

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 980 782**

51 Int. Cl.:

A61P 3/00 (2006.01)
C07C 67/08 (2006.01)
C12P 7/62 (2012.01)
C07C 69/716 (2006.01)
C07C 69/675 (2006.01)
A23L 33/115 (2006.01)
A61K 31/225 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.09.2020** **PCT/EP2020/074892**
87 Fecha y número de publicación internacional: **20.01.2022** **WO22012767**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2020** **E 20765022 (7)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2024** **EP 4146337**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol**

30 Prioridad:

13.07.2020 WO PCT/EP2020/069712

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.10.2024

73 Titular/es:

KETOLIPIX THERAPEUTICS GMBH (100.0%)
Herrengraben 31
20459 Hamburg, DE

72 Inventor/es:

LOCHMANN, DIRK;
REYER, SEBASTIAN y
STEHR, MICHAEL

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 980 782 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 para la preparación de ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol

La presente invención se refiere al campo de los cuerpos cetónicos y al metabolismo asociado con los mismos, así como a la terapia de enfermedades asociadas con los mismos.

- 5 En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, así como a los productos de reacción obtenibles o preparados de esta manera (es decir, ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol) y su uso, en particular en composiciones farmacéuticas, tales como fármacos o medicamentos, o en productos alimenticios y/o nutricionales, así como sus aplicaciones o usos adicionales.
- 10 Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas, en particular fármacos o medicamentos, que contienen los productos de reacción que pueden obtenerse o producirse mediante el procedimiento de preparación según la invención (es decir, ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol), así como a sus aplicaciones o usos.
- 15 Finalmente, la presente invención se refiere a productos alimenticios y/o nutricionales, en particular a complementos nutricionales, alimentos funcionales (*Functional Food*), alimentos nuevos (*Novel Food*), aditivos alimentarios, aditivos nutricionales, alimentos dietéticos, refrigerios energéticos, supresores del apetito y complementos deportivos de fuerza y/o resistencia, que incluyen los productos de reacción obtenibles o preparados mediante el procedimiento de preparación según la invención (es decir, ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol), así como sus aplicaciones o usos.
- 20 En el metabolismo energético humano, la glucosa es la fuente de energía a corto plazo que se metaboliza en energía en las mitocondrias con la liberación de agua y dióxido de carbono. Las reservas de glucógeno del hígado ya se vacían durante el período de sueño nocturno. Sin embargo, el sistema nervioso central (SNC) humano y, en particular, el corazón, necesitan un suministro de energía permanente.
- 25 La alternativa fisiológica a la glucosa, que está disponible principalmente en el sistema nervioso central, son las llamadas cetonas (también conocidas como cuerpos cetónicos, designadas también en inglés "*Keton bodies*").
- 30 La expresión cuerpos cetónicos es en particular un nombre colectivo para tres compuestos que se forman principalmente en estados metabólicos catabólicos (como, por ejemplo, en caso de hambre, una dieta reductora o una dieta baja en carbohidratos) y que pueden conducir en ciertas circunstancias a una cetosis. La expresión cuerpos cetónicos incluye en particular los tres compuestos, acetoacetato (también denominado acetacetato) y acetona, así como el ácido 3-hidroxibutírico (en lo sucesivo también denominado ácido beta-hidroxibutírico o BHB o 3-BHB como sinónimos) o su sal (es decir, 3-hidroxibutirato o beta-hidroxibutirato), siendo este último compuesto el más importante de los tres compuestos mencionados anteriormente. El ácido 3-hidroxibutírico o su sal se presenta fisiológicamente como enantiómero (R), es decir, como ácido (R)-3-hidroxibutírico (también denominado ácido (3R)-3-hidroxibutírico como sinónimo para enfatizar el centro quiral en la posición 3) o su sal.
- 35 Estos cuerpos cetónicos también se proporcionan fisiológicamente en grandes cantidades en caso de ayuno o hambre, a partir de lípidos almacenados en el cuerpo mediante lipólisis y reemplazan casi por completo la fuente de energía de glucosa.
- 40 Los cuerpos cetónicos se forman en el hígado a partir de acetil coenzima A (= acetil -CoA), que procede de la beta-oxidación; representan una forma transportable de acetil coenzima A en el cuerpo humano. Para el aprovechamiento de los cuerpos cetónicos, el cerebro y los músculos primero deben adaptarse, expresando las enzimas necesarias para convertir los cuerpos cetónicos nuevamente en acetil coenzima A. Los cuerpos cetogénicos contribuyen en gran medida a la producción de energía, especialmente en tiempos de hambre. Por ejemplo, después de un tiempo es posible que el cerebro subsista con solo un tercio de la cantidad diaria de glucosa.
- 45 Fisiológicamente, los cuerpos cetónicos se sintetizan a partir de dos moléculas de ácido acético activado en forma de acetil coenzima A, el producto intermedio normal de la descomposición de los ácidos grasos, formándose primero la acetoacetil coenzima A con ayuda de la acetil coenzima A acetiltransferasa, que se forma utilizando otra unidad de la acetil-coenzima A y la enzima HMG-CoA sintasa para alargar el producto intermedio 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA), escindiendo finalmente la HMG-CoA liasa el acetoacetato. Estos tres pasos tienen lugar exclusivamente en las mitocondrias del hígado (ciclo de Lynen), siendo finalmente producido el 3-hidroxibutirato en el citosol a través
- 50 de la D-beta-hidroxibutirato deshidrogenasa. La HMG-CoA también es un producto final de la degradación del aminoácido leucina, mientras que el acetoacetato se forma a partir de la degradación de los aminoácidos fenilalanina y tirosina.
- 55 Mediante una descarboxilación espontánea se produce acetona a partir de acetoacetato; ocasionalmente se puede detectar en el aliento de diabéticos y personas que hacen dieta. No puede ser utilizada por el cuerpo. Sin embargo, la proporción de acetona en los cuerpos cetónicos es baja.

Por lo tanto, el acetoacetato se transforma de forma reductora en la forma fisiológicamente relevante de ácido 3-hidroxibutírico o 3-hidroxibutirato, pero también puede descomponerse con liberación de dióxido de carbono en acetona fisiológicamente inutilizable, lo que en caso de una cetosis grave, una cetoacidosis (p. ej., en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 sin sustitución de insulina) se puede detectar en la orina y en el aire espirado y se puede percibir olfativamente.

El ácido 3-hidroxibutírico se utiliza y comercializa actualmente en el área del deporte con entrenamiento de fuerza como sal de sodio, magnesio o calcio.

Sin embargo, el ser humano no conoce el ácido 3-hidroxibutírico desde un punto de vista evolutivo o solo lo conoce en cantidades muy pequeñas, ya que las plantas no producen ácido 3-hidroxibutírico y el ácido 3-hidroxibutírico solo se encuentra en el organismo animal de animales muertos y desnutridos que entran en cetosis, de modo que el ácido 3-hidroxibutírico cuando se administra por vía oral provoca náuseas. El ácido 3-hidroxibutírico en forma de ácido libre y sus sales también tiene un sabor muy amargo y puede provocar vómitos y náuseas intensos.

Además, los pacientes, especialmente los recién nacidos, pero también los adultos, no pueden tolerar permanentemente grandes cantidades de sales de ácido 3-hidroxibutírico, porque esos compuestos pueden tener efectos perjudiciales sobre los riñones.

Además, la semivida plasmática del ácido 3-hidroxibutírico y sus sales es tan corta que incluso si se toman varios gramos, la cetosis solo dura unas tres o cuatro horas, es decir, los pacientes no pueden beneficiarse continuamente del tratamiento con ácido 3-hidroxibutírico o sus sales, especialmente durante la noche. En el caso de enfermedades metabólicas, esto puede provocar situaciones potencialmente mortales.

Por lo tanto, en caso de una terapia de ese tipo de enfermedades metabólicas, actualmente se utilizan para la terapia cetogénica los llamados triglicéridos de cadena media, los llamados MCTs, es decir, se intenta la conversión metabólica de los ácidos caproico, caprílico y cáprico (es decir, los ácidos grasos C₆, C₈ y C₁₀ lineales saturados) a partir de los triglicéridos correspondientes.

En principio, desde un punto de vista farmacéutico y clínico, el ácido 3-hidroxibutírico representa una molécula diana farmacéutica-farmacológica más eficaz que, según el estado de la técnica, podría utilizarse en principio para la terapia de una gran cantidad de enfermedades, pero que no se puede utilizar ahí debido a su falta de compatibilidad fisiológica, (p. ej., en caso de enfermedades asociadas con un trastorno del metabolismo energético, en particular el metabolismo de los cuerpos cetónicos, o enfermedades neurodegenerativas como demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, etc., enfermedades del metabolismo de los lípidos, etc.).

La siguiente tabla ilustra, meramente a modo de ejemplo, pero en ningún caso de manera restrictiva, posibles opciones de terapia o posibles indicaciones para el ingrediente activo ácido 3-hidroxibutírico.

Indicación	Efecto terapéutico
Traumatismo craneoencefálico	Con BHB, la tasa de apoptosis y necrosis de las células nerviosas disminuye.
Accidente cerebrovascular	Con BHB, la tasa de apoptosis y necrosis de las células nerviosas disminuye.
Síndrome de realimentación	En casos de anorexia, interrupción de la nutrición enteral o parenteral y después de largos períodos de inanición, el consumo de almidón o glucosa puede provocar la muerte (véase también el esquema de pasta de cacahuete de la OMS). El BHB se puede utilizar como agente terapéutico para lograr una ingesta normal de alimentos más rápidamente.
Supresor de apetito	BHB suprime la sensación de hambre en el sistema nervioso central (SNC).
Epilepsia	Una dieta cetogénica convencional para reducir significativamente la frecuencia de convulsiones tiene una tolerancia extremadamente pobre por parte del paciente. BHB ofrece en este caso una alternativa inmediatamente efectiva.
Enfermedad de Alzheimer, demencia.	Con BHB, los pacientes muestran un mejor rendimiento cognitivo. El BHB también es eficaz para la prevención de enfermedades neurodegenerativas.
Trastornos de la oxidación de ácidos grasos (por ejemplo, defecto de la proeína de transferencia de electrones)	Compensación de una falta de nutrientes debida a un defecto en el metabolismo energético.

Por lo tanto, desde un punto de vista farmacéutico y clínico, es deseable poder encontrar precursores o metabolitos eficaces que permitan fisiológicamente un acceso directo o indirecto al ácido 3-hidroxibutírico o a sus sales, especialmente en el metabolismo fisiológico del cuerpo humano o animal.

Por consiguiente, en el estado de la técnica no han faltado intentos de encontrar precursores o metabolitos fisiológicamente adecuados para el ácido 3-hidroxibutírico o sus sales. Sin embargo, hasta la fecha no se ha encontrado en el estado de la técnica ningún compuesto eficaz a este respecto. El acceso a tales compuestos a este respecto todavía no es posible o no es fácil según el estado de la técnica.

- 5 El documento US 9.925.164 B1 se refiere a un procedimiento para tratar una lesión cerebral traumática cerrada no penetrante de leve a moderada y un traumatismo intracraneal de leve a moderado debidos a una operación quirúrgica, que utiliza glicéridos de 3-hidroxibutirato.

- Además, el documento WO 2010/021766 se refiere a un compuesto que es 3-hidroxibutil-3-hidroxibutirato de fórmula (I) enriquecido enantioméricamente con respecto a (3R)-hidroxibutil-(3R)-hidroxibutirato, en donde el compuesto de fórmula (I) es un precursor eficaz y de buen sabor del cuerpo cetónico (3R)-hidroxibutirato y puede usarse para tratar una afección causada, agravada o asociada con un aumento del nivel plasmático de ácidos grasos libres en un ser humano o animal (por ejemplo, una afección en donde la pérdida o el aumento de peso están involucrados), o bien se puede usar para promover el estado de alerta o mejorar la función cognitiva o para tratar, prevenir o reducir los efectos de la neurodegeneración, la toxicidad debida a radicales libres, los estados hipóxicos o la hiperglucemia.

- 15 Por lo tanto, el problema subyacente a la presente invención es proporcionar un procedimiento de preparación eficiente de precursores y/o metabolitos fisiológicamente adecuados o fisiológicamente compatibles del ácido 3-hidroxibutírico (es decir, ácido beta-hidroxibutírico o BHB o 3-BHB) o sus sales.

- Un procedimiento de ese tipo tiene como objetivo, en particular, hacer accesibles de manera eficaz los precursores de BHB y/o los metabolitos de BHB en cuestión, en particular en cantidades mayores y sin cantidades significativas de subproductos tóxicos.

- De manera completamente sorprendente, la solicitante ha descubierto ahora que los ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol representan un precursor y/o un metabolito eficaz y fisiológicamente eficiente o fisiológicamente compatible para el cuerpo cetónico ácido 3-hidroxibutírico o sus sales, y en ese contexto ha podido encontrar o desarrollar un procedimiento de preparación eficaz de esos compuestos que permiten un acceso directo y eficaz, especialmente económico y a gran escala, a esos compuestos.

Para resolver el problema descrito anteriormente, la presente invención propone por lo tanto - según un primer aspecto de la presente invención: un procedimiento para preparar ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol según la reivindicación 1; además, las configuraciones especialmente particulares y/o ventajosas del procedimiento según la invención son objeto de las correspondientes reivindicaciones subordinadas.

- Además, la presente invención se refiere - según un segundo aspecto de la presente invención: a un producto intermedio de reacción obtenible mediante el procedimiento según la invención o un éster de ácido policarboxílico de oxobutanol según la reivindicación correspondiente (reivindicación 6) y, además, un producto de reacción obtenible mediante el procedimiento según la invención o un éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol según las reivindicaciones correspondientes (reivindicaciones 7 a 14) o una mezcla correspondiente de al menos dos ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol según la reivindicación correspondiente (reivindicación 15); además, las configuraciones especialmente particulares y/o ventajosas de este aspecto de la invención son objeto de las correspondientes reivindicaciones subordinadas.

- Asimismo, la presente invención se refiere - según un tercer aspecto de la presente invención: a una composición farmacéutica, en particular un fármaco o medicamento, según la reivindicación independiente correspondiente (reivindicación 16); además, las realizaciones especialmente particulares y/o ventajosas de este aspecto de la invención son objeto de la reivindicación subordinada correspondiente.

- Adicionalmente, la presente invención se refiere - según un cuarto aspecto de la presente invención: a un producto de reacción según la invención o un éster de poliglicerol según la invención de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol o una mezcla según la invención de al menos dos ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol para un tratamiento profiláctico y/o terapéutico o para uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades del cuerpo humano o animal según la reivindicación independiente correspondiente (reivindicación 18).

Además, la presente invención se refiere - según un quinto aspecto de la presente invención: a un producto alimenticio y/o nutricional según la reivindicación independiente correspondiente (reivindicación 19).

- En las siguientes explicaciones se entiende que las configuraciones, realizaciones, ventajas y similares, que solo se explican a continuación para un aspecto de la invención para evitar repeticiones, por supuesto también se aplican correspondientemente a los aspectos restantes de la invención, sin que esto requiera una mención explícita.

- Por lo demás, se entiende que los aspectos y las realizaciones individuales de la presente invención también se consideran divulgados en cualquier combinación con otros aspectos y realizaciones de la presente invención y, en particular, también se considera ampliamente divulgada cualquier combinación de características y realizaciones,

como resultado de las referencias posteriores de todos los resultados de las reivindicaciones, y precisamente con respecto a todas las posibles combinaciones resultantes.

En todos los datos relativos, o bien porcentuales referidos al peso, citados a continuación, en particular los datos cuantitativos o ponderales relativos, también debe tenerse en cuenta que, en el ámbito de la presente invención, estos deben ser seleccionados por el especialista de tal manera que, la suma incluyendo todos los componentes, o bien ingredientes, en particular como se define a continuación, siempre se complementen o se añadan para dar el 100%, o bien 100% en peso; pero esto es evidente para el especialista.

Por lo demás, se considera que el especialista puede desviarse de los datos de intervalos indicados a continuación si es necesario, dependiendo de la aplicación o debido al caso individual, sin abandonar el ámbito de la presente invención.

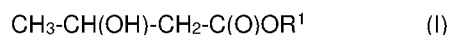
Además, se considera que todos los datos de valores, o bien parámetros o similares citados a continuación pueden calcularse, o bien determinarse con métodos de determinación normalizados, o bien estandarizados o indicados explícitamente o, en caso contrario, con métodos de determinación o bien medición familiares para el especialista en este campo.

Dicho esto, la presente invención se explicará en detalle a continuación.

Por lo tanto un objeto de la presente invención - según un primer aspecto de la presente invención, es un procedimiento para la preparación de ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol,

en donde

(i) al menos un oxobutanol, en particular un 3-hidroxibutanoato, preferiblemente un 4-oxo-2-butanol, preferiblemente un 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, de fórmula general (I)



en donde en la Fórmula general (I), el radical R¹ representa un alquilo C₁-C₅ o un hidroxi-alquilo C₃-C₅, en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo,

(ii) al menos un ácido policarboxílico (II), en particular al menos un ácido policarboxílico que contiene al menos dos grupos carboxilo, en donde el ácido policarboxílico (II) se utiliza en forma de ácido policarboxílico libre, en forma de una sal de ácido policarboxílico, en forma de un éster de ácido policarboxílico o en forma de anhídrido de ácido policarboxílico, y

(iii) al menos un poliglicerol (III)

reaccionan entre sí y/o se llevan a reacción,

en donde el procedimiento se lleva a cabo en una o más etapas, y

en donde el procedimiento se lleva a cabo en ausencia de disolventes y/o sin disolvente alguno, y

en donde, cuando se utiliza el ácido policarboxílico (II) en forma de ácido libre, se forma simultáneamente agua durante la reacción, eliminándose continuamente el agua de la reacción; y/o

en donde cuando se usa el ácido policarboxílico (II) en forma de anhídrido, se forma el correspondiente ácido policarboxílico (II) libre y agua, continuando la reacción el ácido policarboxílico (II) libre resultante o después de la reacción, eliminándolo y opcionalmente reciclándolo, y retirando continuamente el agua de la reacción; y/o

en donde cuando se usa el ácido policarboxílico (II) en forma de éster, se forman el correspondiente éster de alcohol y agua, eliminándose continuamente de la reacción el éster de alcohol y el agua formados,

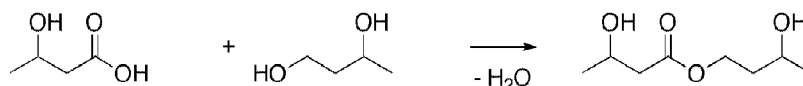
de modo que como producto de reacción (IV) se obtiene uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol.

Según la presente invención está previsto especialmente un procedimiento de preparación de ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 3-hidroxibutanoato. El 3-hidroxibutanoato también puede denominarse éster de ácido 3-hidroxibutírico o 4-oxo-2-butanol como sinónimos.

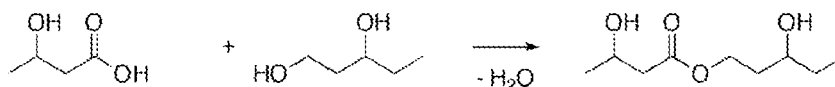
Estrictamente hablando, como oxobutanol o 3-hidroxibutanoato de fórmula general (I) se puede designar un (alquil C₁-C₅)-3-hidroxibutanoato (= ácido 3-hidroxibutírico-(alquil C₁-C₅)éster), es decir, un alquil C₁-C₅-éster del ácido 3-

hidroxibutírico, que también es sinónimo de un 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol, o también un (hidroxi-alquil C₃-C₅)-3-hidroxibutanoato (= ácido 3-hidroxibutírico (hidroxi-alquil C₃-C₅)éster), es decir, un hidroxi-alquil C₃-C₅-éster del ácido 3-hidroxibutírico, que también se puede utilizar como sinónimo de 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol.

- En este contexto, los 3-hidroxibutanoatos pueden prepararse esterificando el ácido 3-hidroxibutírico libre con el alcohol correspondiente (por ejemplo, monoalcoholes como etanol, etc., o dioles). A continuación, se muestra esquemáticamente la síntesis de 3-hidroxibutanoato de hidroxibutilo (es decir, 3-hidroxibutanoato de fórmula general (I) con R¹ = hidroxibutilo):



- Además, a continuación, se muestra esquemáticamente la síntesis de 3-hidroxibutanoato de hidroxipentilo (es decir, 3-hidroxibutanoato de fórmula general (I) con R¹ = hidroxipentilo):



La preparación o la síntesis de otros 3-hidroxibutanoatos se realiza de manera análoga.

- En el marco del procedimiento según la invención, el educto o el compuesto de partida 3-hidroxibutanoato de fórmula general (I) actúa como alcohol de la esterificación a través del grupo hidroxilo en la posición 3, y reacciona con un grupo carboxilo del ácido policarboxílico (II), de modo que se forma como producto intermedio de reacción (IV'), un éster de ácido policarboxílico correspondiente de 3-hidroxibutanoato, es decir, un éster de ácido policarboxílico correspondiente de 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol.

- En el contexto de la presente invención, el ácido policarboxílico (II) utilizado es un ácido policarboxílico orgánico, es decir, el ácido policarboxílico (II) es un compuesto orgánico con uno o varios grupos carboxilo (-COOH), por lo que tiene un carácter ácido.

Los ésteres de poliglicerol obtenidos según la invención son ésteres de poliglicerol (tales como diglicerol) y no son un glicerol varias veces esterificado (es decir, en particular no son mono, di y triglicéridos, es decir, los ésteres monovalentes, divalentes y trivalentes de glicerol o 1,2,3-propanotrioles).

- En el contexto de la presente invención, la monovalencia y multivalencia se refiere también al número de grupos esterificados del poliglicerol (es decir, grupos esterificados con ésteres de ácido policarboxílico de oxobutanol).

Sorprendentemente, la solicitante ha encontrado una posibilidad eficiente y eficaz de proporcionar ácido 3-hidroxibutírico o su derivado en una forma fisiológica y organolépticamente compatible, de modo que el ácido 3-hidroxibutírico todavía puede ser liberado fácilmente, en particular en el cuerpo animal o humano.

- Además, la solicitante ha conseguido proporcionar la forma organoléptica y fisiológicamente compatible del ácido 3-hidroxibutírico, de tal manera que se presente un efecto retardador; es decir, el ácido 3-hidroxibutírico se libera de forma continua durante un largo período de tiempo, especialmente en el cuerpo humano o animal.

- Además, los otros productos de degradación o escisión (es decir, los productos de escisión que se liberan junto o además del ácido 3-hidroxibutírico) también pueden ser utilizados por el organismo, o al menos pueden ser procesados por el organismo. En particular, entre otros, se liberan productos de escisión que son eductos, productos o productos intermedios del ciclo del citrato o son derivados o sales que se forman por oxidación de un educto, producto o producto intermedio del ciclo del citrato. De este modo los demás productos de degradación o escisión que se forman cuando se libera el ácido 3-hidroxibutírico también pueden ser utilizados como fuente de energía por el cuerpo animal o humano. Esos productos de escisión son típicamente ácidos policarboxílicos (II). Además, el poliglicerol es un vehículo no tóxico y fisiológicamente compatible que el cuerpo excreta fácilmente.

- Mediante el uso de poliglicerol, que tiene un gran número de grupos hidroxilo, es posible proporcionar una molécula con una alta densidad de ingredientes activos, en particular una alta densidad de 3-hidroxibutanoatos o 3-BHB o derivados correspondientes. Además, en este contexto también puede estar prevista una alta densidad de ácidos policarboxílicos que, como se ha indicado anteriormente, pueden ser utilizados como fuente de energía adicional por el cuerpo animal y/o humano.

- Como se ha indicado anteriormente, la solicitante ha descubierto, de forma completamente sorprendente, que los ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol preparados de este modo, en particular los ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, son eficaces porque son precursores y/o metabolitos fisiológicamente tolerables y

también organolépticamente compatibles del ácido 3-hidroxibutírico o sus sales, los cuales por tanto también pueden utilizarse farmacéutica o clínicamente en mayores cantidades.

Los ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol mencionados anteriormente, en particular ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, que son accesibles por primera vez de forma eficaz mediante el procedimiento de preparación según la invención, representan por lo tanto una alternativa fisiológica y farmacológicamente relevante al ácido 3-hidroxibutírico libre o sus sales y también son organolépticamente compatibles.

La preparación de ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, especialmente ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, mediante síntesis orgánica convencional, es compleja y requiere mucho tiempo, ya que el ácido 3-hidroxibutírico así como sus sales y ésteres tiene una mayor tendencia a la polimerización y a otras reacciones secundarias no deseables (por ejemplo, eliminación de agua, descomposición, etc.). En el marco de la presente invención se ha podido proporcionar por primera vez un procedimiento de preparación funcional eficiente, con el que ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, especialmente ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, se pueden preparar sin una formación significativa de subproductos.

Por lo tanto, el procedimiento según la invención permite por primera vez proporcionar ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, especialmente ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol no tóxicos, a partir de componentes o eductos (compuestos de partida) conocidos, disponibles comercialmente y, sobre todo, fisiológicamente inofensivos. Los ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, especialmente ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol resultantes, se pueden descomponer fisiológicamente, especialmente en el estómago y/o el intestino, y liberar o generar la molécula diana "ácido 3-hidroxibutírico" o sus sales o ésteres como ingrediente activo o componente activo.

Además, los ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, especialmente ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol mencionados anteriormente, también tienen un sabor aceptable, para asegurar una compatibilidad incluso con la administración oral de cantidades mayores durante un período de tiempo más largo (por ejemplo, administración de una dosis diaria de 50 g o más).

Asimismo, el procedimiento de preparación según la invención permite preparar los ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, especialmente ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, exentos de impurezas tóxicas.

Además, con materiales de partida adecuados, la preparación también puede realizarse de forma enantioselectiva. Por ejemplo, el procedimiento de preparación según la invención hace posible preparar la forma biológicamente relevante, es decir, enriquecer el enantiómero (R) de BHB, por ejemplo, mediante catálisis enzimática o mediante una selección selectiva de los compuestos de partida (eductos) utilizados, para no sobrecargar el sistema renal de los pacientes cuando se administra por vía oral (es decir, eliminación a través de los riñones). En principio, sin embargo, también es posible y puede resultar útil, en caso de determinadas condiciones, enriquecer el enantiómero (S) del BHB.

Además, el procedimiento de preparación según la invención, incluidas opcionalmente otras etapas del procedimiento de procesamiento o purificación, puede realizarse de forma económica y también puede implementarse a escala industrial.

En particular, el procedimiento de preparación según la invención utiliza eductos disponibles comercialmente o que pueden sintetizarse con un procedimiento sencillo y a escala industrial y, además, permite en general una conducción del procedimiento relativamente simple, incluso cuando se implementa a escala industrial.

A diferencia de los procedimientos de preparación convencionales del estado de la técnica, el procedimiento de preparación según la invención no requiere eductos complejos ni el uso de grupos protectores. Sin embargo, en el marco del procedimiento de preparación según la invención se consiguen excelentes rendimientos, a la vez que se minimiza o evita la formación de subproductos.

Además, el procedimiento según la invención es sencillo y económico. En particular, el procedimiento según la invención se lleva a cabo habitualmente en ausencia de disolventes y/o sin ningún disolvente (es decir, como reacción

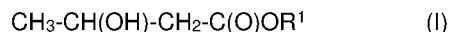
en masa o como reacción en sustancia o como una denominada *reacción masiva*, del inglés *bulk reaction*); por consiguiente, los productos de reacción obtenidos no están contaminados con disolvente y no es necesario eliminar ni separar ni reciclar ningún disolvente de forma compleja y que consuma mucha energía después de la realización del procedimiento o de la reacción. Además, no se forman subproductos tóxicos.

- 5 El procedimiento de preparación según la invención conduce normalmente a una mezcla de diferentes ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, especialmente ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, es decir, a una mezcla de al menos dos ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, especialmente ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol diferentes entre sí. El producto bruto de la reacción o la mezcla bruta resultante se puede purificar según métodos conocidos en sí, en particular se puede liberar de eventuales eductos y/o subproductos aún presentes y además, si se desea, descomponer según métodos conocidos en sí, en particular mediante destilación y/o cromatografía (por ejemplo, fraccionamiento en los ésteres de oxobutanol individuales de ácidos carboxílicos poliméricos, es decir, p. ej., separación del correspondiente monoéster, diéster, etc., o fraccionamiento en fracciones con proporciones enriquecidas y empobrecidas de ésteres individuales, etc.).

Como se ha indicado anteriormente, la presente invención según el primer aspecto, se refiere por lo tanto a un procedimiento para preparar ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, especialmente ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol,

en donde

- (i) al menos un oxobutanol, en particular un 3-hidroxibutanoato, preferiblemente un 4-oxo-2-butanol, preferiblemente un 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, de fórmula general (I)



en donde en la Fórmula general (I), el radical R¹ representa un alquilo C₁-C₅ o un hidroxi-alquilo C₃-C₅, en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo,

- (ii) al menos un ácido policarboxílico (II), en particular al menos un ácido policarboxílico que contiene al menos dos grupos carboxilo, en donde el ácido policarboxílico (II) se utiliza en forma de ácido policarboxílico libre, en forma de una sal de ácido policarboxílico, en forma de un éster de ácido policarboxílico o en forma de anhídrido de ácido policarboxílico, y

(iii) al menos un poliglicerol (III)

- reaccionan entre sí y/o se llevan a reacción,

en donde el procedimiento se lleva a cabo en una o más etapas, y

en donde el procedimiento se lleva a cabo en ausencia de disolventes y/o sin disolvente alguno, y

en donde, cuando se utiliza el ácido policarboxílico (II) en forma de ácido libre, se forma simultáneamente agua durante la reacción, eliminándose continuamente el agua de la reacción; y/o

- en donde cuando se usa el ácido policarboxílico (II) en forma de anhídrido, se forma el correspondiente ácido policarboxílico (II) libre y agua, continuando la reacción el ácido policarboxílico (II) libre resultante o después de la reacción, eliminándolo y opcionalmente reciclándolo, y retirando continuamente el agua de la reacción; y/o

en donde cuando se usa el ácido policarboxílico (II) en forma de éster, se forman el correspondiente éster de alcohol y agua, eliminándose continuamente de la reacción el éster de alcohol y el agua formados,

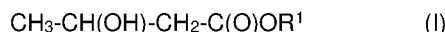
- de modo que como producto de reacción (IV) se obtienen uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente uno o varios ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol.

- El procedimiento según la invención se realiza en una etapa, en particular en síntesis en una sola etapa pero también en varias etapas, en particular en dos etapas, preferentemente en varias etapas, en particular en dos etapas, especialmente preferido en dos etapas.

Según una realización de la presente invención, el procedimiento se puede realizar en varias etapas, en particular en dos etapas,

en donde

- 5 (a) en una primera etapa (a) del procedimiento al menos un oxobutanol, en particular un 3-hidroxi-butanoato, preferiblemente un 4-oxo-2-butanol, preferiblemente un 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, de fórmula general (I)



- 10 en donde en la fórmula general (I), el radical R¹ representa un alquilo C₁-C₅ o un hidroxi-alquilo C₃-C₅, en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo,

- 15 reacciona o se hace reaccionar con al menos un ácido policarboxílico (II), en particular con al menos un ácido policarboxílico que contiene al menos dos grupos carboxilo, en donde el ácido policarboxílico (II) se emplea en forma de ácido policarboxílico libre, en forma de una sal del ácido policarboxílico, en forma de un éster de ácido policarboxílico o en forma del anhídrido de ácido policarboxílico, en particular reacciona o se hace reaccionar en una reacción de esterificación y/o en condiciones de esterificación,

- 20 en particular de modo que como producto intermedio de reacción (IV') de la etapa (a) del procedimiento se obtienen uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 3-hidroxi-butanoato, preferiblemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-2-butanol, preferentemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, y

(b) a continuación en una segunda etapa (b) del procedimiento el producto intermedio de reacción (IV') obtenido en la etapa (a) del procedimiento reacciona y/o se hace reaccionar con al menos un poliglicerol (III), en particular reacciona y/o se hace reaccionar en una reacción de esterificación y/o en condiciones de esterificación,

en donde el procedimiento se lleva a cabo en ausencia de disolventes y/o sin disolvente alguno, y

- 25 en donde, cuando se utiliza el ácido policarboxílico (II) en forma de ácido libre, se forma simultáneamente agua durante la reacción, eliminándose continuamente el agua de la reacción; y/o

en donde cuando se usa el ácido policarboxílico (II) en forma de anhídrido, se forma el correspondiente ácido policarboxílico (II) libre y agua, continuando la reacción del ácido policarboxílico (II) libre resultante o después de la reacción, eliminándolo y opcionalmente reciclándolo, y retirando continuamente el agua de la reacción; y/o

- 30 en donde cuando se usa el ácido policarboxílico (II) en forma de éster, se forman el correspondiente éster de alcohol y agua, eliminándose continuamente de la reacción el éster de alcohol y el agua resultantes.

- 35 Según una realización particular, la presente invención según ese aspecto de la invención también se refiere a un procedimiento para preparar ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, en particular un procedimiento como se ha descrito anteriormente,

en donde

(a) en una primera etapa (a) del procedimiento al menos un oxobutanol, en particular un 3-hidroxi-butanoato, preferiblemente un 4-oxo-2-butanol, preferiblemente un 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, de fórmula general (I)

- 40
$$\text{CH}_3\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-C(O)OR}^1 \quad (\text{I})$$

en donde en la fórmula general (I), el radical R¹ representa un alquilo C₁-C₅ o un hidroxi-alquilo C₃-C₅, en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo,

- 45 reacciona o se hace reaccionar con al menos un ácido policarboxílico (II), en particular con al menos un ácido policarboxílico que contiene al menos dos grupos carboxilo, en donde el ácido policarboxílico (II) se emplea en forma de ácido policarboxílico libre, en forma de una sal del ácido policarboxílico, en forma de un éster de ácido policarboxílico o en forma del anhídrido de ácido policarboxílico, en particular reacciona o se hace reaccionar en una reacción de esterificación y/o en condiciones de esterificación,

- 50 en particular de modo que como producto intermedio de reacción (IV') de la etapa (a) del procedimiento se obtienen uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 3-hidroxi-butanoato, preferiblemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-2-

butanol, preferentemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, y

(b) a continuación en una segunda etapa (b) del procedimiento, el producto intermedio de reacción (IV') obtenido en la etapa (a) del procedimiento reacciona y/o se hace reaccionar con al menos un poliglicerol (III), en particular reacciona y/o se hace reaccionar en una reacción de esterificación y/o en condiciones de esterificación,

de modo que como producto de reacción (IV) se obtiene uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol,

en donde el procedimiento se lleva a cabo en ausencia de disolventes y/o sin disolvente alguno, y

en donde, cuando se utiliza el ácido policarboxílico (II) en forma de ácido libre, se forma simultáneamente agua durante la reacción, eliminándose continuamente el agua de la reacción; y/o

en donde cuando se usa el ácido policarboxílico (II) en forma de anhídrido, se forma el correspondiente ácido policarboxílico (II) libre y agua, continuando la reacción del ácido policarboxílico (II) libre resultante o después de la reacción, eliminándolo y opcionalmente reciclándolo, y retirando continuamente el agua de la reacción; y/o

en donde cuando se usa el ácido policarboxílico (II) en forma de éster, se forman el correspondiente éster de alcohol y agua, eliminándose continuamente de la reacción el éster de alcohol y el agua resultantes.

Según una realización particular de la presente invención, el compuesto de fórmula general (I) se puede utilizar en forma racémica o en forma del enantiómero (R). La configuración (R) se refiere al átomo de carbono quiral en la posición 3 del compuesto de fórmula general (I).

Según la invención, se prefiere que en la fórmula general (I) el radical R¹ represente etilo.

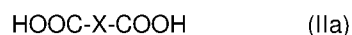
En otras palabras, se prefiere según la invención que como compuesto de fórmula general (I) se emplee 3-hidroxibutirato de etilo (también denominado 3-hidroxibutirato de etilo o 4-etoxi-4-oxo-2-butanol como sinónimos) de la fórmula CH₃-CH(OH)-CH₂-C(O)OC₂H₅.

Esto permite una conducción del procedimiento especialmente eficiente y altos rendimientos con una formación de subproductos minimizada o suprimida. Además, el 3-hidroxibutirato de etilo o el 4-etoxi-4-oxo-2-butanol también se encuentra comercialmente disponible en grandes cantidades y puede obtenerse sin dificultad, en particular, a escala industrial (p. ej., mediante la condensación de Claisen de acetato de etilo).

Según la presente invención, el ácido policarboxílico (II) se encuentra en forma de ácido policarboxílico libre, en forma de una sal del ácido policarboxílico, en forma de un éster de ácido policarboxílico o en forma de anhídrido policarboxílico, en particular en forma de ácido policarboxílico libre o en forma de anhídrido policarboxílico, preferiblemente en forma de anhídrido policarboxílico, de manera particularmente preferida, en forma de anhídrido policarboxílico cíclico.

Los anhídridos de ácido policarboxílico son especialmente reactivos y en especial adecuados para reacciones de esterificación. Cuando se utilizan anhídridos cíclicos, durante una reacción de esterificación no se forman productos de desecho que, en su caso, deben eliminarse con energía.

Según una realización particular adicional de la presente invención, el ácido policarboxílico (II) puede corresponder con la fórmula general (IIa)



en donde en la fórmula general (IIa) X es un radical orgánico saturado o insaturado, que contiene de 1 a 10, preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o carboxilo;

en particular en donde al menos un grupo carboxilo (grupo COOH), preferiblemente ambos grupos carboxilo (grupos COOH), es/son terminales y/o es/son un grupo carboxilo primario (grupo COOH).

En ese contexto se prefiere especialmente cuando en la fórmula general (IIa) X es un radical orgánico saturado o insaturado, que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o carboxilo;

en particular en donde al menos un grupo carboxilo (grupo COOH), preferiblemente ambos grupos carboxilo (grupos COOH), es/son terminales y/o es/son un grupo carboxilo primario (grupo COOH).

En particular, mediante el uso de un ácido carboxílico previamente definido con al menos uno, preferentemente dos grupos carboxilo terminales o primarios, la reacción de esterificación entre el ácido policarboxílico (II) y el oxobutanol de la fórmula general (I) puede tener lugar de forma especialmente eficaz y con una mínima formación de subproductos, sin que sean necesarias condiciones de reacción extremas (por ejemplo, temperatura muy alta, presión muy baja, etc.). Además, la densidad del ingrediente activo (es decir, en particular la densidad del 3-hidroxibutanoato) puede verse influenciada por el número de grupos carboxilo presentes.

En el marco del procedimiento según la invención puede preferirse que el ácido policarboxílico (II) se seleccione a partir del grupo formado por ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido adípico, ácido fumárico y ácido maleico y sus anhídridos y sus combinaciones o mezclas, en particular se selecciona a partir del grupo de ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido adípico y ácido fumárico y sus anhídridos y sus combinaciones o mezclas, preferiblemente se selecciona a partir del grupo de ácido succínico y ácido adípico y sus anhídridos y sus combinaciones o mezclas.

Los ácidos carboxílicos mencionados anteriormente son especialmente adecuados para la reacción con 3-hidroxibutanoatos y también están disponibles comercialmente.

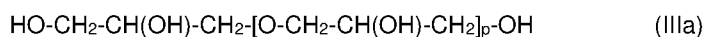
En particular, en el marco del procedimiento según la invención se prefiere que el ácido policarboxílico (II) sea un ácido carboxílico natural o su anhídrido o derivado, en particular un producto de reacción, en particular un ácido carboxílico o su anhídrido o derivado, en particular un producto de reacción que se produce en el metabolismo humano y/o animal.

En particular es ventajoso en ese contexto que se utilicen ácidos carboxílicos o sus anhídridos o derivados que se presentan en el ciclo del citrato, que se derivan del ciclo del citrato o que están relacionados con el ciclo del citrato. Los derivados pueden ser, por ejemplo, sales o ésteres que se pueden obtener mediante oxidación de un producto metabólico (por ejemplo, del ciclo del citrato). Mediante el uso de ácidos carboxílicos o sus anhídridos o derivados, que forman parte del metabolismo humano y/o animal o de eductos o productos o productos intermedios de un metabolismo humano y/o animal, cuando se utiliza el producto de reacción según la invención, el cuerpo humano y/o animal recibe otra fuente de energía (además de los cuerpos cetónicos, ácido 3-hidroxibutírico o 3-hidroxibutanoato). Los productos de reacción según la invención son especialmente adecuados para el uso en o como fármacos, medicamentos o productos alimenticios y/o nutricionales.

Además, en el marco del procedimiento según la invención también puede preferirse que el ácido policarboxílico (II) sea un ingrediente autorizado según la legislación alimentaria, en particular un aditivo.

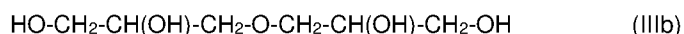
Los ingredientes o aditivos aprobados según la legislación alimentaria están aprobados para uso en alimentos en determinadas cantidades y no suponen ningún riesgo para la salud. A nivel de UE se emplea una lista de aditivos alimentarios, en donde cada aditivo alimentario recibe su propia etiqueta (el llamado número E). Por ejemplo, los siguientes ácidos carboxílicos están incluidos en la lista de aditivos alimentarios: ácido succínico (E363), ácido tartárico (E334), ácido cítrico (E330), ácido málico (E296), ácido adípico (E355) y ácido fumárico (E297). Todos esos ácidos son parte del ciclo del citrato o se obtienen mediante la oxidación de un metabolito del ciclo del citrato. El ciclo del citrato es un ciclo de reacciones bioquímicas que desempeña un papel importante en el metabolismo de las células aeróbicas de los seres vivos y sirve principalmente para la descomposición oxidativa de sustancias orgánicas con el fin de producir energía y proporcionar productos intermedios para la biosíntesis. De este modo, los ácidos que se forman mediante degradación al utilizar el producto de reacción (IV), que se puede obtener mediante el procedimiento según la invención, pueden ser aprovechados por el organismo como otra fuente de energía alternativa.

Según una realización particular del procedimiento según la invención, el poliglicerol se puede corresponder con la fórmula general (IIIa)



en donde en la fórmula general (IIIa) la variable p representa un número entero de 1 a 6, en particular de 1 a 4, preferentemente 1 o 2, de forma especialmente preferente 1.

Según otra realización particular del procedimiento según la invención, el poliglicerol (III) se puede corresponder con la fórmula general (IIIb)

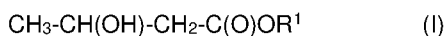


En particular, el poliglicerol (III) no es propano-1,2,3-triol (glicerol).

Según una realización particular, la presente invención según este aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxil-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, en particular un procedimiento como se ha descrito anteriormente,

en donde

(a) en una primera etapa (a) del procedimiento, al menos un oxobutanol, en particular un 3-hidroxibutanoato, preferiblemente un 4-oxo-2-butanol, preferiblemente un 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o un 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, de fórmula general (I)



5 en donde en la fórmula general (I), el radical R¹ representa un alquilo C₁-C₅ o un hidroxi-alquilo C₃-C₅, en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo,

10 reacciona o se hace reaccionar con al menos un ácido policarboxílico (II), en particular con al menos un ácido policarboxílico que contiene al menos dos grupos carboxilo, en donde el ácido policarboxílico (II) se emplea en forma de ácido policarboxílico libre, en forma de una sal del ácido policarboxílico, en forma de un éster de ácido policarboxílico o en forma del anhídrido de ácido policarboxílico, en particular reacciona o se hace reaccionar en una reacción de esterificación y/o en condiciones de esterificación,

15 en particular de modo que como producto intermedio de reacción (IV') de la etapa (a) del procedimiento se obtienen uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 3-hidroxibutanoato, preferiblemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-2-butanol, preferentemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, y

20 (b) a continuación en una segunda etapa (b) del procedimiento, el producto intermedio de reacción (IV') obtenido en la etapa (a) del procedimiento reacciona y/o se hace reaccionar con al menos un poliglicerol de fórmula general (IIIa)



en donde en la fórmula general (IIIa) la variable p representa un número entero de 1 a 6, en particular de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, de manera particularmente preferida 1,

25 en particular reacciona y/o se hace reaccionar en una reacción de esterificación y/o en condiciones de esterificación,

30 de modo que como producto de reacción (IV) se obtiene uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol,

en donde el procedimiento se lleva a cabo en ausencia de disolventes y/o sin disolvente alguno, y

en donde, cuando se utiliza el ácido policarboxílico (II) en forma de ácido libre, se forma simultáneamente agua durante la reacción, eliminándose continuamente el agua de la reacción; y/o

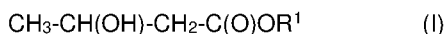
35 en donde, cuando se usa el ácido policarboxílico (II) en forma de anhídrido, se forma el correspondiente ácido policarboxílico (II) libre y agua, continuando la reacción del ácido policarboxílico (II) libre resultante o después de la reacción, eliminándolo y opcionalmente reciclándolo, y retirando continuamente el agua de la reacción; y/o

en donde, cuando se usa el ácido policarboxílico (II) en forma de éster, se forman el correspondiente éster de alcohol y agua, eliminándose continuamente de la reacción el éster de alcohol y el agua resultantes.

40 Según otra realización preferida, la presente invención también se refiere según ese aspecto de la invención, a un procedimiento para la preparación de ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, en particular un procedimiento como se ha descrito anteriormente,

en donde

45 (a) en una primera etapa (a) del procedimiento, al menos un oxobutanol, en particular un 3-hidroxibutanoato, preferiblemente un 4-oxo-2-butanol, preferiblemente un 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o un 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, de fórmula general (I)



50 en donde en la fórmula general (I), el radical R¹ representa un alquilo C₁-C₅ o un hidroxi-alquilo C₃-C₅, en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo,

reacciona o se hace reaccionar con al menos un ácido policarboxílico (II), seleccionado a partir del grupo de ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido adipico, ácido fumárico y ácido maleico y sus anhídridos y sus combinaciones o mezclas, en particular seleccionados a partir del grupo de ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido adipico y ácido fumárico y sus anhídridos y sus combinaciones o mezclas, preferiblemente seleccionados a partir del grupo de ácido succínico y ácido adipico y sus anhídridos y sus combinaciones o mezclas, en particular reacciona o se hace reaccionar en una reacción de esterificación y/o en condiciones de esterificación,

en particular de modo que como producto intermedio de reacción (IV') de la etapa (a) del procedimiento se obtienen uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 3-hidroxibutanoato, preferiblemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-2-butanol, preferentemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol; y

(b) a continuación en una segunda etapa (b) del procedimiento, el producto intermedio de reacción (IV') obtenido en la etapa (a) del procedimiento reacciona y/o se hace reaccionar con al menos un poliglicerol de fórmula general (IIIa)



en donde en la fórmula general (IIIa) la variable p representa un número entero de 1 a 6, en particular de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, de manera particularmente preferida 1,

en particular reacciona y/o se hace reaccionar en una reacción de esterificación y/o en condiciones de esterificación,

de modo que como producto de reacción (IV) se obtiene uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol,

en donde el procedimiento se lleva a cabo en ausencia de disolventes y/o sin disolvente alguno, y

en donde, cuando se utiliza el ácido policarboxílico (II) en forma de ácido libre, se forma simultáneamente agua durante la reacción, eliminándose continuamente el agua de la reacción; y/o

en donde, cuando se usa el ácido policarboxílico (II) en forma de anhídrido, se forma el correspondiente ácido policarboxílico (II) libre y agua, continuando la reacción del ácido policarboxílico (II) libre resultante o después de la reacción, eliminándolo y opcionalmente reciclándolo, y retirando continuamente el agua de la reacción; y/o

en donde, cuando se usa el ácido policarboxílico (II) en forma de éster, se forman el correspondiente éster de alcohol y agua, eliminándose continuamente de la reacción el éster de alcohol y el agua resultantes.

Según la presente invención, el procedimiento se lleva a cabo en ausencia de disolventes y/o sin disolvente alguno.

Según la presente invención, en particular la primera etapa (a) del procedimiento y/o la segunda etapa (b) del procedimiento, en particular la primera etapa (a) del procedimiento y la segunda etapa (b) del procedimiento, se llevan a cabo en ausencia de disolventes y/o sin disolvente alguno.

Es decir, el procedimiento o la primera etapa (a) del procedimiento y/o la segunda etapa (b) del procedimiento se llevan a cabo por lo tanto como en una reacción en masa o como reacción en sustancia o como una denominada reacción masiva, del inglés *bulk reaction*. Esto tiene la ventaja de que los productos de reacción obtenidos no están contaminados con disolvente y no es necesario eliminar ni separar ni reciclar ningún disolvente de forma compleja y que consuma mucha energía después de la realización del procedimiento o de la reacción. Sorprendentemente, el procedimiento o la reacción transcurre todavía con rendimientos y beneficios elevados y al menos esencialmente sin formación significativa de subproductos.

Según una realización de la presente invención, el procedimiento se lleva a cabo en un solo paso.

Según una realización particular, es posible que el procedimiento según la invención pueda llevarse a cabo en ausencia de un catalizador y/o sin catalizador alguno o alternativamente la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador, en particular una enzima y/o se puede utilizar un catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metal (en particular, pudiendo reciclarse el catalizador después de la reacción).

Como se ha indicado anteriormente, según una realización particular del procedimiento de preparación según la invención, el procedimiento puede llevarse a cabo en ausencia de catalizador y/o sin catalizador alguno.

Si la reacción se lleva a cabo en ausencia de catalizador y/o sin catalizador alguno, se prefiere que la reacción se lleve a cabo a temperaturas en el intervalo de 20°C a 160°C, en particular en el intervalo de 50°C a 150°C, preferentemente

en el intervalo de 70°C a 140°C, de manera especialmente preferida en el intervalo de 80°C a 135°C, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 100°C a 130°C.

En el caso de una reacción en ausencia de catalizador, el intervalo de presión utilizado puede variar ampliamente. En particular, la reacción se puede llevar a cabo en ausencia de catalizador y/o sin catalizador alguno a una presión en el intervalo de 0,0001 bar a 10 bar, en particular en el intervalo de 0,001 bar a 5 bar, preferentemente en el intervalo de 0,01 bar a 2 bar, de manera especialmente preferente en el intervalo de 0,05 bar a 1 bar, muy especialmente a aproximadamente 1 bar.

Cuando se lleva a cabo la reacción en ausencia de un catalizador, se prefiere que la reacción se lleve a cabo en presencia de un gas inerte, en particular en presencia de helio, argón o nitrógeno, preferiblemente en presencia de nitrógeno. De esta manera se pueden evitar en particular reacciones secundarias indeseables, en particular las debidas a oxidación o hidrólisis.

Como alternativa a esa realización especial, también es posible realizar la reacción en presencia de una enzima como catalizador.

En ese caso, la enzima puede seleccionarse en particular entre las sintetasas (ligasas), catalasas, esterasas, lipasas y combinaciones de las mismas. Según la invención, las enzimas de la clase de las ligasas se denominan en particular sintetasas (sinónimo de ligasas); las ligasas son enzimas que catalizan la unión de dos o más moléculas mediante un enlace covalente. Las catalasas en el contexto de la presente invención son en particular enzimas que son capaces de convertir el peróxido de hidrógeno en oxígeno y agua. El término esterasas se refiere en particular a enzimas que son capaces de descomponer hidrolíticamente ésteres en alcohol y ácido (saponificación); se trata, por tanto, en particular de hidrolasas, denominándose también lipasas a las esterasas que descomponen lípidos. Las lipasas en el contexto de la presente invención son en particular enzimas que son capaces de separar ácidos grasos libres de lípidos como glicéridos (lipólisis).

En este contexto, la enzima utilizada como catalizador se puede obtener en particular a partir de *Candida antarctica*, *Mucor miehei* (*Rhizomucor miehei*), *Thermomyces lanuginosus*, *Candida rugosa*, *Aspergillus oryzae*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, *Rhizopus delemar* y *Pseudomonas* sp., así como sus combinaciones, preferentemente a partir de *Candida antarctica*, *Mucor miehei* (*Rhizomucor miehei*) y *Thermomyces lanuginosus*.

Según una realización particular, la enzima se puede utilizar en forma inmovilizada, en particular inmovilizada sobre un soporte, preferiblemente sobre un soporte polimérico, preferiblemente sobre un soporte orgánico polimérico, de manera particularmente preferida con propiedades hidrófobas, de manera muy particularmente preferida sobre un soporte a base de resina poli(met)acrílica.

En el marco de la presente invención se prefiere que, en el caso de utilizar una enzima como catalizador, la enzima se recicle después de la reacción.

Si la reacción se lleva a cabo como parte del procedimiento de preparación según la invención en presencia de una enzima como catalizador, se prefiere que la reacción se lleve a cabo a temperaturas en el intervalo de 10°C a 80°C, en particular en el intervalo de 20°C a 80°C, preferiblemente en el intervalo de 25°C a 75°C, de manera particularmente preferida en el intervalo de 45°C a 75°C, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 50°C a 70°C.

Si se utiliza una enzima como catalizador, la cantidad de enzima utilizada puede variar dentro de amplios intervalos. En particular, la enzima puede estar presente en cantidades, referidas a la cantidad total de los compuestos de partida (I), (II) y (III), en el intervalo de 0,001% en peso a 20% en peso, en particular en el intervalo de 0,01% en peso a 15% en peso, preferentemente en el intervalo de 0,1% en peso a 15% en peso, preferentemente en el intervalo de 0,5% en peso a 10% en peso. Sin embargo, puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas anteriormente dependiendo del caso individual o de la aplicación, sin salirse del alcance de la presente invención.

Si según una realización particular de la presente invención, la reacción se lleva a cabo en presencia de una enzima como catalizador, el intervalo de presión utilizado también puede variar dentro de amplios márgenes. Normalmente, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una enzima como catalizador a una presión en el intervalo de 0,0001 bar a 10 bar, en particular en el intervalo de 0,001 bar a 5 bar, preferentemente en el intervalo de 0,01 bar a 2 bar, de manera especialmente preferente en el intervalo de 0,05 bar a 1 bar, especialmente a aproximadamente 0,5 bar.

Según la realización particular de la presente invención, según la cual la reacción se lleva a cabo en presencia de una enzima como catalizador, se prefiere que la reacción se lleve a cabo en presencia de una enzima en presencia de un gas inerte, en particular en presencia de helio, argón o nitrógeno, preferentemente en presencia de nitrógeno. Como ya se ha explicado anteriormente en relación con la reacción en ausencia de un catalizador, mediante la reacción en presencia de un gas inerte se pueden evitar reacciones secundarias indeseables, en particular debidas a una oxidación o hidrólisis.

Según otra realización alternativa de la presente invención, la implementación se puede llevar a cabo, por ejemplo, en presencia de un catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metal.

Según esa realización alternativa de la presente invención, según la cual la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metal, el catalizador puede seleccionarse en particular entre (i) catalizadores básicos, en particular hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos y alcoholóxidos alcalinos o alcalinotérreos, como NaOH, KOH, LiOH, Ca(OH)_2 , NaOMe, KOMe y Na(OBu-terc.), (ii) catalizadores ácidos, especialmente ácidos minerales y ácidos orgánicos tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácidos sulfónicos, ácido metanosulfónico, ácido para-toluensulfónico y ácidos carboxílicos, (iii) ácidos de Lewis, en particular ácidos de Lewis basados en compuestos de titanio, estaño, zinc y aluminio, tales como tetrabutolato de titanio, ácidos de estaño, acetato de zinc, tricloruro de aluminio y triisopropilo de aluminio y (iv) catalizadores heterogéneos, en particular a base de silicatos minerales, germanatos, carbonatos y óxidos de aluminio, tales como zeolitas, montmorillonitas, mordenitas, hidrotalcitas y arcillas, así como sus combinaciones.

En esa realización, se puede utilizar como catalizador un ácido de Lewis a base de compuestos de titanio, estaño, zinc y aluminio, como tetrabutolato de titanio, ácidos de estaño, acetato de zinc, tricloruro de aluminio y triisopropilo de aluminio.

En particular, en esa realización también se prefiere que el catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metálica se recicle después de la reacción.

También según la realización particular de la presente invención en la que la reacción tiene lugar en presencia de un catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metal, las temperaturas pueden variar dentro de amplios intervalos. En particular, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metal a temperaturas en el intervalo de 20°C a 160°C, en particular en el intervalo de 50°C a 150°C, preferiblemente en el intervalo de 70°C a 140°C, de manera particularmente preferida en el intervalo de 80°C a 135°C, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 100°C a 130°C.

Además, en esa realización, el catalizador (es decir, el catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metal) también puede variar en amplios intervalos de cantidad: de este modo, el catalizador se puede usar en cantidades basadas en la cantidad total de los compuestos de partida (I), (II) y (III), en el intervalo de 0,01% en peso a 30% en peso, en particular en el intervalo de 0,05% en peso a 15% en peso, preferentemente en el intervalo de 0,1% a 15% en peso, más preferentemente en el intervalo de 0,2% en peso a 10% en peso. Sin embargo, dependiendo de la aplicación o de casos individuales, es posible desviarse de las cantidades mencionadas anteriormente sin salirse del alcance de la presente invención.

Si según esa realización particular de la presente invención, la reacción tiene lugar en presencia de un catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metal, el intervalo de presión puede variar igualmente en un amplio intervalo: en particular, la reacción puede tener lugar en presencia de un catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metal a una presión en el intervalo de 0,0001 bar a 10 bar, en particular en el intervalo de 0,001 bar a 5 bar, preferentemente en el intervalo de 0,01 bar a 2 bar, de manera especialmente preferida en el intervalo de 0,05 bar a 1 bar, muy especialmente a aproximadamente 1 bar.

Además, según esa realización particular de la presente invención, según la cual la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metal, preferentemente cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de un gas inerte, en particular en presencia de helio, argón o nitrógeno, preferentemente en presencia de nitrógeno. Como se ha indicado anteriormente, la reacción en presencia de un gas inerte evita reacciones secundarias indeseables, en particular debidas a oxidación o hidrólisis.

Según una realización particular, en el procedimiento de varias etapas, en particular de dos etapas, la primera etapa (a) del procedimiento se puede llevar a cabo en ausencia de un catalizador y/o sin catalizador alguno o, alternativamente, en presencia de un catalizador, en particular una enzima y/o un catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metal, en particular cuando el catalizador se recicla después de la reacción.

Como se ha indicado anteriormente, también en el procedimiento de varias etapas, en particular de dos etapas, según una realización particular del procedimiento de preparación según la invención, la primera etapa (a) del procedimiento se puede llevar a cabo en ausencia de un catalizador y/o sin catalizador alguno.

Si la primera etapa (a) del procedimiento se lleva a cabo en ausencia de un catalizador y/o sin catalizador alguno, se prefiere que la primera etapa (a) del procedimiento se lleve a cabo en ausencia de un catalizador y/o sin catalizador alguno a temperaturas en el intervalo de 20°C a 160°C, en particular en el intervalo de 50°C a 150°C, preferiblemente en el intervalo de 70°C a 140°C, de manera particularmente preferida en el intervalo de 80°C a 135°C, de manera muy especialmente preferida en el intervalo de 100°C a 130°C.

Si la primera etapa (a) del procedimiento se lleva a cabo en ausencia de un catalizador, el intervalo de presión utilizado puede variar dentro de amplios márgenes. En particular, la primera etapa (a) del procedimiento se puede llevar a cabo en ausencia de catalizador y/o sin catalizador alguno a una presión en el intervalo de 0,0001 bar a 10 bar, en particular en el intervalo de 0,001 bar a 5 bar, preferentemente en el intervalo de 0,01 bar a 2 bar, de forma especialmente preferente en el intervalo de 0,05 bar a 1 bar, en particular a aproximadamente 1 bar.

Cuando se lleva a cabo la primera etapa (a) del procedimiento en ausencia de un catalizador, se prefiere que la primera etapa (a) del procedimiento se lleve a cabo en ausencia de un catalizador y/o sin catalizador alguno en presencia de un gas inerte, en particular en presencia de helio, argón o nitrógeno, preferentemente en presencia de nitrógeno.

5 Como se ha indicado anteriormente, como alternativa a esa realización particular, pero también posible, en el caso de la ejecución en varias etapas, en particular en dos etapas, también es posible llevar a cabo la primera etapa (a) del procedimiento en presencia de una enzima como catalizador.

10 En ese caso, la enzima puede seleccionarse en particular entre las sintetasas (ligasas), catalasas, esterasas, lipasas y combinaciones de las mismas. Según la invención, las enzimas de la clase de las ligasas se denominan en particular sintetasas (sinónimo de ligasas); las ligasas son enzimas que catalizan la unión de dos o más moléculas mediante un enlace covalente. Las catalasas en el contexto de la presente invención son en particular enzimas que son capaces de convertir el peróxido de hidrógeno en oxígeno y agua. El término esterasas se refiere en particular a enzimas que son capaces de descomponer hidrolíticamente ésteres en alcohol y ácido (saponificación); se trata, por tanto, en particular de hidrolasas, denominándose también lipasas a las esterasas que descomponen lípidos. Las lipasas en el contexto de la presente invención son en particular enzimas que son capaces de separar ácidos grasos libres de lípidos como glicéridos (lipólisis).

15 En ese contexto, la enzima utilizada como catalizador se puede obtener en particular a partir de *Candida antarctica*, *Mucor miehei* (*Rhizomucor miehei*), *Thermomyces lanuginosus*, *Candida rugosa*, *Aspergillus oryzae*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, *Rhizopus delemar* y *Pseudomonas* sp., así como sus combinaciones, preferentemente a partir de *Candida antarctica*, *Mucor miehei* (*Rhizomucor miehei*) y *Thermomyces lanuginosus*.

20 Según una realización particular, la enzima se puede utilizar en forma inmovilizada, en particular inmovilizada sobre un soporte, preferiblemente sobre un soporte polimérico, preferiblemente sobre un soporte orgánico polimérico, de manera particularmente preferida con propiedades hidrófobas, de manera muy particularmente preferida sobre un soporte a base de resina poli(met)acrílica.

25 En el marco de la presente invención se prefiere que, en el caso de utilizar una enzima como catalizador, la enzima se recicle después de la reacción.

30 Si la reacción se lleva a cabo en particular en la implementación en dos etapas de la primera etapa (a) del procedimiento en el marco del procedimiento de preparación según la invención en presencia de una enzima como catalizador, se prefiere que la primera etapa (a) del procedimiento se lleve a cabo a temperaturas en el intervalo de 10°C a 80°C, en particular en el intervalo de 20°C a 80°C, preferiblemente en el intervalo de 25°C a 75°C, de manera particularmente preferida en el intervalo de 45°C a 75°C, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 50°C a 70°C.

35 Si se utiliza una enzima como catalizador, la cantidad de enzima utilizada puede variar dentro de amplios intervalos. En particular, la enzima puede estar presente en cantidades, referidas a la cantidad total de los compuestos de partida (I) y (II), en el intervalo de 0,001% en peso a 20% en peso, en particular en el intervalo de 0,01% en peso a 15% en peso, preferentemente en el intervalo de 0,1% en peso a 15% en peso, preferentemente en el intervalo de 0,5% en peso a 10% en peso. Sin embargo, puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas anteriormente dependiendo del caso individual o de la aplicación, sin salirse del alcance de la presente invención.

40 Si según una realización particular de la presente invención, la primera etapa (a) del procedimiento se lleva a cabo en presencia de una enzima como catalizador, el intervalo de presión utilizado también puede variar dentro de amplios márgenes. Normalmente, la primera etapa (a) del procedimiento se puede llevar a cabo en presencia de una enzima como catalizador a una presión en el intervalo de 0,0001 bar a 10 bar, en particular en el intervalo de 0,001 bar a 5 bar, preferentemente en el intervalo de 0,01 bar a 2 bar, de manera especialmente preferente en el intervalo de 0,05 bar a 1 bar, especialmente a aproximadamente 0,5 bar.

45 Según esa realización particular de la presente invención, según la cual en la implementación en varias etapas, en particular en dos etapas, la primera etapa (a) del procedimiento se lleva a cabo en presencia de una enzima como catalizador, se prefiere que la primera etapa (a) del procedimiento se lleve a cabo en presencia de una enzima en presencia de un gas inerte, en particular en presencia de helio, argón o nitrógeno, preferentemente en presencia de nitrógeno. Como ya se ha explicado anteriormente en relación con la reacción en ausencia de un catalizador, mediante la reacción en presencia de un gas inerte se pueden evitar reacciones secundarias indeseables, en particular debidas a una oxidación o hidrólisis.

Según otra realización alternativa de la presente invención, en la implementación en varias etapas, en particular en dos etapas, la primera etapa (a) del procedimiento se puede llevar a cabo, por ejemplo, en presencia de un catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metal.

55 Según esa realización alternativa de la presente invención, según la cual en la implementación en varias etapas, en particular en dos etapas, la primera etapa (a) del procedimiento se lleva a cabo en presencia de un catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metal, el catalizador puede seleccionarse en particular entre (i) catalizadores básicos, en particular hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos y alcoholóxidos alcalinos o alcalinotérreos, como NaOH,

KOH, LiOH, Ca(OH)_2 , NaOMe, KOMe y Na(Obu-terc.), (ii) catalizadores ácidos, especialmente ácidos minerales y ácidos orgánicos tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácidos sulfónicos, ácido metanosulfónico, ácido para-toluensulfónico y ácidos carboxílicos, (iii) ácidos de Lewis, en particular ácidos de Lewis basados en compuestos de titanio, estaño, zinc y aluminio, tales como tetrabutylato de titanio, ácidos de estaño, acetato de zinc, tricloruro de aluminio y triisopropilo de aluminio y (iv) catalizadores heterogéneos, en particular a base de silicatos minerales, germanatos, carbonatos y óxidos de aluminio, tales como zeolitas, montmorillonitas, mordenitas, hidrotalcitas y arcillas, así como sus combinaciones.

En esa realización, se puede utilizar como catalizador un ácido de Lewis a base de compuestos de titanio, estaño, zinc y aluminio, como tetrabutylato de titanio, ácidos de estaño, acetato de zinc, tricloruro de aluminio y triisopropilo de aluminio.

- 10 En particular, en esa realización también se prefiere que el catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metálica se recicle después de la reacción.

- 15 También según la realización particular de la presente invención en la que en la implementación en varias etapas, en particular en dos etapas, la primera etapa (a) del procedimiento tiene lugar en presencia de un catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metal, las temperaturas pueden variar dentro de amplios intervalos. En particular, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metal a temperaturas en el intervalo de 20°C a 160°C, en particular en el intervalo de 50°C a 150°C, preferiblemente en el intervalo de 70°C a 140°C, de manera particularmente preferida en el intervalo de 80°C a 135°C, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 100°C a 130°C.

- 20 Además, en esa realización, el catalizador (es decir, el catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metal) puede variar en amplios intervalos de cantidades: de este modo, el catalizador se puede usar en cantidades referidas a la cantidad total de los compuestos de partida (I) y (II), en el intervalo de 0,01% en peso a 30% en peso, en particular en el intervalo de 0,05% en peso a 15% en peso, preferentemente en el intervalo de 0,1% a 15% en peso, más preferentemente en el intervalo de 0,2% en peso a 10% en peso. Sin embargo, dependiendo de la aplicación o de casos individuales, es posible desviarse de las cantidades mencionadas anteriormente sin salirse del alcance de la presente invención.

- 25 Además, según esa realización especial de la presente invención, en la que en la implementación en varias etapas, en particular en dos etapas, la primera etapa (a) del procedimiento se lleva a cabo en presencia de un catalizador ácido o básico que contiene metal o a base de metal, el intervalo de presión puede variar en un amplio rango, en particular la primera etapa (a) del procedimiento se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador ácido o básico que contiene metal o a base de metal, con una presión en el intervalo de 0,0001 bar a 10 bar, en particular en el intervalo de 0,001 bar a 5 bar, preferentemente en el intervalo de 0,01 bar a 2 bar, de forma especialmente preferente en el intervalo de 0,05 bar a 1 bar, en particular a aproximadamente 1 bar.

- 30 Asimismo, también según esa realización especial de la presente invención, en la que en la implementación en varias etapas, en particular en dos etapas, la primera etapa (a) del procedimiento se lleva a cabo en presencia de un catalizador ácido o básico que contiene metal o a base de metal, se prefiere que la reacción se lleve a cabo en presencia de un gas inerte, en particular en presencia de helio, argón o nitrógeno, preferiblemente en presencia de nitrógeno. Como se ha mencionado anteriormente, de esta manera se pueden evitar en particular reacciones secundarias indeseables, en particular las debidas a oxidación o hidrólisis.

- 35 Además, según una realización especial adicional de la presente invención, en la que en la implementación en varias etapas, en particular en dos etapas, la segunda etapa (b) del procedimiento se puede llevar a cabo en ausencia de un catalizador y/o sin catalizador alguno o alternativamente en presencia de un catalizador, en particular una enzima y/o un catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metal (en particular, pudiendo reciclarse el catalizador después de la reacción).

- 40 Como se ha indicado anteriormente, según una realización particular del procedimiento de preparación según la invención, la segunda etapa (b) del procedimiento en caso de la implementación en varias etapas, en particular en dos etapas, también puede llevarse a cabo en ausencia de catalizador y/o sin catalizador alguno.

- 45 Si en la implementación en varias etapas, en particular en dos etapas, la segunda etapa (b) del procedimiento se lleva a cabo en ausencia de un catalizador y/o sin catalizador alguno, se prefiere que la reacción se lleve a cabo a temperaturas en el intervalo de 20°C a 160°C, en particular en el intervalo de 50°C a 150°C, preferentemente en el intervalo de 70°C a 140°C, de manera especialmente preferida en el intervalo de 80°C a 135°C, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 100°C a 130°C.

- 50 En el caso de llevar a cabo la segunda etapa (b) del procedimiento en ausencia de catalizador, el intervalo de presión utilizado puede variar ampliamente. En particular, la segunda etapa (b) del procedimiento se puede llevar a cabo en ausencia de catalizador y/o sin catalizador alguno a una presión en el intervalo de 0,0001 bar a 10 bar, en particular en el intervalo de 0,001 bar a 5 bar, preferentemente en el intervalo de 0,01 bar a 2 bar, de manera especialmente preferente en el intervalo de 0,05 bar a 1 bar, muy especialmente a aproximadamente 1 bar.

Cuando se lleva a cabo la segunda etapa (b) del procedimiento en ausencia de un catalizador, se prefiere que la segunda etapa (b) del procedimiento se lleve a cabo en presencia de un gas inerte, en particular en presencia de helio, argón o nitrógeno, preferiblemente en presencia de nitrógeno. De esta manera se pueden evitar en particular reacciones secundarias indeseables, en particular las debidas a oxidación o hidrólisis.

- 5 Como alternativa a esa realización especial, también es posible en caso de la implementación en varias etapas, en particular en dos etapas, llevar a cabo la segunda etapa (b) del procedimiento en presencia de una enzima como catalizador.

En ese caso, la enzima puede seleccionarse en particular entre las sintetasas (ligasas), catalasas, esterasas, lipasas y combinaciones de las mismas. Según la invención, las enzimas de la clase de las ligasas se denominan en particular sintetasas (sinónimo de ligasas); las ligasas son enzimas que catalizan la unión de dos o más moléculas mediante un enlace covalente. Las catalasas en el contexto de la presente invención son en particular enzimas que son capaces de convertir el peróxido de hidrógeno en oxígeno y agua. El término esterasas se refiere en particular a enzimas que son capaces de descomponer hidrolíticamente ésteres en alcohol y ácido (saponificación); se trata, por tanto, en particular de hidrolasas, denominándose también lipasas a las esterasas que descomponen lípidos. Las lipasas en el contexto de la presente invención son en particular enzimas que son capaces de separar ácidos grasos libres de lípidos como glicéridos (lipólisis).

En ese contexto, la enzima utilizada como catalizador se puede obtener en particular a partir de *Candida antarctica*, *Mucor miehei* (*Rhizomucor miehei*), *Thermomyces lanuginosus*, *Candida rugosa*, *Aspergillus oryzae*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, *Rhizopus delemar* y *Pseudomonas* sp., así como sus combinaciones, preferentemente a partir de *Candida antarctica*, *Mucor miehei* (*Rhizomucor miehei*) y *Thermomyces lanuginosus*.

Según una realización particular, la enzima se puede utilizar en forma inmovilizada, en particular inmovilizada sobre un soporte, preferiblemente sobre un soporte polimérico, preferiblemente sobre un soporte orgánico polimérico, de manera particularmente preferida con propiedades hidrófobas, de manera muy particularmente preferida sobre un soporte a base de resina poli(met)acrílica.

- 25 En el marco de la presente invención se prefiere que, en el caso de utilizar una enzima como catalizador, la enzima se recicle después de la reacción.

Si en la implementación en varias etapas, en particular en dos etapas, la segunda etapa (b) del procedimiento se lleva a cabo en el ámbito del procedimiento de preparación según la invención en presencia de una enzima como catalizador, se prefiere que la segunda etapa (b) del procedimiento se lleve a cabo en presencia de una enzima como catalizador, a temperaturas en el intervalo de 10°C a 80°C, en particular en el intervalo de 20°C a 80°C, preferiblemente en el intervalo de 25°C a 75°C, de manera particularmente preferida en el intervalo de 45°C a 75°C, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 50°C a 70°C.

Si se utiliza una enzima como catalizador, la cantidad de enzima utilizada puede variar dentro de amplios intervalos. En particular, la enzima puede estar presente en cantidades, referidas a la cantidad total de los compuestos de partida (IV') y (III), en el intervalo de 0,001% en peso a 20% en peso, en particular en el intervalo de 0,01% en peso a 15% en peso, preferentemente en el intervalo de 0,1% en peso a 15% en peso, preferentemente en el intervalo de 0,5% en peso a 10% en peso. Sin embargo, puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas anteriormente dependiendo del caso individual o de la aplicación, sin salirse del alcance de la presente invención.

Si según una realización particular de la presente invención, en la implementación en varias etapas, en particular en dos etapas, la segunda etapa (b) del procedimiento se lleva a cabo en presencia de una enzima como catalizador, el intervalo de presión utilizado también puede variar dentro de amplios márgenes. Normalmente, la segunda etapa (b) del procedimiento se puede llevar a cabo en presencia de una enzima como catalizador a una presión en el intervalo de 0,0001 bar a 10 bar, en particular en el intervalo de 0,001 bar a 5 bar, preferentemente en el intervalo de 0,01 bar a 2 bar, de manera especialmente preferente en el intervalo de 0,05 bar a 1 bar, especialmente a aproximadamente 0,5 bar.

45 Según la realización particular de la presente invención, en donde la segunda etapa (b) del procedimiento se lleva a cabo en presencia de una enzima como catalizador, se prefiere que la segunda etapa (b) del procedimiento se lleve a cabo en presencia de una enzima en presencia de un gas inerte, en particular en presencia de helio, argón o nitrógeno, preferentemente en presencia de nitrógeno. Como ya se ha explicado anteriormente en relación con la reacción en ausencia de un catalizador, mediante la reacción en presencia de un gas inerte se pueden evitar reacciones secundarias indeseables, en particular debidas a una oxidación o hidrólisis.

Según otra realización alternativa de la presente invención, en la implementación en varias etapas, en particular en dos etapas, la segunda etapa (b) del procedimiento se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador ácido o básico que contiene metal o a base de metal.

Según esa realización alternativa de la presente invención, en la cual la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metal, el catalizador puede seleccionarse en particular entre (i) catalizadores básicos, en particular hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos y alcoholóxidos alcalinos o alcalinotérreos, como NaOH, KOH, LiOH, Ca(OH)₂, NaOMe, KOMe y Na(OBu-terc.), (ii) catalizadores ácidos,

especialmente ácidos minerales y ácidos orgánicos tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácidos sulfónicos, ácido metanosulfónico, ácido para-toluensulfónico y ácidos carboxílicos, (iii) ácidos de Lewis, en particular ácidos de Lewis basados en compuestos de titanio, estaño, zinc y aluminio, tales como tetrabutylato de titanio, ácidos de estaño, acetato de zinc, tricloruro de aluminio y triisopropilo de aluminio y (iv) catalizadores heterogéneos, en particular a base de silicatos minerales, germanatos, carbonatos y óxidos de aluminio, tales como zeolitas, montmorillonitas, mordenitas, hidrotalcitas y arcillas, así como sus combinaciones.

En esa realización, se puede utilizar como catalizador un ácido de Lewis a base de compuestos de titanio, estaño, zinc y aluminio, como tetrabutylato de titanio, ácidos de estaño, acetato de zinc, tricloruro de aluminio y triisopropilo de aluminio.

En particular, en esa realización también se prefiere cuando el catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metal se recicla después de la reacción.

También según la realización particular de la presente invención en la que en la implementación en varias etapas, en particular en dos etapas, la segunda etapa (b) del procedimiento tiene lugar en presencia de un catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metal, las temperaturas pueden variar dentro de amplios intervalos. En particular, la segunda etapa (b) del procedimiento se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metal a temperaturas en el intervalo de 20°C a 160°C, en particular en el intervalo de 50°C a 150°C, preferiblemente en el intervalo de 70°C a 140°C, de manera particularmente preferida en el intervalo de 80°C a 135°C, de manera muy particularmente preferida en el intervalo de 100°C a 130°C.

Además, en esa realización, el catalizador (es decir, el catalizador ácido o básico que contiene metal y/o a base de metal) puede variar en amplios intervalos de cantidad: de ese modo, el catalizador se puede usar en cantidades referidas a la cantidad total de los compuestos de partida (IV') y (III), en el intervalo de 0,01% en peso a 30% en peso, en particular en el intervalo de 0,05% en peso a 15% en peso, preferentemente en el intervalo de 0,1% a 15% en peso, más preferentemente en el intervalo de 0,2% en peso a 10% en peso. Sin embargo, dependiendo de la aplicación o de casos individuales, es posible desviarse de las cantidades mencionadas anteriormente sin salirse del alcance de la presente invención.

Además, según esa realización especial de la presente invención, en la que en la implementación en varias etapas, en particular en dos etapas, la segunda etapa (b) del procedimiento se lleva a cabo en presencia de un catalizador ácido o básico que contiene metal o a base de metal, el intervalo de presión puede variar en un amplio rango, en particular la segunda etapa (b) del procedimiento se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador ácido o básico que contiene metal o a base de metal, a una presión en el intervalo de 0,0001 bar a 10 bar, en particular en el intervalo de 0,001 bar a 5 bar, preferentemente en el intervalo de 0,01 bar a 2 bar, de forma especialmente preferente en el intervalo de 0,05 bar a 1 bar, en particular a aproximadamente 1 bar.

Asimismo, también según esa realización especial de la presente invención, en la que en la implementación en varias etapas, en particular en dos etapas, la segunda etapa (b) del procedimiento se lleva a cabo en presencia de un catalizador ácido o básico que contiene metal o a base de metal, se prefiere cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de un gas inerte, en particular en presencia de helio, argón o nitrógeno, preferiblemente en presencia de nitrógeno. Como se ha mencionado anteriormente, de esta manera se pueden evitar en particular reacciones secundarias indeseables, en particular las debidas a oxidación o hidrólisis.

En cuanto a las cantidades totales de eductos o compuestos de partida, éstas pueden variar dentro de amplios márgenes.

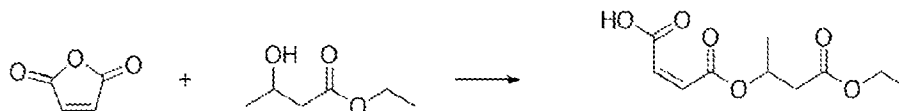
Teniendo en cuenta la economía del procedimiento y la optimización del desarrollo del procedimiento, en particular con respecto a la minimización de subproductos, es ventajoso que en la primera etapa (a) del procedimiento se empleen los compuestos de partida (I) y (II) en una relación molar (I) / (II) de aproximadamente 1:1.

Teniendo en cuenta igualmente la economía del procedimiento y la optimización del desarrollo del procedimiento, en particular con respecto a la minimización de los subproductos, es ventajoso que en la segunda etapa (b) del procedimiento, el compuesto de partida (III) y el producto intermedio de reacción (IV') estén en una relación molar (III) / (IV') en el intervalo de (1/n):1 a 1:1, en donde n indica el número de grupos hidroxilo del poliglicérol (III) y está preferentemente en el intervalo de 4 a 9.

En el marco del procedimiento según la invención, cuando se utiliza el ácido policarboxílico (II) en forma de ácido libre, al mismo tiempo se forma agua durante la reacción. Según la invención, el agua se elimina de la reacción de forma continua, en particular mediante eliminación preferentemente continua, en particular mediante destilación o adsorción.

En el marco del procedimiento según la invención, cuando se utiliza el ácido policarboxílico (II) en forma de anhídrido, se forman el correspondiente ácido policarboxílico (II) libre y agua. Según la invención, el ácido policarboxílico (II) libre resultante se hace reaccionar adicionalmente o se elimina después de la reacción y, dado el caso, se recicla, en particular dependiendo de las cantidades y/o proporciones cuantitativas de los compuestos de partida (I), (II) y (III) utilizadas, y el agua se elimina de la reacción de forma continua, en particular mediante eliminación preferentemente continua, en particular mediante destilación o adsorción.

Sin embargo, cuando se utilizan anhídridos internos o cíclicos (como anhídrido de ácido succínico o anhídrido de ácido maleico), el anillo se abre y no se forma ningún producto de escisión, de modo que el producto de reacción tiene un ácido libre terminal. Este desarrollo se muestra a continuación utilizando el ejemplo de la reacción de anhídrido de ácido maleico con éster etílico de ácido 3-hidroxibutírico como alcohol de esterificación:



Alternativamente, el ácido policarboxílico (II) también se puede utilizar en forma de un éster. En el marco del procedimiento según la invención, cuando se utiliza el ácido policarboxílico (II) en forma de éster, se forman el correspondiente éster de alcohol y agua. Según la invención, el éster de alcohol y el agua resultantes se eliminan continuamente de la reacción, en particular mediante eliminación preferentemente continua, en particular mediante destilación o adsorción.

Mediante la eliminación continua del subproducto (es decir, agua o éster de alcohol), el equilibrio químico en particular puede desplazarse hacia los productos y, por tanto, puede aumentar el rendimiento o la formación de producto y reducirse la formación de subproductos.

En el marco del procedimiento de preparación según la invención, la composición del producto de reacción, en particular la presencia de diversos ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, así como su proporción en el caso de una mezcla, se puede controlar y/o dirigir mediante la selección de las condiciones de reacción, en particular mediante una selección de la temperatura de reacción (temperatura de reacción) y/o una selección de la presión de reacción (presión de reacción) y/o una ausencia o presencia de un catalizador y su selección en relación con el tipo y/o cantidad y/o selección de las cantidades de los compuestos de partida (eductos) y/o una previsión de la eliminación de subproductos formados eventualmente.

Por lo tanto, es posible adaptar la composición exacta del producto o mezcla de productos, dependiendo de la aplicación, en particular, por ejemplo, la densidad de los cuerpos cetónicos (es decir, oxobutanoles o 3-hidroxibutanoatos) por molécula se puede ajustar de forma selectiva.

Después de la reacción, el producto de reacción obtenido puede someterse a otras etapas de purificación o elaboración, habituales o conocidas.

En ese contexto, el producto de reacción obtenido se puede fraccionar una vez finalizada la reacción, en particular mediante destilación.

Los compuestos de partida (I) y/o (II) y/o (III) del producto de reacción que no han reaccionado también pueden separarse del producto de reacción y después se pueden reciclar.

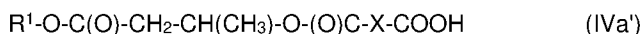
Según una realización particular del procedimiento de preparación según la invención, se puede proceder en particular de tal manera que los posibles grupos hidroxilo y/o grupos carboxilo aún presentes en el producto de reacción después de la reacción se funcionalicen al menos en parte, preferentemente en su totalidad, en particular se esterifiquen.

Con otras palabras, a la reacción le puede seguir una funcionalización parcial, en particular completa, en particular una esterificación, de los grupos hidroxilo y/o de los grupos carboxilo todavía presentes.

En esa realización particular del procedimiento según la invención, la funcionalización, en particular la esterificación de grupos hidroxilo y/o carboxilo aún presentes, se puede llevar a cabo mediante la reacción con un anhídrido carboxílico de, por ejemplo, ácidos carboxílicos C₂-C₃₀ o ácidos grasos C₂-C₃₀ o alcoholes grasos C₂-C₃₀. Se puede tratar en ese caso de anhídridos carboxílicos C₂-C₃₀ o anhídridos de ácidos grasos C₂-C₃₀ o alcoholes grasos C₂-C₃₀ lineales o ramificados, saturados o mono o poliinsaturados. En ese contexto se puede hacer reaccionar los grupos hidroxilo aún presentes, en particular con anhídridos de ácidos carboxílicos o ácidos grasos, y los grupos carboxilo aún presentes pueden reaccionar en particular con alcoholes grasos.

Si el procedimiento según la invención se lleva a cabo en dos etapas, se puede obtener y/o estar disponible como producto intermedio de reacción (IV') de la etapa (a) del procedimiento uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 3-hidroxibutanoato, preferiblemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol.

En particular, según la realización del procedimiento según la invención, en la que el procedimiento se lleva a cabo en dos etapas, como producto intermedio de reacción (IV') de la etapa (a) del procedimiento se pueden obtener y/o estar disponibles uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 3-hidroxibutanoato, preferiblemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, de fórmula general (IVa')

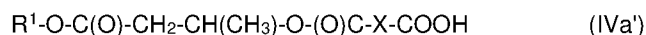


por lo que en la fórmula general (IVa')

- R^1 es un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo;
- 5
- X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales $-O-C(O)-CH_2-CH(OH)-CH_3$ y/o radicales carboxilo y/o radicales $-C(O)-O-CH(CH_3)-CH_2-C(O)OR^1$ con R^1 como se ha definido previamente.

Se prefiere especialmente cuando el radical $-COOH$ es terminal y/o es un radical primario.

- 10
- Además, puede preferirse cuando el procedimiento se lleva a cabo en dos etapas, que como producto intermedio de reacción (IV') de la etapa (a) del procedimiento, se obtengan y/o estén disponibles uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 3-hidroxibutanoato, preferiblemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, de fórmula
- 15
- general (IVa')

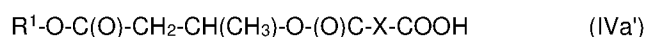


por lo que en la fórmula general (IVa')

- R^1 es un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo;
- 20
- X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales $-O-C(O)-CH_2-CH(OH)-CH_3$ y/o radicales carboxilo y/o radicales $-C(O)-O-CH(CH_3)-CH_2-C(O)OR^1$ con R^1 como se ha definido previamente;

en particular cuando el radical $-COOH$ es terminal y/o es un radical primario.

- 25
- Además, también puede preferirse cuando el procedimiento se lleva a cabo en dos etapas, que como producto intermedio de reacción (IV') de la etapa (a) del procedimiento, se obtengan y/o estén disponibles uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 3-hidroxibutanoato, preferiblemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, de fórmula
- 30
- general (IVa')

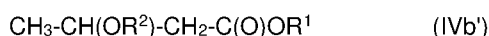


por lo que en la fórmula general (IVa')

- R^1 es un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo;
- 35
- X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales carboxilo;

en particular cuando el radical $-COOH$ es terminal y/o es un radical primario.

- Según la realización del procedimiento según la invención, según la cual el procedimiento se lleva a cabo en dos etapas, como producto intermedio de reacción (IV') de la etapa (a) del procedimiento se pueden obtener y/o estar disponibles uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 3-hidroxibutanoato, preferiblemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, de fórmula
- 40
- general (IVb')



- 45
- por lo que en la fórmula general (IVb')

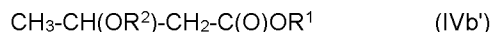
- el radical R^1 es un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo;

- el radical R^2 se deriva de un ácido policarboxílico seleccionado a partir del grupo de ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido adípico, ácido fumárico y ácido maleico y combinaciones o mezclas de los mismos, en particular seleccionado a partir del grupo de ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido adípico y ácido fumárico y combinaciones o mezclas de los mismos, seleccionado preferiblemente a partir del grupo de ácido succínico y ácido adípico y sus anhídridos así como sus combinaciones o mezclas;

en particular, en el caso del ácido cítrico, otro grupo carboxilo se esterifica con un radical $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ con R^1 como se ha definido previamente.

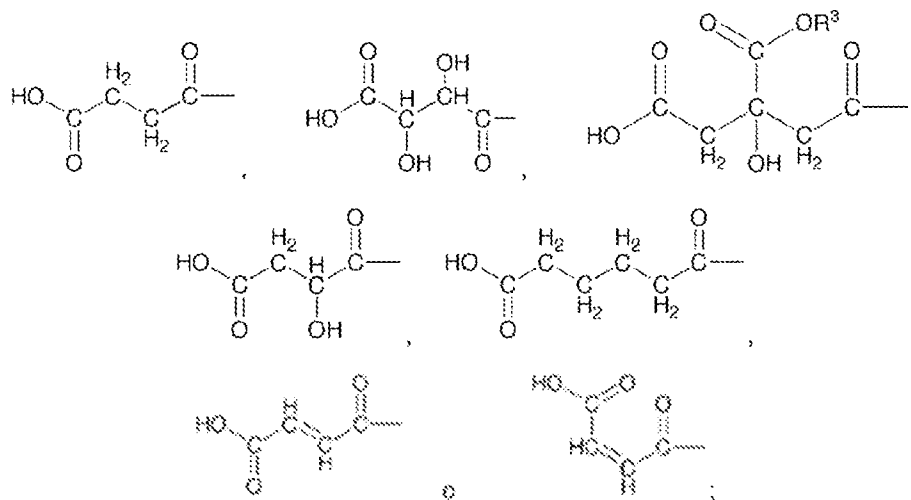
En ese contexto, "derivado de" significa que el radical R^2 se forma a partir de los ácidos carboxílicos mencionados; en particular, el hidrógeno del carboxilo se esterifica mediante esterificación; es decir, entonces, el radical carboxilato del ácido correspondiente es el radical R^2 (es decir, el radical R^2 es un radical succinato en el caso del ácido succínico, un radical tartrato en el caso del ácido tartárico, un radical citrato en el caso del ácido cítrico, un radical malato en el caso del ácido málico, un radical adipato en el caso del ácido adípico, un radical fumarato en el caso del ácido fumárico y un radical maleato en el caso del ácido maleico).

Además, según la realización del procedimiento según la invención, según la cual el procedimiento se lleva a cabo en dos etapas, como producto intermedio de la reacción (IV') de la etapa (a) del procedimiento se pueden obtener y/o estar disponibles uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 3-hidroxibutanoato, preferentemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-4-(alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi $\text{C}_3\text{-C}_5$)-2-butanol, de fórmula general (IVb')



por lo que en la fórmula general (IVb')

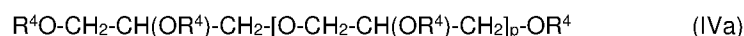
- el radical R^1 es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ o un hidroxi-alquilo $\text{C}_3\text{-C}_5$, en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y
- el radical R^2 es uno o varios de los siguientes radicales



en donde en los radicales anteriores, el radical R^3 es hidrógeno o un radical $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ con R^1 como se ha definido previamente.

Además, según la realización del procedimiento según la invención, según la cual el procedimiento se lleva a cabo en dos etapas, como producto intermedio de reacción (IV') de la etapa (a) del procedimiento se puede obtener y/o estar disponible una mezcla de al menos dos ésteres de ácido policarboxílico de oxobutanol diferentes, en particular ésteres de ácido policarboxílico de 3-hidroxibutanoato, preferiblemente ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-2-butanol, preferiblemente ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-4-(alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi $\text{C}_3\text{-C}_5$)-2-butanol, en particular como se ha definido previamente.

En el marco del procedimiento según la invención, como producto de reacción (IV) se pueden obtener y/o estar disponibles uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente uno o varios ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$)-2-butanol o ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi $\text{C}_3\text{-C}_5$)-2-butanol, de fórmula general (IVa)



en donde en la fórmula general (IVa) el radical R^4 , independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-(O)C-X-C(O)-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxialquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales $-O-C(O)-CH_2-CH(OH)-CH_3$ y/o radicales carboxilo y/o radicales $-C(O)-O-CH(CH_3)-CH_2-C(O)OR^1$ con R^1 como se ha definido previamente;
- un radical $H_3C-CH(OH)-CH_2-C(O)-$;
- un radical $HOOC-X-C(O)-$, en donde X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales $-O-C(O)-CH_2-CH(OH)-CH_3$ y/o radicales carboxilo y/o radicales $-C(O)-O-CH(CH_3)-CH_2-C(O)OR^1$ con R^1 como se ha definido previamente

sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^4 , en particular al menos dos radicales R^4 , representan un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-(O)C-X-C(O)-$, como se ha definido previamente; y

en donde en la fórmula general (IVa), la variable p representa un número entero de 1 a 6, en particular de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, de manera particularmente preferida 1.

En particular, en el procedimiento de preparación según la invención, como producto de reacción (IV) se pueden obtener y/o estar disponibles uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxialcoxi C_3-C_5)-2-butanol, de fórmula general (IVa)



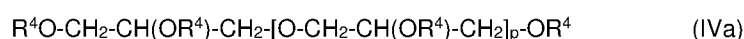
en donde en la fórmula general (IVa) el radical R^4 , independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-(O)C-X-C(O)-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxialquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales $-O-C(O)-CH_2-CH(OH)-CH_3$ y/o radicales carboxilo y/o radicales $-C(O)-O-CH(CH_3)-CH_2-C(O)OR^1$ con R^1 como se ha definido previamente;

sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^4 , en particular al menos dos radicales R^4 , representan un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-(O)C-X-C(O)-$, como se ha definido previamente; y

en donde en la fórmula general (IVa) la variable p representa un número entero de 1 a 6, en particular de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, de manera particularmente preferida 1.

Según una realización particular del procedimiento según la invención, puede preferirse que como producto de reacción (IV) se pueden obtener y/o estar disponibles uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxialcoxi C_3-C_5)-2-butanol, de fórmula general (IVa)



en donde en la fórmula general (IVa) el radical R^4 , independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-(O)C-X-C(O)-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxialquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde X es un radical orgánico

saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales carboxilo;

5 sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^4 , en particular al menos dos radicales R^4 , representan un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-(O)C-X-C(O)-$, como se ha definido previamente; y

en donde en la fórmula general (IVa) la variable p representa un número entero de 1 a 6, en particular de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, de manera particularmente preferida 1.

10 Según otra realización particular del procedimiento según la invención, como producto de reacción (IV) se pueden obtener y/o estar disponibles uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, de fórmula general (IVb)



en donde en la fórmula general (IVb) el radical R^5 , independientemente uno de otro, representa:

- 15
- hidrógeno;
 - un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-Y-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferiblemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de manera particularmente preferida etilo, y en donde Y se deriva de un ácido policarboxílico seleccionado a partir del grupo de ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido adípico, ácido fumárico y ácido maleico y sus combinaciones o mezclas, en particular seleccionado a partir del grupo de ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido adípico y ácido fumárico y sus combinaciones o mezclas, preferiblemente seleccionado a partir del grupo de ácido succínico y ácido adípico y sus anhídridos y sus combinaciones o mezclas, en particular en el caso del ácido cítrico, el grupo carboxilo adicional presente está esterificado con un radical $-CH(CH_3)-CH_2-C(O)OR^1$ con R^1 como se ha definido previamente;

20

 - un radical $H_3C-CH(OH)-CH_2-C(O)-$;
 - un radical $-Y-OH$ con Y como se ha definido previamente;

25

sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^5 , en particular al menos dos radicales R^5 , representan un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-Y-$, con R^1 e Y cada uno como se ha definido previamente; y

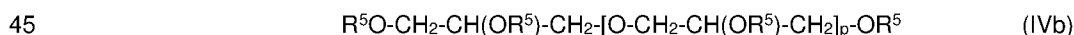
30 en donde en la fórmula general (IVb) la variable p representa un número entero de 1 a 6, en particular de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, de manera particularmente preferida 1.

En ese contexto, "derivado de" significa que Y se forma a partir de los ácidos carboxílicos mencionados; en particular, el hidrógeno del carboxilo se esterifica mediante esterificación; es decir, el radical carboxilato del ácido correspondiente está presente como Y (es decir, Y es un radical succinato en el caso del ácido succínico, un radical tartrato en el caso del ácido tartárico, un radical citrato en el caso del ácido cítrico, un radical malato en el caso del ácido málico, un radical adipato en el caso del ácido adípico, un radical fumarato en el caso del ácido fumárico y un radical maleato en el caso del ácido maleico).

35

En ese contexto, "esterificado con" significa que en el caso del ácido cítrico, en el otro grupo carboxilo, especialmente en el tercero, el hidrógeno se sustituye por un radical $-CH(CH_3)-CH_2-C(O)OR^1$.

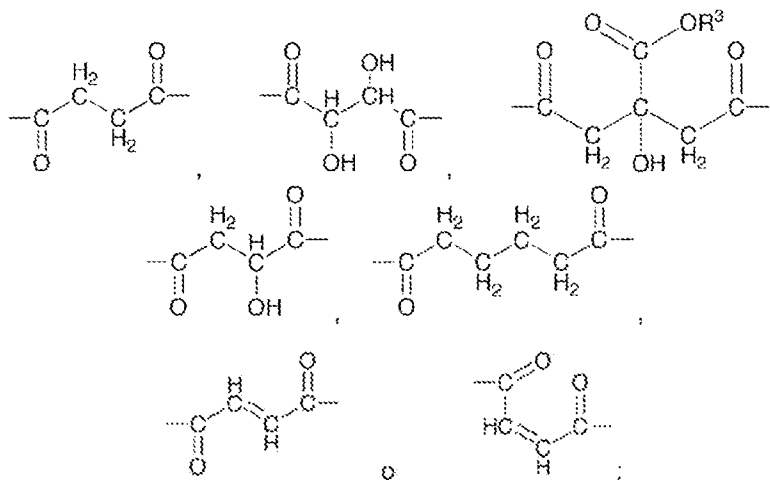
40 Según otra realización particular más del procedimiento según la invención, como producto de reacción (IV) se pueden obtener y/o estar disponibles uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, de fórmula general (IVb)



en donde en la fórmula general (IVb) el radical R^5 , independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-Y-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferiblemente etilo, hidroxibutilo

o hidroxipentilo, de manera particularmente preferida etilo, y en donde Y representa uno de los siguientes radicales:



5

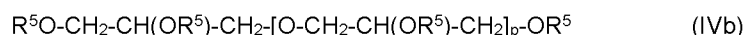
en donde en los radicales anteriores el radical R^3 representa hidrógeno o un radical $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ con R^1 como se ha definido previamente;

- un radical $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$;
- un radical $\text{Y}-\text{OH}$ con Y como se ha definido previamente;

10 sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^5 , en particular al menos dos radicales R^5 , representan un radical $\text{R}^1-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{Y}-$, con R^1 e Y cada uno como se han definido previamente; y

en donde en la fórmula general (IVb) la variable p representa un número entero de 1 a 6, en particular de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, de manera particularmente preferida 1.

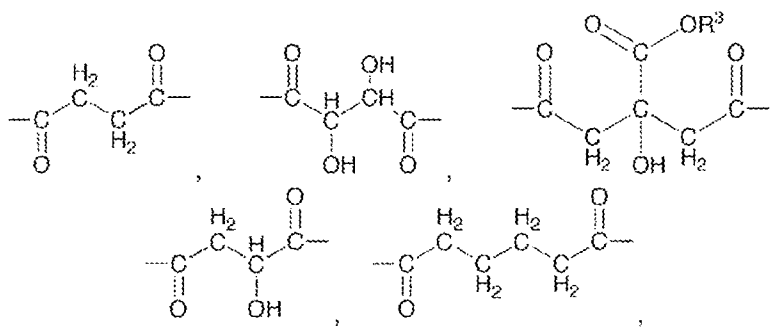
15 Por ello, según una realización particular del procedimiento según la invención, como producto de reacción (IV) se pueden obtener y/o estar disponibles uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, de fórmula general (IVb)

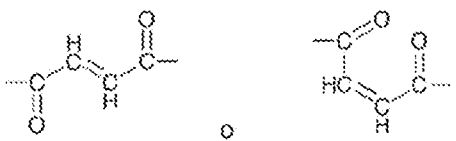


20 en donde en la fórmula general (IVb) el radical R^5 , independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical $\text{R}^1-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{Y}-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferiblemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de manera particularmente preferida etilo, y en donde Y representa uno de los siguientes radicales:

25



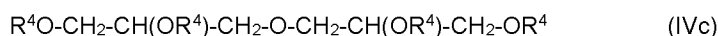


en donde en los radicales anteriores el radical R^3 representa hidrógeno o un radical $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ con R^1 como se ha definido previamente;

5 sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^5 , en particular al menos dos radicales R^5 , representan un radical $R^1-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{Y}-$, con R^1 e Y cada uno como se han definido previamente; y

en donde en la fórmula general (IVb) la variable p representa un número entero de 1 a 6, en particular de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, de manera particularmente preferida 1.

10 Además, según otra realización particular del procedimiento según la invención, como producto de reacción (IV) se pueden obtener y/o estar disponibles uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, de fórmula general (IVc)

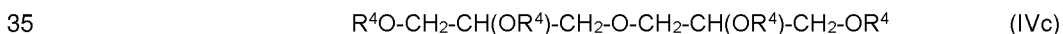


en donde en la fórmula general (IVc) el radical R^4 , independientemente uno de otro, representa:

- 15 • hidrógeno;
- un radical $\text{R}^1-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-(\text{O})\text{C}-\text{X}-\text{C}(\text{O})-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ y/o radicales carboxilo y/o radicales $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ con R^1 como se ha definido previamente;
- 20 • un radical $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$;
- un radical $\text{HOOC}-\text{X}-\text{C}(\text{O})-$, en donde X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ y/o radicales carboxilo y/o radicales $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ con R^1 como se ha definido previamente;
- 25

sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^4 , en particular al menos dos radicales R^4 , representan un radical $\text{R}^1-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-(\text{O})\text{C}-\text{X}-\text{C}(\text{O})-$, como se ha definido previamente.

30 En particular, según una realización particular del procedimiento según la invención, como producto de reacción (IV) se pueden obtener y/o estar disponibles uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, de fórmula general (IVc)

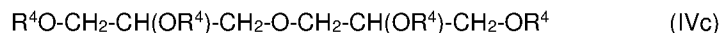


en donde en la fórmula general (IVc) el radical R^4 , independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical $\text{R}^1-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-(\text{O})\text{C}-\text{X}-\text{C}(\text{O})-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ y/o radicales carboxilo y/o radicales $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ con R^1 como se ha definido previamente;
- 40

45 sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^4 , en particular al menos dos radicales R^4 , representan un radical $\text{R}^1-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-(\text{O})\text{C}-\text{X}-\text{C}(\text{O})-$, como se ha definido previamente.

Además, según una realización especial adicional del procedimiento según la invención, como producto de reacción (IV) se pueden obtener y/o estar disponibles uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, de fórmula general (IVc)

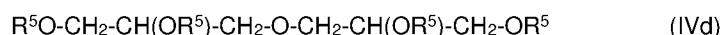


en donde en la fórmula general (IVc) el radical R⁴, independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical R¹-O-C(O)-CH₂-CH(CH₃)-O-(O)C-X-C(O)-, en donde el radical R¹ representa un alquilo C₁-C₅ o un hidroxi-alquilo C₃-C₅, en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales carboxilo;

sin embargo, con la condición de que al menos un radical R⁴, en particular al menos dos radicales R⁴, representan un radical R¹-O-C(O)-CH₂-CH(CH₃)-O-(O)C-X-C(O)-, como se ha definido previamente.

En particular, según una realización particular del procedimiento según la invención, como producto de reacción (IV) se pueden obtener y/o estar disponibles uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, de fórmula general (IVd)



en donde en la fórmula general (IVd) el radical R⁵, independientemente uno de otro, representa:

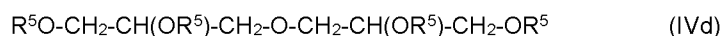
- hidrógeno;
- un radical R¹-O-C(O)-CH₂-CH(CH₃)-O-Y-, en donde el radical R¹ representa un alquilo C₁-C₅ o un hidroxi-alquilo C₃-C₅, en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde Y se deriva de un ácido policarboxílico seleccionado a partir del grupo de ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido adipico, ácido fumárico y ácido maleico y sus combinaciones o mezclas, en particular seleccionado a partir del grupo de ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido adipico y ácido fumárico y sus combinaciones o mezclas, preferiblemente seleccionado a partir del grupo ácido succínico y ácido adipico y sus anhídridos así como sus combinaciones o mezclas, en particular en el caso del ácido cítrico, el grupo carboxilo adicional presente está esterificado con un radical -CH(CH₃)-CH₂-C(O)OR¹ con R¹ como se ha definido previamente;
- un radical H₃C-CH(OH)-CH₂-C(O)-;
- un radical Y-OH con Y como se ha definido previamente;

sin embargo, con la condición de que al menos un radical R⁵, en particular al menos dos radicales R⁵, representan un radical R¹-O-C(O)-CH₂-CH(CH₃)-O-Y-, en donde R¹ e Y son cada uno como se ha definido previamente.

En ese contexto, "derivado de" significa que Y se forma a partir de los ácidos carboxílicos mencionados; en particular, el hidrógeno del carboxilo se esterifica mediante esterificación; es decir, el radical carboxilato del ácido correspondiente está presente como Y (es decir, Y es un radical succinato en el caso del ácido succínico, un radical tartrato en el caso del ácido tartárico, un radical citrato en el caso del ácido cítrico, un radical malato en el caso del ácido málico, un radical adipato en el caso del ácido adipico, un radical fumarato en el caso del ácido fumárico y un radical maleato en el caso del ácido maleico).

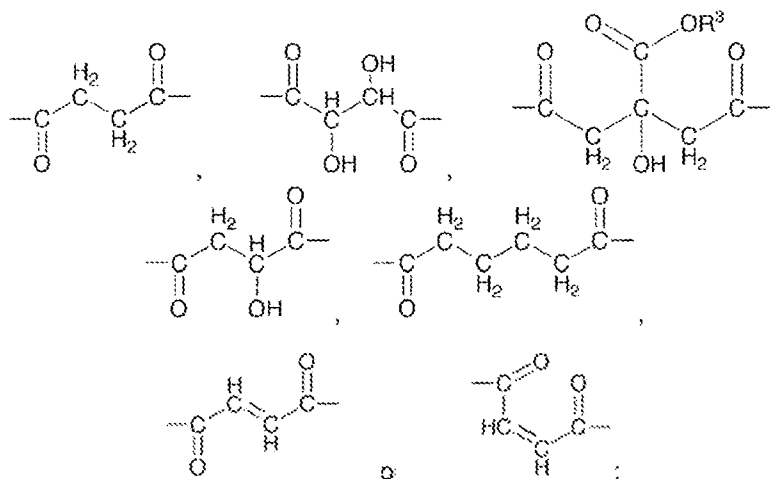
En ese contexto, "esterificado con" significa que, en el caso del ácido cítrico, en el otro grupo carboxilo, especialmente en el tercero, el hidrógeno se sustituye por un radical -CH(CH₃)-CH₂-C(O)OR¹.

Además, según una realización particular del procedimiento según la invención, como producto de reacción (IV) se pueden obtener y/o estar disponibles uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, de fórmula general (IVd)



en donde en la fórmula general (IVd) el radical R^5 , independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-Y-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde Y representa uno de los siguientes radicales

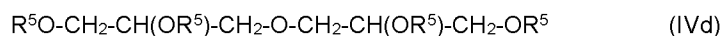


en donde en los radicales anteriores el radical R^3 representa hidrógeno o un radical $-CH(CH_3)-CH_2-C(O)OR^1$ con R^1 como se ha definido previamente;

- un radical $H_3C-CH(OH)-CH_2-C(O)-$;
- un radical $Y-OH$ con Y como se ha definido previamente;

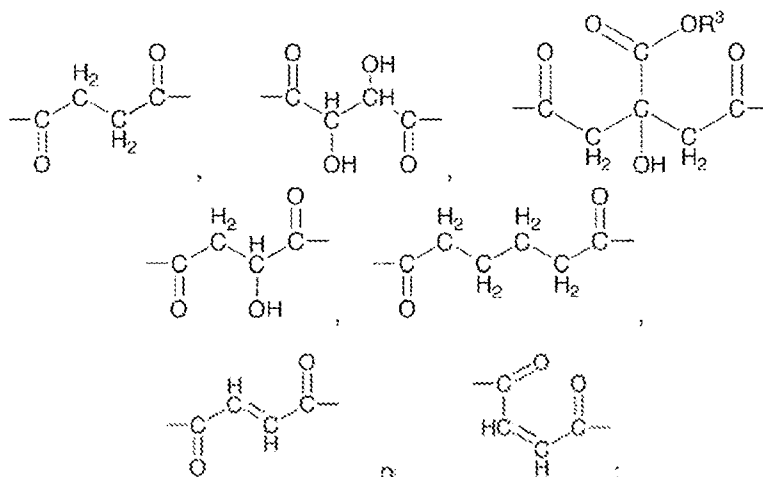
sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^5 , en particular al menos dos radicales R^5 , representan un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-Y-$, en donde R^1 e Y son cada uno como se han definido previamente.

Además, según una realización particular del procedimiento según la invención, como producto de reacción (IV) se pueden obtener y/o estar disponibles uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, de fórmula general (IVd)



en donde en la fórmula general (IVd) el radical R^5 , independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-Y-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde Y representa uno de los siguientes radicales



en donde en los radicales anteriores el radical R^3 representa hidrógeno o un radical $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ con R^1 como se ha definido previamente;

sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^5 , en particular al menos dos radicales R^5 , representan un radical $\text{R}^1-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{Y}-$, en donde R^1 e Y son cada uno como se han definido previamente.

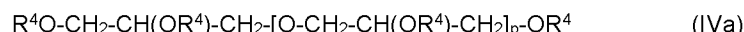
Según otra realización particular más del procedimiento según la invención, como producto de reacción (IV) se pueden obtener y/o estar disponibles una mezcla de al menos dos ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol distintos entre sí, en particular ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol.

Otro objeto - según un segundo aspecto de la presente invención, es un producto intermedio de reacción en forma de un éster de ácido policarboxílico de oxobutanol, en particular éster de ácido policarboxílico de 3-hidroxibutanoato, preferiblemente éster de ácido policarboxílico de 4-oxo-2-butanol, preferiblemente éster de ácido policarboxílico de 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, que se puede obtener mediante el procedimiento descrito anteriormente, en particular que se puede obtener como producto intermedio de reacción (IV') de la primera etapa (a) del procedimiento descrito anteriormente.

Según una realización particular, el producto intermedio de reacción puede comprender en particular una mezcla de al menos dos ésteres de ácidos policarboxílicos de oxobutanol diferentes entre sí, como se ha definido anteriormente.

Sin embargo, según este aspecto de la invención, la presente invención tiene por objeto también un producto de reacción en forma de un éster de poliglicerol de ácido policarboxílico esterificado con oxobutanol, en particular un éster de poliglicerol de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente éster de poliglicerol mono o polivalente de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-4-(C_1-C_5 -alcoxi)-2-butanol o con 4-oxo-4-(hidroxi- C_3-C_5 -alcoxi)-2-butanol, que se puede obtener mediante el procedimiento descrito anteriormente.

Sin embargo, según este aspecto de la invención, el objeto de la presente invención también es un éster de poliglicerol de ácido policarboxílico esterificado con oxobutanol, en donde el éster de poliglicerol de ácido policarboxílico esterificado con oxobutanol, en particular el éster de poliglicerol de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente el éster de poliglicerol mono o polivalente de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, se corresponde con la fórmula general (IVa)



en donde en la fórmula general (IVa) el radical R^4 , independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical $\text{R}^1-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{X}-\text{C}(\text{O})-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ y/o radicales carboxilo y/o radicales $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ con R^1 como se ha definido previamente;
- un radical $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$;

- un radical HOOC-X-C(O)- , en donde X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales $-\text{O-C(O)-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_3$ y/o radicales carboxilo y/o radicales $-\text{C(O)-O-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-C(O)OR}^1$ con R^1 como se ha definido previamente

5 sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^4 , en particular al menos dos radicales R^4 , representan un radical $\text{R}^1\text{-O-C(O)-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-O-(O)C-X-C(O)-}$, como se ha definido previamente; y

en donde en la fórmula general (IVa), la variable p representa un número entero de 1 a 6, en particular de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, de manera particularmente preferida 1.

10 Según todavía otra realización particular, el éster de poliglicerol según la invención o preparado según la invención de ácido policarboxílico esterificado con oxobutanol, en donde el éster de poliglicerol de ácido policarboxílico esterificado con oxobutanol, en particular el éster de poliglicerol de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente el éster de poliglicerol mono o polivalente de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-4-(alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxil-alcoxi $\text{C}_3\text{-C}_5$)-2-butanol, se puede corresponder con la fórmula general (IVa)



15 en donde en la fórmula general (IVa) el radical R^4 , independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical $\text{R}^1\text{-O-C(O)-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-O-(O)C-X-C(O)-}$, en donde el radical R^1 representa un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ o un hidroxil-alquilo $\text{C}_3\text{-C}_5$, en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales $-\text{O-C(O)-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_3$ y/o radicales carboxilo y/o radicales $-\text{C(O)-O-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-C(O)OR}^1$ con R^1 como se ha definido previamente;

20 sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^4 , en particular al menos dos radicales R^4 , representan un radical $\text{R}^1\text{-O-C(O)-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-O-(O)C-X-C(O)-}$, como se ha definido previamente; y

25 en donde en la fórmula general (IVa), la variable p representa un número entero de 1 a 6, en particular de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, de manera particularmente preferida 1.

30 Según otra realización particular de la presente invención, el éster de poliglicerol según la invención o preparado según la invención de ácido policarboxílico esterificado con oxobutanol, en particular el éster de poliglicerol de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente el éster de poliglicerol mono o polivalente de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-4-(alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxil-alcoxi $\text{C}_3\text{-C}_5$)-2-butanol, se puede corresponder con la fórmula general (IVa)



en donde en la fórmula general (IVa) el radical R^4 , independientemente uno de otro, representa:

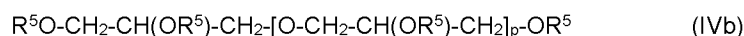
- 35
- hidrógeno;
 - un radical $\text{R}^1\text{-O-C(O)-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-O-(O)C-X-C(O)-}$, en donde el radical R^1 representa un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ o un hidroxil-alquilo $\text{C}_3\text{-C}_5$, en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales carboxilo;
- 40

sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^4 , en particular al menos dos radicales R^4 , representan un radical $\text{R}^1\text{-O-C(O)-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-O-(O)C-X-C(O)-}$, como se ha definido previamente; y

45 en donde en la fórmula general (IVa), la variable p representa un número entero de 1 a 6, en particular de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, de manera particularmente preferida 1.

Según otra realización particular de la presente invención, el éster de poliglicerol según la invención o preparado según la invención de ácido policarboxílico esterificado con oxobutanol, en particular el éster de poliglicerol de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente el éster de poliglicerol mono o polivalente de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-4-(alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxil-alcoxi $\text{C}_3\text{-C}_5$)-2-butanol, se puede corresponder con la fórmula general de fórmula general (IVb)

50



en donde en la fórmula general (IVb) el radical R^5 , independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-Y-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferiblemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de manera particularmente preferida etilo, y en donde Y se deriva de un ácido policarboxílico seleccionado a partir del grupo de ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido adípico, ácido fumárico y ácido maleico y sus combinaciones o mezclas, en particular seleccionado a partir del grupo de ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido adípico y ácido fumárico y sus combinaciones o mezclas, preferiblemente seleccionado a partir del grupo de ácido succínico y ácido adípico y sus anhídridos y sus combinaciones o mezclas, en particular en el caso del ácido cítrico, el grupo carboxilo adicional presente está esterificado con un radical $-CH(CH_3)-CH_2-C(O)OR^1$ con R^1 como se ha definido previamente;
- un radical $H_3C-CH(OH)-CH_2-C(O)-$;
- un radical $-Y-OH$ con Y como se ha definido previamente;

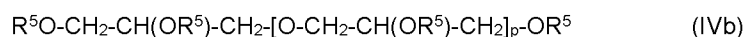
sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^5 , en particular al menos dos radicales R^5 , representan un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-Y-$ con R^1 e Y cada uno como se han definido previamente; y

en donde en la fórmula general (IVb) la variable p representa un número entero de 1 a 6, en particular de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, de manera particularmente preferida 1.

En ese contexto, "derivado de" significa que Y se forma a partir de los ácidos carboxílicos mencionados; en particular, el hidrógeno del carboxilo se esterifica mediante esterificación; es decir, el radical carboxilato del ácido correspondiente está presente como Y (es decir, Y es un radical succinato en el caso del ácido succínico, un radical tartrato en el caso del ácido tartárico, un radical citrato en el caso del ácido cítrico, un radical malato en el caso del ácido málico, un radical adipato en el caso del ácido adípico, un radical fumarato en el caso del ácido fumárico y un radical maleato en el caso del ácido maleico).

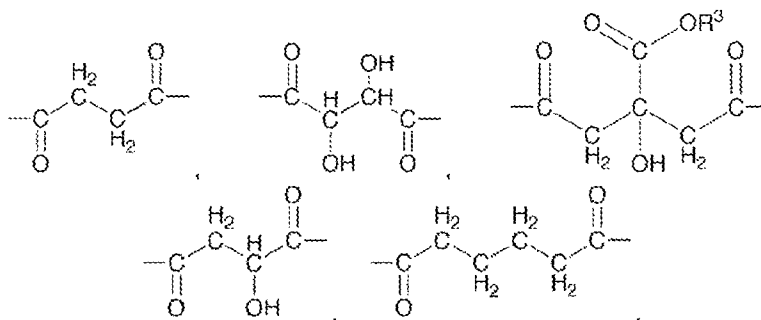
En ese contexto, "esterificado con" significa que en el caso del ácido cítrico, en el otro grupo carboxilo, especialmente en el tercero, el hidrógeno se sustituye por un radical $-CH(CH_3)-CH_2-C(O)OR^1$.

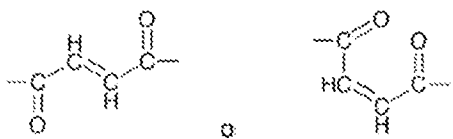
Según una realización preferida de la presente invención, el éster de poliglicerol según la invención o preparado según la invención de ácido policarboxílico esterificado con oxobutanol, en particular el éster de poliglicerol de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente el éster de poliglicerol mono o polivalente de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, se puede corresponder con la fórmula general de fórmula general (IVb)



en donde en la fórmula general (IVb) el radical R^5 , independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-Y-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferiblemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de manera particularmente preferida etilo, y en donde Y representa uno de los siguientes radicales:





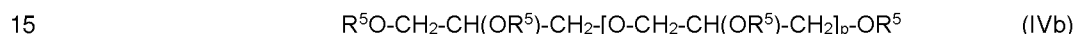
en donde en los radicales anteriores el radical R^3 representa hidrógeno o un radical $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ con R^1 como se ha definido previamente;

- un radical $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$;
- un radical $\text{Y}-\text{OH}$ con Y se ha definido previamente;

sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^5 , en particular al menos dos radicales R^5 , representan un radical $\text{R}^1-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{Y}-$, en donde R^1 e Y cada uno es como se han definido previamente; y

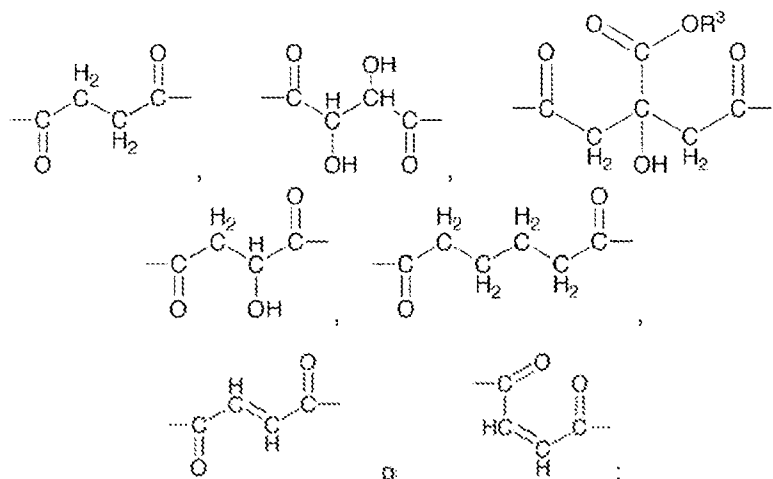
en donde en la fórmula general (IVb) la variable p representa un número entero de 1 a 6, en particular de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, de manera particularmente preferida 1.

Según otra realización preferida de ese aspecto de la invención, el éster de poliglicerol según la invención o preparado según la invención de ácido policarboxílico esterificado con oxobutanol, en particular el éster de poliglicerol de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente el éster de poliglicerol mono o polivalente de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, se puede corresponder con la fórmula general de fórmula general (IVb)



en donde en la fórmula general (IVb) el radical R^5 , independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical $\text{R}^1-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{Y}-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferiblemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de manera particularmente preferida etilo, y en donde Y representa uno de los siguientes radicales:



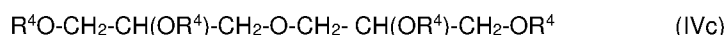
en donde en los radicales anteriores el radical R^3 representa hidrógeno o un radical $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ con R^1 como se ha definido previamente;

sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^5 , en particular al menos dos radicales R^5 , representan un radical $\text{R}^1-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{Y}-$, en donde R^1 e Y cada uno es como se ha definidon previamente; y

en donde en la fórmula general (IVb) la variable p representa un número entero de 1 a 6, en particular de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, de manera particularmente preferida 1.

Además, según una realización especial de ese aspecto de la invención, el éster de poliglicerol según la invención o preparado según la invención de ácido policarboxílico esterificado con oxobutanol, en particular el éster de poliglicerol de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente el éster de poliglicerol mono o polivalente

de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, se puede corresponder con la fórmula general de fórmula general (IVc)

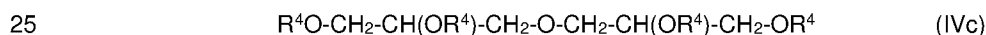


en donde en la fórmula general (IVc) el radical R⁴, independientemente uno de otro, representa:

- 5 • hidrógeno;
- un radical R¹-O-C(O)-CH₂-CH(CH₃)-O-(O)C-X-C(O)-, en donde el radical R¹ representa un alquilo C₁-C₅ o un hidroxi-alquilo C₃-C₅, en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferiblemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de manera particularmente preferida etilo, y en donde X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales -O-C(O)-CH₂-CH(OH)-CH₃ y/o radicales carboxilo y/o radicales -C(O)-O-CH(CH₃)-CH₂-C(O)OR¹ con R¹ como se ha definido previamente;
- 10 • un radical H₃C-CH(OH)-CH₂-C(O)-;
- un radical HOOC-X-C(O)-, en donde X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales -O-C(O)-CH₂-CH(OH)-CH₃ y/o radicales carboxilo y/o radicales -C(O)-O-CH(CH₃)-CH₂-C(O)OR¹ con R¹ como se ha definido previamente;
- 15

sin embargo, con la condición de que al menos un radical R⁴, en particular al menos dos radicales R⁴, representan un radical R¹-O-C(O)-CH₂-CH(CH₃)-O-(O)C-X-C(O)-, como se ha definido previamente.

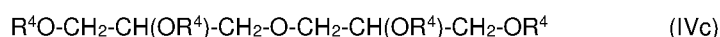
- 20 Además, según una realización especial adicional de ese aspecto de la invención, el éster de poliglicerol según la invención o preparado según la invención de ácido policarboxílico esterificado con oxobutanol, en particular el éster de poliglicerol de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente el éster de poliglicerol mono o polivalente de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, se puede corresponder con la fórmula general de fórmula general (IVc)



en donde en la fórmula general (IVc) el radical R⁴, independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical R¹-O-C(O)-CH₂-CH(CH₃)-O-(O)C-X-C(O)-, en donde el radical R¹ representa un alquilo C₁-C₅ o un hidroxi-alquilo C₃-C₅, en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales -O-C(O)-CH₂-CH(OH)-CH₃ y/o radicales carboxilo y/o radicales -C(O)-O-CH(CH₃)-CH₂-C(O)OR¹ con R¹ como se ha definido previamente;
- 30
- 35 sin embargo, con la condición de que al menos un radical R⁴, en particular al menos dos radicales R⁴, representan un radical R¹-O-C(O)-CH₂-CH(CH₃)-O-(O)C-X-C(O)-, como se ha definido previamente.

- Además, según otra realización especial adicional de ese aspecto de la invención, el éster de poliglicerol según la invención o preparado según la invención de ácido policarboxílico esterificado con oxobutanol, en particular el éster de poliglicerol de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente el éster de poliglicerol mono o polivalente de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, se puede corresponder con la fórmula general de fórmula general (IVc)

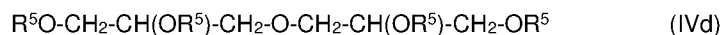


en donde en la fórmula general (IVc) el radical R⁴, independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical R¹-O-C(O)-CH₂-CH(CH₃)-O-(O)C-X-C(O)-, en donde el radical R¹ representa un alquilo C₁-C₅ o un hidroxi-alquilo C₃-C₅, en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales carboxilo;
- 45
- 50

sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^4 , en particular al menos dos radicales R^4 , representan un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-(O)C-X-C(O)-$, como se ha definido previamente.

Además, según una realización especial de ese aspecto de la invención, se puede prever que el éster de poliglicerol según la invención o preparado según la invención de ácido policarboxílico esterificado con oxobutanol, en particular el éster de poliglicerol de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente el éster de poliglicerol mono o polivalente de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, se corresponda con la fórmula general de fórmula general (IVd)



en donde en la fórmula general (IVd) el radical R^5 , independientemente uno de otro, representa:

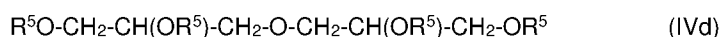
- hidrógeno;
- un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-Y-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde Y se deriva de un ácido policarboxílico seleccionado a partir del grupo de ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido adípico, ácido fumárico y ácido maleico y sus combinaciones o mezclas, en particular seleccionado a partir del grupo de ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido adípico y ácido fumárico y sus combinaciones o mezclas, preferiblemente seleccionado a partir del grupo ácido succínico y ácido adípico y sus anhídridos así como sus combinaciones o mezclas, en particular en el caso del ácido cítrico, el grupo carboxilo adicional presente está esterificado con un radical $-CH(CH_3)-CH_2-C(O)OR^1$ con R^1 como se ha definido previamente;
- un radical $H_3C-CH(OH)-CH_2-C(O)-$;
- un radical $Y-OH$ con Y como se ha definido previamente;

sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^5 , en particular al menos dos radicales R^5 , representan un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-Y-$, en donde R^1 e Y son cada uno como se han definido previamente.

En ese contexto, "derivado de" significa que Y se forma a partir de los ácidos carboxílicos mencionados; en particular, el hidrógeno del carboxilo se esterifica mediante esterificación; es decir, el radical carboxilato del ácido correspondiente está presente como Y (es decir, Y es un radical succinato en el caso del ácido succínico, un radical tartrato en el caso del ácido tartárico, un radical citrato en el caso del ácido cítrico, un radical malato en el caso del ácido málico, un radical adipato en el caso del ácido adípico, un radical fumarato en el caso del ácido fumárico y un radical maleato en el caso del ácido maleico).

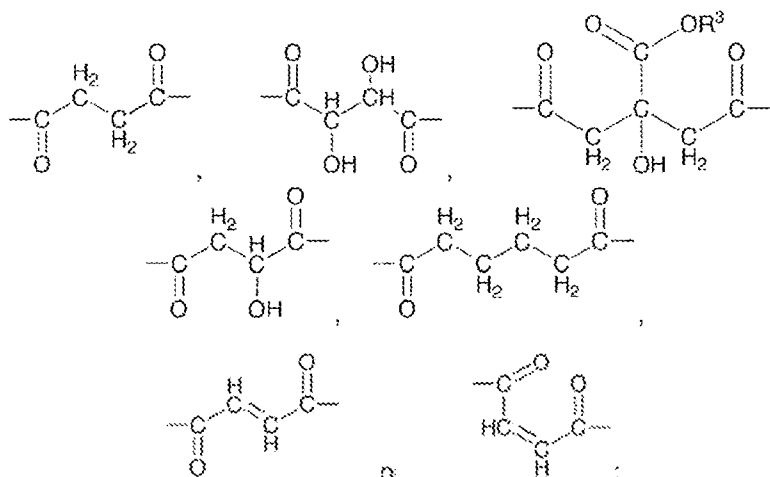
En ese contexto, "esterificado con" significa que, en el caso del ácido cítrico, en el otro grupo carboxilo, especialmente en el tercero, el hidrógeno se sustituye por un radical $-CH(CH_3)-CH_2-C(O)OR^1$.

Además, según una realización particular adicional de ese aspecto de la invención, se puede prever que el éster de poliglicerol según la invención o preparado según la invención de ácido policarboxílico esterificado con oxobutanol, en particular el éster de poliglicerol de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente el éster de poliglicerol mono o polivalente de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, se corresponda con la fórmula general de fórmula general (IVd)



en donde en la fórmula general (IVd) el radical R^5 , independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-Y-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde Y representa uno de los siguientes radicales

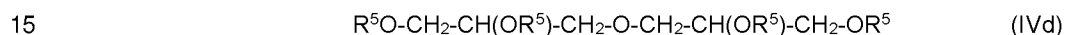


5 en donde en los radicales anteriores el radical R^3 representa hidrógeno o un radical $-CH(CH_3)-CH_2-C(O)OR^1$ con R^1 como se ha definido previamente;

- un radical $H_3C-CH(OH)-CH_2-C(O)-$;
- un radical $Y-OH$ con Y como se ha definido previamente;

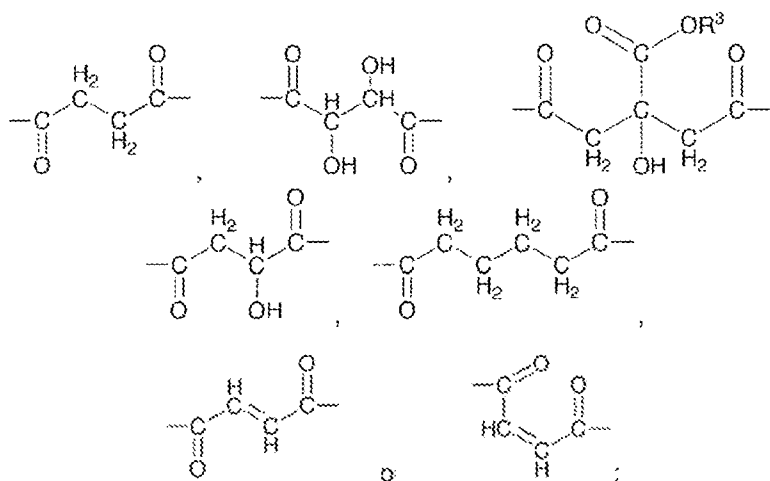
sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^5 , en particular al menos dos radicales R^5 , representan un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-Y-$, en donde R^1 e Y son cada uno como se han definido previamente.

10 Además, según una realización particular de ese aspecto de la invención, el éster de poliglicerol según la invención o preparado según la invención de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular el éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente el éster de poliglicerol mono o polivalente de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, se puede corresponder con la fórmula general (IVd)



en donde en la fórmula general (IVd) el radical R^5 , independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-Y-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde Y representa uno de los siguientes radicales



25 en donde en los radicales anteriores el radical R^3 representa hidrógeno o un radical $-CH(CH_3)-CH_2-C(O)OR^1$ con R^1 como se ha definido previamente;

sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^5 , en particular al menos dos radicales R^5 , representan un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-Y-$, en donde R^1 e Y son cada uno como se han definido previamente.

Además, otro objeto de la presente invención según una realización especial de ese aspecto de la invención, es una mezcla según la invención, que comprende al menos dos ésteres de poliglicerol diferentes entre sí según la invención o preparados según la invención de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, en particular como se ha definido previamente.

El producto de reacción obtenible mediante el procedimiento según la invención o según la invención, tal como se ha definido previamente, y/o el éster de poliglicerol de ácido policarboxílico esterificado con oxobutanol, obtenible mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, en particular el éster de poliglicerol de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente el éster de poliglicerol mono o polivalente de ácido policarboxílico esterificado con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, como se ha definido previamente, y/o la mezcla que se puede obtener mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, como se ha definido previamente, tiene un gran número de ventajas y características especiales en comparación con la técnica anterior:

Como ha descubierto sorprendentemente la solicitante, el producto de reacción obtenible según el procedimiento según la invención o según la invención, tal como se ha definido previamente y/o el éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, obtenible mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, en particular el éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente el éster de poliglicerol mono o polivalente de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, como se han definido previamente, y/o la mezcla obtenible mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, como se ha definido previamente, es adecuado en particular como precursor o metabolito del ácido 3-hidroxibutírico o sus sales, ya que éste se convierte en ácido 3-hidroxibutírico o sus sales, especialmente en el tracto gastrointestinal, y al mismo tiempo exhibe una buena compatibilidad fisiológica, especialmente en términos de no toxicidad y propiedades organolépticas aceptables.

Además, el producto de reacción obtenible según el procedimiento según la invención o según la invención, tal como se ha definido previamente y/o el éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, obtenible mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, en particular el éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente el éster de poliglicerol mono o polivalente de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, como se han definido previamente, y/o la mezcla obtenible mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, como se ha definido previamente, son fácilmente accesibles sin dificultad o están disponibles de forma sintética a escala industrial, incluso con la calidad farmacéutica o farmacológica requerida.

Además, el producto de reacción obtenible según el procedimiento según la invención o según la invención, tal como se ha definido previamente y/o el éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, obtenible mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, en particular el éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente el éster de poliglicerol mono o polivalente de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, como se han definido previamente, y/o la mezcla obtenible mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, como se ha definido previamente, dado el caso, se pueden proporcionar en forma enantioméricamente pura o enantioméricamente enriquecida.

El producto de reacción obtenible según el procedimiento según la invención o según la invención, tal como se ha definido previamente y/o el éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, obtenible mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, en particular el éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente el éster de poliglicerol mono o polivalente de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, como se han definido previamente, y/o la mezcla obtenible mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, como se ha definido previamente, representan por lo tanto una diana de ingrediente activo farmacológico eficaz en el contexto de una terapia de cuerpos cetónicos del cuerpo humano o animal.

Los aspectos restantes de la invención se explican y describen con más detalle a continuación.

Otro objeto de la presente invención - según un **tercer** aspecto de la presente invención - comprende una composición farmacéutica, en particular un fármaco o un medicamento, que comprende un producto de reacción obtenible según el procedimiento según la invención o según la invención, tal como se ha definido previamente y/o un éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, obtenible mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, en particular un éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente un éster de poliglicerol mono o polivalente de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, como se

han definido previamente, y/o la mezcla obtenible mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, como se ha definido previamente.

En particular, según ese aspecto de la invención, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico o para uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades del cuerpo humano o animal. Estas pueden ser en particular enfermedades asociadas con un trastorno del metabolismo energético, en particular del metabolismo de los cuerpos cetónicos, como en particular traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, hipoxia, enfermedades cardiovasculares como infarto de miocardio, síndrome de realimentación, anorexia, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas como demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades metabólicas lipídicas como el defecto del transportador de glucosa (defecto GLUT1), VL-FAOD y mitocondriopatías como el defecto de la tiolasa mitocondrial, la enfermedad de Huntington, cánceres como los linfomas de linfocitos T, astrocitomas y glioblastomas, VIH, enfermedades reumáticas como artritis reumatoide y artritis úrica, enfermedades del tracto gastrointestinal como enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, en particular colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, enfermedades de depósito lisosomal como esfingolipidosis, en particular enfermedad de Niemann-Pick, diabetes mellitus y efectos o efectos secundarios de una quimioterapia.

Además, otro objeto de la presente invención - según un cuarto aspecto de la presente invención - es un producto de reacción que se puede obtener mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, o un éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, obtenible mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, en particular el éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente el éster de poliglicerol mono o polivalente de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, como se han definido anteriormente, y/o una mezcla que puede obtenerse mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, como se ha definido anteriormente, para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico o para uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades del cuerpo humano o animal, en particular enfermedades relacionadas con un trastorno del metabolismo energético, en particular el metabolismo de los cuerpos cetónicos, como en particular traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, hipoxia, enfermedades cardiovasculares como infarto de miocardio, síndrome de realimentación, anorexia, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas como demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades metabólicas lipídicas como el defecto del transportador de glucosa (defecto GLUT1), VL-FAOD y mitocondriopatías como el defecto de la tiolasa mitocondrial, la enfermedad de Huntington, cánceres como los linfomas de linfocitos T, astrocitomas y glioblastomas, VIH, enfermedades reumáticas como artritis reumatoide y artritis úrica, enfermedades del tracto gastrointestinal como enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, en particular colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, enfermedades de depósito lisosomal como esfingolipidosis, en particular enfermedad de Niemann-Pick, diabetes mellitus y efectos o efectos secundarios de una quimioterapia.

También se puede prever el uso a un producto de reacción que se puede obtener mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, o un éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, obtenible mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, en particular el éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente el éster de poliglicerol mono o polivalente de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, como se ha definido anteriormente, y/o una mezcla que puede obtenerse mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, como se ha definido anteriormente, para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico o para uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades del cuerpo humano o animal, en particular enfermedades relacionadas con un trastorno del metabolismo energético, en particular el metabolismo de los cuerpos cetónicos, como en particular traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, hipoxia, enfermedades cardiovasculares como infarto de miocardio, síndrome de realimentación, anorexia, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas como demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades metabólicas lipídicas como el defecto del transportador de glucosa (defecto GLUT1), VL-FAOD y mitocondriopatías como el defecto de la tiolasa mitocondrial, la enfermedad de Huntington, cánceres como los linfomas de linfocitos T, astrocitomas y glioblastomas, VIH, enfermedades reumáticas como artritis reumatoide y artritis úrica, enfermedades del tracto gastrointestinal como enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, en particular colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, enfermedades de depósito lisosomal como esfingolipidosis, en particular enfermedad de Niemann-Pick, diabetes mellitus y efectos o efectos secundarios de una quimioterapia.

Además se puede prever el uso a un producto de reacción que se puede obtener mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, o un éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, obtenible mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, en particular un éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente un éster de poliglicerol mono o polivalente de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, como se ha definido anteriormente, y/o una mezcla que puede obtenerse mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, como se ha definido anteriormente, para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico o para la preparación de un fármaco para el tratamiento profiláctico y/o

terapéutico o para uso en caso de metabolismo catabólico, como hambre, dietas o alimentación pobre en hidratos de carbono.

Igualmente, otro objeto de la presente invención - según un **quinto** aspecto de la presente invención - comprende un producto alimenticio y/o nutricional que se puede obtener mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, o un producto de reacción que se puede obtener mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, o un éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, obtenible mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, en particular un éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente un éster de poliglicerol mono o polivalente de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, como se ha definido anteriormente, y/o una mezcla que puede obtenerse mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, como se ha definido anteriormente.

Según una realización particular, el producto alimenticio y/o nutricional puede ser en particular un complemento nutricional, un alimento funcional (*Functional food*), un alimento nuevo (*Novel food*), un aditivo alimentario, un complemento nutricional, un alimento dietético, un refrigerio energético, un supresor del apetito o un complemento deportivo de fuerza y/o resistencia.

Además, se puede prever el uso de un producto de reacción obtenible mediante el procedimiento de preparación según la invención, o un éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, obtenible mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, en particular un éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente un éster de poliglicerol mono o polivalente de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, como se ha definido anteriormente, y/o una mezcla que puede obtenerse mediante el procedimiento de preparación según la invención o según la invención, como se ha definido anteriormente, en un producto alimenticio y/o nutricional.

En ese contexto, el producto alimenticio y/o nutricional puede ser en particular un complemento nutricional, un alimento funcional (*Functional food*), un alimento nuevo (*Novel food*), un aditivo alimentario, un complemento nutricional, un alimento dietético, un refrigerio energético, un supresor del apetito o un complemento deportivo de fuerza y/o resistencia.

Otras ejecuciones, modificaciones y variaciones de la presente invención serán fácilmente evidentes o realizables para los expertos en la técnica al leer la descripción, sin apartarse del alcance de la presente invención.

La presente invención se ilustra utilizando las siguientes realizaciones ejemplares, que de ninguna manera pretenden limitar la presente invención, sino que solo pretenden explicar una manera ejemplar y no limitante de llevar a cabo la ejecución de la presente invención.

Ejemplos de realizaciones:

Abreviaturas utilizadas

• 3-BHB-EE = BHB-EE	Éster etílico de ácido 3-hidroxibutírico (= 3-hidroxibutanoato de etilo o 4-etoxi-4-oxobutan-2-ol)
• 3-BHB = BHB	Ácido 3-hidroxibutírico
• Monoéster de BS-(BHB-EE)	Monoéster de ácido succínico de 3-hidroxibutanoato de etilo
• Monoéster de BS-(BHB-EE)	Diéster de ácido succínico de 3-hidroxibutanoato de etilo
• Monoéster de PG(2)-(BS-(BHB-EE))	Monoéster de diglicerol de ácido succínico esterificado con 3-hidroxibutanoato de etilo
• Diéster de PG(2)-(BS-(BHB-EE))	Diéster de diglicerol de ácido succínico esterificado con 3-hidroxibutanoato de etilo
• Poliéster de PG(2)-(BS-(BHB-EE))	Poliéster de diglicerol de ácido succínico esterificado con 3-hidroxibutanoato de etilo

I Ejemplos de preparación de una realización especial del procedimiento según la invención como síntesis en una sola etapa sin el uso de un catalizador

I. 1. Preparación de ésteres de diglicerol de ácido succínico esterificado con 3-hidroxibutanoato de etilo utilizando anhídrido succínico

En un matraz de varias bocas de 500 ml con deflegmador (condensador parcial) y puente de destilación, se añaden 132 g de éster etílico de ácido (R)/(S)-3-hidroxibutírico (3-BHB-EE = 3-hidroxibutanoato de etilo o 4-etoxi-4-oxobutan-2-ol) (racémico), 100 g de anhídrido succínico y 40 g de diglicerol. La mezcla de reacción se agita a 120°C y bajo N₂ Se deja reaccionar durante 7 h y el agua de reacción resultante se elimina continuamente por destilación. A continuación se

eliminan mediante destilación al vacío el exceso de éster etílico de ácido 3-hidroxibutírico y el exceso de éster de ácido succínico de 3-hidroxibutanoato de etilo. A continuación se obtiene como residuo la mezcla de productos de reacción deseada. Si es necesario, el residuo obtenido se puede tratar con vapor al vacío durante 2 a 4 horas.

- 5 Se obtiene una mezcla de ésteres de diglicerol mono, di, tri y tetraivalentes (es decir, monoéster de diglicerol, diéster de diglicerol, triéster de diglicerol y tetraéster de diglicerol) de ácido succínico esterificado con 3-hidroxibutanoato de etilo (véase también el siguiente esquema de reacción).

Como subproductos se forman, entre otros, cantidades muy pequeñas de ésteres de diglicerol de ácido 3-hidroxibutírico y ésteres de diglicerol de ácido succínico.

- 10 El monoéster de diglicerol de ácido succínico esterificado con 3-hidroxibutanoato de etilo también puede denominarse 1-[3-(2,3-dihidroxipropoxi)-2-hidroxipropil]4-(4-etoxi-4-oxobutan-2-il)-butanodioato como sinónimo.

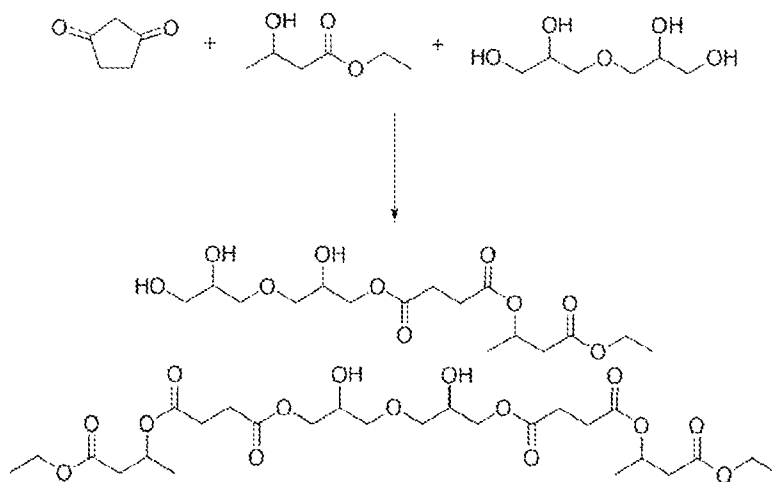
El diéster de diglicerol de ácido succínico esterificado con 3-hidroxibutanoato de etilo también puede denominarse 4-{3-[3-({4-[(4-etoxi-4-oxobutan-2-il)oxi]-4-oxobutanoil}oxi)-2-hidroxipropoxi]-2-hidroxipropil}-butanodioato de 1-(4-etoxi-4-oxobutan-2-ilo) como sinónimo.

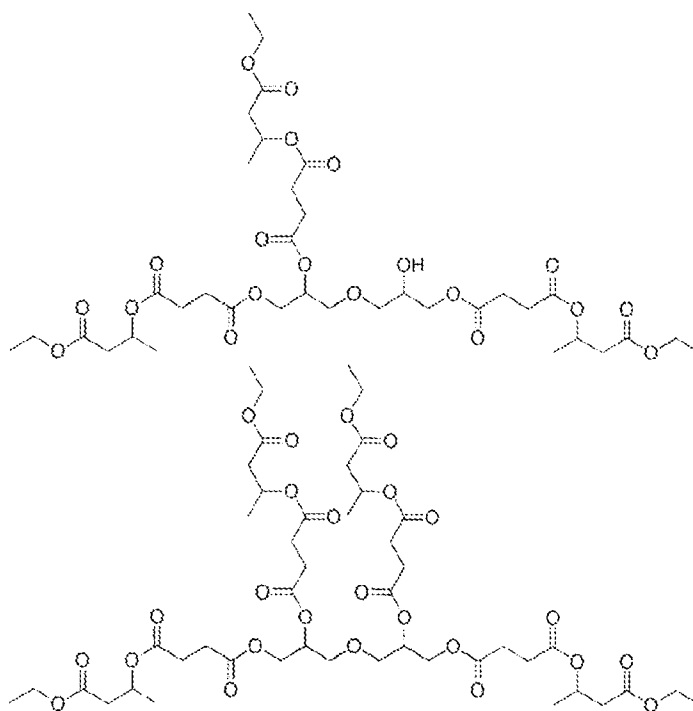
- 15 El triéster de diglicerol de ácido succínico esterificado con 3-hidroxibutanoato de etilo también puede denominarse 1-{3-[2,3-bis({4-[(4-etoxi-4-oxobutan-2-il)oxi]-4-oxobutanoil}oxi)propoxi]-2-hidroxipropil}-4-(4-etoxi-4-oxobutan-2-il)butanodioato como sinónimo.

El tetraéster de diglicerol de ácido succínico esterificado con 3-hidroxibutanoato de etilo también puede denominarse 1-{1-[2,3-bis({4-[(4-etoxi-4-oxobutan-2-il)oxi]-4-oxobutanoil}oxi)propoxi]-3-({4-[(4-etoxi-4-oxobutan-2-il)oxi]-4-oxobutanoil}-oxi)propan-2-il}-4-(4-etoxi-4-oxobutan-2-il)-butanodioato como sinónimo.

- 20 La caracterización se lleva a cabo mediante espectrometría de masas (MS), cromatografía de permeación en gel (GPC) y espectroscopía de resonancia de protones (^1H -RMN).

A continuación se muestra esquemáticamente el desarrollo de la reacción en la que, en el caso de subproductos, los grupos hidroxilo libres pueden estar (total o parcialmente) esterificados con un radical $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ (esterificación con 3-hidroxibutanoato de etilo) o un radical $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ (esterificación con anhídrido succínico):





I.2. Preparación de ésteres de diglicerol de ácido succínico esterificado con 3-hidroxiбутаноato de etilo utilizando ácido succínico libre

- 5 En un matraz de varias bocas de 500 ml con deflegmador (condensador parcial) y puente de destilación, se añaden 132 g de éster etílico de ácido (R)/(S)-3-hidroxiбутírico (3-BHB-EE = 3-hidroxiбутаноato de etilo o 4-etoxi-4-oxobutan-2-ol) (racémico), 118 g de ácido succínico y 40 g de diglicerol. La mezcla de reacción se agita a 120°C y bajo N₂ se deja reaccionar durante 7 h y el agua de reacción resultante se elimina continuamente por destilación. A continuación se eliminan mediante destilación al vacío el exceso de éster etílico de ácido 3-hidroxiбутírico y el exceso de éster de ácido
- 10 succínico de 3-hidroxiбутаноato de etilo. El residuo obtenido se puede tratar con vapor al vacío durante 2 a 4 horas.

Se obtiene una mezcla de ésteres de diglicerol mono, di, tri y tetraivalentes (es decir, monoéster de diglicerol, diéster de diglicerol, triéster de diglicerol y tetraéster de diglicerol) de ácido succínico esterificado con 3-hidroxiбутаноato de etilo.

Como subproductos se forman, entre otros, cantidades muy pequeñas de ésteres de diglicerol de ácido 3-hidroxiбутírico y ésteres de diglicerol de ácido succínico.

- 15 La caracterización se lleva a cabo mediante espectrometría de masas (MS), cromatografía de permeación en gel (GPC) y espectroscopia de resonancia de protones (¹H-RMN).

I.3. Preparación de ésteres de diglicerol de ácido succínico esterificado con 3-hidroxiбутаноato de etilo utilizando éster dietílico de ácido succínico

- 20 En un matraz de varias bocas de 500 ml con deflegmador (condensador parcial) y puente de destilación, se añaden 132 g de éster etílico del ácido (R)/(S)-3-hidroxiбутírico (3-BHB-EE = 3-hidroxiбутаноato de etilo o 4-etoxi-4-oxobutan-2-ol) (racémico), 174 g de succinato de dietilo y 40 g de diglicerol. La mezcla de reacción se agita a 120°C y bajo N₂ Se hace reaccionar durante 7 h y el etanol resultante se elimina continuamente por destilación. A continuación se eliminan por destilación al vacío el exceso de éster etílico de ácido 3-hidroxiбутírico y el exceso de éster de ácido succínico de 3-hidroxiбутаноato de etilo. Si es necesario, el residuo obtenido se trata con vapor al vacío durante 2 a 4 horas.

- 25 Se obtiene una mezcla de ésteres de diglicerol mono, di, tri y tetraivalentes (es decir, monoéster de diglicerol, diéster de diglicerol, triéster de diglicerol y tetraéster de diglicerol) de ácido succínico esterificado con 3-hidroxiбутаноato de etilo.

Como subproductos se forman, entre otros, cantidades muy pequeñas de ésteres de diglicerol del ácido 3-hidroxiбутírico y ésteres de diglicerol del ácido succínico.

- 30 La caracterización se lleva a cabo mediante espectrometría de masas (MS), cromatografía de permeación en gel (GPC) y espectroscopia de resonancia de protones (¹H-RMN).

I.4. Preparación de otros ésteres de diglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 3-hidroxiбутаноato de etilo

Los ejemplos de síntesis realizados anteriormente según I.1., I.2. y I.3. se llevan a cabo de nuevo, pero utilizando los siguientes ácidos policarboxílicos (primera variante del procedimiento, cada uno como ácido libre) y sus respectivos anhídridos (segunda variante del procedimiento), así como sus respectivos ésteres etílicos (tercera variante del procedimiento): ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido adípico, ácido fumárico y ácido maleico. En cada caso se consiguen resultados comparables.

II. Ejemplos de preparación de una realización especial del procedimiento según la invención como síntesis en dos etapas sin el uso de un catalizador.

II.1. Preparación de ésteres de diglicerol del ácido succínico esterificados con 3-hidroxibutanoato de etilo utilizando anhídrido succínico

En un matraz de varias bocas de 500 ml con deflegmador (condensador parcial) y puente de destilación, se añaden 132 g de éster etílico de ácido (R)/(S)-3-hidroxibutírico (3-BHB-EE = 3-hidroxibutanoato de etilo o 4-etoxi-4-oxobutan-2-ol) (racémico), 100 g de anhídrido succínico y 40 g de diglicerol. La mezcla de reacción se agita a 120°C y bajo N₂ se deja reaccionar durante 7 h. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se toma una muestra para su análisis. A continuación se añaden 40 g de diglicerol y la mezcla de reacción se agita a 120°C y bajo N₂ se deja reaccionar durante 7 h más y el agua de reacción resultante se elimina continuamente por destilación. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se toma otra muestra para su análisis.

A continuación se eliminan mediante destilación al vacío el exceso de éster etílico de ácido 3-hidroxibutírico y el exceso de éster de ácido succínico de 3-hidroxibutanoato de etilo. Si es necesario, el residuo obtenido se puede tratar con vapor al vacío durante 2 a 4 horas.

Como en el caso de la síntesis en una etapa, se utiliza una mezcla de ésteres de diglicerol mono, di, tri y tetraivalentes (= ésteres de diglicerol) (es decir, monoéster de diglicerol, diéster de diglicerol, triéster de diglicerol y tetraéster de diglicerol) de ácido succínico esterificado con 3-hidroxibutanoato de etilo. Como subproductos se forman, entre otros, cantidades muy pequeñas de ésteres de diglicerol de ácido 3-hidroxibutírico y ésteres de diglicerol de ácido succínico.

La caracterización se lleva a cabo mediante espectrometría de masas (MS), cromatografía de permeación en gel (GPC) y espectroscopia de resonancia de protones (¹H-RMN).

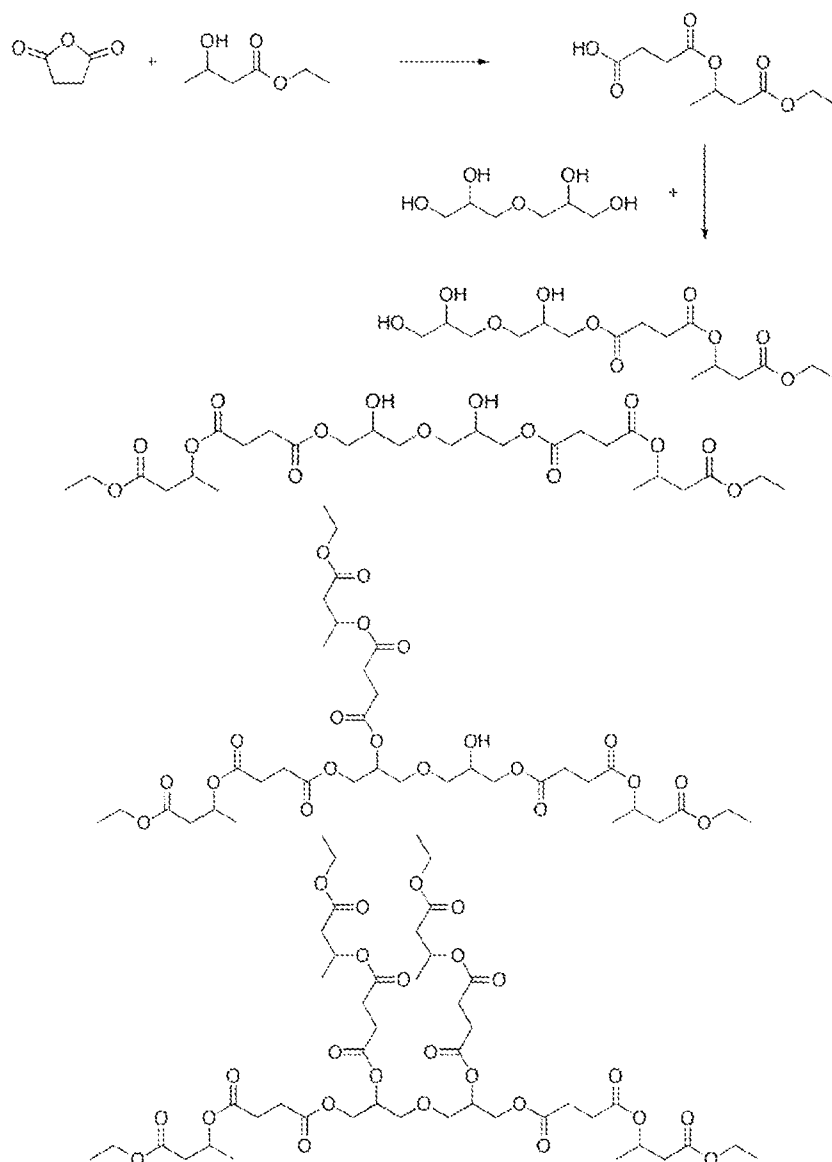
Las muestras tomadas después de completar las etapas de reacción primera y segunda se analizan usando GC (cromatografía de gases); los análisis del área de GC se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Análisis del área de GC [%] de la reacción de anhídrido succínico, 3-hidroxibutanoato de etilo y diglicerol

	después de la primera etapa del procedimiento	después de la segunda etapa del procedimiento
Anhídrido succínico	3,1	0,1
Ácido succínico	2,2	1,1
3-BHB-EE	19,2	7,5
Monoéster de BS-(BHB-EE)	65,2	44,9
Diéster de BS-(BHB-EE)	1,3	3,6
Diglicerol	-	7,6
Monoéster de PG(2)-(BS-(BHB-EE))	-	12,6
Monoéster de PG(2)-(BS-(BHB-EE))	-	6,7
Monoéster de PG(2)-(BS-(BHB-EE))	-	6,2
Subproductos *	0,8	6,5
Desconocido	8,2	3,2

* entre otros, succinato de monoetilo, dímero de BHB, ésteres de diglicerol de BHB, ésteres de diglicerol de ácido 3-hidroxibutírico y ésteres de diglicerol de ácido succínico

El desarrollo de la reacción se muestra esquemáticamente a continuación (en donde, en el caso de los productos secundarios, los grupos hidroxilo libres también pueden estar esterificados total o parcialmente con un radical -C(O)-CH₂-CH(OH)-CH₃ (esterificación con 3-hidroxibutanoato de etilo) o un radical -C(O)-CH₂-CH₂-COOH (esterificación con anhídrido succínico)):



- 5 II.2. Preparación de ésteres de diglicerol de ácido succínico esterificado con 3-hidroxibutanoato de etilo utilizando ácido succínico libre.

En un matraz de varias bocas de 500 ml con deflegmador (condensador parcial) y puente de destilación, se añaden 132 g de éster etílico de ácido (R)/(S)-3-hidroxibutírico (3-BHB-EE = 3-hidroxibutanoato de etilo o 4-etoxi-4-oxobutan-2-ol) (racémico) y 118 g de ácido succínico. La mezcla de reacción se agita a 120°C y bajo N₂ se deja reaccionar durante 7 h y el agua de reacción resultante se elimina continuamente por destilación. A continuación se añaden 40 g de diglicerol y la mezcla de reacción con agitación a 120°C y bajo N₂ se deja reaccionar durante 7 h más y el agua de reacción resultante se elimina continuamente por destilación.

A continuación se eliminan por destilación al vacío el exceso de éster etílico de ácido 3-hidroxibutírico de etilo y el exceso de éster de ácido succínico de 3-hidroxibutanoato de etilo. Si es necesario, el residuo obtenido se trata con vapor al vacío durante 2 a 4 horas.

Se obtiene una mezcla de ésteres de diglicerol mono, di, tri y tetravalentes (es decir, monoéster de diglicerol, diéster de diglicerol, triéster de diglicerol y tetraéster de diglicerol) de ácido succínico esterificado con 3-hidroxibutanoato de etilo.

Como subproductos se forman, entre otros, cantidades muy pequeñas de ésteres de diglicerol de ácido 3-hidroxibutírico y ésteres de diglicerol de ácido succínico.

- 20 La caracterización se lleva a cabo mediante espectrometría de masas (MS), cromatografía de permeación en gel (GPC) y espectroscopia de resonancia de protones (¹H-RMN).

II.3. Preparación de ésteres de diglicerol de ácido succínico esterificados con 3-hidroxibutanoato de etilo utilizando succinato de dietilo.

En un matraz de varias bocas de 500 ml con deflegmador (condensador parcial) y puente de destilación, se añaden 132 g de éster etílico del ácido (R)/(S)-3-hidroxibutírico (3-BHB-EE = 3-hidroxibutanoato de etilo o 4-etoxi-4-oxobutan-2-ol) (racémico) y 174 g de succinato de dietilo. La mezcla de reacción se agita a 120°C y bajo N₂ se deja reaccionar durante 7 h y el etanol resultante se elimina continuamente por destilación. A continuación se añaden 40 g de diglicerol y la mezcla de reacción se agita a 120°C y bajo N₂ se deja reaccionar durante 7 h más y el etanol resultante se elimina continuamente por destilación.

A continuación se eliminan por destilación al vacío el exceso de éster etílico de ácido 3-hidroxibutírico de etilo y el exceso de éster de ácido succínico de 3-hidroxibutanoato de etilo. Si es necesario, el residuo obtenido se trata con vapor al vacío durante 2 a 4 horas.

Se obtiene una mezcla de ésteres de diglicerol mono, di, tri y tetraivalentes (es decir, monoéster de diglicerol, diéster de diglicerol, triéster de diglicerol y tetraéster de diglicerol) de ácido succínico esterificado con 3-hidroxibutanoato de etilo.

Como subproductos se forman, entre otros, cantidades muy pequeñas de ésteres de diglicerol de ácido 3-hidroxibutírico y ésteres de diglicerol de ácido succínico.

La caracterización se lleva a cabo mediante espectrometría de masas (MS), cromatografía de permeación en gel (GPC) y espectroscopia de resonancia de protones (¹H-RMN).

II.4. Preparación de otros ésteres de diglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 3-hidroxibutanoato de etilo

Los ejemplos de síntesis realizados anteriormente según II.1., II.2. y II.3. se llevan a cabo nuevamente, pero utilizando los siguientes ácidos policarboxílicos y sus respectivos anhídridos así como ésteres etílicos: ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido adípico, ácido fumárico y ácido maleico. Se logran resultados comparables.

III. Ejemplos de preparación de una realización especial alternativa del procedimiento según la invención utilizando un catalizador metálico

Todos los ejemplos de síntesis química descritos previamente en la Sección I y la Sección II, se llevan a cabo nuevamente, pero con la adición de tetrabutílate de titanio como catalizador (catalizador de titanio(IV)). El catalizador de titanio(IV) se coloca en el matraz junto con los demás reactivos. El desarrollo de la reacción corresponde después a los ejemplos descritos anteriormente. Se logran resultados comparables. Una vez finalizada la reacción se separa el catalizador y se recicla.

IV. Ejemplos de preparación de otra realización especial alternativa del procedimiento según la invención con empleo de un catalizador enzimático

Todos los ejemplos de síntesis química descritos previamente en la Sección I y la Sección II se llevan a cabo nuevamente, pero con la adición una enzima inmovilizada (lipasa CALB sobre un soporte polimérico, obtenida a partir de *Candida antarctica*, p. ej., Novozym[®]435 de Sigma-Aldrich o Merck o Lipozym[®]435 de Strem Chemicals, Inc.) como catalizador y a 70°C al vacío. Se logran resultados comparables. La enzima se separa una vez finalizada la reacción y se recicla.

V. Experimentos de aplicación fisiológica: experimentos de digestión *in vitro*

V.1. Experimentos de digestión (experimentos de escisión o disociación) de ésteres de ácido carboxílico de 3-hidroxibutanoato según la invención

Los experimentos de disociación muestran que los ésteres de poliglicerol preparados según la invención de ácidos policarboxílicos esterificados con 3-hidroxibutanoato de etilo o mezclas de los mismos (véanse los experimentos descritos anteriormente según I, II, III y IV), incluidos los subproductos de la reacción, se pueden disociar en el tracto gastrointestinal humano.

Como mezcla de partida se utilizan productos de reacción purificados obtenidos de acuerdo con el procedimiento según la invención:

- Mezcla de éster de diglicerol de ácido tartárico esterificado con 3-hidroxibutanoato de etilo,
- Mezcla de éster de diglicerol de ácido cítrico esterificado con 3-hidroxibutanoato de etilo,
- Mezcla de éster de diglicerol de ácido málico esterificado con 3-hidroxibutanoato de etilo,
- Mezcla de éster de diglicerol de ácido adípico esterificado con 3-hidroxibutanoato de etilo,
- Mezcla de éster de diglicerol de ácido fumárico esterificado con 3-hidroxibutanoato de etilo y

- Mezcla de éster de diglicerol de ácido maleico esterificado con 3-hidroxibutanoato de etilo.

Para las pruebas de disociación se examinan dos medios en condiciones cercanas a las del organismo:

- FaSSGF, que simula el estómago
- FaSSIF, que simula el tracto intestinal

- 5 Ambos medios proceden de la empresa Biorelevant[®], Ltd., Gran Bretaña. Además, en algunos experimentos se añade pancreasa porcina a ambos medios (Panzytrat[®] 40.000, Allergan).

10 Los resultados de los experimentos de disociación en un medio FaSSGF o FaSSIF con Panzytrat[®] y sin Panzytrat[®] (35°C cada uno, 24 h) muestran que las muestras en condiciones de FaSSGF con Panzytrat[®] y sin Panzytrat[®] se hidrolizan; esto se debe principalmente al bajo valor del pH (pH = 1,6) del medio. En condiciones de FaSSIF hay menos reacción usando Panzytrat[®].

15 En todos los experimentos de disociación se puede observar que la disociación se produce en forma de cascada (es decir, el tetraéster de diglicerol se convierte en triéster de diglicerol, el triéster de diglicerol se convierte en diéster de diglicerol, etc.). Además, el 3-hidroxibutanoato de etilo se separa del ácido policarboxílico y luego se divide en ácido butírico libre y etanol. En general se liberan los ácidos policarboxílicos y el ácido butírico libre que el organismo puede utilizar, así como el diglicerol, un vehículo no tóxico y fisiológicamente compatible, que el organismo excreta.

En general se produce un efecto retardante (es decir, la liberación de ácido 3-hidroxibutírico y de ácido policarboxílico se produce de forma retrasada o continua durante un período de tiempo más largo).

V.2. Otros experimentos de digestión (experimentos de disociación) de ácidos carboxílicos según la invención de 3-hidroxibutanoato

20 Experimentos de disociación con pancreatina

Se disuelven 2 g de un éster de diglicerol preparado como se ha descrito anteriormente de ácidos policarboxílicos esterificados con 3-hidroxibutanoato de etilo o una mezcla de los mismos (mezcla de los correspondientes mono-, di-, tri- y/o tetraéster de diglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 3-hidroxibutanoato de diglicerol) en 50 g de agua y se añaden 0,5 g (1% en peso) de pancreatina. La pancreatina se utiliza en forma del producto comercial Panzytrat[®] 40.000 de Allergan. Se agita todo sobre una placa caliente a 50°C; el curso de la reacción se determina comprobando y controlando continuamente el índice de acidez a lo largo del tiempo. El índice de acidez aumenta durante el período de observación (escisión del éster de diglicerol de ácidos carboxílicos poliméricos esterificados con 3-hidroxibutanoato). La conversión/transcurso temporal de la disociación acuosa de éster de diglicerol de ácidos carboxílicos poliméricos esterificados con 3-hidroxibutanoato según la invención usando pancreatina, incluido un aumento del índice de acidez con el tiempo, demuestra la descomposición deseada de la mezcla de eductos hasta el ácido policarboxílico libre y el ácido 3-hidroxibutírico libre. Esto se confirma mediante análisis apropiados. El experimento demuestra que la mezcla de partida según la invención es un precursor fisiológico adecuado para el ácido 3-hidroxibutírico o sus ésteres (3-hidroxibutanoatos) para las correspondientes terapias de cuerpos cetónicos.

V.3. Conclusiones

35 Los experimentos de escisión descritos anteriormente demuestran que los ésteres de diglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 3-hidroxibutanoato son precursores o metabolitos eficaces del ácido hidroxibutírico libre o de sus ésteres (en este caso: éster etílico), especialmente en lo que respecta al efecto pretendido, que es una forma fisiológicamente tolerable o fisiológicamente compatible. De la misma manera se forman también ácidos policarboxílicos metabólicamente utilizables o convertibles, o sus derivados, en particular sales, que aparecen en el metabolismo de forma natural (por ejemplo, ciclo del citrato) (por ejemplo, ácido cítrico o citratos, ácido málico o malatos, ácido tartárico o tartratos, etc.). El diglicerol sirve como molécula portadora o vehículo fisiológicamente compatible y no tóxica para la unión de un gran número de moléculas de principios activos (= ácidos policarboxílicos esterificados con 3-hidroxibutanoato), que a su vez se puede excretar fácilmente; de ello resulta, por un lado, una alta densidad de principios activos y, por otro lado, una liberación controlada deseada, especialmente retardada.

45 VI. Pruebas adicionales (organolépticas y de toxicidad)

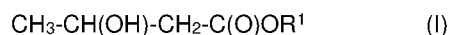
Se llevan a cabo otros experimentos y series de pruebas con respecto a las propiedades organolépticas y la toxicidad de los ésteres de diglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 3-hidroxibutanoato según la invención. Estos muestran que los ésteres de diglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 3-hidroxibutanoato según la invención son organolépticamente aceptables y compatibles, tienen propiedades organolépticas significativamente mejoradas, en particular en comparación con el ácido 3-hidroxibutírico puro y sus sales y ésteres, y además no presentan ninguna toxicidad que interfiera con la aplicación.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol,

5 en donde

(i) al menos un oxobutanol, en particular un 3-hidroxibutanoato, preferiblemente un 4-oxo-2-butanol, preferiblemente un 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o un 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, de fórmula general (I)



10 en donde en la fórmula general (I), el radical R¹ representa un alquilo C₁-C₅ o un hidroxi-alquilo C₃-C₅, en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo,

(ii) al menos un ácido policarboxílico (II), en particular al menos un ácido policarboxílico que contiene al menos dos grupos carboxilo, en donde el ácido policarboxílico (II) se utiliza en forma de ácido policarboxílico libre, en forma de una sal del ácido policarboxílico, en forma de un éster de ácido policarboxílico o en forma del anhídrido de ácido policarboxílico, y

15 (iii) al menos un poliglicerol (III)

reaccionan entre sí y/o se llevan a reacción,

en donde el procedimiento se lleva a cabo en una o más etapas, y

20 en donde el procedimiento se lleva a cabo en ausencia de disolventes y/o sin disolvente alguno, y

en donde, cuando se utiliza el ácido policarboxílico (II) en forma de ácido libre, se forma simultáneamente agua durante la reacción, eliminándose continuamente el agua de la reacción; y/o

en donde, cuando se usa el ácido policarboxílico (II) en forma de anhídrido, se forman el correspondiente ácido policarboxílico (II) libre y agua, continuando la reacción el ácido policarboxílico (II) libre resultante o después de la reacción, eliminándolo y opcionalmente reciclándolo, y retirando continuamente el agua de la reacción; y/o

25 en donde, cuando se usa el ácido policarboxílico (II) en forma de éster, se forman el correspondiente éster de alcohol y agua, eliminándose continuamente de la reacción el éster de alcohol y el agua formados,

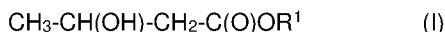
de modo que como producto de reacción (IV) se obtiene uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferiblemente uno o varios ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol.

30 2. El procedimiento según la reivindicación 1,

en donde el procedimiento se lleva a cabo en varias etapas, especialmente en dos etapas,

en donde

35 (a) en una primera etapa (a) del procedimiento al menos un oxobutanol, en particular un 3-hidroxibutanoato, preferiblemente un 4-oxo-2-butanol, preferiblemente un 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o un 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, de fórmula general (I)



40 en donde en la fórmula general (I), el radical R¹ representa un alquilo C₁-C₅ o un hidroxi-alquilo C₃-C₅, en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo,

reacciona o se hace reaccionar con al menos un ácido policarboxílico (II), en particular con al menos un ácido policarboxílico que contiene al menos dos grupos carboxilo, en particular reacciona o se hace reaccionar en una reacción de esterificación y/o en condiciones de esterificación,

45 en particular de modo que como producto intermedio de reacción (IV') de la etapa (a) del procedimiento se obtienen uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de oxobutanol, en particular uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 3-hidroxibutanoato, preferiblemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-2-

butanol, preferentemente uno o varios ésteres de ácido policarboxílico de 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, y

(b) a continuación en una segunda etapa (b) del procedimiento el producto intermedio de reacción (IV') obtenido en la etapa (a) del procedimiento reacciona y/o se hace reaccionar con al menos un poliglicerol (III), en particular reacciona y/o se hace reaccionar en una reacción de esterificación y/o en condiciones de esterificación.

3. El procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes,

en donde el ácido policarboxílico (II) se selecciona a partir del grupo de ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido adípico, ácido fumárico y ácido maleico y sus anhídridos así como combinaciones o mezclas de los mismos, especialmente se selecciona a partir del grupo de ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido adípico y ácido fumárico y sus anhídridos así como combinaciones o mezclas de los mismos, preferiblemente se selecciona a partir del grupo de ácido succínico y ácido adípico y sus anhídridos así como combinaciones o mezclas de los mismos; y/o

en donde el ácido policarboxílico (II) es un ácido carboxílico de origen natural o su anhídrido o derivado, especialmente un producto de reacción, especialmente un ácido carboxílico o su anhídrido o derivado que se produce en el metabolismo humano y/o animal, especialmente un producto de reacción; y/o

en donde el ácido policarboxílico (II) es un ingrediente, especialmente un aditivo, aprobado por la legislación alimentaria.

4. El procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes,

en donde el poliglicerol corresponde a la fórmula general (IIIa)



en donde, en la fórmula general (IIIa), la variable p representa un número entero de 1 a 6, especialmente de 1 a 4, preferentemente 1 o 2, más preferentemente 1; y/o

en donde el poliglicerol (III) es un diglicerol de fórmula (IIIb)



y/o

en donde el poliglicerol (III) no es propano-1,2,3-triol (glicerol).

5. El procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes,

en donde los grupos hidroxilo y/o los grupos carboxilo aún presentes en el producto de reacción después de realizada la reacción, están al menos parcialmente, preferiblemente completamente, funcionalizados, especialmente esterificados; y/o

en donde a la reacción le sigue una funcionalización parcial, especialmente completa, en particular una esterificación, de los grupos hidroxilo y/o carboxilo todavía presentes.

6. Un producto intermedio de reacción en forma de éster de ácido policarboxílico de oxobutanol, especialmente éster de ácido policarboxílico de 3-hidroxibutanoato, preferiblemente éster de ácido policarboxílico de 4-oxo-2-butanol, más preferiblemente éster de ácido policarboxílico de 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, obtenible mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, especialmente obtenible como producto intermedio de reacción (IV') de la primera etapa (a) del procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes.

7. Un producto de reacción en forma de éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, especialmente éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente éster de poliglicerol mono o polivalente de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, obtenible mediante el procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes.

8. Un éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol,

en donde el éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, especialmente éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente éster de poliglicerol mono o polivalente de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, corresponde a la fórmula general (IVa)



en donde en la fórmula general (IVa) el radical R^4 , independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-(O)C-X-C(O)-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales $-O-C(O)-CH_2-CH(OH)-CH_3$ y/o radicales carboxilo y/o radicales $-C(O)-O-CH(CH_3)-CH_2-C(O)OR^1$ con R^1 como se ha definido previamente;
- un radical $H_3C-CH(OH)-CH_2-C(O)-$;
- un radical $HOOC-X-C(O)-$, en donde X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales $-O-C(O)-CH_2-CH(OH)-CH_3$ y/o radicales carboxilo y/o radicales $-C(O)-O-CH(CH_3)-CH_2-C(O)OR^1$ con R^1 como se ha definido previamente;

sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^4 , en particular al menos dos radicales R^4 , representa un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-(O)C-X-C(O)-$, como se ha definido previamente; y

en donde en la fórmula general (IVa), la variable p representa un número entero de 1 a 6, en particular de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, de manera particularmente preferida 1.

9. El éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol según la reivindicación 7 u 8,

en donde el éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, especialmente éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente éster de poliglicerol mono o polivalente de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, corresponde a la fórmula general (IVa)



en donde en la fórmula general (IVa) el radical R^4 , independientemente uno de otro, representa:

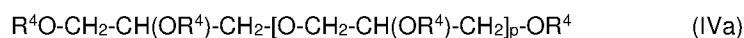
- hidrógeno;
- un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-(O)C-X-C(O)-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales $-O-C(O)-CH_2-CH(OH)-CH_3$ y/o radicales carboxilo y/o radicales $-C(O)-O-CH(CH_3)-CH_2-C(O)OR^1$ con R^1 como se ha definido previamente;

sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^4 , en particular al menos dos radicales R^4 , representa un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-(O)C-X-C(O)-$, como se ha definido previamente; y

en donde en la fórmula general (IVa), la variable p representa un número entero de 1 a 6, en particular de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, de manera particularmente preferida 1.

10. El éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol según una de las reivindicaciones 7 a 9,

en donde el éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, especialmente éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente éster de poliglicerol mono o polivalente de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, corresponde a la fórmula general (IVa)



en donde en la fórmula general (IVa) el radical R^4 , independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-(O)C-X-C(O)-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo,

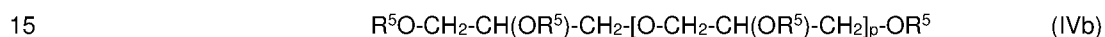
hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales carboxilo;

- 5 sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^4 , en particular al menos dos radicales R^4 , representa un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-(O)C-X-C(O)-$, como se ha definido previamente; y

en donde en la fórmula general (IVa), la variable p representa un número entero de 1 a 6, en particular de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, de manera particularmente preferida 1.

- 10 11. El éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol según una de las reivindicaciones 7 a 10,

en donde el éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, especialmente éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente éster de poliglicerol mono o polivalente de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxí-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, corresponde a la fórmula general (IVb)



en donde en la fórmula general (IVb) el radical R^5 , independientemente uno de otro, representa:

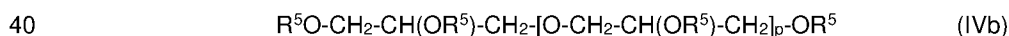
- hidrógeno;
- un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-Y-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferiblemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de manera particularmente preferida etilo, y en donde Y se deriva de un ácido policarboxílico seleccionado a partir del grupo de ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido adípico, ácido fumárico y ácido maleico y sus combinaciones o mezclas, en particular seleccionado a partir del grupo de ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido adípico y ácido fumárico y sus combinaciones o mezclas, preferiblemente seleccionado a partir del grupo de ácido succínico y ácido adípico y sus anhídridos y sus combinaciones o mezclas, en particular en donde en el caso del ácido cítrico, el grupo carboxilo adicional presente está esterificado con un radical $-CH(CH_3)-CH_2-C(O)OR^1$ con R^1 como se ha definido previamente;
- un radical $H_3C-CH(OH)-CH_2-C(O)-$;
- un radical $-Y-OH$ con Y como se ha definido previamente;

- 30 sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^5 , en particular al menos dos radicales R^5 , representa un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-Y-$, con R^1 e Y cada uno como se ha definido previamente; y

en donde en la fórmula general (IVb) la variable p representa un número entero de 1 a 6, en particular de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, de manera particularmente preferida 1.

- 35 12. El éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol según una de las reivindicaciones 7 a 11,

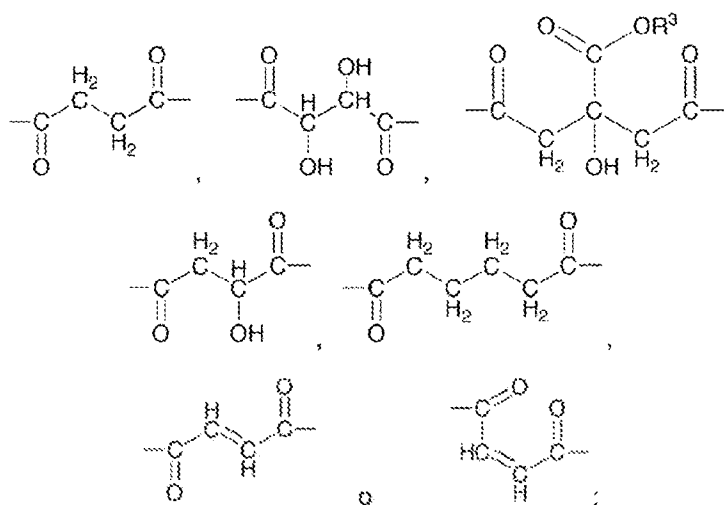
en donde el éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, especialmente éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente éster de poliglicerol mono o polivalente de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxí-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, corresponde a la fórmula general (IVb)



en donde en la fórmula general (IVb) el radical R^5 , independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical $R^1-O-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-O-Y-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxi-alquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferiblemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de manera particularmente preferida etilo, y

en donde Y representa uno de los siguientes radicales:



5 en donde en los radicales anteriores el radical R^3 representa hidrógeno o un radical $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ con R^1 como se ha definido previamente;

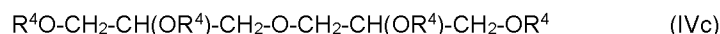
- un radical $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$;
- un radical $\text{Y}-\text{OH}$ con Y como se ha definido previamente;

sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^5 , en particular al menos dos radicales R^5 , representa un radical $\text{R}^1-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{Y}-$, con R^1 e Y cada uno como se han definido previamente; y

10 en donde en la fórmula general (IVb) la variable p representa un número entero de 1 a 6, en particular de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, de manera particularmente preferida 1.

13. El éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol según una de las reivindicaciones 7 a 12,

15 en donde el éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, especialmente éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente éster de poliglicerol mono o polivalente de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C_1-C_5)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C_3-C_5)-2-butanol, corresponde a la fórmula general (IVc)



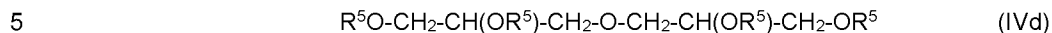
en donde en la fórmula general (IVc) el radical R^4 , independientemente uno de otro, representa:

- 20
- hidrógeno;
 - un radical $\text{R}^1-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{O}-\text{C}-\text{X}-\text{C}(\text{O})-$, en donde el radical R^1 representa un alquilo C_1-C_5 o un hidroxialquilo C_3-C_5 , en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ y/o radicales carboxilo y/o radicales $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ con R^1 como se ha definido previamente;
- 25
- un radical $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$;
 - un radical $\text{HOOC}-\text{X}-\text{C}(\text{O})-$, en donde X es un radical orgánico saturado o insaturado, sustituido que contiene de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido una o varias veces, en particular con uno o varios radicales hidroxilo y/o radicales $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ y/o radicales carboxilo y/o radicales $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ con R^1 como se ha definido previamente;
- 30

35 sin embargo, con la condición de que al menos un radical R^4 , en particular al menos dos radicales R^4 , representa un radical $\text{R}^1-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{O}-\text{C}-\text{X}-\text{C}(\text{O})-$, como se ha definido previamente.

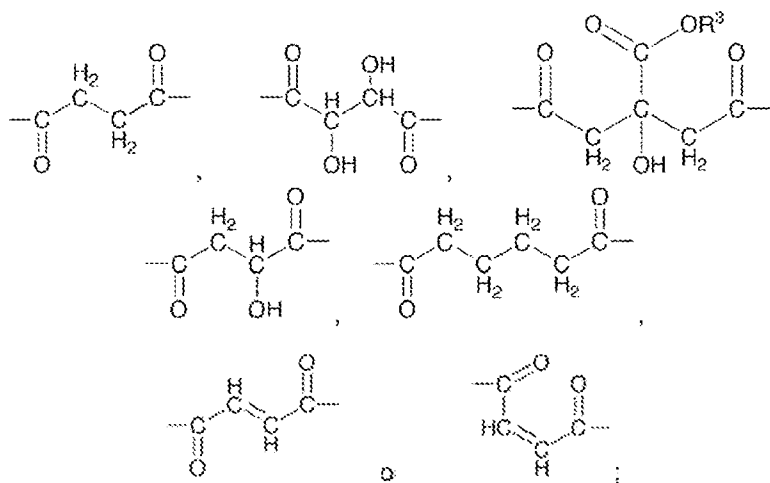
14. El éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol según una de las reivindicaciones 7 a 13,

en donde el éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, especialmente éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente éster de poliglicerol mono o polivalente de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, corresponde a la fórmula general (IVd)



en donde en la fórmula general (IVd) el radical R⁵, independientemente uno de otro, representa:

- hidrógeno;
- un radical R¹-O-C(O)-CH₂-CH(CH₃)-O-Y-, en donde el radical R¹ representa un alquilo C₁-C₅ o un hidroxi-alquilo C₃-C₅, en particular etilo, butilo, pentilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, preferentemente etilo, hidroxibutilo o hidroxipentilo, de forma especialmente preferente etilo, y en donde Y representa uno de los siguientes radicales



15 en donde en los radicales anteriores el radical R³ representa hidrógeno o un radical -CH(CH₃)-CH₂-C(O)OR¹ con R¹ como se ha definido previamente;

- un radical H₃C-CH(OH)-CH₂-C(O)-;
- un radical Y-OH con Y como se ha definido previamente;

20 sin embargo, con la condición de que al menos un radical R⁵, en particular al menos dos radicales R⁵, representa un radical R¹-O-C(O)-CH₂-CH(CH₃)-O-Y-, con R¹ e Y cada uno como se han definido previamente.

15. Una mezcla que comprende al menos dos ésteres de poliglicerol diferentes uno de otro de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, especialmente ésteres de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente ésteres de poliglicerol mono o polivalentes de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, especialmente como se han definido anteriormente.

16. Una composición farmacéutica, especialmente un fármaco o un medicamento, que comprende un producto de reacción o un éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, especialmente un éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente un éster de poliglicerol mono o polivalente de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, según una de las reivindicaciones 7 a 14 y/o una mezcla según la reivindicación 15.

17. La composición farmacéutica según la reivindicación 16, para uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades del cuerpo humano o animal, en particular enfermedades relacionadas con un trastorno del metabolismo energético, en particular el metabolismo de los cuerpos cetónicos, como en particular traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, hipoxia, enfermedades cardiovasculares como infarto de miocardio, síndrome de realimentación, anorexia, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas como demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades metabólicas lipídicas como el defecto del transportador de glucosa (defecto GLUT1), VL-FAOD y mitocondriopatías como el defecto de la tiolasa mitocondrial, la enfermedad de Huntington, cánceres como los linfomas de linfocitos T, astrocitomas y glioblastomas, VIH, enfermedades reumáticas como artritis reumatoide y artritis úrica, enfermedades del tracto gastrointestinal como enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, en particular colitis ulcerosa y enfermedad de

Crohn, enfermedades de depósito lisosomal como esfingolipidosis, en particular enfermedad de Niemann-Pick, diabetes mellitus y los efectos o efectos secundarios de una quimioterapia.

- 5 18. Un producto de reacción o un éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, especialmente éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente éster de poliglicerol mono o polivalente de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, según una de las reivindicaciones 7 a 14 y/o una mezcla según la reivindicación 15, para uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades del cuerpo humano o animal, en particular enfermedades relacionadas con un trastorno del metabolismo energético, en particular el metabolismo de los cuerpos cetónicos, como en particular traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, hipoxia, enfermedades cardiovasculares como infarto de miocardio, síndrome de realimentación, anorexia, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas como demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades metabólicas lipídicas como el defecto del transportador de glucosa (defecto GLUT1), VL-FAOD y mitocondriopatías como el defecto de la tiolasa mitocondrial, la enfermedad de Huntington, cánceres como los linfomas de linfocitos T, astrocitomas y glioblastomas, VIH, enfermedades reumáticas como artritis reumatoide y artritis úrica, enfermedades del tracto gastrointestinal como enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, en particular colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, enfermedades de depósito lisosomal como esfingolipidosis, en particular enfermedad de Niemann-Pick, diabetes mellitus y los efectos o efectos secundarios de una quimioterapia.
- 10
- 15
- 20 19. Un producto alimenticio y/o nutricional que comprende un producto de reacción o un éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con oxobutanol, especialmente un éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos esterificados con 4-oxo-2-butanol, preferentemente un éster de poliglicerol de ácidos policarboxílicos mono o polivalente esterificado con 4-oxo-4-(alcoxi C₁-C₅)-2-butanol o 4-oxo-4-(hidroxi-alcoxi C₃-C₅)-2-butanol, según una de las reivindicaciones 7 a 14 y/o una mezcla según la reivindicación 15.