,6; el disolvente polar es agua pura, metanol o etanol;

20 etapa 10: añadir un catalizador en presencia de la disolución del compuesto 10 obtenido en la etapa 9, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema es de 0,4 a 0,9 MPa, controlar la temperatura del sistema a de 10°C a 30°C, controlar la presión a de 0,4 a 0,9 MPa, hacer reaccionar durante de 72 a 84 horas, realizar extinción en ácido clorhídrico diluido que tiene una concentración del 10% al 20% después de hacer reaccionar meticulosamente, y realizar filtración por succión y secado al sistema para obtener el compuesto 11, es decir, un producto objetivo, un producto en bruto de diclorhidrato de sapropterina y, además cristalizar y purificar el producto en bruto de diclorhidrato de sapropterina con un disolvente alcohólico o un disolvente de cetona a de 0°C a 40°C para obtener un producto puro de diclorhidrato de sapropterina,

25 en el que la razón en masa del compuesto 10 con respecto al catalizador es de 1:0,05 a 0,6; la razón molar del compuesto 10 con respecto a ácido clorhídrico es de 1:3 a 10; y la razón de la cantidad de uso del compuesto 10 con respecto a la del disolvente alcohólico o el disolvente de cetona es de 1 g/de 5 a 25 ml.

30 2. Método para sintetizar diclorhidrato de sapropterina según la reivindicación 1, caracterizado porque el oxidante en la etapa 1 es N-bromobutanimida, ácido meta-cloroperoxibenzoico o una disolución en tolueno de hidroperóxido de terc-butilo que tiene una concentración del 50%, y preferiblemente N-bromobutanimida,

35 la razón molar de R-X-C(=O)-CH=CH-CH3 con respecto al catalizador de samario es de 1:0,05 a 0,4, preferiblemente de 1:0,05 a 0,3; la razón molar de R-X-C(=O)-CH=CH-CH3 con respecto a (R)-(+)-1,1'-bi-2-naftol es de 1:0,05 a 0,4, preferiblemente de 1:0,05 a 0,3; la razón molar de R-X-C(=O)-CH=CH-CH3 con respecto a óxido de trifenilfosfina es de

1:0,05 a 0,4, preferiblemente de 1:0,05 a 0,3; la razón en masa de R-X-C(=O)-CH=CH-CH3 con respecto al tamiz molecular de 4A es de 1:6 a 12, preferiblemente de 1:7 a 10; la razón molar de R-X-C(=O)-CH=CH-CH3 con respecto al oxidante es de 1:0,5 a 2,5, preferiblemente de 1:0,5 a 2 y la razón molar de R-X-C(=O)-CH=CH-CH3 con respecto a ácido cítrico es de 1:0,05 a 0,4, preferiblemente de 1:0,05 a 0,3.

40

3. Método para sintetizar diclorhidrato de sapropterina según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa 2, el ácido de Lewis es cloruro de aluminio, cloruro férrico, cloruro de zinc, una disolución de dietileterato de trifluoruro de boro, bromuro de zinc o cloruro de litio, preferiblemente cloruro de aluminio, la disolución de dietileterato de trifluoruro de boro, bromuro de zinc o cloruro de litio, y de manera óptima la disolución de dietileterato de trifluoruro de boro o bromuro de zinc; la base inorgánica es bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio o bicarbonato de potasio, preferiblemente bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o bicarbonato de potasio, de manera óptima carbonato de sodio; la razón de la cantidad de uso del compuesto 2 con respecto a la de acetona es de 1:1 a 3,5, preferiblemente de 1:1 a 3; la razón de la cantidad de uso del compuesto 2 con respecto a la de el ácido de Lewis es de 1:0,1 a 0,8, preferiblemente de 1:0,1 a 0,6; la razón de la cantidad de uso del compuesto 2 con respecto a la de la base inorgánica es de 1:0,5 a 2,5, preferiblemente de 1:0,5 a 2.
4. Método para sintetizar diclorhidrato de sapropterina según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa 3, el disolvente polar es tetrahidrofurano o metanol, preferiblemente metanol; el reactivo de resolución es L- α -feniletilamina; la disolución alcalina es una disolución en metanol de metóxido de sodio que tiene una concentración del 29%, una disolución acuosa de hidróxido de potasio que tiene una concentración del 20% o una disolución acuosa de hidróxido de sodio que tiene una concentración del 20%, preferiblemente la disolución en metanol de metóxido de sodio que tiene una concentración del 29% o la disolución acuosa de hidróxido de potasio que tiene una concentración del 20%, de manera óptima la disolución en metanol de metóxido de sodio que tiene una concentración del 29%; la razón de la cantidad de uso del compuesto 3 con respecto a la del disolvente de reacción polar es de 1 g/de 3 a 8 ml, preferiblemente de 1 g/de 4 a 8 ml; la razón molar del compuesto 3 con respecto a agua pura es de 1:0,5 a 1,8, preferiblemente de 1:0,5 a 1,5; la razón molar del compuesto 3 con respecto a la sustancia alcalina en la disolución alcalina es de 1:0,5 a 1,8, preferiblemente de 1:0,5 a 1,5; la razón de la cantidad de uso del compuesto 3 con respecto a la del disolvente polar para disolver la torta de filtración es de 1 g/de 3 a 8 ml, preferiblemente de 1 g/de 3 a 7 ml; la razón molar del compuesto 3 con respecto al reactivo de resolución es de 1:1 a 4, preferiblemente de 1:1 a 3.
5. Método para sintetizar diclorhidrato de sapropterina según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa 4, el disolvente etérico es tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, 1,4-dioxano o éter, preferiblemente tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter o 1,4-dioxano, de manera óptima 2-metiltetrahidrofurano o 1,4-dioxano; el ácido inorgánico es ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido fosfórico, preferiblemente ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, de manera óptima ácido sulfúrico; la razón de la cantidad de uso del compuesto 4 con respecto a la del disolvente etérico es de 1 g/de 3 a 8 ml, preferiblemente de 1 g/de 3 a 6 ml; y la razón molar del compuesto 4 con respecto a N,N-diisopropiletilamina es de 1:0,8 a 2,5, preferiblemente de 1:0,8 a 2.
6. Método para sintetizar diclorhidrato de sapropterina según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa 5, el disolvente etérico es tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, 1,4-dioxano o éter, preferiblemente tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano o metil terc-butil éter, de manera óptima tetrahidrofurano o 2-metiltetrahidrofurano; el cloroformiato es cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo o cloroformiato de propilo, preferiblemente cloroformiato de metilo o cloroformiato de etilo, de manera óptima cloroformiato de etilo; el reactivo alcalino es trietilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, preferiblemente trietilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, de manera óptima trietilamina; la razón de la cantidad de uso del compuesto 5 con respecto a la del disolvente etérico es de 1 g/de 6 a 12 ml, preferiblemente de 1 g/de 8 a 12 ml; la razón molar del compuesto 5 con respecto a N,N-diisopropiletilamina es de 1:1,5 a 4, preferiblemente de 1:2 a 4; la razón molar del compuesto 5 con respecto al cloroformiato es de 1:1 a 2,5, preferiblemente de 1:1 a 2; y la razón molar del compuesto 5 con respecto al cloruro de hidrógeno en la disolución de clorhidrato-etanol es de 1:1,5 a 4,5, preferiblemente de 1:2 a 4.
7. Método para sintetizar diclorhidrato de sapropterina según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa 6, el disolvente polar es metanol, etanol o acetona, preferiblemente acetona; el catalizador es yoduro de sodio o yoduro de potasio, preferiblemente yoduro de potasio; el trinitruro es azida de sodio o azidotrimetilsilano, preferiblemente azida de sodio; la razón de la cantidad de uso del compuesto 6 con respecto a la del disolvente polar es de 1 g/de 6 a 12 ml, preferiblemente de 1 g/de 8 a 12 ml; la razón molar del compuesto 6 con respecto al trinitruro es de 1:1 a 3, preferiblemente de 1:1 a 2,5; y la razón molar del compuesto 6 con respecto al catalizador es de 1:0,05 a 0,6, preferiblemente 0,1 a 0,5.
8. Método para sintetizar diclorhidrato de sapropterina según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa 7, el disolvente etérico es tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, 1,4-dioxano o éter, preferiblemente tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter o 1,4-dioxano, de manera óptima tetrahidrofurano; el reactivo de ácido es ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, preferiblemente ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido clorhídrico o ácido

sulfúrico, de manera óptima ácido cítrico o ácido clorhídrico; la razón de la cantidad de uso del compuesto 7 con respecto a la del disolvente etérico es de 1 g/de 5 a 12 ml, preferiblemente de 1 g/de 6 a 12 ml; la razón molar del compuesto 7 con respecto a trifenilfosfina es de 1:0,6 a 2, preferiblemente de 1:0,8 a 2; la razón de la cantidad de uso del compuesto 7 con respecto a la de agua es de 1:0,6 a 2, preferiblemente de 1:0,8 a 2; la razón en masa del compuesto 7 con respecto a paladio al 5% sobre carbono o paladio al 10% sobre carbono o níquel Raney es de 1:0,05 a 0,4, preferiblemente de 1:0,05 a 0,3; se introduce el hidrógeno hasta que la presión del sistema es de 0,5 a 0,8 MPa, preferiblemente de 0,6 a 0,8 MPa.

9. Método para sintetizar diclorhidrato de sapropterina según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa 8, el disolvente alcohólico es metanol, etanol, propanol o isopropanol, preferiblemente metanol, etanol o isopropanol, de manera óptima isopropanol o etanol; el catalizador es yoduro de sodio o yoduro de potasio, preferiblemente yoduro de sodio; el reactivo alcalino es trietilamina, diisopropilamina, diisopropilamina, piridina, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, preferiblemente trietilamina, piridina, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio, de manera óptima trietilamina; la disolución tampón es una disolución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio-hidrogenofosfato de disodio, una disolución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio-hidrogenofosfato de dipotasio o una disolución acuosa de formiato de amonio-amoniaco, preferiblemente la disolución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio-hidrogenofosfato de disodio o la disolución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio-hidrogenofosfato de dipotasio, de manera óptima la disolución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio-hidrogenofosfato de dipotasio; la razón de la cantidad de uso del compuesto 8 con respecto a la del disolvente alcohólico es de 1 g/de 6 a 12 ml, preferiblemente de 1 g/de 6 a 10 ml; la razón de la cantidad de uso del compuesto 8 con respecto a la de agua pura es de 1 g/de 1 a 4 ml, preferiblemente de 1 g/de 1 a 3 ml; la razón molar del compuesto 8 con respecto al compuesto A es de 1:1 a 1,4, preferiblemente de 1:1 a 1,2; la razón molar del compuesto 8 con respecto al catalizador es de 1:0,1 a 0,4, preferiblemente de 1:0,1 a 0,3; y la razón molar del compuesto 8 con respecto al reactivo alcalino es de 1:4 a 7, preferiblemente de 1:4 a 6.

10. Método para sintetizar diclorhidrato de sapropterina según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa 9, el catalizador es níquel Raney, paladio al 5% sobre carbono, paladio al 10% sobre carbono, dióxido de platino o paladio al 20% sobre carbono, preferiblemente níquel Raney, paladio al 5% sobre carbono o paladio al 10% sobre carbono, de manera óptima níquel Raney; el disolvente polar es agua pura y metanol, preferiblemente agua pura; la disolución alcalina es hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio, preferiblemente hidróxido de sodio o carbonato de sodio, de manera óptima hidróxido de sodio; la razón de la cantidad de uso del compuesto 9 con respecto a la del disolvente polar es 1 g/de 25 a 45 ml, preferiblemente de 1g/de 30 a 40 ml y la razón en masa del compuesto 9 con respecto al catalizador es de 1:0,05 a 0,5, preferiblemente de 1:0,1 a 0,4.

11. Método para sintetizar diclorhidrato de sapropterina según la reivindicación 1, caracterizado porque en la etapa 10, el catalizador es níquel Raney, paladio al 5% sobre carbono, paladio al 10% sobre carbono, dióxido de platino o paladio al 20% sobre carbono, preferiblemente níquel Raney, dióxido de platino o paladio al 20% sobre carbono, de manera óptima paladio al 20% sobre carbono; el disolvente alcohólico es metanol, etanol, isopropanol o n-butanol, preferiblemente metanol, etanol o isopropanol, de manera óptima metanol; el disolvente de cetona es acetona o butanona, preferiblemente acetona;

la razón en masa del compuesto 10 con respecto al catalizador es de 1:0,05 a 0,5, preferiblemente de 1:0,1 a 0,4; la razón molar del compuesto 10 con respecto a ácido clorhídrico es de 1:4 a 9, preferiblemente de 1:5 a 8; y la razón de la cantidad de uso del compuesto 10 con respecto a la del disolvente alcohólico o el disolvente de cetona es de 1 g/de 5 a 20 ml, preferiblemente de 1 g/de 10 a 20 ml.

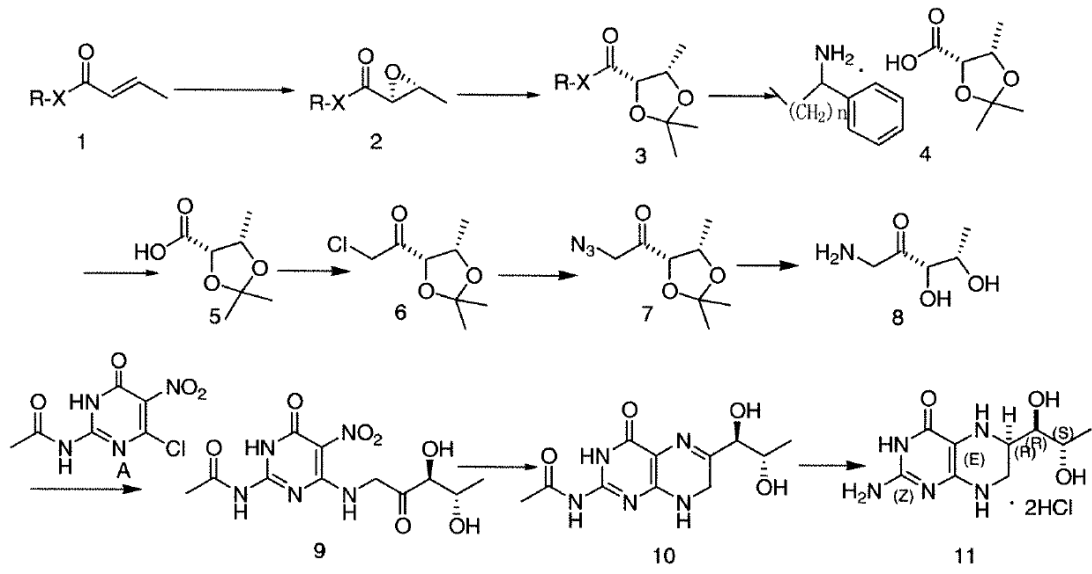


Fig. 1