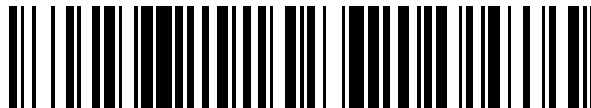


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 692**

51 Int. Cl.:

C07F 9/10 (2006.01)

C07F 9/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2010 E 10763324 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2496586**

54 Título: **Síntesis de ésteres fosfóricos**

30 Prioridad:

05.11.2009 DE 102009052034

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

20.03.2014

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

GLUESENKAMP, KARL-HEINZ

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 449 692 T3

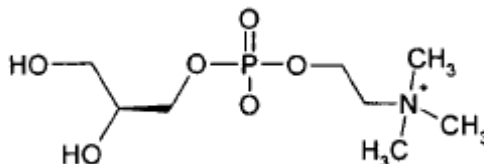
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Síntesis de ésteres fosfóricos

La presente invención hace referencia a un procedimiento para producir ésteres fosfóricos, así como compuestos seleccionados.

- 5 El módulo de síntesis sn-glicero-3-fosfocolina (GPC) es un precursor importante para la síntesis de enantiómeros - fosfolípidos puros:



sn-glicero-3-fosfocolina

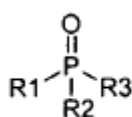
- 10 De este modo, por ejemplo, la GPC representa un grado intermedio para la síntesis de lípidos y lipoides que son relevantes para el área farmacéutica. Asimismo, esta sustancia se utiliza como medicamento para tratar pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer, ya que evidentemente ésta ejerce un efecto normalizante sobre los tejidos nerviosos lesionados.

- 15 Son conocidas las síntesis totales de la GPC. En la solicitud WO 2007/145476 se describe un procedimiento para producir GPC con la ayuda de una reacción de cloruro con R-(+)-glicidol. En la solicitud EP 0486100 A1 se describe un procedimiento para producir GPC, en donde primero isopropilideno-glicerol reacciona con 2-cloro-2-oxa-3,3,2-dioxofosfolano. Se obtiene GPC después de la reacción con trietilamina e hidrólisis del producto obtenido.

No obstante, a pesar de este procedimiento de síntesis conocido, la GPC se obtiene generalmente en gran escala a partir de granos de soja/lecitinas del huevo de gallina. En principio, el aislamiento a partir de fuentes naturales es más conveniente en cuanto a los costes que las variantes conocidas de síntesis total.

- 20 Por tanto, es objeto de la presente invención proporcionar un sistema de síntesis alternativo para producir ésteres fosfóricos.

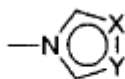
Conforme a ello, es objeto de la presente invención un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula I



I

donde R1, R2, R3; independientemente el uno del otro, representan

- 25 a) compuestos heteroaromáticos de la fórmula II,



II

donde (-X-Y-) representa

- -CH-CH-CH-,
- -Z-CH-CH-,
- -CH-Z-CH-,

- -CH-CH-Z-,
- -CH-Z-,
- -Z-CH- o
- -Z-Z-,

5 donde Z, respectivamente de manera independiente unos de otros, se selecciona del grupo O, S, N, NH; de manera que resulta un sistema aromático,

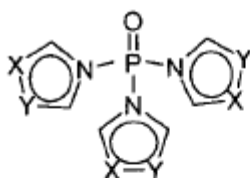
10 b) -OR₄, donde R₄ representa un alquilo de cadena recta o ramificado con 1-20 átomos de C, un alqueno de cadena recta o ramificado con 2-20 átomos de C y uno o varios enlaces dobles, un alquino de cadena recta o ramificado con 2-20 átomos de C y uno o varios enlaces triples, un cicloalquilo saturado, parcialmente o completamente insaturado con 3-24 átomos de C, que puede sustituirse por grupos alquilo con 1-6 átomos de C,

donde R₄ puede ser sustituido por sustituyentes como -OR¹, -NR¹₂, -CN, -C(O)NR¹₂, -COOR¹, -C(=O)R¹, -SO₂NR¹₂ o compuestos aromáticos que eventualmente pueden estar provistos de grupos de protección comunes, en donde uno o varios átomos de C pueden ser reemplazados por heteroátomos, en donde R¹ representa H, alquilo C₁- a C₆, cicloalquilo C₃ a C₇, fenilo no sustituido o sustituido,

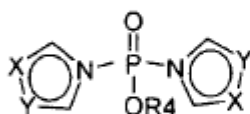
15 c) -O-,

caracterizado porque en una primera etapa se hace reaccionar cloruro de fosforilo con un compuesto aromático que contiene N y en las siguientes etapas los compuestos aromáticos, eventualmente al menos de forma parcial, son sustituidos por compuestos con funciones OH.

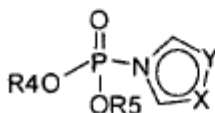
20 Se considera preferente un procedimiento en donde el compuesto de la fórmula I se selecciona de las fórmulas Ia, Ib, Ic, Id y Ie,



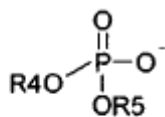
Ia



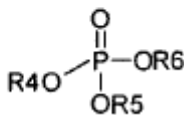
Ib



Ic



Id



Ie

5 donde R5 y R6, respectivamente de forma independiente el uno del otro e independientemente de R4, representan un alquilo de cadena recta o ramificado con 1-20 átomos de C, un alqueno de cadena recta o ramificado con 2-20 átomos de C y uno o varios enlaces dobles, un alquinilo de cadena recta o ramificado con 2-20 átomos de C y uno o varios enlaces triples, un cicloalquilo saturado, parcialmente o completamente insaturado, con 3-24 átomos de C, que puede sustituirse por grupos alquilo con 1-6 átomos de C, donde R5 y R6 pueden ser sustituidos por sustituyentes como -OR¹, -NR¹₂, -CN, -C(O)NR¹₂, -COOR¹, -C(=O)R¹, -SO₂NR¹₂ o compuestos aromáticos que eventualmente pueden estar provistos de grupos de protección comunes, en donde uno o varios átomos de C pueden ser reemplazados por heteroátomos, en donde R¹ representa H, alquilo C₁- a C₆, cicloalquilo C₃ a C₇, fenilo no sustituido o sustituido,

10

y donde los radicales X, Y y R4 poseen el mismo significado definido anteriormente.

15 Un alquilo de cadena recta o ramificado con 1- 20 átomo de C es por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, sec.-butilo o terc.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- ó 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- ó 2,2-dimetilpropilo, 1- etilpropilo, hexilo, heptilo, 1-etil-pentilo, octilo, 1-etilo-hexilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo o eicosilo.

15

20 Un alqueno de cadena recta o ramificado con 2 a 20 átomos de C, donde también pueden encontrarse presentes varios enlaces dobles, es por ejemplo alilo, 2- ó 3-butenilo, isobutenilo, sec.-butenilo, además 4-pentenilo, isopentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, -C₉H₁₇, -C₁₀H₁₉ a -C₂₀H₃₉; preferentemente alilo, 2- ó 3-butenilo, isobutenilo, sec.-butenilo, de manera aún más preferente 4-pentenilo, iso-pentenilo o hexenilo.

20

Un alquinilo de cadena recta o ramificado con 2 a 20 átomos de C, donde también pueden encontrarse presentes varios enlaces triples, es por ejemplo etinilo, 1- ó 2-propinilo, 2- ó 3-butinilo, además 4-pentinilo, 3-pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, -C₉H₁₅, -C₁₀H₁₇ hasta -C₂₀H₃₇, preferentemente etinilo, 1- ó 2-propinilo, 2- ó 3-butinilo, 4- pentinilo, 3-pentinilo o hexinilo.

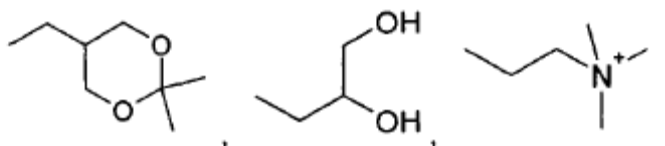
25 Grupos cicloalquilo saturados, así como parcial o completamente insaturados, con 3-24 átomos de C, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, fenilo, cicloheptenilo, los cuales pueden ser sustituidos por grupos alquilo C₁- a C₆.

25

30 Dentro del sentido de la presente invención, como sustituyentes completamente insaturados se entienden también los sustituyentes aromáticos. Ejemplos de ello son el bencilo, fenilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, fenilpentilo o fenilhexilo.

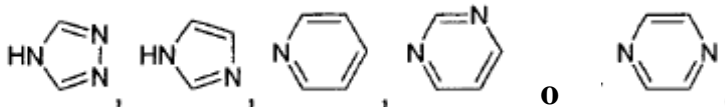
30

Se consideran preferentes los radicales R4, R5 y R6, seleccionados independientemente unos de otros del grupo constituido por radicales de hidrocarburos, que eventualmente puede ser sustituidos por una o varias funciones OH, residuos de azúcar, residuos de aminoácidos o residuos de ácidos nucleicos. Se consideran especialmente preferentes los radicales R4, R5 y R6, seleccionados independientemente el uno del otro de



35

En la primera etapa del procedimiento acorde a la invención se hace reaccionar cloruro de fosforilo con un compuesto heteroaromático que contiene N. A modo de ejemplo, los compuestos heteroaromáticos pueden seleccionarse del grupo constituido por



- 5 De manera preferente, la reacción en la primera etapa del procedimiento acorde a la invención tiene lugar en un disolvente aprótico.

Se considera especialmente preferente un disolvente seleccionado del grupo constituido por acetonitrilo, etanoato de etilo, dioxano, tetrahydrofurano, tetrametilsilano, dimetilformamida, dimetilsulfoxido, acetona, éter etílico, éter metil tert-butílico, ciclohexano, dimetilacetamida, sulfolano, N-metil-pirrolidona o diclorometano.

- 10 De manera completamente preferente, el disolvente consiste en tetrahydrofurano.

Asimismo, la reacción en la primera etapa del procedimiento acorde a la invención, tiene lugar preferentemente en presencia de una base que contiene N, como por ejemplo amoníaco, aminas secundarias o terciarias.

De manera especialmente preferente se trata de una base seleccionada de alquilaminas terciarias.

- 15 De manera completamente preferente, la base que contiene nitrógeno es diisopropiletilamina (base de Hünig) o trietilamina.

De manera especialmente preferente, la base que contiene nitrógeno consiste en trietilamina.

La reacción en la primera etapa del procedimiento descrito tiene lugar a temperatura ambiente o mediante refrigeración. Preferentemente, la reacción tiene lugar a una temperatura de $T > 0^{\circ}\text{C}$. De manera especialmente preferente, la reacción tiene lugar entre 10 y 0°C .

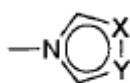
- 20 En las siguientes etapas del procedimiento acorde a la invención, los compuestos heteroaromáticos pueden ser sustituidos parcial o completamente por compuestos con funciones OH.

De manera preferente, los compuestos con funciones OH consisten en biomoléculas o en derivados de biomoléculas.

- 25 Se consideran especialmente preferentes los compuestos seleccionados del grupo constituido por monoalcoholes, dioles, trioles, tetraoles, azúcares, polioles, aminoácidos que contienen grupos OH o ácidos nucleicos que contienen grupos OH.

Se consideran completamente preferentes los derivados de glicerina o de colina, en particular colina tosilato o isopropiliden glicerol.

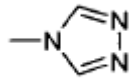
- 30 La reacción con el compuesto que contiene grupos OH tiene lugar a temperatura ambiente o a una temperatura reducida. De manera preferente, la reacción tiene lugar a una temperatura de $T < 0^{\circ}\text{C}$, de forma especialmente preferente en donde $T < -25^{\circ}\text{C}$. Asimismo, en el procedimiento acorde a la invención puede efectuarse una última etapa de síntesis, en donde se produce un compuesto Id al hidrolizar un grupo



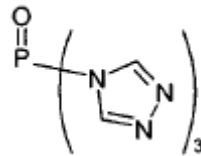
en donde $\text{pH} \geq 7$.

Los respectivos productos de las etapas descritas anteriormente por separado pueden aislarse respectivamente como productos intermedios. De manera alternativa, la síntesis puede efectuarse como una síntesis "one pot" (síntesis en cascada). Se considera preferente un procedimiento para producir un compuesto según la fórmula I en un procedimiento "one pot" (procedimiento en cascada).

- 5 Se considera especialmente preferente un procedimiento como el descrito anteriormente, caracterizado porque los compuestos aromáticos que contienen N consisten en

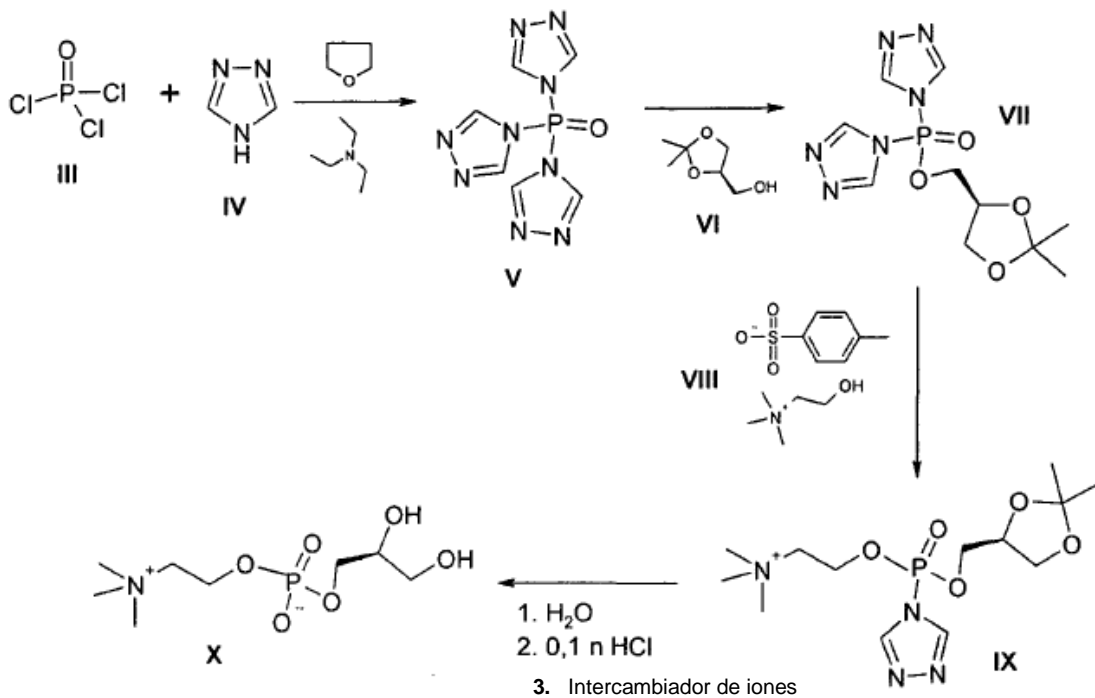


y en una primera etapa se produce un compuesto



- 10 Se considera especialmente preferente un procedimiento caracterizado porque el compuesto según la fórmula I consiste en sn-glicero-3-fosfocolina.

De este modo, con la ayuda del procedimiento acorde a la invención puede producirse sn-glicero-3-fosfocolina. Esto se ilustra en el esquema 1:



Esquema 1

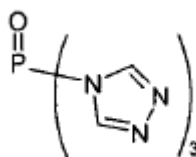
- 15 El punto de partida para esta síntesis se encuentra en la reacción de cloruro de fosforilo (III), en presencia de trietilamina, con triazol (IV), para formar el reactivo de fosforilación (V) que reacciona selectivamente in situ con el

módulo de síntesis (VI) quiral para formar el monoéster (VII). A continuación se agrega colina tosilato (VIII) y se origina el aducto (IX) que seguidamente, en tres etapas sencillas, se convierte en el producto final deseado GPC (X).

Los productos intermedios de esta síntesis respectivamente pueden ser aislados o, de manera alternativa, la secuencia de reacción puede efectuarse como una síntesis "one pot" (síntesis en cascada).

- 5 Se considera ventajoso que el reactivo (V) se trata de un reactivo de fosforilación muy suave. Si se utiliza directamente POCl_3 se obtiene entonces una pluralidad de productos de degradación. El módulo de síntesis (VI) quiral es muy sensible al ácido y no es adecuado para una reacción directa con POCl_3 .

La utilización de un compuesto de la fórmula

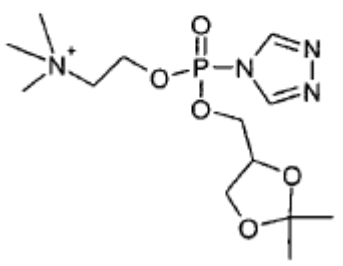
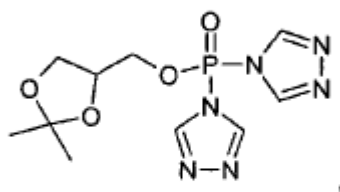
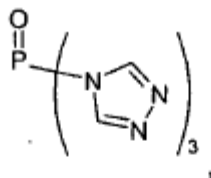


- 10 (Reactivo V) como reactivo de fosforilación, por tanto, es también objeto de la presente invención.

Con la ayuda de la síntesis aquí representada pueden alcanzarse además rendimientos de aproximadamente de un 70 hasta más de un 90 % en todos los niveles.

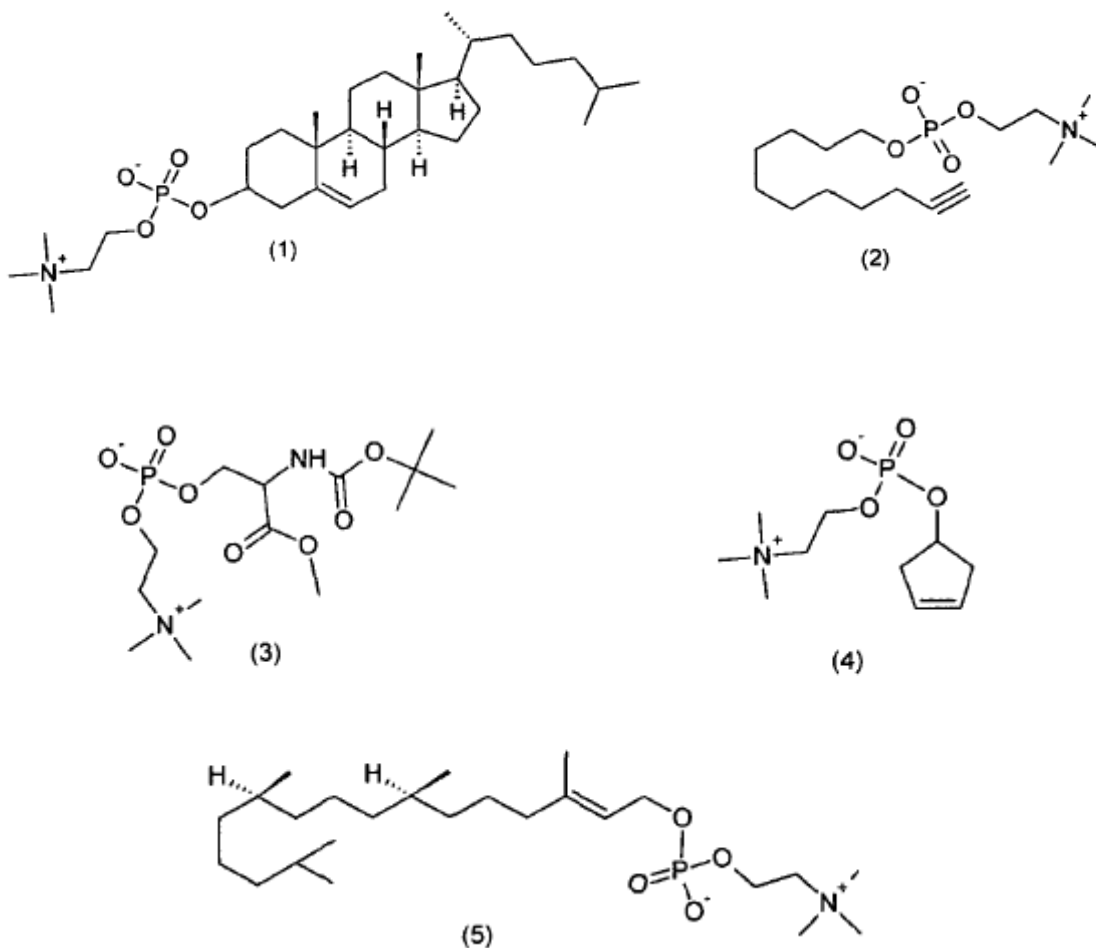
Otra ventaja reside en el hecho de que puede obtenerse una GPC cristalina, con un elevado grado de pureza.

- 15 Otro objeto de la presente invención consiste en un compuesto según la fórmula I como el descrito anteriormente, caracterizado porque el compuesto es seleccionado de



Los compuestos acordes a la invención pueden producirse con la ayuda del procedimiento acorde a la invención y son adecuados por ejemplo como niveles intermedios valiosos en la síntesis de componentes activos farmacéuticos.

Otros compuestos que pueden producirse con la ayuda del procedimiento acorde a la invención son por ejemplo los compuestos de las fórmulas (1) a (5):



- 5 La coleserilo fosfocolina (1) es un compuesto que ya se conoce a través de publicaciones (Gotoh y otros, Chemistry & Biodiversity 2006, 3, 198-209). Se ha comprobado que la sustancia anfifílica (1) ejerce una influencia importante sobre la dinámica de formación de los liposomas.

Los compuestos de las fórmulas (2) a (5) pueden utilizarse como materiales iniciales valiosos en la síntesis de los compuestos más diversos y, por tanto, son igualmente un objeto de la presente invención.

- 10 El compuesto de la fórmula (2), por ejemplo con la ayuda de la "Química click" iniciada por Sharpless, abre una funcionalización dirigida del alquino terminal.

El derivado de serina protegido ortogonalmente de la fórmula (3), a modo de ejemplo, a través de una funcionalización dirigida, puede hacerse reaccionar formando lípidos o lipoides nuevos.

- 15 Los compuestos de la fórmula (4) permiten proporcionar análogos de ciclopentano conformacionalmente restringidos de lípidos. Al transformar el compuesto (4) por ejemplo en un derivado de diol es posible entonces producir una pluralidad de nuevos compuestos de lípidos.

El derivado insaturado de fitilo (5) puede utilizarse igualmente como bloque de construcción para una pluralidad de éter-lípidos nuevos.

- 20 Los siguientes ejemplos de ejecución tienen como fin explicar la invención sin tratarse de ejemplos restrictivos. La invención puede realizarse de forma adecuada en toda el área vinculada a las reivindicaciones. A partir del ejemplo pueden deducirse también otras variantes posibles. De este modo, las características y condiciones de las

reacciones descritas en el ejemplo pueden aplicarse también en otras reacciones que no se encuentran detalladas, pero que entran dentro del ámbito de protección de las reivindicaciones.

Ejemplos:

Ejemplo 1: Síntesis de glicero-fosfocolina (GPC)

- 5 Carga:
- 25,83g de isopropiliden glicerol
 - 29,94 g de cloruro de fosforilo
 - 59,31 g de trietilamina + 10 g
 - 40,5 g de triazol + 2g
- 10 500 ml de THF (seco)
- 53,79 g de colina tosilato
 - 50 ml de H₂O
 - 300 ml 70% de metanol/agua
 - 50 ml 0,1 n HCl
- 15 900 g de intercambiador de iones de lecho mixto - amberlita de pureza elevada (de la empresa Roth)
- 400 ml de etanol (absoluto)
 - 1 g de (NH₄)₂MoO₄
 - 20 mg de Ce(IV)SO₄
 - 10% en peso de H₂SO₄
- 20 En un recipiente de vidrio de 2 l, bajo atmósfera de argón, se colocan 40,5 g (0,564 mol) de triazol en 400 ml de THF, se agregan 59,31 g (0,564 mol) de trietilamina y se agita durante 30 minutos a una temperatura de 5-10° C. A continuación se agregan a modo de goteo 29,94 g (0,194 mol) de cloruro de fosforilo en 50 ml de THF (seco) durante un período de 10 min. La temperatura no debe sobrepasar los 10°C durante la adición. Seguidamente, la suspensión se agita otras 2 horas a 10°C. Se filtran los cristales precipitados, el filtrado se enfría a -10°C y a continuación se agregan a modo de goteo 25,83 g (0,195 mol) de isopropilidenglicerina, disueltos en 50 ml de THF, a lo largo de un período de 1 hora. La temperatura se mantiene a 0°C durante la adición. A continuación se agita otras 5 horas a una temperatura de 0°C- 10°C. Seguidamente, se introducen 53,79 g de colina tosilato secada y triturada con un mortero a lo largo de un período de 10 min y la suspensión se agita otras 24 horas a temperatura ambiente. Después de agregar 50 ml de H₂O se agita otras 5 horas a temperatura ambiente y la carga se deja durante la noche a 4°C. Se filtra el precipitado y la solución se reduce en vacío al 20%. Se añaden 300 ml al 70% de metanol/agua y el valor del pH se regula a 2 con 0,1 n de HCl. A continuación la solución se agita durante la noche. Seguidamente, la solución se trata con un intercambiador de iones de lecho mixto (3x300 g) y la limpieza se controla mediante cromatografía en capa fina (gel de sílice Merck 60F₂₅₄) (eluyente 70% metanol/agua, valor R_f GPC = 0,25). Reactivo de pulverización: (NH₄)₂MoO₄ (1g) y Ce(IV)SO₄ (20 mg) se disuelven en 20 ml 10% de H₂SO₄. Después de pulverizar las placas, éstas son calentadas a 150-200°C. De este modo, los compuestos de fósforo se tiñen de azul. Después del tratamiento con el intercambiador de iones, la mezcla se concentra en el evaporador rotativo hasta que se produce un aceite límpido, viscoso. Al realizar una reducción varias veces con etanol a 50°C en el evaporador rotativo se produce primero una pasta de cristales que se cristaliza por completo después del secado en vacío mediante una bomba de aceite. Rendimiento: 22 g (45 %) de cristales incoloros, con capacidad de dispersión, extremadamente higroscópicos (X según el esquema 1).
- 35
- 40

Espectros NMR ¹H y ³¹P: Espectrómetro Bruker Avance 500 (DRX) (frecuencia de resonancia ¹H, 500 MHz); disolvente, a menos que se indique otra cosa, CDCl₃; sustancia de referencia ¹H NMR: tetrametilsilano como estándar interno, ³¹P NMR: ácido fosfórico en D₂O como estándar externo.

^1H NMR del producto glicero-fosfocolina (X) en DMSO: 5,60 ppm s, 4,93 ppm s, 4,05 ppm s, 3,65-3,71 ppm m, 3,47-3,53 ppm m, 3,13 ppm s.

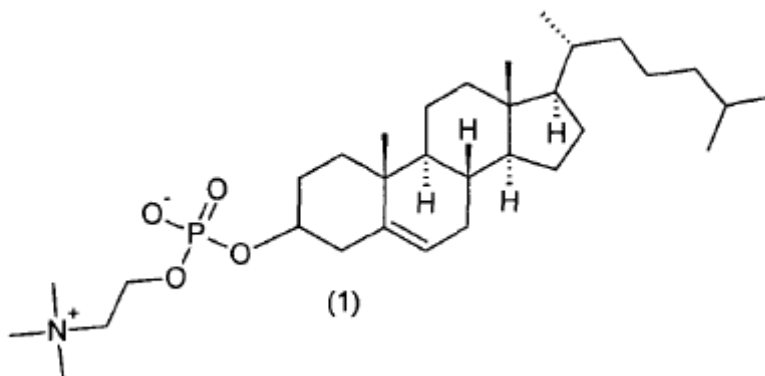
La tabla 1 muestra señales ^{31}P NMR características, por ejemplo de compuestos seleccionados que fueron producidos de acuerdo con el procedimiento indicado más arriba:

5

Tabla 1: ^{31}P señales NMR de algunos ésteres del ácido fosfórico

Compuesto (según el esquema 1)	^{31}P señal NMR (ppm)
V	-22,8
VII	-12,2
IX	-6,7
X	0,04

Ejemplo 2: Síntesis de colesterilo fosfocolina



10

En un recipiente de vidrio de 1 l, bajo atmósfera de argón, se colocan 3,2 g (0,038 mol) de triazol en 0,2 l de cloroformo (seco), se mezclan con 6 g (0,038 mol) de diisopropil-etilamina y se agita durante 20 min a temperatura ambiente. A continuación se enfría a 0°C y después se agregan a modo de goteo 1,98 g (en 10 ml de cloroformo) (0,013 mol) de cloruro de fosforilo durante un período de 30 min. Seguidamente, la suspensión se agita durante 0,5 horas a 0°C y se enfría a -40°C. Se añaden 0,5 g de dimetilaminopiridina y 1,66 g (0,013 mol) de diisopropil-etilamina. A continuación, agitando intensamente, se agregan de una sola vez 3,7 g (0,129 mol) de colina tosilato a -40°C.

15

Seguidamente, la suspensión se agita durante otras 2 horas. Después de 2 horas, durante un período de 10 min, a -40°C, se introducen 5,0 g (0,0129 mol) de colesterina. A continuación se agita 1 hora a una temperatura de 40°C.

20

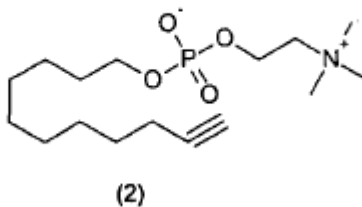
Se añaden después 200 ml de H₂O y la mezcla se calienta hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregan 0,5 l de éter metil tert-butílico para lograr una separación de las fases. La fase orgánica se desecha y la fase acuosa se agita intensamente 3 veces con cloroformo. A continuación, la solución acuosa se mezcla con 0,2 kg de intercambiador de iones de lecho mixto y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente.

Se realiza una filtración después del tratamiento con el intercambiador de iones y el intercambiador de iones se lava 2 veces con 70% de metanol/agua. Las soluciones purificadas se reducen en el evaporador rotativo, obteniéndose una sustancia blanca.

25

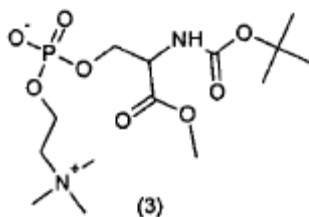
Como rendimiento resultan 4,6 g (64 %) de colesterilo fosfocolina (1) como producto microcristalino con capacidad de dispersión.

^1H -NMR del producto (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5,14 (s, br, 1 H), 4,05 (s, (br), 1 H), 3,70 (m, 1 H), 3,39 (m, 2H), 3,05 (s, 9H), 2,0 (m, 2H), 1,80 (m, 3H), 1,50-0,85 (m, 27H), 0,75 (d, j = 7 Hz, 3H), 0,69 (d, j = 6 Hz, 6H), 0,50 (s, 3H).

Ejemplo 3: Síntesis de 2-(trimetilamonio)etil undec-10-inil fosfato

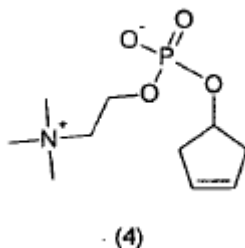
De forma análoga, del modo descrito en el ejemplo 2, se obtienen 3,8 g de 2-(trimetilamonio)etil undec-10-inil fosfato (2) como polvo amorfo. Rendimiento: 71 %.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ del producto (500 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 4,29$ (s, br, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,24 (s, 9H), 2,35 (s, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,45-1,3 (m, 10H).

Ejemplo 4: Síntesis de 2-(terc-butoxicarbonilaminona)-3-metoxi-3-oxopropilo 2-(trimetilamonio)etil fosfato

- 10 De forma análoga, del modo descrito en el ejemplo 2, se obtienen 3,8 g de 2-(terc-butoxicarbonilaminona)-3-metoxi-3-oxopropilo 2-(trimetilamonio)etil fosfato (3) como aceite incoloro. Rendimiento: 81 %.

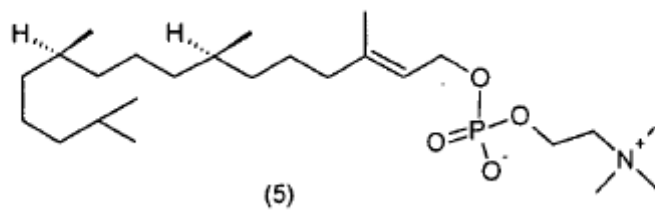
$^1\text{H-NMR}$ del producto (500 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 4,49$ (s, br, 1 H), 4,28 (m, 3H), 4,15 (m, 1 H), 3,67 (m, 2H), 3,36 (s, 9H), 3,36 (s, 3H), 3,23 (s, 9H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 5: Síntesis de ciclopent-3-enil 2-(trimetilamonio)etil fosfato

- 15 De forma análoga, del modo descrito en el ejemplo 2, se obtienen 2,6 g de ciclopent-3-enil 2-(trimetilamonio)etil fosfato (4) como aceite incoloro. Rendimiento: 61 %.

$^1\text{H-NMR}$ del producto (500 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 5,75$ (s, 2H), 4,91 (s, 1 H), 4,21 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,21 (s, 9H), 2,65 (m, 2H), 2,45 (m, 2H).

Ejemplo 6: Síntesis de fitil fosfocolina

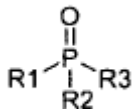


De forma análoga, del modo descrito en el ejemplo 2, se obtiene 1,8 g de fitil fosfocolina (5) como polvo amorfo. Rendimiento: 52 %.

5 $^1\text{H-NMR}$ del producto (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5,35 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,31 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,31 (s, 9H), 1,6 (s, 3H), 1,6-0,9 (m, 18H), 0,82 (m, 12H).

REIVINDICACIONES

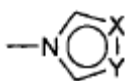
1. Procedimiento para producir un compuesto de la fórmula I



I

donde R1, R2, R3; independientemente el uno del otro, representan

5 a) compuestos heteroaromáticos de la fórmula II



II

donde (-X-Y-) representan

- -CH-CH-CH-,
- -Z-CH-CH-,
- 10 • -CH-Z-CH-,
- -CH-CH-Z-,
- -CH-Z-,
- -Z-CH- o
- -Z-Z-,

15 donde Z, respectivamente de manera independiente unos de otros, se selecciona del grupo O, S, N, NH; de manera que resulta un sistema aromático,

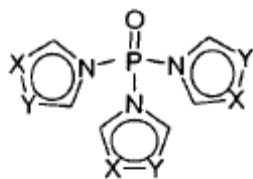
20 b) -OR4, donde R4 representa un alquilo de cadena recta o ramificado con 1-20 átomos de C, un alqueno de cadena recta o ramificado con 2-20 átomos de C y uno o varios enlaces dobles, un alquino de cadena recta o ramificado con 2-20 átomos de C y uno o varios enlaces triples, un cicloalquilo saturado, parcialmente o completamente insaturado con 3-24 átomos de C, que puede sustituirse por grupos alquilo con 1-6 átomos de C,

donde R4 puede ser sustituido por sustituyentes como -OR¹, -NR¹₂, -CN, -C(O)NR¹₂, -COOR¹, -C(=O)R¹, -SO₂NR¹₂ o compuestos aromáticos que eventualmente pueden estar provistos de grupos de protección comunes, en donde uno o varios átomos de C pueden ser reemplazados por heteroátomos, en donde R¹ representa H, alquilo C₁- a C₆, cicloalquilo C₃ a C₇, fenilo no sustituido o sustituido,

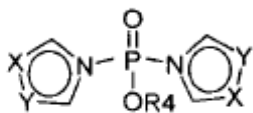
25 c) -O-,

caracterizado porque en una primera etapa se hace reaccionar cloruro de fosforilo con un compuesto heteroaromático que contiene N y en las siguientes etapas los compuestos aromáticos, eventualmente al menos de forma parcial, son sustituidos por compuestos con funciones OH.

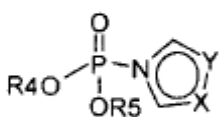
30 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de la fórmula I se selecciona de las fórmulas Ia, Ib, Ic, Id y Ie



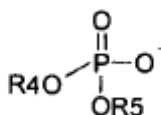
Ia



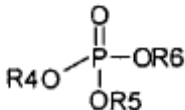
Ib



Ic



Id



Ie

5 donde R5 y R6, respectivamente de forma independiente el uno del otro e independientemente de R4, representan un alquilo de cadena recta o ramificado con 1-20 átomos de C, un alqueno de cadena recta o ramificado con 2-20 átomos de C y uno o varios enlaces dobles, un alquino de cadena recta o ramificado con 2-20 átomos de C y uno o varios enlaces triples, un cicloalquilo saturado, parcialmente o completamente insaturado, con 3-24 átomos de C, que puede sustituirse por grupos alquilo con 1-6 átomos de C,

10 donde R5 y R6 pueden ser sustituidos por sustituyentes como $-OR^1$, $-NR^1_2$, $-CN$, $-C(O)NR^1_2$, $-COOR^1$, $-C(=O)R^1$, $-SO_2NR^1_2$ o compuestos aromáticos que eventualmente pueden estar provistos de grupos de protección comunes, en donde uno o varios átomos de C pueden ser reemplazados por heteroátomos, en donde R^1 representa H, alquilo C_1 a C_6 , cicloalquilo C_3 a C_7 , fenilo no sustituido o sustituido,

y donde los radicales X, Y y R4 poseen el mismo significado conforme a la reivindicación 1.

15 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la reacción en la primera etapa tiene lugar en un disolvente aprótico, preferentemente seleccionado del grupo constituido por acetonitrilo, etanoato de etilo, dioxano, tetrahidrofurano, tetrametilsilano, dimetilformamida, dimetilsulfoxido, acetona, éter etílico, éter metil tert-butilico, ciclohexano, dimetilacetamida, sulfolano, N-metil-pirrolidona y diclorometano.

4. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la reacción en la primera etapa tiene lugar en presencia de una base que contiene N, preferentemente seleccionada de las alquilaminas terciarias.

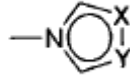
20 5. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la reacción en la primera etapa tiene lugar a temperatura ambiente o con refrigeración, preferentemente en donde $T > 0^\circ C$.

6. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los compuestos con funciones OH consisten en biomoléculas o en derivados de biomoléculas, preferentemente seleccionadas de

monoalcoholes, dioles, trioles, tetraoles, azúcares, polioles, aminoácidos que contienen grupos OH o ácidos nucleicos que contienen grupos OH.

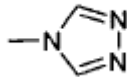
5 7. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la reacción con el compuesto que contiene grupos OH tiene lugar a temperatura ambiente o a una temperatura reducida, preferentemente en donde $T < 0^{\circ}\text{C}$, de forma especialmente preferente en donde $T < -25^{\circ}\text{C}$.

8. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque un compuesto Id se produce en la última etapa al hidrolizar un grupo

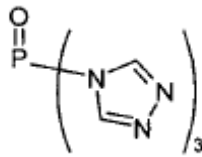


en donde $\text{pH} \geq 7$.

10 9. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los compuestos aromáticos que contienen N consisten en



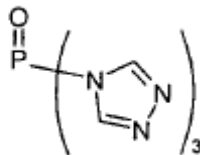
y en la primera etapa se produce un compuesto



15 .

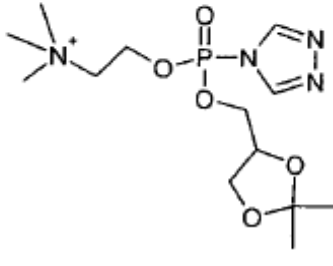
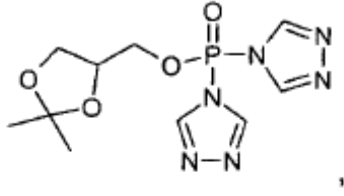
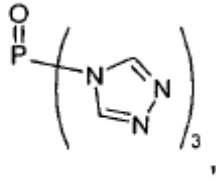
10. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto según la fórmula I consiste en sn-glicero-3-fosfocolina.

11. Utilización de un compuesto de la fórmula



20 como reactivo de fosforilación.

12. Procedimiento acorde a la fórmula I según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se selecciona de



13. Compuesto seleccionado de los compuestos de la fórmula (2), (3), (4) o (5):

