

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 240**

51 Int. Cl.:

C07C 31/18 (2006.01)

C07F 9/09 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.01.2010 PCT/US2010/020456**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.07.2010 WO10080969**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2010 E 10729547 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2389348**

54 Título: **Procedimiento de síntesis de beta glicerol fosfato**

30 Prioridad:

09.01.2009 US 143566 P

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

02.03.2018

73 Titular/es:

**SIGMA-ALDRICH CO. LLC (100.0%)
3050 Spruce Street
St Louis MO 63103, US**

72 Inventor/es:

KULKARNI, YASHWANT

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 657 240 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

Procedimiento de síntesis de beta glicerol fosfato

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general a un procedimiento para la síntesis de beta glicerol fosfato y sales del mismo (tales como, por ejemplo, hidrato de sal disódica de glicerol 2-fosfato). En particular, el procedimiento proporciona un procedimiento para la síntesis de beta glicerol fosfato altamente puro con poca contaminación por el isómero alfa del producto.

Antecedentes de la invención

10 El producto químico glicerol fosfato (también denominado glicerofosfato) tiene una variedad de funciones fisiológicas y terapéuticas, que lo hacen valioso para la industria farmacéutica. De hecho, se estima que la demanda del consumidor de glicerofosfato, específicamente el hidrato de sal disódica de glicerol 2-fosfato (BGP) se espera que se triplique entre los años 2007 y 2010 y, actualmente, la demanda supera la capacidad industrial para suministrar el producto.

15 Los procedimientos de la técnica anterior para producir BGP no son capaces de cumplir con la alta demanda de este producto, en gran medida debido al hecho de que el producto se forma típicamente como una mezcla de compuestos isoméricos (con isómeros alfa y beta) e impurezas de sal inorgánica (típicamente fosfato y cloruro). Si un comprador busca el isómero beta puro, se ve forzado a separar los isómeros, lo cual es muy laborioso, debido a la necesidad de purificaciones repetidas. Las purificaciones repetidas pueden dar como resultado la pérdida de hasta el 50 % del producto. Además, la eliminación de impurezas inorgánicas, especialmente fosfato, es igualmente difícil. La purificación del producto para conseguir un BGP de alta pureza se logra típicamente mediante cristalizaciones repetidas, dando como resultado una pérdida adicional de producto, y finalmente un coste superior para el comprador. A la luz de las limitaciones actuales, existe la necesidad de un procedimiento de alto rendimiento para la síntesis de BGP de alta pureza.

25 Haftendorn, R et al., "Synthesis of 2-Modified 1,3-Diacylglycerols", Tetrahedron, 1995, páginas 1177-1186 desvela 1,3-diacilgliceroles modificados en la posición 2 que se sintetizaron mediante la combinación de procedimientos enzimáticos y químicos.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento de producción de beta glicerol fosfato altamente puro a partir del glicerol correspondiente o compuestos de glicerol protegidos.

30 En un aspecto, la presente invención abarca un procedimiento para la preparación de un compuesto que comprende la Fórmula (VI). El procedimiento comprende

B. poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (II) con un agente de fosforilación que comprende Z en presencia de un aceptor de protones para formar un compuesto que comprende la Fórmula (III);

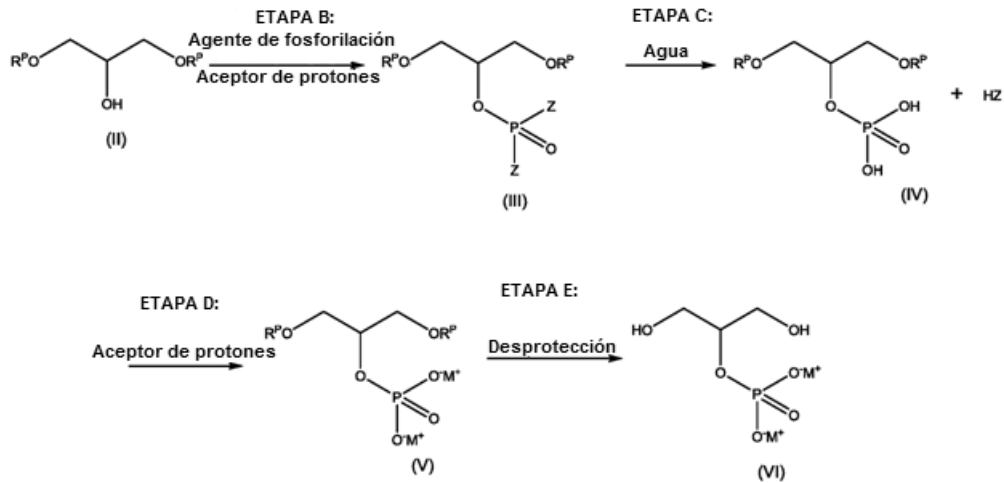
35 C. poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (III) con agua para formar un compuesto que comprende la Fórmula (IV) y HZ, donde la etapa C comprende además

(i) una primera etapa de división en la que la adición del agua conduce a la formación de una fase orgánica y una fase acuosa; comprendiendo la fase orgánica el compuesto que comprende la Fórmula (IV) y comprendiendo la fase acuosa impurezas tales como HZ, y la capa acuosa de la mezcla se retira de la mezcla, retirando las impurezas; y

40 (ii) una segunda etapa de división de la mezcla de reacción en dos fases orgánicas inmiscibles añadiendo un disolvente hidrocarbonado no polar seleccionado del grupo que consiste en heptano, pentano, hexano, octano y ciclopentano, y un disolvente hidrocarbonado polar miscible en agua seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol y propanol, comprendiendo además el disolvente hidrocarbonado polar una concentración de agua del 1 % al 25 %, que separa la mezcla de reacción en una fase de disolvente hidrocarbonado polar que comprende el compuesto que comprende la Fórmula (IV) y una fase de disolvente hidrocarbonado no polar que comprende al menos un producto secundario orgánico del procedimiento de reacción;

45 D. poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (IV) con un aceptor de protones que comprende al menos un ion metálico (M) para formar un compuesto que comprende la Fórmula (V), seleccionándose el aceptor de protones del grupo que consiste en un hidróxido de metal, un bicarbonato de metal y un carbonato de metal; y

50 E. desproteger el compuesto que comprende la Fórmula (V) para formar el compuesto que comprende la Fórmula (VI) de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



en donde:

R^P es un grupo protector;

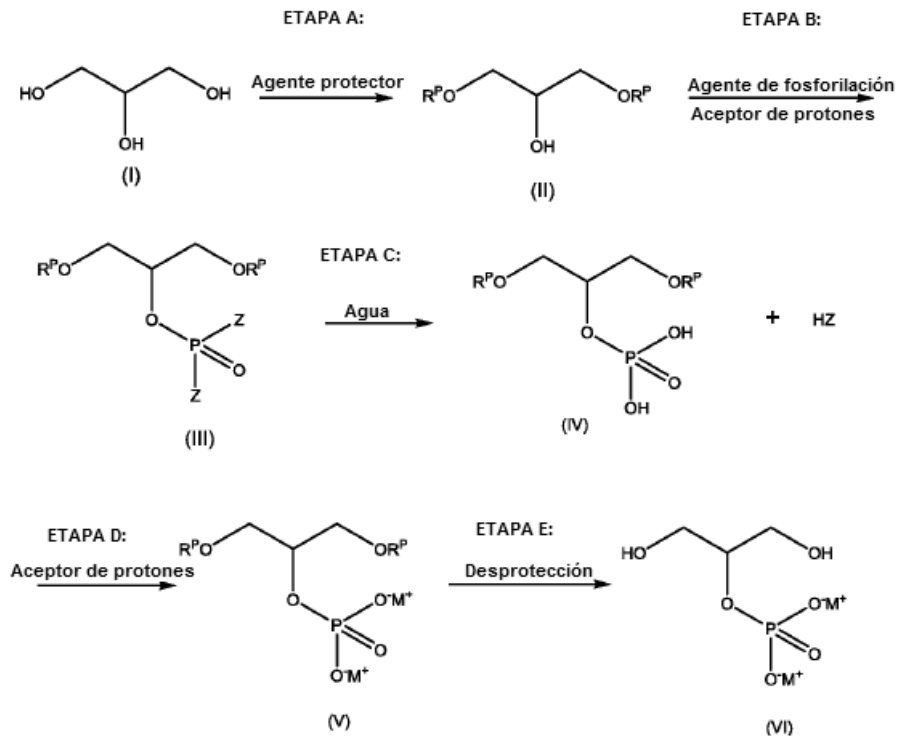
Z es halógeno; y

5 M se selecciona de un grupo que consiste en Grupo IA, Grupo IIA, e iones metálicos de transición.

En una realización, comprendiendo el procedimiento adicionalmente

A. poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (I) con un agente protector que comprende R^P para formar un compuesto que comprende la Fórmula (II);

para formar el compuesto que comprende la Fórmula (VI) de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



10

en donde:

R^P es un grupo protector;

Z es halógeno; y

M se selecciona de un grupo que consiste en Grupo IA, Grupo IIA, e iones metálicos de transición.

Se detallan a continuación otros aspectos y características de la invención.

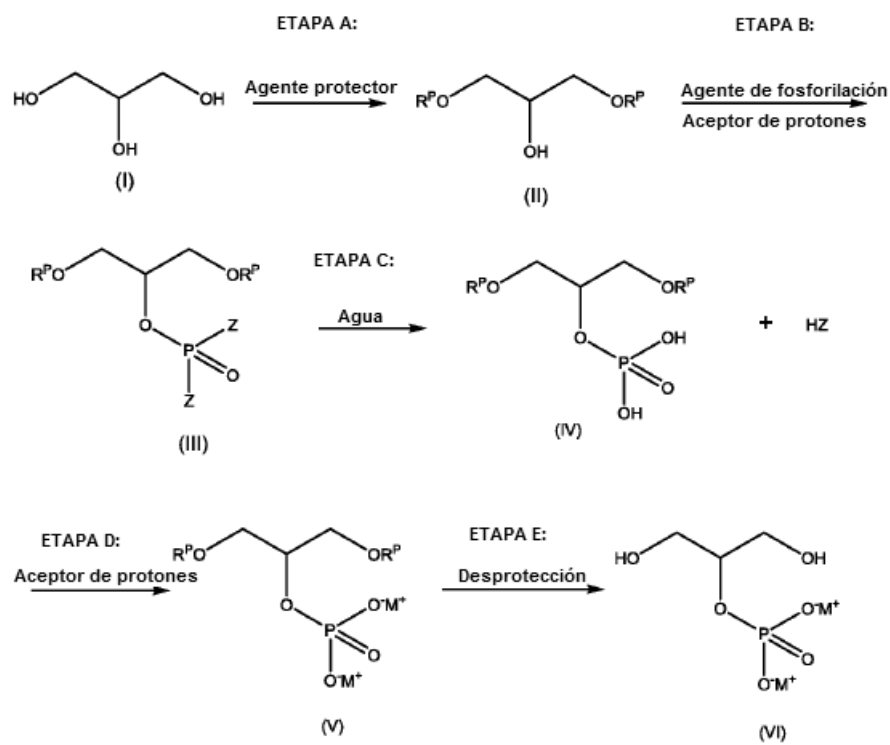
Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento eficiente para la producción de beta glicerol fosfato y sales del mismo de alta pureza. El producto beta glicerol fosfato y sales del mismo (tales como, por ejemplo, el hidrato de sal disódica de glicerol 2-fosfato) comprende generalmente más del 99 % en peso del isómero β del compuesto. El procedimiento también previene la formación de impurezas y/o retira eficazmente las impurezas durante el transcurso del procedimiento.

(I) Síntesis de Beta Glicerol Fosfato a partir de Glicerol

Una realización de la presente invención proporciona un procedimiento para la síntesis de beta glicerol fosfato o sales del mismo [es decir, un compuesto que comprende la Fórmula (VI)] utilizando glicerol como material de partida. Para fines de ilustración, el Esquema de Reacción 1 representa la producción del compuesto que comprende la Fórmula (VI) a partir de un compuesto que comprende la Fórmula (I) de acuerdo con esta realización de la invención:

Esquema de Reacción 1:



15

en donde:

R^p es un grupo protector;

Z es halógeno; y

M se selecciona de un grupo que consiste en Grupo IA, Grupo IIA, e iones metálicos de transición.

20 (a) Etapa A: Conversión del compuesto (I) en compuesto (II)

En general, el sustrato para la preparación del compuesto (II) corresponde al compuesto (I) representado en el Esquema de Reacción 1. La Etapa A comprende poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (I) con un agente protector que comprende R^p para formar el compuesto que comprende la Fórmula (II) de acuerdo con el Esquema de Reacción 1. El compuesto que comprende la Fórmula (II) comprende un grupo protector (R^p) en las posiciones alfa y gamma de la molécula.

25

El término "grupo protector", tal y como se utiliza en el presente documento, denota un grupo capaz de proteger un átomo de oxígeno, en el que el grupo protector, después de la reacción para la cual se emplea la protección, se puede eliminar sin perturbar el resto de la molécula. Los ejemplos no limitativos de grupos protectores adecuados incluyen acilos (por ejemplo, pivaloilo (es decir, 2,2-dimetil-propanoilo), adamantanoilo, metanoilo, etanoilo (es decir,

acetilo), propanoilo, butanoilo, pentanoilo y similares); bencilos y bencilos sustituidos (por ejemplo, benciloxi, mesitoilo, y así sucesivamente); éteres (por ejemplo, alilo, trifenilmetilo (trilito o Tr), p-metoxibencilo (PMB), p-metoxifenilo (PMP), y similares); acetales (por ejemplo, metoximetilo (MOM), β-metoxietoximetilo (MEM), tetrahidropirano (THP), etoxi-etilo (EE), metiltimetilo (MTM), 2-metoxi-2-propilo (MOP), 2-trimetilsililoximetilo (SEM) y así sucesivamente); ésteres (por ejemplo, benzoato (Bz), carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-trimetilsililetilo, y similares); éteres de sililo (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), trifenilsililo (TPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS) y así sucesivamente). Una variedad de grupos protectores y la síntesis de los mismos pueden encontrarse en "Protective groups in Organic Synthesis" por T.W. Greene y P.G.M Wuts, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores preferidos incluyen acilo, bencilo y bencilo sustituido. En realizaciones preferidas, el grupo protector puede ser pivaloilo, bencilo, benciloxi, adamantanoilo, mesitoilo y acetilo. En una realización ejemplar, el grupo protector puede ser pivaloilo.

La relación mol a mol entre el compuesto que comprende la Fórmula (I) y el agente protector puede variar y variará. En general, la relación mol a mol entre el compuesto que comprende la Fórmula (I) y el agente protector puede variar de 1:0,1 a 1:10, o más preferentemente de 1:1 a 1:5. En realizaciones ejemplares, la relación mol a mol entre el compuesto que comprende la Fórmula (I) y el agente protector puede variar de 1:2 a 1:3.

En general, la reacción de la Etapa A se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila de -30 °C a -30 °C durante un período de tiempo que es suficiente para convertir una porción sustancial del compuesto que comprende la Fórmula (I) en el compuesto que comprende la Fórmula (II). En una realización, la temperatura puede oscilar de -20 °C a 10 °C. En una realización preferida, la temperatura puede oscilar de -10 °C a 5 °C.

Además, la Etapa A se lleva a cabo generalmente en presencia de un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, disolventes de alcano y de alcano sustituido (incluyendo cicloalcanos), hidrocarburos aromáticos, ésteres, cetonas, combinaciones de los mismos y similares. Los disolventes orgánicos específicos que se pueden emplear, incluyen, por ejemplo, acetonitrilo, benceno, acetato de butilo, *t*-butil metil éter, *t*-butil metilcetona, clorobenceno, cloroformo, clorometano, ciclohexano, diclorometano, dicloroetano, dietil éter, acetato de etilo, dietilenglicol, fluorobenceno, heptano, hexano, isobutilmetilcetona, acetato de isopropilo, metilacetona, metiltetrahidrofurano, acetato de pentilo, acetato de *n*-propilo, tetrahidrofurano, tolueno, y combinaciones de los mismos. En una realización preferida, el disolvente orgánico es *t*-butil metil éter.

La Etapa A también puede llevarse a cabo en presencia de un aceptor de protones. En general, el aceptor de protones tiene un pKa de entre 7 y 13, preferiblemente entre 8 y 10. Los aceptores de protones representativos que pueden ser empleados incluyen, pero no se limitan a, sales de borato (tales como, por ejemplo, Na₃BO₃), sales de fosfato di- y tri-básicas (tales como, por ejemplo, Na₂HPO₄ y Na₃PO₄), sales de bicarbonato (tales como, por ejemplo, NaHCO₃, KHCO₃, mezclas de los mismos y similares), sales de hidróxido (tales como, por ejemplo, NaOH, KOH, mezclas de los mismos y similares), sales de carbonato (tales como, por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃, mezclas de los mismos y similares), bases orgánicas (tales como, por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina, y mezclas de los mismos), tampones orgánicos (tales como, por ejemplo, ácido N-(2-acetamido)-2-aminoetanosulfónico (ACES), ácido N-(2-acetamido)iminodiacético (ADA), N,N-bis(2-hidroxi)etilglicina (BICINE), ácido 3-(ciclohexilamino)-1-propanosulfónico (CAPS), ácido 2-(ciclohexilamino) etanosulfónico (CHES), ácido 4-(2-hidroxi)etil-1-piperazino-propanosulfónico (EPPS), ácido 4-(2-hidroxi)etilpiperazino-1-etanosulfónico (HEPES), ácido 2-(4-morfolinil)etanosulfónico (MES), ácido 4-morfolino-propanosulfónico (MOPS), ácido 1,4-piperazino-dietanosulfónico (PIPES), ácido [(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi)etil)etil]amino-1-propanosulfónico (TAPS), ácido 2-[(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi)etil)etil]amino]etanosulfónico (TES), sales y/o mezclas de los mismos y similares), y combinaciones de los mismos. En una realización preferida, el aceptor de protones es piridina.

Opcionalmente, como se detalla en los ejemplos, la mezcla de reacción formada por la reacción de la Etapa A se puede inactivar mediante la adición de los agentes apropiados para eliminar el agente protector sin reaccionar y/o el aceptor de protones.

Adicionalmente, la producción de BGP altamente puro es dependiente de la minimización de la cantidad del isómero alfa del compuesto biprotegido. Esto se consigue asegurando que el compuesto que comprende la Fórmula (II) se compone predominantemente del isómero beta (es decir, el compuesto 1,3-biprotegido), en lugar del isómero alfa (es decir, el compuesto 1,2-biprotegido). En general, los altos niveles del isómero beta ayudan a prevenir la formación de impurezas en dirección descendente y disminuyen la necesidad de realizar purificaciones adicionales que conducen a un incremento de costes y disminuyen la eficiencia. Generalmente, el isómero alfa del compuesto biprotegido comprende menos del 20 % en peso del compuesto que comprende la Fórmula (II). En otra realización, el isómero alfa del compuesto biprotegido comprende menos del 15 % en peso del compuesto que comprende la Fórmula (II). En otra realización más, el isómero alfa del compuesto biprotegido comprende menos del 10 % en peso del compuesto que comprende la Fórmula (II). En una realización preferida, el isómero alfa del compuesto biprotegido comprende menos del 5 % en peso del compuesto que comprende la Fórmula (II). En una realización ejemplar, el isómero alfa del compuesto biprotegido comprende menos del 4 %, 3 %, 2 % o 1 % en peso del compuesto que comprende la Fórmula (II). En general, asegurar que la reacción nunca exceda de 0 °C ayuda a prevenir la isomerización.

(b) Etapa B: Conversión del Compuesto (II) en Compuesto (III)

Generalmente, el sustrato para la preparación del compuesto (III) corresponde al compuesto (II) representado en el Esquema de Reacción 1. La Etapa B de la invención comprende poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (II) con un agente de fosforilación que comprende un resto de halógeno (Z) en presencia de un aceptor de protones para formar un compuesto que comprende la Fórmula (III).

Los agentes de fosforilación dan como resultado la adición de un grupo fosfato o fosforilo sustituido a un compuesto orgánico. Generalmente, el agente de fosforilación es un compuesto que comprende una fórmula seleccionada del grupo que consiste en $O=P(Z)(X)_2$ y $P(Z)_n$, en donde O es oxígeno; P es fósforo; Z es halógeno; X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Z y $\{-\}OR$; y la variable n es un número entero que varía de tres a cinco. Además, $\{-\}OR$ comprende un oxígeno (O) unido a un grupo hidrocarbilo o grupo hidrocarbilo sustituido (R). Preferiblemente, R es un grupo alquilo inferior o grupo alquilo sustituido; un grupo alqueno inferior o grupo alqueno sustituido; o un grupo arilo o grupo arilo sustituido. En realizaciones en las que el agente de fosforilación comprende $P(Z)_n$, la reacción comprende además una etapa de oxidación. Los expertos en la materia están familiarizados con agentes oxidantes adecuados.

Los ejemplos no limitativos de agentes de fosforilación adecuados incluyen oxiclorigenato de fósforo ($POCl_3$), oxifluoruro de fósforo (POF_3), oxibromuro de fósforo ($POBr_3$), oxioduro de fósforo (POI_3), clorofosfato de dimetilo ($POCl(OCH_3)_2$), clorofosfato de dietilo ($POCl(OCH_2CH_3)_2$), clorofosfato de dipropilo ($POCl(OCH_2CH_2CH_3)_2$), clorofosfato de dibutilo ($POCl(O(CH_2)_3CH_3)_2$), clorofosfato de dipentilo ($POCl(O(CH_2)_4CH_3)_2$), clorofosfato de dihexilo ($POCl(O(CH_2)_5CH_3)_2$), clorofosfato de diheptilo ($POCl(O(CH_2)_6CH_3)_2$), tricloruro de fósforo (PCl_3), tri-bromuro de fósforo (PBr_3), triioduro de fósforo (PI_3), trifluoruro de fósforo (PF_3), pentacloruro de fósforo (PCl_5), pentafluoruro de fósforo (PF_5), pentabromuro de fósforo (PBr_5) y pentayoduro de fósforo (PI_5). En una realización preferida, el agente de fosforilación es oxiclorigenato de fósforo.

La Etapa B se lleva a cabo generalmente en presencia de un aceptor de protones. En general, el aceptor de protones tiene un pKa entre 7 y 13, preferiblemente entre 8 y 10. Los aceptores de protones representativos que pueden ser empleados incluyen, pero no se limitan a, sales de borato (tales como, por ejemplo, Na_3BO_3), sales de fosfato di- y tri-básicas (tales como, por ejemplo, Na_2HPO_4 y Na_3PO_4), sales de bicarbonato (tales como, por ejemplo, $NaHCO_3$, $KHCO_3$, mezclas de los mismos y similares), sales de hidróxido (tales como, por ejemplo, $NaOH$, KOH , mezclas de los mismos y similares), sales de carbonato (tales como, por ejemplo, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , mezclas de los mismos y similares), bases de alquil-amina (tales como por ejemplo, trietilamina, trimetilamina, tributilamina, dietilamina y diisopropilamina), bases orgánicas (tales como, por ejemplo, piridina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina, y mezclas de los mismos), tampones orgánicos (tales como, por ejemplo, ácido N-(2-acetamido)-2-aminoetanosulfónico (ACES), ácido N-(2-acetamido)iminodiacético (ADA), N,N-bis(2-hidroxi)etilglicina (BICINE), ácido 3-(ciclohexilamino)-1-propanosulfónico (CAPS), ácido 2-(ciclohexilamino) etanosulfónico (CHES), ácido 4-(2-hidroxi)etil-1-piperazinopropanosulfónico (EPPS), ácido 4-(2-hidroxi)etilpiperazino-1-etanosulfónico (HEPES), ácido 2-(4-morfolinil)etanosulfónico (MES), ácido 4-morfolinopropanosulfónico (MOPS), ácido 1,4-piperazindietanosulfónico (PIPES), ácido [(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi)etil)amino]-1-propanosulfónico (TAPS), ácido 2-[(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi)etil)amino]etanosulfónico (TES), sales y/o mezclas de los mismos y similares), y combinaciones de los mismos. En una realización preferida, el aceptor de protones puede ser trietilamina, trimetilamina, tributilamina o piridina.

La Etapa B transcurre generalmente en presencia de un disolvente orgánico. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico se puede llevar desde la Etapa A de la reacción. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, disolventes de alcano y disolventes de alcano sustituido (incluyendo cicloalcanos), hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, cetonas, combinaciones de los mismos y similares. Los disolventes orgánicos específicos que se pueden emplear, incluyen, por ejemplo, acetonitrilo, benceno, acetato de butilo, *t*-butil metil éter, *t*-butil metilcetona, clorobenceno, cloroformo, clorometano, ciclohexano, diclorometano, dicloroetano, dietil éter, acetato de etilo, dietilenglicol, fluorobenceno, heptano, hexano, isobutilmetilcetona, acetato de isopropilo, metilacetona, metiltetrahidrofurano, acetato de pentilo, acetato de *n*-propilo, tetrahidrofurano, tolueno, y combinaciones de los mismos. En una realización preferida, el disolvente orgánico es *t*-butil metil éter.

La relación mol a mol entre el compuesto que comprende la Fórmula (II) y el agente de fosforilación puede variar y variará. En general, la relación mol a mol entre el compuesto que comprende la Fórmula (II) y el agente de fosforilación puede variar de 1:0,1 a 1:10. En otra realización, la relación mol a mol entre el compuesto que comprende la Fórmula (II) y el agente de fosforilación puede variar de 1:0,5 a 1:5. En otra realización más, la relación mol a mol entre el compuesto que comprende la Fórmula (II) y el agente de fosforilación puede ser de 1:0,8 a 1:2. En una realización ejemplar, la relación mol a mol entre el compuesto que comprende la Fórmula (II) y el agente de fosforilación puede variar de 1:1 a 1:1,1.

En general, la reacción de la Etapa B se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila de $-30\text{ }^\circ\text{C}$ a $30\text{ }^\circ\text{C}$ durante un período de tiempo que es suficiente para convertir una porción sustancial del compuesto que comprende la Fórmula (II) en el compuesto que comprende la Fórmula (III). En una realización, la temperatura puede oscilar de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a $10\text{ }^\circ\text{C}$. En una realización preferida, la temperatura puede oscilar de $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a $5\text{ }^\circ\text{C}$. En general, asegurar que la reacción no exceda $0\text{ }^\circ\text{C}$ minimiza la formación de subproductos.

El intervalo de temperatura provisto anteriormente se mantiene generalmente durante un período de tiempo suficiente para que los reactivos reaccionen. Después de la agitación inicial, la Etapa B puede comprender además una fase de calentamiento durante el resto de la reacción, antes de iniciar la Etapa C. En general, la reacción se calienta a una temperatura que oscila de 5 °C a 35 °C. En una realización preferida, la temperatura puede oscilar entre 15 °C y 30 °C.

(c) Etapa C: Conversión del Compuesto (III) en Compuesto (IV)

En general, el sustrato para la preparación del compuesto (IV) corresponde al compuesto (III) representado en el Esquema de Reacción 1. La Etapa C de la invención comprende poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (III) con agua para formar un compuesto que comprende la Fórmula (IV).

El agua añadida a la solución que comprende el compuesto que comprende la Fórmula (III) se considera generalmente que está al menos en el intervalo del 10 % al 80 % en peso de la toda la mezcla de reacción. En una realización preferida, el agua presente en la mezcla de reacción puede variar de al menos el 20 % al 40 %. Sin embargo, se pueden usar cantidades de agua en exceso para una inactivación eficiente y segura de la mezcla de reacción y para garantizar una retirada eficiente de impurezas. La temperatura de la reacción de la Etapa C puede oscilar de 5 °C a 35 °C. En una realización preferida, la temperatura puede oscilar de -20 °C a 35 °C. Como en etapas anteriores, asegurar que la mezcla de reacción no exceda una cierta temperatura (por ejemplo, aproximadamente 35 °C en esta etapa) ayuda a prevenir la formación de impurezas.

Adicionalmente, la Etapa C comprende además una primera etapa de división en la que la adición del agua conduce a la formación de una fase orgánica y una fase acuosa. La fase orgánica comprende el compuesto que comprende la Fórmula (IV) y la fase acuosa comprende impurezas tales como HZ. La primera etapa de división comprende la retirada de impurezas de la mezcla de reacción mediante la retirada de la capa acuosa de la mezcla. Una de las impurezas primarias separadas en la capa acuosa es HZ, como se ilustra en el Esquema de Reacción 1. Como se describe anteriormente, HZ comprende un hidrógeno unido a un halógeno o un grupo que comprende la fórmula {-}OR. El compuesto que comprende HZ puede incluir, pero no se limita a, cloruro de hidrógeno, fluoruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, metanol, etanol, propanol o cualquier alcohol formado por la unión de hidrógeno al grupo {-}OR. En una realización preferida, en la que el agente de fosforilación es oxiclórico de fósforo (POCl₃), HZ es cloruro de hidrógeno. La capa acuosa se separa posteriormente utilizando una técnica conocida por los expertos en la materia. La primera etapa de división se puede repetir añadiendo agua adicional y retirando la fase acuosa hasta que la mezcla de reacción tenga un pH superior a 4, y más preferentemente, superior a 5. En una realización preferida, después de la retirada de la capa acuosa, la capa orgánica que comprende el compuesto que comprende la Fórmula (IV) tiene un pH superior a 5.

La Etapa C además comprende una segunda etapa de división de la mezcla de reacción en dos fases orgánicas inmiscibles añadiendo un disolvente hidrocarbonado no polar seleccionado del grupo que consiste en heptano, pentano, hexano, octano y ciclopentano y un disolvente hidrocarbonado polar miscible en agua que se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol y propanol. La división separa la mezcla de reacción en una fase de disolvente hidrocarbonado polar que comprende el compuesto que comprende la Fórmula (IV) y una fase de disolvente hidrocarbonado no polar que comprende al menos un producto secundario orgánico del procedimiento de reacción. La fase de disolvente hidrocarbonado no polar puede comprender impurezas orgánicas presentes en la mezcla de reacción de la Etapa A tal como, por ejemplo, un compuesto triplemente protegido que comprende la Fórmula (I). El disolvente hidrocarbonado no polar puede ser heptano, hexano, pentano, octano o ciclopentano. En una realización ejemplar, el hidrocarburo no polar es heptano.

El disolvente hidrocarbonado polar miscible en agua puede ser etanol, metanol o propanol. En una realización ejemplar, el disolvente hidrocarbonado polar es metanol.

El disolvente hidrocarbonado polar miscible en agua se combina típicamente con agua para crear un disolvente que comprende una concentración de agua en un disolvente hidrocarbonado polar del 1 % al 25 %. En una realización preferida, la concentración de agua en el disolvente hidrocarbonado polar puede oscilar del 5 % al 15 %.

La retirada de impurezas es una etapa importante en el procedimiento de la invención porque las impurezas tales como HZ u otros productos secundarios no solo afectan a la pureza del producto final, sino que pueden reaccionar con reactivos en las Etapas D y E, disminuyendo adicionalmente la pureza y eficiencia del procedimiento. Por estos motivos, la concentración de productos secundarios en la mezcla de reacción antes de la iniciación de la Etapa D son preferentemente inferiores al 10 %. En una realización preferida, la concentración de productos secundarios en la mezcla de reacción antes de la iniciación de la Etapa D puede ser inferior al 5 %.

(d) Etapa D: Conversión del Compuesto (IV) en Compuesto (V)

Generalmente, el sustrato para la preparación del compuesto (V) corresponde al compuesto (IV) representado en el Esquema de Reacción 1. La Etapa D de la invención comprende poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (IV) con un aceptor de protones que comprende al menos un ion metálico (M) para formar un compuesto que comprende la Fórmula (V), seleccionándose el aceptor de protones del grupo que consiste en un hidróxido de metal, bicarbonato de metal y carbonato de metal.

El ion metálico (M) puede ser un ion metálico del Grupo IA, un ion metálico del Grupo IIA, o un ion metálico de transición. Ejemplos no limitativos de iones metálicos preferidos incluyen sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, calcio hierro, manganeso, cobre y zinc. En una realización ejemplar, el ion metálico es sodio.

5 Generalmente, el aceptor de protones que comprende al menos un ion metálico tiene un pKa entre 7 y 13 preferentemente entre 8 y 10. El aceptor de protones se selecciona del grupo que consiste en bicarbonatos de metal (tales como, por ejemplo, NaHCO₃, KHCO₃, mezclas de los mismos y similares), hidróxidos de metal (tales como, por ejemplo NaOH, KOH, CaOH, Fe(OH)₂, Cu(OH)₂, Zn(OH)₂, mezclas de los mismos, y similares), y carbonatos de metal (tales como, por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃, Li₂CO₃, CaCO₃, MnCO₃, FeCO₃, CuCO₃, ZnCO₃, mezclas de los mismos, y similares), o combinaciones de los mismos. El aceptor de protones puede ser un carbonato de metal, un bicarbonato de metal o un hidróxido de metal. En una realización preferida, el aceptor de protones puede ser un hidróxido de metal. En una realización ejemplar, el aceptor de protones puede ser hidróxido de sodio.

15 La cantidad de aceptor de protones añadida a la mezcla de reacción de la Etapa D puede variar y variará. En general, el aceptor de protones se añade a la mezcla de reacción para incrementar el pH de la mezcla de reacción. Generalmente, el pH de la mezcla de reacción en la Etapa D puede ser superior a 9. En una realización preferida, el pH de la mezcla de reacción en la Etapa D puede ser superior a 11. En una realización ejemplar, el pH de la mezcla de reacción puede oscilar de 11 a 12. En realizaciones preferidas, la concentración del aceptor de protones puede oscilar en general del 20 % al 80 % (p/v). En una realización preferida, la concentración del aceptor de protones puede oscilar del 40 % al 60 % (p/v).

20 La etapa D además comprende típicamente elevar la temperatura de la mezcla de reacción de 40 °C a 100 °C. En una realización preferida, la temperatura de la mezcla de reacción en la Etapa D puede oscilar de 60 °C a 80 °C.

(e) Etapa E: Conversión del Compuesto (V) en Compuesto (VI)

25 Generalmente, el sustrato para la preparación del compuesto (VI) corresponde al compuesto (V) representado en el Esquema de Reacción 1. La Etapa E de la invención comprende la desprotección del compuesto que comprende la Fórmula (V) para formar un compuesto que comprende la Fórmula (VI). La desprotección se refiere en general a la disociación de grupos protectores del compuesto biprotegido que comprende la Fórmula (V). La reacción de desprotección puede incluir cualquier procedimiento químico capaz de disociar los grupos protectores del compuesto que comprenden la Fórmula (V), y un experto en la materia apreciará que existen muchos posibles tipos de reacción dependiendo del grupo protector escogido en la Etapa A. En una realización preferida, las reacciones de desprotección incluyen hidrólisis o hidrogenólisis de los grupos protectores.

30 Al terminar la reacción, se puede enfriar la mezcla de reacción a una temperatura que oscila entre -20 °C y 40 °C para facilitar el aislamiento del producto. En una realización preferida, la temperatura puede oscilar de -10 °C a 10 °C. Una vez que se ha enfriado la mezcla de reacción, la filtración puede realizarse (por ejemplo, mediante el uso de una polialmohadilla de 1-3 micras) para retirar impurezas. Los expertos en la materia apreciarán que se pueden usar otros procedimientos para aislar el compuesto que comprende la Fórmula (VI). El producto final puede lavarse y secarse y analizarse por procedimientos adecuados conocidos por los expertos en la materia.

40 El rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (VI) puede variar. Típicamente, el rendimiento del compuesto puede ser de al menos el 30 %. En una realización preferida, el rendimiento del compuesto puede ser de al menos el 40 %.

45 Adicionalmente, el isómero beta del compuesto que comprende la Fórmula (VI) comprende más del 85 % en peso del compuesto que comprende la Fórmula (VI). En otra realización, el isómero beta del compuesto que comprende la Fórmula (VI) comprende más del 95 % en peso del compuesto que comprende la Fórmula (VI). En una realización preferida, el isómero beta del compuesto que comprende la Fórmula (VI) comprende más del 99 % en peso del compuesto que comprende la Fórmula (VI). En otra realización preferida, el isómero beta del compuesto que comprende la Fórmula (VI) comprende más del 99,9 % en peso del compuesto que comprende la Fórmula (VI).

50 A la inversa, el isómero alfa del compuesto que comprende la Fórmula (VI) comprende menos del 15 % en peso del compuesto que comprende la Fórmula (VI). En otra realización, el isómero alfa del compuesto que comprende la Fórmula (VI) comprende menos del 5 % en peso del compuesto que comprende la Fórmula (VI). En otra realización más, el isómero alfa del compuesto que comprende la Fórmula (VI) comprende menos del 1 % en peso del compuesto que comprende la Fórmula (VI). En una realización preferida, el isómero alfa del compuesto que comprende la Fórmula (VI) comprende menos del 0,1 % en peso del compuesto que comprende la Fórmula (VI).

(II) Síntesis del Beta Glicerol Fosfato a partir de glicerol 1,3-biprotegido

60 La presente invención abarca un procedimiento para la síntesis de un compuesto que comprende la Fórmula (VI) utilizando glicerol 1,3-biprotegido como material de partida. Es decir, la Etapa A, como se representa en el Esquema de Reacción 1, es opcional. Por lo tanto, el compuesto biprotegido que comprende la Fórmula (II) se proporciona como material de partida. Ejemplos de grupos protectores adecuados se detallan anteriormente en (I)(a). En algunas

realizaciones, la diacetina comercialmente disponible (es decir, diacetato de glicerol), 1,3-dibencil glicerol, o 1,3-dibenciloxi glicerol (es decir, 1,3-dibenciloxi-2-propanol) puede utilizarse como material de partida. El procedimiento, por lo tanto, comienza con la Etapa B como se detalla anteriormente.

5 **DEFINICIONES**

Para facilitar la comprensión de la invención, se definen a continuación varios términos:

10 El término "acilo", tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, denota el resto formado por eliminación del grupo hidroxilo a partir del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo, RC(O), en donde R es R¹, R¹O-, R¹R²N-, o R¹S-, R¹ es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido, o heterociclo y R² es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

15 El término "aciloxi", tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, denota un grupo acilo como se describe anteriormente unido mediante un enlace de oxígeno (O), por ejemplo, RC(O)O- en donde R es como se ha definido en relación al término "acilo".

20 El término "alquilo" tal como se usa en el presente documento describe grupos que son preferentemente alquilo inferior que contienen de uno a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser cadenas lineales o ramificadas o cíclicas e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo y similares.

25 El término "alqueno" tal como se usa en el presente documento describe grupos que son preferentemente alqueno inferior que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser cadenas lineales o ramificadas o cíclicas e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo y similares.

30 El término "alquino" tal como se usa en el presente documento describe grupos que son preferentemente alquino inferior que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser cadenas lineales o ramificadas o cíclicas e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo y similares.

35 El término "aromático" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo denota grupos aromáticos homo- o heterocíclicos opcionalmente sustituidos. Estos grupos aromáticos son preferentemente grupos monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos que contienen de 6 a 14 átomos en la porción del anillo. El término "aromático" abarca los grupos "arilo" y "heteroarilo" definidos a continuación.

40 El término "arilo" o "Ar" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo denota grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferentemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en la porción del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Fenilo y fenilo sustituido son los arilos más preferidos.

45 Los términos "halógeno" o "halo" tal como se usan en el presente documento solos o como parte de otro grupo se refieren a cloro, bromo, flúor y yodo.

El término "heteroátomo" se referirá a átomos distintos de carbono e hidrógeno.

50 Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" tal como se usan en el presente documento solos o como parte de otro grupo denotan grupos opcionalmente sustituidos, completamente saturados o insaturados, monocíclicos o bicíclicos, aromáticos o no aromáticos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo y preferentemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo tiene preferentemente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y está unido al resto de la molécula mediante un carbono o un heteroátomo. Los grupos heterociclo a modo de ejemplo incluyen compuestos heteroaromáticos como se describe a continuación. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxilo, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

60 El término "heteroarilo" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo denota grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo y preferentemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroarilo tiene preferentemente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y está unido al resto de la molécula mediante un carbono.

65 Los términos "hidrocarburo" e "hidrocarbilo", como se usan en el presente documento describen compuestos o radicales orgánicos que contienen exclusivamente los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen restos alquilo, alqueno, alquino y arilo. Estos restos incluyen también restos alquilo, alqueno, alquino y arilo sustituidos con otros grupos hidrocarburo alifáticos o cíclicos, tales como alcarilo, alquenoarilo y alquinarilo. A menos que se

indique de otro modo, estos restos comprenden preferentemente de 1 a 20 átomos de carbono.

Los restos "hidrocarbilo sustituido" descritos en el presente documento son restos hidrocarbilo que se han sustituido con al menos un átomo distinto de carbono, incluyendo restos en los que un átomo de la cadena de carbono se ha sustituido por un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre, o un átomo de halógeno. Estos sustituyentes incluyen halógeno, heterociclo, alcoxi, alquenoxi; ariloxi, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, nitro, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

Cuando se introducen elementos de la presente invención o las realizaciones preferidas de la misma, los artículos "un", "una", "el", "la" y "dicho", "dicha", pretenden expresar que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivos y quieren decir que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

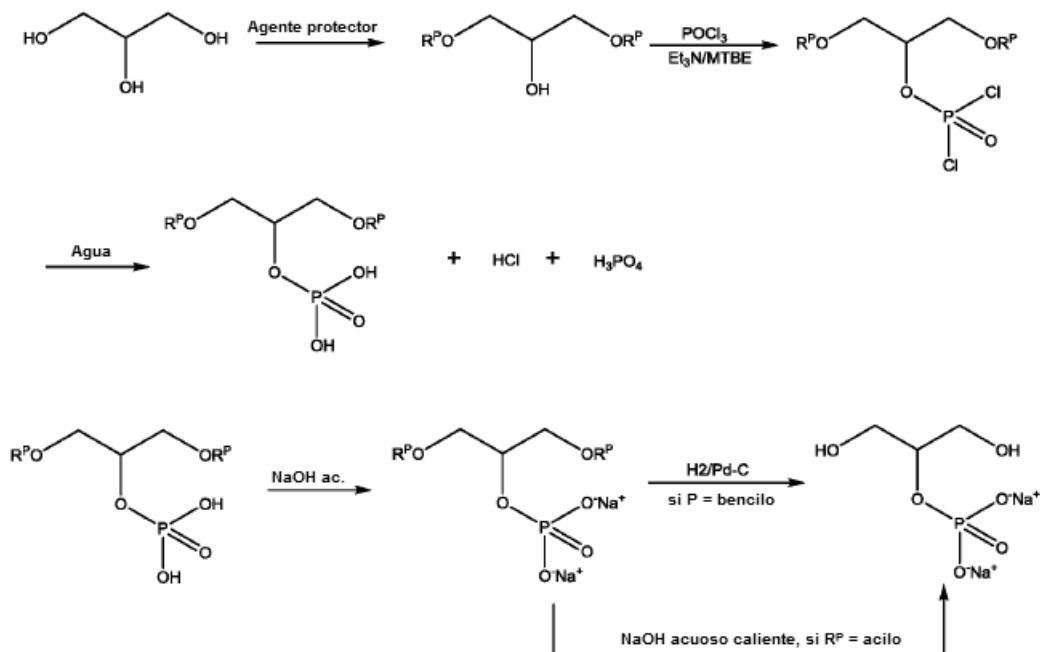
Tras describir la invención en detalle, será evidente que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención definida en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la materia deberán apreciar que las técnicas desveladas en los ejemplos siguientes representan técnicas que los inventores han descubierto que funcionan bien en la puesta en práctica de la invención y por lo tanto se puede considerar que constituyen los modos preferidos para su puesta en práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deberán, a la luz de la presente descripción, apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se desvelan y todavía obtener un resultado parecido o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Ejemplo 1: Producción a Escala de Laboratorio del Beta glicerol fosfato

Se preparó beta glicerol fosfato de acuerdo con el siguiente esquema de reacción, en donde R^P es un grupo protector:



El siguiente ejemplo se diseñó como una operación de cualificación dentro del laboratorio, para probar la reacción. Un kg de glicerol en piridina y terc-butil metil éter (tBME) se hizo reaccionar con 2,4 kg de cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo a temperaturas que oscilaron entre (-5) °C y 0 °C, pero nunca excediendo los 0 °C. Después de completar la reacción, como se verifica por cromatografía de gases (CG), la suspensión se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N (HCl). Posteriormente, se lavó la suspensión dos veces adicionales con HCl 6 N para asegurar que se retiraba el exceso de piridina. Luego, se probó la suspensión mediante CG para verificar que permaneció menos del 1 % de la piridina original. En la siguiente etapa, la capa de disolvente de tBME se lavó con agua, después con bicarbonato de sodio 1 N, y finalmente una vez más con agua. La capa orgánica fue

posteriormente sometida a destilación azeotrópica a menos del 0,2 % de contenido de agua. El procedimiento de destilación tomó tres cargas de tBME para conseguir este resultado.

5 A continuación, se añadió 0,7 kg de trietilamina a la solución de tBME enfriada (-5 °C) obtenida mediante el procedimiento anterior. Después, se añadió 0,84 kg de cloruro de fosforilo (también denominado oxiclورو de fósforo) a la solución. La temperatura fluctuaba entre (-5) °C y 0 °C pero nunca excedió de 0 °C. Después de agitar la suspensión durante dos horas a la temperatura enfriada entre (-5) °C y 0 °C, se dejó calentar a 25 °C para la finalización de la reacción que tardó aproximadamente 12 horas, y se verificó por cromatografía en capa fina (CCF).

10 En la siguiente etapa, la suspensión se inactivó con 5 kg de agua, manteniendo la temperatura en el intervalo de 30 °C a 35 °C, asegurando que la suspensión no excediera los 35 °C. La suspensión se lavó posteriormente con 5 kg adicionales de agua antes de continuar. Después, se intercambió el disolvente (principalmente tBME) por heptano por destilación. Después de dos cargas adicionales de heptano, la concentración de tBME era inferior al 1 %, como se verificó mediante CG. Posteriormente, el producto de interés (ácido 1,3-dipivaloil-gliceril-fosfórico) se retiró de la capa de heptano, añadiendo 3 l del 5 % de agua en metanol. La capa de metanol conteniendo el producto se extrajo después por exposición adicional a dos 5 kg de heptano para asegurar que el producto no estaba contaminado por impurezas de tripivalato. El nivel de impureza de tripivalato fue inferior al 5 % como se verificó mediante CCF y resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN de H).

20 Tras la verificación de que la concentración de tripivalato era inferior al 5 %, la solución acuosa de metanol se trató con hidróxido de sodio al 50 % para incrementar el pH a un nivel comprendido entre 12 y 13. Después de que el pH se hubiera estabilizado durante aproximadamente treinta minutos, la temperatura de la suspensión se elevó a 65 °C mientras que se mantenía el nivel de pH entre 12 y 13. Cantidades adicionales del 50 % del hidróxido de sodio se añadieron a la suspensión para eliminar los grupos acilo protectores de las posiciones 1 y 3. La reacción se monitorizó mediante RMN de H hasta que la reacción se consideró completada.

25 Tras la verificación de la finalización mediante RMN de H, la suspensión se enfrió a 0 °C y se filtró mediante succión a través de una polialmohadilla de 1-3 micras. La filtración se realizó posteriormente a 2 °C a 5 °C para mejorar la tasa de filtración. El filtrado se secó y se analizó, produciendo 1,5 kg de producto bruto. El producto bruto se suspendió en 4,75 kg de metanol y 0,25 l de agua (5 % de agua en metanol) a temperatura ambiente durante una hora. Finalmente, el producto en suspensión se filtró de nuevo mediante succión a través de una polialmohadilla de 1-3 micras, se secó y analizó para producir 1,45 kg de producto.

30 De esta manera, se hizo reaccionar un kg de glicerol de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para producir 1,45 kg de beta glicerol fosfato (hidrato de sal disódica de glicerol 2-fosfato) altamente puro, comercialmente deseable

Ejemplo 2: Producción a Gran Escala de Beta Glicerol Fosfato

35 Se realizó el siguiente ejemplo para probar la eficacia del procedimiento a gran escala. Primero, se hicieron reaccionar 12,7 kg de glicerol en piridina y tBME se hizo reaccionar con 38,1 kg de cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (cloruro de pivaloilo). La reacción se realizó, manteniendo la temperatura en el intervalo de (-5) °C a 0 °C, asegurando que la temperatura no se elevó por encima de 0 °C. Después de completar la reacción, según se verifica mediante CG, la suspensión se inactivó con HCl 6 N y posteriormente se lavó tres veces más con HCl 6 N para eliminar el exceso de piridina. Una vez que la concentración de piridina era inferior al 1 %, como se verifica mediante CG, la capa de disolvente de tBME restante se lavó con agua y bicarbonato de sodio 1 N. La capa acuosa se destiló azeotrópicamente mediante de tres cargas de tBME a una concentración inferior al 0,2 %.

40 En la siguiente etapa, se añadieron 12,9 kg de TEA a la solución enfriada de tBME (-5) °C obtenida mediante el procedimiento anterior. Posteriormente, se añadieron lentamente 18,45 kg de cloruro de fosforilo a la suspensión asegurando que la temperatura se mantuviera en el intervalo de (-5) °C a 0 °C Después de agitar la suspensión durante dos horas, se calentó a 25 °C durante el resto de la reacción (aproximadamente 13 horas), como se verifica mediante CCF.

45 Después de terminar, la suspensión se inactivó entonces con 42 kg de agua a un intervalo de temperatura de 30 °C a 35 °C. La suspensión de reacción se inactivó posteriormente en 30-45 kg de agua durante tres ciclos adicionales. En la siguiente etapa, se intercambió el tBME por heptano mediante destilación. Después de la destilación inicial y dos cargas adicionales de heptano, se logró una concentración residual de tBME inferior al 1 %. Posteriormente, se extrajo el producto de la capa de heptano utilizando 54 l del 5 % de agua en metanol. La capa acuosa de metanol que comprende el producto e impurezas de tripivalato se extrajo dos veces más utilizando heptano, consistiendo cada ciclo de extracción en aproximadamente 26-28 kg de heptano, para eliminar adicionalmente las impurezas de tripivalato. Tras verificar mediante CCF que las impurezas de tripivalato eran inferiores al 5 %, la solución se filtró para eliminar la turbidez dentro de la solución.

55 A continuación, la capa acuosa de metanol que comprende producto y menos del 5 % de impurezas de tripivalato se trató con hidróxido de sodio al 50 % hasta que el pH alcanzó un nivel entre 12 y 13. Después, se calentó la suspensión a 65 °C mientras que se mantenía el pH en el intervalo de 12 a 13. En el caso de que el pH disminuyera por debajo de 12, se usó hidróxido de sodio adicional al 50 % para restaurar la solución al intervalo de pH deseado.

ES 2 657 240 T3

La reacción se monitorizó mediante RMN de H para determinar la finalización de la reacción, y después de la finalización, se enfrió a 0 °C.

5 Una vez que la suspensión alcanzó 0 °C, se filtró mediante centrifuga, se secó y se analizó. Un total de 28,9 kg de producto bruto se aisló y se puso en suspensión posteriormente con 58 kg de metanol y 8 l de agua a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas. El producto tratado se filtró a través de un filtro de presión Nutsche, se secó y se analizó, para producir 20,6 kg de producto.

De este modo, se hicieron reaccionar 12,7 kg de glicerol de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente y se obtuvieron 20,6 kg de beta glicerol fosfato (hidrato de sal disódica de glicerol 2-fosfato).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto que comprende la Fórmula (VI), comprendiendo el procedimiento:

B. poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (II) con un agente de fosforilación que comprende Z en presencia de un aceptor de protones para formar un compuesto que comprende la Fórmula (III);

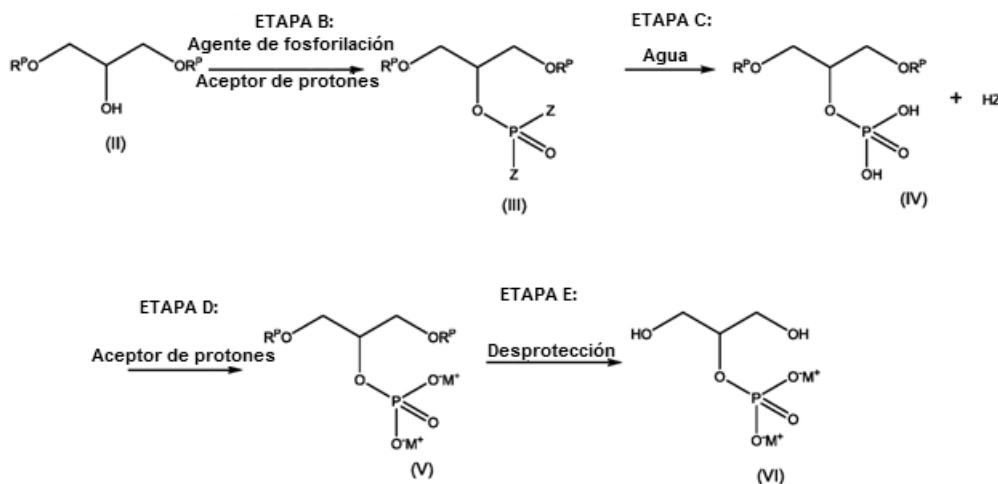
C. poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (III) con agua para formar un compuesto que comprende la Fórmula (IV) y HZ, en el que la etapa C comprende además

(i) una primera etapa de división en la que la adición del agua conduce a la formación de una fase orgánica y una fase acuosa; comprendiendo la fase orgánica el compuesto que comprende la Fórmula (IV) y comprendiendo la fase acuosa impurezas tales como HZ, y la capa acuosa de la mezcla se retira de la mezcla, retirando las impurezas; y

(ii) una segunda etapa de división de la mezcla de reacción en dos fases orgánicas inmiscibles añadiendo un disolvente hidrocarbonado no polar seleccionado del grupo que consiste en heptano, pentano, hexano, octano y ciclopentano, y un disolvente hidrocarbonado polar miscible en agua seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol y propanol, comprendiendo además el disolvente hidrocarbonado polar una concentración de agua del 1 % al 25 %, que separa la mezcla de reacción en una fase de disolvente hidrocarbonado polar que comprende el compuesto que comprende la Fórmula (IV) y una fase de disolvente hidrocarbonado no polar que comprende al menos un producto secundario orgánico del procedimiento de reacción;

D. poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (IV) con un aceptor de protones que comprende al menos un ion metálico (M) para formar un compuesto que comprende la Fórmula (V), seleccionándose el aceptor de protones a partir del grupo que consiste en un hidróxido de metal, un bicarbonato de metal y un carbonato de metal; y

E. desproteger el compuesto que comprende la Fórmula (V) para formar el compuesto que comprende la Fórmula (VI) de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



en las que:

R^P es un grupo protector;

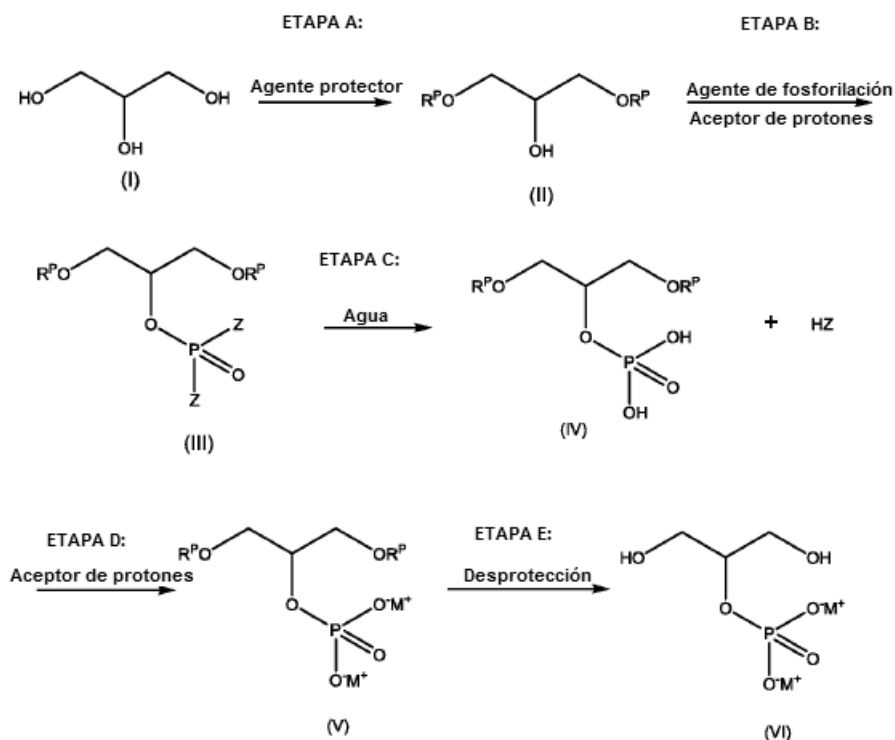
Z es halógeno; y

M se selecciona del grupo que consiste en Grupo IA, Grupo IIA, e iones metálicos de transición.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente:

A. poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (I) con un agente protector que comprende R^P para formar el compuesto que comprende la Fórmula (II); para formar el compuesto que comprende la Fórmula (VI) de acuerdo con el siguiente esquema:

35



en las que:

R^P es un grupo protector;

Z es halógeno; y

M se selecciona del grupo que consiste en Grupo IA, Grupo IIA, e iones metálicos de transición.

5

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que R^P se selecciona del grupo que consiste en acilo, bencilo y bencilo sustituido.

4. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la relación mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) al agente protector es 1:2 a 1:3, la reacción de la Etapa A se realiza a una temperatura de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y en presencia de un disolvente orgánico.

10

5. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la cantidad de isómero α del compuesto que comprende la Fórmula (II) es inferior al 5 % en peso de la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (II).

6. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2 en el que el agente de fosforilación se selecciona del grupo que consiste de $\text{O}=\text{P}(\text{Z})(\text{X})_2$ y $\text{P}(\text{Z})_n$, en el que Z es halógeno, X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Z y $\{-\text{OR}$, R se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido, y la variable n es un número entero de 3 a 5.

15

7. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que el agente de fosforilación es oxiclورو de fósforo; el aceptor de protones se selecciona del grupo que consiste en una base de alquil-amina, una piridina sustituida, y una base inorgánica; la relación mol a mol entre el compuesto que comprende la Fórmula (II) y el agente de fosforilación es de 1:1 a 1:1,1; la reacción de la Etapa B se realiza a una temperatura que no excede $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y en presencia de un disolvente orgánico; y la mezcla de reacción de la Etapa B se calienta a una temperatura de $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ después de que se completa la reacción y antes de la adición de agua en la Etapa C.

20

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que la cantidad de agua en la mezcla de reacción de la Etapa C comprende al menos el 20 % en peso; la reacción se realiza a una temperatura de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $35\text{ }^{\circ}\text{C}$; y en el que la primera etapa de división y la retirada de la fase acuosa se repite hasta que la mezcla de reacción tiene un pH mayor de 5.

25

9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la segunda etapa de división de la mezcla de reacción de la Etapa C en dos fases orgánicas inmiscibles, va seguida de la retirada de la fase de disolvente hidrocarbonado no polar de la mezcla de reacción, y en el que el producto secundario orgánico comprende un compuesto triplemente protegido que comprende la Fórmula (I).

30

10. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que el aceptor de protones de la Etapa D es un hidróxido de metal.
- 5 11. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que el aceptor de protones de la Etapa D se añade a la mezcla de reacción en una cantidad tal que el pH de la mezcla de reacción es superior a 11; el aceptor de protones de la Etapa D comprende hidróxido de sodio a una concentración del 40 % al 60 % y la reacción se realiza a una temperatura de 60 °C a 80 °C.
12. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2 en el que la reacción de desprotección de la Etapa E comprende la retirada de los grupos R^p del compuesto que comprende la Fórmula (V) mediante un procedimiento seleccionado del grupo que consiste en hidrólisis e hidrogenólisis.
- 10 13. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el compuesto que comprende la Fórmula (VI) se aísla de la mezcla de reacción de la Etapa E añadiendo un disolvente que comprende del 5 % al 15 % de agua en alcohol seguido por la filtración de la mezcla de reacción.
- 15 14. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que la cantidad de isómero β del compuesto que comprende la Fórmula (VI) es superior al 99 % en peso de la cantidad de compuesto que comprende la Fórmula (VI); y la cantidad de isómero α del compuesto que comprende la Fórmula (VI) es inferior al 1 % en peso de la cantidad de compuesto que comprende la Fórmula (VI).
15. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que R^p se selecciona del grupo que consiste en pivaloilo bencilo, benciloxi, adamantanoilo, mesitoilo y acetilo; el aceptor de protones de la Etapa B es trietilamina; el agente de fosforilación es oxicloruro de fósforo; Z es cloruro, y el aceptor de protones de la Etapa D es hidróxido de sodio.