

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 410 357**

51 Int. Cl.:

**C07D 263/18** (2006.01)

**C07D 263/52** (2006.01)

**C07D 317/34** (2006.01)

**C07D 317/72** (2006.01)

**A23L 1/27** (2006.01)

**A23L 1/305** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2008 E 08865833 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 2222654**

54 Título: **Heterociclos sustituidos con 2-metiltioetilo en calidad de aditivos para alimentos para animales**

30 Prioridad:

**21.12.2007 DE 102007062199**

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

**01.07.2013**

73 Titular/es:

**EVONIK DEGUSSA GMBH (100.0%)  
Rellinghauser Strasse 1-11  
45128 Essen, DE**

72 Inventor/es:

**KOBLER, CHRISTOPH;  
ROTH, PHILIPP;  
WECKBECKER, CHRISTOPH y  
HUTHMACHER, KLAUS**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 410 357 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

Heterociclos sustituidos con 2-metiltioetilo en calidad de aditivos para alimentos para animales

## 5 Introducción

La presente invención se refiere a nuevos heterociclos sustituidos con 2-metiltioetilo y sus derivados, así como a su preparación y a su uso como aditivos para alimentos para animales, en particular para la alimentación de animales de granja tales como, p. ej. gallinas, cerdos, rumiantes, pero también de peces y crustáceos (animales marinos).

Estado conocido de la técnica

Los aminoácidos esenciales tales como metionina, lisina o treonina son componentes muy importantes como aditivos para alimentos para animales en la alimentación de los mismos. Su suplemento posibilita, por una parte, un crecimiento más rápido de los animales, pero, por otra, también un aprovechamiento más eficaz del pienso. Esto representa una gran ventaja económica. Los mercados para aditivos para alimentos para animales son de gran importancia industrial y económica. Además, son fuertes mercados en desarrollo, lo cual se ha de atribuir no sólo a la importancia creciente de países tales como, por ejemplo, China e India.

A partir del documento WO 2004008874 se conoce, entre otros, que metionina (ácido 2-amino-4-metiltiobutírico) representa para muchas especies de animales el primer aminoácido limitante. Así, por ejemplo, en vacas lecheras la producción eficaz de la leche en relación con la cantidad y calidad depende muy intensamente de una aportación suficiente de metionina. La demanda de metionina de vacas lecheras de alta producción puede cubrirse no sólo por la proteína microbiana formada en la panza o bien la proteína no degradada en la panza procedente del pienso (Graulet et al., *J. Animal and Feed Sciences* (2004), 269). Por lo tanto, es ventajoso suplementar al pienso con metionina, con el fin de aumentar la rentabilidad de la producción de leche y la calidad de la leche.

En el caso de animales monogástricos tales como, p. ej., aves de corral y cerdos se utiliza como aditivo para los alimentos para animales, habitualmente, D,L-metionina y el hidroxí análogo de metionina (MHA – siglas en alemán) con la denominación química ácido D,L-2-hidroxi-4-metiltiobutírico (HMB – siglas en alemán). Con ello, se aumenta la cantidad disponible de L-metionina en el organismo que luego puede estar a disposición del animal para su crecimiento.

A diferencia de ello, el suplemento del pienso con metionina en el caso de rumiantes no es eficaz, dado que la cantidad principal en la panza (rumen) de los rumiantes es degradada por parte de microbios. En virtud de esta degradación, sólo una fracción de la metionina aportada accede por lo tanto al intestino delgado del animal, en donde tiene lugar, por lo general, la absorción de la metionina en la sangre.

En el documento WO 99/04647 se describe el uso de MHA para rumiantes. En dicho documento se afirma que MHA sólo se degrada en parte en la panza y, por lo tanto, al menos el 20-40% del MHA suplementado puede acceder al metabolismo después de la absorción en el intestino delgado. Por el contrario, en numerosas otras publicaciones se discute de diferentes maneras el modo de acción de MHA en el caso de los rumiantes. Así, por ejemplo, en el documento WO 200028835 se describe que MHA sólo puede atravesar con éxito la panza y acceder en última instancia al intestino delgado para la absorción cuando MHA se administra en cantidades muy grandes de 60-120 g/día/animal. Con ello, sin embargo, ya no se da una rentabilidad.

Con el fin de que se encuentren a disposición de los rumiantes productos de metionina tales como D,L- metionina o bien *rac*-MHA con una elevada eficacia, debe emplearse una forma protegida frente a la degradación por parte de la panza. En este caso, el reto es encontrar un producto de metionina adecuado que confiera a la metionina una estabilidad lo más elevada posible en la panza y que, a pesar de ello, garantice una elevada y eficaz absorción de la metionina en el intestino. En este caso, existen varias posibilidades para conferir estas propiedades a la D,L-metionina o *rac*-MHA:

## 55 a) Protección física:

Mediante la aplicación de una capa protectora adecuada o bien la distribución de la metionina en una matriz protectora puede alcanzarse una elevada estabilidad en la panza. Con ello, la metionina puede atravesar la panza

prácticamente sin pérdida alguna. En el transcurso ulterior, la capa protectora es abierta o retirada entonces, p. ej., en el cuajar mediante una hidrólisis de carácter ácido, y la metionina que se libera puede ser entonces absorbida por el animal en el intestino delgado. La capa o bien matriz protectora puede consistir en una combinación de varias sustancias tales como, p. ej., lípidos, materiales inorgánicos e hidratos de carbono. Por ejemplo, se pueden

- 5 adquirir en el comercio las siguientes formas de producto:
- i) Met-Plus™ de Nisso America es una proteína protegida con lípidos con un contenido en D,L-metionina de 65%. La matriz protectora consiste en las sales de calcio de ácidos grasos de cadena larga tales como, p. ej., ácido láurico. Como sustancia conservante sirve hidroxitolueno butilado.
  - 10 ii) Mepron® M85 de Degussa AG es una metionina protegida con hidratos de carbono que posee un núcleo a base de D,L-metionina, almidón y ácido esteárico. En calidad de capa protectora se utiliza etilcelulosa. El producto tiene un contenido de 85% de D,L-metionina.
  - 15 iii) Smartamine™ M de Adisseo es una metionina protegida con polímeros. Los gránulos contienen, junto a ácido esteárico, al menos 70% de D,L-metionina. La capa protectora contiene un copolímero de vinilpiridina-estireno.

A pesar de que la protección física impide la degradación microbiana de la metionina en la panza y, con ello, se puede aumentar la aportación y el aprovechamiento de metionina en el animal, existen algunos inconvenientes graves.

La preparación o bien el revestimiento de metionina representa, la mayoría de las veces, un procedimiento técnicamente complicado y complejo y, por lo tanto, es costoso. Además, el revestimiento en superficie de los gránulos acabados puede ser fácilmente dañado por la sollicitación mecánica y la abrasión durante el tratamiento del pienso, lo cual puede conducir a una disminución o bien a la pérdida completa de la protección. Por lo tanto, tampoco es posible elaborar y granular de nuevo los gránulos de metionina protegidos para formar un gránulo de pienso mixto mayor, ya que con ello se rompería de nuevo la capa protectora debido a la sollicitación mecánica. Esto limita fuertemente el uso de productos de este tipo, ya que la granulación de piensos mixtos representa un método ampliamente difundido para el tratamiento de los piensos.

b) Protección química:

Una estabilidad en la panza incrementada de metionina puede alcanzarse, junto a las posibilidades de protección puramente físicas, también por modificación de la estructura química, por ejemplo mediante esterificación del grupo ácido carboxílico. Actualmente se pueden adquirir en el comercio o están descritos en la bibliografía los siguientes productos:

i) Ésteres de metionina tales como, p. ej., D,L-terc-butilmetionina: los ésteres se sometieron a ensayo y mostraron una estabilidad en la panza sólo moderada (Loerch y Oke; "Rumen Protected Amino Acids in Ruminant Nutrition" en "Absorption and Utilization of Amino Acids" Vol. 3, 1989, 187-200, CRC Press Boca Raton, Florida. Por el contrario, para D,L-terc-butilmetionina se divulgó en el documento WO 0028835 un valor biológico de 80%.

ii) Metasmart™ de Adisseo es el éster *iso*-propílico racémico de MHA (HMBi – siglas en alemán). Este compuesto se comercializa también bajo la marca registrada "Sequent" por la razón social americana Novus. En el documento WO 00/28835 se dio a conocer un valor biológico de al menos 50% para HMBi en el caso de rumiantes. En tal caso, ante todo la absorción sorprendentemente rápida del HMBi hidrófobo a través de la pared de la panza juega un papel decisivo. El éster puede entonces hidrolizarse en la sangre para formar MHA y, después de la oxidación y subsiguiente transaminación, puede transformarse en L-metionina. En la patente EP 1358805 se publicó un valor biológico equiparable para HMBi. En el caso de estos ensayos, HMBi estaba incorporado sobre un soporte poroso. En otra publicación se informó por parte de la Comisión Europea que, de nuevo, aprox. el 50% de HMBi es absorbido a través de la pared de la panza (European Commission: Report of the Scientific Committee on Animal Nutrition on the Use of HMBi; 25 de abril de 2003). Graulet et al. publicó en 2004 en el Journal of Animal and Feed Science (269) que mediante las propiedades lipófilas del grupo *iso*-propilo de HMBi se posibilita una mejor difusión a través de la pared de la panza.

Para la preparación de HMBi se han publicado dos procedimientos distintos. Así, HMBi puede ser preparado directamente en una etapa a partir de la cianhidrina correspondiente (documento WO 00-59877). La esterificación

para dar éster *iso*-propílico tiene lugar en tal caso *in situ*, sin tener que aislar previamente MHA. Por el contrario, otro procedimiento esterifica MHA puro con *iso*-propanol (documentos WO 01-58864 y WO 01-56980). En ambos casos, se utiliza para la síntesis ácido cianhídrico que es caro y, además, conlleva un elevado potencial de riesgo.

- 5 Hidetoshi Tokuyama et al.: ("Reduction of ethanethiol esters to aldehydes" Synthesis, tomo 8, 2002, páginas 1121-1123) da a conocer en la Tabla 1 únicamente un éster de etanotiol heterocíclico, pero ningún uso del compuesto divulgado en relación con aditivos para alimentos para animales.

10 También el sector de la piscifactoría (Food and Agriculture Organization of the United Nation (FAO) Fisheries Department "State of World Aquaculture 2006", 2006, Roma. International Food Policy Research Institute (IFPRI) "Fish 2020: Supply and Demand in Changing Markets", 2003, Washington, D.C.) ha adquirido una importancia creciente en los últimos años. La cría de animales de agua salada y agua dulce, comestibles, en particular de peces y crustáceos exige asimismo formas de producto particulares para la manutención con metionina.

15 La manutención de peces y crustáceos que se mantienen comercialmente en pisci-cultivos requiere una forma de producto correspondientemente protegida, por una parte con el fin de que el producto permanezca siendo lo suficientemente estable durante la alimentación en el entorno acuoso y, por otra parte, con el fin de que finalmente el producto metionina tomado por el animal pueda ser óptimamente aprovechado en el organismo del mismo.

## 20 Misión de la invención

Una misión general era habilitar un alimento para animales o bien un aditivo para un alimento para animales en la alimentación de éstos a base de nuevas sustancias sustitutivas de metionina.

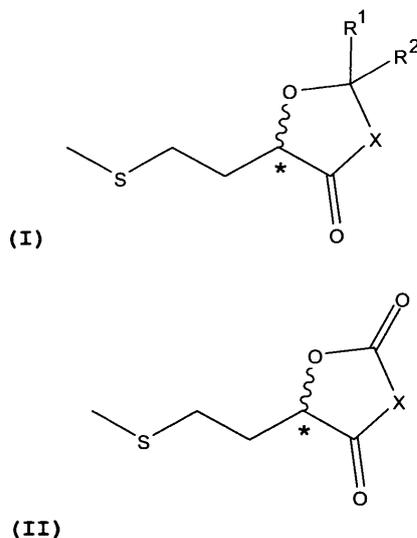
25 Con los antecedentes de los inconvenientes del estado conocido de la técnica era sobre todo misión habilitar un producto de metionina químicamente protegido para animales de granja. En particular, este producto debería ser estable en la panza para su uso en rumiantes, en especial para vacas lecheras. También el producto debería ser en lo posible adecuado para su uso en la alimentación de peces y crustáceos en piscifactorías. De este modo, los animales deberían disponer, junto a D,L-metionina y MHA, de otra fuente de metionina eficaz, que, en la medida de lo posible, no presente o sólo lo haga en una magnitud reducida los inconvenientes de los productos conocidos.

30 Otra misión era encontrar un alimento para animales o bien un aditivo para un alimento para animales con un valor biológico muy elevado que debiera presentar una buena manipulabilidad y capacidad de almacenamiento, así como estabilidad bajo las condiciones habituales del tratamiento de piensos mixtos, en particular para la formación de gránulos. En el caso de los rumiantes, un producto de este tipo tendría la ventaja de una elaboración/habilitación de los piensos mixtos claramente más sencilla y estandarizada, de modo que con ello aumentaría la rentabilidad, pero también la calidad de la producción de leche.

## 40 Descripción de la invención

Estos problemas, así como otros no explícitamente mencionados, los cuales, sin embargo, se pueden derivar o deducir sin más de los contextos discutidos en esta memoria, se resuelven mediante los compuestos heterocíclicos de acuerdo con la invención y sus derivados conforme a la fórmula I o bien la fórmula II, en particular mediante su uso como alimentos para animales, preferiblemente para gallinas, cerdos, rumiantes, peces y crustáceos.

45 Por lo tanto, objeto de la presente invención es un compuesto químico de la fórmula general (I) o (II),



en donde X = O o NR y R = H, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, en particular fenilo, o aralquilo, en particular bencilo y en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y en cada caso son H, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alilo, arilo, en particular fenilo, o aralquilo, en particular bencilo, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos son un grupo alquilenos C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub> eventualmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Las ventajas del compuesto I estriban, p. ej., en que para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H o bien = radical alquilo inferior tal como metilo, etilo, *n*-propilo, representa componentes líquidos, claros como el agua e incoloros. Por otra parte, los componentes de la fórmula I están exentos de productos secundarios dímeros y oligómeros, totalmente al contrario del ácido 2-hidroxi-4-metiltioetil-butírico (monómero de MHA) adquirible en el comercio. Éste se encuentra en equilibrio con sus ésteres dímeros y oligómeros superiores (productos de condensación) que presentan por sí mismos una biodisponibilidad claramente inferior a la de los monómeros de MHA o D,L-metionina. Por lo tanto, MHA se comercializa, de manera similar al ácido láctico análogo, en forma de una disolución acuosa al 88 por ciento, con el fin de influir sobre el equilibrio en dirección al monómero deseado.

Los componentes de acuerdo con la invención, por el contrario, no tienen que ser diluidos con agua, de modo que está disponible el principio activo puro. Además de ello, pueden ser destilados fácilmente, particularmente en el caso de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, metilo, etilo, *n*-propilo, de manera que de un modo realizable de forma técnicamente sencilla puede alcanzarse una pureza de casi el 100% de estas nuevas sustancias, lo cual representa una ventaja técnica del procedimiento extraordinaria y, con ello, también económica.

Los compuestos I o bien II líquidos, en cada caso con X = O, pueden utilizarse directamente como aditivo para alimentos líquidos para animales, lo cual ofrece ventajas para determinadas aplicaciones, en particular cuando en las empresas de piensos mixtos estén ya presentes sistemas de dosificación de líquidos para los denominados microcomponentes. A elección, estos componentes pueden aplicarse, sin embargo, también sobre soportes sólidos que pueden ser de naturaleza inorgánica u orgánica y que deberían ser aptos para alimentos animales y, de esta forma, puede crearse un aditivo para alimentos sólidos para animales, el cual, allí donde sólo se encuentren a disposición sistemas de dosificación de sólidos pueda ser manipulado con la misma facilidad que, p. ej., D,L-metionina en forma de un aditivo para alimentos sólidos para animales clásico.

Soportes inorgánicos de este tipo pueden ser ácidos silícicos tales como, p. ej., Sipernat de Evonik-Degussa, o silicatos, así como óxidos de aluminio o zeolitas, p. ej. silicato de calcio, sodio o aluminosilicato de sodio, o carbonatos de metales tales como carbonato de magnesio, calcio o sodio, individualmente o en mezcla de dos o más sustancias de soporte de este tipo.

Soportes orgánicos de este tipo pueden ser, por ejemplo, alginatos, estearatos, almidones y cauchos vulcanizados. Se prefieren alginato de calcio, sodio o aluminio, estearato de calcio o sodio, almidón de maíz o goma arábiga, individualmente o en mezcla de dos o más sustancias de soporte de este tipo.

De este modo también se puede ajustar de manera deliberada una concentración menor que 100% del componente de acuerdo con la invención, siempre que se desee.

5 Se prefieren compuestos de la fórmula I en los que  $X = O$ , ya que éstos representan tanto acetales como también ésteres y, en este caso, en la hidrólisis en el organismo se forma directamente MHA monómero que a continuación se puede metabolizar. En tal caso se libera al mismo tiempo el correspondiente compuesto de carbonilo  $R^1R^2C=O$ .

10 Se prefieren aquí compuestos de la fórmula I, en los que  $R^1$  y  $R^2$  son en cada caso un alquilo  $C_1-C_6$  eventualmente ramificado. Por motivos fisiológicos, es particularmente preferido en este caso el compuesto 4 con  $R^1 = R^2 = CH_3$ , dado que en la liberación de MHA se forma únicamente acetona, la cual es fisiológicamente inocua. En virtud de la baja concentración de típicamente 0,1 a 0,5% en peso de equivalente de metionina en el pienso mixto también pueden ser justificables otros radicales  $R^1$ ,  $R^2$  o bien los compuestos de carbonilo correspondientemente liberados en la hidrólisis para formar MHA.

15 Se prefiere adicionalmente, por lo tanto, el compuesto 2 (véanse los Ejemplos) con  $R^1 = R^2 = H$  y el compuesto 6 con  $R^1 = H$  y  $R^2 = \textit{terc}$ -butilo. También se prefiere en este caso el compuesto I con  $X = O$  y  $R^1 = H$ ,  $R^2 = \text{fenilo}$ , ya que durante su hidrólisis se forma benzaldehído el cual se presenta también en productos vegetales tales como almendras amargas. En la hidrólisis de 2 se forma como compuesto de carbonilo formaldehído el cual se puede  
20 continuar oxidando fácilmente para formar formiato que tiene por sí mismo importancia como sustancia de partida para piensos.

25 Asimismo se prefiere, además, un compuesto 7 de la fórmula general I, en la que  $R^1$  y  $R^2$  juntos son  $(CH_2)_5$ , de manera que durante su hidrólisis se libera ciclohexanona.

30 Compuestos preferidos en el sentido de la presente invención son, sin embargo, también compuestos de la fórmula I, en los que  $X = NH$ . En su hidrólisis se libera, junto al correspondiente compuesto de carbonilo  $R^1R^2C=O$ , al mismo tiempo amoníaco. Este amoníaco representa exactamente el equivalente  $NH_3$  molar, el cual se necesita en el organismo para el metabolismo del compuesto II de acuerdo con la invención para formar el aminoácido metionina.

35 En este caso, se prefiere el compuesto I en el que  $X = NH$  y  $R^1 = R^2 = H$ . Durante su hidrólisis se forma, como compuesto de carbonilo, formaldehído, el cual se continúa oxidando fácilmente para formar formiato, el cual tiene por sí mismo importancia como sustancia de partida para piensos.

También se prefiere el compuesto 12 en el que  $R^1 = H$  y  $R^2 = \text{fenilo}$ . Durante su hidrólisis se forma, como compuesto carbonilo, benzaldehído que es un componente natural de las almendras amargas.

40 Se prefieren también compuestos de la fórmula I con  $X = NH$ , que se caracterizan porque  $R^1$  y  $R^2$  son en cada caso un alquilo  $C_1-C_6$  eventualmente ramificado.

En este caso, es muy particularmente preferido el compuesto 10 en el que  $R^1 = R^2 = CH_3$  y en el que durante su hidrólisis se liberan únicamente  $NH_3$  y acetona.

45 Pero también el compuesto 13 con  $R^1 = CH_3$  y  $R^2 = C_2H_5$ , y el compuesto 14 con  $R^1$  y  $R^2$  juntos =  $(CH_2)_5$  son nuevas e interesantes sustancias de partida para alimentos para animales.

50 Además de ello, se encontró el compuesto 8 con la fórmula II, en la que  $X = O$ . Esta sustancia es líquida a la temperatura ambiente. Una hidrólisis conduce directamente al MHA monómero y proporciona, en calidad de producto secundario, únicamente  $CO_2$  el cual se presenta de todas maneras en el metabolismo natural de los seres vivos y, por lo tanto, es totalmente inocuo. Esto es de una ventaja extraordinaria para la alimentación de los animales.

55 La contrapartida interesante de igual manera a lo anterior es el compuesto 15 con fórmula II y  $X = NH$  que representa un sólido incoloro. Una hidrólisis conduce asimismo directamente al MHA monómero (ácido 2-hidroxi-4-metiltoetil-butírico) y proporciona junto a  $CO_2$  como otro producto secundario, además  $NH_3$ , el cual se presenta asimismo en el metabolismo natural de los seres vivos o bien de nuevo se encuentra a disposición en forma de equivalente de  $NH_3$  para la formación de aminoácidos a partir del hidroxíácido MHA monómero y, por lo tanto,

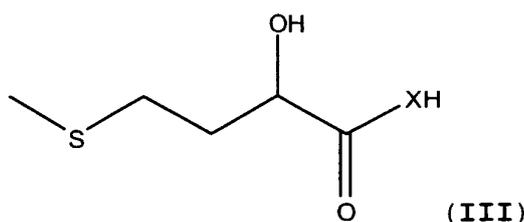
puede ofrecer todavía incluso ventajas.

5 Todos los compuestos de las fórmulas generales I y II de acuerdo con la invención son adecuados, en principio, para su uso para la alimentación de animales de granja, dado que todos contienen el cuerpo base del análogo hidroxilado de metionina, el cual es liberado en forma del tiobutirato de 2-hidroxi-4-metilo en la metabolización fisiológica de los compuestos y, finalmente, se hace reaccionar para formar metionina. Otras ventajas de análogos de metionina químicamente protegidos de este tipo ya se describieron al comienzo o bien en lo que antecede. Formas de producto químicamente protegidas de este tipo son, por una parte, lo suficientemente estables durante la alimentación y también en un entorno acuoso y, por otra parte, son aprovechables en el organismo animal. En función de la especie de animal y de la matriz de los alimentos para animales o bien las condiciones de alimentación, el experto en la materia considerará preferiblemente el uno u otro componente.

15 Compuestos de este tipo pueden encontrar uso, en particular, para la alimentación de aves de corral, de cerdos, de rumiantes, pero también para la alimentación de peces o crustáceos. Mezclas de piensos para la alimentación de animales de granja que contienen al menos uno de los compuestos de la fórmula general I o II son también objeto de la presente invención, así como el correspondiente uso de estos compuestos para la preparación de mezclas de piensos para la alimentación de animales de granja.

20 Objeto de la presente invención es también un correspondiente procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I o II.

Un procedimiento de este tipo parte de un compuesto de la fórmula general III,



25 en donde X, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen en cada caso el significado arriba indicado. En el caso de X = O, III representa el ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico (compuesto 3, monómero MHA) el cual puede ser generado también *in situ* a partir de una de sus sales, preferiblemente la sal de calcio (compuesto 1, véase el Ejemplo 1) con ácido. En el caso de X = NH, III representa amida del ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico (compuesto 9, amida de MHA) la cual se puede obtener a partir de nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico según procedimientos de hidrólisis conocidos, p. ej. con ácido sulfúrico al 55-70 por ciento.

30 Por consiguiente, objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I, caracterizado por que un compuesto de la fórmula general III se hace reaccionar con un compuesto de carbonilo R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>C=O en forma libre o acetilada, eventualmente en presencia de un disolvente. Disolventes adecuados son en este caso, por ejemplo, tolueno o cloroformo que pueden servir al mismo tiempo como agentes de arrastre, así como tetrahidrofurano, dioxano, cloruro de metileno y dimetilformamida. Sin embargo, es particularmente ventajoso emplear el compuesto de carbonilo utilizado al mismo tiempo como disolvente, en particular cuando se trata de una cetona tal como, por ejemplo, en el caso de acetona o metil-etil-cetona. El compuesto de carbonilo en exceso puede recuperarse fácilmente de la manera habitual una vez finalizada la reacción y puede continuar empleándose directamente, eventualmente también después de una purificación ulterior.

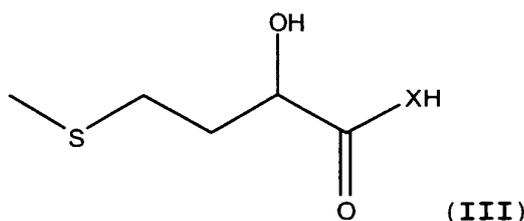
Un procedimiento de este tipo se lleva a cabo, preferiblemente, de una forma catalizada con ácidos. En calidad de catalizadores se utilizan ácidos de Lewis o ácidos de Brønstedt adecuados.

45 Catalizadores preferidos son HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ácido *p*-toluenosulfónico, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, en calidad de ácidos de Brønstedt, y ZnCl<sub>2</sub>, CuSO<sub>4</sub>, FeCl<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>, MgCl<sub>2</sub> y MgBr<sub>2</sub> en calidad de ácidos de Lewis. Los catalizadores pueden recuperarse de la manera habitual después de finalizada la reacción y pueden emplearse de nuevo directamente, eventualmente después de la purificación.

50 También es posible emplear, en lugar del compuesto de carbonilo R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>C=O su dimetil- o dietil-acetal. El metanol o etanol que resulta en este caso puede recuperarse de la mezcla de reacción, preferiblemente por destilación.

También es ventajoso separar de la mezcla de reacción el agua que resulta durante la reacción de condensación en el caso del empleo directo del compuesto de carbonilo  $R^1R^2C=O$ . Mediante la separación de la mezcla de reacción del agua o bien del alcohol resultante se consigue una conversión mayor y una mayor selectividad de producto de condensación deseado. Para la separación de agua/alcohol pueden utilizarse también adicionalmente, además, agentes de arrastre tales como, p. ej., tolueno, de modo que el agua o bien los alcoholes pueden separarse por destilación en forma de azeótropos.

Objeto de la invención es también un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula II, caracterizado por que un compuesto de la fórmula general III

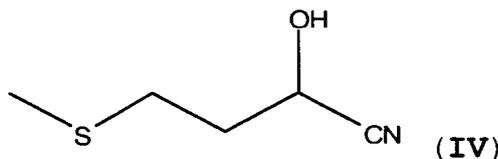


se hace reaccionar con un derivado de ácido carbónico  $X^1X^2C=O$ , en donde  $X^1$  y  $X^2$  son iguales o distintos e, independientemente de otro, pueden ser cloro,  $OCCl_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$  o imidazolilo o bien triazolilo unido a través del nitrógeno.

Dado que fosgeno ( $X^1, X^2 = Cl$ ) es problemático como reactivo, se utiliza preferiblemente el difosgeno bien manipulable ( $X^1 = Cl, X^2 = OCCl_3$ ) en calidad de equivalente de ácido carbónico reactivo. Bien adecuados y bien manipulables son, sin embargo, también carbonato de dimetilo o carbonato de dietilo y los equivalentes de ácido carbónico con contenido en N mostrados tales como, p. ej., carbonildiimidazol.

Una reacción de este tipo puede llevarse a cabo ventajosamente tanto de forma catalizada con ácidos como con bases. En calidad de catalizadores ácidos pueden emplearse los ácidos de Brønstedt o de Lewis ya arriba mencionados (??). En calidad de catalizadores de carácter básico se adecuan, en particular, alcoholatos de metales alcalinos de alcoholes  $C_1-C_4$  tales como, por ejemplo, metóxido o etóxido de sodio o también *tert*-butilato de potasio.

Otra variante adecuada del procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I con  $X = NH$  se caracteriza por que nitrilo del ácido 2-hidroxi-4-metilto-butírico de la fórmula IV



se hace reaccionar con un compuesto de carbonilo  $R^1R^2C=O$  en presencia de ácido y un anhídrido de ácido carboxílico, teniendo  $R^1$  y  $R^2$  el significado arriba indicado. Esto tiene la ventaja de que se ahorra el precursor de la amida del ácido 2-hidroxi-4-metilto-butírico (amida de MHA).

En una variante de procedimiento de este tipo se utilizan en calidad de ácido, preferiblemente ácido sulfúrico y/o ácido acético, y en calidad de anhídrido de ácido carboxílico, preferiblemente anhídrido de ácido acético.

Todas las variantes del procedimiento tienen la ventaja de que se pueden llevar a cabo de una manera sencilla y con rendimientos en parte de buenos a muy buenos.

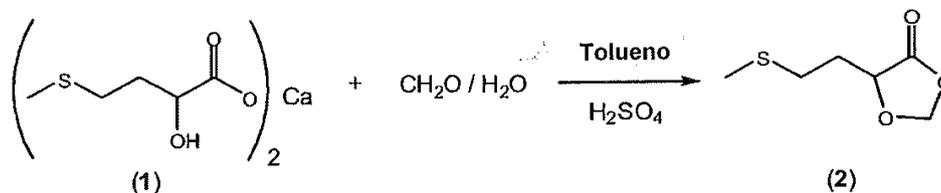
Los siguientes Ejemplos sirven para la explicación más detallada de la invención sin ser limitantes.

#### Ejemplos:

## Ejemplo 1:

Preparación de 5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona (2) a partir de la sal de calcio del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (1) y disolución de formalina mediante catálisis con ácido de Brönstedt en una mezcla bifásica:

5



10,0 g (29,5 mmol) de sal de calcio del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (1) se dispusieron en un matraz redondo de tres bocas de 500 mL en 150 mL de agua y 150 mL de tolueno y se mezclaron con 3,5 g (34,6 mmol) de ácido sulfúrico al 97%. Después de la adición de 50 g (0,58 mol, 19,6 eq.) de disolución de formalina al 37% se calentó hasta la temperatura de ebullición y se agitó durante 16 h a esta temperatura. Después del enfriamiento, las fases se separaron y la fase acuosa se lavó dos veces con sendos 50 mL de tolueno. Las fases orgánicas reunidas se lavaron una vez con 50 mL de disolución de NaCl, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron en el evaporador rotatorio. El producto bruto obtenido se destiló a continuación (p. e. = 125°C/1,5 mbar). Se obtuvieron 7,7 g (47,6 mmol, rendimiento = 81%) de 5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona (2) en forma de un líquido incoloro.

10

15

<sup>1</sup>H-RMN de 5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona (2) (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,02-2,21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,12 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 2,62-2,72 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 4,39 – 4,41 (m, 1H, CH); 5,44 (s, 1H, CH); 5,55 (s, 1H, CH)

20

<sup>13</sup>C-RMN de 5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona (2) (125,8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 15,29 (SCH<sub>3</sub>); 29,38 (SCH<sub>2</sub>); 29,74 (CH<sub>2</sub>); 71,49 (CH); 94,26 (OCH<sub>2</sub>O); 172,80 (C=O)

Análisis elemental para C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>S (M = 162,21 g/mol):

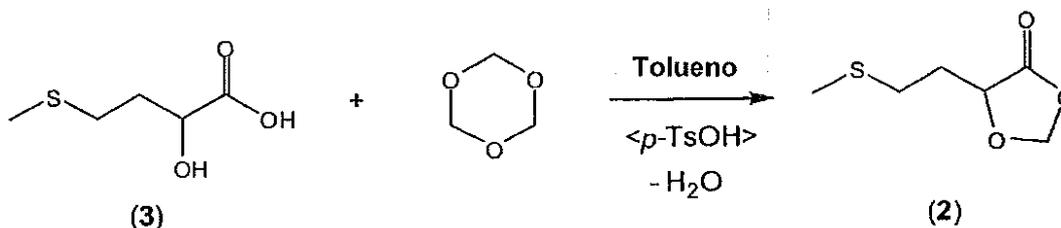
calculado: C 44,43; H 6,21; S 19,77

encontrado: C 44,22; H 6,36; S 19,69

25

## Ejemplo 2:

Preparación de 5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona (2) a partir de ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (3) y trioxano o paraformaldehído mediante catálisis con ácido de Brönstedt:



30

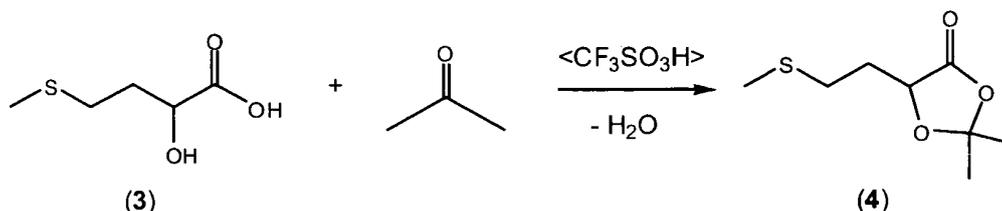
35

5,0 g (33,3 mmol) de ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (3) y 5,0 g (55,5 mmol, 1,67 eq.) de 1,3,5-trioxano (alternativamente, 5,0 g de paraformaldehído) se dispusieron en un matraz redondo de tres bocas de 100 mL en 50 mL de tolueno y se mezclaron con una pizca de ácido p-toluenosulfónico y se calentaron hasta ebullición. Al cabo de 12 h, el disolvente se separó por destilación en el evaporador rotatorio, y el producto bruto obtenido se destiló en vacío. Se obtuvieron 4,6 g (28,5 mmol, rendimiento = 86%) de 5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona (2) en forma de un líquido incoloro. Los datos de RMN coincidían con los del Ejemplo 1.

40

## Ejemplo 3:

Preparación de 2,2-dimetil-5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona (4) a partir de ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (3) y acetona mediante catálisis con ácido de Brönstedt:



5,0 g (33,3 mmol) de ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico **(3)** se dispusieron en un matraz redondo de tres bocas de 250 mL en 100 mL de acetona, se mezclaron con unas pocas gotas de ácido trifluorometanosulfónico o ácido sulfúrico y se agitaron durante 16 h a TA. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotatorio, se recogió en 100 mL de dietiléter y se extrajo dos veces con sendos 25 mL de disolución saturada de NaCl. La fase en éter se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentró en el evaporador rotatorio, y el producto bruto obtenido se destiló a continuación en vacío a través de una columna Vigreux (p. e. =  $122^\circ\text{C}/1$  mbar). Se obtuvieron 5,2 g (27,4 mmol, rendimiento = 82%) de 2,2-dimetil-5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona **(4)** en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H}$ -RMN de 2,2-dimetil-5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona **(4)** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 1,55 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,61 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,95-2,20 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,11 (s, 3H, SCH); 2,62-2,66 (m, 2H, SCH $_2$ ); 4,55 (dd,  $^3J$  = 7,5 Hz,  $^2J$  = 4,4 Hz, 1H, CH)

$^{13}\text{C}$ -RMN de 2,2-dimetil-5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona **(4)** (125,8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14,96 (SCH $_3$ ); 25,46 ( $\text{CH}_3$ ); 26,92 ( $\text{CH}_3$ ); 29,04 ( $\text{CH}_2$ ); 30,73 ( $\text{CH}_2$ ); 72,18 (CH); 110,37 (C); 172,68 (C=O)

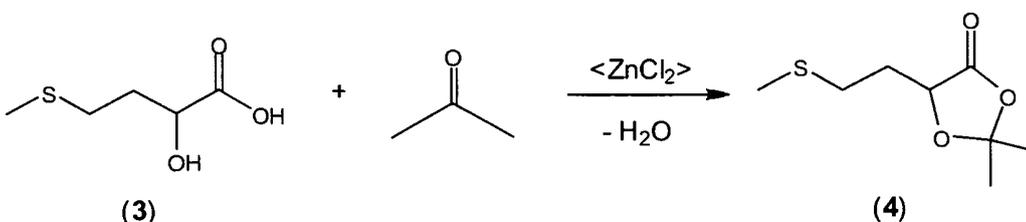
Análisis elemental para  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$  (M = 190,26 g/mol):

calculado: C 50,50; H 7,42; S 16,85

encontrado: C 50,28; H 7,63; S 16,88

Ejemplo 4:

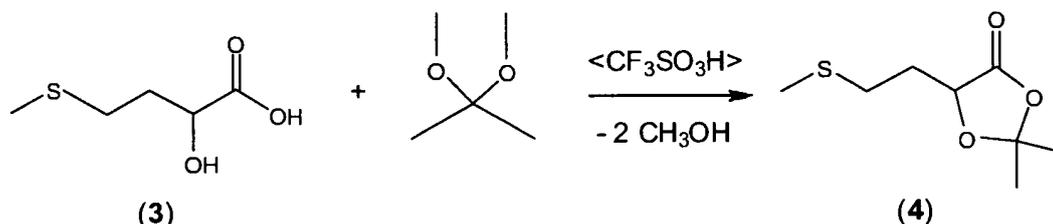
Preparación de 2,2-dimetil-5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona **(4)** a partir de ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico **(3)** y acetona mediante catálisis con ácido de Lewis:



1,0 g (6,7 mmol) de ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico **(3)** se dispusieron en un matraz redondo de tres bocas de 100 mL en 20 mL de acetona, se mezclaron con 1,0 eq. de ácido de Lewis (893 mg de  $\text{ZnCl}_2$ , alternativamente 1,69 g de  $\text{MgBr}_2 \times 2 \text{Et}_2\text{O}$  o 1,38 g de  $\text{BF}_3 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ ) y se agitaron durante 16 h a TA. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotatorio, se recogió en 100 mL de dietiléter, se lavó con 50 mL de agua y dos veces con sendos 25 mL de disolución saturada de NaCl. La fase en éter se secó luego sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentró en el evaporador rotatorio, y el producto bruto obtenido se destiló a continuación en vacío en un tubo de bolas. Se obtuvieron 1,1 g (5,8 mmol, rendimiento = 87%) de 2,2-dimetil-5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona **(4)** en forma de un aceite incoloro. Los datos de RMN coincidían con los del Ejemplo 3.

Ejemplo 5:

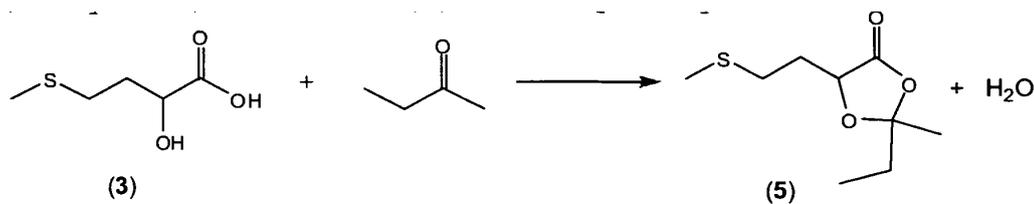
Preparación de 2,2-dimetil-5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona **(4)** a partir de ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico **(3)** y acetona mediante transcetalización:



5,0 g (33,3 mmol) de ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (3) y 5,0 g (48,0 mmol, 1,44 eq.) de 2,2-dimetoxipropano se dispusieron en un matraz redondo de tres bocas de 100 mL en 50 mL de tetrahidrofurano y se calentaron hasta ebullición. Después de 3 h, el disolvente se separó por destilación en el evaporador rotatorio, y el producto bruto obtenido se destiló a continuación en vacío. Se obtuvieron 5,6 g (29,7 mmol, rendimiento = 89%) de 2,2-dimetil-5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona (4) en forma de un aceite incoloro. Los datos de RMN coincidían con los del Ejemplo 3.

#### 10 Ejemplo 6:

Preparación de 2-etil-2-metil-5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona (5) a partir de ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (3) y etil-metil-cetona:



35,0 g (205 mmol) de ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (3) al 88% se añadieron a 350 mL de etil-metil-cetona y se mantuvieron a reflujo durante 5 h. Después del enfriamiento, el disolvente se retiró en el evaporador rotatorio con el agua resultante y el residuo se destiló en vacío (p. e. = 103°C, 0,4 mbar). Se obtuvieron 26,5 g ( mmol, rendimiento = 56%) de 2-etil-2-metil-5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona (5) en forma de un líquido incoloro. La etil-metil-cetona separada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y pudo utilizarse a continuación de nuevo para la siguiente reacción.

<sup>1</sup>H-RMN de 2-etil-2-metil-5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona (5) (mezcla de diastereoisómeros, relación 63:37) (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,96-1,00 (m, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,52, 1,56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,80-1,88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,97-2,18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,11 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 2,63-2,67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,54-4,58 (m, 1H, CH)

<sup>13</sup>C-RMN de 2-etil-2-metil-5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona (5) (mezcla de diastereoisómeros, relación 63:37) (125,8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,23, 7,87 (CH<sub>3</sub>); 15,24 (SCH<sub>3</sub>); 23,86, 25,09 (CH<sub>2</sub>); 29,34, 29,51, 30,97, 31,54, 32,42, 32,60 (CH<sub>3</sub>, 2 x CH<sub>2</sub>); 72,25, 73,00 (CH); 112,29, 112,83 (C); 173,04, 173,09 (C=O)

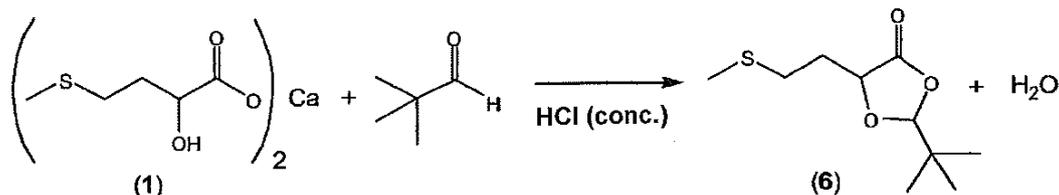
Análisis elemental para C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>S (M = 204,29 g/mol):

calculado: C 52,91; H 7,89; S 15,70

encontrado: C 53,04; H 8,02; S 15,46

#### 35 Ejemplo 7

Preparación de 2-*tert*-butil-5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona (6), sal de calcio del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (1) y pivaldehído mediante catálisis con ácido de Brönstedt:



6,77 g (20 mmol) de sal de calcio del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (1) se mezclaron bajo agitación y enfriamiento con hielo, lentamente, con 13,8 g de ácido clorhídrico conc. Se formó una disolución transparente. A continuación, bajo una atmósfera de gas protector, se añadieron 15 mL de tolueno y 3,45 g (40 mmol) de pivalaldehído recién destilado y se calentaron hasta 75°C, observándose claramente la mezcla bifásica. Después se agitó durante 7 h a esta temperatura. Después del enfriamiento, se formaron dos fases. Las fases en tolueno orgánicas se separaron y la fase acuosa se lavó dos veces con sendos 10 mL de tolueno. Las fases orgánicas reunidas se lavaron tres veces con sendos 15 mL de agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y, después de la filtración en el evaporador rotatorio, se concentraron. El producto bruto obtenido se liberó a continuación en alto vacío de los últimos restos de disolvente. Se obtuvieron 2,62 g (12,0 mmol, rendimiento = 30%) de 2-*tert*-butil-5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona (6) en forma de un aceite ligeramente amarillento.

<sup>1</sup>H-RMN de 2-*tert*-butil-5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona (6) (mezcla de diastereoisómeros) (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,96, 0,98 (s, 9H, CH<sub>3</sub>); 1,99-2,22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,09 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 2,64-2,69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,43-4,46, 4,51-4,54 (m, 1H, CH); 5,15, 5,28 (s, 1H, CH)

<sup>13</sup>C-RMN de 2-*tert*-butil-5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-4-ona (6) (mezcla de diastereoisómeros) (125,8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 15,21, 15,25 (SCH<sub>3</sub>); 23,24, 23,44 (CH<sub>3</sub>); 29,37, 29,39, 30,22, 30,33, 34,24, 35,74 (C, 2 x CH<sub>2</sub>); 73,15, 73,42 (CH); 109,43, 110,46 (CH); 173,17, 173,27 (C=O)

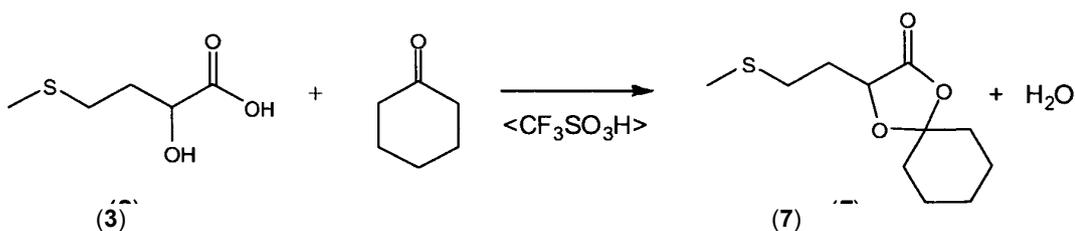
Análisis elemental para C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>S (M = 218,31 g/mol):

calculado: C 55,01; H 8,33; S 14,69

encontrado: C 55,36; H 8,52; S 14,23

Ejemplo 8:

Preparación de 3-(2-(metiltio)etil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-ona (7) a partir de ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (3) y ciclohexanona:



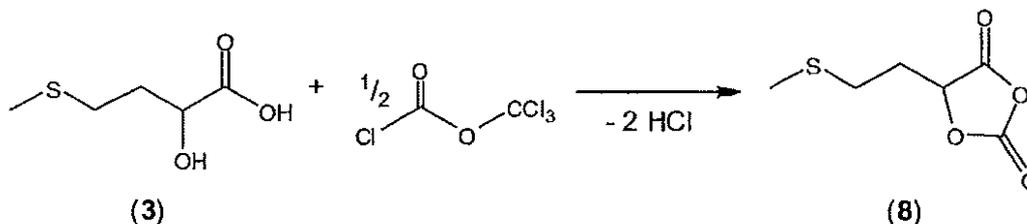
10,0 g (66,6 mmol) de ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (3) y 13,1 g (133,2 mmol, 2,0 eq.) de ciclohexanona se dispusieron en un matraz redondo de tres bocas de 250 mL en 100 mL de THF, se mezclaron con unas pocas gotas de ácido trifluorometanosulfónico y se agitaron durante 16 h a TA. A continuación, la mezcla de reacción se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo obtenido se disolvió con 100 mL de una mezcla a base de 10 mL de diclorometano y 90 mL de *n*-hexano y se lavó dos veces con sendos 50 mL de agua y una vez con 50 mL de disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó a continuación sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró en el evaporador rotatorio. El producto bruto obtenido se cromatografió luego a través de una columna de gel de sílice con *n*-hexano/acetato de etilo = 15:1. Después de la concentración en el evaporador rotatorio, se eliminaron los últimos restos de disolvente en alto vacío. Se obtuvieron 11,2 g (48,6 mmol, rendimiento = 73%) de 3-(2-(metiltio)etil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-ona (7) en forma de un líquido incoloro.

<sup>1</sup>H-RMN de 3-(2-(metiltio)etil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-ona (7) (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,38-1,88 (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>); 1,96-2,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,11 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 2,65 (t, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, 2H, SCH<sub>2</sub>); 4,55 (dd, <sup>3</sup>J = 7,6, <sup>2</sup>J = 4,5 Hz, 1H, CH)

$^{13}\text{C}$ -RMN de 3-(2-(metiltio)etil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-ona (**7**) (125,8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 22,86 (SCH<sub>3</sub>); 23,00 (CH<sub>2</sub>); 24,50 (CH<sub>2</sub>); 29,38 (SCH<sub>2</sub>); 31,13 (CH<sub>2</sub>); 35,24 (CH<sub>2</sub>); 36,77 (CH<sub>2</sub>); 72,25 (CH); 111,49 (C); 173,07 (C=O)

5 Ejemplo 9:

Preparación de 5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-2,4-diona (**8**) a partir de ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (**3**) y difosgeno:

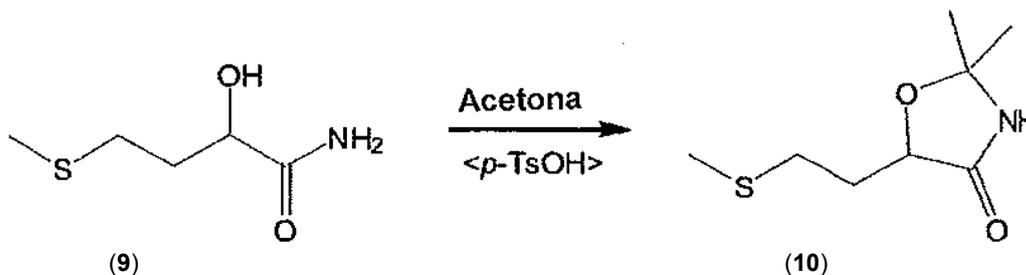


10 1,5 g (10,0 mmol) de ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (**3**) se dispusieron en un matraz de Schlenk de 50 mL en 10 mL de THF seco y, bajo una atmósfera de argón, se añadieron 1,5 mL (12,0 mmol) de difosgeno a lo largo de un espacio de tiempo de 15 min. Después de la adición de 30 mg de carbón activo, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA. A continuación, la disolución de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, se concentró a la temperatura ambiente en el evaporador rotatorio y se secó durante 4 h en alto vacío. Se obtuvieron 1,1 g (9,7 mmol, rendimiento = 97%) de 5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-2,4-diona (**8**) en forma de un aceite amarillento.

$^1\text{H}$ -RMN de 5-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-2,4-diona (**8**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,10 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 2,20-2,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,60-2,80 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 5,20-5,30 (m, 1H, CH)

20 Ejemplo 10:

Preparación de 2,2-dimetil-5-(2-(metiltio)etil)oxazolidin-4-ona (**10**) a partir de amida del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (**9**) y acetona mediante catálisis con ácido de Brönstedt:



30 En un matraz de tres bocas de 250 mL con separador de agua y refrigerador de reflujo se dispusieron 14,9 g (0,1 mol) de amida del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (**9**) en 150 mL de tolueno, se mezclaron con 11,6 g de acetona (0,2 mol) y 0,8 g de ácido *p*-toluenosulfónico y, bajo agitación, se calentaron lentamente hasta la temperatura de ebullición. En tal caso, la suspensión turbia se aclaró a 90°C. Toda la disolución se hirvió a reflujo durante 14 h. En tal caso, se purgó en total dos veces la fase en tolueno sobre-destilada y, a continuación, se completó dos veces en cada caso con 11,6 g de acetona. Después del enfriamiento, la disolución de reacción turbia se filtró y el filtrado se lavó una vez con 100 mL de disolución diluida de  $\text{NaHCO}_3$ , dos veces con sendos 100 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y, finalmente, una vez con 100 mL de disolución saturada de cloruro de sodio. Después, la fase en tolueno se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la filtración, el disolvente se eliminó en vacío en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 13,2 g de un aceite pardo-naranja que cristalizaba lentamente. Para la recristalización se añadieron 30 mL de *n*-hexano, se calentó brevemente hasta la temperatura de ebullición, a continuación se enfrió hasta TA y se dejó reposar durante una noche. Al día siguiente, el sólido cristalizado se separó por filtración y se secó en alto vacío. Se obtuvieron 11,5 g (0,06 mol,  $M = 189,28$  g/mol, rendimiento = 60% de 2,2-dimetil-5-(2-(metiltio)etil)-oxazolidin-4-ona (**8**) en forma de un sólido ligeramente amarillento (p. f. = 84°C).

<sup>1</sup>H-RMN de 2,2-dimetil-5-(2-(metiltio)etil)-4-oxazolidinona (**10**) (500 MHz, DMSO-d6): δ = 1,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,73-1,78 (m, 1H, CH); 1,87-1,92 (m, 1H, CH); 2,04 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 2,48-2,56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,23-4,28 (m, 1H, CH); 8,83 (s ancho, 1H, NH).

5 <sup>13</sup>C-RMN de 2,2-dimetil-5-(2-(metiltio)etil)-4-oxazolidinona (**10**) (125,8 MHz, DMSO-d6): δ = 14,50 (SCH<sub>3</sub>); 28,07, 28,70, 29,10, 31,66 (2 x CH<sub>2</sub>, 2 x CH<sub>3</sub>); 74,53 (CH); 89,60 (C); 171,94 (C=O).

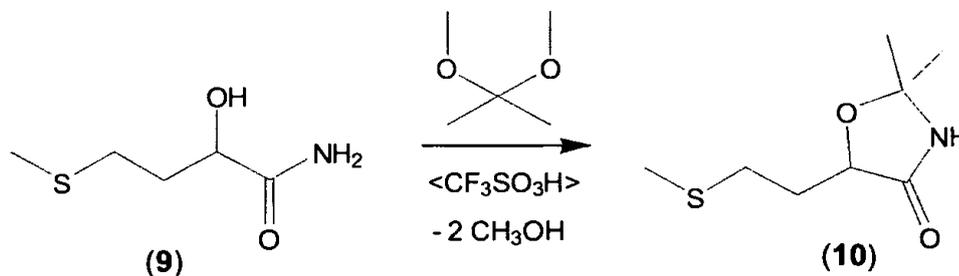
Análisis elemental para C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S (M = 189,28 g/mol):

calculado: C 50,76; H 7,99; N 7,40; S 16,94

10 encontrado: C 50,90; H 8,11; N 7,31; S 16,90

Ejemplo 11:

15 Preparación de 2,2-dimetil-5-(2-(metiltio)etil)-oxazolidin-4-ona (**10**) a partir de amida del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (**9**) por transcetalización:



10,0 g (67,0 mmol) de amida del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (**9**) se suspendieron en un matraz de tres bocas de 250 mL en 70 mL de tetrahidrofurano seco y se mezclaron con 13,96 g (134,0 mmol, 2,0 eq.) de dimetoxipropano. Después de la adición de unas pocas gotas de ácido trifluorometanosulfónico, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se separó en el evaporador rotatorio a 100 mbar/30°C. El residuo oleoso se disolvió en 100 mL de dietiléter y se lavó dos veces con sendos 50 mL de agua. La fase en éter se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró en el evaporador rotatorio. El sólido obtenido se recristalizó a continuación en 100 mL de n-hexano, se separó por filtración y los últimos restos de disolvente se separaron en alto vacío. Se obtuvieron 11,8 g (62 mmol, rendimiento = 93%) de 2,2-dimetil-5-(2-(metiltio)etil)oxazolidin-4-ona (**10**) en forma de un sólido incoloro. Los datos de RMN coincidían con los del Ejemplo 10.

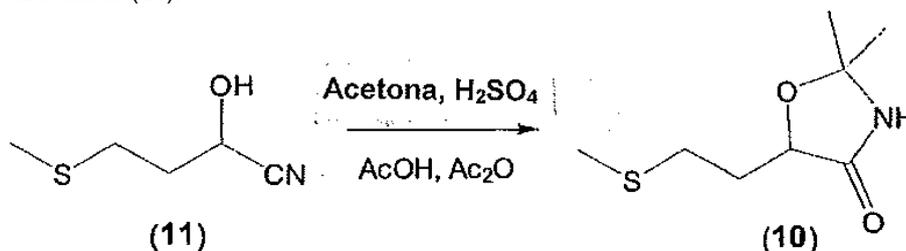
Análisis elemental para C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S (M = 189,28 g/mol):

30 calculado: C 50,76; H 7,99; N 7,40; S 16,94

encontrado: C 50,96; H 8,14; N 7,31; S 16,88

Ejemplo 12:

35 Preparación de 2,2-dimetil-5-(2-(metiltio)etil)-oxazolidin-4-ona (**10**) a partir de 1-hidroxi-3-(metiltio)propioncarbonitrilo (**11**):



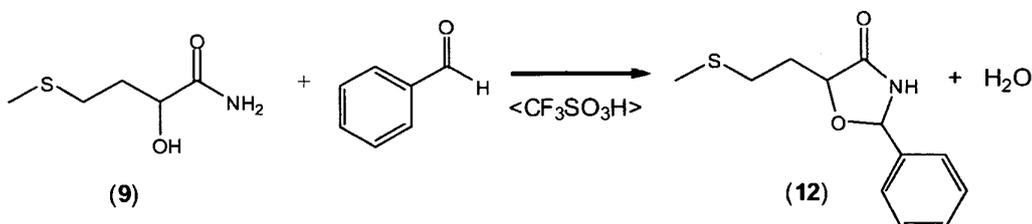
En un matraz de tres bocas de 100 mL se disolvieron 13,1 g de 1-hidroxi-3-(metiltio)propioncarbonitrilo (**11**) al 96% (0,1 mol) y 7,0 g de acetona (0,12 mol) en 30 mL de ácido acético glacial a 10°C. Después se añadieron gota a

gota, lentamente, 5 mL de acetanhídrido (0,05 mol). A continuación, se añadió lentamente, a 0°C, una mezcla a base de 10 mL de ácido sulfúrico conc. y 10 mL de ácido acético glacial. En tal caso, hubo de tenerse cuidado de que toda la disolución de reacción no se calentara en más de 0°C. Se obtuvo una suspensión viscosa, amarillenta y apenas agitable. Después de la adición completa, se agitó durante 1 h a 10°C y, finalmente, durante 15 min a TA.

- 5 La disolución de reacción se vertió sobre hielo (aprox. 150 g) y luego se extrajo tres veces con sendos 100 mL de dietiléter. La fase en éter se lavó una vez con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y, a continuación, con disolución saturada de sal común y se secó sobre sulfato de sodio. El Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se separó por filtración y el éter se eliminó en vacío. Se obtuvieron 4,5 g de un aceite pardo-naranja que se recristalizó en *n*-hexano. Después de la filtración y separación de los últimos restos de disolvente en alto vacío se pudieron aislar, en forma de un sólido ligeramente amarillento, 2,8 g (14,8 mmol, M = 189,28 g/mol, rendimiento = 15%) de 2,2-dimetil-5-(2-(metiltio)etil)-4-oxazolidinona (**10**). Los datos de RMN coincidían con los del Ejemplo 10.

Ejemplo 13:

- 15 Preparación de 5-(2-(metiltio)etil)-2-feniloxazolidin-4-ona (**12**) a partir de amida del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (**9**) mediante catálisis con ácido de Brönstedt:



- 20 5,0 g (33,5 mmol) de amida del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (**9**) se suspendieron en 35 mL de tetrahidrofurano seco en un matraz de tres bocas de 100 mL y se mezclaron con 7,1 g (67 mmol, 2,0 eq.) de benzaldehído recién destilado. Después de la adición de unas pocas gotas de ácido trifluorometanosulfónico, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente. La disolución de reacción transparente se concentró en el evaporador rotatorio, y el residuo obtenido se recogió en 100 mL de dietiléter. A continuación, se lavó tres veces con sendos 30 mL de agua y una vez con 30 mL de disolución saturada de NaCl. La fase en éter se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró en el evaporador rotatorio. La mezcla de productos obtenida se separó luego a través de una cristalización fraccionada. A partir de 100 mL de diclorometano/dietiléter = 1:1 se aislaron en total 2,8 g de un sólido que, a continuación, se recristalizó en dietiléter. Se obtuvieron 2,1 g (8,8 mmol, rendimiento = 26%) de 5-(2-(metiltio)etil)-2-feniloxazolidin-4-ona (**12**) en forma de un sólido incoloro (p. f. = 130°C).

- 30 <sup>1</sup>H-RMN de 5-(2-(metiltio)etil)-2-feniloxazolidin-4-ona (**12**) (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,00-2,30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,11 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 2,63-2,75 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 4,49-4,53 (m, 1H, CH); 6,03-6,05 (m, 1H, CH); 6,24 (s ancho, 1H, NH); 7,40 – 7,50 (m, 5H, H<sub>fenilo</sub>)

- 35 <sup>13</sup>C-RMN de 5-(2-(metiltio)etil)-2-feniloxazolidin-4-ona (**12**) (125,8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19,67 (SCH<sub>3</sub>); 29,93 (SCH<sub>2</sub>); 31,74 (CH<sub>2</sub>); 76,68 (CH); 87,33 (CH); 127,23, 129,28, 130,49, 138,12 (C<sub>fenilo</sub>); 175,25 (C=O)

Análisis elemental para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S (M = 237,32 g/mol):

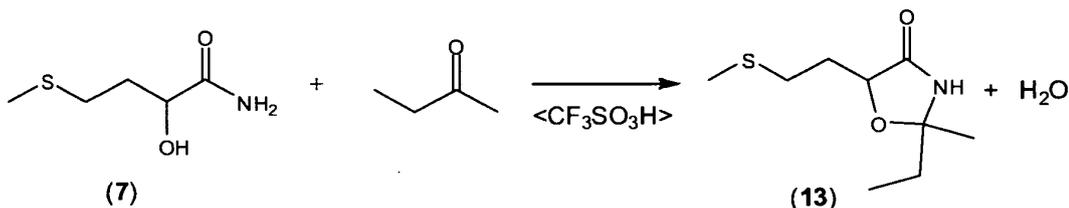
calculado: C 60,73; H 6,37; N 5,90; S 13,51

encontrado: C 60,61; H 6,27; N 5,66; S 13,49

40

Ejemplo 14:

Preparación de 2-etil-2-metil-5-(2-(metiltio)etil)oxazolidin-4-ona (**13**) a partir de amida del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (**9**) mediante catálisis con ácido de Brönstedt:



5,0 g (33,5 mmol) de amida del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (**9**) se suspendieron en 35 mL de tetrahidrofurano seco en un matraz de tres bocas de 100 mL y se mezclaron con 4,8 g (67 mmol, 2,0 eq.) de etilmetil-cetona. Después de la adición de unas pocas gotas de ácido trifluorometanosulfónico, la mezcla de reacción se agitó durante 5 días a la temperatura ambiente. La disolución de reacción transparente se concentró en el evaporador rotatorio, el residuo obtenido se recogió en 100 mL de dietiléter y se lavó tres veces con sendos 30 mL de agua y una vez con 30 mL de disolución saturada de NaCl. Las fases en éter reunidas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron en el evaporador rotatorio y el residuo se recrystalizó dos veces en una mezcla de dietiléter/*n*-hexano. Se obtuvieron 5,1 g (24,9 mmol, rendimiento = 74%) de 2-etil-2-metil-5-(2-(metiltio)etil)oxazolidin-4-ona (**13**) en forma de un sólido incoloro (p. f. = 62°C).

$^1\text{H}$ -RMN de 2-etil-2-metil-5-(2-(metiltio)etil)oxazolidin-4-ona (**13**) (mezcla de diastereoisómeros) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,95 (t,  $^3J$  = 7,4 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,44 – 1,46 (pd, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,62-1,80 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,90-2,16 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,12 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 2,60-2,70 (m, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 4,42-4,48 (m, 1H, CH); 6,60-6,80 (d ancho, 1H, NH)

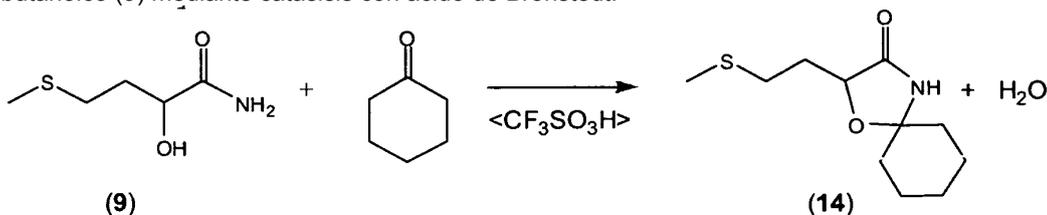
$^{13}\text{C}$ -RMN de 2-etil-2-metil-5-(2-(metiltio)etil)oxazolidin-4-ona (**13**) (mezcla de diastereoisómeros) (125,8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,82, 7,97 ( $\text{CH}_3$ ); 15,36, 15,37 ( $\text{SCH}_3$ ); 26,55, 27,62, 29,55, 29,78, 31,79, 32,42, 34,09, 34,51 (3 x  $\text{CH}_2$ , 1 x  $\text{CH}_3$ ); 75,18, 76,27 (CH); 92,56, 92,81 (C); 174,13, 174,19 (C=O)

Análisis elemental para  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$  (M = 203,30 g/mol):

calculado: C 53,17; H 8,43; N 6,89; S 15,77  
 encontrado: C 52,46; H 8,27; N 6,49; S 15,71

Ejemplo 15:

Preparación de 2-(2-(metiltio)etil)-1-oxa-4-azaespiro[4.5]decan-3-ona (**14**) a partir de amida del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (**9**) mediante catálisis con ácido de Brönstedt:



10,0 g (67,0 mmol) de amida del ácido 1-hidroxi-3-(metilmercapto)-butanoico (**9**) se suspendieron en 150 mL de tolueno seco en un matraz de tres bocas de 250 mL y se mezclaron con 32,9 g (336 mmol, 5,0 eq.) de ciclohexanona. Después de la adición de unas pocas gotas de ácido trifluorometanosulfónico, la mezcla de reacción se calentó hasta ebullición y se agitó durante 1 h a esta temperatura. La disolución de reacción se enfrió a continuación y se extrajo dos veces con sendos 50 mL de agua. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se separó en el evaporador rotatorio a 70 mbar/40°C. El sólido obtenido se recrystalizó en *n*-hexano/EtOAc, se separó por filtración, se secó y los últimos restos de disolvente se separaron en alto vacío. Se obtuvieron 12,4 g (54 mmol, rendimiento = 80%) de 2-(2-(metiltio)etil)-1-oxa-4-azaespiro[4.5]decan-3-ona (**14**) en forma de un sólido incoloro (p. f. = 109°C)

$^1\text{H}$ -RMN de 2-(2-(metiltio)etil)-1-oxa-4-azaespiro[4.5]decan-3-ona (**14**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,38-1,80 (m, 10H, 5 x  $\text{CH}_2$ ); 1,90-2,18 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,12 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 2,64 (t,  $^3J$  = 7,6 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,44 (dd,  $^3J$  = 7,6 Hz,  $^2J$  = 2,1 Hz, 1H, CH); 8,41 (s ancho, 1H, NH)

$^{13}\text{C}$ -RMN de 2-(2-(metiltio)etil)-1-oxa-4-azaespiro[4.5]decan-3-ona (**14**) (125,8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15,42 ( $\text{SCH}_3$ ); 23,02, 23,12, 24,68 (3 x  $\text{CH}_2$ ); 29,52 ( $\text{SCH}_2$ ); 32,30 ( $\text{CH}_2$ ); 37,85, 38,93 (2 x  $\text{CH}_2$ ); 75,33 ( $\text{CH}$ ); 91,98 ( $\text{C}$ ); 174,54 ( $\text{C}=\text{O}$ )

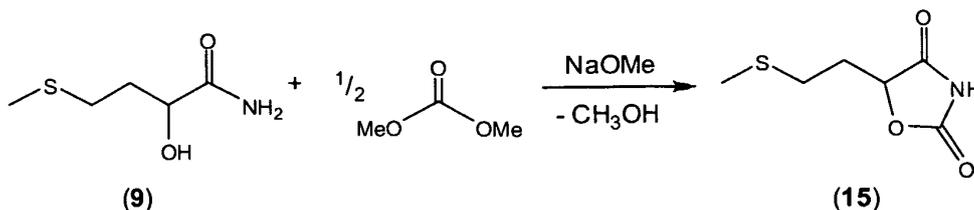
5 Análisis elemental para  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$  (M = 229,34 g/mol):

calculado: C 57,61; H 8,35; N 6,11; S 13,98

encontrado: C 57,72; H 8,46; N 5,98; S 13,99

Ejemplo 16:

10 Preparación de 5-(2-(metiltio)etil)oxazolidin-2,4-diona (**15**) a partir de amida del ácido 2-hidroxi-4-(metiltio)butanoico (**9**):

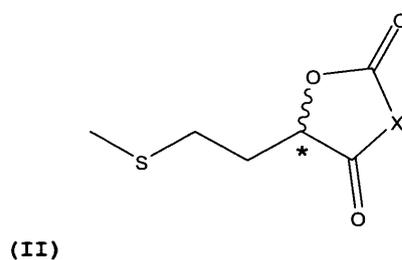
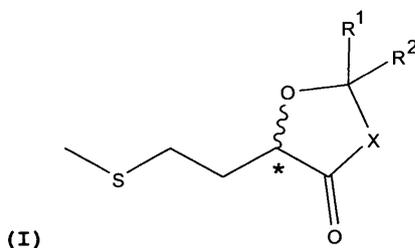


15 5,0 g (33,5 mmol) de amida del ácido 1-hidroxi-3-(metilmercapto)-butanoico (**9**) se suspendieron en 50 mL de metanol en un matraz de tres bocas de 250 mL, se añadieron 10 mL de carbonato de dimetilo y, a continuación, se mezclaron con 9,05 g (168 mmol, 5,0 eq.) de metilato de sodio. La mezcla de reacción se calentó hasta ebullición y se agitó a reflujo durante 24 h a esta temperatura. La disolución de reacción se enfrió y se mezcló dos veces con 100 mL de agua fría y se extrajo tres veces con sendos 50 mL de *tert*-butilmetiléter. La fase orgánica reunida se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró en el evaporador rotatorio a 15 mbar/40°C y se almacenó durante una noche en el refrigerador. El sólido cristalizado se recrystalizó varias veces en una mezcla a base de *n*-hexano/EtOAc. Después de la filtración y el secado, se separaron en alto vacío los últimos restos de disolvente. Se obtuvieron 2,8 g (12,2 mmol, rendimiento = 36,4%) de 5-(2-(metiltio)etil)oxazolidin-2,4-diona (**15**) en forma de un sólido incoloro.

25  $^1\text{H}$ -RMN de 5-(2-(metiltio)etil)oxazolidin-2,4-diona (**15**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,10 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ); 2,20-2,40 (m, 2H,  $\text{CH}$ ); 2,60-2,80 (m, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 5,0-5,2 (m, 1H,  $\text{CH}$ ); 9,1 (s ancho, 1H,  $\text{NH}$ )

## REIVINDICACIONES

1.- Compuesto químico de la fórmula general I o II,



5

en donde X = O o NR y R = H, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, en particular fenilo, o aralquilo, en particular bencilo, y en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y en cada caso son H, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente ramificado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alilo, arilo, en particular fenilo, o aralquilo, en particular bencilo, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos son un grupo alquilenos C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub> eventualmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10

2.- Compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, caracterizado porque X = O.

3.- Compuesto según la reivindicación 2, caracterizado porque R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H.

15

4.- Compuesto según la reivindicación 2, caracterizado porque R<sup>1</sup> = H y R<sup>2</sup> = *terc*-butilo.

5.- Compuesto según la reivindicación 2, caracterizado porque R<sup>1</sup> = H y R<sup>2</sup> = fenilo.

20

6.- Compuesto según la reivindicación 2, caracterizado porque R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son en cada caso alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente ramificado.

7.- Compuesto según la reivindicación 6, caracterizado porque R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>.

25

8.- Compuesto según la reivindicación 2, caracterizado porque R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>.

9.- Compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, caracterizado porque X = NH.

10.- Compuesto según la reivindicación 9, caracterizado porque R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H.

30

11.- Compuesto según la reivindicación 9, caracterizado porque R<sup>1</sup> = H y R<sup>2</sup> = fenilo.

12.- Compuesto según la reivindicación 9, caracterizado porque R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son en cada caso un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> eventualmente ramificado.

35

13.- Compuesto según la reivindicación 12, caracterizado porque R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>.

14.- Compuesto según la reivindicación 12, caracterizado porque R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub> y R<sup>2</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

40

15.- Compuesto según la reivindicación 2, caracterizado porque R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>.

16.- Compuesto de la fórmula II según la reivindicación 1, caracterizado porque X = O.

17.- Compuesto de la fórmula II según la reivindicación 1, caracterizado porque X = NH.

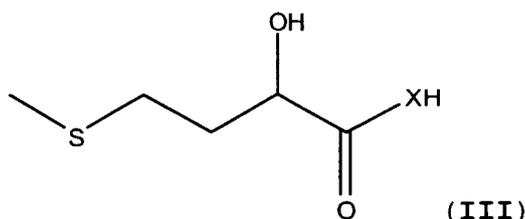
18.- Uso de compuestos según las reivindicaciones 1-17 para la alimentación de animales de granja.

19.- Uso según la reivindicación 18 para la alimentación de aves de corral, cerdos, rumiantes, peces o crustáceos.

20.- Mezclas de piensos para la alimentación de animales de granja que contienen al menos un compuesto según las reivindicaciones 1-17.

21.- Uso de compuestos según las reivindicaciones 1-17 para la preparación de mezclas de piensos para la alimentación de animales de granja.

22.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I, caracterizado por que un compuesto de la fórmula general III



se hace reaccionar con un compuesto de carbonilo  $R^1R^2C=O$  en forma libre o acetilada, eventualmente en presencia de un disolvente, en donde X,  $R^1$  y  $R^2$  tienen en cada caso el significado indicado en la reivindicación 1.

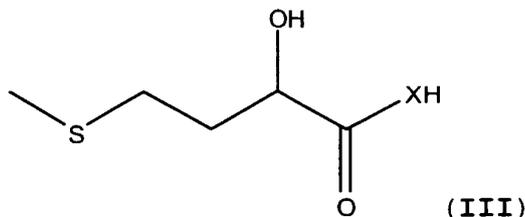
23.- Procedimiento según la reivindicación 22, caracterizado por que en calidad de catalizador se utiliza un ácido de Lewis o un ácido de Brönstedt.

24.- Procedimiento según la reivindicación 23, caracterizado por que en calidad de catalizador se utiliza HCl,  $H_2SO_4$ , ácido *p*-toluenosulfónico,  $CF_3SO_3H$ ,  $ZnCl_2$ ,  $CuSO_4$ ,  $FeCl_3$ ,  $AlCl_3$ ,  $MgCl_2$ ,  $MgBr_2$ .

25.- Procedimiento según las reivindicaciones 22-24, caracterizado por que se emplea el dimetil- o dietil-acetal del compuesto  $R^1R^2C=O$ .

26.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 22-25, caracterizado por que se separa el agua o el alcohol que resulta durante la reacción.

27.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula II según la reivindicación 1, caracterizado por que un compuesto de la fórmula general III

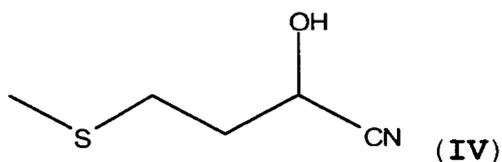


se hace reaccionar con un derivado de ácido carbónico  $X^1X^2C=O$ , en donde  $X^1$  y  $X^2$  son iguales o distintos e, independientemente de otro, pueden ser cloro u  $OCCl_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$  o imidazolilo o triazolilo unido a través del nitrógeno.

28.- Procedimiento según la reivindicación 27, caracterizado por que  $X^1 = Cl$  y  $X^2 = OCCl_3$ .

29.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 27 ó 28, caracterizado por que la reacción se lleva a cabo de forma catalizada en condiciones ácidas o básicas.

- 5 30.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 con X = NH, caracterizado por que el hidroxinitrilo de la fórmula IV



- 10 se hace reaccionar con un compuesto de carbonilo  $R^1R^2C=O$  en presencia de ácido y un anhídrido de ácido carboxílico, teniendo  $R^1$  y  $R^2$  el significado indicado en la reivindicación 1.

31.- Procedimiento según la reivindicación 30, caracterizado por que como ácido se utiliza ácido sulfúrico y/o ácido acético y como anhídrido de ácido carboxílico se utiliza anhídrido de ácido acético.