

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 500**

51 Int. Cl.:

C07C 49/17 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.12.2012 PCT/CN2012/087732**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2013 WO13152608**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2012 E 12874086 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2837629**

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

30 Prioridad:

10.04.2012 CN 201210102879

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

14.07.2017

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, SHUANGYONG

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 624 500 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 fenilketonuria (PKU), y particularmente a un método para sintetizar diclorhidrato de sapropterina.

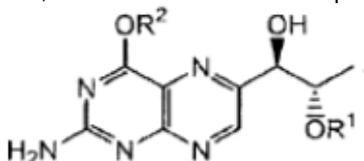
Antecedentes de la invención

10 El diclorhidrato de sapropterina, nombre químico diclorhidrato de (6R)-2-amino-6-[(1R,2S)-1,2-dihidroxi-propil]-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 (BH_4). BH_4 es un cofactor de fenilalanina hidroxilasa (PAH). Se adquiere tirosina a partir de fenilalanina (Phe) mediante hidroxilación bajo la acción de PAH que tiene baja actividad o incluso es inactiva en pacientes con PKU, mientras que BH_4 puede activar PAH, fomentar el metabolismo oxidativo normal de Phe en los cuerpos de los pacientes y reducir los niveles de Phe en los cuerpos de algunos pacientes. El 16 de diciembre de 2007, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó los comprimidos de diclorhidrato de sapropterina producidos por BioMarin Pharmaceutical Inc. en los EE.UU. para su comercialización 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 una alta pureza de producto.

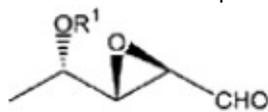
En la actualidad, BH_4 se sintetiza principalmente mediante los siguientes métodos notificados en la bibliografía:

1. Preparación usando 4-hidroxi-2,5,6-triaminopirimidina (ATP) y 5-desoxi-L-arabinosa como materiales de partida, 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 materiales de partida, véase la bibliografía Matsuura *et al.* Bull. Chem. Soc. Jpn., 48, 3767 (1975);
3. Preparación mediante reacción de materiales de partida TAP protegido con hidroxilo y 4-acetil-2,3-epoxipentanal mediante oxidación de yodo y un grupo protector de deshidroxilación, véase la bibliografía Matsuura *et al.*, Chemistry of Organic Synthesis, MI/g. 46, n.º 6, P570 (1988).
- 25 Estos métodos tradicionales para preparar BH_4 tienen las siguientes desventajas principales: los materiales de partida son caros, la arabinosa que difícilmente puede adquirirse se usa como radical de átomo de carbono para la síntesis asimétrica; hay múltiples etapas en reacciones con bajo rendimiento, y baja pureza de 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 a gran escala. Por tanto, se necesita buscar urgentemente una ruta de síntesis que sea aplicable a la producción industrial con alta pureza de producto, alto rendimiento y alta estereoselectividad.
- 30

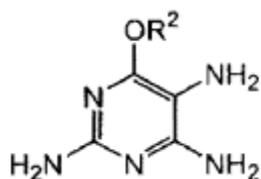
El documento WO 2009/047902 A1 da a conocer un método que permite producir comercialmente un compuesto de pteridina con alto rendimiento. Específicamente, da a conocer un método para producir un compuesto de pteridina



35 representado por la fórmula general (3), que está caracterizado porque se condensan un compuesto de epoxialdehído ópticamente activo representado por la fórmula general (1)



y un compuesto de pirimidina representado por la fórmula general (2)



en un disolvente polar en presencia de un ácido que tiene un pKa de no más de 4,5, y después se somete el compuesto resultante a oxidación.

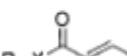
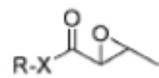
40 El documento WO 2005/049614 A2 da a conocer un procedimiento para la preparación de tetrahidrobiopterina a partir de neopterina y/o pterinas sustituidas en 6 con un rendimiento mejorado y una alta estereoselectividad. También se dan a conocer productos intermedios individuales novedosos útiles para la preparación de tetrahidrobiopterina, tales como neopterina selectivamente protegida.

El documento JP 2575781 B da a conocer la producción de L-bioperina. Para obtener el compuesto del título, útil como precursor de (6R)-tetrahidrobiopterina (remedio para la enfermedad de Parkinson), a partir de un material de partida económico con buen rendimiento, se usa un (S)-lactato de alquilo como material de partida inicial, pasando a través de varios productos intermedios novedosos.

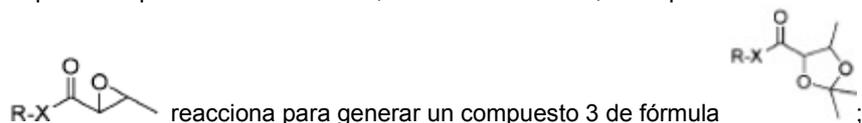
5 **Sumario de la invención**

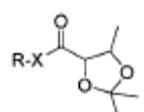
La presente invención proporciona un método para sintetizar un compuesto de diclorhidrato de sapropterina. La presente invención reduce una ruta de síntesis de diclorhidrato de sapropterina, y resuelve un producto intermedio de racemato o un producto intermedio que tiene un bajo índice de isomerismo de antímeros usando un reactivo de resolución quiral, obteniendo así un producto intermedio que tiene un alto índice de isomerismo de antímeros. Los materiales de partidas son baratos y fácilmente disponibles, y el coste se reduce significativamente, proporcionando por tanto un esquema eficaz para la producción industrial a gran escala de diclorhidrato de sapropterina.

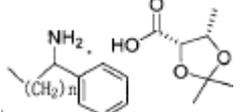
La presente invención proporciona un método para sintetizar diclorhidrato de sapropterina, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

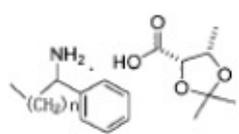
Etapa 1: se somete un compuesto 1 de fórmula  a epoxidación para generar un compuesto 2 de fórmula  , en la que X=NH u O, R=alcano C1-C6 o bencilo;

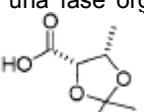
Etapa 2: en presencia de acetona, un ácido de Lewis, un líquido de base inorgánica, el compuesto 2 de fórmula

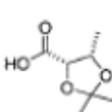


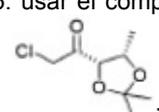
Etapa 3: el compuesto 3 de fórmula  reacciona en una disolución alcalina, se usa un disolvente polar para disolver una torta de filtración obtenida mediante centrifugación, después se añade un reactivo de resolución

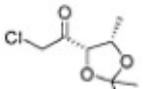
20 para realizar resolución para obtener un compuesto 4 de fórmula  , en la que n=0, 1;

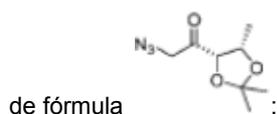
Etapa 4: disolver el compuesto 4 de fórmula  en un disolvente de éter, y realizar la separación en condiciones ácidas para obtener una fase orgánica, y añadir N,N-diisopropiletilamina a la fase orgánica para

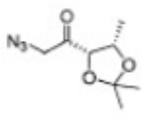
obtener un compuesto 5 de fórmula  ;

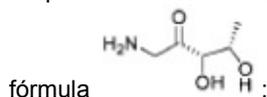
Etapa 5: usar el compuesto 5 de fórmula  como material de partida para sintetizar un compuesto 6 de

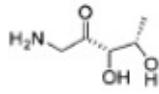
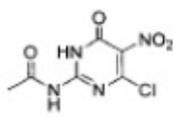
25 fórmula  ;

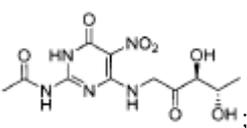
Etapa 6: hacer reaccionar el compuesto 6 de fórmula  con un trinitruro para generar un compuesto 7

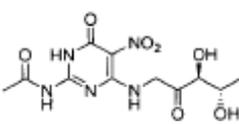


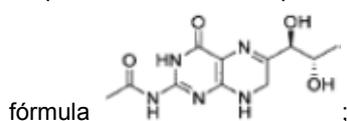
Etapa 7: someter el compuesto 7 de fórmula  a hidrogenación para obtener un compuesto 8 de

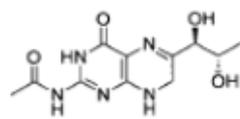


Etapa 8: hacer reaccionar el compuesto 8 de fórmula  y un compuesto A de fórmula 

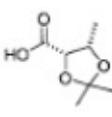
5 para generar un compuesto 9 de fórmula  ;

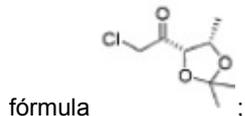
Etapa 9: someter el compuesto 9 de fórmula  a ciclación para obtener un compuesto 10 de

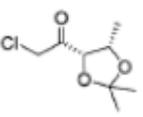


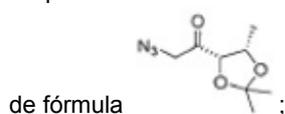
Etapa 10: añadir un catalizador al compuesto 10 de fórmula  introduciendo hidrógeno para realizar una reacción, y después realizar la extinción en ácido clorhídrico que tiene una concentración del 10% al 20% para obtener diclorhidrato de sapropterina.

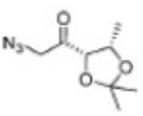
También se proporciona un método para preparar (3S,4S)-1-amino-3,4-dihidroxi-2-pentanona, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

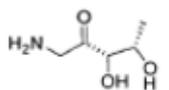
Etapa 1: usar un compuesto 5 de fórmula  como material de partida para sintetizar un compuesto 6 de



15 Etapa 2: hacer reaccionar el compuesto 6 de fórmula  con un trinitruro para generar un compuesto 7



Etapa 3: someter el compuesto 7 de fórmula  a hidrogenación para obtener un compuesto 8 de fórmula



En las reivindicaciones dependientes se exponen realizaciones preferidas de la presente invención.

- La presente invención tiene las siguientes ventajas: 1. los materiales de partida aplicados mediante el método de síntesis están fácilmente disponibles, y el coste se reduce significativamente en comparación con la técnica anterior; 2. la ruta de la presente invención es sencilla, reduciendo por tanto en gran medida una ruta de síntesis de diclorhidrato de sopropterina; 3. las condiciones tecnológicas son estables, el procedimiento de funcionamiento completo es sencillo con menos descarga de agua residual, gas residual y desechos residuales, y menos contaminación, proporcionando por tanto un esquema eficaz para la producción industrial a gran escala de diclorhidrato de sopropterina; 4. la presente invención, que resuelve un producto intermedio de racemato o un producto intermedio que tiene un bajo índice de isomerismo de antímeros usando un reactivo de resolución quiral para obtener un producto intermedio que tiene un alto índice de isomerismo de antímeros, es un complemento para una ruta quiral; 5. la presente invención puede obtener un producto objetivo con una pureza superior al 98% y un exceso enantiomérico de hasta más del 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 indebida de la presente invención. En los dibujos adjuntos:

la figura 1 es un diagrama de flujo de un procedimiento de preparación quiral de un compuesto de diclorhidrato de sopropterina incluido en la presente invención.

Descripción detallada de la invención

Debe indicarse que, si no existe 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 vienen provocados por determinadas fluctuaciones de la temperatura y los valores de pH a medida que las reacciones avanzan en un experimento.

Realización 1: material de partida principal: $\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}-\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}_2$, R= $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ y X=NH

- Etapa 1: añadir 950 l (10 g/ml) de agua pura y 95 kg (1 eq) de crotonil-propilamina $\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}-\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}_2$ a una caldera de reacción de 2000 l, aumentar la temperatura del sistema hasta $40\pm 5^\circ\text{C}$, añadir 208 kg (1,5 eq) de N-bromobutanamida, hacer reaccionar durante 3 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 300 kg (1,5 eq) de una disolución de hidróxido de sodio que tiene una concentración del 15% al sistema, hacer reaccionar durante 3,5 horas mientras se mantiene la temperatura, realizar la extracción y concentración para obtener 67,6 kg de un compuesto 2,3-epoxi-butiril-propilamina, con un rendimiento del 63%;

- Etapa 2: en presencia de 219 kg (8 eq) de acetona, añadir 25 kg (0,4 eq) de cloruro de aluminio a una caldera de reacción de 2000 l, controlar la temperatura a $20\pm 5^\circ\text{C}$, añadir 67,6 kg (1,0 eq) de 2,3-epoxi-butiril-propilamina

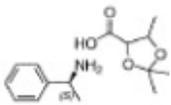
$\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}-\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{O})-\text{CH}_2$, hacer reaccionar durante 8 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 939 kg de una disolución de carbonato de sodio (1,5 eq) que tiene una concentración del 8% al sistema, y realizar la separación de líquidos, extracción y concentración en el sistema para obtener 75,1 kg de 2,3-acetonida-

propilbutiramida $\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}-\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{O})-\text{CH}_2$, con un rendimiento del 79%;

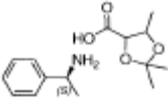
- Etapa 3: añadir 450,6 (6 ml/g) de tetrahidrofurano, y 75,1 kg (1 eq) de 2,3-acetonida-propilbutiramida

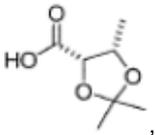
$\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}-\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{O})-\text{CH}_2$ a una caldera de reacción de 1000 l, aumentar la temperatura hasta $30\pm 5^\circ\text{C}$, añadir 11,3 kg

(1,2 eq) de agua pura y 117,2 kg (1,2 eq) de una disolución en metanol de metóxido de sodio que tiene una concentración del 29%, hacer reaccionar durante 6 horas mientras se mantiene la temperatura, realizar la centrifugación, disolver una torta de filtración en 525,7 l (7 ml/g) de tetrahidrofurano, añadir 127,1 kg (2 eq) de L- α -feniletanamina, mantener la temperatura a $22\pm 5^\circ\text{C}$ durante 4 horas, y realizar la centrifugación y el secado para

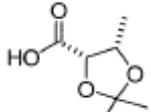
5 obtener 27,3 kg de 2,2,5-trimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de 1-feniletanamina , con un rendimiento del 26%;

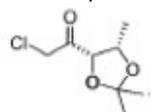
Etapas 4: añadir 28 l (5 ml/g) de 2-metiltetrahidrofurano, y 5,6 kg (1 eq) de 2,2,5-trimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

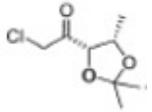
10 de 1-feniletanamina  a un frasco de reacción de 72 l, después añadir una disolución acuosa de ácido clorhídrico diluido que tiene una concentración del 8% al sistema para regular el pH a $2\pm 0,5$, controlar la temperatura a $0\pm 5^\circ\text{C}$, hacer reaccionar durante 1 hora mientras se mantiene la temperatura, realizar la separación de líquidos para obtener una fase orgánica, añadir 4,5 kg (1 eq) de N,N-diisopropiletilamina a la fase orgánica, y

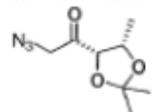
concentrar el sistema para obtener 3,0 kg de ácido (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-metanoico , con un rendimiento del 95%;

Etapas 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-

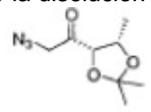
15 metanoico  y 4,3 kg (2 eq) de N,N-diisopropiletilamina a un frasco de reacción de 72 l, reducir la temperatura hasta $-20\pm 5^\circ\text{C}$, añadir 2,7 kg (1,3 eq) de cloroformato de etilo, hacer reaccionar durante 1,5 horas mientras se mantiene la temperatura, introducir un gas de diazometano durante 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 la extracción, separación de líquidos y concentración

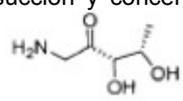
20 para obtener 3,1 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-dioxolano , con un rendimiento del 85%;

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

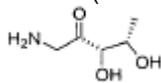
25 , con un rendimiento del 95%;

Etapas 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

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 la filtración por succión y concentración para

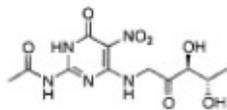
30 obtener un filtrado que contiene 1,8 kg de (3S,4S)-1-amino-3,4-dihidroxi-2-pentanona  que se usa directamente en la siguiente etapa, con un rendimiento del 90%;

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

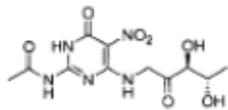


3,4-dihidroxi-2-pentanona, y 3,5 kg (5 eq) de trietilamina a un frasco de reacción de 50 l, hacer reaccionar el sistema durante 6 horas mientras se mantiene la temperatura a $50 \pm 5^\circ\text{C}$, después añadir una disolución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio-hidrogenofosfato de dipotasio para 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-

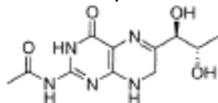
ona, con un rendimiento del 45%;



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

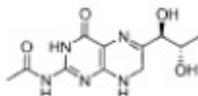


70 l (35 ml/g) de agua pura y 0,6 kg (0,3 g/g) de níquel Raney a un autoclave de 100 l, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema de reacción sea de $0,6 \pm 0,05$ MPa, controlar la temperatura del sistema a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ y la presión a $0,6 \pm 0,05$ MPa, hacer reaccionar durante 20 horas, filtrar el sistema, y regular el pH a $11,5 \pm 0,5$ para obtener una disolución acuosa que contiene 1,7 kg de acetilamino-7,8-dihidropteridina

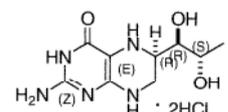


que se usa directamente en la siguiente etapa;

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

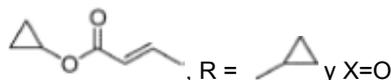


acetilamino-7,8-dihidropteridina obtenida en la etapa 9, introducir hidrógeno hasta que la presión de la caldera de reacción sea de $0,6 \pm 0,05$ MPa, controlar la temperatura del sistema a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ y la presión a $0,6 \pm 0,05$ MPa, hacer reaccionar durante 80 horas, tras reaccionar exhaustivamente, realizar la extinción en 10,29 kg (7 eq) de ácido clorhídrico diluido que tiene una concentración del 15%, y realizar la filtración por succión y el secado en el sistema para obtener un producto objetivo, es decir un producto en bruto de diclorhidrato de sapropterina

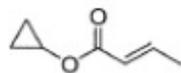


recristalizar y purificar el producto en bruto mediante 25 l (14,7 ml/g) de metanol a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ para obtener 0,95 kg de un producto puro, con un rendimiento del 50%, una pureza del 98,5% y un exceso enantiomérico del 99,2%.

Realización 2: material de partida principal

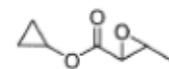


Etapa 1: añadir 2016 l (20 g/ml) de metanol, y 100,8 kg (1 eq) de éster ciclopropilalquílico de crotonato



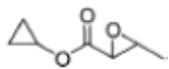
a una caldera de reacción de 3000 l, aumentar la temperatura del sistema hasta $50 \pm 5^\circ\text{C}$, añadir 414 kg (3 eq) de ácido meta-cloroperóxibenzoico, hacer reaccionar durante 5 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 673 kg (3 eq) de una disolución de hidróxido de potasio que tiene una concentración del 20% al sistema, hacer reaccionar durante 4 horas mientras se mantiene la temperatura, realizar la extracción y

concentración para obtener 69,4 kg de un compuesto 2,3-epoxi-ciclopropilalquil-butirato



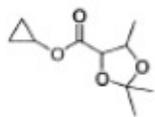
con un rendimiento del 61%;

Etapa 2: en presencia de 425 kg (15 eq) de acetona, añadir 79,2 kg (1 eq) de cloruro férrico a una caldera de reacción de 2000 l, controlar la temperatura a $30 \pm 5^\circ\text{C}$, añadir 69,4 kg (1,0 eq) de 2,3-epoxi-ciclopropilalquil-butirato

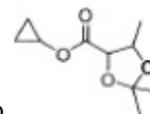


hacer reaccionar durante 10 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 1552 kg de una disolución de carbonato de sodio (3 eq) que tiene una concentración del 10% al sistema, y realizar la separación de

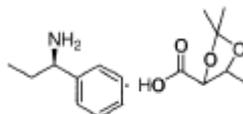
líquidos, extracción, y concentración en el sistema para obtener 75,3 kg de 2,3-acetonida-ciclopropilalquil-butirato



, con un rendimiento del 77%;

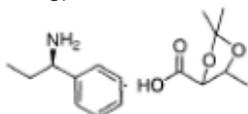


- 5 Etapa 3: añadir 753 (10 ml/g) de metanol, y 75,3 kg (1 eq) de 2,3-acetonida-ciclopropilalquil-butirato a una caldera de reacción de 1000 l, aumentar la temperatura hasta $40\pm 5^\circ\text{C}$, añadir 20,2 kg (3 eq) de agua pura y 210 kg (2 eq) de una disolución de hidróxido de potasio que tiene una concentración del 20%, hacer reaccionar durante 8 horas mientras se mantiene la temperatura, realizar la centrifugación, disolver una torta de filtración en 753 l (10 ml/g) de metanol, añadir 322 kg (5 eq) de L- α -anfetamina, mantener la temperatura a $30\pm 5^\circ\text{C}$ durante 5 horas, y

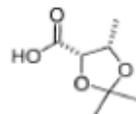


realizar la centrifugación y el secado para obtener 27,2 kg de , con un rendimiento del 24,5%;

Etapa 4: añadir 27 l (10 ml/g) de tetrahidrofurano, 2,7 kg (1 eq) de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-

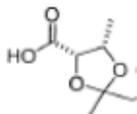


- 10 fenilpropilamino-carboxilato a un frasco de reacción de 72 l, después añadir una disolución acuosa de ácido clorhídrico diluido que tiene una concentración del 10% al sistema para regular el pH a $3\pm 0,5$, controlar la temperatura a $10\pm 5^\circ\text{C}$, hacer reaccionar durante 1 hora, realizar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

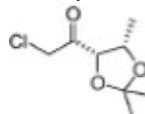


obtener 1,3 kg de ácido (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-metanoico , con un rendimiento del 90%;

- 15 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

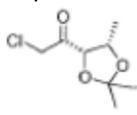


- 20 , y 8 kg (5 eq) de N,N-diisopropiletilamina a un frasco de reacción de 72 l, reducir la temperatura hasta $0\pm 5^\circ\text{C}$, añadir 2,9 kg (3 eq) de cloroformiato de propilo, hacer reaccionar durante de 1 a 2 horas mientras se mantiene la temperatura, introducir un gas de diazometano durante 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 la extracción, separación de líquidos y concentración para

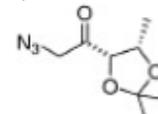


obtener 1,3 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-dioxolano , con un rendimiento del 82%;

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

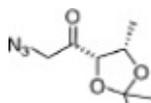


, 3,1 kg (4 eq) de azidotrimetilsilano, y 0,8 kg (0,8 eq) de yoduro de sodio a un frasco de 72 l, hacer reaccionar el sistema durante 30 horas mientras se mantiene la temperatura a $40\pm 5^\circ\text{C}$, realizar la filtración y

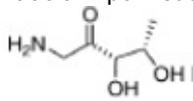


- 25 concentración para obtener una disolución en acetonitrilo que contiene 1,21 kg de , con un rendimiento del 90%;

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 sea 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-

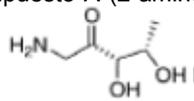


trimetil-5-(2-azidoacetil)-1,3-dioxolano, hacer reaccionar a $30\pm 5^\circ\text{C}$ durante 8 horas, realizar la filtración por succión y concentración para obtener 0,71 kg de (3S,4S)-1-amino-3,4-dihidroxi-2-pentanona

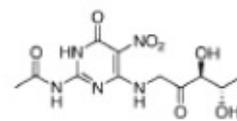


, con un rendimiento del 87,5%;

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

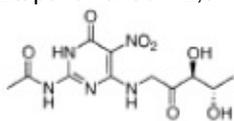


dihidroxi-2-pentanona, y 6,4 kg (8 eq) de piridina a un frasco de reacción de 100 l, hacer reaccionar el sistema durante 8 horas mientras se mantiene la temperatura a $80\pm 5^\circ\text{C}$, después añadir una disolución acuosa de formiato de amonio-amoniaco para regular el pH del sistema a $8\pm 0,5$; y filtrar el sistema para obtener

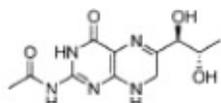


10 1,47 kg de 2-acetilamino-5-nitro-6-((3S,4S)-3,3-dihidroxi-2-oxo-pentilamino)-pirimidin-4-ona con un rendimiento del 43,2%;

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

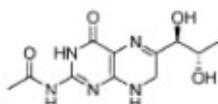


15 147 l (50 ml/g) de metanol y 1,76 kg (0,6 g/g) de paladio al 5% sobre carbono a un autoclave de 200 l, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema sea de $0,9\pm 0,05$ MPa, controlar la temperatura del sistema a $30\pm 5^\circ\text{C}$ y la presión a $0,9\pm 0,05$ MPa, hacer reaccionar durante 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

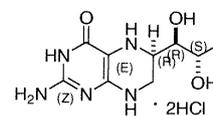


que se usa directamente en la siguiente etapa;

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-

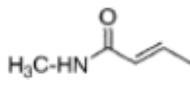


20 dihidropteridina obtenida en la etapa 9, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema sea de $0,9\pm 0,05$ MPa, controlar la temperatura del sistema a $30\pm 5^\circ\text{C}$ y la presión a $0,9\pm 0,05$ MPa, hacer reaccionar durante 84 horas, tras reaccionar exhaustivamente, realizar la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

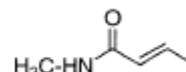


obtener un producto objetivo, es decir un producto en bruto de diclorhidrato de sapropterina, recristalizar y purificar el producto en bruto mediante 62,5 l (25 ml/g) de acetona a $40\pm 5^\circ\text{C}$ para obtener 1,31 kg de un producto puro, con un rendimiento del 47%, una pureza del 98,1% y un exceso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

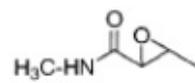
25 Realización 3: material de partida principal: $\text{H}_3\text{C}-\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}_2$, R=-CH₃ y X=NH



30 Etapa 1: añadir 495 l (5 g/ml) de etanol, y 99 kg (1 eq) de crotonil-metanamina $\text{H}_3\text{C}-\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}_2$ a una caldera de reacción de 2000 l, aumentar la temperatura del sistema hasta $35 \pm 5^\circ\text{C}$, añadir 180,2 kg (1 eq) de una disolución en tolueno de hidroperóxido de terc-butilo que tiene una concentración del 50%, hacer reaccionar durante 2 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 400 kg (1 eq) de una disolución de hidróxido de sodio que tiene una concentración del 10% al sistema, hacer reaccionar durante 3 horas mientras se mantiene la temperatura, realizar la



extracción y concentración para obtener 70,2 kg de 2,3-epoxi-butiril-metilamina

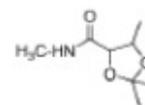


con un rendimiento del 61%;

Etapa 2: en presencia de 106 kg (3 eq) de acetona, añadir 2,6 kg (0,1 eq) de cloruro de litio a una caldera de reacción de 1000 l, controlar la temperatura a $10 \pm 5^\circ\text{C}$, añadir 70,2 kg (1,0 eq) de 2,3-epoxi-butiril-metilamina, hacer reaccionar durante 5 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 610 kg de una disolución de bicarbonato de potasio (0,5 eq) que tiene una concentración del 5% al sistema, y realizar la separación de líquidos, extracción, y

5

concentración en el sistema para obtener 81,3 kg de 2,3-acetonida-alkuilformamida

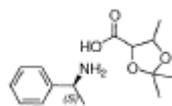


con un rendimiento del 77%;

Etapa 3: añadir 243,9 l (3 ml/g) de etanol, y 81,3 kg (1 eq) de 2,3-acetonida-alkuilformamida a una caldera de reacción de 1000 l, aumentar la temperatura hasta $250 \pm 5^\circ\text{C}$, añadir 4,23 kg (0,5 eq) de agua pura y 47 kg (0,5 eq) de una disolución de hidróxido de sodio que tiene una concentración del 20%, hacer reaccionar durante 3 horas mientras se mantiene la temperatura, realizar la centrifugación, disolver una torta de filtración en 122,6 l (2 ml/g) de etanol, añadir 56,9 kg (1 eq) de L- α -feniletilamina, mantener la temperatura a $15 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 3 horas, y realizar la centrifugación y el secado para obtener 32,3 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-fenilpropilamino-

10

carboxilato con un rendimiento del 24,5%;

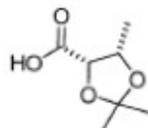


Etapa 4: añadir 30 l (3 ml/g) de 1,4-dioxano, 10 kg (1 eq) de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-fenilpropilamino-

carboxilato a un frasco de reacción de 72 l, después añadir una disolución acuosa de ácido fosfórico diluida 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 la separación de líquidos para obtener una fase orgánica, añadir 3,3 kg (0,8 eq) de N,N-diisopropiletilamina a la fase orgánica, y concentrar el sistema para obtener 5,2 kg de ácido

20

(4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-metanoico



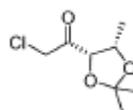
con un rendimiento del 91%;

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

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 cloroforniato 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 la extracción, separación de líquidos y concentración para

25

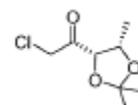
obtener 5 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-dioxolano



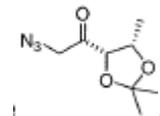
con un rendimiento del 81%;

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, tras hacer reaccionar el

30

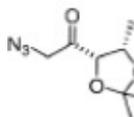


sistema durante 20 horas mientras se mantiene la temperatura a $15\pm 5^{\circ}\text{C}$, realizar la filtración y concentración para obtener una disolución en metanol que contiene 4,5 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-(2-azidoacetil)-1,3-dioxolano

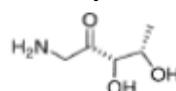


, con un rendimiento del 87%;

- 5 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 sea 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

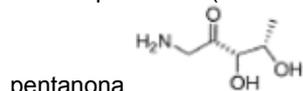


(4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-(2-azidoacetil)-1,3-dioxolano, mantener la temperatura a $10\pm 5^{\circ}\text{C}$, hacer reaccionar durante 5 horas, realizar la filtración por succión y concentración para obtener un filtrado que contiene



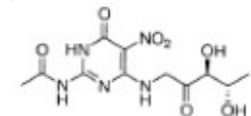
2,6 kg de (3S,4S)-1-amino-3,4-dihidroxi-2-pentanona, con un rendimiento del 86%;

- 10 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) de 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-



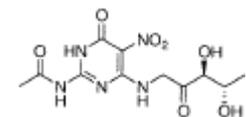
pentanona, y 4,4 kg (3 eq) de carbonato de sodio a un frasco de reacción de 50 l, hacer reaccionar el sistema durante 4 horas mientras se mantiene la temperatura a $30\pm 5^{\circ}\text{C}$, después añadir una disolución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio-hidrogenofosfato de disodio para regular el 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

- 15

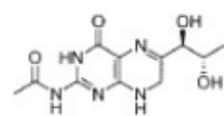


, con un rendimiento del 42%;

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

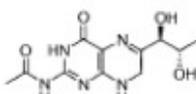


- 20 de 100 l, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema sea de $0,4\pm 0,05$ MPa, controlar la temperatura del sistema a $15\pm 5^{\circ}\text{C}$ y la presión a $0,4\pm 0,05$ MPa, hacer reaccionar durante 18 horas, filtrar el sistema, y regular el pH a $11\pm 0,5$ para obtener una disolución en etanol que contiene 3,25 kg de acetilamino-7,8-dihidropteridina

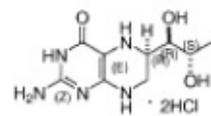


que se usa directamente en la siguiente etapa;

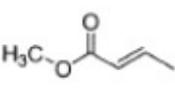
Etapa 10: añadir 0,16 kg (0,05 g/g) de dióxido de platino en presencia de la disolución en etanol que contiene

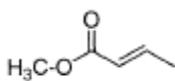


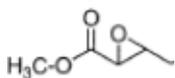
- 25 3,25 kg de acetilamino-7,8-dihidropteridina obtenida en la etapa 9, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema sea de $0,4\pm 0,05$ MPa, controlar la temperatura del sistema a $10\pm 5^{\circ}\text{C}$ y la presión a $0,4\pm 0,05$ MPa, hacer reaccionar durante 72 horas, tras reaccionar exhaustivamente, realizar la extinción en 12,6 kg (3 eq) de ácido clorhídrico diluido que tiene una concentración del 10%, y realizar la filtración por succión y el secado en el sistema para obtener un producto objetivo, es decir un producto en bruto de diclorhidrato de sapropterina

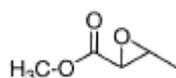


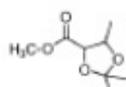
- 30 , recristalizar y purificar el producto en bruto mediante 16,3 l (5 ml/g) de isopropanol a $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ para obtener 1,52 kg de un producto puro, con un rendimiento del 42%, una pureza del 98,0% y un exceso enantiomérico del 98,7%.

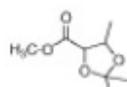
Realización 4: material de partida principal:  , R=-CH₃ y X=O

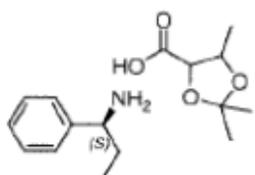
5 Etapa 1: añadir 900 l (15 g/ml) de isopropanol, y 60 kg (1 eq) de crotonato de metilo  a una caldera de reacción de 2000 l, aumentar la temperatura del sistema hasta 45 ± 5°C, añadir 178 kg (2,5 eq) de N-bromobutanida, hacer reaccionar durante 3,5 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 420 kg (2,5 eq) de una disolución de hidróxido de potasio que tiene una concentración del 20% al sistema, hacer reaccionar durante 3,5 horas mientras se mantiene la temperatura, realizar la extracción y concentración para obtener 42,6 kg de 2,3-

epoxi-metil-butirato  , con un rendimiento del 61,2%;

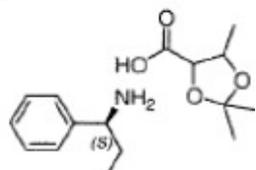
10 Etapa 2: en presencia de 256 kg (12 eq) de acetona, añadir 40 kg (0,8 eq) de cloruro de zinc a una caldera de reacción de 2000 l, controlar la temperatura a 25 ± 5°C, añadir 42,6 kg (1,0 eq) de 2,3-epoxi-metil-butirato  , hacer reaccionar durante 9 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 1408 kg de una disolución de carbonato de potasio (2,5 eq) que tiene una concentración del 9% al sistema, y realizar la separación de líquidos, extracción y concentración en el sistema para obtener 49,8 kg de 2,3-acetonida-metil-butirato

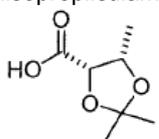
 , con un rendimiento del 78%;

15 Etapa 3: añadir 398 (8 ml/g) de metanol, y 49,8 kg (1 eq) de 2,3-acetonida-metil-butirato  a una caldera de reacción de 1000 l, aumentar la temperatura hasta 35±5°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 la centrifugación, disolver una 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±5°C durante 4,5 horas, y realizar la centrifugación y el secado para obtener 21,1 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolano-4-

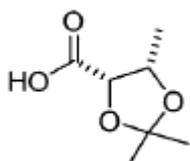
20 carboxilato de 1-fenilpropan-1-amina  , con un rendimiento del 25%;

Etapa 4: añadir 48 l (8 ml/g) de metil terc-butil éter, 6 kg (1 eq) de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato

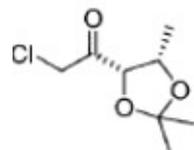
25 de 1-fenilpropan-1-amina  a un frasco de reacción de 72 l, después añadir una disolución acuosa de ácido clorhídrico diluido que tiene una concentración del 9% al sistema para regular el pH a 2,5±0,5, controlar la temperatura a -5±5°C, hacer reaccionar durante 1 hora, realizar la separación de líquidos para obtener una fase orgánica, añadir 6,6 kg (2,5 eq) de N,N-diisopropiletilamina a la fase orgánica, y concentrar el sistema para

obtener 3,0 kg de ácido 1,3-dioxolan-4-carboxílico  , 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

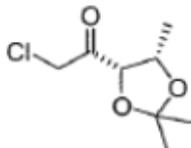


5 y 9,7 kg (4 eq) de N,N-diisopropiletilamina a un frasco de reacción de 72 l, reducir la temperatura hasta $-25\pm 5^{\circ}\text{C}$, añadir 4,4 kg (2,5 eq) de cloroformiato de metilo, hacer reaccionar durante 1,5 horas mientras se mantiene la temperatura, introducir un gas de diazometano durante 1,5 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 la extracción, separación de líquidos y concentración

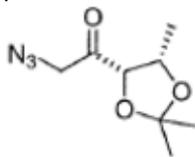


para obtener 3,0 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-dioxolano, con un rendimiento del 83%;

Etapa 6: añadir 36 l (12 ml/g) de acetona, 3 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-dioxolano

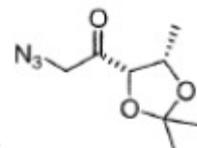


10 , 3 kg (3 eq) de azida de sodio y 1,5 kg (0,6 eq) de yoduro de sodio a un frasco de 72 l, hacer reaccionar el sistema durante 27 horas mientras se mantiene la temperatura a $32\pm 5^{\circ}\text{C}$, realizar la filtración y concentración para obtener una disolución en acetona que contiene 2,8 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-(2-azidoacetil)-

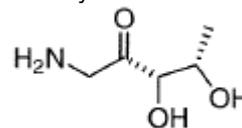


1,3-dioxolano, con un rendimiento del 91%;

Etapa 7: añadir 33,7 l (12 ml/g) de 2-metiltetrahydrofurano, 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 $3\pm 0,5$ con ácido acético, añadir la disolución en

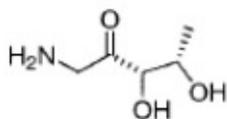


15 acetona que contiene 2,8 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-(2-azidoacetil)-1,3-dioxolano, mantener la temperatura a $25\pm 5^{\circ}\text{C}$, hacer reaccionar durante 8,5 horas, realizar la filtración por succión y concentración para

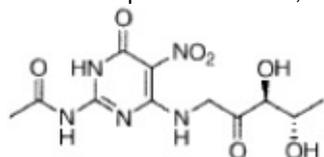


obtener un filtrado que contiene 1,6 kg de (3S,4S)-1-amino-3,4-dihidroxi-2-pentanona un rendimiento del 87,5%;

20 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) de compuesto A (2-amino-6-cloro-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona), 1,6 kg (1 eq) de (3S,4S)-1-amino-3,4-dihidroxi-

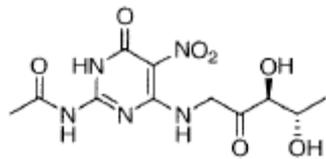


2-pentanona, y 8,7 kg (7 eq) de bicarbonato de potasio a un frasco de reacción de 50 l, hacer reaccionar el sistema durante 7 horas mientras se mantiene la temperatura a $70\pm 5^{\circ}\text{C}$, después añadir una disolución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio-hidrogenofosfato de disodio para regular el pH del sistema a $7,5\pm 0,5$; 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

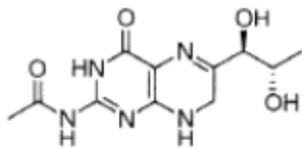


25 , con un rendimiento del 43%;

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



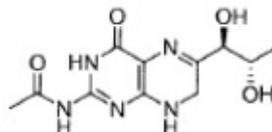
5 78,7 l (45 ml/g) de metanol y 0,9 kg (0,5 g/g) de paladio al 5% sobre carbono a un autoclave de 100 l, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema de reacción sea de $0,8 \pm 0,05$ MPa, controlar la temperatura del sistema a $25 \pm 5^\circ\text{C}$ y la presión a $0,8 \pm 0,05$ MPa, hacer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



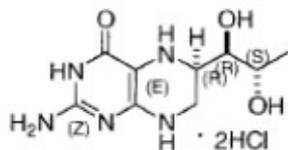
dihidropteridina

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



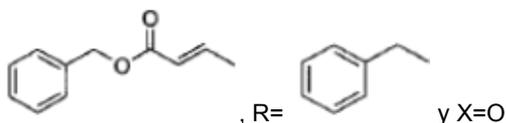
10 contiene 1,5 kg de acetilamino-7,8-dihidropteridina obtenida en la etapa 9, introducir hidrógeno hasta que la presión de la caldera de reacción sea de $0,8 \pm 0,05$ MPa, controlar la temperatura del sistema a $25 \pm 5^\circ\text{C}$ y la presión a $0,8 \pm 0,05$ MPa, hacer reaccionar durante 82 horas, tras reaccionar exhaustivamente, realizar la extinción en 31,9 kg (9 eq) de ácido clorhídrico diluido que tiene una concentración del 15%, y realizar la filtración por succión y el secado en el sistema para obtener un producto objetivo, es decir un producto en bruto de



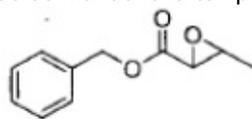
diclorhidrato de sapropterina

15 , 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: material de partida principal:



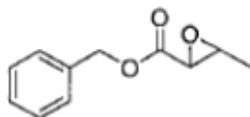
20 Etapa 1: añadir 780 l (12 g/ml) de etanol, y 65 kg (1 eq) de crotonato de bencilo a una caldera de reacción de 2000 l, aumentar la temperatura del sistema hasta $42 \pm 5^\circ\text{C}$, añadir 127,3 kg (2 eq) de ácido meta-cloroperoxibenzoico, hacer reaccionar durante 3 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 147,6 kg (2 eq) de una disolución de hidróxido de sodio que tiene una concentración del 20% al sistema, hacer reaccionar durante 3,2 horas mientras se mantiene la temperatura, realizar la extracción y concentración para obtener 44 kg de



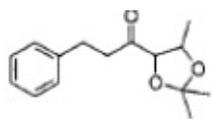
2,3-epoxi-bencil-butirato

, con un rendimiento del 62%;

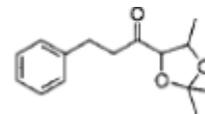
Etapa 2: en presencia de 132,8 kg de (10 eq) acetona, añadir 5,8 kg (0,6 eq) de cloruro de litio a una caldera de reacción de 1000 l, controlar la temperatura a $22 \pm 5^\circ\text{C}$, añadir 44 kg (1,0 eq) de 2,3-epoxi-bencil-butirato



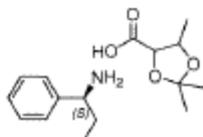
25 , hacer reaccionar durante 7 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 343 kg de una disolución de dicarbonato de potasio (1,5 eq) que tiene una concentración del 10% al sistema, y realizar la separación de líquidos, extracción y concentración en el sistema para obtener 44 kg de 2,3-acetonida-bencil-butirato



, con un rendimiento del 77,5%;



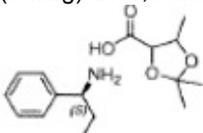
- 5 Etapa 3: añadir 352 (8 ml/g) de etanol, y 44 kg (1 eq) de 2,3-acetonida-bencil-butirato a una caldera de reacción de 1000 l, aumentar la temperatura hasta $37\pm 5^{\circ}\text{C}$, añadir 4,8 kg (1,5 eq) de agua pura y 53,2 kg (1,5 eq) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio que tiene una concentración del 20%, hacer reaccionar durante 6 horas mientras se mantiene la temperatura, realizar la centrifugación, disolver una torta de filtración en 352 l (8 ml/g) de etanol, añadir 71,9 kg (3 eq) de L- α -anfetamina, mantener la temperatura a $22\pm 5^{\circ}\text{C}$ durante 4 horas, y realizar la centrifugación y el secado para obtener 13,2 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de 1-



fenilpropan-1-amina

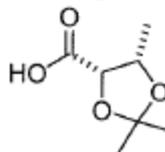
, con un rendimiento del 25,3%;

Etapa 4: añadir 48 l (6 ml/g) de 1,4-dioxano, 8 kg (1 eq) de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de 1-



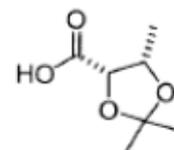
10 fenilpropan-1-amina

a un frasco de reacción de 72 l, después añadir una disolución acuosa de ácido sulfúrico diluida 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 la separación de líquidos para obtener una fase orgánica, añadir 7,0 kg (2,0 eq) de N,N-diisopropiletilamina a la fase orgánica, y concentrar el sistema para obtener



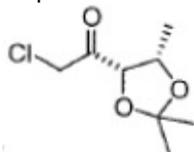
4,1 kg de ácido (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-metanoico

, con un rendimiento del 93,5%;



- 15 Etapa 5: añadir 49 l (12 ml/g) de 2-metiltetrahydrofurano, 4,1 kg de ácido 1,3-dioxolan-4-carboxílico, 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 la extracción, separación de líquidos y concentración para

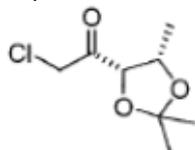
20



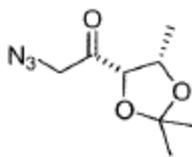
obtener 4,1 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-dioxolano

, 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

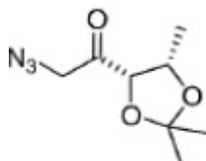


- 25 , 3,4 kg (2,5 eq) de azida de sodio, y 1,8 kg (0,5 eq) de yoduro de potasio a un frasco de 72 l, hacer reaccionar el sistema durante 26 horas mientras se mantiene la temperatura a $34\pm 5^{\circ}\text{C}$, realizar la filtración y concentración para obtener una disolución en acetona que contiene 3,9 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-(2-azidoacetil)-

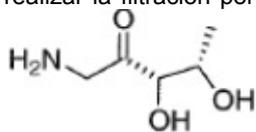


1,3-dioxolano , con un rendimiento del 91,5%;

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 sea 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)-

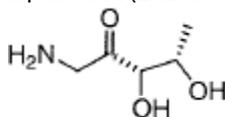


5 2,2,5-trimetil-5-(2-azidoacetil)-1,3-dioxolano , hacer reaccionar a $27 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 8,5 horas, realizar la filtración por succión y concentración para obtener 2,3 kg de (3S,4S)-1-amino-3,4-dihidroxi-2-pentanona

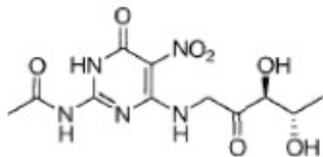


, con un rendimiento del 89%;

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

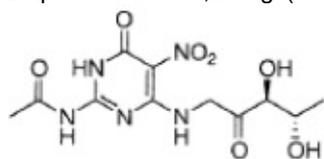


10 2-pentanona y 10,5 kg (6 eq) de diisopropilamina a un frasco de reacción de 50 l, hacer reaccionar el sistema durante 7 horas mientras se mantiene la temperatura a $72 \pm 5^\circ\text{C}$, después añadir una disolución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio-fosfato de dipotasio para regular el pH 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

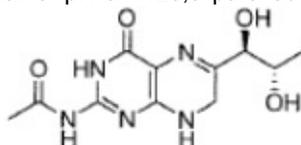


, con un rendimiento del 44%;

15 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

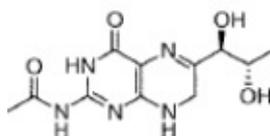


, 50 l (40 ml/g) de etanol y 0,5 kg (0,4 g/g) de paladio al 10% sobre carbono a un autoclave de 100 l, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema de reacción sea de $0,8 \pm 0,05$ MPa, controlar la temperatura del sistema a $27 \pm 5^\circ\text{C}$ y la presión a $0,8 \pm 0,05$ MPa, hacer 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-



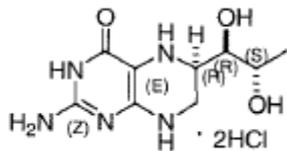
20 dihidropteridina que se usa directamente en la siguiente etapa;

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

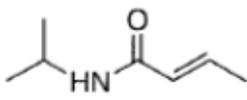


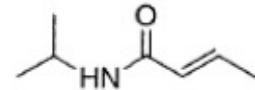
25 contiene 1,1 kg de acetilamino-7,8-dihidropteridina obtenida en la etapa 9, introducir hidrógeno hasta que la presión de la caldera de reacción sea de $0,8 \pm 0,05$ MPa, controlar la temperatura del sistema a $25 \pm 5^\circ\text{C}$ y la presión a $0,8 \pm 0,05$ MPa, hacer reaccionar durante 80 horas, tras reaccionar exhaustivamente, realizar la extinción en 20 kg (8 eq) de ácido clorhídrico diluido que tiene una concentración del 15%, y realizar la filtración

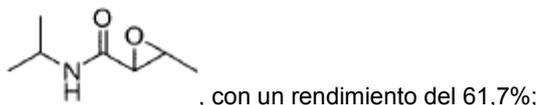
por succión y el secado en el sistema para obtener un producto objetivo, es decir un producto en bruto de clorhidrato



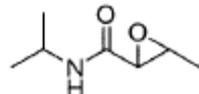
de sapropterina , recristalizar y purificar el producto en bruto mediante 21,4 l (20 ml/g) de etanol a $35\pm 5^\circ\text{C}$ para obtener 0,4 kg de un producto puro, con un rendimiento del 46,2%, una pureza del 98,5% y un exceso enantiomérico del 99,2%.

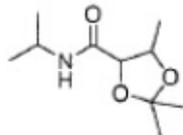
5 Realización 6: material de partida principal:  , R=  y X=N

10 Etapa 1: añadir 510 l (6 g/ml) de metanol, y 85 kg (1 eq) de (E)-N-isopropilbut-2-enamida  a una caldera de reacción de 2000 l, aumentar la temperatura del sistema hasta $37\pm 5^\circ\text{C}$, añadir 120,5 kg (1 eq) de disolución en tolueno de hidroperóxido de terc-butilo que tiene una concentración del 50%, hacer reaccionar durante 2,5 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 133,7 kg (1 eq) de una disolución de hidróxido de sodio que tiene una concentración del 20% al sistema, hacer reaccionar durante 3,5 horas mientras se mantiene la temperatura, realizar la extracción y concentración para obtener 59 kg de N-isopropil-3-metiloxirano-2-carboxamida



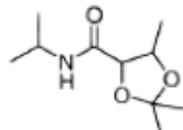
Etapa 2: en presencia de 119,8 kg (5 eq) de acetona, añadir 9,3 kg (0,1 eq) de bromuro de zinc a una caldera de reacción de 1000 l, controlar la temperatura a $15 \pm 5^\circ\text{C}$, añadir 59 kg (1,0 eq) de N-isopropil-3-metiloxirano-2-

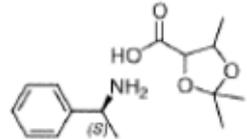
15 carboxamida  , hacer reaccionar durante 6 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir 173 kg de una disolución de dicarbonato de sodio (0,5 eq) que tiene una concentración del 10% al sistema, y realizar la separación de líquidos, extracción y concentración en el sistema para obtener 64,7 kg de N-isopropil-2,2,5-trimetil-



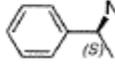
1,3-dioxolano-4-carboxamida , con un rendimiento del 78%;

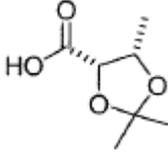
Etapa 3: añadir 259 (4 ml/g) de tetrahidrofurano, y 64,7 kg (1 eq) de N-isopropil-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolano-4-

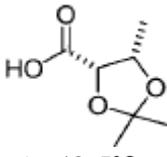
20 carboxamida  a una caldera de reacción de 1000 l, aumentar la temperatura hasta $27\pm 5^\circ\text{C}$, añadir 2,9 kg (0,5 eq) de agua pura y 29,9 kg (0,5 eq) de una disolución en metanol de metóxido de sodio que tiene una concentración del 29%, hacer reaccionar durante 4 horas mientras se mantiene la temperatura, realizar la 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 $18\pm 5^\circ\text{C}$ durante 3,5 horas, y realizar la centrifugación y el secado para

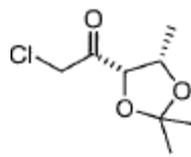
25 obtener 22,4 kg de 2,2,5-trimetil-1,3-dioxolano-4-carboxilato de 1-feniletanamina  , con un rendimiento del 24,7%;

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

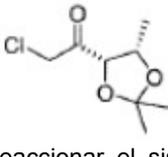
1-feniletanamina  a un frasco de reacción de 72 l, después añadir una disolución acuosa de ácido fosfórico diluida que tiene una concentración del 10% al sistema para regular el pH a $1,5 \pm 0,5$, controlar la temperatura a $-5 \pm 5^\circ\text{C}$, hacer reaccionar durante 1 hora, realizar la separación de líquidos para obtener una fase orgánica, añadir 3,7 kg (0,8 eq) de N,N-diisopropiletanamina a la fase orgánica, y concentrar el sistema para obtener

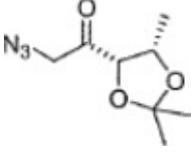
5 5,3 kg de ácido (4S,5S)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxolan-4-metanoico , con un rendimiento del 92,5%;

Etapa 5: añadir 42 l (8 ml/g) de 1,4-dioxano, 5,3 kg de ácido 1,3-dioxolan-4-carboxílico  y 8,5 kg (2 eq) de N,N-diisopropiletanamina a un frasco de reacción de 100 l, reducir la temperatura hasta $-10 \pm 5^\circ\text{C}$, añadir 4 kg (21,0 eq) de clorofornato 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 $7,5 \pm 0,5$, y realizar la extracción, separación de líquidos y concentración para obtener 5,1 kg de (4S,5S)-

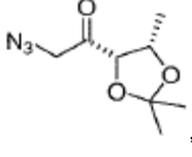
10  2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-dioxolano, con un rendimiento del 81%;

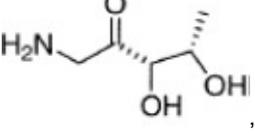
Etapa 6: añadir 41 l (8 ml/g) de tetrahidrofurano, 5,1 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-cloroacetil-1,3-dioxolano

15 , 3,1 kg (1 eq) de azidotrimetilsilano y 0,5 kg (0,1 eq) de yoduro de sodio a un frasco de 72 l, hacer reaccionar el sistema durante 30 horas mientras se mantiene la temperatura a $12 \pm 5^\circ\text{C}$, realizar la filtración y concentración para obtener una disolución en acetona que contiene 4,6 kg de (4S,5S)-2,2,5-trimetil-5-(2-azidoacetil)-

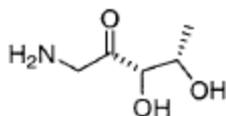
1,3-dioxolano , con un rendimiento del 87,5%;

20 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 sea 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-

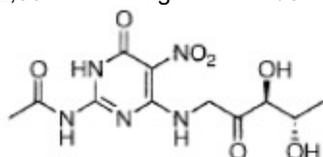
(2-azidoacetil)-1,3-dioxolano , hacer reaccionar a $27 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 8,5 horas, realizar la filtración por

succión y concentración para obtener 2,7 kg de (3S,4S)-1-amino-3,4-dihidroxi-2-pentanona , con un rendimiento del 87,7%;

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

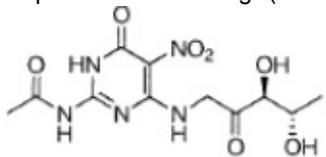


2-pentanona, y 8,7 kg (4 eq) de carbonato de sodio a un frasco de reacción 50 l, hacer reaccionar el sistema durante 7 horas mientras se mantiene la temperatura a $45\pm 5^\circ\text{C}$, después añadir una disolución acuosa de formiato de amonio-amoniaco para regular el pH del sistema a $6,5\pm 0,5$;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

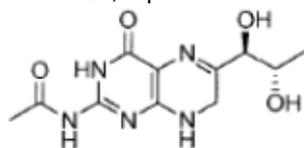


5, con un rendimiento del 42,5%;

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

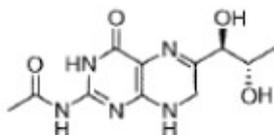


10, 60 l (30 ml/g) de etanol y 0,2 kg (0,1 g/g) de dióxido de platino a un autoclave de 100 l, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema de reacción sea de $0,6\pm 0,05$ MPa, controlar la temperatura del sistema a $20\pm 5^\circ\text{C}$ y la presión a $0,6\pm 0,05$ MPa, hacer reaccionar durante 20 horas, filtrar el sistema, y regular el pH a $11\pm 0,5$ para obtener una disolución en etanol que contiene 1,7 kg de acetilamino-7,8-

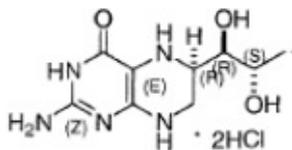


dihidropteridina que se usa directamente en la siguiente etapa;

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



15 acetilamino-7,8-dihidropteridina obtenida en la etapa 9, introducir hidrógeno hasta que la presión de la caldera de reacción sea 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, tras reaccionar exhaustivamente, realizar la extinción en 30 kg (5 eq) de ácido clorhídrico diluido que tiene una concentración del 10%, y realizar la filtración por succión y el secado en el sistema para obtener un producto objetivo, es decir un producto en bruto de diclorhidrato de sapropterina

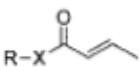
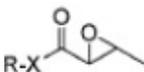


20, recristalizar y purificar el producto en bruto mediante 17 l (10 ml/g) de butanona a $15\pm 5^\circ\text{C}$ para obtener 0,6 kg de un producto puro, con un rendimiento del 43%, una pureza del 98,4% y un exceso enantiomérico del 98,9%.

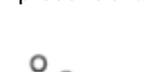
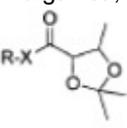
25 Por tanto, puede observarse que la síntesis de un compuesto de diclorhidrato de sapropterina dada a conocer en un método de la presente invención puede obtener un producto objetivo con una alta pureza, un alto exceso enantiomérico y un alto rendimiento. El método de síntesis usa materiales de partida fácilmente disponibles, reduce significativamente una ruta de síntesis de diclorhidrato de sapropterina. Las condiciones tecnológicas son estables y hay menos contaminación en el procedimiento de funcionamiento en su conjunto, proporcionando por tanto un esquema eficaz para la producción industrial a gran escala de diclorhidrato de sapropterina.

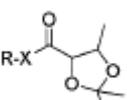
REIVINDICACIONES

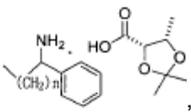
1. Método para sintetizar diclorhidrato de sapropterina, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

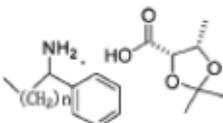
Etapa 1: se somete un compuesto 1 de fórmula  a epoxidación para generar un compuesto 2 de fórmula , en las que X=NH u O, R=alcano C1-C6 o bencilo;

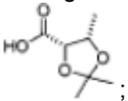
5 Etapa 2: en presencia de acetona, un ácido de Lewis, un líquido de base inorgánica, el compuesto 2 de

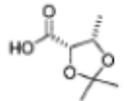
fórmula  reacciona para generar un compuesto 3 de fórmula  ;

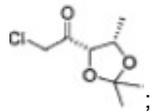
Etapa 3: el compuesto 3 de fórmula  reacciona en una disolución alcalina, se usa un disolvente polar para disolver una torta de filtración obtenida mediante centrifugación, después se añade un reactivo

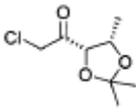
10 de resolución para realizar la resolución para obtener un compuesto 4 de fórmula , en la que n=0, 1;

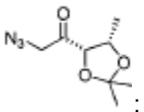
Etapa 4: disolver el compuesto 4 de fórmula  en un disolvente de éter, y realizar la separación en condiciones ácidas para obtener una fase orgánica, y añadir N,N-diisopropiletilamina a la

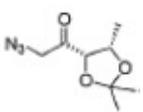
fase orgánica para obtener un compuesto 5 de fórmula  ;

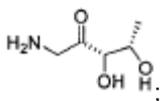
Etapa 5: usar el compuesto 5 de fórmula  como material de partida para sintetizar un compuesto

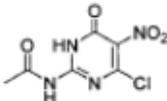
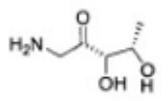
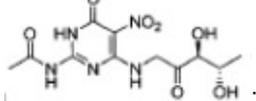
15 6 de fórmula  ;

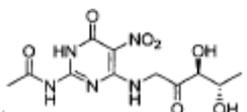
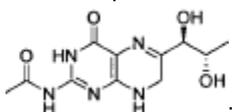
Etapa 6: hacer reaccionar el compuesto 6 de fórmula  con un trinitruro para generar un

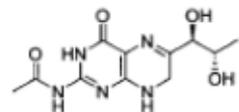
compuesto 7 de fórmula  ;

Etapa 7: someter el compuesto 7 de fórmula  a hidrogenación para obtener un compuesto 8

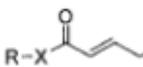
de fórmula  ;

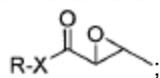
Etapa 8: hacer reaccionar el compuesto 8 de fórmula  y un compuesto A de fórmula  para generar un compuesto 9 de fórmula  ;

Etapa 9: someter el compuesto 9 de fórmula  a ciclación para obtener un compuesto 10 de fórmula  ;

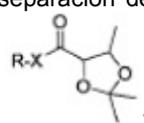
5 Etapa 10: añadir un catalizador al compuesto 10 de fórmula  , introducir hidrógeno para realizar una reacción, y después realizar la extinción en ácido clorhídrico que tiene una concentración del 10% al 20% para obtener diclorhidrato de sapropterina.

2. Método de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

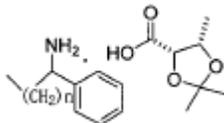
10 Etapa 1: en presencia de un disolvente polar, añadir el compuesto 1 de fórmula  , aumentar la temperatura del sistema hasta de 35°C a 50°C, añadir un oxidante, hacer reaccionar durante de 2 a 5 horas mientras se mantiene la temperatura, después añadir una disolución acuosa de base fuerte que tiene una concentración del 10% en peso al 20% en peso al sistema, mientras se mantiene la temperatura, hacer reaccionar el sistema durante de 3 a 4 horas tras añadir la disolución acuosa de base fuerte, y realizar la

extracción y concentración para obtener el compuesto 2 de fórmula  ;

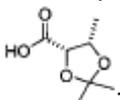
15 Etapa 2: añadir un ácido de Lewis en presencia de acetona, controlar la temperatura a de 10°C a 30°C, añadir el compuesto 2, hacer reaccionar durante de 5 a 10 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir una disolución de base inorgánica que tiene una concentración del 5% en peso al 10% en peso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

compuesto 3 de fórmula  ;

20 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 la 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 la centrifugación y secar para obtener el

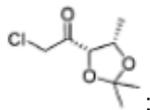
25 compuesto 4 de fórmula  , en la que n=0, 1;

Etapa 4: añadir el compuesto 4 en presencia de un disolvente de éter, después 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 una separación de líquidos para obtener una fase orgánica, añadir N,N-diisopropiletilamina a la fase orgánica, y

30 concentrar el sistema para obtener el compuesto 5 de fórmula  ;

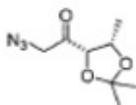
Etapa 5: añadir el compuesto 5 y N,N-diisopropiletilamina en presencia de un disolvente de éter, reducir la temperatura hasta de -30°C a 0°C, añadir un cloroformiato, hacer reaccionar durante de 1 a 2 horas mientras se mantiene la temperatura, introducir un gas de diazometano durante de 1 a 2 horas, 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 la extracción, separación de líquidos y concentración para obtener

5



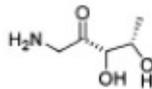
el compuesto 6 de fórmula

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, después realizar el filtrado y concentración para obtener una disolución del compuesto 7 de fórmula

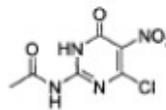


10 que se usa directamente en la siguiente etapa;

Etapa 7: añadir trifenilfosfina y agua, o paladio sobre carbono e hidrógeno, o níquel Raney e hidrógeno en presencia de un disolvente de éter, regular el pH del sistema a de 1 a 4 con un reactivo ácido, añadir una disolución del compuesto 7, mantener la temperatura durante de 10°C a 30°C, hacer reaccionar durante de 5 a 10 horas, realizar la filtración por succión y concentración para obtener un filtrado que contiene el

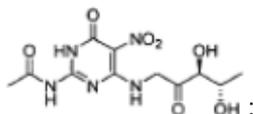


15 compuesto 8 de fórmula , usándose el filtrado directamente en la siguiente etapa o separándose un sólido del compuesto 8 del filtrado para su uso en la siguiente etapa;



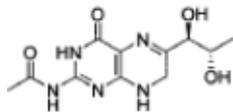
Etapa 8: añadir un catalizador, el compuesto A de fórmula , el compuesto 8 y un reactivo alcalino en presencia de un disolvente alcohólico y agua pura, hacer reaccionar el sistema a de 30°C a 80°C durante de 4 a 8 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir una disolución de tampón para regular el pH del sistema a de 6 a 8, y filtrar el sistema para obtener el compuesto 9 de fórmula

20



Etapa 9: añadir un catalizador en presencia del compuesto 9 y un disolvente polar, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema sea 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 de

25



fórmula que va a usarse directamente en la siguiente etapa;

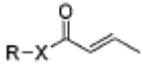
Etapa 10: añadir un catalizador en presencia de la disolución del compuesto 10 obtenida en la etapa 9, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema sea de 0,4 a 0,9 MPa, controlar la temperatura del sistema a de 10°C a 30°C, controlar la presión a de 0,4 a 0,9 MPa, hacer reaccionar durante de 72 a 84 horas, realizar la extinción en ácido clorhídrico diluido que tiene una concentración del 10% al 20% tras reaccionar exhaustivamente, y realizar la filtración por succión y el secado en el sistema para obtener un producto en bruto de diclorhidrato de sapropterina.

30

3. Método de síntesis según la reivindicación 2, caracterizado porque la etapa 10 comprende 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.

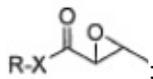
35

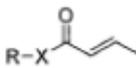
4. Método de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

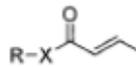
Etapa 1: en presencia de un disolvente polar, añadir el compuesto 1 de fórmula $R-X$ , en la que X=NH u O, R=alcano C1 a C6 o bencilo, aumentar la temperatura del sistema hasta de 35°C a 50°C, añadir

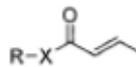
un oxidante, hacer reaccionar durante de 2 a 5 horas mientras se mantiene la temperatura, después añadir una disolución acuosa de base fuerte que tiene una concentración del 10% al 20% al sistema, mientras se mantiene la temperatura, hacer reaccionar el sistema durante de 3 a 4 horas tras añadir la disolución acuosa de base fuerte, y realizar la extracción y concentración para obtener el compuesto 2 de fórmula

5



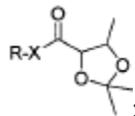
en el que la razón de la cantidad de uso del compuesto de fórmula  con respecto a la del

disolvente polar es de 1 g/de 5 a 20 ml, la razón molar del compuesto de fórmula  con

respecto al oxidante es de 1:de 1 a 3, y la razón molar del compuesto de fórmula  con respecto a la base fuerte es de 1:de 1 a 3;

10 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 de base inorgánica que tiene una concentración del 5% al 10% al sistema, y realizar una separación de líquidos, extracción y concentración en el sistema para obtener el compuesto 3 de

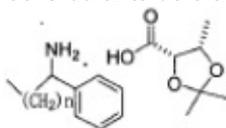
fórmula



15 en el que la razón molar del compuesto 2 con respecto a acetona es de 1:de 3 a 15; la razón molar del compuesto 2 con respecto al ácido de Lewis es de 1:de 0,1 a 1; y la razón molar del compuesto 2 con respecto a la base inorgánica es de 1:de 0,5 a 3;

20 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 la 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 la centrifugación y el secado para obtener el

compuesto 4 de fórmula

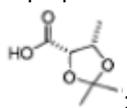


, en la que n=0,1;

25 en el que 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 10 ml; la razón molar del compuesto 3 con respecto a agua pura es de 1:de 0,5 a 3; la razón molar del compuesto 3 con respecto a una sustancia alcalina en la disolución alcalina es de 1:de 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 de 1 g/de 2 a 10 ml; y la razón molar del compuesto 3 con respecto al reactivo de resolución es de 1:de 1 a 5;

30 Etapa 4: añadir el compuesto 4 en presencia de un disolvente de éter, después 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, realizar una separación de líquidos para obtener una fase orgánica, añadir N,N-diisopropiletilamina a la fase orgánica, y concentrar el sistema para obtener el

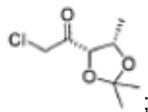
compuesto 5 de fórmula



35 en el que la razón de la cantidad de uso del compuesto 4 con respecto a la del disolvente de éter 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:de 0,8 a 3;

40 Etapa 5: añadir el compuesto 5 y N,N-diisopropiletilamina en presencia de un disolvente de éter, 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

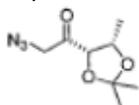
regular el valor de pH a de 7 a 9, realizar la extracción, separación de líquidos y concentración para obtener



el compuesto 6 de fórmula

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

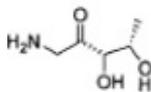
10 Etapa 6: añadir el compuesto 6, un trinitruro y un catalizador en presencia de un disolvente polar, hacer reaccionar el sistema a de 15°C a 40°C durante de 20 a 30 horas mientras se mantiene la temperatura, después realizar el filtrado y concentración para obtener una disolución del compuesto 7 de fórmula



que se usa directamente en la siguiente etapa;

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:de 1 a 4; y la razón molar del compuesto 6 con respecto al catalizador es de 1:de 0,05 a 0,8;

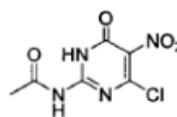
15 Etapa 7: añadir trifenilfosfina y agua, o paladio sobre carbono e hidrógeno, o níquel Raney e hidrógeno en presencia de un disolvente de éter, regular el pH del sistema a de 1 a 4 con un reactivo ácido, añadir una disolución del compuesto 7, mantener la temperatura durante de 10°C a 30°C, hacer reaccionar durante de 5 a 10 horas, realizar la filtración por succión y concentración para obtener un filtrado que contiene el



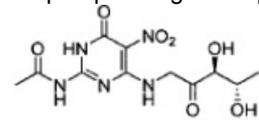
compuesto 8 de fórmula

20 separándose un sólido del compuesto 8 del filtrado para su uso en la siguiente etapa;

25 en el que la razón de la cantidad de uso del compuesto 7 con respecto a la del disolvente de éter es de 1 g/de 5 a 15 ml; la razón molar del compuesto 7 con respecto a trifenilfosfina es de 1:de 0,1 a 3; la razón de la cantidad de uso del compuesto 7 con respecto a la de agua es de 1:de 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:de 0,05 a 0,6; el hidrógeno se introduce hasta que la presión del sistema sea de 0,4 a 0,9 MPa;



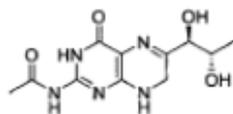
Etapa 8: añadir un catalizador, el compuesto A de fórmula , y un reactivo alcalino en presencia de un disolvente alcohólico y agua pura, hacer reaccionar el sistema a de 30°C a 80°C durante de 4 a 8 horas mientras se mantiene la temperatura, añadir una disolución de tampón para regular el pH del



sistema a de 6 a 8, y filtrar el sistema para obtener el compuesto 9 de fórmula

30 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:de 1 a 1,5; la razón molar de compuesto 8 con respecto al catalizador es de 1:de 0,05 a 0,5; y la razón molar del compuesto 8 con respecto al reactivo alcalino es de 1:de 3 a 8;

35 Etapa 9: añadir un catalizador en presencia del compuesto 9 y un disolvente polar, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema sea 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 de



fórmula

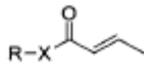
que va a usarse directamente en la siguiente etapa;

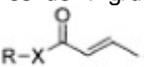
en el que la razón de la cantidad de uso del compuesto 9 con respecto a la del disolvente polar es de 1 g/de 20 a 50 ml y la razón en masa del compuesto 9 con respecto al catalizador es de 1:de 0,05 a 0,6;

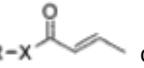
Etapa 10: añadir un catalizador en presencia de la disolución del compuesto 10 obtenida en la etapa 9, introducir hidrógeno hasta que la presión del sistema sea de 0,4 a 0,9 MPa, controlar la temperatura del sistema a de 10°C a 30°C, controlar la presión a de 0,4 a 0,9 MPa, hacer reaccionar durante de 72 a 84 horas, realizar la extinción en ácido clorhídrico diluido que tiene una concentración del 10% al 20% tras reaccionar exhaustivamente, y realizar la filtración por succión y el secado en el sistema para obtener 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:de 0,05 a 0,6; la razón molar del compuesto 10 con respecto a ácido clorhídrico es de 1:de 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.

5. Método de síntesis según la reivindicación 4, caracterizado porque en la etapa 1 el disolvente polar es agua, metanol, etanol o isopropanol, preferiblemente agua, metanol o etanol, de manera óptima agua; el oxidante 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 base fuerte es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, preferiblemente

hidróxido de sodio; la razón de la cantidad de uso del compuesto de fórmula  con respecto a la del disolvente polar es de 1 g/de 5 a 15 ml, preferiblemente 1 g/de 6 a 12 ml; la razón molar del

compuesto de fórmula  con respecto al oxidante es de 1:de 1 a 2,5, preferiblemente 1:de 1 a

2; la razón molar del compuesto de fórmula  con respecto a la base fuerte es de 1:de 1 a 2,5, preferiblemente 1:de 1 a 2;

preferiblemente, en la etapa 2, el ácido de Lewis es cloruro de aluminio, cloruro férrico, cloruro de zinc, una disolución en eterato de dietilo de trifluoruro de boro que tiene una concentración del 47%, bromuro de zinc, o cloruro de litio, preferiblemente cloruro de aluminio, la disolución en eterato de dietilo de trifluoruro de boro que tiene una concentración del 47%, bromuro de zinc o cloruro de litio, y de manera óptima el cloruro de aluminio; 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:de 5 a 15, preferiblemente 1:de 5 a 10; la razón molar del compuesto 2 con respecto al ácido de Lewis es de 1:de 0,1 a 0,8, preferiblemente 1:de 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:de 0,5 a 2,5, preferiblemente 1:de 0,5 a 1,5;

preferiblemente, 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 es de 1 g/de 3 a 8 ml, preferiblemente 1 g/de 4 a 8 ml; la razón molar del compuesto 3 con respecto a agua pura es de 1:de 0,5 a 1,8, preferiblemente 1:de 0,5 a 1,5; la razón molar del compuesto 3 con respecto a la sustancia alcalina en la disolución alcalina es de 1:de 0,5 a 1,8, preferiblemente 1:de 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 1 g/de 3 a 7 ml; la razón molar del compuesto 3 con respecto al reactivo de resolución es de 1:de 1 a 4, preferiblemente 1:de 1 a 3;

preferiblemente, en la etapa 4, el disolvente de éter 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 de éter es de 1 g/de 3 a 8 ml, preferiblemente 1 g/de 3 a 6 ml; y la razón molar del compuesto 4 con respecto a N,N-diisopropiletilamina es de 1:de 0,8 a 2,5, preferiblemente 1:de 0,8 a 2;

5 preferiblemente, en la etapa 5, el disolvente de éter 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 de éter es de 1 g/de 6 a 12 ml, preferiblemente 1 g/de 8 a 12 ml; la razón molar del compuesto 5 con respecto a N,N-diisopropiletilamina es de 1:de 1,5 a 4, preferiblemente 1:de 2 a 4; la razón molar del compuesto 5 con respecto al cloroformiato es de 1:de 1 a 2,5, preferiblemente 1:de 1 a 2; y la razón molar del compuesto 5 con respecto a cloruro de hidrógeno es de 1:de 1,5 a 4,5, preferiblemente 1:de 2 a 4;

20 preferiblemente, 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 1 g/de 8 a 12 ml; la razón molar del compuesto 6 con respecto al trinitruro es de 1:de 1 a 3, preferiblemente 1:de 1 a 2,5; y la razón molar del compuesto 6 con respecto al catalizador es de 1:de 0,05 a 0,6, preferiblemente de 0,1 a 0,5.

25 6. Método de síntesis según la reivindicación 4, caracterizado porque en la etapa 7, el disolvente de éter 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 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 de éter es de 1 g/de 5 a 12 ml, preferiblemente 1 g/de 6 a 12 ml; la razón molar del compuesto 7 con respecto a trifenilfosfina es de 1:de 0,6 a 2, preferiblemente 1:de 0,8 a 2; la razón de la cantidad de uso del compuesto 7 con respecto a la de agua es de 1:de 0,6 a 2, preferiblemente 1:de 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:de 0,05 a 0,4, preferiblemente 1:de 0,05 a 0,3; se introduce hidrógeno hasta que la presión del sistema sea de 0,5 a 0,8 MPa, preferiblemente de 0,6 a 0,8 MPa.

35 7. Método de síntesis según la reivindicación 4, 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, 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 de 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 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 1 g/de 1 a 3 ml; la razón molar del compuesto 8 con respecto al compuesto A es de 1:de 1 a 1,4, preferiblemente 1:de 1 a 1,2; la razón molar del compuesto 8 con respecto al catalizador es de 1:de 0,1 a 0,4, preferiblemente 1:de 0,1 a 0,3; y la razón molar del compuesto 8 con respecto al reactivo alcalino es de 1:de 4 a 7, preferiblemente 1:de 4 a 6;

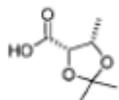
55 preferiblemente, en la etapa 9, el catalizador es níquel Raney, paladio al 5% sobre carbono, paladio al 10% sobre carbono, dióxido de platino o paladio al 20% sobre carbono, preferiblemente níquel Raney, paladio al 5% sobre carbono o paladio al 10% sobre carbono, de manera óptima níquel Raney; el 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 1 g/de 30 a 40 ml y la razón en masa del compuesto 9 con respecto al catalizador es de

1:de 0,05 a 0,5, preferiblemente 1:de 0,1 a 0,4;

preferiblemente, 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:de 0,05 a 0,5, preferiblemente 1:de 0,1 a 0,4; la razón molar del compuesto 10 con respecto a ácido clorhídrico es de 1:de 4 a 9, preferiblemente 1:de 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 1 g/de 10 a 20 ml.

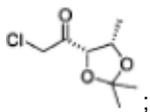
8. Método para preparar (3S,4S)-1-amino-3,4-dihidroxi-2-pentanona, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

Etapa 1: usar un compuesto 5 de fórmula

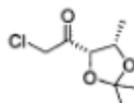


como material de partida para sintetizar un

compuesto 6 de fórmula

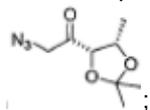


Etapa 2: hacer reaccionar el compuesto 6 de fórmula

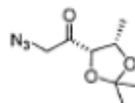


con un trinitruro para generar un

compuesto 7 de fórmula

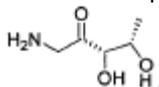


Etapa 3: someter el compuesto 7 de fórmula



a hidrogenación para obtener un compuesto 8

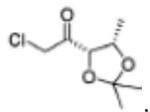
de fórmula



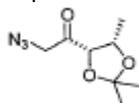
9. Método según la reivindicación 8, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

Etapa 1: añadir el compuesto 5 y N,N-diisopropiletilamina en presencia de un disolvente de éter, 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 la extracción, separación de líquidos y concentración para obtener

el compuesto 6 de fórmula

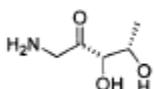


Etapa 2: añadir el compuesto 6, un trinitruro y un catalizador en presencia de un disolvente polar, hacer reaccionar el sistema a de 15°C a 40°C durante de 20 a 30 horas mientras se mantiene la temperatura, después realizar el filtrado y concentración para obtener una disolución del compuesto 7 de fórmula



que se usa directamente en la siguiente etapa;

Etapa 3: añadir trifenilfosfina y agua, o paladio sobre carbono e hidrógeno, o níquel Raney e hidrógeno en presencia de un disolvente de éter, regular el pH del sistema a de 1 a 4 con un reactivo 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 la filtración por succión y concentración para obtener un filtrado que contiene el compuesto 8



de fórmula que se usa directamente en la siguiente etapa o se separa un sólido para su uso en la siguiente etapa.

- 5 10. Método según la reivindicación 9, caracterizado porque en la etapa 1, la razón de la cantidad de uso del compuesto 5 con respecto a la del disolvente de éter es de 1 g/de 5 a 15 ml; la razón molar del compuesto 5 con respecto a N,N-diisopropiletilamina es de 1:de 1 a 5; la razón molar del compuesto 5 con respecto al cloroformiato es de 1:de 1 a 3; y la razón molar del compuesto 5 con respecto a cloruro de hidrógeno es de 1:de 1 a 5.
- 10 11. Método según la reivindicación 10, caracterizado porque en la etapa 1, el disolvente de éter es tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, 1,4-dioxano o éter; el cloroformiato es cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo o cloroformiato de propilo; el reactivo alcalino es trietilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; la razón de la cantidad de uso del compuesto 5 con respecto a la del disolvente de éter es de 1 g/de 6 a 12 ml, preferiblemente 1 g/de 8 a 12 ml; la razón molar del compuesto 5 con respecto a N,N-diisopropiletilamina es de 1:de 1,5 a 4, preferiblemente 1:de 2 a 4; la razón molar del compuesto 5 con respecto al cloroformiato es de 1:de 1 a 2,5, preferiblemente 1:de 1 a 2; y la razón molar del compuesto 5 con respecto a cloruro de hidrógeno es de 1:de 1,5 a 4,5, preferiblemente 1:de 2 a 4.
- 15 12. Método según la reivindicación 9, caracterizado porque en la etapa 2, 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:de 1 a 4; y la razón molar del compuesto 6 con respecto al catalizador es de 1:de 0,05 a 0,8.
- 20 13. Método según la reivindicación 12, caracterizado porque el disolvente polar es acetonitrilo, metanol, etanol, acetona o tetrahidrofurano; el catalizador es yoduro de sodio o yoduro de potasio; el trinitruro es azida de sodio o azidotrimetilsilano; 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 1 g/de 8 a 12 ml; la razón molar del compuesto 6 con respecto al trinitruro es de 1:de 1 a 3, preferiblemente 1:de 1 a 2,5; y la razón molar del compuesto 6 con respecto al catalizador es de 1:de 0,05 a 0,6, preferiblemente de 0,1 a 0,5.
- 25 14. Método según la reivindicación 9, caracterizado porque en la etapa 3, la razón de la cantidad de uso del compuesto 7 con respecto a la del disolvente de éter es de 1 g/de 5 a 15 ml; la razón molar del compuesto 7 con respecto a trifenilfosfina es de 1:de 0,1 a 3; la razón de la cantidad de uso del compuesto 7 con respecto a la de agua es de 1:de 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:de 0,05 a 0,6; introduciendo hidrógeno hasta que la presión del sistema sea de 0,4 a 0,9 MPa.
- 30 15. Método según la reivindicación 14, caracterizado porque el disolvente de éter es tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, metil terc-butil éter, 1,4-dioxano o éter; el reactivo ácido es ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; la razón de la cantidad de uso del compuesto 7 con respecto a la del disolvente de éter es de 1 g/de 5 a 12 ml, preferiblemente 1 g/de 6 a 12 ml; la razón molar del compuesto 7 con respecto a trifenilfosfina es de 1:de 0,6 a 2, preferiblemente 1:de 0,8 a 2; la razón de la cantidad de uso del compuesto 7 con respecto a la de agua es de 1:de 0,6 a 2, preferiblemente 1:de 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:de 0,05 a 0,4, preferiblemente 1:de 0,05 a 0,3; se introduce hidrógeno hasta que la presión del sistema sea de 0,5 a 0,8 MPa, preferiblemente de 0,6 a 0,8 MPa.
- 35 40

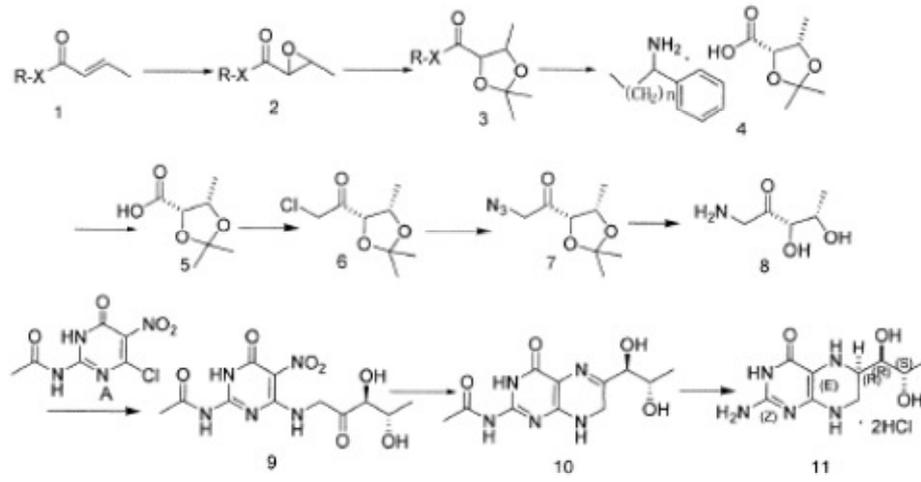


Fig. 1