

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 280**

51 Int. Cl.:

**C07C 51/38** (2006.01)

**C07C 51/487** (2006.01)

**C07C 51/41** (2006.01)

**C07C 51/42** (2006.01)

**C07C 51/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2011 PCT/GB2011/000104**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2011 WO11092467**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2011 E 11702490 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 2528889**

54 Título: **Proceso de preparación y purificación de ácidos grasos**

30 Prioridad:

**27.01.2010 GB 201001345**

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

**07.03.2019**

73 Titular/es:

**BASF PHARMA (CALLANISH) LIMITED (100.0%)  
PO Box 4, Earl Road, Cheadle Hulme  
Cheadle, Cheshire SK8 6QG, GB**

72 Inventor/es:

**KELLIHER, ADAM;  
MORRISON, ANGUS y  
KNOWLES, PHIL**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques  
o Bemerkungen) en el folleto original publicado  
por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 703 280 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

Proceso de preparación y purificación de ácidos grasos

5 **Antecedentes de la invención**

La invención se refiere a la preparación y purificación de ácidos grasos. Los ácidos grasos son ácidos monocarboxílicos alifáticos que comúnmente se derivan de fuentes animales y vegetales. Además de ser una fuente de energía, los ácidos grasos desempeñan muchas otras funciones clave en el organismo. Pueden ayudar a regular los niveles saludables de lípidos, y participan en las respuestas inflamatorias. También son importantes en la sangre, ya que regulan la coagulación y la presión arterial.

El organismo puede sintetizar una serie de ácidos grasos *in vivo*. Sin embargo, algunos, designados "ácidos grasos esenciales", no. Los ácidos grasos esenciales incluyen los ácidos grasos poliinsaturados de cadena corta (AGPICC) ácido linoleico y ácido  $\alpha$ -linolénico, así como ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL), que pueden prepararse a partir de estos AGPICC. Estas dos categorías se dividen, en general, en dos categorías adicionales, los ácidos grasos  $\omega$ -3 (u "Omega 3") y los ácidos grasos  $\omega$ -6 (u "Omega 6"). Los AGPICL representativos incluyen los ácidos grasos  $\omega$ -3 ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) y los ácidos grasos  $\omega$ -6 ácido gamma-linolénico (GLA), ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA) y ácido araquidónico (AA).

Como los ácidos grasos esenciales no pueden ser sintetizados por el organismo *in vivo*, deben proporcionarse por la dieta. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar y mejorar procesos y técnicas para aislar y purificar estos ácidos grasos esenciales. También es necesario desarrollar y mejorar procesos de conversión de los ácidos grasos esenciales en otros ácidos grasos, a fin de proporcionar una amplia selección de compuestos y complementos necesarios para cubrir las necesidades de las personas. Además, se necesita una serie de productos de AGPI en forma purificada, ya que son farmacéuticamente activos.

Se han descubierto ahora nuevos procesos de purificación de ácidos grasos que pueden conducir a la producción simplificada y/o al aumento de pureza y/o a un aumento a escala más fácil del proceso. Los nuevos procesos de purificación se pueden usar en el aislamiento de un ácido graso preparado o pueden incorporarse a un proceso más largo para la preparación de dicho ácido graso. Estos procesos ayudan a eliminar las impurezas no ácidas de los ácidos grasos.

Meyer *et al.* (*Monatshefte für Chemie*, 1913, 34, 1113-1142) describen los intentos de dilucidar la estructura del ácido graso saturado ácido lignocérico. El documento WO 2005/095565 describe un método para la recuperación de ácidos grasos que comprenden una sal del ácido graso, comprendiendo dicho método las etapas de: (a) hacer reaccionar la sal del ácido graso con  $\text{CO}_2$  y un reactivo diferente del hidróxido y seleccionado de un grupo de compuestos que portan al menos uno de los restos O-H, N-H, S-H, C-OC y C-O-N, para formar una mezcla de reacción que comprende al menos uno de un carbonato y un bicarbonato y un producto seleccionado de ácidos grasos y derivados de los mismos; y (b) separar el producto de la mezcla de reacción. El documento GB 942.452 describe ácidos grasos insaturados que comprenden un resto alquino y sus sales, y un proceso sintético particular para su preparación. El documento US 2.228.925 describe un proceso de recuperación de ácidos grasos de sus sales alcalinas mientras se separan simultáneamente las sales alcalinas sólidas de los ácidos minerales mediante la acidificación de dichas sales con ácidos minerales. El documento US 5.252.333 describe composiciones farmacéuticas y desinfectantes que contienen sales de litio de ácidos grasos poliinsaturados  $\text{C}_{18-22}$ . Bleyberg y Ulrich (*Chemische Berichte*, 1931, 64(9), 2504-2513) describen síntesis de ácidos grasos de alto peso molecular y sus anhídridos. Schwab *et al.* (*J Am Chem Soc*, 1986, 108(17), 5304-5308) describe un estudio de las consecuencias estereoquímicas de la reacción de hidratación/deshidratación catalizada por la  $\beta$ -hidroxidecanoil-tioéster deshidrasa.

50 **Sumario de la invención**

La invención proporciona un proceso de purificación de un ácido graso que tiene de 1 a 6 centros de insaturación no conjugada, proceso que comprende:

- 55 (a) hacer reaccionar una mezcla de un solo ácido graso e impurezas no ácidas con una sal de litio en una primera solución y en condiciones para permitir la formación de un precipitado de una sal de litio del ácido graso, en el que la temperatura de la reacción está entre  $-30$  y  $30$  °C, y en el que el ácido graso tiene de 1 a 6 centros de insaturación no conjugada;
- (b) aislar el precipitado;
- 60 (c) disolver el precipitado en una segunda solución que es capaz de generar dos capas inmiscibles tras la disolución del precipitado, siendo las dos capas inmiscibles una capa orgánica y una capa ácida acuosa, en el que la capa ácida acuosa es una solución acuosa de un ácido mineral fuerte;
- (d) separar las dos capas inmiscibles formadas tras la disolución del precipitado; y
- (e) evaporar la capa orgánica para aislar el ácido graso purificado.

65

También se proporciona un proceso de preparación de un ácido graso que tiene de 1 a 6 centros de insaturación no conjugada, proceso que comprende:

- 5 (a) descarboxilar un derivado de ácido malónico de fórmula  $R-CH_2CH(CO_2H)_2$ , en la que R es un resto de ácido graso que contiene de 1 a 6 centros de insaturación no conjugada, formándose un ácido graso de fórmula  $RCH_2CH_2CO_2H$ ;  
 (b) someter el ácido graso así preparado a un proceso de purificación de un ácido graso como se ha descrito anteriormente.

10 También se proporciona un proceso de prolongación de la longitud de un ácido graso que tiene de 1 a 6 centros de insaturación no conjugada, proceso que comprende:

- 15 (a) reducir un ácido graso de fórmula  $R-CO_2H$  o un éster de ácido graso de fórmula  $R-CO_2R^1$ , en la que R es un resto de ácido graso que contiene de 1 a 6 centros de insaturación no conjugada, y  $R^1$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , a un alcohol de fórmula  $R-CH_2OH$ ;  
 (b) sulfonar el alcohol para formar un sulfonato de fórmula  $R-CH_2OSO_2R^2$ , en la que  $R^2$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o arilo  $C_{6-10}$ ;  
 (c) hacer reaccionar el sulfonato con un derivado de éster de malonato e hidrolizar el producto resultante para formar un derivado de ácido malónico de fórmula  $R-CH_2CH(CO_2H)_2$ ;  
 20 (d) descarboxilar el derivado de ácido malónico para formar un ácido graso de fórmula  $R-CH_2CH_2CO_2H$ ; y  
 (e) someter el ácido graso preparado de este modo a un proceso de purificación de un ácido graso como se ha descrito anteriormente;

### 25 Descripción detallada de la invención

25 Como se usa en el presente documento, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-4}$  que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo  $C_{1-4}$  incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo y *t*-butilo. Para evitar dudas, cuando hay dos restos alquilo presentes, pueden ser iguales o diferentes.

30 Como se usa en el presente documento, un grupo alqueno  $C_2-C_4$  es un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene al menos un doble enlace de configuración *cis* o *trans* cuando corresponda y que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo  $-CH=CH_2$  o  $-CH_2-CH=CH_2$ ,  $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$ ,  $-CH_2-CH=CH-CH_3$ ,  $-CH=C(CH_3)-CH_3$  y  $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$ , preferentemente un grupo alqueno  $C_2$  que tiene 2 átomos de carbono. Para evitar dudas, cuando hay dos grupos alqueno presentes en un compuesto de la presente invención, pueden ser iguales o diferentes.

Como se usa en el presente documento, un átomo de halógeno normalmente es cloro, flúor, bromo o yodo.

40 Como se usa en el presente documento, un grupo alcoxi  $C_1-C_4$  o grupo alquenoiloxi  $C_2-C_4$  normalmente es un dicho grupo alquilo  $C_1-C_4$  o un dicho grupo alqueno  $C_2-C_4$ , respectivamente, que está unido a un átomo de oxígeno.

45 Un grupo haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi o haloalquenoiloxi normalmente es un grupo dicho alquilo, alqueno, alcoxi o alquenoiloxi respectivamente que está sustituido con uno o más de dichos átomos de halógeno. Por lo general, se sustituye con 1, 2 o 3 dichos átomos de halógeno. Los grupos haloalquilo y haloalcoxi preferidos incluyen grupos perhaloalquilo y perhaloalcoxi, tales como  $-CX_3$  y  $-OCX_3$ , en los que X es dicho átomo de halógeno, por ejemplo, cloro y flúor.

50 Como se usa en el presente documento, un grupo alquiltio  $C_1-C_4$  o alquenoiltio  $C_2-C_4$  normalmente es un dicho grupo alquilo  $C_1-C_4$  o un grupo alqueno  $C_2-C_4$ , respectivamente, que está unido a un átomo de azufre, por ejemplo  $-S-CH_3$ .

55 Como se usa en el presente documento, un grupo hidroxialquilo  $C_1-C_4$  es un grupo alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Por lo general, está sustituido con uno, dos o tres grupos hidroxilo. Preferentemente, está sustituido con un solo grupo hidroxilo.

Como se usa en el presente documento, un grupo arilo  $C_{6-10}$  es un grupo fenilo o un grupo naftilo. Para evitar dudas, cuando hay dos grupos arilo presentes, pueden ser iguales o diferentes.

60 A menos que se especifique lo contrario, los grupos arilo  $C_{6-10}$  pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y que se seleccionan entre átomos de halógeno y alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alquenoiloxi  $C_{2-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , haloalqueno  $C_{2-4}$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ , haloalquenoiloxi  $C_{2-4}$ , hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, hidroxialquilo  $C_{1-4}$ , hidroxialqueno  $C_{2-4}$ , alquiltio  $C_{1-4}$ , alquenoiltio  $C_{2-4}$  y grupos  $-NR^R$ , en los que cada R' y R'' es igual o diferente y representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ . Cuando un sustituyente en un grupo arilo se selecciona entre fenilo, carbociclilo, heterociclilo, heteroarilo,  $-COR^A$ ,  $-SO_2R^A$ ,  $-CONH_2$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-CONHR^A$ ,  $-SO_2NHR^A$ ,  $-CONR^A R^B$  y  $-SO_2NR^A R^B$ , preferentemente solo está presente uno de dichos sustituyentes.

Preferentemente, los grupos arilo  $C_{6-10}$  no están sustituidos o están sustituidos con 1 o 2, preferentemente 1, sustituyente no sustituido. Los sustituyentes preferidos incluyen alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alquiltio  $C_{1-4}$  y grupos hidroxilo. Los sustituyentes más preferidos incluyen átomos de halógeno y alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-2}$  y grupos hidroxilo. Lo más preferentemente, los grupos arilo no están sustituidos.

5 Como se usa en el presente documento, un grupo carbocíclico  $C_{3-7}$  es un anillo de hidrocarburo saturado o insaturado no aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Preferentemente, es un anillo de hidrocarburo saturado o monoinsaturado (es decir, un resto cicloalquilo o un resto cicloalqueno) que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, más preferentemente que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 10 ciclopentilo y ciclohexilo, y sus variantes monoinsaturadas, más particularmente ciclopentilo y ciclohexilo. Un grupo o resto carbocíclico  $C_{3-7}$  también incluye los grupos o restos carbocíclicos  $C_{3-7}$  descritos anteriormente, pero en los que uno o más átomos de carbono del anillo están reemplazados por un grupo -C(O)-. Preferentemente, los grupos carbocíclicos no tienen ningún átomo de carbono del anillo reemplazado por un grupo -C(O)-.

15 Como se usa en el presente documento, un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros es un anillo carbocíclico  $C_{5-6}$  no aromático, saturado o insaturado, en el que uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, de los átomos de carbono se reemplazan por un resto seleccionado de N, O, S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, y en el que uno o más de los átomos de carbono restantes se reemplaza opcionalmente por un grupo -C(O)- o -C(S)-. Cuando uno o más de los átomos de carbono restantes se reemplaza por un grupo -C(O)- o -C(S)-, preferentemente solo se reemplazan uno o dos (más 20 preferentemente, dos) de dichos átomos de carbono. Los grupos heterociclilo adecuados incluyen pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, furanilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, tiofenilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, isotiazolinilo, dioxolanilo, oxatiolanilo, ditiolanilo y tiofenilo.

25 Como se usa en el presente documento, el término "sal" incluye sales de adición de base, de adición de ácido y cuaternarias. Las sales ilustrativas incluyen aquellas formadas con bases tales como hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxidos de litio, sodio y potasio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, por ejemplo, hidróxidos de calcio, bario y magnesio; con bases orgánicas, por ejemplo, *N*-metil-D-glucamina, 30 tris(hidroximetil)amino-metano de colina, L-arginina, L-lisina, *N*-etilpiperidina, dibencilamina y similares.

A menos que se defina lo contrario, como se usa en el presente documento, la expresión "ácido graso" representa un ácido monocarboxílico alifático  $C_{4-26}$ , más preferentemente un ácido monocarboxílico alifático  $C_{10-24}$ , más 35 preferentemente un ácido monocarboxílico alifático  $C_{14-24}$ . Los ácidos grasos que son los productos de los procesos mencionados en el presente documento contienen preferentemente de 16 a 24 átomos de carbono. Los ácidos grasos se derivan de o están contenidos en muchas fuentes. Por ejemplo, pueden derivarse de o estar contenidos en forma esterificada en, una grasa animal o vegetal, aceite o cera. También se pueden preparar a partir de otros ácidos grasos de cadena más corta de acuerdo con uno de los procesos de la invención.

40 Los ácidos grasos usados en la invención tienen cadenas de hidrocarburo que son lineales o ramificadas. Preferentemente, las cadenas de hidrocarburo son lineales. Las cadenas de hidrocarburo también pueden contener, dentro de la cadena, un carbociclilo  $C_{3-7}$  o un anillo heterociclilo de 3 a 7 miembros. Preferentemente, sin embargo, las cadenas de hidrocarburo no contienen anillos carbocíclicos o heterociclilo. Las cadenas de hidrocarburo también pueden contener, dentro de su estructura principal, uno o más, preferentemente un, átomo de oxígeno. 45 Preferentemente, sin embargo, las cadenas de hidrocarburo no contienen átomos de oxígeno.

Como se usa en el presente documento, la expresión "éster de ácido graso" representa un éster de un ácido graso descrito anteriormente. Preferentemente, el éster de ácido graso es un éster alquílico, siendo el grupo alquilo un grupo alquilo  $C_{1-6}$ . Los ésteres de ácidos grasos preferidos incluyen, por tanto, ésteres de fórmula  $R-CO_2R^1$ , en la 50 que R es un resto de ácido graso y  $R^1$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ . Preferentemente,  $R^1$  no está sustituido. Preferentemente,  $R^1$  es un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , más preferentemente un grupo metilo o etilo, lo más preferentemente un grupo etilo.

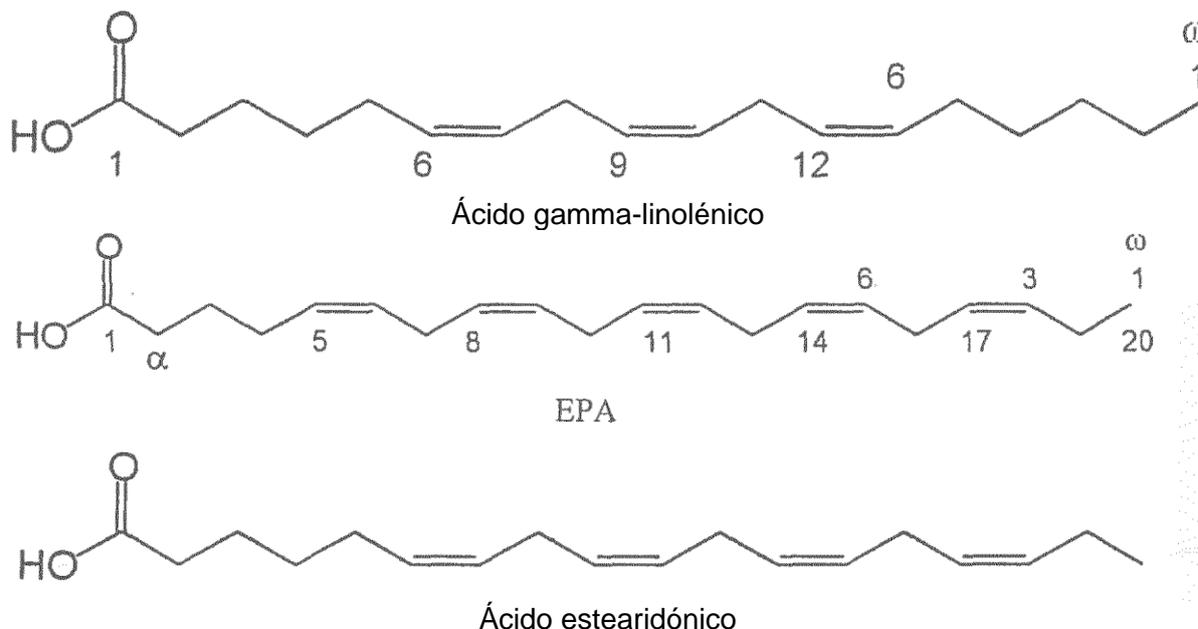
Como se usa en el presente documento, la expresión "resto de ácido graso" se refiere a la cola de hidrocarburo de un ácido graso como se ha descrito anteriormente. En concreto, el resto de ácido graso corresponde a un ácido graso que excluye el grupo de ácido carboxílico terminal. Por consiguiente, un ácido graso de fórmula  $R-CO_2H$  contiene el resto de ácido graso R. En la siguiente descripción, se describirá el resto de ácido graso con referencia al ácido graso del que se deriva. Para evitar dudas, los restos de ácidos grasos también se puede derivar de un éster de ácido graso de fórmula  $R-CO_2R^1$ , en la que  $R^1$  es el grupo alquilo del éster. 60

Preferentemente, R es un resto de ácido graso formado a partir de un ácido graso que contiene de 14 a 22 átomos de carbono, más preferentemente de 16 a 22 átomos de carbono, lo más preferentemente de 18 a 20 átomos de carbono.

65 R es un resto de ácido graso formado a partir de un ácido graso que contiene de 1 a 6 centros de insaturación no conjugada. Los centros de insaturación no conjugada representan grupos olefínicos (-CH=CH-) y/o acetilénicos (-

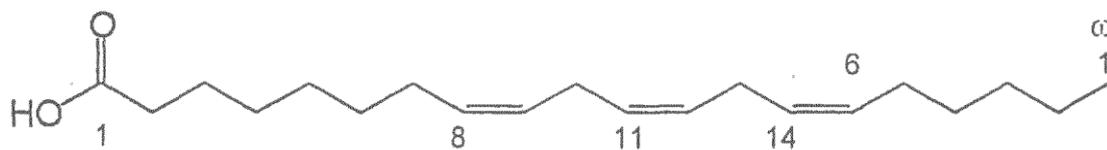
C≡C-) que están dispuestos de manera que sus electrones deslocalizados no estén en conjugación con otro centro de insaturación. Preferentemente, el ácido graso contiene 2, 3, 4, 5 o 6, más preferentemente 2, 3, 4 o 5, más preferentemente 2, 3 o 4, más preferentemente 3 o 4 centros de insaturación no conjugada. Se prefiere que los centros de insaturación no conjugada sean grupos olefínicos. Como se apreciará, para una cadena de hidrocarbilo de una longitud dada, puede haber múltiples disposiciones de la insaturación no conjugada a lo largo de la cadena. Por ejemplo, los ácidos grasos designados como ácidos grasos ω-3 (u "Omega 3") contienen un doble enlace carbono-carbono final en la posición n-3, es decir, el tercer enlace del extremo metilo del ácido graso es un doble enlace carbono-carbono. Los ácidos grasos designados como ácidos grasos ω-6 (u "Omega 6") contienen un doble enlace carbono-carbono final en la posición n-6, es decir, el sexto enlace del extremo metilo del ácido graso es un doble enlace carbono-carbono. Preferentemente, R es un resto de ácido graso formado a partir de un ácido graso ω-3 u ω-6, también denominados restos de ácidos grasos ω-3 o restos de ácidos grasos ω-6.

Los grupos R más preferidos son aquellos derivados de ácidos grasos ω-3 u ω-6 que tienen de 16 a 22 átomos de carbono, más preferentemente de 18 a 20 átomos de carbono, y que contienen de 2 a 5, más preferentemente de 2 a 4, lo más preferentemente 3 o 4, grupos olefínicos no conjugados. Los restos de ácidos grasos ilustrativos incluyen el resto de C<sub>17</sub>H<sub>29</sub> del ácido gamma-linolénico, el resto de C<sub>19</sub>H<sub>29</sub> del ácido eicosapentaenoico, el resto de C<sub>17</sub>H<sub>27</sub> del ácido estearidónico, el resto de C<sub>17</sub>H<sub>31</sub> del ácido linoleico y el resto de C<sub>17</sub>H<sub>29</sub> del ácido alfa-linolénico. Los restos de ácidos grasos preferidos son el resto de C<sub>17</sub>H<sub>29</sub> del ácido gamma-linolénico, el resto de C<sub>19</sub>H<sub>29</sub> del ácido eicosapentaenoico y el resto de C<sub>17</sub>H<sub>27</sub> del ácido estearidónico. Los restos de ácidos grasos más preferidos son el resto de C<sub>17</sub>H<sub>29</sub> del ácido gamma-linolénico y el resto de C<sub>19</sub>H<sub>29</sub> del ácido eicosapentaenoico. Para evitar dudas, las estructuras del ácido gamma-linolénico, ácido eicosapentaenoico y ácido estearidónico son las siguientes:

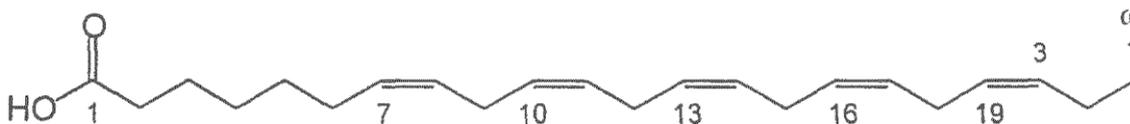


Los ácidos grasos que se purifican de acuerdo con el proceso de purificación de la invención son preferentemente ácidos grasos C<sub>16-24</sub>. Se preparan preferentemente a través de un proceso de extensión de cadena (por ejemplo, a través de un proceso de extensión de cadena de malonato) de los ácidos grasos de fórmula R-CO<sub>2</sub>H, en la que R es un resto de ácido graso descrito anteriormente. Por consiguiente, los ácidos grasos que se purifican de acuerdo con la invención son preferentemente de fórmula R-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, y se generan mediante un proceso de extensión de la cadena de un ácido graso de fórmula R-CO<sub>2</sub>H. El grupo R de los ácidos grasos de fórmula R-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H es preferentemente como se ha descrito anteriormente.

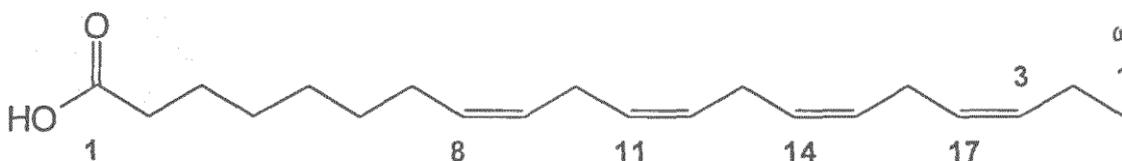
Estos ácidos grasos que se purifican de acuerdo con el proceso de purificación de la invención son preferentemente ácidos grasos ω-3 u ω-6 que tienen de 16 a 24 átomos de carbono, más preferentemente de 20 a 22 átomos de carbono, y que contienen 2, 3, 4, 5 o 6, más preferentemente 2, 3, 4 o 5, más preferentemente 2, 3 o 4, lo más preferentemente 3 o 4, grupos olefínicos no conjugados. Los ácidos grasos ilustrativos incluyen los ácidos grasos ω-6 ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA) y ácido eicosadienoico, y los ácidos grasos ω-3 ácido docosapentaenoico (DPA, a veces denominado DEPA), ácido eicosatetraenoico (ETA) y ácido eicosatrienoico. Un ácido graso ω-6 preferido es el ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA). Los ácidos grasos ω-3 preferidos son el ácido docosapentaenoico (DPA) y el ácido eicosatetraenoico (ETA), más preferentemente el ácido docosapentaenoico (DPA). Para evitar dudas, las estructuras de DGLA (ω-6) DPA (ω-3) y ETA (ω-3) son las siguientes, incluyéndose la numeración de los átomos de carbono con fines informativos:



DGLA



DPA



ETA

5 Como se ha descrito anteriormente, la invención proporciona un proceso de purificación de un ácido graso que tiene de 1 a 6 centros de insaturación no conjugada, proceso que comprende:

- (a) hacer reaccionar una mezcla de un solo ácido graso e impurezas no ácidas con una sal de litio en una primera solución y en condiciones para permitir la formación de un precipitado de una sal de litio del ácido graso, en el que la temperatura de la reacción está entre  $-30$  y  $30$   $^{\circ}\text{C}$ , y en el que el ácido graso tiene de 1 a 6 centros de insaturación no conjugada;
- 10 (b) aislar el precipitado;
- (c) disolver el precipitado en una segunda solución que es capaz de generar dos capas inmiscibles tras la disolución del precipitado, siendo las dos capas inmiscibles una capa orgánica y una capa ácida acuosa, en el que la capa ácida acuosa es una solución acuosa de un ácido mineral fuerte;
- 15 (d) separar las dos capas inmiscibles formadas tras la disolución del precipitado; y
- (e) evaporar la capa orgánica para aislar el ácido graso purificado.

20 Por lo general, la sal de litio es distinta del hidruro de litio y aluminio. Preferentemente, la sal de litio no es hidrogenante.

El ácido graso es un solo ácido graso como se ha definido anteriormente, es decir, el ácido graso no es una mezcla de ácidos grasos. Por lo tanto, la sal de litio se añade a una mezcla de un solo ácido graso e impurezas no ácidas. Estas impurezas no ácidas normalmente se producen durante el proceso de síntesis del ácido graso, por ejemplo, como se describe en el presente documento. Así pues, normalmente la presente invención no implica la separación de los ácidos grasos entre sí.

25

Por lo general, la sal de litio es el bicarbonato de litio, carbonato de litio o hidróxido de litio. Preferentemente, la sal de litio es hidróxido de litio, más preferentemente hidrato de hidróxido de litio.

30

El ácido graso tiene de 1 a 6 centros de insaturación no conjugada como se define en el presente documento. Preferentemente, el ácido graso es un ácido graso  $\omega$ -3 u  $\omega$ -6.

El proceso de purificación se produce después de la última de las cuatro etapas sintéticas:

35

Etapa 1:

Se combinan la sal de litio y el ácido graso en bruto en una primera solución, y se mantienen en condiciones que permiten la formación de un precipitado de una sal de litio del ácido graso. Las sales de litio adecuadas incluyen el bicarbonato de litio, el carbonato de litio y el hidróxido de litio. Preferentemente, la sal de litio es hidróxido de litio. La sal de litio se puede suministrar en forma de un hidrato, por ejemplo hidrato de hidróxido de litio. Se puede añadir a la primera solución en su forma de hidrato, pero preferentemente, primero se disuelve en un disolvente adecuado tal como agua. Preferentemente, la primera solución contiene una cetona, más preferentemente acetona. La temperatura de la reacción está entre  $-30$  y  $30$   $^{\circ}\text{C}$ .

40

Etapa 2:

5 A continuación, se aísla la sal de litio precipitada. Se puede usar cualquier método adecuado para aislar un precipitado sólido de la solución, por ejemplo, la filtración. El precipitado se lava opcionalmente con un disolvente adicional (por ejemplo, el mismo disolvente que en Etapa 1, preferentemente acetona), y cualquier disolvente evaporado.

Etapa 3:

10 El precipitado aislado se disuelve luego en una segunda solución. La segunda solución se selecciona de manera que, tras la disolución del precipitado, se forman dos capas inmiscibles. Las dos capas inmiscibles son una capa polar, que es una capa ácida acuosa, y una capa orgánica no polar. La capa ácida acuosa es una solución acuosa de un ácido mineral fuerte tal como ácido clorhídrico. La capa orgánica no polar es adecuadamente un éter. Un éter preferido para la capa no polar es el metiléter *t*-butílico.

15 Etapa 4:  
En esta etapa, se separan las dos capas inmiscibles formadas tras la disolución del precipitado. Se pueden usar técnicas de separación convencionales, por ejemplo, usando un embudo de decantación simple. Tras la separación de las dos capas inmiscibles, la capa orgánica resultante puede lavarse opcionalmente con agua y secarse (por ejemplo, usando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a lo que le sigue una filtración).

Etapa 5:

25 Se retira el disolvente de la capa orgánica por evaporación para aislar el ácido graso purificado. El ácido graso purificado tiene un mayor nivel de pureza en comparación con el producto en bruto. Por ejemplo, la pureza se puede aumentar en aproximadamente un 1 % o más, preferentemente aproximadamente un 2 % o más, más preferentemente aproximadamente un 5 % o más. El producto obtenido de esta etapa puede ser incoloro o colorado. Por ejemplo, se puede obtener un aceite amarillo pálido. Opcionalmente, el producto se decolora empleando adecuadamente sílice cromatográfica en un disolvente apropiado. Por ejemplo, la decoloración puede realizarse agitando con sílice cromatográfica al 10-20 % en peso en hexano.

35 El ácido graso en bruto usado en el proceso de purificación anterior se puede derivar de una serie de fuentes. Un método adecuado para preparar el ácido graso es a través de la descarboxilación de un derivado del ácido malónico. Por ejemplo, se puede descarboxilar un derivado de ácido malónico de fórmula  $\text{RCH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})_2$  para formarse un ácido graso de fórmula  $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ . El ácido graso resultante de fórmula  $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  puede someterse luego al proceso de purificación descrito anteriormente.

40 El derivado de ácido malónico descrito anteriormente se puede derivar de una serie de fuentes. Por ejemplo, se puede proporcionar en forma cristalina, habiendo sido aislado y opcionalmente purificado de un proceso anterior. Sin embargo, se proporciona preferentemente como un producto de reacción en bruto que no se ha sometido a purificación. Por ejemplo, se puede proporcionar a partir de la reacción de un sulfonato a un derivado de éster malónico, adecuadamente a través de un producto intermedio de éster malónico y la posterior hidrólisis.

45 La invención también proporciona un proceso para prolongar la longitud de un ácido graso. En particular, el proceso se puede usar para prolongar un ácido graso mediante dos átomos de carbono. Los dos átomos de carbono se introducen eficazmente entre el resto de ácido graso R y el grupo ácido carboxílico. El proceso de prolongación comprende cuatro etapas separadas:

50 Etapa I

El ácido graso inicial es de fórmula  $\text{R-CO}_2\text{H}$ . Como alternativa, se puede usar el correspondiente éster de ácido graso, que tiene la fórmula  $\text{R-CO}_2\text{R}^1$ , en la que R es el resto de ácido graso que contiene de 1 a 6 centros de insaturación no conjugada y  $\text{R}^1$  es un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$ . Los grupos  $\text{R}^1$  preferidos son grupos alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , más preferentemente metilo o etilo, lo más preferentemente etilo.

60 El ácido graso o éster de ácido graso se reduce para formar el correspondiente alcohol graso de la fórmula  $\text{R-CH}_2\text{OH}$ . Las técnicas de reducción adecuadas son bien conocidas, y los expertos en la materia podrán escoger fácilmente los agentes reductores apropiados y las condiciones de reacción. Los agentes reductores incluyen Red-Al (hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico), DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio) e hidruro de litio y aluminio. Los agentes reductores se usan junto con un disolvente apropiado, con disolventes inertes adecuados que incluyen éteres e hidrocarburos aromáticos y sus derivados. Los disolventes preferidos incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano y tolueno. La temperatura de la reacción puede variar, siendo un intervalo de temperaturas adecuado de 0 a 35 °C. Cuando el material de partida es un ácido graso, esta reacción de reducción genera hidrógeno. El hidrógeno se debe retirar con cuidado y seguridad. El uso de un material de partida de éster de ácido graso reduce la cantidad de hidrógeno liberado, ya que el único hidrógeno producido procede de la descomposición del agente reductor en

exceso.

5 El agente reductor preferido es el hidruro de litio y aluminio. Este se puede añadir a la reacción en varias formas, por ejemplo, en forma de un sólido o en solución. La adición en forma de sólido puede ser apropiada para la producción a pequeña escala. Para los procesos de aumento a escala, se prefiere emplear hidruro de litio y aluminio en solución, que conduce a un manejo mejorado y más seguro.

#### Etapla II:

10 Seguidamente, se sulfona el alcohol preparado en la Etapa I para formar un sulfonato de ácido graso de fórmula  $RCH_2OSO_2R^2$ , más preferentemente metilo. Cuando  $R^2$  es un grupo arilo  $C_{6-10}$ , el grupo arilo es preferentemente fenilo. Los grupos arilo no están sustituidos o están sustituidos, como se ha descrito anteriormente. Un sustituyente más preferido es metilo. Los agentes sulfonantes adecuados se seleccionan apropiadamente; siendo, por ejemplo, el cloruro de metanosulfonilo, el cloruro de fenilsulfonilo y los cloruros de 4-metilfenilsulfonilo agentes de sulfonación  
15 preferidos, siendo particularmente preferidos el cloruro de metanosulfonilo. Preferentemente, la reacción se produce en presencia de una base terciaria tal como piridina, 2,4,6-trimetilpiridina o trietilamina. La temperatura de la reacción está preferentemente entre aproximadamente 0 y 40 °C.

20 La reacción se produce opcionalmente en un disolvente adecuado. Convencionalmente, se usan los disolventes clorados (por ejemplo, diclorometano) en este tipo de reacción de sulfonación. Sin embargo, se prefiere reducir al mínimo o evitar el uso de los disolventes clorados. Una forma de reducir o evitar el uso de un disolvente clorado es usar piridina como base.

#### Etapla III:

25 El sulfonato de ácidos grasos preparado en la Etapa II se hace reaccionar posteriormente con un derivado de éster de malonato, siendo su producto hidrolizado para formar un derivado de ácido malónico de fórmula  $R-CH_2CH(CO_2H)_2$ . La reacción inicial tiene lugar preferentemente en un alcohol anhidro, por ejemplo, etanol absoluto. La temperatura de la reacción es preferentemente de aproximadamente 60-90 °C. La hidrólisis puede tener lugar en cualquier condición de hidrólisis adecuada, por ejemplo, en alcohol acuoso en presencia de un hidróxido de metal del grupo I. La temperatura de la reacción es preferentemente de aproximadamente 15-50 °C.  
30

35 Los derivados de éster de malonato adecuados son metalo-malonatos del grupo I, incluyendo dialquilmalonatos de sodio,  $NaCH(CO_2R^3)_2$ , donde  $R^3$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ . Preferentemente,  $R^3$  es un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , más preferentemente etilo. La reacción produce inicialmente un éster de fórmula  $R-CH_2CH(CO_2R^3)_2$  que luego se hidroliza para preparar el derivado de ácido malónico de fórmula  $R-CH_2CH(CO_2H)_2$ . Los reactivos y las condiciones de la hidrólisis son bien conocidos. Por ejemplo, la reacción con un hidróxido adecuado (por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio) puede producir el derivado del ácido malónico.

40 El derivado de ácido malónico de fórmula  $R-CH_2CH(CO_2H)_2$  puede, dependiendo de la naturaleza de R, aislarse o cristalizarse. Sin embargo, algunos derivados del ácido malónico no se cristalizan fácilmente o en absoluto. Por ejemplo, el derivado de ácido malónico formado a partir de EPA o un éster del mismo (es decir, en el que R es  $H_3C-(CH_2-CH=CH)_5-(CH_2)_3-$ ) no se cristaliza fácilmente. En estas circunstancias, cuando un proceso de purificación no se puede realizar fácilmente en un producto no cristalizante, el proceso de purificación de sal de litio descrito anteriormente proporciona un método conveniente para mejorar la pureza del ácido graso final. El proceso de purificación de sal de litio evita la necesidad de cristalizar y purificar el derivado del ácido malónico de fórmula  $R-CH_2CH(CO_2H)_2$ , y en cambio, permite la purificación del producto final de ácido graso. Por consiguiente, el proceso de extender la longitud de un ácido graso descrito anteriormente toma preferentemente el producto en bruto de la Etapa III y lo usa como suministro para la Etapa IV, sin purificar primero el producto de la Etapa III.  
45  
50

#### Etapla IV:

55 Seguidamente, se descarboxila el derivado de ácido malónico preparado en la etapa III para formar un ácido graso de fórmula  $R-CH_2CH_2CO_2H$ . Se pueden usar técnicas de descarboxilación convencionales, eliminando el dióxido de carbono generado (por ejemplo, al vacío) en el transcurso de la reacción. Por ejemplo, un simple calentamiento puede lograr la descarboxilación. Las temperaturas de calentamiento adecuadas variarán, pero los intervalos generales incluyen de 120-180 °C, por ejemplo, de 130-170 °C, preferentemente de 140-160 °C. La temperatura debe mantenerse hasta que la reacción se haya completado, lo que será evidente debido a la reducción y, finalmente, al cese de la emisión de dióxido de carbono. También se puede emplear un vacío; por ejemplo, un vacío inferior a aproximadamente 30 mb es adecuado.  
60

#### Etapla V

65 Seguidamente, se purifica el ácido graso preparado en la Etapa IV mediante el proceso de purificación de un ácido graso como se ha descrito anteriormente. La purificación mediante dicho método elimina las impurezas no ácidas del ácido graso. El producto final de ácido graso tiene un mayor nivel de pureza en comparación con el ácido graso

formado en la Etapa IV. La pureza del ácido graso final puede tener una pureza similar a la pureza del ácido graso inicial usado en la Etapa 1, es decir, el ácido graso de fórmula R-CO<sub>2</sub>H. Si el ácido graso inicial contiene impurezas no ácidas, entonces la pureza del ácido graso final será mayor.

## 5 Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación y purificación de DGLA (ácido icosa-8(Z),11(Z),14(Z)-trienoico)

Ejemplo 1a: Preparación de alcohol de GLA (Octadeca-6(Z),9(Z),12(Z)-trienol)

10 Para secar tetrahidrofurano recién preparado (12.000 partes, vol) bajo nitrógeno, se añade hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (2,4 Molar, 1.620 partes, vol). La mezcla se enfría hasta 0-5 °C, y se añade GLA (ácido gamma linolénico, 95-98 %, 1.112 partes, peso) en tetrahidrofurano seco (2.000 partes, vol) durante 30-40 minutos, manteniendo la temperatura a aproximadamente 3-7 °C, con agitación y bajo una corriente de nitrógeno. A 15 continuación, se agita la mezcla a 8-12 °C durante 1 h y a 12-18 °C durante 2 h bajo nitrógeno. Tras enfriar a 3-5 °C, se añade una solución de agua (152 partes, vol) en tetrahidrofurano (500 partes, vol) bajo una buena corriente de nitrógeno durante 15-20 min. Luego se añade una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 456 partes, vol) durante 10-15 min. La mezcla se agita a 10-15 °C cerrada herméticamente bajo nitrógeno durante una noche, y luego se añade sulfato de sodio anhidro (500 partes, peso), y la mezcla se agita durante 30 min más. Tras la 20 filtración, se lavan los sólidos inorgánicos con tetrahidrofurano (2000 partes, vol). La solución de THF resultante se evapora al vacío. Se retira cualquier agua del producto mediante evaporación con 2 x 2.000 partes, vol. de tolueno. Se obtiene alcohol de GLA (1.029 partes, peso, 97,4 %) en forma de un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 1b: Preparación de metanosulfato de alcohol de GLA (metanosulfonato de octadeca-6(Z),9(Z),12(Z)-trienilmetano)

25 A una mezcla agitada de alcohol de GLA (1.000 partes, peso) y cloruro de metanosulfonilo (456 partes, peso) en atmósfera de nitrógeno y a 8-12 °C, se añade piridina seca (307 partes, peso) durante un período de 30-40 min manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C. La mezcla se agita a esta temperatura durante 3-5 horas y luego se deja calentar hasta la temperatura ambiente y se agita durante un período de 24-48 h. Se produce un precipitado de clorhidrato de piridina en la mezcla. A continuación, se diluye la mezcla de reacción con hexano (4.000 partes, vol), se añade sulfato de sodio anhidro (200 partes, peso), y se agita la mezcla resultante durante 1 h. Se filtran los sólidos precipitados y se lavan con hexano. Se retira el hexano del filtrado al vacío, dando el metanosulfonato en 30 bruto (~1300 partes, peso) que se puede usar para la siguiente etapa.

35 Un método alternativo de purificación (que da lugar a un producto más puro y a un producto final menos coloreado de las posteriores etapas) es el siguiente: Se diluye la mezcla de reacción con metiléter *t*-butílico (4000 partes, vol) y se enfría a 5-10 °C. Con agitación y bajo nitrógeno, se añade agua (2.000 partes, vol) y la capa acuosa se ajusta a pH = 1-2 con ácido clorhídrico concentrado. Tras 15 min, las capas se separan y la capa acuosa se extrae con metiléter *t*-butílico (500 partes, vol). A continuación, se lavan las capas orgánicas combinadas con ácido clorhídrico 1 M (1000 partes, volumen) y agua (4 x 500 partes, volumen). Se seca la capa orgánica (sulfato de sodio anhidro, 300 partes, peso), se filtra y se evapora al vacío, obteniéndose metanosulfonato más puro para su uso en la 40 siguiente etapa.

Ejemplo 1c: Preparación de 2-Carboxi-DGLA (ácido 2-carboxi-icosa-8(Z),11(Z),14(Z)-trienoico)

45 A etanol absoluto (10000 partes, vol), se añadió metóxido de sodio al 30 % w/v en metanol (1.370 partes, vol). A temperatura ambiente bajo nitrógeno, se añade malonato de dietilo (1.520 partes, peso) en una corriente rápida durante 10-15 min, y la mezcla se agita durante otros 10-15 min. Se añade metanosulfato de alcohol de GLA en bruto (1300 partes) en una corriente rápida durante 10-15 minutos, y la mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 3,5-4,0 h bajo nitrógeno. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añade una solución acuosa mediante disolución de hidróxido de potasio al 85 % (1.900 partes, peso) en agua (1.000 partes, vol), y luego se 50 añade etanol al 95 % (13.000 partes, vol) bajo nitrógeno. Se produce una exotermia, y la temperatura de la reacción alcanza los 30-40 °C. A continuación, se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4-5 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción total se evapora en el evaporador rotatorio para eliminar el etanol. Se disuelve el residuo de la evaporación en agua (10.000 partes, vol) y se añade metiléter *t*-butílico (10.000 partes, vol). La mezcla se agita y se acidifica bajo nitrógeno usando ácido sulfúrico al 20 % (aprox. 6.000 partes, vol) (Temp. máx. 20 °C). Tras separar las capas, se lava la capa orgánica con agua (4 x 2.000 partes, vol), se seca (sulfato de sodio anhidro) y se evapora al vacío, dando un aceite que se cristaliza al rascarse, dando 2-carboxi-DGLA (1.170-1.220 partes, peso, 88-92 %).

Ejemplo 1d: Preparación de DGLA (ácido icosa-8(Z),11(Z),14(Z)-trienoico)

60 Se calienta un 2-carboxi-DGLA en bruto (1.200 partes, peso) con agitación bajo un vacío de <30 mb a 140-160 °C. Se desprende dióxido de carbono y se elimina mediante el vacío. Tras 3-5 horas, la emisión de dióxido de carbono cesa. El matraz se enfría hasta la temperatura ambiente y el nitrógeno se deja en el recipiente de reacción, dando un 65 aceite (1.000-1.030 partes, peso, 95-98 %).

Ejemplo 1e: Purificación de DGLA

Se disuelve el producto del Ejemplo 1d (1.000 partes, peso) en acetona de HPLC (o equivalente) (3.550-3.600 partes, vol) y con buena agitación y bajo nitrógeno, se añade lentamente una solución de hidrato de hidróxido de litio (150 partes, peso) en agua (975 partes, vol) durante 30 minutos. La mezcla se agita durante 10 min más. Se añade más acetona (3.500-3.600 partes, vol) durante 30 minutos con agitación, y se continúa agitando con enfriamiento hasta 0 a -5 °C durante un período de 2-3 h. Se deja agitar la mezcla durante la noche a esta temperatura. Se filtra la sal de litio precipitada y se lava con acetona previamente enfriada y se seca por succión. Se añade el sólido resultante en porciones a una mezcla enfriada agitada (0-10 °C) de metiléter *t*-butílico (6.000 partes, vol) y ácido clorhídrico 1 M (6000 partes, vol) bajo nitrógeno. La capa orgánica resultante se separa, se lava con agua (4 x 500-750 partes, vol) y se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Tras la filtración, se evapora el disolvente y se calienta el aceite resultante a alto vacío (50-60 °C, 0,1-1,0 mb) durante varias horas para eliminar las trazas de disolvente. Se obtiene DGLA en forma de un aceite amarillo pálido (760-800 partes, peso, 76-80 %). La decoloración en un aceite transparente se puede obtener agitando el DGLA en 10 volúmenes de hexano en presencia de sílice cromatográfica de un tamaño de partícula de 35-70 µm (20 % en peso) durante 1 h, filtrando y evaporando el disolvente.

Ejemplo 2: Preparación y purificación de DPA (ácido docosa-7(Z),10(Z),13(Z),16(Z),19(Z)-pentaenoico)

El DPA se preparó igual que el DGLA del Ejemplo 1, pero a partir del material de partida de etiléster de EPA (etiléster de ácido eicosapentaenoico).

En una primera etapa, se formó alcohol de EPA (icosa-5(Z),8(Z),11(Z),14(Z),17(Z)-pentaenol) de una manera similar al Ejemplo 1a, reemplazando el GLA por etiléster de EPA (1.320 partes, peso).

En una segunda etapa, se formó metanosulfonato de alcohol de EPA (metanosulfonato de icosa-5(Z),8(Z),11(Z),14(Z),17(Z)-pentaenilo) de una manera similar al Ejemplo 1b reemplazando el alcohol de GLA por dicho alcohol de EPA (1.091 partes, peso).

En una tercera etapa, se formó 2-carboxi-DPA (ácido 2-carboxi-docosa-7(Z),10(Z),13(Z),16(Z),19(Z)-pentaenoico) de manera similar al Ejemplo 1c, reemplazando el metanosulfonato de alcohol de GLA por dicho metanosulfonato de alcohol de EPA (1.391 partes, peso).

En una cuarta etapa, se formó DPA (ácido docosa-7(Z),10(Z),13(Z),16(Z),19(Z)-pentaenoico) de una manera similar al Ejemplo 1d, reemplazando el 2-carboxi-DGLA por dicho 2-carboxi-DPA con el enfriamiento de la mezcla de acetona hasta de -15 a -20 °C.

En una quinta etapa, el DPA se purifica usando el mismo método de purificación de sal de litio del Ejemplo 1e, pero reemplazando el DGLA por dicho DPA.

40

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso de purificación de un ácido graso que tiene de 1 a 6 centros de insaturación no conjugada, proceso que comprende:
- 5 (a) hacer reaccionar una mezcla de un solo ácido graso e impurezas no ácidas con una sal de litio en una primera solución y en condiciones para permitir la formación de un precipitado de una sal de litio del ácido graso, en el que la temperatura de la reacción está entre -30 y 30 °C, y en el que el ácido graso tiene de 1 a 6 centros de insaturación no conjugada;
- 10 (b) aislar el precipitado;
- (c) disolver el precipitado en una segunda solución que es capaz de generar dos capas inmiscibles tras la disolución del precipitado, siendo las dos capas inmiscibles una capa orgánica y una capa ácida acuosa, en el que la capa ácida acuosa es una solución acuosa de un ácido mineral fuerte;
- 15 (d) separar las dos capas inmiscibles formadas tras la disolución del precipitado; y
- (e) evaporar la capa orgánica para aislar el ácido graso purificado.
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal de litio es hidróxido de litio.
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el ácido graso es un ácido graso C<sub>14-24</sub>.
4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido graso es ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA), ácido eicosadienoico, ácido docosapentaenoico (DPA), ácido eicosatetraenoico (ETA) o ácido eicosatrienoico.
- 25 5. Un proceso de preparación de un ácido graso que tiene de 1 a 6 centros de insaturación no conjugada, proceso que comprende:
- (a) descarboxilar un derivado de ácido malónico de fórmula R-CH<sub>2</sub>CH(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>, en la que R es un resto de ácido graso que contiene de 1 a 6 centros de insaturación no conjugada, formándose un ácido graso de fórmula RCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H;
- 30 (b) someter el ácido graso así preparado a un proceso de purificación de un ácido graso según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 35 6. Un proceso de prolongación de la longitud de un ácido graso que tiene de 1 a 6 centros de insaturación no conjugada, proceso que comprende:
- (a) reducir un ácido graso de fórmula R-CO<sub>2</sub>H o un éster de ácido graso de fórmula R-CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en la que R es un resto de ácido graso que contiene de 1 a 6 centros de insaturación no conjugada, y R<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, a un alcohol de fórmula R-CH<sub>2</sub>OH;
- 40 (b) sulfonar el alcohol para formar un sulfonato de fórmula R-CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, en la que R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>;
- (c) hacer reaccionar el sulfonato con un derivado de éster de malonato e hidrolizar el producto resultante para formar un derivado de ácido malónico de fórmula R-CH<sub>2</sub>CH(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>;
- 45 (d) descarboxilar el derivado de ácido malónico para formar un ácido graso de fórmula R-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H; y
- (e) someter el ácido graso así preparado a un proceso de purificación de un ácido graso según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 50 7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el que R es un resto de ácido graso que comprende de 14 a 22 átomos de carbono.
8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R comprende de 18 a 20 átomos de carbono.
9. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que R comprende de 2 a 6 grupos olefínicos no conjugados.
- 55 10. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que R es un resto de ácido graso ω-3 o ω-6.
- 60 11. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en el que R es un resto de C<sub>17</sub>H<sub>29</sub> del ácido gamma-linolénico, un resto de C<sub>19</sub>H<sub>29</sub> del ácido eicosapentaenoico, un resto de C<sub>17</sub>H<sub>27</sub> del ácido estearidónico, un resto de C<sub>17</sub>H<sub>31</sub> del ácido linoleico o un resto de C<sub>17</sub>H<sub>29</sub> del ácido alfa-linolénico.
- 65 12. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en el que la reducción de la etapa (a) se lleva a cabo con una solución de hidruro de litio y aluminio.

13. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12, en el que el derivado de ácido malónico de fórmula  $R-CH_2CH(CO_2H)_2$  se usa directamente en la descarboxilación de la etapa (d) sin purificación ni/o sin cristalización.