

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 714**

51 Int. Cl.:

C07C 51/367 (2006.01)

C07C 51/47 (2006.01)

C07C 29/147 (2006.01)

C07C 59/60 (2006.01)

C07C 33/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2014 PCT/IB2014/000954**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014 WO2014132135**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2014 E 14730991 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2961727**

54 Título: **Método de preparar ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico**

30 Prioridad:

28.02.2013 US 201361770601 P

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

26.06.2017

73 Titular/es:

PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS (100.0%)

P.O. Box 420

1327 Lysaker, NO

72 Inventor/es:

**SKJÆRET, TORE y
HOVLAND, RAGNAR**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 619 714 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).

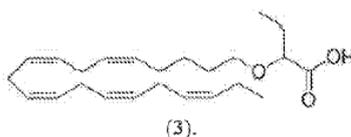
DESCRIPCIÓN

Método de preparar ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico

5 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a un método de preparar derivados de ácidos grasos. En particular, la presente divulgación se refiere a un método de preparar ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (3)

10

**Antecedentes**

15 Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), tal como EPA y DHA, tienen efectos en diversos procesos fisiológicos que tienen impacto en la salud normal y enfermedades crónicas, tal como la regulación de niveles de lípidos en plasma, funciones cardiovasculares e inmunitarias, acción de la insulina, desarrollo neuronal, y función visual. También se ha mostrado que algunos derivados de ácidos grasos poliinsaturados tienen perfiles biológicos beneficiosos.

20

La presente divulgación proporciona nuevos métodos para preparar ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (3). Este compuesto y otros compuestos similares, así como sus síntesis se divulgan en el documento WO 2010/128401 que describe, en general, que se pueden preparar directamente alcoholes grasos a partir de ésteres carboxílicos de ácidos grasos naturales, tal como ácido eicosapentaenoico (EPA) por reducción con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio (LAH) o hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL-H). Según el documento WO 2010/128401 el ácido (3) se prepara por una síntesis en donde el alcohol graso (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (2) se sustituye con 2-bromobutirato de t-butilo, y en un paso siguiente el grupo t-butilo se elimina para obtener el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (3) deseado.

30

El método descrito anteriormente tiene varias desventajas. Requiere grandes cantidades de reactivos, tanto solventes como materiales de partida. Y los ésteres de ácidos grasos iniciales preparados a partir de, por ejemplo, aceite de pescado, y especialmente ésteres de EPA muy purificados, son bastante caros. Incluso cuando se optimiza, la síntesis anteriormente descrita del ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (3) a partir de éster etílico de EPA (1) proporciona menos del 25% en rendimiento global empezando de aproximadamente 5 kg de éster etílico de EPA (pureza $\geq 97\%$). Por tanto, desde un punto de vista comercial sería claramente muy ventajoso aumentar el rendimiento global y disminuir la cantidad de residuos generados. Otro factor importante es alcanzar un perfil de pureza deseable del producto final cuando la síntesis se aumenta a escala. Puesto que la mayoría de las reacciones orgánicas generan productos secundarios, es deseable obtener un producto que se pueda purificar fácilmente.

35

40

El método proporcionado en el presente documento reduce las cantidades de reactivos y solventes y genera menos residuos comparado con el proceso divulgado en el documento WO 2010/128401. Además, el presente método produce ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (3) en un rendimiento global más alto y con un perfil de pureza mejorado.

45

Se debe entender que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son ejemplares y explicativas solo y no son restrictivas de la presente divulgación, como se reivindica.

50 **Descripción detallada**

Se describen aspectos particulares de la divulgación en mayor detalle a continuación. Los términos y definiciones como se usan en la presente solicitud y clarificadas en el presente documento se pretende que representen el significado en la presente divulgación.

55

Las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referencia plural a menos que el contexto dicte otra cosa.

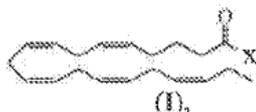
Los términos “aproximadamente” y “alrededor de” significan que es casi el mismo que un número o valor referenciado. Como se usa en el presente documento, los términos “aproximadamente” y “alrededor de” se deben entender en general que abarcan el $\pm 10\%$ de una cantidad, frecuencia, o valor especificado.

60

La presente divulgación se refiere a un proceso para preparar ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (**3**) a partir de un derivado de EPA de fórmula (**1**) que comprende los pasos de

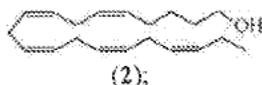
a) reducir el derivado de EPA de fórmula (**1**):

5



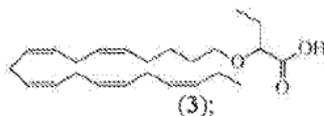
en donde -C(=O)X representa un ácido carboxílico o un éster carboxílico,

10 a su correspondiente alcohol (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (**2**) por reducción con un agente reductor



15 b) aislar el alcohol (**2**) del paso a);

c) hacer reaccionar el alcohol (**2**) aislado del paso b) con ácido 2-bromobutírico para formar ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (**3**)



20

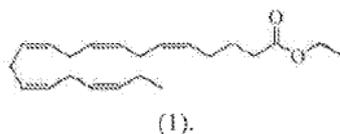
d) aislar el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (**3**) del paso c); y

e) opcionalmente purificar el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (**3**).

25

Como se ha mencionado anteriormente, el grupo -C(=O)X del derivado de EPA de fórmula (**1**) representa un ácido carboxílico o un éster carboxílico. En una forma de realización -C(=O)X es un ácido carboxílico, es decir, el compuesto de fórmula (**1**) es ácido eicosapentaenoico (EPA). En otra forma de realización, -C(=O)X representa un éster carboxílico. En una forma de realización, el éster carboxílico se elige de un éster metílico, éster etílico y éster propílico, es decir, el derivado de EPA de fórmula (**1**) puede ser un éster metílico de EPA, éster etílico de EPA, o éster propílico de EPA. En una forma de realización -C(=O)X representa un éster carboxílico de C₁-C₃. En al menos una forma de realización, el derivado de EPA de fórmula (**1**) es éster etílico de EPA (**1**)

30



35

El derivado de EPA de fórmula (**1**) usado puede ser menos del 99% puro, por ejemplo, su pureza puede ser menor del 98%, menor del 95%, menor del 90%, menor del 85%, menor del 80%, menor del 75%, menor del 70%, menor del 65%, menor del 60%, menor del 55%, menor del 50%, menor del 45%, o menor del 40% puro. En al menos una forma de realización, el derivado de EPA de fórmula (**1**) es aproximadamente el 98% puro (por CG). En al menos una forma de realización el derivado de EPA de fórmula (**1**) está comercialmente disponible.

40

El éster etílico de EPA (**1**) usado puede ser menos del 99% puro, por ejemplo, su pureza puede ser menor del 98%, menor del 95%, menor del 90%, menor del 85%, menor del 80%, menor del 75%, menor del 70%, menor del 65%, menor del 60%, menor del 55%, menor del 50%, menor del 45%, o menor del 40% puro. En al menos una forma de realización, el éster etílico de EPA es aproximadamente el 98% puro. En al menos una forma de realización, el éster etílico de EPA es aproximadamente el 97% puro. En al menos una forma de realización el éster etílico de EPA está comercialmente disponible.

45

Se prevé que el derivado de EPA de fórmula (**1**), tal como éster etílico de EPA (**1**), de una pureza menor del 60% se pueda usar y posiblemente presente un alternativa rentable y eficaz al uso de derivados de EPA de alta pureza, particularmente a gran escala, siempre que esté disponible un método de purificación eficaz y competitivo.

50

- 5 El derivado de EPA de fórmula (I) puede derivar de una fuente vegetal, microbiana y/o animal. En al menos una forma de realización el derivado de EPA es EPA y puede derivar de una fuente vegetal, microbiana y/o animal. En al menos una forma de realización, el derivado de EPA es éster metílico de EPA y puede derivar de una fuente vegetal, microbiana y/o animal. En al menos una forma de realización, el derivado de EPA es éster etílico (1) de EPA y puede derivar de una fuente vegetal, microbiana y/o animal. En al menos una forma de realización, el derivado de EPA es éster propílico de EPA y puede derivar de una fuente vegetal, microbiana y/o animal. En al menos una forma de realización, la fuente animal es un aceite marino.
- 10 En al menos una forma de realización el aceite marino es aceite de pescado.
- 15 Los agentes reductores adecuados para la reducción del derivado de EPA de fórmula (I) incluyen, pero no están limitados a, hidruro de litio y aluminio (LAH), DIBAL-H (iBu₂AlH), y diboranos (B₂H₆). En una forma de realización, el derivado de EPA de fórmula (I) se reduce usando hidruro de litio y aluminio (LAH). En al menos una forma de realización, el éster etílico de EPA (1) se reduce usando hidruro de litio y aluminio (LAH). En otra forma de realización, el éster metílico de EPA se reduce usando hidruro de litio y aluminio (LAH). En otra forma de realización, el éster propílico de EPA se reduce usando hidruro de litio y aluminio (LAH). En aún otra forma de realización, EPA se reduce usando hidruro de litio y aluminio (LAH).
- 20 Los solventes adecuados para la reducción del derivado de EPA de fórmula (I), tal como éster etílico de EPA incluyen tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, metil tert-butil éter (MTBE), tolueno, 1,4-dioxano, 2-metiltetrahydrofurano (MeTHF), o una mezcla de los mismos. En al menos una forma de realización, los solventes adecuados para la reducción del derivado de EPA de fórmula (I) incluyen THF, MTBE, tolueno, o una mezcla de los mismos. En una forma de realización el derivado de EPA se reduce en presencia de THF. En al menos una forma de realización, el éster etílico de EPA (1) se reduce en presencia de THF. En una forma de realización adicional el éster etílico de EPA (1) se reduce usando LAH en presencia de THF. En una forma de realización, puede estar presente un cosolvente tal como tolueno. En al menos una forma de realización LAH se puede proporcionar como una solución al 15% de LAH en una mezcla de THF:tolueno (2,4:1).
- 25 La reducción del derivado de EPA de fórmula (I) tal como éster etílico de EPA (1) a (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (2) según el paso a) se puede llevar a cabo en varias condiciones de temperatura. Por ejemplo, en al menos una forma de realización, el éster etílico de EPA (1) se reduce a una temperatura ambiente de aproximadamente 23°C. En otra forma de realización, el éster etílico de EPA (1) se reduce a una temperatura por debajo de 23°C. En al menos una forma de realización la reducción del derivado de EPA de fórmula (I), tal como éster etílico de EPA (1), se lleva a cabo a una temperatura que varía desde 0°C a 15°C.
- 30 El alcohol (2) formado en el paso a) se aísla en el paso b) por cualquier método adecuado. En al menos una forma de realización el paso b) comprende tratamiento extractivo después de extinguir la reacción. Los reactivos útiles para extinguir la reacción incluyen, por ejemplo, varios aceptores de hidruro (agentes oxidantes) tal como ácidos (donantes de protones), ésteres, aldehídos, y cetonas. En al menos una forma de realización la reacción se extingue añadiendo acetato de etilo (EtOAc) y cloruro de amonio. En una forma de realización el cloruro de amonio se añade como una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El pH de la fase acuosa se ajusta después a aproximadamente 2 mediante adición de una solución ácida. Las soluciones ácidas adecuadas pueden comprender, por ejemplo, soluciones acuosas de HCl o H₂SO₄. En una forma de realización la solución ácida es una solución acuosa 6 M de HCl. Después la fase orgánica se lava con salmuera y se evapora. Por último, el contenido en tolueno de la mezcla de tratamiento se ajusta a entre el 0-30% p/p tal como el 20-30% p/p.
- 35 El (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (2) hecho por este método se puede obtener en pureza mayor del 85%, tal como pureza mayor del 90% o mayor del 95% después del paso b). El material de partida se puede transformar por completo al alcohol (2), y el rendimiento es al menos el 90%, tal como al menos el 95%.
- 40 El (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (2) hecho por el método de la presente divulgación es un intermedio útil para la preparación de derivados de ácidos grasos, incluyendo ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (3).
- 45 El uso de (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (2) preparado a partir del derivado de EPA de fórmula (I) tal como éster etílico de EPA (1) usando el método divulgado en el presente documento proporciona una síntesis rentable y eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (3). Además, la alquilación directa de (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (2) con ácido 2-bromobutírico es ventajosa sobre otros métodos descritos. Tales ventajas incluyen control mejorado del proceso de alquilación, mayores rendimientos, menos pasos químicos, menos residuos, menor coste, y un proceso global más eficaz. Estas ventajas son especialmente útiles para realizar síntesis a gran escala del compuesto (3). Además, el método de la presente divulgación no usa solventes clorados, que es beneficioso para el medio ambiente (V. Antonucci *et al.* *Org. Process Res. Dev.* (2011) 15: 939-941).
- 50 El uso de (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (2) preparado a partir del derivado de EPA de fórmula (I) tal como éster etílico de EPA (1) usando el método divulgado en el presente documento proporciona una síntesis rentable y eficaz de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (3). Además, la alquilación directa de (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (2) con ácido 2-bromobutírico es ventajosa sobre otros métodos descritos. Tales ventajas incluyen control mejorado del proceso de alquilación, mayores rendimientos, menos pasos químicos, menos residuos, menor coste, y un proceso global más eficaz. Estas ventajas son especialmente útiles para realizar síntesis a gran escala del compuesto (3). Además, el método de la presente divulgación no usa solventes clorados, que es beneficioso para el medio ambiente (V. Antonucci *et al.* *Org. Process Res. Dev.* (2011) 15: 939-941).
- 55 La reacción de alquilación directa según la presente divulgación se puede realizar en presencia de una base. En al menos una forma de realización, la reacción de alquilación directa del paso c) se lleva a cabo en presencia de una
- 60
- 65

base. Las bases adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, NaOtBu, NaOH, NaOEt o NaH. En al menos una forma de realización, las bases incluyen NaOtBu o NaOH. En al menos una forma de realización la base es NaOtBu. En al menos una forma de realización la base es una solución de NaOtBu en MTBE. En al menos una forma de realización, la base es una solución del 5-30% de NaOtBu en MTBE, tal como del 10-20% de NaOtBu en MTBE, por ejemplo, el 17% de NaOtBu en MTBE.

La reacción de alquilación directa se puede realizar en presencia de un solvente. En al menos una forma de realización, la reacción del paso c) se lleva a cabo en presencia de un solvente o mezcla de solventes. Los solventes adecuados incluyen dimetilformamida (DMF), N-metil-2-pirrolidona (NMP), THF, tolueno, xileno, metil tert-butil éter (MTBE), 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF), éter dietílico, dimetilsulfóxido (DMSO), tert-butanol (t-BuOH), o mezclas de los mismos.

En al menos una forma de realización, el solvente usado en el paso c) es tetrahidrofurano (THF), metil tert-butil éter (MTBE), tolueno, o mezclas de los mismos. En al menos una forma de realización el paso c) se lleva a cabo en una mezcla de THF y MTBE. En al menos una forma de realización el solvente usado en el paso c) es THF. Alternativamente, el solvente es MTBE.

La reacción de alquilación directa del paso c) se puede llevar a cabo de varias maneras. En al menos una forma de realización el solvente tal como THF, el alcohol (2) y ácido 2-bromobutírico se cargan simultáneamente en el recipiente de reacción. En otra forma de realización, el (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (2) puede, por ejemplo, estar presente en una solución de un solvente o solventes. La base se puede añadir directamente a esa solución. Alternativamente, la base se puede añadir a la solución de (2) como una solución en el mismo solvente o uno diferente. Asimismo, el ácido 2-bromobutírico se puede añadir puro, es decir, sin solvente, o alternativamente se puede añadir al recipiente de reacción en una solución de un solvente o mezcla de solventes. En al menos una forma de realización, la base se añade al solvente o mezcla de solventes y se añade a la reacción del paso c) como una solución o suspensión.

El ácido 2-bromobutírico se puede añadir a la reacción en el paso c) en una o más porciones. Por ejemplo, el ácido 2-bromobutírico se puede añadir a la reacción en una, dos, tres, cuatro cinco o más porciones. En al menos una forma de realización, el ácido 2-bromobutírico se añade en dos o más porciones. En al menos una forma de realización el ácido 2-bromobutírico se puede añadir continuamente a la mezcla de reacción. En al menos una forma de realización, el ácido 2-bromobutírico se puede añadir en una combinación de adición por lotes y continua a la mezcla de reacción.

La base también se puede añadir en una o más porciones a la reacción en el paso c). Por ejemplo, se puede añadir una solución de NaOtBu en MTBE a la reacción en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete o más porciones. En al menos una forma de realización, una solución de NaOtBu en MTBE se puede añadir a la reacción en el paso c) en tres o más porciones. En al menos una forma de realización, una solución de NaOtBu en MTBE se puede añadir continuamente a la reacción en el paso c). En al menos una forma de realización una solución de NaOtBu en MTBE se puede añadir en una combinación de adición por lotes y continua a la reacción en el paso c). En otra forma de realización, se puede añadir NaOtBu a la reacción en el paso c) en forma sólida.

En al menos una forma de realización, las porciones se añaden a lo largo de un periodo de tiempo de aproximadamente 30 a 60 minutos. En una forma de realización las porciones se añaden durante un periodo de tiempo de aproximadamente 30 minutos. En una forma de realización las porciones se añaden durante un periodo de tiempo de aproximadamente 60 minutos. En al menos una forma de realización las porciones se añaden con al menos 30 minutos, tal como 60 minutos, entre adiciones. La adición gradual de las porciones permite el control mejorado del proceso de alquilación y produce cantidades menores de impurezas.

La reacción de alquilación directa del paso c) se puede llevar a cabo en varias condiciones de temperatura. Por ejemplo, en al menos una forma de realización, la reacción de alquilación directa del paso c) se lleva a cabo a temperatura ambiente de aproximadamente 23°C. En otra forma de realización, la reacción de alquilación directa del paso c) se lleva a cabo a una temperatura por debajo de 23°C. En al menos una forma de realización la reacción de alquilación directa del paso c) se lleva a cabo a una temperatura que varía de 5°C a 15°C, tal como de 5°C a 10°C.

El aislamiento en el paso d) se puede llevar a cabo por varios métodos. En al menos una forma de realización, el paso d) comprende extracción acuosa, sea por lotes o de forma continua (es decir, extracción en contracorriente (CCE) o cromatografía en contracorriente (CCC) (incluyendo HPCCC y HSCCC)). En al menos una forma de realización, la reacción se extingue mediante la adición de un ácido que tiene un bajo contenido de agua a la mezcla de reacción del paso c) para evitar la conjugación, isomerización cis/trans, o ambas, del producto. En una forma de realización el ácido es ácido fórmico. En una forma de realización, la temperatura durante la adición del ácido es aproximadamente de 5°C a 10°C. A continuación, se añade agua a la reacción del paso c). En una forma de realización, la temperatura durante la adición de agua es de aproximadamente 5°C a 10°C. El pH se ajusta después a un pH por debajo de 2,5. En una forma de realización el pH se ajusta a aproximadamente 2-2,5. En una forma de realización el pH se ajusta mediante una mezcla 1:1 de HCl concentrado y agua. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con un solvente orgánico adecuado una o más veces. Los solventes apropiados pueden ser

MTBE, tolueno, heptano, pentano, 2-metiltetrahidrofurano, metilciclohexano, o mezclas de los mismos. En una forma de realización el solvente es MTBE. En al menos una forma de realización la fase orgánica combinada se lava con agua una o más veces. En al menos una forma de realización la fase orgánica combinada se lava con agua al menos una vez, preferiblemente tres veces. La fase orgánica se puede secar después sobre sulfato de sodio y filtrar a través de tierra de diatomeas, tal como celite, y después el solvente se evapora para obtener ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (3) crudo.

Según una forma de realización (paso d1), el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (3) crudo se puede disolver además en un solvente orgánico adecuado tal como 2-metiltetrahidrofurano, MTBE, tolueno, heptano, pentano, metilciclohexano, o mezclas de los mismos. En una forma de realización el residuo se disuelve en 2-metiltetrahidrofurano. El residuo disuelto se lava secuencialmente con soluciones saturadas de NaHCO₃ (ac.) y NaCl (ac.) una o más veces. Se añaden agua y 2-metiltetrahidrofurano a la fase orgánica y el pH se ajusta por encima de 8, tal como pH 12-13, para transferir el producto a la fase acuosa antes de separar las fases. En una forma de realización el pH se ajusta añadiendo una solución acuosa al 50% de NaOH. La fase acuosa se lava con un solvente orgánico adecuado tal como 2-metiltetrahidrofurano, MTBE, tolueno, heptano, pentano, metilciclohexano, o mezclas de los mismos. En una forma de realización la fase acuosa se lava con 2-metiltetrahidrofurano. La fase acuosa se clarifica mediante el uso, por ejemplo, de carbón y Celite, y el pH se ajusta a aproximadamente 2-2,5 con un ácido, por ejemplo, HCl (ac.). En una forma de realización el pH se ajusta por HCl concentrado. El producto se extrae en un solvente orgánico y se lava con agua. En una forma de realización el solvente orgánico es metil tert-butil éter (MTBE). Los solventes se evaporan. El residuo se podría disolver además en un solvente orgánico. En una forma de realización el solvente es pentano. El producto disuelto se puede clarificar además con sílice. Se puede añadir un estabilizante (por ejemplo, hidroxianisol butilado (BHA) o 3,5-di-tert-butil-4-hidroxitolueno (BHT)) al producto antes de la evaporación al vacío. En una forma de realización el estabilizante es BHA. El producto final se debe mantener en una atmósfera inerte, protegido de la luz y la humedad.

Alternativamente, según una forma de realización (paso d2), el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (3) crudo se purifica por CCE. La fase orgánica es un solvente o una mezcla de solventes adecuada para CCE (por ejemplo, MTBE, tolueno, pentano, hexano, heptano, acetato de etilo, metilciclohexano, 2-metiltetrahidrofurano o tolueno, o una mezcla de los mismos). La fase orgánica puede contener un ácido (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético o ácido trifluoroacético (TFA)) o una base (por ejemplo, trietilamina). En una forma de realización el residuo se disuelve en pentano, por ejemplo, para dar una solución al 5-50% p/p en pentano, tal como una solución al 10% en p/p en pentano. La fase acuosa es agua o una solución acuosa de, por ejemplo, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol), acetonitrilo o acetona. La fase acuosa puede contener un ácido (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético o TFA) o una base (por ejemplo, trietilamina). En una forma de realización la solución acuosa es de metanol, tal como una solución de metanol acuoso al 67%. Las fases se aplican al equipo de CCE a velocidades de flujo apropiadas. La CCE se continúa/repite hasta que el nivel de impurezas, tal como ácido 2-bromobutírico y ácido crotonico cumplen con las directrices de la ICH (ICH Topic Q 3 B (R2) Impurities in New Drugs Products). Si es aplicable, las fracciones apropiadas se juntan y después se concentran al vacío. El residuo se puede disolver además en un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano, MTBE, tolueno, heptano, pentano o metilciclohexano). En una forma de realización el residuo se disuelve en 2-metiltetrahidrofurano. Se añade agua o una solución acuosa de, por ejemplo, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol butanol), acetonitrilo o acetona a la fase orgánica. En una forma de realización la solución es agua y el pH se ajusta por encima de 8, tal como pH 12-13, para transferir el producto a la fase acuosa antes de separar las fases. En una forma de realización el pH se ajusta añadiendo una solución acuosa al 50% de NaOH. La fase acuosa se lava con un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano, MTBE, tolueno, heptano, pentano, metilciclohexano, o mezclas de los mismos). En una forma de realización la fase acuosa se lava con 2-metiltetrahidrofurano. La fase acuosa se puede clarificar mediante el uso de carbón y Celite, y el pH se ajusta por debajo de 2,5, tal como 2-2,5 con un ácido, por ejemplo, HCl (ac.). En una forma de realización el pH se ajusta por HCl concentrado. El producto se extrae en un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano, MTBE, tolueno, heptano, pentano, metilciclohexano, o mezclas de los mismos) y se lava con agua. En una forma de realización el solvente orgánico es MTBE. Las solventes se evaporan al vacío. El residuo se podría disolver en un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano, MTBE, tolueno, heptano, pentano, metilciclohexano, o mezclas de los mismos). En una forma de realización el solvente es pentano. El producto disuelto se puede clarificar además con sílice. Se puede añadir un estabilizante (por ejemplo, BHA o BHT) al producto antes de la evaporación al vacío. En una forma de realización el estabilizante es BHA. El producto final se debe mantener en una atmósfera inerte, protegido de la luz y la humedad.

Alternativamente, según una forma de realización (paso d3), el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (3) crudo se purifica por CCE. La fase orgánica es un solvente o una mezcla de solventes adecuada para CCE (por ejemplo, MTBE, tolueno, pentano, hexano, heptano, acetato de etilo, metilciclohexano, 2-metiltetrahidrofurano o tolueno, o una mezcla de los mismos). La fase orgánica puede contener un ácido (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético o ácido trifluoroacético (TFA)) o una base (por ejemplo, trietilamina). En una forma de realización el residuo se disuelve en pentano, por ejemplo, para dar una solución al 5-50% p/p en pentano, tal como una solución al 10% p/p en pentano. La fase acuosa es agua o una solución acuosa de, por ejemplo, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol), acetonitrilo o acetona. La fase acuosa puede contener un ácido (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético o TFA) o una base (por ejemplo, trietilamina). En una forma de

realización la solución acuosa es de metanol, tal como una solución de metanol acuoso al 67%. Las fases se aplican al equipo de CCE a velocidades de flujo apropiadas. La CCE se continúa/repite hasta que el nivel de impurezas, tal como ácido 2-bromobutírico y ácido crotónico cumplen con las directrices de la ICH (ICH Topic Q 3 B (R2) Impurities in New Drugs Products). Si es aplicable, las fracciones apropiadas se juntan y después se concentran al vacío. El residuo se puede disolver además en un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, 2-metiltetrahydrofurano, MTBE, tolueno, heptano, pentano, metilciclohexano, o mezclas de los mismos). En una forma de realización el residuo se disuelve en pentano. (Si el solvente/eluyente usado para llevar el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenilo)butanoico (**3**) a través de la CCE es pentano, su volumen solo se puede ajustar, sea por concentración o por adición de pentano, a un nivel apropiado). A la solución de pentano se añade un cosolvente adecuado (por ejemplo, 2-metiltetrahydrofurano, MTBE, tolueno, heptano o metilciclohexano). En una forma de realización el solvente es MTBE. A esta solución se añade después agua o una solución acuosa de, por ejemplo, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol butanol), acetonitrilo o acetona. En una forma de realización a la solución se añade metanol y agua, y el pH se ajusta por encima de 8, tal como pH 12-13, para transferir el producto a la fase acuosa antes de separar las fases. En una forma de realización el pH se ajusta por una base, por ejemplo, NaOH. En una forma de realización se añade una solución acuosa al 40% de NaOH. La fase acuosa se lava con un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, 2-metiltetrahydrofurano, MTBE, tolueno, heptano, pentano, metilciclohexano, o mezclas de los mismos). En una forma de realización la fase acuosa se lava con MTBE. La fase acuosa se puede clarificar mediante el uso de carbón y Celite. A la fase acuosa se añade después un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, MTBE, tolueno, heptano, pentano, 2-metiltetrahydrofurano, o metilciclohexano). En una forma de realización el solvente es pentano. El pH se ajusta a un pH por debajo de 2,5. En una forma de realización, el pH se ajusta a aproximadamente 2-2,5 con HCl (ac.). En una forma de realización el pH se ajusta por una mezcla 1:1 de HCl concentrado y agua. Las fases se agitan y se separan. La fase acuosa se puede extraer con el solvente orgánico mencionado anteriormente una o más veces. Los solventes orgánicos juntados se pueden lavar con agua y/o salmuera. Los solventes se evaporan. El residuo se podría disolver además en un solvente orgánico apropiado. En una forma de realización el solvente es pentano. El producto disuelto se puede clarificar además con sílice. Se puede añadir un estabilizante (por ejemplo, BHA o BHT) al producto antes de la evaporación al vacío. En una forma de realización el estabilizante es BHA. El producto final se debe mantener en una atmósfera inerte, protegido de la luz y la humedad.

Alternativamente, según una forma de realización (paso d4), el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenilo)butanoico (**3**) crudo se purifica por CCC. La fase orgánica es un solvente o una mezcla de solventes adecuada para CCC (por ejemplo, MTBE, tolueno, pentano, hexano, heptano, acetato de etilo, metilciclohexano, 2-metiltetrahydrofurano o tolueno, o una mezcla de los mismos). La fase orgánica puede contener un ácido (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético o TFA) o una base (por ejemplo, trietilamina). En una forma de realización el solvente orgánico es hexano que contiene ácido acético al 0,1%. La fase acuosa es agua o una solución acuosa de, por ejemplo, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol), acetonitrilo o acetona. La fase acuosa puede contener un ácido (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético o TFA) o una base (por ejemplo, trietilamina). En una forma de realización el solvente acuoso es una solución acuosa de metanol que contiene ácido acético al 0,1%, tal como una solución de agua al 15% en metanol que contiene ácido acético al 0,1%. La CCC se puede correr o bien en modo de fase inversa, modo de fase normal o en modo dual, a una velocidad de flujo apropiada. La purificación se continúa/repite hasta que se obtiene la pureza deseada del ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenilo)butanoico (**3**), es decir, hasta que se alcanza un nivel apropiado de impurezas. El producto disuelto se puede clarificar además con carbón y/o sílice durante el proceso. Se puede añadir un estabilizante (por ejemplo, BHT o BHA) al producto antes de la evaporación al vacío. En una forma de realización el estabilizante es BHA. El producto final se debe mantener en una atmósfera inerte, protegido de la luz y la humedad.

Alternativamente, según una forma de realización (paso d5), el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenilo)butanoico (**3**) crudo se purifica combinando CCE y CCC como se ha descrito anteriormente. La purificación se sigue hasta que el nivel de impurezas cumple con la especificación de sustancia farmacéutica para ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenilo)butanoico (**3**). El producto disuelto se puede clarificar con carbón y/o sílice durante el proceso. Se puede añadir un estabilizante (por ejemplo, BHT o BHA) al producto antes de la evaporación al vacío. En una forma de realización el estabilizante es BHA. El producto final se debe mantener en una atmósfera inerte, protegido de la luz y la humedad.

Alternativamente, según una forma de realización (paso d6), el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenilo)butanoico (**3**) crudo se purifica combinando extracciones por lotes y CCC como se ha descrito anteriormente. La purificación se sigue hasta que el nivel de impurezas cumple con la especificación de sustancia farmacéutica para ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenilo)butanoico (**3**). El producto disuelto se puede clarificar con carbón y/o sílice durante el proceso. Se puede añadir un estabilizante (por ejemplo, BHT o BHA) al producto antes de la evaporación al vacío. En una forma de realización el estabilizante es BHA. El producto final se debe mantener en una atmósfera inerte, protegido de la luz y la humedad.

Las técnicas adecuadas para la purificación del ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenilo)butanoico (**3**) del paso e) comprenden cromatografía (por ejemplo, mediante el uso de cromatografía rápida, HPLC, fluido supercrítico, lecho móvil simulado (SMB), purificación en gradiente de solvente a

contracorriente en columnas múltiples (MCSGP), y cromatografía en contracorriente de alta resolución (HPCCC) o destilación, mediante métodos que conoce el experto en la materia.

5 Las técnicas adecuadas para la resolución quiral del ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (**3**) del paso e) comprenden separación por medio de agentes de resolución quiral y por cromatografía en columna (por ejemplo, mediante el uso de cromatografía rápida, HPLC, fluido supercrítico, lecho móvil simulado (SMB), purificación en gradiente de solvente a contracorriente en columnas múltiples (MCSGP), y cromatografía en contracorriente de alta resolución (HPCCC) o destilación, o por cromatografía en columna quiral, por métodos conocidos para el experto en la materia. Un ejemplo de resolución quiral del ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (**3**) usando un agente de resolución quiral se describe en los ejemplos 3-5 del documento WO 2012/059818.

15 Puesto que los PUFA son muy insaturados, su exposición a oxígeno se debe controlar. Por tanto, en al menos una forma de realización, los pasos a)-e) de la presente divulgación se realizan para minimizar la exposición a oxígeno. En al menos una forma de realización, los pasos a)-e) se realizan en una atmósfera inerte, tal como gas nitrógeno o gas argón.

20 En al menos una forma de realización, el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (**3**) se obtiene en un rendimiento global de al menos el 50% empezando de éster etílico de EPA (**1**), tal como al menos el 55%, al menos el 60%, al menos el 65%, al menos el 70%, al menos el 75% o al menos el 80%.

25 En al menos una forma de realización, el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (**3**) se obtiene en una pureza del al menos el 90%, tal como pureza de al menos el 95%, tal como pureza de al menos el 97%, o pureza de al menos el 99%.

30 Los pasos de reacción se pueden llevar a cabo a gran escala. En al menos una forma de reacción, "gran escala" se refiere al uso de al menos 1 kg de material de partida, intermedio o reactivo, tal como el uso de al menos 5 kg, al menos 8 kg, al menos 10 kg, al menos 25 kg, al menos 50 kg, al menos 100 kg, al menos 250 kg, o al menos 500 kg.

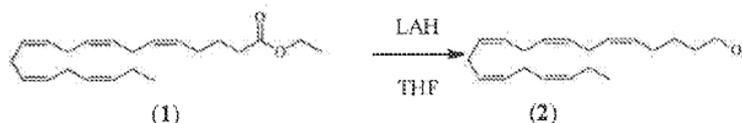
Ejemplos

35 Las abreviaturas usadas en el presente documento indican los siguientes compuestos, reactivos y sustituyentes: tert-butóxido de sodio (NaOtBu o tBuONa); hidróxido de sodio (NaOH); tetrahidrofurano (THF); metil tert-butil éter (MTBE); agua desionizada (agua DI); hidroxianisol butilado (BHA); hidruro de litio y aluminio (LAH). Otras abreviaturas usadas en el presente documento son: acuoso (ac.), equivalentes (eq.). Si una abreviatura no está definida, tiene su significado generalmente aceptado.

40 La divulgación se describirá ahora además mediante los siguientes ejemplos no limitantes, en los que técnicas estándar que conocen el químico especialista y técnicas análogas a las descritas en estos ejemplos se pueden usar donde sea apropiado. A menos que se indique de otra manera: todas las reacciones, tal como manejo y almacenamiento de productos, se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno; todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, típicamente en el intervalo entre 18-25°C con solventes que tienen una pureza de al menos el 98% en condiciones anhidras; los rendimientos se dan para ilustración solo y no son necesariamente el máximo obtenible.

Ejemplo 1

50 Preparación de (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (**2**)



55 Se cargó THF (380 kg) en un reactor y se enfrió a 10-15°C. Se añadió una cantidad de 36,7 kg de una solución al 15% de LAH (5,5 kg de contenido activo) en una mezcla de THF-tolueno (2,4:1). Se añadió lentamente éster etílico de EPA (**1**) (80 kg, $\geq 97\%$ de pureza), manteniendo la temperatura a 0-15°C. La mezcla de reacción se agitó a 0-15°C hasta la terminación.

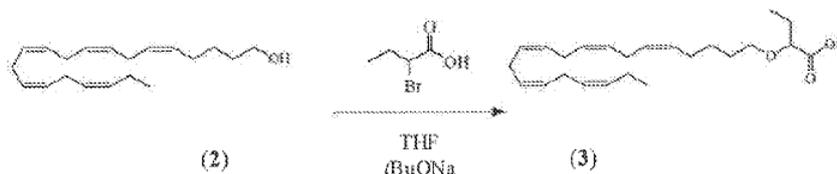
60 Se añadió acetato de etilo (6,4 kg) durante un periodo de tiempo de 30-45 minutos a 5-15°C y la mezcla de reacción de agitó a 0-15°C durante aproximadamente 30-40 minutos. Se añadieron una cantidad de 108 kg de una solución ac. saturada de cloruro de amonio y después agua (160 kg) y el pH se ajustó a aproximadamente 2 con una solución de HCl ac. 6 M. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (190 kg). La fase orgánica se

evaporó y el contenido en tolueno se ajustó a aproximadamente el 22% p/p. Se determinó que la pureza del compuesto del título (2) era al menos el 95% (HPLC).

Ejemplo 2

5

Preparación de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (3)



10 Se cargaron (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (2) (10 kg, 1,0 eq.), THF (94 kg), y ácido 2-bromobutírico (8,6 kg, 1,5 eq.) en un reactor a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 5-10°C. Durante un periodo de 30-60 minutos, se añadieron 47 kg de una solución al 17% de NaOtBu (8 kg de contenido activo, 2,4 eq.) en MTBE. Después de que la adición fuera completa, la reacción se agitó durante 30 minutos a 5-10°C. Durante un periodo de 30 minutos, se añadieron 7,6 kg de una solución al 17% de NaOtBu (0,4 eq.) en MTBE.

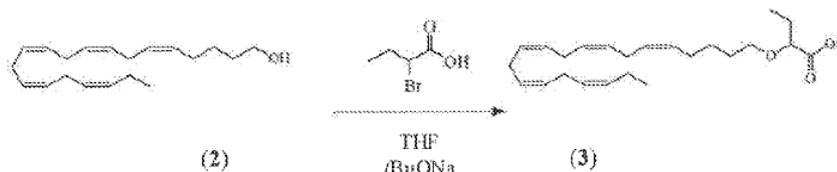
15 Después de completarse la adición, la reacción se agitó durante 60 minutos a 5-10°C. Durante un periodo de 30 minutos, se añadió ácido 2-bromobutírico (5,8 kg, 1,0 eq.). Después de completarse la adición, la reacción se agitó durante 60 minutos a 5-10°C. Durante un periodo de 30 minutos, se añadieron 15,9 kg de una solución al 17% de NaOtBu (0,8 eq.) en MTBE. Después de que la adición fuera completa, la reacción se agitó durante 60 minutos a 5-10°C. Durante un periodo de 30 minutos, se añadieron 7,7 kg de una solución al 17% de NaOtBu (0,4 eq.) en MTBE.

20 Después de completarse la adición, la reacción se agitó durante 60 minutos a 5-10°C. La temperatura de la reacción se mantuvo entre 5-10°C, y se añadieron ácido fórmico (0,8 kg, 0,5 eq.) y agua (26,5 kg). La reacción se agitó a 15-25°C, y el pH se ajustó a 2-2,5 usando HCl concentrado y agua DI 1:1. Las fases orgánica y acuosa se separaron, y la fase acuosa se extrajo con MTBE (2 x 17,6 kg). Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua DI (26,6 kg). Si es necesario la fase orgánica se puede lavar una cuarta vez con agua DI. La fase orgánica se clarificó con Celite (2,0 kg) y Na₂SO₄ (8,0 kg), y los sólidos se filtraron y lavaron con MTBE (15 kg). La fase orgánica se evaporó usando un evaporador de película fina. La mezcla de producto crudo se disolvió en 2-metiltetrahydrofurano (2-MeTHF) (48 kg), y se lavó tres veces con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (28 kg) y después con una solución ac. saturada de NaCl (27,5 kg). Opcionalmente, el procedimiento de lavado se repite para eliminar el ácido 2-bromobutírico y/o ácido crotónico restantes. Se añadieron 2-MeTHF (282 kg) y agua DI (285 kg) al producto crudo, y el pH se ajustó a 12-13 con una solución de NaOH ac. al 50% para transferir el producto a la fase acuosa. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y después las fases se dejaron separar durante al menos 30 minutos. Las fases se separaron y se añadió 2-MeTHF (280 kg) a la fase acuosa y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Las fases se dejaron separar otra vez durante al menos 30 minutos y las fases se separaron. La fase acuosa se clarificó con Celite (2,2 kg) y carbón (1 kg), y los sólidos se filtraron y lavaron con 12 kg de NaOH acuoso al 20%. El pH se ajustó a 2-2,5 con HCl (ac.) concentrado y la mezcla resultante se extrajo con MTBE (3 x 22 kg). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua DI (30 kg) y la fase orgánica se clarificó con sílice (9,4 kg), y los sólidos se filtraron y lavaron con MTBE (20 kg). La fase orgánica se concentró pasándola a través de un evaporador de película fina dos veces. El residuo se disolvió en pentano (54 kg), y se clarificó usando sílice (0,8 kg) dos veces, filtrando cada vez y lavando con pentano (7 kg). Se añadió estabilizante BHA (0,03%). La mezcla se filtró en un filtro de 0,5 μm, y el solvente se evaporó al vacío para obtener ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (3). El rendimiento total empezando de éster etílico de EPA (1) fue aproximadamente el 53%. Se determinó que la pureza era del 96,9% por HPLC.

Ejemplo 3

45

Preparación de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (3)



50 Se cargaron (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (2) (25 kg, 1,0 eq.), THF (235 kg), tolueno (7 kg) y ácido 2-bromobutírico (21,5 kg, 1,5 eq.) en un reactor a temperatura ambiente. El nivel de BHT se ajustó a 3000 ppm. La mezcla de reacción se enfrió a 5-10°C. Durante un periodo de 30-60 minutos, se añadieron 117,6 kg de una solución al 17% de NaOtBu (20 kg de contenido activo, 2,4 eq.) en MTBE. Después de completarse la adición, la reacción se agitó durante 30 minutos a 5-10°C. Durante un periodo de 30 minutos, se añadieron 19,4 kg de una solución al 17% de NaOtBu (0,4 eq.) en MTBE. Después de completarse la adición, la reacción se agitó durante 60

minutos a 5-10°C. Durante un periodo de 30 minutos, se añadió ácido 2-bromobutírico (14,5 kg, 1,0 eq.). Después de completarse la adición, la reacción se agitó durante 60 minutos a 5-10°C. Durante un periodo de 30 minutos, se añadieron 40 kg de una solución al 17% de NaOtBu (0,8 eq.) en MTBE. Después de que la adición fuera completa, la reacción se agitó durante 60 minutos a 5-10°C. Durante un periodo de 30 minutos, se añadieron 19,4 kg de una solución al 17% de NaOtBu (0,4 eq.) en MTBE. Después de completarse la adición, la reacción se agitó durante 60 minutos a 5-10°C. La temperatura de la reacción se mantuvo entre 5-10°C, y se añadieron ácido fórmico (2 kg, 0,5 eq.) y agua (66 kg). La reacción se agitó a 15-25°C, y el pH se ajustó a 2-2,5 usando HCl concentrado y agua DI 1:1. Las fases orgánica y acuosa se separaron, y la fase acuosa se extrajo con MTBE (2 x 44 kg). Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua DI (66 kg). Si es necesario la fase orgánica se puede lavar una cuarta vez con agua DI. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ (20,0 kg) y Celite (5,0 kg), y los sólidos se filtraron y lavaron con MTBE (15 kg). La fase orgánica se evaporó usando un evaporador de película fina. La mezcla de producto crudo (crudo A) se disolvió en 2-metil tetrahydrofurano (2-MeTHF) (140 kg), y se lavó tres veces con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (70 kg) y después con una solución de NaCl ac. saturada (70 kg). Opcionalmente, el procedimiento de lavado se repite para eliminar el ácido 2-bromobutírico y/o ácido crotonico restantes. Se añadieron 2-MeTHF (710 kg) y agua DI (710 kg) al producto crudo (crudo B), y el pH se ajustó a 12-13 con una solución de NaOH ac. al 50% para transferir el producto a la fase acuosa. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y después las fases se dejaron separar. Las fases se separaron y se añadió 2-MeTHF (700 kg) a la fase acuosa y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Las fases se dejaron separar otra vez y las fases se separaron. La fase acuosa se clarificó con carbón (2,5 kg) y Celite (5,5 kg), y los sólidos se filtraron y lavaron con 30 kg de NaOH acuoso al 20%. La fase acuosa combinada se clarificó con Celite (5,5 kg), y los sólidos se filtraron y lavaron con 30 kg de NaOH acuoso al 20%. El pH se ajustó a 2-2,5 con HCl (ac.) concentrado y la mezcla resultante se extrajo con MTBE (3 x 55 kg). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua DI (74 kg). La fase orgánica se concentró pasándola a través de un evaporador de película fina dos veces. El residuo se disolvió en pentano (135 kg), y se clarificó usando sílice (2 kg) dos veces, filtrando cada vez y lavando con pentano (17,5 kg). Se añadió estabilizante BHA (0,03%). La mezcla se filtró en un filtro de 0,5 μ m, y el solvente se evaporó al vacío para obtener ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (**3**). El rendimiento total empezando de éster etílico de EPA (**1**) fue aproximadamente el 65%. Se determinó que la pureza era del 96% por HPLC.

Ejemplo 4

Purificación de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (**3**) usando CCE

La purificación se realizó usando un extractor de tipo columna rellena, diámetro interno: 40 mm, longitud: 520 mm, relleno: anillos Dixon 1/8" (acero inoxidable). Una solución al 10% p/p de PRB-01022 crudo (equivalente al crudo A en el ejemplo 3) en pentano se introdujo en la parte inferior del extractor con una velocidad de flujo de 20 ml/min y una solución de metanol acuoso al 67% se introdujo en la parte superior del extractor, también con una velocidad de flujo de 20 ml/min. Se usaron bombas de dosificación Milton-Roy LMI para propagar las soluciones. Después de la primera carrera, el nivel de ácido crotonico en la solución de pentano era <0,0118% p/p y el nivel de ácido 2-bromobutírico era del 0,49% p/p. La fase de pentano se purificó adicionalmente repitiendo el procedimiento descrito anteriormente. Después de la segunda carrera, el nivel de ácido crotonico en la solución de pentano era del 0,0002% p/p (2 ppm) y el nivel de ácido 2-bromobutírico era del 0,015% p/p (150 ppm). El procedimiento se puede repetir para bajar más los niveles de ácido crotonico y ácido 2-bromobutírico.

Ejemplo 5

Purificación alternativa de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (**3**) usando extracción por lotes

Se disolvió ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (**3**) crudo (50 kg, equivalente a crudo B concentrado en el ejemplo 3) en pentano (240 ml) y después se añadió MTBE (680 ml), MeOH (200 ml) y agua DI (400 ml). El pH se ajustó a 12-13 con NaOH al 40% (ac, 18 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de las fases se dejaran asentarse. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó dos veces con MTBE (2x820 ml). A la fase acuosa se le añadió después pentano (200 ml) y la mezcla resultante se acidificó a pH=2 con una mezcla 1:1 de HCl concentrado y agua (30 ml). La mezcla se agitó y después se dejó asentar. Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró al vacío para dar 43 g de producto (pureza por HPLC del 95,63%).

Ejemplo 6

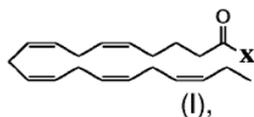
Purificación de ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (**3**) usando CCC

Se preparó ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (**3**) crudo (300 mg, equivalente a crudo B concentrado en el ejemplo 3) (puro al 60% por HPLC) empezando de éster etílico de EPA puro al 62% (CG). El producto crudo se purificó corriendo CCC isocrática en modo fase inversa (es decir, la fase acuosa es la fase móvil), usando hexano:metanol:agua (20:17:3) + ácido acético al 0,1% como el sistema solvente. Las fracciones apropiadas se agruparon para dar el producto en una pureza del 96%.

REIVINDICACIONES

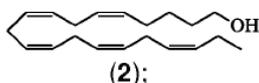
1. Un método para preparar ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (**3**) a partir de un derivado de EPA de fórmula (**1**) que comprende los pasos de

a) reducir el derivado de EPA de fórmula (**1**):



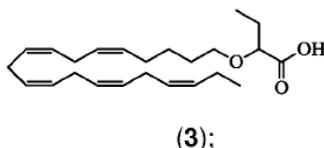
en donde -C(=O)X representa un ácido carboxílico o un éster carboxílico,

a su correspondiente alcohol (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (**2**) por reducción con un agente reductor



b) aislar el alcohol (**2**) del paso a);

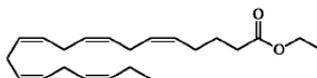
c) hacer reaccionar el alcohol (**2**) aislado del paso b) con ácido 2-bromobutírico para formar ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (**3**)



d) aislar el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (**3**) del paso c); y

e) opcionalmente purificar el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (**3**).

2. El método de la reivindicación 1, en donde el grupo -C(=O)X es un ácido carboxílico, y el compuesto de fórmula (**1**) es ácido eicosapentaenoico (EPA).
3. El método de la reivindicación 1, en donde el éster carboxílico se elige de éster metílico, éster etílico y éster propílico, tal como éster etílico, en donde cuando el éster carboxílico es éster etílico el derivado de EPA de fórmula (**1**) es éster etílico de EPA (**1**)



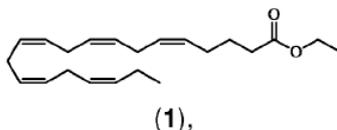
4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el agente reductor se elige de hidruro de litio y aluminio (LAH), hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), y diborano (B₂H₆).

5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la reacción del paso a) se lleva a cabo en presencia de tetrahidrofurano, éter dietílico, metil tert-butil éter, tolueno, 1,4-dioxano, 2-metiltetrahidrofurano, o una mezcla de los mismos.

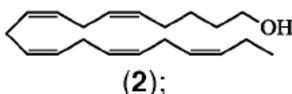
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la reacción del paso a) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 23°C o por debajo de 23°C, tal como una temperatura de desde 0°C a 15°C.

7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde aislar (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (**2**) en el paso b) comprende tratamiento extractivo.

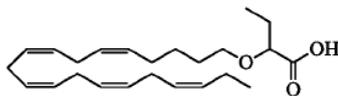
8. El método de la reivindicación 7, en donde aislar (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (**2**) en el paso b) comprende añadir agua y ajustar el pH de la fase acuosa a aproximadamente 2 por adición de una solución ácida.
- 5 9. El método de la reivindicación 8, en donde aislar (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (**2**) en el paso b) comprende además lavar la fase orgánica con salmuera, separar las fases, y evaporar el solvente orgánico.
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la reacción del paso c) se lleva a cabo en presencia de una base.
11. El método de la reivindicación 10, en donde la base se elige de hidróxido de sodio (NaOH), etóxido de sodio (NaOEt), hidruro de sodio (NaH), y tert-butóxido de sodio (NaOtBu).
- 15 12. El método de la reivindicación 9 o 10, en donde la base es NaOtBu.
13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la reacción del paso c) se lleva a cabo en presencia de un solvente elegido de dimetilformamida, tetrahidrofurano, N-metil-2-pirrolidona, tolueno, xileno, metil tert-butil éter, 2-metiltetrahidrofurano, éter dietílico, dimetilsulfóxido, tert-butanol, y una mezcla de los mismos.
- 20 14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde al menos parte de la reacción del paso c) se lleva a cabo a 23°C o por debajo de 23°C, tal como aproximadamente de 5°C a 15°C o aproximadamente de 5°C a 10°C.
- 25 15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el paso d) comprende extracción acuosa.
16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el derivado de EPA de fórmula (I) deriva de una fuente vegetal, microbiana y/o animal.
- 30 17. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde los pasos a)-e) se realizan de tal manera que se minimiza la exposición a oxígeno.
18. El método de la reivindicación 17, en donde los pasos a)-e) se realizan en una atmósfera inerte tal como un gas nitrógeno o argón.
- 35 19. El método de la reivindicación 1, para preparar ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (**3**) a partir de éster etílico de EPA (**1**) que comprende los pasos de
- 40 a) reducir el éster etílico de EPA (**1**) que tiene una pureza de aproximadamente el 97% o aproximadamente el 98%:



- 45 en presencia de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano a una temperatura de desde 0°C a 15°C a su correspondiente alcohol (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (**2**)



- 50 b) aislar el alcohol (**2**) del paso a) por tratamiento extractivo después de extinguir la reacción añadiendo acetato de etilo y cloruro de amonio;
- c) hacer reaccionar el alcohol (**2**) aislado del paso b) con ácido 2-bromobutírico en una mezcla de tetrahidrofurano y metil tert-butil éter en presencia de NaOtBu al menos parcialmente a una temperatura de
- 55 5°C a 15°C para formar ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (**3**)



(3);

d) aislar el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxy)butanoico (3) del paso c) por extracción acuosa; y

5

e) opcionalmente purificar el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxy)butanoico (3).