

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 298**

51 Int. Cl.:

**C07D 317/20** (2006.01)

**C07D 319/06** (2006.01)

**C07D 321/08** (2006.01)

**C07C 319/20** (2006.01)

**C07C 323/52** (2006.01)

**C07C 323/60** (2006.01)

**A23K 1/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2007 E 07822235 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2091934**

54 Título: **Cetales de cetometionina y sus derivados**

30 Prioridad:

**24.11.2006 DE 102006055470**

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

**10.09.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KOBLER, CHRISTOPH;  
HATELEY, MARTIN;  
ROTH, PHILIPP;  
JÄGER, BARBARA;  
PETER, RAINER;  
WECKBECKER, CHRISTOPH y  
HUTHMACHER, KLAUS**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 422 298 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

Cetales de cetometionina y sus derivados

## Introducción

5 El presente invento se refiere a cetales o respectivamente semicetales de cetometionina y a sus derivados así como a su preparación y a su utilización como aditivos para piensos, en particular para la alimentación de rumiantes.

## Estado de la técnica

10 Ciertos aminoácidos, tales como metionina, lisina o treonina, son unos componentes de la alimentación de animales importantes como aditivos para piensos. Ellos hacen posible un crecimiento más rápido así como un aprovechamiento más eficiente de los piensos. Esto constituye en la mayor parte de los casos una manifiesta ventaja económica. Los mercados para los aditivos para piensos presentan una gran importancia industrial y económica. Además de ello, son unos fuertes mercados en crecimiento, lo cual ha de ser atribuido no en último término a la creciente importancia de países, tales como por ejemplo China e India.

15 A partir del documento de solicitud de patente internacional WO 2004008874 es conocido, entre otras cosas, que la metionina constituye el primer aminoácido limitador para muchas especies de animales, entre ellas también los rumiantes. Así, por ejemplo, en el caso de vacas lecheras la producción eficiente de leche en lo que se refiere a la cantidad y a la calidad depende muy grandemente de una aportación suficiente de metionina. El consumo de metionina por vacas lecheras de alto rendimiento no puede ser cubierto en este caso por la proteína microbiana formada en la panza o respectivamente por la proteína procedente del pienso, que no ha sido descompuesta en la panza (Graulet y colaboradores, *J. Animal and Feed Sciences* (2004), 269). Por lo tanto, es ventajoso suplementar al  
20 pienso con metionina, con el fin de aumentar la rentabilidad de la producción de leche y la calidad de la leche.

25 En el caso de animales monogástricos, tales como p.ej. aves de corral y cerdos, usualmente la metionina y el compuesto hidroxílico análogo a metionina (MHA, acrónimo de Methionin-Hydroxy-Analog), que es designado también como el ácido hidroximetil-tiobutírico (HMB), se utilizan como aditivos para piensos. De esta manera se aumenta la cantidad de L-metionina disponible en el organismo, que entonces puede estar a disposición del animal para su crecimiento.

Al contrario de esto, la suplementación del pienso con metionina no es efectiva en el caso de rumiantes, puesto que la cantidad principal es descompuesta por microbios en la panza (rumen) de los rumiantes. A causa de esta descomposición, por lo tanto, solamente una fracción de la metionina suplementada llega al intestino delgado del animal, donde por lo general se efectúa la absorción de la metionina en la sangre.

30 En el documento WO 99/04647 se describe la utilización del MHA para rumiantes. En este documento se afirma que el MHA es descompuesto solamente en parte en la panza y por lo tanto por lo menos un 20-40 % del MHA suplementado puede llegar al metabolismo después de su absorción en el intestino delgado. En otras numerosas publicaciones se discute de un modo diverso, por el contrario, el modo de actuación del MHA en los rumiantes. Así, por ejemplo, en el documento WO 200028835 se describe que el MHA puede pasar satisfactoriamente por la panza y a fin de cuentas acceder a la absorción en el intestino, solamente cuando el MHA se administra en muy grandes  
35 cantidades de 60-120 g/día/animal. De esta manera, ya no existe sin embargo una rentabilidad.

40 Para que estén a disposición del rumiante con una alta eficiencia unos productos de metionina tales como la D,L-metionina o respectivamente el *rac*-MHA, se debe de emplear una forma protegida contra la descomposición en la panza. El reto es en este caso descubrir un apropiado producto de metionina que confiera a la metionina una estabilidad en la panza lo más alta que sea posible y a pesar de todo garantice una absorción alta y eficiente de la metionina en el intestino. En este caso hay varias posibilidades de conferir estas propiedades a la D,L-metionina o al *rac*-MHA:

## a) Protección física:

45 Mediante colocación de una apropiada capa protectora o respectivamente por distribución de la metionina en una matriz protectora se puede conseguir una alta estabilidad en la panza. De esta manera, la metionina puede pasar a través de la panza prácticamente sin pérdida. En la evolución ulterior, la capa protectora puede entonces ser abierta o eliminada p.ej. en el cuajar (abomaso) mediante una hidrólisis en condiciones ácidas y la metionina que se libera puede ser absorbida entonces por el animal en el intestino delgado. La capa o respectivamente matriz protectora puede componerse de una combinación de varias sustancias, tales como p.ej. lípidos, materiales inorgánicos e  
50 hidratos de carbono. Son obtenibles comercialmente las siguientes formas del producto:

- i) La Met-Plus<sup>®</sup> de Nisso America es una metionina protegida con lípidos con un contenido de D,L-metionina de 65 %. La matriz protectora se compone de las sales de calcio de ácidos grasos de cadena larga tales como p.ej. el ácido láurico. Como sustancia conservante sirve el hidroxitolueno butilado.
- 5 ii) La Mepron<sup>®</sup> M85 de Degussa AG es una metionina protegida con hidratos de carbono, que posee un núcleo a base de D,L-metionina, un almidón y ácido esteárico. Como capa protectora se utiliza una etil-celulosa. El producto tiene un contenido de 85 % de D,L-metionina.
- 10 iii) La Smartamine<sup>®</sup> M de Adisseo es una metionina protegida con un polímero. Los gránulos contienen, junto al ácido esteárico, por lo menos 70 % de D,L-metionina. La capa protectora contiene un copolímero de vinil-piridina y estireno.

10 Aunque la protección física impide la descomposición microbiana de la metionina en la panza y de esta manera se pueden aumentar la aportación y el aprovechamiento de metionina en el animal, existen algunas desventajas graves.

15 El proceso de preparación o respectivamente de revestimiento de metionina constituye en la mayor parte de los casos un procedimiento técnicamente complicado y costoso, y por lo tanto es caro. Además de ello, el revestimiento superficial de los gránulos acabados puede ser dañado fácilmente por una carga mecánica y una abrasión durante la elaboración del pienso, lo cual puede conducir a la disminución o respectivamente hasta la pérdida completa de la protección. Por lo tanto, tampoco es posible elaborar los gránulos protegidos de metionina para formar un gránulo de pienso mixto de mayor tamaño y granularlos de nuevo, puesto que de esta manera de nuevo se rompería la capa protectora mediante la sollicitación mecánica. Esto restringe grandemente la utilización de tales productos, puesto  
20 que la granulación de piensos mixtos constituye un método muy propagado de la elaboración de piensos.

b) Protección química:

25 Una elevada estabilidad de la metionina en la panza se puede conseguir, junto a las posibilidades de protección puramente físicas, también mediante una modificación de la estructura química, por ejemplo por una esterificación del grupo de ácido carboxílico. En el momento actual son obtenibles comercialmente o se describen en la bibliografía los siguientes productos:

30 i) Ésteres de metionina tales como p.ej. la D,L-terc.-butil-metionina: Los ésteres fueron ensayados y mostraron solamente una moderada estabilidad en la panza (Loerch und Oke; "Rumen Protected Amino Acids in Ruminant Nutrition" [Aminoácidos protegidos contra el rumen en la nutrición de rumiantes] en "Absorption and Utilization of Amino Acids" [Absorción y utilización de aminoácidos] volumen 3, 1989, 187-200, CRC Press Boca Raton, Florida). Para la D,L-terc.-butil-metionina se publicó, por el contrario, en el documento WO 0028835 un valor biológico de 80 %.

35 ii) El Metasmart<sup>®</sup> de Adisseo es el éster iso-propílico racémico del MHA (HMBi). Este compuesto es comercializado también bajo la marca comercial "Sequent" por la entidad norteamericana Novus. En el documento WO 00/28835 se divulgó un valor biológico de por lo menos 50 % para el HMBi en el caso de rumiantes. En este caso desempeña un cometido decisivo sobre todo la absorción sorprendentemente rápida del HMBi hidrófobo a través de la pared de la panza. El éster puede ser hidrolizado entonces en la sangre para formar el MHA y. después de una oxidación y una subsiguiente transaminación, puede ser transformado en la L-metionina. En el documento de patente europea EP 1358805 se publicó un valor biológico comparable para el HMBi. En el caso de estas investigaciones, el HMBi era aplicado sobre un soporte poroso. En otra publicación se informó por parte de la Comisión Europea que de nuevo es absorbido un 50 % del HMBi a través de la pared de la panza (European Commission: Report of the Scientific Committee on Animal Nutrition on the Use of HMBi [Comisión Europea: Informe del comité científico sobre la nutrición de animales con el uso de HMBi]; 25 de Abril de 2003). Graulet y colaboradores publicaron en 2004, en el Journal of Animal and Feed Science (269), que mediante las propiedades lipófilas del grupo *iso*-propilo del HMBi se hace una posible una mejor difusión a través de la pared de la panza.

45 Para la preparación del HMBi se han publicado dos diferentes procedimientos. Así, el HMBi o bien se puede transformar directamente en una sola etapa a partir de la correspondiente cianhidrina (documento WO 00-59877). La esterificación para formar el éster *iso*-propílico se efectúa en este caso *in situ*, sin tener que aislar previamente el MHA. Otro procedimiento esterifica, por el contrario, el MHA puro con *iso*-propanol (documentos WO 01-58864 y WO 01-56980). En ambos casos, se utiliza para la síntesis el ácido cianhídrico, que es más caro y además alberga en sí mismo un gran potencial de peligro.

50 iii) Cetometionina y sus derivados de ácidos carboxílicos: El uso de esta clase de compuestos, en particular de la cetometionina propiamente dicha, como aditivo para piensos, se describió tan solo hace poco tiempo en la solicitud WO 2006-072711. Allí se describió también un procedimiento técnico para la preparación de cetometionina y sus derivados de ácidos carboxílicos. La cetometionina constituye el compuesto precursor directo de la metionina y

puede hacer reaccionar con facilidad, en el organismo en una sola etapa mediante una transaminación, para formar la L-metionina. En comparación con esto, tanto el MHA como también el HMBi tienen la desventaja de que ellos necesitan dos o respectivamente tres etapas para la transformación en la L-metionina dentro del organismo. Así, el HMBi, en primer lugar, debe de ser hidrolizado para formar el MHA libre y a continuación oxidado con ayuda de una oxidasa para formar la cetometionina. Tan solo entonces se puede aminorar por reducción a su vez la cetometionina para formar directamente la L-metionina [Baker; "Utilization of Precursors for L-Amino Acids" [Utilización de compuestos precursores para L-aminoácidos] en "Amino Acids in Farm Animal Nutrition" [Aminoácidos en la alimentación de animales de granja] (D'Mello, J.P.F., coordinador de edición), 1994, 37-64. CAB Intl., Wallingford, Oxon, Reino Unido].

La cetometionina libre en forma del ácido  $\alpha$ -cetocarboxílico y sus sales, tales como p.ej. la sal de sodio o de calcio, ya son desde hace mucho tiempo compuestos conocidos en la bibliografía y se prepararon tanto por la vía bioquímica como también por la vía química. Meister obtuvo por ejemplo la sal de sodio de la  $\alpha$ -cetometionina en un rendimiento de 77 % mediante una oxidación de metionina catalizada por las L-amino-oxidasas (Meister, J. Biol. Chem. 1952, 197, 309). Con anterioridad, Waelsch y colaboradores mostraron que las amino-oxidasas contenidas en el hígado pueden transformar a la metionina en la  $\alpha$ -cetometionina (Waelsch y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 1938, 61, 2252). Mosbach y colaboradores describieron asimismo la preparación de la cetometionina mediante la oxidación de metionina catalizada por las L-amino-oxidasas. En tales casos se utilizaron unas células *Providencia* sp. PCM 1298 inmovilizadas (Mosbach y colaboradores, *Enzyme Microb. Technol.* 1982, 4, 409).

Como otra posibilidad de síntesis, Sakurai y colaboradores 1957 publicaron la primera ruta de síntesis química para la preparación de la  $\alpha$ -cetometionina. En tal caso, como etapa clave se hidrolizó el  $\alpha$ -metoxalil- $\gamma$ -metilmercapto-propionato de metilo con ácido clorhídrico diluido para formar la cetometionina (Sakurai y colaboradores, J. of Biochemistry 1957, 44, 9, 557). Yamada y colaboradores publicaron casi al mismo tiempo la misma ruta de síntesis, después de que los primeros ensayos para la preparación de  $\alpha$ -cetometionina pasando por un  $\alpha$ -oximo-éster formado de manera intermedia suministraron solamente unos rendimientos bajos (Chibata y colaboradores, Bull. Agr. Chem. Soc. Japan 1957, 21, 6, 336).

El valor biológico de la sal de sodio de la  $\alpha$ -cetometionina fue determinado por primera vez en 1977 en ensayos de alimentación con piensos en animales roedores y aves de corral, y se encuentra manifiestamente por encima del que tiene el MHA (Baker y Harter, Proceedings for the Society for Experimental Biology and Medicine [Actas de la Sociedad de Biología Experimental y Medicina] 1977, 156, 2001). En el caso de los rumiantes, la  $\alpha$ -cetometionina o respectivamente sus sales son descompuestas en la panza y no ofrecen por lo tanto ningún tipo de ventajas frente al HMB o a la metionina. En forma del  $\alpha$ -cetocarboxílico libre, la  $\alpha$ -cetometionina tiene además de esto todavía la desventaja de que ella se dimeriza en un tiempo brevísimo y a continuación se cicliza de una manera irreversible y por lo tanto ya no es estable como un monómero valioso biológicamente, y por lo tanto se substraer de una utilización directa como aditivo para piensos.

### 35 Misión del invento

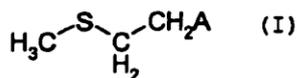
Ante el antecedente de las desventajas del estado de la técnica, la misión de poner a disposición un producto de metionina protegido químicamente, que sea estable en la panza, para rumiantes, en particular para vacas lecheras, que pueda servir a los animales como una eficiente fuente de metionina y no tenga las desventajas de los productos conocidos o las tenga en una extensión disminuida. Esto tendría la ventaja de que con ello se podría aumentar la producción y la calidad de la leche, lo cual conduciría a un manifiesto aumento de la rentabilidad.

Otra misión fue la de descubrir un pienso o respectivamente un material aditivo para piensos con un valor biológico muy alto, que debería tener una buena manipulabilidad y una buena capacidad de almacenamiento así como una estabilidad en las condiciones usuales para la elaboración de piensos mixtos, en particular para la granulación. Además de esto, el producto debería ser empleable del modo más general que sea posible como material aditivo para piensos en la alimentación de animales.

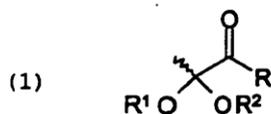
### Descripción del invento

Los problemas planteados por estas misiones así como otras que no se mencionan explícitamente, las cuales, sin embargo, son derivables o descubribles sin problemas a partir de las circunstancias conexas aquí discutidas, son resueltos mediante los cetales de cetometionina conforme al invento y sus derivados de acuerdo con la fórmula I, en particular mediante su utilización como piensos, de manera preferida para rumiantes. De esta manera, se superan tanto las desventajas de las variantes de metionina "protegidas físicamente" tales como p.ej. las Smartamine, como también las desventajas de las variantes "protegidas químicamente" tales como p.ej. el HMBi.

Es objeto del presente invento un compuesto químico de la fórmula general I



siendo A =

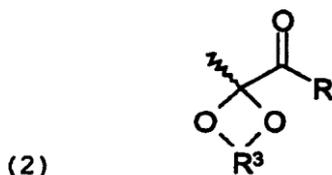


y R = OR', siendo R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R' iguales o diferentes y representando en cada caso un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> lineal o ramificado, o respectivamente un radical cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>,

alilo,  
bencilo,  
fenilo o

alquil de C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-oximetilo, de manera preferida C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCH<sub>2</sub>, hidroxialquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, de manera preferida HOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, dihidroxialquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, de manera preferida (HO)<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, o un radical de azúcar de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, en cuyo caso un grupo OH del azúcar está reemplazado en cada caso por un átomo de O de un cetal o por el átomo de O de un ácido carboxílico,

o siendo A =



y R = OR',

siendo R' en cada caso un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> de cadena lineal o ramificada o respectivamente cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>,

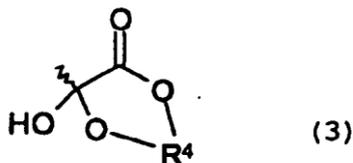
alilo,  
bencilo,  
fenilo o

alquil de C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-oximetilo, de manera preferida C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCH<sub>2</sub>, hidroxialquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, de manera preferida HOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, dihidroxialquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, de manera preferida (HO)<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>,

o un radical de azúcar de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, en cuyo caso un grupo OH del azúcar está reemplazado por el átomo de O de un ácido carboxílico,

y representando R<sup>3</sup> un puente de alquileo de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, de manera preferida C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, o un radical de azúcar de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, en cuyo caso dos grupos OH del azúcar están reemplazados por los dos átomos de O del cetal,

o siendo A =

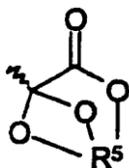


y R<sup>4</sup> un radical alquileo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que eventualmente está sustituido con hidroxilo,

de manera preferida -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o un radical de azúcar de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, en cuyo caso un grupo OH del azúcar está reemplazado por un átomo de O de un cetal y el átomo de O de un ácido carboxílico,

o siendo **A** =

(4)



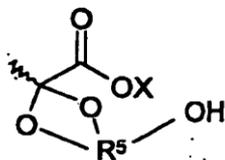
y **R**<sup>5</sup> un radical alquileo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que eventualmente está sustituido con hidroxilo, de manera preferida -CH<sub>2</sub>-CH(-)-CH<sub>2</sub>-, o un radical de azúcar de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, en cuyo caso tres grupos OH del azúcar están reemplazados por los dos átomos O de un cetal y por el átomo de O de un ácido carboxílico.

5

Es objeto de la descripción, (pero no del invento) un compuesto químico de la fórmula general I,

siendo **A** =

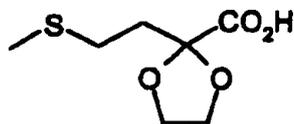
(5)



y **R**<sup>5</sup> un radical alquileo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que eventualmente está sustituido con hidroxilo, de manera preferida -CH<sub>2</sub>-CH(-)-CH<sub>2</sub>-, o un radical de azúcar de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, en cuyo caso dos grupos OH del azúcar están reemplazados por los dos átomos de O de un cetal, y siendo **X** = H o M y teniendo **M** el significado más arriba indicado.

10

Una parte de la descripción (pero no del invento) es también un compuesto de la fórmula general I, 2, en la que **R** = hidroxilo y **R**<sup>3</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>:

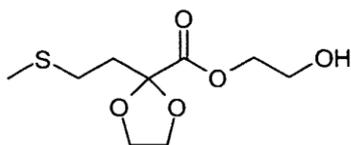


15 Éste se puede preparar con facilidad por una cetalización de cetometionina con unas cantidades estequiométricas de etilenglicol en presencia de unos catalizadores de carácter ácido o con unas cantidades inferiores a la estequiométrica de etilenglicol y por una subsiguiente saponificación del éster de etilenglicol del etilen-cetal de cetometionina, formado de manera intermedia, con un álcali, y por una subsiguiente neutralización (compárese el Ejemplo 2).

20 Es preferido de acuerdo con el invento un compuesto de acuerdo con la fórmula I, 2, en la que **R** es = OR' y **R**' es = alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> y **R**<sup>3</sup> es = C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>. Este compuesto se puede preparar por una esterificación de cetometionina con un correspondiente alcohol de C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> en presencia de catalizadores de carácter ácido y de manera preferida por una subsiguiente cetalización con etilenglicol.

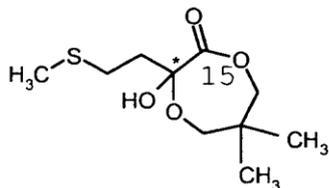
Es especialmente preferido en este caso un compuesto según la fórmula I, 2, en la que **R**' es = alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

25 Es preferido además un compuesto de acuerdo con la fórmula I, 2, en la que **R** es = OR' y **R**' es = hidroxietoxi y **R**<sup>3</sup> es = C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>:



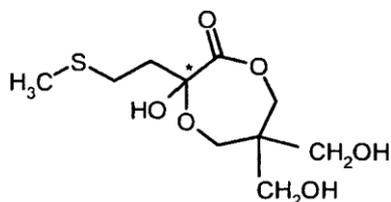
Es preferido además de esto un compuesto de acuerdo con la fórmula I, 3, en la que  $R^4$  es un radical  $C_5H_{10}$  o un radical  $C_5H_{10}O_2$ .

Es especialmente preferido en este caso un compuesto, que está caracterizado por la fórmula



- 5 que se puede preparar a partir de la cetometionina y del neopentilidenglicol en presencia de unos catalizadores de carácter ácido.

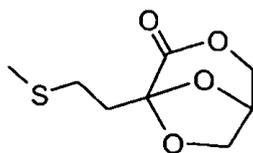
Es asimismo preferido un compuesto análogo de la fórmula



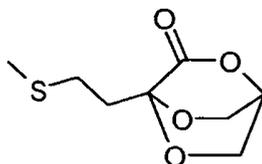
- 10 que se puede preparar a partir de la cetometionina y del pentaeritritol en presencia de unos catalizadores de carácter ácido.

Es preferido por lo demás un compuesto de acuerdo con la fórmula I, 4, en la que  $R^5$  es un radical  $C_3H_5$ .

Es especialmente preferido en este caso un compuesto caracterizado por la fórmula de (1,2-cetal)



o la fórmula isómera de (1,3-cetal)



- 15 Ambos compuestos - el 1,2-cetal y el 1,3-cetal - se pueden preparar a partir de la cetometionina y del glicerol en presencia de catalizadores de carácter ácido, de manera preferida en condiciones substractoras de agua.

Todos los compuestos de la fórmula general I son apropiados conforme al invento de manera sobresaliente para la utilización en la alimentación de animales, preferiblemente para la alimentación de animales útiles.

- 20 En este contexto, se prefiere la utilización para la alimentación de rumiantes, en particular de vacas lecheras.

Con esta finalidad, los compuestos conformes al invento se pueden utilizar para la producción de piensos.

En este caso es preferida a su vez la utilización para la producción de piensos para rumiantes.

Son asimismo objeto del presente invento unas formulaciones de piensos, que contienen por lo menos uno de los compuestos conformes al invento que precedentemente se han mencionado, de manera preferida para la alimentación de rumiantes.

Por consiguiente, se pueden preparar unas mezclas de los compuestos conformes al invento con unos piensos habituales. Para esto, los compuestos conformes al invento se incorporan y mezclan en unas cantidades apropiadas en unos tipos de piensos usuales en el comercio, tales como piensos minerales, piensos orgánicos (p.ej. soja triturada) o piensos para obtener productividad de leche.

Unas cantidades apropiadas son por regla general unas proporciones de 0,1 % a 5 % de equivalentes de metionina en forma de los compuestos conformes al invento, siendo diferentes las proporciones según sea el tipo de pienso. Un pienso para obtener productividad de leche se mezcla de manera preferida con < 0,5 %, los piensos minerales con hasta 5 % y los piensos orgánicos con una proporción situada en el intervalo de 0,5 a 3 %, de manera preferida con hasta 1 % de equivalentes de metionina. Un equivalente de metionina es en este caso la proporción ponderal de compuesto conforme al invento que corresponde a la misma cantidad de metionina sobre una base molar.

Otro objeto del presente invento es un procedimiento para la preparación de compuestos de ácidos carboxílicos o ésteres de las fórmulas generales I, 1 - 4, caracterizado por que se hace reaccionar la cetometionina con un correspondiente alcohol monovalente, bivalente o trivalente o con un azúcar de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> en presencia de unos catalizadores de carácter ácido para formar el producto éster de las fórmulas 1 - 2, con R = OR'; o para formar el producto éster 3 - 4.

De modo correspondiente a los mencionados compuestos preferidos, se prefiere en este caso un procedimiento en cuyo caso como alcohol se emplea un alcohol alquílico de C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> ramificado o de cadena lineal o respectivamente un alcohol cicloalquílico de C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>, alcohol alílico, alcohol bencílico, alcohol fenílico, un alcohol hidroxialquílico de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, de manera preferida HOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH, un alcohol dihidroxialquílico de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, de manera preferida glicerol, o un azúcar de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, de manera preferida aldehído de glicerol, dihidroxiacetona, glucosa, fructosa o sacarosa.

En este caso, en particular mediante una elección apropiada de la cantidad de los equivalentes molares del alcohol o respectivamente del azúcar que se necesitan para la cetalización, se puede influir sobre la formación del producto deseado. En el caso de la utilización de un equivalente molar de un alcohol alquílico de C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> se forma de manera preferida el correspondiente éster que no es conforme al invento, en el caso de la utilización de dos equivalentes molares se forma de manera preferida el cetil de ácido carboxílico de la fórmula I, 1 con R = OH y en el caso de la utilización de tres equivalentes molares se forman de manera preferida los correspondientes cetales de ésteres de la fórmula I, 1 con R = OR'. De modo correspondiente, en el caso del empleo de medio equivalente molar de un alcohol hidroxialquílico de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> - tal como p.ej. HOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH -, se forma, correspondientemente a dos equivalentes de hidroxil, el correspondiente cetil de ácido carboxílico de la fórmula I, 2 con R = OH y R<sup>3</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>.

La preparación de los compuestos de ácidos carboxílicos o de ésteres se puede llevar a cabo ventajosamente en presencia de un disolvente. Unos apropiados disolventes son por ejemplo unos hidrocarburos aromáticos, tales como benceno o tolueno, así como unos hidrocarburos clorados. tales como cloruro de metileno o cloroformo, y unos alcoholes.

En el interés de obtener un rendimiento lo más alto que sea posible de los deseados productos de condensación, se prefiere en este caso un procedimiento, en cuyo caso el agua resultante durante la reacción es eliminada desde el equilibrio. Esto se puede conseguir tanto por destilación, de manera preferida por utilización de un disolvente y/o de un agente de arrastre, tal como por ejemplo tolueno. Es ventajoso en este caso que el disolvente actúe al mismo tiempo como agente de arrastre y eventualmente todavía como reaccionante. También en este caso los alcoholes empleados para la esterificación o respectivamente para la cetalización se pueden utilizar adicionalmente como disolventes y/o agentes de arrastre.

En el caso de la utilización como agente de arrastre, el disolvente debería tener un apropiado punto de ebullición. Éste, por lo general, no debería sobrepasar los 120°C. Unos alcoholes apropiados para esta finalidad son p.ej. unos alcoholes alquílicos de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, es decir metanol, etanol, 1- o 2-propanol y 1- o 2-butanol, isobutanol y terc.-butanol.

Otra posibilidad para la eliminación del agua consiste en la utilización de agentes substractores de agua, por ejemplo de ortoésteres, tales como por ejemplo el orto-éster trimetílico o trietílico de ácido acético. Los ésteres metílico y respectivamente etílico de ácido acético, resultantes en este caso como productos de acoplamiento, se pueden a continuación eliminar fácilmente por destilación desde la mezcla de reacción y se pueden utilizar ulteriormente.

- 5 En este caso los ácidos carboxílicos o las sales de ácidos carboxílicos de la fórmulas generales I, 1 - 2 o 5, que no son conformes al invento, en cuyos casos el radical **R** es = OH ó OM y el radical **X** es = H ó M, se pueden preparar de manera preferida convirtiendo un producto de éster de ácido carboxílico de las fórmulas I, 1 ó 2 con **R** = OR', o de la formula I, 4 por saponificación con un hidróxido de metal alcalino o alcalino-térreo o con un hidróxido de metal de transición mono- o respectivamente divalente, en la correspondiente sal de ácido carboxílico de las fórmulas I, 1 o 2 con **R** = OM o respectivamente de la fórmula 5 con **X** = M, y eventualmente poniendo en libertad a partir de este compuesto el ácido carboxílico libre con **R** = OH o respectivamente **X** = H con ayuda de un ácido inorgánico. Unos ácidos inorgánicos apropiados son en este caso en particular ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y ácido fosfórico.
- 10 Es objeto de la descripción (pero no del invento) también un procedimiento para la preparación de sales de ácidos carboxílicos de las fórmulas generales I, 1 - 2 o 5, siendo el radical **R** = OM o respectivamente siendo el radical **X** = M, el cual está caracterizado por que un producto de ácido de las fórmulas I, 1 - 2 con **R** = OH o respectivamente un producto de ácido de la fórmula I, 5 con **X** = H se neutraliza con un hidróxido o carbonato de un metal alcalino o alcalino-térreo o de un metal de transición mono- o respectivamente bivalente, para formar el correspondiente ácido carboxílico.
- 15 Para la preparación de las sales de ácidos carboxílicos más arriba mencionadas por saponificación o neutralización se utilizan de manera preferida en este caso como hidróxidos NaOH, KOH, Mg(OH)<sub>2</sub>, Ca(OH)<sub>2</sub>, Zn(OH)<sub>2</sub> o Mn(OH)<sub>2</sub> y como carbonatos Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MgCO<sub>3</sub>, CaCO<sub>3</sub>, ZnCO<sub>3</sub> o MnCO<sub>3</sub>.
- 20 Es objeto de la descripción (pero no del invento) también un procedimiento para la preparación de amidas de ácidos carboxílicos de las fórmulas generales I, 1 - 2 con **R** = NH<sub>2</sub>, NHR', NR'R", caracterizado por que un producto de éster de la fórmulas I, 1 - 2, con **R** = OR', se transforma, por reacción con una base que contiene N de la fórmula NH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>R' o NHR'R", en la correspondiente amida.
- 25 Es objeto del invento también un procedimiento para la preparación de compuestos ésteres de las fórmulas generales I, 1 - 2, con **R** = OR', que está caracterizado por que un producto de éster I, 1 - 2, se transforma por transesterificación con un alcoholato de metal alcalino M'OR' (**M'** = metal alcalino) en un correspondiente éster de las fórmulas I, 1 - 2 con la condición de que **R'** en el producto de éster I, 1 - 2 empleado no debe de ser igual al radical **R'** en el alcoholato M'OR' empleado. Una vez que han sido preparados, los ésteres de cetales de cetometionina pueden ser transformados con mucha facilidad de esta manera en otros deseados ésteres de cetales de cetometionina.
- 30 Los cetales de cetometionina que no son conformes al invento de las fórmulas generales I, 1, 2 o respectivamente 5 con **R** = OH ó OM o respectivamente con **X** = H ó M son compuestos polares y no lipófilos. A causa del grupo protector de cetal estos compuestos son estables en la panza y no pueden ser descompuestos por vía microbiana. Mediante el grupo de ácido carboxílico lipófilo, ellos, sin embargo, no pueden ser absorbidos, como el HMBi, a través de la pared de la panza, sino que llegan sin descomposición al cuajar (abomaso) del rumiante, donde ellos, a causa de las condiciones fuertemente ácidas, son hidrolizados. La absorción de la cetometionina que se ha liberado se efectúa entonces a continuación en el intestino delgado.
- 35 En los casos de los ésteres de cetales de cetometionina conformes al invento de las fórmulas generales I, 1, 2 con **R** = OR' o respectivamente de la fórmula general I, 4 se trata de unos compuestos lipófilos y no polares. A causa de los dos grupos protectores químicos, de "cetal" y "éster", estos compuestos son estables en la panza. La absorción se efectúa, al contrario que en los cetales de cetometionina, de un modo rápido y eficaz a través de la pared de la panza, análogamente al mecanismo del HMBi. La subsiguiente disociación enzimática para formar la cetometionina libre se efectúa luego en la sangre del rumiante.
- 40 La utilización de los cetales de cetometionina o de los ésteres de cetales de cetometionina hace posible por consiguiente por primera vez una regulación activa del sitio de absorción del "equivalente de metionina".
- 45 Los cetales de cetometionina o respectivamente los ésteres de cetales de cetometionina y sus derivados tienen múltiples ventajas frente a los compuestos conocidos en el estado de la técnica.
- Al contrario que la cetometionina libre, los cetales de cetometionina, los ésteres de cetales de cetometionina, los ésteres de semicetales de cetometionina y las amidas de cetales de cetometionina de la fórmula general I son químicamente estables en lo que respecta a la dimerización y a la ciclización, lo que es una premisa para el almacenamiento y el transporte como aditivos para piensos.
- 50 La utilización de los compuestos de la fórmula general I permite la regulación activa del sitio de absorción en el organismo del rumiante. En ese caso, la absorción de los cetales de cetometionina hidrófilos de las fórmulas I, 1, 2 con **R** = OH, OM o de la fórmula I, 5 con **X** = H, M se efectúa en el intestino delgado después de una hidrólisis en el abomaso o respectivamente la absorción de los ésteres de cetales de cetometionina lipófilos de la fórmula general I, 1, 2 con **R** = OR' o respectivamente de la fórmula general I, 4 se puede efectuar directamente a través de la panza.

En el caso de la utilización de unos determinados dioles, tales como p.ej. el etilenglicol, o de unos trioles seleccionados, tales como p.ej. el glicerol, o de unos azúcares, tales como p.ej. la glucosa, como eslabones para la formación de los cetales o respectivamente de los ésteres con cetometionina para formar los correspondientes compuestos de la fórmula I, éstos poseen adicionalmente un efecto nutritivo, a causa de los eslabones de azúcares o respectivamente de alcoholes que son liberables de nuevo en el organismo.

Los cetales de cetometionina y los ésteres de cetales de cetometionina poseen un valor biológico muy alto, puesto que ellos pueden ser hidrolizados *in vivo* para formar la  $\alpha$ -cetometionina. El valor biológico de la cetometionina es en este caso esencialmente más alto que el del MHA, puesto que ella, al contrario que éste, puede ser transformada en la L-metionina en solamente una etapa dentro del organismo. Por el contrario, el MHA necesita dos etapas y el HMBi incluso tres etapas.

El alto valor biológico de los cetales de cetometionina y de los ésteres de cetales de cetometionina constituye una manifiesta ventaja económica, puesto que se necesita menos cantidad del aditivo para piensos.

A causa de protección química, el producto, y por consiguiente la protección con respecto de la panza, no se pueden dañar por fuerzas físicas tales como p.ej. un rozamiento. Por lo tanto en comparación con una forma de metionina protegida físicamente tal como p.ej. la de Smartamine, es posible granular los cetales de cetometionina, los ésteres de cetales de cetometionina, los ésteres de semicetales de cetometionina y las amidas de cetales de cetometionina de la fórmula general I. Esto constituye una extraordinaria ventaja, puesto que con ello se asegura una amplia posibilidad de utilización en la producción y la confección de piensos mixtos.

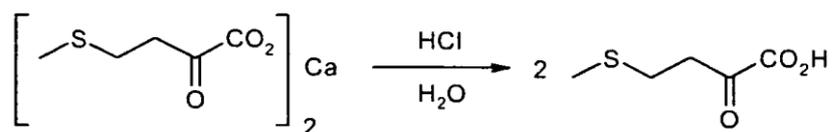
Además de esto, los mencionados compuestos de la fórmula I se pueden emplear en general como aditivos para piensos en la cría de animales útiles, es decir también en el caso de la alimentación de aves de corral o cerdos.

En particular, los cetales de cetometionina y los ésteres de cetales de cetometionina se pueden producir de una manera más sencilla y con ello con unos costos por regla general más bajos que las formas de metionina protegidas físicamente.

Los cetales de cetometionina simétricos de la fórmula general I son aquirales, al contrario que el MHA, el HMBi o la D,L-metionina. La L-metionina natural es formada directamente a partir de estos compuestos precursores aquirales dentro del organismo animal. Una transformación del enantiómero no natural se suprime de esta manera. Los siguientes Ejemplos muestran unas posibilidades para la preparación de los compuestos conformes al invento sin actuar en este caso de una manera limitativa.

### Ejemplos

**Ejemplo 1: Liberación de cetometionina a partir de sus sales (no es conforme al invento):**



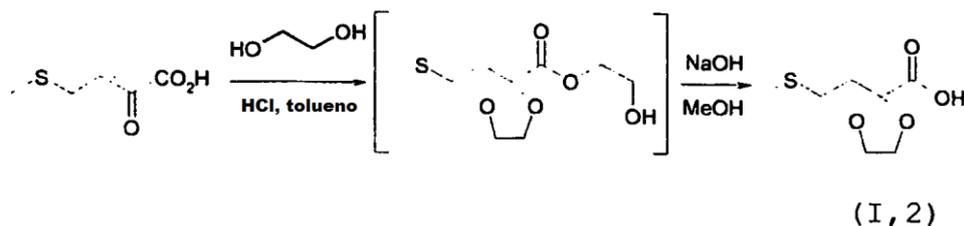
A una suspensión de 43,3 g de cetometioninato de calcio (P.M. = 334,42 g/mol, pureza 98 %, en la masa seca contenido de agua 21 %) en 120 ml de H<sub>2</sub>O y 320 ml de dietil-éter se le añadió gota a gota lentamente a 0°C, mediando enérgica agitación, una solución acuosa al 10 % de ácido clorhídrico, hasta que se hubo alcanzado el valor del pH < 2. Después de la separación de fases, la fase acuosa se lavó tres veces, cada vez con 120 ml de dietil-éter. A continuación, las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración del agente desecante, el dietil-éter fue separado por destilación en un evaporador rotatorio a 30°C y bajo un ligero vacío. Los últimos restos del disolvente se eliminaron en un alto vacío. Quedaron atrás 29,1 g de un aceite ligeramente amarillento de cetometionina libre (rendimiento = 98 %, P.M. = 148,18 g/mol).

<sup>1</sup>H-RMN del cetometioninato de calcio (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  
 $\delta$  = 2,04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,62 (t, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,82 (t, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H-RMN de la cetometionina (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  
 $\delta$  = 2,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,66 (t, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,09 (t, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>),

<sup>13</sup>C-RMN de la cetometionina (125,8 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  
 $\delta$  = 14,7 (CH<sub>3</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 38,5 (CH<sub>2</sub>), 162,2 (COOH), 194,9 (CO).

**Ejemplo 2: Preparación de cetales de cetometionina de la fórmula I, 2 en el ejemplo de la reacción de cetometionina y etilenglicol:**



(I, 2 con  $R^3 = C_2H_4$  y  $R = OC_2H_4OH$  o respectivamente  $R = OH$ ):

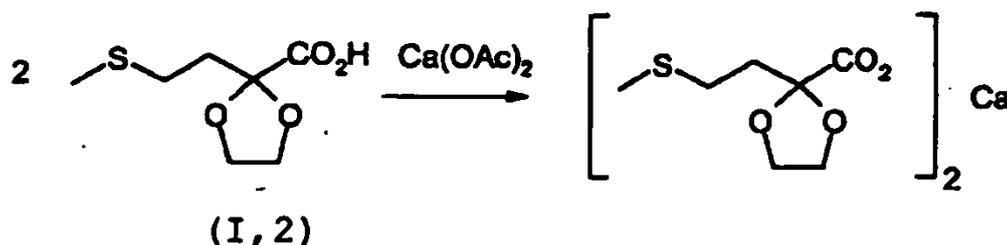
5 Una solución de cetometionina (174 mmol, P.M. = 148,18 g/mol) en tolueno (100 ml) se añadió gota a gota durante 2 h a una solución de 1 g (~ 3 % en moles) de ácido *p*-toluenosulfónico como catalizador y de etilenglicol (335 mmol, P.M. = 62,07 g/mol) en tolueno (250 ml) y la reacción se mantuvo a reflujo hasta tanto que ya no se separese ninguna cantidad adicional de agua en el dispositivo separador de agua colocado encima (aproximadamente 2 h). A continuación, el tolueno se eliminó en vacío y el producto bruto se reunió con metanol (200 ml) y después de la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (200 ml) se saponificó en condiciones alcalinas durante aproximadamente 2 h. La solución de reacción se extrajo a continuación por agitación con dietil-éter y la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico diluido. El producto se extrajo con dietil-éter a un pH de 1 - 2, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio. El producto oleoso (I, 2) se recrystalizó a continuación a partir de una mezcla de cloruro de metileno y *n*-hexano y resultó en forma de un material sólido cristalino de color blanco (24,6 g, rendimiento = 74 %, P.M. = 192,23 g/mol, punto de fusión: 74°C mezcla de cloruro de metileno y *n*-hexano).

$^1H$ -RMN del ácido 2-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-2-carboxílico (I, 2) (500 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = 2,11 (s, 3H,  $SCH_3$ ), 2,24-2,28 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2,58-2,61 (m, 2H,  $CH_2$ ), 4,07-4,14 (m, 4H,  $OCH_2CH_2O$ ).

13C-RMN del ácido 2-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolan-2-carboxílico (I, 2) (125,8 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  = 15,5 ( $SCH_3$ ), 27,1 ( $CH_2$ ), 34,9 ( $CH_2$ ), 66,1 (2  $OCH_2$ ), 105,9 (C), 174,1 (COO).

Análisis elemental para  $C_7H_{12}O_4S$  (P.M. = 192,24 g/mol):  
C 43,74; H 6,29; S 16,68 Encontrado: C 43,80; H 6,25; S 16,61.

**Ejemplo 3: Preparación de la sal de calcio del cetal de cetometionina por neutralización (no es parte del invento)**



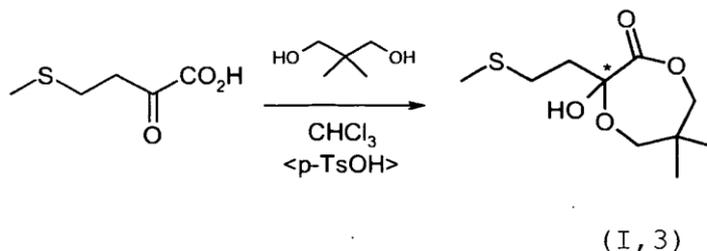
25 A una solución de 1,0 g (5,20 mmol) del etilen-cetal del ácido 4-(metiltio)-2-cetobutírico en 2,0 ml de agua y 3,0 ml de acetona se le añadió gota a gota a la TA (temperatura ambiente) lentamente una solución acuosa de 0,44 g de acetato de calcio (al 93 %) en 2 ml de agua. A continuación se añadieron 3 ml de acetona y se agitó a la TA durante una noche. El material sólido de color blanco formado se filtró con succión y se lavó a fondo con 100 ml de una mezcla 1:10 de agua y acetona. El producto, a continuación, fue secado en un armario estufa de desecación o respectivamente en un alto vacío (0,96 g, rendimiento = 82 %, contenido de agua 6,3 % según el método de K.F.):

$^1H$ -RMN del 2-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolano-2-carboxilato de calcio (I, 2) (500 MHz,  $DMSO-D_6$ ):  $\delta$  = 1,98-2,00 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2,03 (s, 3H,  $SCH_3$ ), 2,44-2,47 (m, 2H,  $CH_2$ ), 3,81-3,84 (m, 2H,  $CH_2$ ), 3,95-4,00 (m, 2H,  $CH_2$ ).

35  $^{13}C$ -RMN del 2-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxolano-2-carboxilato de calcio (I, 2) (125,8 MHz,  $DMSO-D_6/DCI$ ):

$\delta = 15,1$  (SCH<sub>3</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 35,2 (CH<sub>2</sub>), 65,7, 66,0 (2 OCH<sub>2</sub>), 105,6 (C), 171,0 (COO).

**Ejemplo 4: Preparación de ésteres de semicetales de cetometionina I, 3 en el ejemplo de la reacción de cetometionina y 2,2-dimetil-1,3-propanodiol:**



5

(I, 3 con R<sup>4</sup> = -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)

A una solución de 11,1 g de cetometionina (75 mmol, P.M. = 148,18 g/mol) en 200 ml de cloroformo absoluto exento de metanol se le añadieron 8,9 g de 2,2-dimetil-1,3-propanodiol (85 mmol, P.M. = 104,15 g/mol) y 0,8 g (~ 5 % en moles) de ácido *p*-toluenosulfónico como catalizador y se mantuvo a reflujo durante tanto tiempo hasta que en el dispositivo separador de agua colocado encima ya no se separase ninguna cantidad más de agua (aproximadamente 3,5 h). Después del enfriamiento, la solución se lavó con una solución semisaturada de NaHCO<sub>3</sub>, la fase acuosa se lavó de retorno de nuevo con cloroformo y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de una filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y el producto bruto oleoso se cristalizó a partir de una mezcla de cloruro de metileno y *n*-hexano. El producto (I, 3) resultó como un material sólido cristalino de color blanco (10,8 g, rendimiento = 62 %, P.M. = 234,32 g/mol, punto de fusión = 109°C (con una mezcla de cloruro de etileno y *n*-hexano)),

10

15

<sup>1</sup>H-RMN de la *rac*-4,4-dimetil-7-hidroxi-7-(2-(metiltio)etil)-6-oxa-caprolactona (I, 3) (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
 $\delta = 0,92$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,04-2,19 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,08 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2,47-2,52 (m, 1H, SCHH), 2,61 - 2,66 (m, 1H, SCHH), 2,92 (d, <sup>2</sup>J = 8,0 Hz, 1H, OCHH), 3,25 (d, <sup>2</sup>J = 8,0 Hz, 1H, OCHH), 3,72 (d, <sup>2</sup>J = 10,4 Hz, 1H, COOCHH), 4,30 (d, <sup>2</sup>J = 10,4 Hz, 1H, COOCHH), 4,50 (s, 1H, OH),

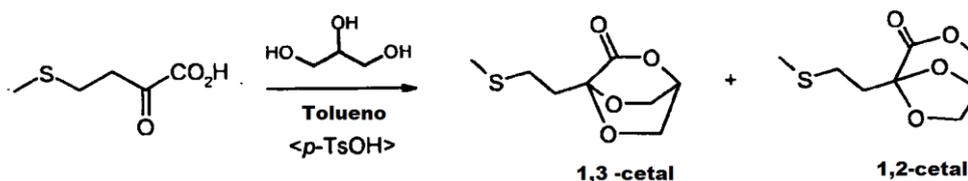
20

<sup>13</sup>C-RMN de la *rac*-4,4-dimetil-7-hidroxi-7-(2-(metiltio)etil)-6-oxa-caprolactona (I, 3) (125,8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  
 $\delta = 15,7$  (SCH<sub>3</sub>), 21,9, 21,3 (2 CH<sub>3</sub>), 27,7 (CH<sub>2</sub>), 37,7 (CH<sub>2</sub>), 66,0 (OCH<sub>2</sub>), 70,9 (OCH<sub>2</sub>), 96,5 (COH), 172,5 (COO),

Análisis elemental para C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>S (P.M. = 234,32 g/mol): C 51,26; H 7,74; S 13,68 encontrado: C 50,82; H 7,73; S 13,52.

25

**Ejemplo 5: Preparación de ésteres de cetales de cetometionina I, 4 en el ejemplo de la reacción de cetometionina y glicerol:**



(I, 4 con R<sup>5</sup> = C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)

30

35

A una solución de 12,0 g ceto-metionina (81 mmol, P.M. = 148,18 g/mol) en 120 ml de tolueno absoluto se le añadieron 7,8 g de glicerol (1,2,3-propanotriol) (85 mmol, P.M. = 92,09 g/mol) y 0,8 g (~ 5 % en moles) de ácido *p*-toluenosulfónico como catalizador y se mantuvo a reflujo durante tanto tiempo hasta que en el dispositivo separador de agua colocado encima ya no se separase ninguna cantidad más de agua (aproximadamente, 2,5 h). Después del enfriamiento, la solución se lavó con una solución semisaturada de NaHCO<sub>3</sub>, la fase acuosa se lavó de retorno nuevamente con cloroformo y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de una filtración, el disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y el producto bruto oleoso (relación de 1,3-cetal : 1,2-cetal = 70:30) se cromatografió (con una mezcla de dietil-éter y *n*-hexano 1:1). En tal caso los dos compuestos fueron separados entre sí. El producto principal (el 1,3-cetal) cristalizó en forma de agujas incoloras a partir de una

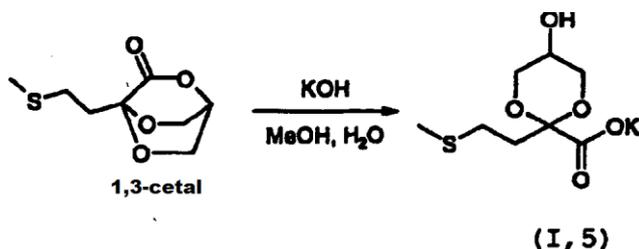
mezcla de cloruro de metileno y *n*-hexano (8,8 g, rendimiento = 53 %, P.M. = 204,25 g/mol, punto de fusión = 39,5°C (en una mezcla de cloruro de metileno y *n*-hexano)).

$^1\text{H}$ -RMN de la 4-(2-(metiltio)etil)-2,5,8-trioxabicyclo[2.2.2]-octan-3-ona (1,3-cetal) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  
 $\delta = 2,13$  (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 2,17-2,20 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,65-2,68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,12-4,13 (m, 4H, 2  $\text{CH}_2$ ), 4,76 (s, 1H, CH),

5  $^{13}\text{C}$ -RMN de la 4-(2-(metiltio)etil)-2,5,8-trioxabicyclo[2.2.2]-octan-3-ona (1,3-cetal) (125,8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  
 $\delta = 15,4$  ( $\text{SCH}_3$ ), 26,9 ( $\text{CH}_2$ ), 33,2 ( $\text{CH}_2$ ), 66,5 (2  $\text{OCH}_2$ ), 70,9 (CH), 92,9 (C), 166,2 (COO).

Análisis elemental para  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$  (P.M. = 204,25 g/mol): C 47,04; H 5,92; S 15,70  
 encontrado: C 47,21; H 5,93; S 15,69,

10 **Ejemplo 6: Preparación de sales de cetales de cetometionina de la fórmula I, 5 en el ejemplo de la saponificación del 1,2-cetal o del 1,3-cetal procedentes del Ejemplo 5 (no es parte del invento);**

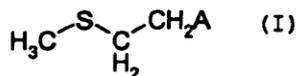


15 A una suspensión de 50 mg (0,24 mmol) del 1,3-cetal procedente del Ejemplo 5 en 1.0 ml de metanol y 1,5 ml de agua se le añadieron a la TA 15 mg de hidróxido de potasio y la solución se agitó a la TA durante 30 min. Después de una eliminación del disolvente y de una desecación en vacío, el producto se obtuvo en forma de un material sólido de color blanco. (0,60 g, rendimiento = 96 %),

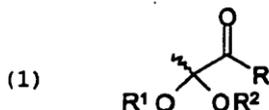
$^1\text{H}$ -RMN del 5-hidroxi-2-(2-(metiltio)etil)-1,3-dioxano-2-carboxilato de potasio (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}/\text{TSP}$ ):  
 $\delta = 1,96$ -2,02 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,10 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,51 - 2,54 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,48-3,52 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,81-3,87 (m, 1H, CH), 3,98-4,01 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto químico de la fórmula general I



siendo **A** =



5

y **R** = **OR'**, siendo **R<sup>1</sup>**, **R<sup>2</sup>** y **R'** iguales o diferentes y representando en cada caso un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> lineal o ramificado, o respectivamente cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>,

10 alilo,  
bencilo,  
fenilo o

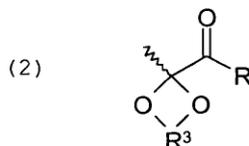
alquil de C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-oximetilo, de manera preferida C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCH<sub>2</sub>,

hidroxialquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, de manera preferida HOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>,

dihidroxialquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, de manera preferida (HO)<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, o

15 un radical de azúcar de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, en cuyo caso un grupo OH del azúcar está reemplazado en cada caso por un átomo de O de un cetal o por el átomo de O de un ácido carboxílico,

o siendo **A** =



20 y **R** = **OR'**,  
siendo **R'** en cada caso un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> de cadena lineal o ramificada o respectivamente cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>,

25 alilo,  
bencilo,  
fenilo o

alquil de C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-oximetilo, de manera preferida C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCH<sub>2</sub>,

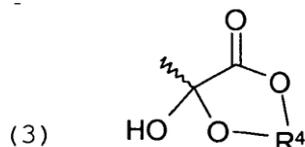
hidroxialquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, de manera preferida HOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>,

dihidroxialquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, de manera preferida (HO)<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>,

30 o un radical de azúcar de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, en cuyo caso un grupo OH del azúcar está reemplazado por el átomo de O de un ácido carboxílico,

y representando **R<sup>3</sup>** un puente de alquileo de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, de manera preferida C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, o un radical de azúcar de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, en cuyo caso dos grupos OH del azúcar están reemplazados por los dos átomos de O del cetal,

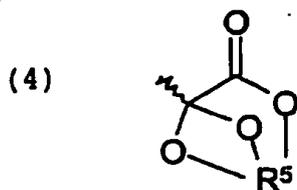
o siendo **A** =



35

y **R<sup>4</sup>** un radical alquileo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que eventualmente está sustituido con hidroxilo, de manera preferida -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o un radical de azúcar de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> en cuyo caso un grupo OH del azúcar está reemplazado por un átomo de O de un cetal y el átomo de O de un ácido carboxílico,

o siendo **A** =



y **R<sup>5</sup>** un radical alquileo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que eventualmente está sustituido con hidroxilo, de manera preferida -CH<sub>2</sub>-CH(-)-CH<sub>2</sub>-, o un radical de azúcar de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, en cuyo caso tres grupos OH del azúcar están reemplazados por ambos átomos O de un cetral y por el átomo de O de un ácido carboxílico.

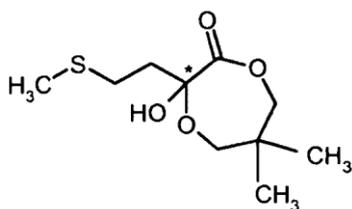
5

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que **R** = OR' y **R'** = alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> y **R<sup>3</sup>** es C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, de manera preferida

por que **R'** es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o

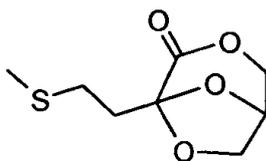
10 por que **R** = OR' y **R'** es = hidroxietoxi y **R<sup>3</sup>** es = C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> o por que **R<sup>4</sup>** es un radical C<sub>5</sub>H<sub>10</sub> o un radical C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por la fórmula:

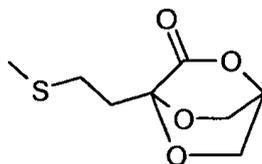


15 4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que **R<sup>5</sup>** es un radical C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>.

5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado por la fórmula:



o por la fórmula :



20

6. Utilización de compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 5 en la alimentación de animales.

7. Utilización de acuerdo con la reivindicación 6 para la alimentación de rumiantes.

8. Utilización de compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 5 para la producción de piensos.

9. Utilización de acuerdo con la reivindicación 8 para la producción de piensos para rumiantes.

10. Formulación de pienso, que contiene por lo menos un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 5.
11. Formulación de pienso de acuerdo con la reivindicación 9 para la alimentación de rumiantes.
12. Procedimiento para la preparación de compuestos de ácidos carboxílicos o ésteres de la fórmula general I, 1 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que se hace reaccionar la cetometionina con un correspondiente alcohol monovalente, bivalente, trivalente, o con un azúcar de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> en presencia de unos catalizadores de carácter ácido para formar el producto de éster de la fórmula 1 - 2 con R = OR' o para formar el producto de éster 3 - 4.
- 5
13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado por que como alcohol se emplea un alcohol alquílico de C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> ramificado o de cadena lineal o respectivamente un alcohol cicloalquílico de C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>, alcohol alílico, alcohol bencílico, alcohol fenílico, un alcohol hidroxialquílico de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, de manera preferida HOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH, un alcohol dihidroxialquílico de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, de manera preferida glicerol, o un azúcar de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, preferiblemente aldehído de glicerol, dihidroxiacetona, glucosa, fructosa o sacarosa.
- 10
14. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 12 - 13, caracterizado por que se elimina el agua resultante durante la reacción.
15. Procedimiento para la preparación de compuestos ésteres de las fórmulas I, 1 - 2 de acuerdo con la reivindicación 1, con R = OR', caracterizado por que un producto de éster I, 1 - 2, se transforma por transesterificación con un alcoholato de metal alcalino M'OR' en un correspondiente producto de éster de la fórmula I, 1 - 2, con la condición de que R' en el producto de éster 1 - 2 empleado no debe de ser igual al radical R' en el alcoholato M'OR' empleado.
- 15