



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 335 530**

51 Int. Cl.:
C11C 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06783328 .5**

96 Fecha de presentación : **18.07.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1907345**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.04.2008**

54 Título: **Preparación de derivados de glicerol e intermedios de los mismos.**

30 Prioridad: **20.07.2005 KR 10-2005-065792**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.03.2010

73 Titular/es: **Enzychem Co., Ltd.**
7106 Kaist High Tech Venture Hall
373-1 Kusung-dong
Yusung-ku, Taejon 305-701, KR

72 Inventor/es: **Lee, Tae-Suk;**
Yook, Jin-Soo;
Lee, Jong-Soo;
Yoo, Chang-Hyun;
Lee, Ju-Cheol;
Lee, Cheol-Min y
Lee, Wan-Hee

74 Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro María**

ES 2 335 530 T3

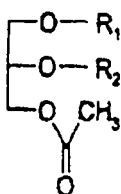
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Preparación de derivados de glicerol e intermedios de los mismos.

5 Campo técnico

Esta invención se refiere a una preparación de derivados de glicerol e intermedios de los mismos y, más específicamente, a un proceso para la preparación regioselectiva de derivados de glicerol de la siguiente Fórmula 1 con alta eficacia y rendimiento.

[Fórmula 1]

Los derivados de glicerol de Fórmula 1 son compuestos racémicos o compuestos ópticamente activos, en los que R_1 y R_2 son grupos de ácido graso que tienen de 16 a 22 átomos de carbono, y son diferentes entre sí.

Técnica antecedente

El 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetilglicerol (PLA), uno de los compuestos de Fórmula 1, se separa de los extractos de cloroformo de una cornamenta de ciervo, y se sabe que tiene actividades para la proliferación de células madre hematopoyéticas y megacariocitos (Patente Coreana N° 10-0283010). Como procesos para preparar el compuesto de Fórmula 1, se conoce un método de síntesis del compuesto a partir de glicerol y un método de acetólisis de fosfatidilcolina (Solicitud de Patente Coreana N° 10-2000-0045168). Sin embargo, el método de síntesis del compuesto de Fórmula 1 a partir de glicerol no es un proceso regioselectivo y, por lo tanto, requiere etapas de separación y purificación usando una cromatografía en columna después de cada etapa de la reacción. Concretamente, el compuesto objetivo (PLA) puede obtenerse mediante las etapas de separar 1-palmitoilglicerol usando una cromatografía en columna a partir del producto de reacción de glicerol y ácido palmítico, y esterificando sucesivamente el 1-palmitoilglicerol separado. El método tiene las desventajas de que el rendimiento es muy bajo (aproximadamente el 3,21% a partir de glicerol), y debe usarse un equivalente de la costosa 4-dimetilamino piridina (DMAP) para la reacción a la baja temperatura de aproximadamente 0°C. Por otro lado, la acetólisis de fosfatidilcolina tiene un rendimiento de aproximadamente el 74,5%, pero debe usarse la costosa fosfatidilcolina en gran cantidad para este método. Por lo tanto, el método no es apropiado para producir el compuesto objetivo en gran cantidad.

Para sintetizar de forma regioselectiva un derivado de glicerol que tiene grupos éster de diferentes ácidos grasos en las posiciones 1 y 2 del glicerol y un grupo acetilo en la posición 3 del glicerol, se realiza el siguiente proceso en un método convencional. En primer lugar, un grupo éster se introduce regioselectivamente en la posición 1 del glicerol. A continuación, el grupo hidroxilo de la posición 3 del glicerol se protege y otro grupo éster se introduce en la posición 2 del glicerol. El proceso puede introducir regioselectivamente grupos éster en las posiciones 1, 2 y 3 del glicerol. Sin embargo, cuando el grupo protector en la posición 3 se elimina para introducir un grupo éster en la posición 3 del glicerol, existe el problema de que el grupo éster de la posición 2 del glicerol migra hasta la posición 3 del glicerol (J. Org. Chem., 52(22), 4973 - 4977, 1987).

Descripción de la invención**Problema técnico**

Por consiguiente, es un objeto de esta invención proporcionar un proceso para la preparación regioselectiva de derivados de glicerol, que tenga una buena eficacia y buen rendimiento.

Es otro objeto de esta invención proporcionar un proceso para la preparación regioselectiva de derivados de glicerol sin el problema de la migración de un grupo funcional.

Es otro objeto de esta invención proporcionar un proceso sencillo para la preparación regioselectiva de derivados de glicerol e intermedios para preparar derivados de glicerol.

Solución técnica

Para conseguir éste y otros objetos, esta invención proporciona un proceso para la preparación regioselectiva de un derivado de 1-R₁-2-R₂-3-acetil-glicerol de la siguiente Fórmula 1 que comprende las etapas de: obtener el 1-R₁-3-

5

10

15

20

25

30

35

40

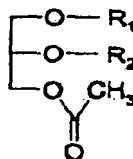
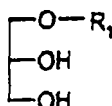
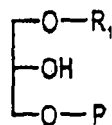
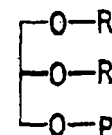
45

50

55

60

65

[Fórmula 1]**[Fórmula 2]****[Fórmula 3]****[Fórmula 4]**

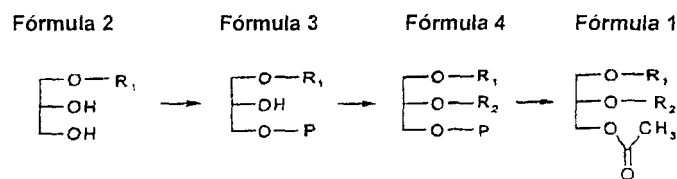
Los compuestos de Fórmula 1 a 4 son compuestos racémicos o compuestos ópticamente activos, en los que R₁ y R₂ son grupos de ácido graso que tienen de 16 a 22 átomos de carbono, y son diferentes entre sí, y P es un grupo tritilo o un grupo trialquilsililo como grupo protector. El alquilo en el grupo trialquilsililo es un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono.

Esta invención también proporciona intermedios de Fórmula 3 ó 4 para preparar un derivado de glicerol de Fórmula 1. Preferentemente R₁ es un grupo palmitoilo, R₂ es un grupo linoleoilo y P es un grupo tritilo o un grupo trialquilsililo.

Modo para la invención

Una apreciación más completa de la invención, y muchas de sus ventajas asociadas, se apreciarán mejor en referencia a la siguiente descripción detallada.

En la preparación de un derivado de 1-R₁-2-R₂-3-acetil-glicerol de Fórmula 1, esta invención impide que un grupo funcional migre realizando simultáneamente la reacción de desprotección y la reacción de acetilación después de introducir un grupo protector en un intermedio de reacción. El proceso para la preparación regioselectiva de un derivado de 1-R₁-2-R₂-3-acetil-glicerol de Fórmula 1 de acuerdo con esta invención se muestra en la siguiente Reacción 1.

[Reacción 1]

5

10

15

En la reacción 1, R_1 y R_2 son grupos de ácido graso que tienen de 16 a 22 átomos de carbono, y son diferentes entre sí, y P es un grupo tritilo o un grupo trialquilsililo como grupo protector. El alquilo en el grupo trialquilsililo es un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono. El grupo tritilo puede ser un grupo tritilo sustituido o sin sustituir, y el ejemplo preferible de grupo trialquilsililo es un grupo t-butildimetilsililo. Los compuestos que se muestran en la Reacción 1 pueden ser compuestos racémicos o compuestos ópticamente activos.

20

Como se muestra en la Reacción 1, para obtener un derivado de 1- R_1 -2- R_2 -3-acetil-glicerol de Fórmula 1, en primer lugar, se obtiene un 1- R_1 -3-grupo protector-glicerol de Fórmula 3 introduciendo un grupo protector (P) en la posición 3 del 1- R_1 -glicerol de Fórmula 2. El 1- R_1 -glicerol de Fórmula 2, que es un material de partida de la Reacción 1, puede ser un 1- R_1 -glicerol racémico o un 1- R_1 -glicerol ópticamente activo.

25

El compuesto para introducir el grupo protector debe proteger selectivamente a un alcohol primario y el grupo protector no debe influir en la reacción de acetilación durante la reacción de desprotección del mismo. Los ejemplos del compuesto para introducir el grupo protector incluyen cloruro de tritilo o cloruro de t-butildimetilsililo, y la cantidad preferible del compuesto para introducir el grupo protector es de 1 a 1,1 equivalentes con respecto al 1- R_1 -glicerol de Fórmula 2. Si la cantidad del compuesto para introducir el grupo protector es menor de 1 equivalente, la reacción de protección puede realizarse de forma insuficiente, y si la cantidad del compuesto para introducir el grupo protector es de más de 1,1 equivalentes, puede hacerse reaccionar al grupo hidroxilo en la posición 2 del derivado de glicerol.

30

35

Cuando el grupo protector es un grupo tritilo, puede obtenerse preferentemente el 1- R_1 -3-grupo protector-glicerol de Fórmula 3 en presencia de un disolvente de piridina o en presencia de un disolvente orgánico aprótico no polar y una base orgánica. Cuando se usa el disolvente de piridina, el disolvente de piridina actúa como disolvente y base al mismo tiempo, y la temperatura de reacción preferible es de 40 ~ 60°C. Si la temperatura de reacción es menor de 40°C, la reacción puede realizarse de forma insuficiente, y si la temperatura de reacción es mayor de 60°C, el grupo tritilo puede introducirse en la posición 2 del glicerol. La cantidad preferible de disolvente de piridina es de 5 a 10 equivalentes con respecto al 1- R_1 -glicerol de Fórmula 2. Cuando se usan el disolvente orgánico y la base orgánica, la temperatura de reacción preferible es de 0°C a temperatura ambiente. Los ejemplos del disolvente orgánico aprótico no polar incluyen diclorometano, tetrahydrofurano, acetato de etilo, y mezclas de los mismos, y los ejemplos de la base orgánica incluyen trietilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU) y mezclas de los mismos. La cantidad preferible de la base orgánica es de 1 a 2 equivalentes con respecto al 1- R_1 -glicerol de Fórmula 2, y la cantidad preferible del disolvente orgánico es de 5 a 10 veces en volumen con respecto al peso del 1- R_1 -glicerol de Fórmula 2 (es decir, 5~10 ml/g). Cuando la cantidad del disolvente de piridina o del disolvente orgánico es menor que el intervalo mencionado anteriormente, la agitación de la mezcla de reacción puede ser difícil, y cuando la cantidad del disolvente de piridina o del disolvente orgánico es mayor que el intervalo mencionado anteriormente, es económicamente indeseable sin ventaja adicional. Además, cuando la cantidad de la base orgánica es menor de 1 equivalente con respecto al 1- R_1 -glicerol, la reacción puede realizarse de forma insuficiente, y cuando la cantidad de la base orgánica es mayor de 2 equivalentes, es económicamente indeseable sin ventaja adicional.

40

45

50

55

Cuando el grupo protector es un grupo trialquilsililo, por ejemplo, un grupo t-butildimetilsililo, puede obtenerse el 1- R_1 -3-grupo protector-glicerol de Fórmula 3 preferentemente en presencia del disolvente orgánico aprótico y la base orgánica, y a la temperatura de desde 0°C a temperatura ambiente. Los ejemplos del disolvente orgánico aprótico incluyen diclorometano, tetrahydrofurano, acetato de etilo, dimetilformamida y mezclas de los mismos, y los ejemplos de la base orgánica incluyen imidazol, trietilamina y sus mezclas. La cantidad preferible de la base orgánica es de 1 a 2 equivalentes con respecto al 1- R_1 -glicerol de Fórmula 2, y la cantidad preferible del disolvente orgánico es de 5 a 10 veces en volumen con respecto al peso del 1- R_1 -glicerol de Fórmula 2 (es decir, 5~10 ml/g). Cuando la cantidad de la base orgánica es menor de 1 equivalente con respecto al 1- R_1 -glicerol, la reacción puede realizarse de forma insuficiente, y cuando la cantidad de la base orgánica es mayor de 2 equivalentes, es económicamente indeseable sin ventaja adicional. Además, cuando la cantidad del disolvente orgánico es menor que el intervalo mencionado anteriormente, la agitación de la mezcla de reacción puede ser difícil, y cuando la cantidad del disolvente orgánico es mayor que el intervalo mencionado anteriormente, es económicamente indeseable sin ventaja adicional.

60

65

En el 1- R_1 -3-grupo protector-glicerol de Fórmula 3, solamente la posición 2 puede participar en una reacción de esterificación adicional. Por lo tanto, el grupo R puede introducirse haciendo reaccionar a R_2 -OH con el 1- R_1 -3-grupo protector-glicerol. Preferentemente, la reacción puede realizarse en presencia de un disolvente orgánico aprótico, un catalizador, y un eliminador de agua a la temperatura de desde 0°C a temperatura ambiente. Los ejemplos del disolvente orgánico aprótico incluyen hexano, heptano, diclorometano, acetato de etilo, tetrahydrofurano y mezclas de

los mismos, y el ejemplo del catalizador incluye dimetilaminopiridina (DMAP). Un ejemplo del eliminador de agua incluye dicitclohexilcarbodiimida (DCC). Como alternativa, puede usarse un compuesto activado de ácido graso de R_2 en lugar de R_2 -OH, y los ejemplos del compuesto activado incluyen éster, amida y cloruro ácido del ácido graso de R_2 .

5 Cuando se considera la reactividad, facilidad de purificación, grado de pureza y el color del 1- R_1 -2- R_2 -3-grupo protector-glicerol de Fórmula 4 obtenido, la combinación de R_2 -OH y dicitclohexilcarbodiimida (DCC) es más preferible. La cantidad preferible de DCC es de 1 a 1,1 equivalentes con respecto al 1- R_1 -3-grupo protector-glicerol de Fórmula 3. Cuando la cantidad de DCC es menor de 1 equivalente, la reacción puede realizarse de forma insuficiente,
10 y cuando la cantidad de DCC es mayor de 1,1 equivalentes, es económicamente indeseable sin ventaja adicional. La reacción que usa dicitclohexilcarbodiimida (DCC) puede realizarse en los disolventes orgánicos apróticos tales como hexano, heptano, acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano, y demás. Sin embargo, para facilitar la eliminación del sub-producto de dicitclohexilurea, es preferible usar hexano o heptano. La cantidad preferible del disolvente orgánico es de 5 a 10 veces en volumen con respecto al peso del 1- R_1 -3-grupo protector-glicerol de Fórmula 3. Además,
15 la cantidad preferible de dimetilaminopiridina (DMAP) es del 0,5 al 1% en moles con respecto a los moles del 1- R_1 -3-grupo protector-glicerol. Cuando la cantidad de dimetilaminopiridina (DMAP) es menor del 0,5% en moles, el tiempo de reacción puede prolongarse, y cuando la cantidad de dimetilaminopiridina (DMAP) es mayor del 1% en moles, es económicamente indeseable sin ventaja adicional. La cantidad preferible de ácido graso de R_2 o del compuesto activado de ácido graso de R_2 (en lo sucesivo, colectivamente, ácido graso de R_2) es de 1 a 1,1 equivalentes
20 con respecto al 1- R_1 -3-grupo protector-glicerol de fórmula 3. Cuando la cantidad de ácido graso de R_2 es menor de 1 equivalente, la reacción puede realizarse de forma insuficiente, y cuando la cantidad de ácido graso de R_2 es mayor de 1,1 equivalentes, es económicamente indeseable sin ventaja adicional.

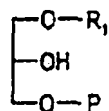
25 Cuando se realiza la reacción de desprotección, el grupo R_2 en la posición 2 del 1- R_1 -2- R_2 -glicerol desprotegido puede migrar fácilmente a la posición 3. En tal caso, se produce un sub-producto en la siguiente reacción de acetilación, y el sub-producto tiene un valor de Rf (Caudal [*Rate of flow*]) similar al del producto objetivo de Fórmula 1. Por lo tanto, la purificación del 1- R_1 -2- R_2 -3-acetil-glicerol de Fórmula 1 se vuelve difícil. Para resolver el problema mencionado anteriormente, la reacción de desprotección y la reacción de acetilación se realizan simultáneamente en la presente invención. En el caso en el que se usa un grupo tritilo o un grupo trialquilsililo como grupo protector, la reacción de desprotección y la reacción de acetilación del 1- R_1 -2- R_2 -3-grupo protector-glicerol de Fórmula 4 se realizan
30 al mismo tiempo usando tanto ácido de Lewis como anhídrido de ácido acético o usando un agente de acetilación. Los ejemplos del ácido de Lewis incluyen Cloruro de Zinc ($ZnCl_2$), Cloruro de Estaño ($SnCl_2$), éter dietílico de trifluoruro de boro (BF_3Et_2O) y mezclas de los mismos, y los ejemplos del agente de acetilación incluyen cloruro de acetilo, bromuro de acetilo y mezclas de los mismos. La cantidad preferible de ácido de Lewis es de 1 a 5 equivalentes con respecto al 1- R_1 -2- R_2 -3-grupo protector-glicerol de Fórmula 4. La cantidad preferible de anhídrido de ácido acético o del agente de acetilación es de 1 a 20 equivalentes con respecto al 1- R_1 -2- R_2 -3-grupo protector-glicerol. Cuando las cantidades de ácido de Lewis, de anhídrido de ácido acético y del agente de acetilación son menores que el intervalo mencionado anteriormente, la reacción puede realizarse de forma insuficiente, y cuando las cantidades de ácido de Lewis, de anhídrido de ácido acético o del agente de acetilación son mayores del intervalo mencionado anteriormente,
40 es económicamente indeseable sin ventaja adicional. La reacción puede realizarse en presencia de un disolvente orgánico aprótico, y la cantidad preferible del disolvente orgánico es de 5 a 10 veces en volumen con respecto al peso del 1- R_1 -2- R_2 -3-grupo protector-glicerol de Fórmula 4. Los ejemplos del disolvente orgánico aprótico incluyen hexano, heptano, diclorometano, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo y mezclas de los mismos. Como alternativa, la reacción puede realizarse en ausencia de cualquier disolvente.

45 Además, en el caso del uso de un grupo tritilo como grupo protector, el 1- R_1 -2- R_2 -3-grupo protector-glicerol de Fórmula 4 puede desprotegerse y trialquilsililarse, por ejemplo, usando yoduro de trimetilsililo (TMSI). Después de la trialquilsililación, la reacción de acetilación puede realizarse, por ejemplo, usando cloruro de acetilo y ácido de Lewis que se selecciona entre el grupo constituido por Cloruro de Zinc ($ZnCl_2$), Cloruro de Estaño ($SnCl_2$), éter dietílico de trifluoruro de boro (BF_3Et_2O) y mezclas de los mismos o usando bromuro de acetilo en solitario. Concretamente, el 1- R_1 -2- R_2 -3-acetil-glicerol de Fórmula 1 puede obtenerse mediante las etapas de (a) producir el 1- R_1 -2- R_2 -3-trimetilsilil-glicerol usando yoduro de trimetilsililo (TMSI) para desproteger y trimetilsililar al 1- R_1 -2- R_2 -3-grupo protector-glicerol de Fórmula 4, y (b) añadir cloruro de acetilo y ácido de Lewis o añadir bromuro de acetilo. Puede usarse yoduro de trimetilsililo (TMSI) en forma de reactivo directamente, o puede producirse mediante las reacciones
50 de yoduro de sodio/cloruro de trimetilsililo ($NaI/TMSCI$) o hexametildisilazano/yodo ($HMDS/I_2$) en el disolvente de reacción. El 1- R_1 -2- R_2 -3-acetil-glicerol de Fórmula 1 que se produce en la etapa final puede separarse y purificarse con una cromatografía en columna (hexano o heptano:acetato de etilo = 36:1 en volumen). La reacción mencionada anteriormente puede realizarse en presencia de un disolvente orgánico aprótico que se selecciona entre el grupo constituido por diclorometano, acetato de etilo, acetonitrilo y mezclas de los mismos. La cantidad preferible del disolvente orgánico es de 5 a 10 veces en volumen con respecto al peso del 1- R_1 -2- R_2 -3-grupo protector-glicerol de Fórmula 4. Las cantidades preferibles de ácido de Lewis, yoduro de trimetilsililo (TMSI) y tanto (concretamente, la suma de) cloruro de acetilo como bromuro de acetilo son de 1 a 5 equivalentes, de 1 a 5 equivalentes y de 1 a 20 equivalentes con respecto al 1- R_1 -2- R_2 -3-grupo protector-glicerol de Fórmula 4, respectivamente. Cuando las cantidades de ácido de Lewis, yoduro de trimetilsililo (TMSI) y tanto cloruro de acetilo como bromuro de acetilo son menores que el intervalo mencionado anteriormente, la reacción puede realizarse de forma insuficiente, y cuando las cantidades de ácido de Lewis, yoduro de trimetilsililo (TMSI) y tanto cloruro de acetilo como bromuro de acetilo son mayores que el intervalo mencionado anteriormente,
60 el intervalo mencionado anteriormente, es económicamente indeseable sin ventaja adicional.

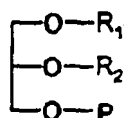
ES 2 335 530 T3

Esta invención también proporciona intermedios de las siguientes Fórmulas 3 y 4 para preparar un derivado de glicerol de Fórmula 1.

[Fórmula 3]



[Fórmula 4]



Los compuestos de Fórmula 3 y 4 son compuestos racémicos o compuestos ópticamente activos, en los que R_1 y R_2 son grupos de ácido graso que tienen de 16 a 22 átomos de carbono, y son diferentes entre sí. Preferentemente R_1 es un grupo palmitoilo, y R_2 es un grupo linoleoilo. P es un grupo tritilo o un grupo trialquilsililo como grupo protector, y el alquilo en el grupo trialquilsililo es un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono.

En lo sucesivo, se proporcionan los ejemplos preferibles para una mejor comprensión de esta invención. Sin embargo, esta invención no está limitada por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación de 1-palmitoil-3-tritil-glicerol

Se añadieron 1-palmitoil-glicerol (33,0 g), piridina (48 ml) y cloruro de tritilo (31,3 g) a un reactor de 1 l. La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C con agitación, y la reacción se realizó durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se añadió agua fría (240 ml) lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 1 hora, y después se filtró. El material sólido obtenido se lavó con agua fría (120 ml), y después se secó a 40°C para obtener 57,3 g de 1-palmitoil-3-tritil-glicerol (rendimiento: 100%) { ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 0,89 - 0,93 (t, 3H), 1,21 - 1,31 (m, 24H), 1,57 - 1,61 (m, 2H), 2,31 (t, 2H), 3,25 (d, 2H), 3,97 - 4,02 (m, 1H), 4,16 - 4,27 (m, 2H), 7,22 - 7,47 (m, 15H)}.

Ejemplo 2

Preparación de 1-palmitoil-3-t-butildimetilsilil-glicerol

Se añadieron 1-palmitoil-glicerol (33,0 g), diclorometano (330 ml) e imidazol (13,6 g) a un reactor de 1 l, y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. A continuación, se añadió cloruro de t-butil-dimetilsililo (18,0 g), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después de filtrar la mezcla de reacción, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y se añadieron agua purificada (165 ml) y heptano (150 ml) para una extracción. La capa orgánica separada se extrajo con agua purificada (80 ml) de nuevo, y a continuación la capa orgánica se deshidrató con MgSO_4 anhidro, y se filtró. A continuación, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 1-palmitoil-3-t-butildimetilsilil-glicerol (rendimiento: 100%) { ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 0,78 - 0,83 (m, 18H), 1,18 - 1,31 (m, 24H), 1,50 - 1,56 (m, 2H), 2,24 (t, 2H), 3,51 - 3,60 (m, 2H), 3,76 - 3,79 (p, 1H), 4,01 - 4,10 (m, 2H)}.

Ejemplo 3

Preparación de 1-palmitoil-2-linoleoil-3-tritil-glicerol

Se añadieron 1-palmitoil-3-tritilglicerol (57,3 g), que se obtuvo en el Ejemplo 1, heptano (300 ml), ácido linoleico (29,4 g) y dimetilaminopiridina (0,122 g) a un reactor de 1 l. Se añadió dicitohexilcarbodiimida (21,7 g) al reactor, y a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se filtró dicitohexilurea para obtener una solución en heptano de 1-palmitoil-2-linoleoil-3-tritil-glicerol (rendimiento esperado: 100%) { ^1H RMN

ES 2 335 530 T3

(400 MHz, CDCl_3): 0,92 - 0,95 (m, 6H), 1,33 - 1,43 (m, 36H), 1,60 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 2,09 - 2,11(m, 4H), 2,26 (t, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 3,31 (m, 2H), 4,24 - 4,42 (m, 4H), 5,31 - 5,41 (m, 5H), 7,21 - 7,49 (m, 15H)}.

5 Ejemplo 4

Preparación de 1-palmitoil-2-linoleoil-3-t-butil-dimetilsilil-glicerol

Se añadieron 1-palmitoil-3-t-butildimetilsilil-glicerol (44,4 g), que se obtuvo en el Ejemplo 2, heptano (225 ml),
10 ácido linoleico (29,4 g) y dimetilaminopiridina (0,122 g) a un reactor de 1 l. Se añadió dicitclohexilcarbodiimida (21,7 g) al reactor, y a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se filtró dicitclohexilurea para obtener solución en heptano de 1-palmitoil-2-linoleoil-3-t-butil-dimetilsilil-glicerol (rendimiento esperado: 100%) { ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 0,76 - 0,81 (m, 21H), 1,16 - 1,27 (m, 36H), 1,50 - 1,52 (m, 4H), 1,95 (c, 4H), 2,17 - 2,21 (m, 4H), 2,65 (t, 2H), 3,62 (d, 2H), 4,02 - 4,28 (m, 4H), 4,96 - 5,27 (m, 5H)}.

15

Ejemplo 5

Preparación de 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetil-glicerol

20

Método de preparación-1

El disolvente de la solución en heptano de 1-palmitoil-2-linoleoil-3-tritil-glicerol, que se obtuvo en el Ejemplo 3, se eliminó mediante destilación a presión reducida, y a continuación el residuo se disolvió con acetonitrilo (800 ml).
25 A continuación, se añadieron cloruro de estaño (22 g) y anhídrido de ácido acético (206 ml) a la solución disuelta y la solución disuelta se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla de reacción, se añadieron agua purificada (800 ml) y heptano (400 ml) para una extracción. La capa orgánica separada se lavó con agua purificada (400 ml), y la capa orgánica lavada se deshidrató con MgSO_4 anhidro, y se filtró. Se obtuvo 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetil-glicerol (36,4 g) con una cromatografía en columna de gel de sílice (Si-60, 230-400
30 malla) (heptano:acetato de etilo = 36:1 en volumen) (cantidades teóricas: 63,5 g, rendimiento: 57,4%) { ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 0,85 - 0,91 (m, 6H), 1,21 - 1,31 (m, 38H), 1,62 (m, 4H), 2,03 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,37 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 4,14 - 4,29 (m, 4H), 5,23 - 5,34 (m, 5H)}.

35 Método de preparación-2

Excepto por el uso de éter dietílico de trifluoruro de boro ($\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, 15,2 ml) en lugar de cloruro de estaño (22 g) y agitación durante 3 horas, se obtuvo 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetil-glicerol (40,1 g) de la misma manera que la descrita en el Método de preparación-1 (cantidades teóricas: 63,5 g, rendimiento: 63,1%).

40

Método de preparación-3

El disolvente de la solución en heptano de 1-palmitoil-2-linoleoil-3-tritil-glicerol, que se obtuvo en el Ejemplo 3, se eliminó mediante destilación a presión reducida. A continuación, se añadió bromuro de acetilo (123 g) al residuo y se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Se añadió heptano (400 ml) a la mezcla de reacción, y el agua purificada de refrigeración (400 ml) se añadió gota a gota a ésta para extraer la capa orgánica. La capa orgánica separada se lavó con una solución de bicarbonato sódico saturado (100 ml) y agua purificada (400 ml), y a continuación la capa orgánica lavada se deshidrató con MgSO_4 anhidro, y se filtró. Se obtuvo 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetil-glicerol (46,7 g) con una cromatografía en columna de gel de sílice (Si-60, 230-400 malla) (heptano:acetato de etilo = 36:1 en volumen) (cantidades teóricas: 63,5 g, rendimiento: 73,6%).

50

Método de preparación-4

55

Excepto en que el disolvente de la solución en heptano de 1-palmitoil-2-linoleoil-3-tritil-glicerol, que se obtuvo en el Ejemplo 3, no se eliminó mediante destilación a presión reducida, se obtuvo 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetil-glicerol (43,0 g) de la misma manera que la descrita en el Método de preparación-3 (cantidades teóricas: 63,5 g, rendimiento: 67,7%).

60

Método de preparación-5

Excepto por el uso de cloruro de acetilo (157 g) en lugar de bromuro de acetilo (123 g) y agitación durante 12
65 horas, se obtuvo 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetil-glicerol (26,3 g) de la misma manera que la descrita en el Método de preparación-3 (cantidades teóricas: 63,5 g, rendimiento: 41,4%).

ES 2 335 530 T3

Método de preparación-6

El disolvente de la solución en heptano de 1-palmitoil-2-linoleoil-3-tritil-glicerol, que se obtuvo en el Ejemplo 3, se eliminó mediante destilación a presión reducida. A continuación, se añadieron acetonitrilo (800 ml), yoduro sódico (NaI, 74,9 g) y cloruro de trimetilsililo (TMSCl, 54,3 g) al residuo y se agitaron durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron cloruro de zinc anhidro (ZnCl₂, 68,1 g) y cloruro de acetilo (157 g) a la mezcla de reacción y se agitaron durante 2 horas. El disolvente de la mezcla de reacción se eliminó mediante destilación a presión reducida, y se añadió heptano (400 ml) al residuo. El agua purificada de refrigeración (400 ml) se añadió gota a gota a éste para extraer la capa orgánica. La capa orgánica separada se lavó con una solución de bicarbonato sódico saturado (100 ml) y agua purificada (400 ml), y a continuación la capa orgánica lavada se deshidrató con MgSO₄ anhidro, y se filtró. Se obtuvo 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetil-glicerol (33,3 g) con una cromatografía en columna de gel de sílice (Si-60, 230-400 malla) (heptano:acetato de etilo = 36:1 en volumen) (cantidades teóricas: 63,5 g, rendimiento: 52,4%).

Método de preparación-7

Excepto por el uso de bromuro de acetilo (123 g) en lugar de tanto cloruro de zinc anhidro (ZnCl₂, 68,1 g) como cloruro de acetilo (157 g) y agitación durante 2 horas, se obtuvo 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetil-glicerol (36,9 g) de la misma manera que la descrita en el Método de preparación-6 (cantidades teóricas: 63,5 g, rendimiento: 58,1%).

Método de preparación-8

Se añadió bromuro de acetilo (123 g) a la solución en heptano de 1-palmitoil-2-linoleoil-3-t-butil-dimetilsilil-glicerol, que se obtuvo en el Ejemplo 4, y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió heptano (400 ml) a la mezcla de reacción, y el agua purificada de refrigeración (400 ml) se añadió gota a gota a ésta para extraer la capa orgánica. La capa orgánica separada se lavó con una solución de bicarbonato sódico saturado (100 ml) y agua purificada (400 ml), y a continuación la capa orgánica lavada se deshidrató con MgSO₄ anhidro, y se filtró. Se obtuvo 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetil-glicerol (178 g) con una cromatografía en columna de gel de sílice (Si-60, 230-400 malla) (heptano:acetato de etilo = 36:1 en volumen) (cantidades teóricas: 63,5 g, rendimiento: 28,0%).

Método de preparación-9

Excepto por el uso de diclorometano (50 ml), anhídrido de ácido acético (206 ml) y éter dietílico de trifluoruro de boro (BF₃Et₂O, 15,2 ml) en lugar de bromuro de acetilo (123 g), se obtuvo 1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetil-glicerol (284 g) de la misma manera que la descrita en el Método de preparación-8 (cantidades teóricas: 63,5 g, rendimiento: 44,7%).

Método de preparación-10

Usando (R)-1-palmitoilglicerol ópticamente activo y (S)-1-palmitoilglicerol ópticamente activo como materiales de partida, y realizando el Ejemplo 1 y el Ejemplo 3, respectivamente, se obtuvieron soluciones en heptano de (R)-1-palmitoil-2-linoleoil-3-tritilglicerol y (S)-1-palmitoil-2-linoleoil-3-tritilglicerol excepto por el uso de los compuestos ópticamente activos en lugar de 1-palmitoil-2-linoleoil-3-tritil-glicerol racémico, se obtuvieron (S)-1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetil-glicerol (45,8 g) y (R)-1-palmitoil-2-linoleoil-3-acetil-glicerol (45,8 g) de la misma manera que la descrita en el Método de preparación-3 (cantidades teóricas: 63,5 g, rendimiento: 72,1%). Enantiómero (R): {¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,85 - 0,92 (m, 6H), 1,20 - 1,33 (m, 38H), 1,62 (m, 4H), 2,03 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 4,14 - 4,31 (m, 4H), 5,23 - 5,36 (m, 5H)}, Enantiómero (S): {¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,85 - 0,92 (m, 6H), 1,21 - 1,33 (m, 38H), 1,63 (m, 4H), 2,02 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,37 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 4,12 - 4,28 (m, 4H), 5,21 - 5,35 (m, 5H)}.

Aplicabilidad industrial

Como se ha descrito anteriormente, el proceso para la preparación regioselectiva de derivados de glicerol e intermedios de los mismos de acuerdo con esta invención puede producir un derivado de glicerol con alta eficacia y rendimiento sin el problema de migración de un grupo funcional. Además, en el proceso de acuerdo con esta invención, la etapa de purificación mediante el uso de una cromatografía en columna de gel de sílice puede minimizarse.

REIVINDICACIONES

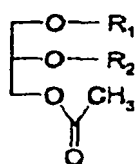
1. Un proceso para la preparación regioselectiva de un derivado de 1-R₁-2-R₂-3-acetil-glicerol de la siguiente
 5 Fórmula 1 que comprende las etapas de:

obtener el 1-R₁-3-grupo protector-glicerol de Fórmula 3 introduciendo un grupo protector en la posición 3 del 1-R₁-
 R₁-glicerol de Fórmula 2;

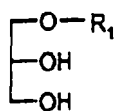
10 obtener el 1-R₁-2-R₂-3-grupo protector-glicerol de Fórmula 4 introduciendo el grupo R₂ en la posición 2 del 1-R₁-
 3-grupo protector-glicerol de Fórmula 3; y

realizar la reacción de desprotección y la reacción de acetilación del 1-R₁-2-R₂-3-grupo protector-glicerol de Fór-
 mula 4 al mismo tiempo,

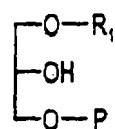
[Fórmula 1]



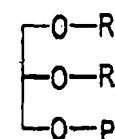
[Fórmula 2]



[Fórmula 3]



[Fórmula 4]



55 en el que, los compuestos de Fórmula 1 a 4 son compuestos racémicos o compuestos ópticamente activos; R₁ y R₂
 son grupos de ácido graso que tienen de 16 a 22 átomos de carbono, y son diferentes entre sí; y P es grupo tritilo o un
 grupo trialquilsililo como grupo protector, y el alquilo en el grupo trialquilsililo es un grupo alquilo que tiene de 1 a 5
 átomos de carbono.

60 2. El proceso para la preparación regioselectiva de un derivado de glicerol de acuerdo con la reivindicación 1, en
 el que R₁ es un grupo palmitoilo, R₂ es un grupo linoleoilo y P es un grupo tritilo o un grupo t-butildimetilsililo.

65 3. El proceso para la preparación regioselectiva de un derivado de glicerol de acuerdo con la reivindicación 1, en
 el que el grupo protector es un grupo tritilo, se obtiene el 1-R₁-3-grupo protector-glicerol en presencia del disolvente
 de piridina a la temperatura de 40-60°C o en presencia del disolvente orgánico aprótico no polar y de la base orgánica
 a la temperatura de 0°C a temperatura ambiente, el disolvente orgánico aprótico no polar se selecciona entre el grupo

ES 2 335 530 T3

constituido por piridina, diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo y mezclas de los mismos, y la base orgánica se selecciona entre el grupo constituido por trietilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU) y mezclas de los mismos.

5 4. El proceso para la preparación regioselectiva de derivados de glicerol de acuerdo con la reivindicación 3, en el que las cantidades de piridina y de la base orgánica son de 5 a 10 equivalentes y de 1 a 2 equivalentes con respecto al 1-R₁-glicerol respectivamente, la cantidad del disolvente orgánico es de 5 a 10 veces en volumen con respecto al peso del 1-R₁-glicerol, y la cantidad de un compuesto para introducir el grupo tritilo es de 1 a 1,1 equivalentes con respecto al 1-R₁-glicerol.

10 5. El proceso para la preparación regioselectiva de derivados de glicerol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo protector es un grupo trialquilsililo, se obtiene el 1-R₁-3-grupo protector-glicerol en presencia del disolvente orgánico aprótico y de la base orgánica, y a la temperatura de desde 0°C a temperatura ambiente, el disolvente orgánico aprótico se selecciona entre el grupo constituido por diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, dimetilformamida y mezclas de los mismos, y la base orgánica se selecciona entre el grupo constituido por imidazol, trietilamina y mezclas de los mismos.

15 6. El proceso para la preparación regioselectiva de derivados de glicerol de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la cantidad de la base orgánica es de 1 a 2 equivalentes con respecto al 1-R₁-glicerol, la cantidad del disolvente orgánico es de 5 a 10 veces en volumen con respecto al peso del 1-R₁-glicerol, y la cantidad de un compuesto para introducir el grupo trialquilsililo es de 1 a 1,1 equivalentes con respecto al 1-R₁-glicerol.

20 7. El proceso para la preparación regioselectiva de un derivado de glicerol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo R₂ se introduce haciendo reaccionar a R₂-OH con el 1-R₁-3-grupo protector-glicerol en presencia de un disolvente orgánico aprótico, un catalizador y un eliminador de agua, el disolvente orgánico aprótico se selecciona entre el grupo constituido por hexano, heptano, diclorometano, acetato de etilo, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos, y el catalizador es dimetilaminopiridina, y el eliminador de agua es dicitlohexilcarbodiimida.

25 8. El proceso para la preparación regioselectiva de derivados de glicerol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la reacción de desprotección y la reacción de acetilación se realizan usando tanto ácido de Lewis como anhídrido de ácido acético o usando un agente de acetilación, el ácido de Lewis se selecciona entre el grupo constituido por cloruro de zinc (ZnCl₂), cloruro de estaño (SnCl₂), éter dietílico de trifluoruro de boro (BF₃Et₂O) y mezclas de los mismos, y el agente de acetilación se selecciona entre el grupo constituido por cloruro de acetilo, bromuro de acetilo y mezclas de los mismos.

30 9. El proceso para la preparación regioselectiva de un derivado de glicerol de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la reacción de desprotección y la reacción de acetilación se realizan en presencia o en ausencia de un disolvente orgánico aprótico que se selecciona entre el grupo constituido por hexano, heptano, diclorometano, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo y mezclas de los mismos.

35 10. El proceso para la preparación regioselectiva de derivados de glicerol de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la cantidad de ácido de Lewis es de 1 a 5 equivalentes, y la cantidad de anhídrido de ácido acético o del agente de acetilación es de 1 a 20 equivalentes con respecto al 1-R₁-2-R₂-3-grupo protector-glicerol.

40 11. El proceso para la preparación regioselectiva de derivados de glicerol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo protector es un grupo tritilo, el 1-R₁-2-R₂-3-grupo protector-glicerol se desprotege y trialquilsilila, y a continuación se realiza la reacción de acetilación usando cloruro de acetilo y ácido de Lewis que se selecciona entre el grupo constituido por cloruro de zinc (ZnCl₂), cloruro de estaño (SnCl₂), éter dietílico de trifluoruro de boro (BF₃Et₂O) y mezclas de los mismos o usando bromuro de acetilo en solitario.

45 12. El proceso para la preparación regioselectiva de derivados de glicerol de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el 1-R₁-2-R₂-3-grupo protector-glicerol se desprotege y trialquilsilila en presencia de un disolvente orgánico aprótico que se selecciona entre el grupo constituido por diclorometano, acetato de etilo, acetonitrilo y mezclas de los mismos.

50 13. El proceso para la preparación regioselectiva de derivados de glicerol de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el 1-R₁-2-R₂-3-grupo protector-glicerol se desprotege y trialquilsilila usando yoduro de trimetilsililo, las cantidades de ácido de Lewis, yoduro de trimetilsililo y tanto cloruro de acetilo como bromuro de acetilo son de 1 a 5 equivalentes, de 1 a 5 equivalentes y de 1 a 20 equivalentes con respecto al 1-R₁-2-R₂-3-grupo protector-glicerol, respectivamente.

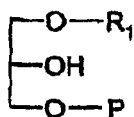
55 14. El proceso para la preparación regioselectiva de un derivado de glicerol de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la cantidad del disolvente orgánico es de 5 a 10 veces en volumen con respecto al peso del 1-R₁-2-R₂-3-grupo protector-glicerol.

60

ES 2 335 530 T3

15. Un intermedio de la siguiente Fórmula 3 para preparar un derivado de glicerol,

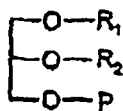
[Fórmula 3]



en el que el compuesto de Fórmula 3 es un compuesto racémico o un compuesto ópticamente activo, R_1 es un grupo de ácido graso que tiene de 16 a 22 átomos de carbono y P es un grupo tritilo.

16. Un intermedio de la siguiente Fórmula 4 para preparar un derivado de glicerol,

[Fórmula 4]



en el que el compuesto de Fórmula 4 es un compuesto racémico o un compuesto ópticamente activo; R_1 y R_2 son grupos de ácido graso que tienen de 16 a 22 átomos de carbono, y son diferentes entre sí; y P es un grupo tritilo.