

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.04

(51) Int. Cl. *A61K 31/415* (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
C07D 261/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.11.19

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ АЛЬФА-ГИДРОКСИЭФИРОВ ПОСРЕДСТВОМ РЕАКЦИИ ГРИНЬЯРА И ТИОЛИРОВАНИЯ

(31) PCT/CN2019/120393

(32) 2019.11.22

(33) CN

(86) PCT/US2020/061242

(87) WO 2021/102115 2021.05.27

(71) Заявитель:

КЕМИН ИНДАСТРИЗ, ИНК. (US)

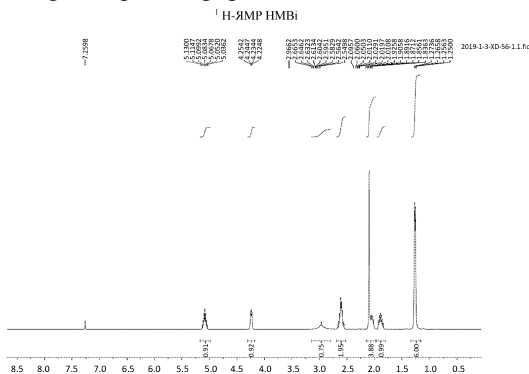
(72) Изобретатель:

**Хуан Шэншу, Ли Фани, Сюй Ли,
Нейенс Филип, Лао Е, Салакланг
Джатупорн (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способам получения альфа-гидроксиэфира путем добавления винильного реактива Гриньяра к сложному эфиру щавелевой кислоты и тиолирования образующейся при этом двойной связи. Также представлены альфа-гидроксиэфиры и синтетические промежуточные соединения, полученные в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, и композиции, содержащие альфа-гидроксиэфиры.



ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574146EA/019

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ АЛЬФА-ГИДРОКСИЭФИРОВ ПОСРЕДСТВОМ РЕАКЦИИ ГРИНЬЕРА И ТИОЛИРОВАНИЯ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] В настоящей заявке испрашивается приоритет по Международной патентной заявке № PCT/CN2019/120393, поданной 22 ноября 2019 г., содержание которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме для любых целей.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[2] Данное изобретение относится к способам получения альфа-гидроксиэфира путем добавления винильного реактива Гриньяра к сложному эфиру щавелевой кислоты и тиолирования образующейся при этом двойной связи. Также представлены альфа-гидроксиэфиры и синтетические промежуточные соединения, полученные в соответствии со способами получения, описанными в настоящем документе, композиции, содержащие альфа-гидроксиэфиры, и способы применения композиций.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Альфа-гидроксиэфирные аналоги природных аминокислот могут применяться в качестве пищевых добавок и при изучении ферментативных процессов и функций протеинов. Синтез таких сложных эфиров как правило предполагает катализируемую кислотой этерификацию по Фишеру соответствующей кислоты и спирта в присутствии сильной кислоты, такой как H_2SO_4 или катионообменной смолы Amberlyst[®], кислотный гидролиз соответствующего нитрила в присутствии сильной кислоты, или ферментативные процессы. Однако кислотно-каталитические подходы приводят к деградации исходного материала и продукта, а также к загрязнению продукта димерными и олигомерными компонентами. Такие способы как правило обеспечивают низкие выходы и требуют сложных методик очищения для выделения целевого соединения из полимерных побочных продуктов. Ферментативные подходы требуют дорогих и чувствительных реагентов и специфических условий реакции.

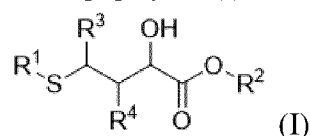
[4] Особо важным альфа-гидроксиэфиром является изопропил 2-гидрокси-4-(метилтио)бутаноат (НМВі). НМВі представляет собой изопропиловый сложный эфир гидроксианалога метионина - 2-гидрокси-4-(метилтио)бутановой кислоты (НМВА). НМВі используется для пополнения содержания метионина в организме жвачных животных, в том числе коров. Достаточный уровень метионина в организме дойных коров способствует поддержанию требуемых уровней синтеза молочного белка и, соответственно, требуемых уровней выработки молока. Однако содержание метионина в исходном сырье животных кормов является совершенно недостаточным и стало одним из основных факторов, ограничивающих рацион дойных коров. НМВі - это химическое производное метионина, легко и быстро проникающее сквозь стенки рубца, избегая деградации рубцовой микрофлоры. После проникновения сквозь стенки рубца НМВі метаболизируется в печени и становится доступным для синтеза молочного белка в

организме дойных коров.

[5] Существует необходимость в дополнительных способах синтеза альфа-гидроксиэфиров, таких как НМВі, с применением недорогих нетоксичных реагентов и мягкими условиями реакции, которые обеспечивают высокий выход и чистоту производимых эфиров.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[6] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I):



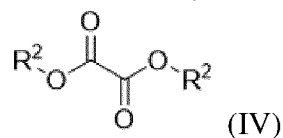
где

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил; и

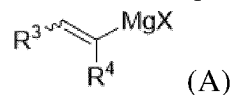
R^2 представляет собой C_{1-8} алкил или C_{4-7} циклоалкил; и

R^3 и R^4 в каждом случае независимо выбраны из H, метила и этила;

включающему в себя сочетание соединения формулы (IV):

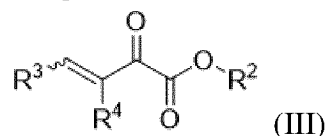


с винильным реагентом Гриньяра формулы (A):



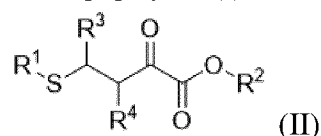
где X представляет собой Br или Cl;

с образованием соединения формулы (III):



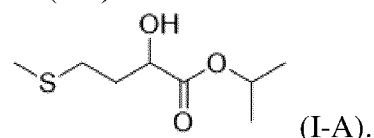
и превращение соединения формулы (III) в соединение формулы (I).

[7] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), включающему в себя восстановление соединения формулы (II):

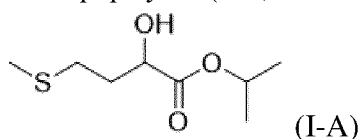


при помощи восстанавливающего агента с образованием соединения формулы (I).

[8] В некоторых аспектах соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-A):



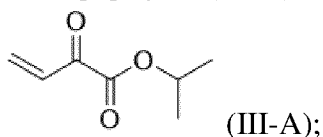
[9] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I-A):



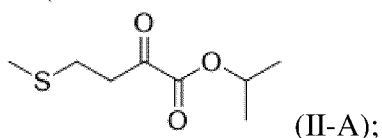
включающему в себя:

этерификацию щавелевой кислоты изопропанолом с образованием диизопропилоксалата;

сочетание диизопропилоксалата с винилмагнийбромидом с образованием соединения формулы (III-A):



тиолирование соединения формулы (III-A) CH_3SH с образованием соединения формулы (II-A):



и восстановление соединения формулы (II-A) с образованием соединения формулы (I).

[10] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или формулы (I-A), полученному согласно любому из способов, описанных в настоящем документе.

[11] В другом аспекте настоящее изобретение относится к изопропил 2-оксобут-3-еноату.

[12] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции корма для животных, содержащей соединение формулы (I), формулы (I-A), как описано в настоящем документе. В некоторых аспектах корм для животных представляет собой корм для коров, такой как корм для дойных коров.

[13] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу обеспечения биодоступным метионином дойной коровы, включающему в себя введение корове соединения формулы (I) или формулы (I-A) или композиции корма для животных, как описано в настоящем документе. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу обеспечения дойной коровы по меньшей мере около 50% биодоступного метионина, включающему в себя введение корове соединения формулы (I) или формулы (I-A) или композиции корма для животных, как описано в настоящем документе. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу улучшения молока, получаемого от дойной коровы, который включает в себя обеспечение коровы соединением формулы (I) или формулы (I-A) или композицией корма для животных, как описано в настоящем

документе.

[14] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу улучшения состояния коровы, включающего в себя обеспечение коровы соединением формулы (I) или формулы (I-A) или композицией корма для животных, как описано в настоящем документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[15] **ФИГ. 1А** представляет собой спектры ЯМР ^{13}C диизопропилоксалата, как описано в примере 1.

[16] **ФИГ. 1В** представляет собой спектры ЯМР ^1H диизопропилоксалата, как описано в примере 1.

[17] **ФИГ. 2А** представляет собой спектры ЯМР ^{13}C изопропилового эфира 2-оксо-4-метилтиобутановой кислоты, как описано в примере 3.

[18] **ФИГ. 2В** представляет собой спектры ЯМР ^1H изопропилового эфира 2-оксо-4-метилтиобутановой кислоты, как описано в примере 3.

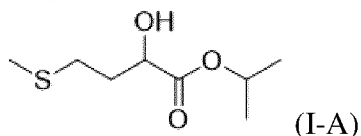
[19] **ФИГ. 3А** представляет собой спектры ЯМР ^{13}C изопропилового эфира 2-гидрокси-4-метилтиобутановой кислоты (НМВ_i), как описано в примере 5.

[20] **ФИГ. 3В** представляет собой спектры ЯМР ^1H изопропилового эфира 2-гидрокси-4-метилтиобутановой кислоты (НМВ_i), как описано в примере 5.

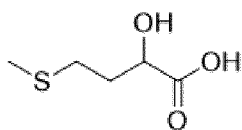
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[21] Если не указано иное, употребляемые в данном документе термины используется в соответствии со своим обычным значением, понятным специалистам в соответствующей области. Нижеприведенные термины, используемые в описании и формуле изобретения, определены для целей настоящего раскрытия и имеют следующие значения.

[22] Используемые в данном документе термины «изопропил 2-гидрокси-4-(метилтио)бутаноат», «НМВ_i» и «изопропиловый эфир 2-гидрокси-4-(метилтио)бутановой кислоты» обозначают химическое соединение со следующей структурой (формула (I), где R^1 представляет собой метил, а R^2 представляет собой изопропил, показанный ниже в виде формулы (I-A)).



[23] Используемые в данном документе термины «2-гидрокси-4-(метилтио)бутаноат», «2-гидрокси-4-(метилтио)бутановая кислота» и «НМВА» обозначают химическое соединение со следующей структурой.



[24] Описываемые в настоящем документе соединения могут существовать в рацемической форме как отдельный энантиомер или как смесь энантиомеров. Таким

образом, например, «HMBi» обозначает рацемический HMBi (или DL-HMBi), или D-HMBi или L-HMBi, или их смесь.

[25] Описываемые в настоящем документе соединения могут также существовать в виде солей. Следует понимать, что показанные в настоящем документе химические формулы включают в себя как непосредственно указанные структуры, так и их солевые формы. Например, если соединение включает в себя карбоновую кислоту, то формула также охватывает солевые формы сопряженного основания (карбоксилата), такие как натриевые, калиевые, магниевые или кальциевые соли. Если соединение включает в себя индоловую или имидазоловую группу, то формула также охватывает соль ее сопряженных кислот, такую как соли HCl.

[26] Термин «алкил» обозначает линейный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, имеющий от одного до восьми атомов углерода (например, от одного до шести атомов углерода, от одного до четырех атомов углерода, от одного до трех атомов углерода), или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, имеющий от трех до восьми атомов углерода (например, от трех до шести атомов углерода, от трех до четырех атомов углерода, из трех атомов углерода), например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил (в том числе все изомерные формы) и т. п.

[27] Термин «циклоалкил» обозначает циклический насыщенный одновалентный углеводородный радикал, имеющий от трех до десяти атомов углерода, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т. п.

[28] Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное после него событие или обстоятельство может произойти, а может не произойти, и что описание включает случаи, когда данное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит. Например, алкильная группа «необязательно замещенная -ОН» означает, что -ОН может, но не обязательно должен присутствовать, а описание включает в себя как ситуации, когда алкильная группа замещена группой -ОН, так и ситуации, когда алкильная группа не замещена группой -ОН.

[29] Термин «реакционный растворитель» обозначает органическую жидкость, которая используется для переноса растворенных реагентов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один из реагентов, участвующих в реакции, выступает в качестве реагента и реакционного растворителя. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения реагенты разведены в другом реакционном растворителе.

[30] Термин «кислотный катализатор» обозначает кислоту, добавляемую в реакцию в субстехиометрическом количестве, которая выступает в качестве катализатора реакции. Кислотный катализатор может быть кислотой Бренстеда (такой как кислота с рКа менее 7, в частности HCl, H₂SO₄, KHSO₄, уксусная кислота и т. п.) или кислотой Льюиса (такой как бороновая кислота). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения данная кислота образуется *in situ*, например в результате реакции ацетилхлорида или

TMSCl с водой или спиртом.

[31] Термин «концентрация» обозначает количество растворенного компонента в растворителе. В настоящем документе уровни концентрации отображаются в % по массе, молярности (M) или нормальности (N).

[32] Термин «гептан» или «н-гептан» обозначает чистый н-гептан или н-гептан в смеси с другими изомерами C7 (например, по меньшей мере 90% н-гептана и по меньшей мере 95% изомеров C7 в целом).

[33] Термин «температура кипения» или «рефлюкс» обозначает температуру, при которой кипит реакционный растворитель; как правило, для охлаждения паров растворителя и его конденсации обратно в реакционный сосуд используется конденсатор. Точная температура, при которой тот или иной растворитель достигает рефлюкса, может варьироваться в зависимости от факторов окружающей среды.

[34] Термин «около» относится к числовому значению, в том числе, например, целым числам, дробям или процентным значениям, независимо от того, четко они обозначены или нет. Термин «около», как правило, обозначает диапазон числовых значений (например, +/-5-10% указанного диапазона), который обычный специалист в данной области техники считает эквивалентными указанному диапазону (например, имеющим аналогичную функцию или результат). Когда такие термины как «по меньшей мере» и «около» предшествуют перечню значений или диапазонов, данные термины модифицируют все значения или диапазоны, приведенные в перечне. В некоторых случаях термин «около» может включать в себя округленные числовые значения.

[35] Термин «экстракт», «экстракция» или «экстрагирование» обозначает процесс разделения материала на органическую фазу и водную фазу. В некоторых аспектах экстрагирование проводится на реакционной смеси или концентрированном остатке реакционной смеси. «Экстракт» представляет собой органическую фазу, уже отделенную от водной фазы. В контексте данного документа экстрагирование не охватывает способы очистки, осуществляемой на неочищенном продукте реакции, такие как простая дистилляция, вакуумная дистилляция, азеотропная дистилляция, фракционная перегонка, непрерывная перегонка, флэш-хроматография, ВЭЖХ или перекристаллизация.

[36] В контексте данного документа термин «очищение» или «очистка» обозначает способ выделения продукта реакции после завершения реакции. Способы очистки включают в себя простую дистилляцию, вакуумную дистилляцию, азеотропную дистилляцию, фракционную перегонку, непрерывную перегонку, флэш-хроматографию, ВЭЖХ или перекристаллизацию.

[37] Термин «по существу», например, «по существу в мономерной форме» обозначает чистоту соединения формулы или формулы (I) относительно димерных и/или олигомерных аналогов.

[38] В контексте данного документа термин «димер» или «димерное соединение» обозначает соединение, в котором две молекулы приведенной мономерной структуры или по одной молекуле двух разных мономерных структур конденсированы в единую

молекулу. В контексте данного документа термин «олигомер» или «олигомерное соединение» обозначает соединение, в котором более двух молекул приведенной мономерной структуры или более двух молекул по меньшей мере двух разных мономерных структур конденсированы в единую полимерную структуру. НМВі может образовывать гомогенные олигомеры или гетерогенные олигомеры НМВі (содержащие по меньшей мере одну единицу мономера НМВі).

[39] Термин «чистота» или выражение процентного содержания соединения (например, x% НМВі) обозначает чистоту соединения в образце, как определенную по массе, анализу методом ГХ и/или ВЭЖХ. В некоторых аспектах чистота по массе определяется с помощью анализа методом ГХ или ВЭЖХ с УФ-детектированием.

[40] Термин «чистота по массе» обозначает чистоту соединения в образце по отношению к другим компонентам образца, где соотношение массы соединения к массе образца выражено в процентах.

[41] Термин «чистота» применительно к газовой хроматографии (ГХ) или ВЭЖХ означает расчетную чистоту (выраженную в %) площади пика представляющего интерес соединения относительно суммы площадей всех пиков в хроматограмме. В некоторых аспектах чистота определяется методом ВЭЖХ с УФ-детектированием.

[42] В некоторых аспектах чистота является чистотой, требуемой в соответствии с нормами, регулирующими сбыт и реализацию регламентируемых продуктов. В случае НМВі, например, соединение содержит 0,5% воды или менее (например, как определено анализом методом Карла Фишера). (См. Исполнительный регламент Комиссии (ЕС) № 469/2013 от 22 мая 2013 г.)

[43] Термины «неочищенный», «неочищенный продукт» и «неочищенное соединение» обозначают образец соединения, полученный из реакционной смеси после упаривания данной реакционной смеси и/или экстрагирования реакционной смеси в органическом растворителе и упаривания органического экстракта.

[44] Термин «композиция корма для животных» обозначает продукт, подходящий для использования в рационе питания животных. В некоторых аспектах композиция корма для животных представляет собой корм для животных (например, пища или питьевая вода, содержащая добавку), а в некоторых аспектах композиция корма для животных является кормовой добавкой. Кормовая добавка пригодна для смешивания с кормом для животных или с питьевой водой.

[45] Термин «носитель» обозначает подходящий носитель для кормовой добавки для животных. Подходящие носители включают в себя воду (для жидких или твердых кормовых добавок) или диоксид кремния (для твердых кормовых добавок). В некоторых аспектах носителем является диоксид кремния (кремнезем). В некоторых аспектах кормовая добавка содержит соединение и диоксид кремния в соотношении 3:2.

[46] В некоторых аспектах корм для животных содержит гранулированный, насыщенный протеинами корм (например, на основе арахиса, измельченных семян рапса и/или измельченных соевых бобов) с добавлением 2,5% или 1% НМВі по массе. В

некоторых аспектах корм для животных содержит около 45% и около 50% злаков (кукурузы, ячменя, пшеницы и побочных продуктов пшеницы) с добавлением 0,5% или 3,0% НМВі по массе. В некоторых аспектах корм для животных содержит комбикорм с кормовой патокой или гранулированный корм, в каждом варианте с добавлением 2,5% или 1% НМВі по массе.

[47] Термин «введение» обозначает обеспечение добавкой целевого животного. Введение может производиться перорально, например, посредством поглощения пищи или питьевой воды, содержащей соединение, или путем инъекций, или другим способом введения.

[48] В контексте данного документа «улучшение молока» обозначает повышение качества и/или количества молока, производимого подвергаемой действию препарата коровой или группой коров в сравнении с производимым коровами, не подвергаемыми действию препарата. Улучшения молока включают в себя, например, повышение содержания протеинов в молоке (например, повышение содержания альфа-, бета- и/или каппа-протеинов), повышение содержания жиров в молоке и/или увеличение объема производимого молока.

[49] В контексте данного документа «улучшение состояния коровы» обозначает улучшение показателей здоровья подвергаемой действию препарата коровы или группы коров в сравнении с показателями здоровья коров, не подвергаемыми действию препарата. Улучшение состояния коровы может обозначать, например, повышение той или иной характеристики относительно животного, не подвергаемого действию препарата; например, прирост в весе.

[50] В контексте данного документа «повышение фертильности» включает в себя, например, сокращение временного промежутка между отелом и расплодом и/или повышение процента оплодотворения во время осеменения.

[51] В контексте данного документа «улучшение функции печени» включает в себя, например, снижение нарушений обмена веществ, повышение уровня липопротеинов очень низкой плотности, снижение кетоза крови и/или сокращение частоты случаев стеатоза печени.

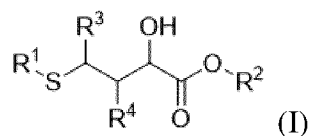
[52] В контексте данного документа «повышение уровня энергии» обозначает, например, стимулирование процессов ферментации в рубце, что приводит к увеличению объема перевариваемых органических веществ и, соответственно, больше энергии для животного.

Способы синтеза

[53] Настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) или формулы (I-A) и/или промежуточного соединения посредством одной или более следующих реакций: а) этерификация оксалилхлорида или щавелевой кислоты R^2-OH с образованием диэфира щавелевой кислоты; б) сочетание диэфира щавелевой кислоты с алкениловым реактивом Гриньяра с образованием алкенил-замещенного альфа-кетозэфира (2-оксобут-3-еноатного эфира); с) тиолирование алкенил-замещенного альфа-кетозэфира с

образованием 4-алкилтио-2-оксо-бутанового эфира; и d) восстановление 4-алкилтио-2-оксо-бутанового эфира с образованием соединения формулы (I) или формулы (I-A). Щавелевая кислота может использоваться в виде, например, щавелевой кислоты или дигидрата щавелевой кислоты.

[54] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I):



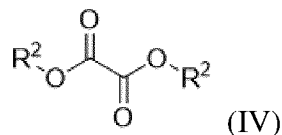
где

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил; и

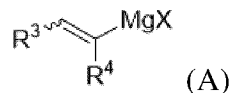
R^2 представляет собой C_{1-8} алкил или C_{4-7} циклоалкил; и

R^3 и R^4 в каждом случае независимо выбраны из H, метила и этила;

включающему в себя сочетание соединения формулы (IV):

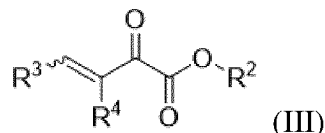


с винильным реактивом Гриньяра формулы (A):



где X представляет собой Br или Cl;

с образованием соединения формулы (III):



и превращение соединения формулы (III) в соединение формулы (I).

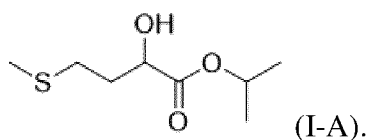
[55] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (III), включающему в себя сочетание соединения формулы (IV) с винильным реактивом Гриньяра формулы (A).

[56] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой метил.

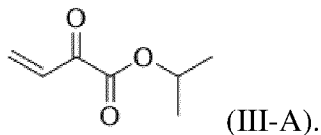
[57] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 в каждом случае выбран из метила, этила и изопропила. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 в каждом случае представляет собой изопропил.

[58] В некоторых вариантах осуществления R^3 и R^4 в каждом случае представляют собой H.

[59] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-A):



[60] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-A):



[61] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения винильный реактив Гриньяра формулы (A) представляет собой винил-MgCl. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения X представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения реакцию сочетания по Гриньяру проводят в присутствии соляной добавки, такой как LiCl или ZnCl₂. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соляная добавка представляет собой LiCl.

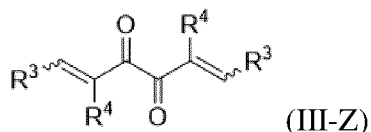
[62] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения реакция сочетания включает в себя смешивание соединения формулы (I) с от около 0,8 до около 2,0 или от около 1,0 до около 1,75, или от около 1,0 до около 1,5, или от около 1,2 до около 1,75, или от около 1,4 до около 1,6, или около 1,5 молярного эквивалента винильного реактива Гриньяра формулы (A).

[63] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения сочетание выполняют при температуре в диапазоне от около -80°C до около 10°C или от около -80°C до около -70 °C, или от около -50°C до около 10 °C, или от около -40°C до около 5 °C, или от около -50°C до около -20 °C, или от около -30°C до около -20 °C, или при температуре около -78 °C, или около -20 °C, или около 0 °C. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения реакция сочетания включает в себя смешивание соединения формулы (I) в МТБЭ с около 1,5 молярного эквивалента винильного реактива Гриньяра формулы (A) при температуре от около -50°C до около -20°C или от около -30°C до около -20 °C. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения винильный реактив Гриньяра добавляют к соединению формулы (IV) медленно и/или порциями.

[64] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения сочетание проводят в апротонном растворителе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения апротонный растворитель представляет собой простой эфир, такой как МТБЭ, ТГФ или Et₂O, необязательно в смеси с неполярным растворителем, таким как гептан или изомеры гексана. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения апротонный растворитель представляет собой МТБЭ или ТГФ, необязательно в смеси с гептаном. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация реакции сочетания составляет от около 0,25 М до около 1,3 М (моль соединения формулы (IV) на литр реакционного растворителя) или от около 0,4 М до около 1,1 М, или от около 0,4 М до около 0,5 М, или от около 0,9 М до около 1,0 М, или

около 0.5 M, или около 1 M.

[65] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в результате сочетания получают смесь соединения формулы (III) и соединения формулы (III-Z):



в пропорции (III):(III-Z) по меньшей мере 5:1 или по меньшей мере 6:1, или по меньшей мере 7:1, или по меньшей мере 8:1, или по меньшей мере 9:1, или по меньшей мере 10:1, или по меньшей мере 15:1, или по меньшей мере 20:1.

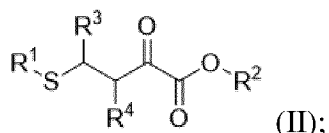
[66] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения преобразование соединения формулы (III) в соединение формулы (I) включает в себя:

тиолирование соединения формулы (III) тиолирующим реагентом формулы (B) или формулы (C):



где M^+ представляет собой катион металла;

с образованием соединения формулы (II):



и восстановление соединения формулы (II) с образованием соединения формулы (I).

[67] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретение относится к способу получения соединения формулы (II), включающему в себя тиолирование соединения формулы (III) тиолирующим реагентом формулы (B) или формулы (C).

[68] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения тиолирование проводят с помощью реагента формулы (B) в присутствии добавки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения добавка представляет собой аминное основание, например триэтиламин, диэтиламин, пентиламин или гексиламин; фосфин, например диметилпентилфосфин (ДМПФ) или трис(2-карбоксиэтил)фосфин (ТКЭФ); основную соль, например, NaHCO_3 или Na_2CO_3 ; кислоту Льюиса, например, трифлат скандия (III) или безводный хлорид церия (III); N-гетероциклический карбеновый комплекс (NHC) (например, комплекс Au-NHC). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения добавка представляет собой триэтиламин.

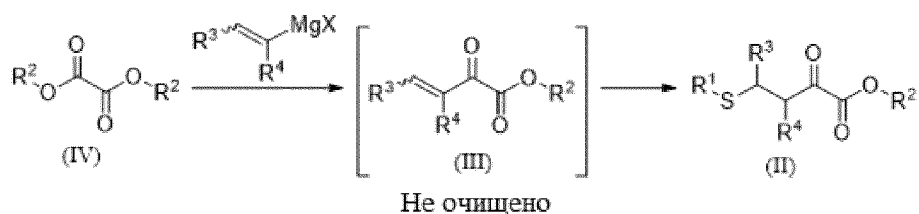
[69] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает в себя получение тиолирующего реагента формулы (B) из тиолирующего реагента формулы (C). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения получение реагента проводят в присутствии кислотного катализатора. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения таким кислотным катализатором выступает уксусная кислота, п-толуолсульфоновая кислота или H_2SO_4 . В

некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения тиолирование проводят при температуре от около $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ до около $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ или от около $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ до около $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, или от около $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ до около $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, или при около $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

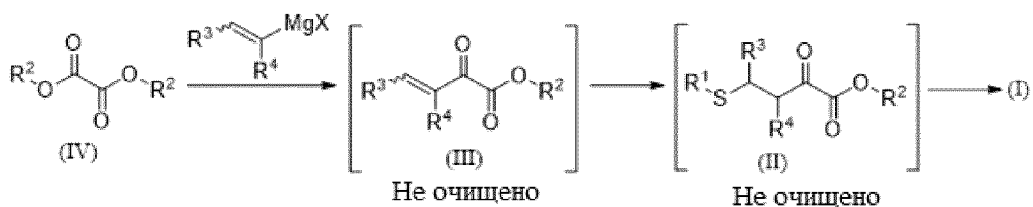
[70] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения тиолирующий агент представлен формулой (C), а тиолирование проводят при температуре в диапазоне от около $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до около $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ или от около $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ до около $35\text{ }^{\circ}\text{C}$.

[71] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения M^+ представляет собой Na^+ или K^+ .

[72] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения сочетание включает в себя экстрагирование соединения формулы (III) в органический растворитель с образованием экстракта формулы (III), а тиолирование включает в себя добавление тиолирующего реагента к экстракту формулы (III). Таким образом, реакцию тиолирования выполняют без очистки промежуточного соединения формулы (III), полученного в ходе реакции сочетания, перед реакцией тиолирования. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения процедура проводится, как показано ниже.



[73] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения восстановление соединения формулы (II) проводят в присутствии восстанавливающего агента, выбранного из NaBH_4 , LiBH_4 и $\text{Al}(\text{O}-i\text{Pr})_3/i\text{PrOH}$. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения восстанавливающим агентом является NaBH_4 . В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения тиолирование включает в себя экстрагирование соединения формулы (II) в органический растворитель с образованием экстракта формулы (II), а восстановление включает в себя добавление восстанавливающего агента к экстракту формулы (II). Таким образом, восстановление выполняют без предварительной очистки промежуточного соединения формулы (II). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения сочетание включает в себя экстрагирование соединения формулы (III) в органический растворитель с образованием экстракта формулы (III), тиолирование включает в себя добавление тиолирующего реагента к экстракту формулы (III) и экстрагирование соединения формулы (II) в органический растворитель с образованием экстракта формулы (II), а восстановление включает в себя добавление восстанавливающего агента к экстракту формулы (II). Таким образом, сочетание, тиолирование и восстановление выполняют без очистки промежуточных соединений формулы (II) и формулы (III), как показано на следующей схеме.



[74] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения восстановление выполняют при помощи NaBH_4 или LiBH_4 :

в спиртовом растворителе, таком как метанол, этанол или изопропанол; и/или с применением от около 0,25 до около 1,0 молярного эквивалента восстанавливающего агента; и/или

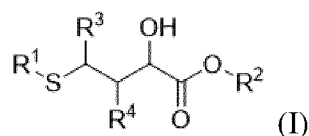
при температуре в диапазоне от около -10°C до около 30°C или при около 0°C .

[75] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения восстановление выполняют с помощью $\text{Al(O-iPr)}_3/\text{iPrOH}$ при температуре в диапазоне от около 50°C до около 90°C или при около 80°C .

[76] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает в себя этерификацию оксалилхлорида с помощью $\text{R}^2\text{-OH}$ с образованием соединения формулы (IV). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения этерификацию проводят в присутствии по меньшей мере одного аминного основания, такого как N, N-диметилпиридин, пиридин или триэтиламин. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения этерификацию проводят при температуре в диапазоне от около -5°C до около 30°C .

[77] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает в себя этерификацию щавелевой кислоты с помощью $\text{R}^2\text{-OH}$ в присутствии кислотного катализатора и необязательного осушителя, такого как азеотропное удаление воды, молекулярное сито или их сочетание, с образованием соединения формулы (IV). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кислотный катализатор выбран из p-TsOH; H_2SO_4 ; макропористого смоляного катализатора сульфоновой кислоты, такого как Amberlyst®-15, Dowex® или M32; кремнийалюминат; фосфорной кислоты; бороновой кислоты; ацетилхлорида; и кислоты с pKa ниже 3. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кислотный катализатор представляет собой p-TsOH или H_2SO_4 . В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кислотный катализатор составляет от около 0,01 до около 0,1 молярного эквивалента или от около 0,025 до около 0,05 молярного эквивалента p-TsOH, или от около 1 до около 3 молярных эквивалентов, или около 2 молярных эквивалентов H_2SO_4 . В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения этерификацию проводят при температуре кипения реакционного растворителя. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения этерификацию проводят в реакционном растворителе, выбранном из толуола, CHCl_3 и изопропанола.

[78] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I):



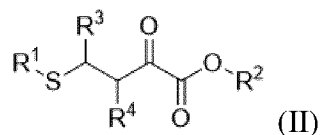
где

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил; и

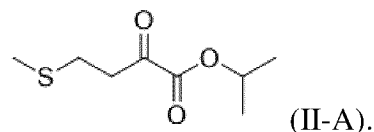
R^2 представляет собой C_{1-8} алкил или C_{4-7} циклоалкил; и

R^3 и R^4 в каждом случае независимо выбраны из H, метила и этила;

включающему в себя восстановление соединения формулы (II):



при помощи восстанавливающего агента с образованием соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-A). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-A):



[79] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения восстановление соединения формулы (II) проводят в присутствии восстанавливающего агента, выбранного из NaBH_4 , LiBH_4 и $\text{Al}(\text{O}-i\text{Pr})_3/i\text{PrOH}$. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения восстанавливающим агентом является NaBH_4 .

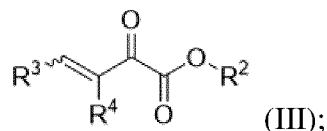
[80] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения восстановление выполняют при помощи NaBH_4 или LiBH_4 :

в спиртовом растворителе, таком как метанол, этанол или изопропанол; и/или с применением от около 0,25 до около 1,0 молярного эквивалента восстанавливающего агента; и/или

при температуре в диапазоне от около -10°C до около 30°C или при около 0°C .

[81] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения восстановление выполняют с помощью $\text{Al}(\text{O}-i\text{Pr})_3/i\text{PrOH}$ при температуре в диапазоне от около 50°C до около 90°C или при около 80°C .

[82] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает в себя тиолирование соединения формулы (III):

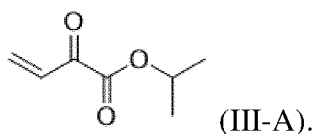


где R^3 и R^4 в каждом случае независимо выбраны из H, метила и этила;
 тиолирующим реагентом формулы (B), или формулы (C):

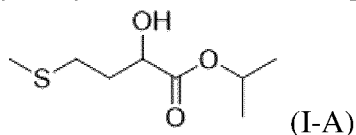


где M^+ представляет собой катион металла;

с образованием соединения формулы (II). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-A), а соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-A):



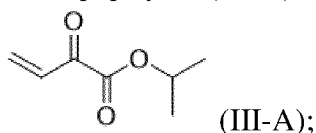
[83] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I-A):



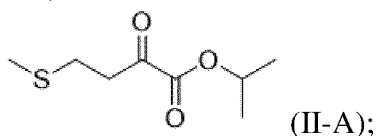
включающему в себя:

этерификацию щавелевой кислоты изопропанолом с образованием диизопропилоксалата;

сочетание диизопропилоксалата с винилмагнийбромидом с образованием соединения формулы (III-A):



тиолирование соединения формулы (III-A) CH_3SH с образованием соединения формулы (II-A):



и восстановление соединения формулы (II-A) с образованием соединения формулы (I).

[84] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описанные в данном документе способы обеспечивают получение соединения формулы (I) или формулы (I-A) с уровнем чистоты в около 95% по данным ГХ, ВЭЖХ или по массе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения данные способы обеспечивают получение неочищенного соединения формулы (I) или формулы (I-A), которое имеет чистоту по массе, по данным ГХ и/или ВЭЖХ по меньшей мере около 95% или по меньшей мере около 96%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, причем неочищенное соединение формулы (I) или формулы (I-A) не было

очищено или было очищено только путем фракционной перегонки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения данные способы обеспечивают получение неочищенного соединения формулы (I) или формулы (I-A), которое пребывает по существу в мономерной форме или содержит менее чем 5% по массе, или менее чем 3% по массе, димерных и/или олигомерных соединений, причем неочищенное соединение формулы (I) или формулы (I-A) не было очищено или было очищено только путем фракционной перегонки.

Составные продукты

[85] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения проведение реакции обеспечивает получение неочищенного соединения формулы (I) или формулы (I-A), которое имеет чистоту по массе (и/или по данным ГХ или ВЭЖХ) по меньшей мере около 80% или по меньшей мере около 90%, или по меньшей мере около 95%, или по меньшей мере около 96%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, причем неочищенное соединение формулы (I) или формулы (I-A) не было очищено или было очищено только путем фракционной перегонки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения проведение реакции обеспечивает получение неочищенного соединения формулы (I) или формулы (I-A), которое пребывает по существу в мономерной форме или содержит менее чем около 5% по массе, или менее чем около 3% по массе, димерных и/или олигомерных соединений, причем неочищенное соединение формулы (I) или формулы (I-A) не было очищено или было очищено только путем фракционной перегонки.

[86] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или формулы (I-A), полученному способом, описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или формулы (I-A), причем данное соединение имеет чистоту по массе (и/или по данным ГХ или ВЭЖХ) по меньшей мере около 80% или по меньшей мере около 90% или по меньшей мере около 95% или по меньшей мере около 96% или по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 98%, и соединение не было очищено или было очищено только путем фракционной перегонки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение пребывает по существу в мономерной форме или смешано с менее чем около 5%, или менее чем около 3%, по массе, димерных и/или олигомерных соединений.

[87] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения продукт НМВі (формула (I-A)) имеет одну или более следующих спецификаций: (а) содержание мономеров НМВі и химическая чистота по меньшей мере около 95% по массе или по данным анализа методом ВЭЖХ; и (b) содержание воды менее чем около 0,5% по данным анализа методом Карла Фишера; (с) рН менее чем около 6,0 (измерен при 1% концентрации в воде).

[88] Также в данном документе раскрыто соединение формулы (I) или формулы (I-A), полученное по любому из способов, описанных в настоящем документе. В некоторых

вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или формулы (I-A), причем данное соединение имеет чистоту по массе (и/или по данным ГХ или по ВЭЖХ) по меньшей мере около 95% или по меньшей мере около 96%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, и данное соединение является неочищенным соединением, не было очищено, и/или было очищено только путем фракционной перегонки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение представляет собой соединение формулы (I), в котором R^1 представляет собой $-CH_2CH_2-S-CH_3$, а R^2 представляет собой изопропил, или соединение представляет собой соединение формулы (I-A). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение пребывает по существу в мономерной форме или смешано с менее чем около 5%, или менее чем около 3%, по массе, димерных и/или олигомерных соединений.

Композиции кормов для животных и способы их применения

[89] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к композиции корма для животных, содержащей соединение формулы (I) или формулы (I-A), как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция корма для животных подходит для введения жвачным животным, таким как крупный рогатый скот, коровы, овцы, антилопы, олени, жирафы, быки (например, бизоны, буйволы или яки), козы и/или газели. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция корма для животных представляет собой композицию корма для коров, в частности композицию корма для дойных коров, или добавку к корму для коров, в частности к корму для дойных коров. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция корма для животных представляет собой композицию корма для дойных коров.

[90] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция корма для животных представляет собой корм для животных или добавку к корму для животных. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения добавка к корму для животных пребывает в жидкой или твердой форме, причем жидкая форма содержит соединение и, необязательно, жидкий носитель, а твердая форма содержит соединение в смеси с твердым носителем, при этом твердый носитель необязательно является кремнеземом (диоксидом кремния), при этом, необязательно, соотношение соединения к твердому носителю оставляет от около 5:1 до около 1:5 или составляет 3:2. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция корма представляет собой жидкую кормовую добавку или твердую кормовую добавку. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция корма для животных представляет собой добавку к питьевой воде. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения жидкая кормовая добавка или добавка к питьевой воде имеет pH в диапазоне от около 4,0 до около 7,5.

[91] В некоторых вариантах осуществления композиции корма для животных R^1 представляет собой $-CH_2CH_2-S-CH_3$, а R^2 представляет собой изопропил. В некоторых

вариантах осуществления настоящего изобретения соединение представляет собой соединение формулы (I-A).

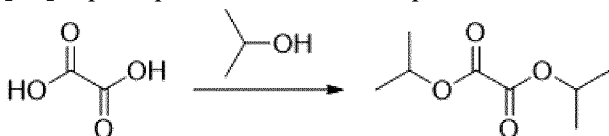
[92] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу обеспечения биодоступным метионином дойной коровы, включающему в себя введение данной корове соединения или композиции корма для животных, описанной в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение включает в себя кормление коровы кормовой композицией, содержащей соединение. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу обеспечения дойной коровы по меньшей мере около 50% биодоступного метионина, включающему в себя введение корове соединения или композиции корма для животных, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения улучшение молока, получаемого от дойной коровы, который включает в себя обеспечение коровы соединением или композицией корма для животных, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения улучшение молока включает в себя повышение содержания протеинов в молоке. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения улучшение молока включает в себя повышение содержания жиров в молоке. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу улучшения состояния коровы, который включает в себя обеспечение коровы соединением или композицией корма для животных, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения улучшение состояния коровы включает в себя повышение фертильности. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения улучшение состояния коровы включает в себя улучшение функции печени. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения улучшение состояния коровы включает в себя повышение уровня энергии.

[93] В некоторых аспектах любая из реакций, описанных в настоящем документе, может быть произведена с использованием аппарата непрерывного действия.

ПРИМЕРЫ

[94] Оборудование. Все эксперименты миллимолярного масштаба были выполнены с использованием трехгорлой круглодонной колбы объемом 100 мл или 250 мл с магнитной мешалкой, капельной воронки и термометра. Реакционная колба оснащена конденсатором и термометром для отслеживания температуры реакции. Для реакций, проводимых при рефлюксе, реакционная смесь была нагрета при помощи силиконово-масляной бани. Для экспериментов при температурах ниже комнатной температуры использовалась баня на жидком азоте или смешанная льдосоляная баня. Все эксперименты килограммового масштаба были выполнены с использованием реактора с рубашкой объемом 5 л. Концентрация и/или очистка промежуточных и неочищенных продуктов осуществлялись при помощи аппарата для вакуумной перегонки с лабораторными весами или колоночной хроматографии либо же иным способом, указанным в следующих примерах.

[95] Пример 1. Синтез диизопропилоксалата из щавелевой кислоты



[96] Щавелевую кислоту (1 кг, 11,1 моль) добавляли в изопропиловый спирт (1700 мл) при перемешивании в лабораторном реакторе объемом 5 л. Образовывался прозрачный раствор. Вслед за этим к раствору медленно добавляли моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (47,67 г, 2,5 молярных %) в 200 мл толуола. Реакционную смесь нагревали и перемешивали при температуре кипения в течение 24 ч. Образовавшуюся воду непрерывно удаляли азеотропной перегонкой с помощью ловушки Дина - Старка для продвижения реакции к завершению. Реакционную смесь охлаждали, нейтрализовали с помощью 500 мл водн. раствора NaHCO_3 , и разделяли между 400 мл (2х) толуола и 1 л (2х) воды. Объединенные органические фазы сушили с помощью 1 л насыщ. водн. раствора NaCl . Органическую фазу отделяли, а растворитель удаляли в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали путем дистилляции в условиях высокого вакуума с подогревом для получения 1740 г (90%) диизопропилоксалата в виде бесцветного масла. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ (м.д.) 157,96; 71,44; 21,63 (Фигура 1А); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,13 (гепт., $J=6,3$ Гц, 2 Н), 1,33 (д, $J=6,2$ Гц, 12 Н) (Фигура 1В).

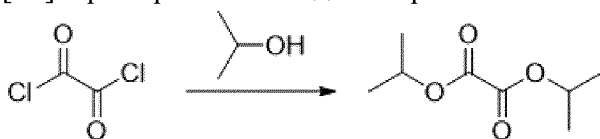
[97] Были исследованы и другие разнообразные условия реакции, как показано в Таблице 1, с применением дигидрата щавелевой кислоты (позиции 1-5) или щавелевой кислоты (позиции 6-7) в качестве исходного материала. К реакционной смеси добавляли молекулярные сита 4 Å (1-2 г на 5 г исходного материала) для удаления лишней воды во время реакции. Окончательная обработка включала в себя разведение реакционной смеси этилацетатом, нейтрализацию до pH 7 насыщ. водн. раствором NaHCO_3 , разделение слоев, промывку органического экстракта насыщ. водн. раствором NaHCO_3 и насыщ. водн. раствором NaCl и концентрирование с получением неочищенного остатка.

Таблица 1.

Номер п/п	Концентрация (г щавелевой кислоты/мл iPrOH)	Другой растворитель (объем)	Добавка	Выход
1	5 г/12 мл	CHCl_3 (40 мл)	Конц. H_2SO_4 (2,0 экв.)	68%
2	50 г/65 мл	Толуол (400 мл)	Отсутствует	47%
3	50 г/65 мл	Толуол (400 мл)	p-TsOH (0,05 экв.)	61%
4	50 г/65 мл	Отсутствует	Конц. H_2SO_4 (2,0 экв.)	51%
5	50 г/65 мл	Отсутствует	p-TsOH (0,05 экв.)	69%
6	50 г/100 мл	Толуол (400 мл)	p-TsOH (0,05 экв.)	90%

7	25 г/50 мл	Толуол (200 мл)	Отсутствует	79%
---	------------	-----------------	-------------	-----

[98] Пример 2. Синтез диизопропилоксалата из оксалилхлорида



[99] К образцу изопропилового спирта при 0 °С (3 л) в лабораторном реакторе со стеклянной обвязкой объемом 5 л медленно, порциями добавляли оксалилхлорид (1019 г) при перемешивании, поддерживая температуру между 0 и 5 °С. После завершения добавления реакционную смесь оставили постепенно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Смесь упаривали на роторном испарителе в условиях высокого вакуума для получения неочищенного продукта. Неочищенный продукт развели дихлорметаном (1000 мл) и промывали насыщ. водн. раствором NaHCO_3 (3×500 мл) с получением органического экстракта. Первые две водные промывки повторно экстрагировали при помощи дихлорметана (1 л на каждую) с получением двух дополнительных органических экстрактов. Три органические экстракты сушили с помощью насыщ. водн. раствора NaCl (3×500 мл), объединяли, упаривали и очищали путем дистилляции с получением диизопропилоксалата с 86% выходом. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5.13 (гепт, $J=6,3$ Гц, 2 Н), 1,33 (д, $J=6,2$ Гц, 12 Н).

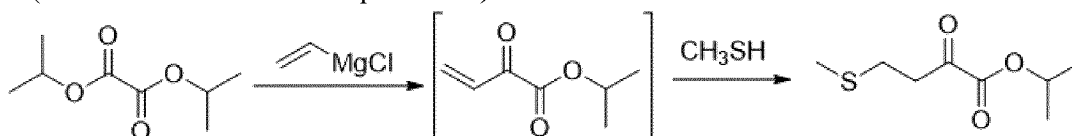
[100] Были исследованы и другие разнообразные условия реакции, как показано в Таблице 2.

Таблица 2.

Номер п/п	Концентрация (г оксалилхлорида/мл iPrOH)	Добавка	Условия обработки	Выход
1	7,6 г/30 мл	Отсутствует	Упаривание под вакуумом	92%
2	3,8 г/4,6 мл	4,7 г пиридина, 183 мг ДМАП	Колоночная хроматография	54%
3	25,4 г/100 мл	Отсутствует	Экстрагирование $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaHCO}_3$; упаривание под вакуумом	85%
4	100 г/300 мл	Отсутствует	Упаривание под вакуумом	81%
5	1019 г/3000 мл	Отсутствует	Очистка путем дистилляции	86%

[101] Пример 3. Синтез изопропилового эфира 2-оксо-4-метилтиобутановой

кислоты (маломасштабные эксперименты)



[102] Этап 1, реакция Гриньяра. Смесь диизопропилоксалата (1,4 г, 8 ммоль, 1,0 экв.), 16 мл растворителя (МТБЭ, смесь МТБЭ/гептана или ТГФ) и 2 экв. LiCl (во время применения, 0,68 г, 16 ммоль) охлаждали до тестовой температуры (как показано в Таблице 3) либо под баней из жидкого азота, либо под соляной баней. Затем медленно добавляли раствор винилмагнийхлорида (1,6 М в ТГФ), и полученную смесь перемешивали до поглощения исходного материала (см. Таблицу 3). Реакцию гасили промыванием насыщ. водн. раствором NH_4Cl (2×100 мл). Продукт экстрагировали при помощи EtOAc (2×100 мл), сушили на Na_2SO_4 и фильтровали. Выход изопропилового эфира 2-оксо-3-бутеновой кислоты определяли путем ГХ/МС. Экстракт использовали непосредственно на следующем этапе без очистки.

Таблица 3.

Номер п/п	Винил-MgCl (эквив.); Растворитель	Температура; Время реакции	Добавка	Преобразование	Выход
1	1,0; ТГФ	-78 °C; 4 ч	Отсутствует	68%	58%
2	1,0; ТГФ	-20 °C; 4 ч	Отсутствует	50%	38%
3	1,0; ТГФ	0 °C; 2 ч	Отсутствует	44%	21%
4	1,0; МТБЭ	-78 °C; 1 ч	Отсутствует	73%	61%
5	1,0; МТБЭ/гептан	-78 °C; 1 ч	Отсутствует	73%	62%
6	1,5; ТГФ	-78 °C; 2 ч	Отсутствует	96%	71%
7	1,5; ТГФ*	-78 °C; 2 ч	Отсутствует	83%	56%
8	1,5; МТБЭ	-78 °C; 30 мин	Отсутствует	100%	80%
9	1,5; МТБЭ	-78 °C; 1 ч	LiCl	100%	85%
10	1,0; ТГФ	-78 °C; 1 ч	LiCl	71%	59%
11	1,5; ТГФ	-78 °C; 1 ч	LiCl	100%	80%
12	1,5; МТБЭ	от -30 до -20 °C; 30 мин	Отсутствует	100%	72%
13	1,5; ТГФ	от -30 до -20 °C; 30 мин	Отсутствует	100%	78%
14	1,5; МТБЭ	от -30 до -20 °C; 1 ч	Отсутствует	Н/О	Н/О

15	1,5; МТБЭ	от -30 до -20 °С; 15 мин	Отсутствует	Н/О	Н/О
----	-----------	--------------------------	-------------	-----	-----

* В данном примере диизопропилоксалат добавлен к реактиву Гриньяра.

Н/О означает «не определено»

[103] Этап 2, реакция тиолирования.

[104] Процедура 1: Газообразный CH_3SH был образован в результате обработки 20% масс./об. CH_3SNa в воде кислотным катализатором (AcOH (12 ммоль) или TsOH (12 ммоль)) при температуре от -30 до -20 °С, или H_2SO_4 (2 эквив. относительно CH_3SNa) при 50 °С) в течение 15-30 мин, как показано в Таблице 4. Полученный CH_3SH барботировали в перемешанный при 0 °С раствор МТБЭ (20 мл), содержащий триэтиламин (0,1 мл). Полученный CH_3SH в МТБЭ добавляли к неочищенному продукту в МТБЭ, полученному на этапе 1, Таблица 3, позиция 14, при 0 °С, или при температуре от -30 до -20 °С, и перемешивали реакционную смесь от 15 до 30 мин, как указано в Таблице 4. Реакцию гасили при помощи 2 М HCl , экстрагировали этилацетатом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный материал затем использовали на следующем этапе реакции.

[105] В позициях 1-5 Таблицы 4 уксусную кислоту или п-толуолсульфоновую кислоту применяли для получения CH_3SH в виде газа. В позициях 1-3 выход представляет собой практический выход после колоночной хроматографии. В позициях 4-5 выход представляет собой практический выход после дистилляции продукта. В позициях 6-9 газообразный CH_3SH был образован в результате нагревания 20% CH_3SNa в воде и H_2SO_4 при 50 °С.

Таблица 4.

Номер п/п	Кислота	Температура; Время реакции	Выход (2 этапа)
1	п-толуолсульфоновая кислота	0 °С; 30 мин	27%
2	п-толуолсульфоновая кислота	от -30 до -20 °С; 15 мин	46%
3	уксусная кислота	от -30 до -20 °С; 15 мин	38%
4	п-толуолсульфоновая кислота	от -30 до -20 °С; 15 мин	49%
5	уксусная кислота	от -30 до -20 °С; 15 мин	44%
6	H_2SO_4	от -30 до -20 °С; 15 мин	20%
7	H_2SO_4	от -30 до -20 °С; 15 мин	19%
8	H_2SO_4	от -30 до -20 °С; 15 мин	54%
9	H_2SO_4	от -30 до -20 °С; 15 мин	63%

[106] Процедура 2: К неочищенному продукту, полученному на этапе 1, Таблица 3, позиция 11, в ТГФ при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляли 20% масс./об. водн. CH_3SNa (1 экв.) и H_2SO_4 (2 экв.). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию гасили при помощи 2 М HCl , экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Неочищенный материал затем использовали для следующего этапа. Продукт выделяли с получением 33% выхода продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,12 (гепт, $J=6,2$ Гц, 1 H), 3,13 (т, $J=7,2$ Гц, 2 H), 2,76 (т, $J=7,2$ Гц, 2 H), 2,11 (с, 3 H), 1,33 (д, $J=6,3$ Гц, 6 H).

[107] Процедура 3, Реактор непрерывного потока: В альтернативном варианте смесь изопропилового эфира 2-оксо-3-бутеновой кислоты и 10 мл триэтиламина загружают в реактор при помощи насоса с контролируемой скоростью потока. Выпускное отверстие дополнительно соединено со впускным отверстием Y-образного смесителя, через другое впускное отверстие которого поступает газообразный MeSH (с контролируемой скоростью потока). Затем эти два компонента смешивают и далее перемешивают в реакторе периодического действия с поддержанием температуры реакции в $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Как только ГХ-мониторинг указывает на завершение реакции, добавляют 1 Н HCl и подвергают смесь окончательной обработке, как описано выше.

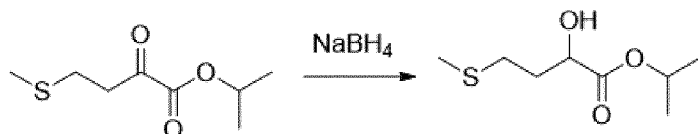
Пример 4: Синтез изопропилового эфира 2-оксо-4-метилтиобутановой кислоты (синтез килограммового масштаба)

[108] Этап 1, реакция Гриньяра. К перемешиваемому раствору диизопропилоксалата с температурой от -30 до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1,7 кг, 10 моль) в безводном МТБЭ (3,4 л) в лабораторном реакторе объемом 20 л по каплям добавляли винилмагнийхлорида (1,6 М в ТГФ, 7 л) в течение 1 ч., поддерживая температуру на уровне от $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Как только газовая хроматография указывала на завершение добавления винила, реакцию гасили добавлением 1 л насыщ. водн. раствора NH_4Cl при комнатной температуре. Органическую фазу отделяли и промывали 500 мл воды, а водную фазу повторно экстрагировали с применением 400 мл МТБЭ. Экстракты МТБЭ объединяли с получением изопропилового эфира 2-оксо-3-бутеновой кислоты с коэффициентом преобразования в более чем 90%, который использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки или перегонки.

[109] Этап 2, Тиолирование. Полученный на этапе 1 экстракт МТБЭ охлаждали в реакторе до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и обрабатывали триэтиламиноом (10 мл). Газообразный MeSH получали *in situ* путем введения в реакцию раствора CH_3SNa (1,0 экв.; 20% в воде) с H_2SO_4 (2 эквив.) при $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин. Полученный газ CH_3SH барботировали в перемешиваемую реакционную смесь с температурой $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и продолжали перемешивать ее при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Когда ГХ-мониторинг указывал на преобразование промежуточного вещества в изопропиловый эфир 2-оксо-4-метилтиобутановой кислоты, в реактор добавляли 1 Н HCl (780 мл), чтобы погасить реакцию. Органический слой отделяли от водной фазы и промывали 500 мл воды, а водную фазу экстрагировали с применением 650 мл (2х) МТБЭ. Объединенные органические экстракты концентрировали путем упаривания в вакууме и очищали продукт

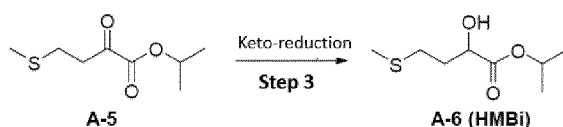
путем вакуумной дистилляции с получением 1021 г (55%) изопропилового эфира 2-оксо-4-метилтиобутановой кислоты в виде бесцветного масла. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ (м.д.) 193,21, 160,25, 70,95, 39,33, 27,32, 21,63, 15,74 (Фигура 2А); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,12 (гепт, $J=6,2$ Гц, 1 Н), 3,13 (т, $J=7,2$ Гц, 2 Н), 2,76 (т, $J=7,2$ Гц, 2 Н), 2,11 (с, 3 Н), 1,33 (д, $J=6,3$ Гц, 6 Н) (Фигура 2В).

[110] Пример 5: Синтез изопропилового эфира 2-гидрокси-4-метилтиобутановой кислоты (НМВі)



[111] К раствору изопропилового эфира 2-оксо-4-метилтиобутановой кислоты с температурой от 0 до 5 °С (1 кг, 5,25 моль) в метаноле (2 л), помещенному в реактор объемом 5 л, порциями добавляли NaBH_4 (99 г, 2,6 моль). Полученную реакцию поддерживали при температуре от 0 до 5 °С и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным водн. раствором NH_4Cl (500 мл). Органическую фазу отделяли, растворитель удаляли путем вакуумной дистилляции, а неочищенный продукт очищали путем дистилляции с получением НМВі (859 г, выход 85%, 97% мономерного эфира) в виде бледно-желтого масла. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ (м.д.) 174,52, 69,85, 69,34, 33,76, 29,69, 21,87, 21,83, 15,60. (Фигура 3А); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,08 (гепт, $J=6,3$ Гц, 1 Н), 4,24 (дд, $J=7,9$, 3,8 Гц, 1 Н), 2,97 (уш, 1 Н), 2,67-2,55 (м, 2 Н), 2,10-2,01 (м, 4 Н), 1,93-1,84 (м, 1 Н), 1,27 (д, $J=1,9$ Гц, 3 Н), 1,26 (д, $J=2,2$ Гц, 3 Н) (Фигура 3В).

[112] Альтернативный вариант синтеза изопропилового эфира 2-гидрокси-4-(метилтио)бутановой кислоты (НМВі) из изопропилового эфира 2-оксо-4-метилтиобутановой кислоты (ОМВі):



[113] Различные реагенты и условия, в том числе NaBH_4 , гидрогенизация, катализируемая переходным металлом, и кетовосстановление, были испытаны и отобраны для получения НМВі из изопропилового эфира 2-оксо-4-метилтиобутановой кислоты. Были испытаны несколько температур реакции, периодов времени, реагентов и растворителей. Были определены коэффициенты преобразования и практический выход продукта при каждом наборе условий, а результаты представлены в Таблице 5.

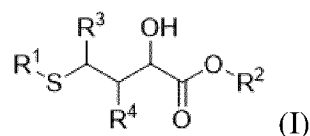
Таблица 5.

Номер п/п	Условия	Выход
1	NaBH_4 (1 экв.), EtOH, 0 °С, 1 ч	30%
2	NaBH_4 (0,25 экв.), EtOH, 0 °С, 1 ч	72%

3	5 молярных % Pd (Pd/C), H ₂ (1 атм), i-PrOH, 25 °C, 1 ч	реакция не происходила
4	5 молярных % Pd (Pd/C), H ₂ (1 атм), толуол, 25 °C, 1 ч	реакция не происходила
5	5 молярных % Pd (Pd/C), H ₂ (1 атм), МТБЭ, 50 °C, 1 ч	реакция не происходила
6	5 молярных % Pd (Pd/C), H ₂ (1 атм), ТГФ, 50 °C, 1 ч	реакция не происходила
7	2,5 молярных % [Ru(p-цимен) Cl ₂] ₂ , H ₂ (1 атм), i-PrOH, 75 °C, 1 ч	реакция не происходила
8	5 молярных % CpRu(PPh ₃) ₂ Cl, H ₂ (1 атм), i-PrOH, 75 °C, 1 ч	реакция не происходила
9	NaBH ₄ (0,25 экв.), i-PrOH, 0 °C, 1 ч	27%
10	Al (O _i Pr) ₃ (1 экв.), i-PrOH, 80 °C, N ₂ барботирование для удаления ацетона, 1 ч	28%
11	NaBH ₄ (0,5 экв.), EtOH, 0 °C, 1 ч	73%
12	NaBH ₄ (0,5 экв.), MeOH, 0 °C, 1 ч	92%

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (I):



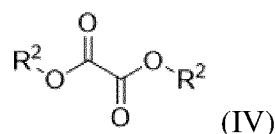
где

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил; и

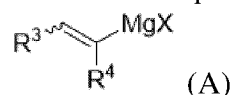
R^2 представляет собой C_{1-8} алкил или C_{4-7} циклоалкил; и

R^3 и R^4 в каждом случае независимо выбраны из H, метила и этила;

включающий в себя сочетание соединения формулы (IV):

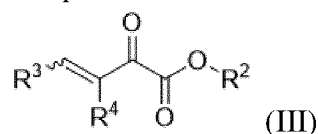


с винильным реактивом Гриньяра формулы (A):



где X представляет собой Br или Cl;

с образованием соединения формулы (III):



и превращение соединения формулы (III) в соединение формулы (I).

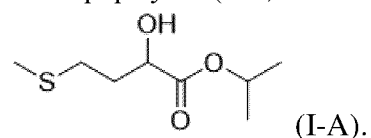
2. Способ по п. 1, в котором R^1 представляет собой метил.

3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором R^2 в каждом случае выбран из метила, этила и изопропила.

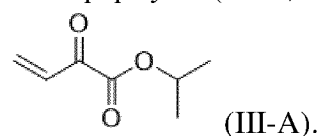
4. Способ по п. 3, в котором R^2 в каждом случае представляет собой изопропил.

5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором R^3 и R^4 в каждом случае представляют собой H.

6. Способ по п. 1, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-A):



7. Способ по п. 1, в котором соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (III-A):



8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором винильный реактив Гриньяра формулы

(C) представляет собой винил-MgCl.

9. Способ по любому из пп. 1-7, в котором X представляет собой Cl.

10. Способ по п. 9, в котором реакцию сочетания проводят в присутствии соляной добавки, такой как LiCl или ZnCl₂.

11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором реакция сочетания включает в себя смешивание соединения формулы (I) с от около 0,8 до около 2,0 или от около 1,0 до около 1,75 или от около 1,0 до около 1,5 или от около 1,2 до около 1,75 или от около 1,4 до около 1,6 или около 1,5 молярного эквивалента винильного реактива Гриньяра формулы (A).

12. Способ по любому из пп. 1-11, в котором сочетание проводят при температуре в диапазоне от около -80°C до около 10°C или от около -80°C до около -70 °C, или от около -50°C до около 10 °C, или от около -40°C до около 5 °C, или от около -50°C до около -20 °C, или от около -30°C до около -20 °C, или при температуре в около -78 °C, или около -20 °C, или около 0 °C.

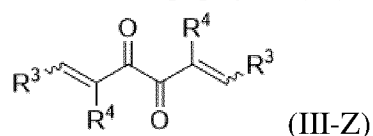
13. Способ по любому из пп. 1-12, в котором сочетание проводят в апротонном растворителе.

14. Способ по п. 13, в котором апротонный растворитель представляет собой простой эфир, такой как МТБЭ, ТГФ или Et₂O, необязательно в смеси с неполярным растворителем, таким как гептан или изомеры гексана.

15. Способ по п. 14, в котором апротонный растворитель представляет собой МТБЭ или ТГФ, необязательно в смеси с гептаном.

16. Способ по любому из пп. 1-15, в котором концентрация реакции сочетания составляет от около 0,25 М до около 1,3 М (моль соединения формулы (IV) на литр реакционного растворителя) или от около 0,4 М до около 1,1 М, или от около 0,4 М до около 0,5 М, или от около 0,9 М до около 1,0 М, или около 0,5 М, или около 1 М.

17. Способ по любому из пп. 1-12, в котором в результате сочетания получают смесь соединения формулы (III) и соединения формулы (III-Z):



в пропорции (III):(III-Z) по меньшей мере 5:1 или по меньшей мере 6:1, или по меньшей мере 7:1, или по меньшей мере 8:1, или по меньшей мере 9:1, или по меньшей мере 10:1, или по меньшей мере 15:1, или по меньшей мере 20:1.

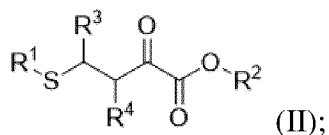
18. Способ по любому из пп. 1-17, в котором преобразование соединения формулы (III) в соединение формулы (I) включает в себя:

тиолирование соединения формулы (III) тиолирующим реагентом формулы (B) или формулы (C):



где M⁺ представляет собой катион металла;

с образованием соединения формулы (II):



и восстановление соединения формулы (II) с образованием соединения формулы (I).

19. Способ по п. 18, в котором тиолирование проводят с помощью реагента формулы (B) в присутствии добавки.

20. Способ по п. 19, в котором добавка представляет собой аминное основание, например, триэтиламин, диэтиламин, пентиламин или гексиламин; фосфин, например диметилпентилфосфин (ДМПФ) или трис(2-карбоксиэтил)фосфин (ТКЭФ); основную соль, например NaHCO_3 или Na_2CO_3 ; кислоту Льюиса, например трифлат скандия (III) или безводный хлорид церия (III); N-гетероциклический карбеновый комплекс (NHC), такой как комплекс Au-NHC .

21. Способ по п.19, в котором добавка представляет собой триэтиламин.

22. Способ по любому из пп. 18-21, который дополнительно включает в себя получение тиолирующего реагента формулы (B) из тиолирующего реагента формулы (C).

23. Способ по п. 22, в котором получение реагента осуществляют в присутствии кислотного катализатора.

24. Способ по п. 23, в котором таким кислотным катализатором выступает уксусная кислота, п-толуолсульфоновая кислота или H_2SO_4 .

25. Способ по любому из пп. 22-24, в котором тиолирование проводят при температуре от около $-40\text{ }^\circ\text{C}$ до около $10\text{ }^\circ\text{C}$ или от около $-35\text{ }^\circ\text{C}$ до около $5\text{ }^\circ\text{C}$, или от около $-30\text{ }^\circ\text{C}$ до около $-20\text{ }^\circ\text{C}$, или при около $0\text{ }^\circ\text{C}$.

26. Способ по любому из пп. 18-21, в котором тиолирующий агент представлен формулой (C), а тиолирование проводят при температуре в диапазоне от около $-80\text{ }^\circ\text{C}$ до около $35\text{ }^\circ\text{C}$ или от около $15\text{ }^\circ\text{C}$ до около $35\text{ }^\circ\text{C}$.

27. Способ по любому из пп. 18-26, в котором M^+ представляет собой Na^+ или K^+ .

28. Способ по любому из пп. 18-27, включающий в себя экстрагирование соединения формулы (III) в органический растворитель с образованием экстракта формулы (III), а тиолирование соединения формулы (III) включает в себя добавление тиолирующего реагента к экстракту формулы (III).

29. Способ по любому из пп. 18-28, в котором восстановление соединения формулы (II) проводят в присутствии восстанавливающего агента, выбранного из NaBH_4 , LiBH_4 и $\text{Al}(\text{O-}i\text{Pr})_3/i\text{PrOH}$.

30. Способ по п. 29, в котором восстанавливающим агентом является NaBH_4 .

31. Способ по любому из пп. 18-30, в котором восстановление выполняют: в спиртовом растворителе, таком как метанол, этанол или изопропанол; и/или с применением от около 0,25 до около 1,0 молярного эквивалента восстанавливающего агента; и/или

при температуре в диапазоне от около $-10\text{ }^\circ\text{C}$ до около $30\text{ }^\circ\text{C}$ или при $0\text{ }^\circ\text{C}$, если

восстанавливающий агент не является $\text{Al}(\text{O-iPr})_3/\text{iPrOH}$ или если восстанавливающий агент представляет собой $\text{Al}(\text{O-iPr})_3/\text{iPrOH}$ при температуре от около $50\text{ }^\circ\text{C}$ до около $90\text{ }^\circ\text{C}$, или при около $80\text{ }^\circ\text{C}$.

32. Способ по любому из пп. 18-31, в котором тиолирование включает в себя экстрагирование соединения формулы (II) в органический растворитель с образованием экстракта формулы (II), а восстановление включает в себя добавление восстанавливающего агента к экстракту формулы (II).

33. Способ по любому из пп. 1-32, дополнительно включающий в себя этерификацию оксалилхлорида с помощью $\text{R}^2\text{-OH}$ с образованием соединения формулы (IV).

34. Способ по п. 33, в котором этерификацию проводят в присутствии по меньшей мере одного аминного основания, такого как N, N-диметилпиридин, пиридин или триэтиламин.

35. Способ по п. 33 или п. 34, в котором этерификацию проводят при температуре в диапазоне от около $-5\text{ }^\circ\text{C}$ до около $30\text{ }^\circ\text{C}$.

36. Способ по любому из пп. 1-33, дополнительно включающий в себя этерификацию щавелевой кислоты с помощью $\text{R}^2\text{-OH}$ в присутствии кислотного катализатора и необязательного осушителя, такого как азеотропное удаление воды, молекулярное сито или их сочетание, с образованием соединения формулы (IV).

37. Способ по п. 36, в котором кислотный катализатор выбран из p-TsOH; H_2SO_4 ; макропористого смоляного катализатора сульфоновой кислоты, такого как Amberlyst®-15, Dowex® или M32; кремнийалюмината; фосфорной кислоты; бороновой кислоты; ацетилхлорида; и кислоты с pKa ниже 3.

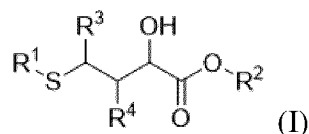
38. Способ по п. 36, в котором кислотный катализатор представляет собой p-TsOH или H_2SO_4 .

39. Способ по п. 36, в котором кислотный катализатор составляет от около 0,01 до около 0,1 молярного эквивалента или от около 0,025 до около 0,05 молярного эквивалента p-TsOH, или от около 1 до около 3 молярных эквивалентов, или около 2 молярных эквивалентов H_2SO_4 .

40. Способ по любому из пп. 36-39, в котором этерификацию проводят при температуре кипения реакционного растворителя.

41. Способ по любому из пп. 33-40, в котором этерификацию проводят в реакционном растворителе, выбранном из толуола, CHCl_3 и изопропанола.

42. Способ получения соединения формулы (I):

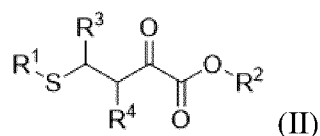


где

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил; и

R^2 представляет собой C_{1-8} алкил или C_{4-7} циклоалкил; и

R^3 и R^4 в каждом случае независимо выбраны из H, метила и этила; включающий в себя восстановление соединения формулы (II):



при помощи восстанавливающего агента с образованием соединения формулы (I).

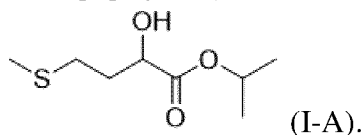
43. Способ по п. 42, в котором R^1 представляет собой метил.

44. Способ по п. 42 или п. 43, в котором R^2 в каждом случае выбран из метила, этила и изопропила.

45. Способ по п. 44, в котором R^2 в каждом случае представляет собой изопропил.

46. Способ по любому из пп. 42-45, в котором R^3 и R^4 в каждом случае представляют собой H.

47. Способ по п. 42, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-A):



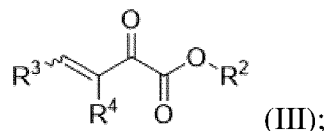
48. Способ по любому из пп. 42-47, в котором восстанавливающий агент выбран из NaBH_4 , LiBH_4 и $\text{Al}(\text{O-iPr})_3/\text{iPrOH}$.

49. Способ по п. 48, в котором восстанавливающим агентом является NaBH_4 .

50. Способ по любому из пп. 42-49, в котором восстановление выполняют: в спиртовом растворителе, таком как метанол, этанол или изопропанол; и/или с применением от около 0,25 до около 1,0 молярного эквивалента восстанавливающего агента; и/или

при температуре в диапазоне от около -10°C до около 30°C или при 0°C , если восстанавливающий агент не является $\text{Al}(\text{O-iPr})_3/\text{iPrOH}$ или если восстанавливающий агент представляет собой $\text{Al}(\text{O-iPr})_3/\text{iPrOH}$ при температуре от около 50°C до около 90°C , или при около 80°C .

51. Способ по любому из пп. 42-49, дополнительно включающий в себя тиолирование соединения формулы (III):



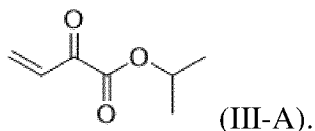
где R^3 и R^4 в каждом случае независимо выбраны из H, метила и этила; тиолирующим реагентом формулы (B) или формулы (C):



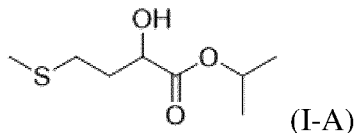
где M^+ представляет собой катион металла; с образованием соединения формулы (II).

52. Способ по п. 51, в котором соединение формулы (III) представляет собой

соединение формулы (III-A):



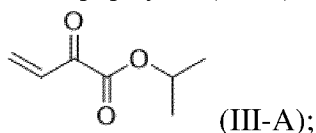
53. Способ получения соединения формулы (I-A):



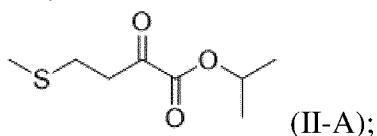
включающий в себя:

этерификацию щавелевой кислоты изопропанолом с образованием диизопропилоксалата;

сочетание диизопропилоксалата с винилмагнийбромидом с образованием соединения формулы (III-A):



тиолирование соединения формулы (III-A) CH_3SH с образованием соединения формулы (II-A):



и восстановление соединения формулы (II-A) с образованием соединения формулы (I).

54. Способ по любому из пп. 1-53, причем способ обеспечивает получение соединения формулы (I) или формулы (I-A) с уровнем чистоты по меньшей мере около 95% по данным ГХ, ВЭЖХ и/или по массе.

55. Способ по любому из пп. 1-54, причем способ обеспечивает получение неочищенного соединения формулы (I) или формулы (I-A), которое имеет чистоту по массе, по данным ГХ и/или ВЭЖХ по меньшей мере около 95% или по меньшей мере около 96%, или по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 98%, причем неочищенное соединение формулы (I) или формулы (I-A) не было очищено или было очищено только путем фракционной перегонки.

56. Способ по любому из пп. 1-55, причем способ обеспечивает получение неочищенного соединения формулы (I) или формулы (I-A), которое пребывает по существу в мономерной форме или содержит менее чем около 5% по массе, или менее чем около 3% по массе димерных и/или олигомерных соединений, причем неочищенное соединение формулы (I) или формулы (I-A) не было очищено или было очищено только путем фракционной перегонки.

57. Соединение формулы (I) или формулы (I-A), полученное способом по любому

из пп. 1-56.

58. Композиция корма для животных, содержащая соединение по п. 57.

59. Композиция корма для животных по п. 58, причем композиция корма для животных представляет собой композицию корма для коров, в частности композицию корма для дойных коров, или добавку к корму для коров, в частности к корму для дойных коров.

60. Композиция корма для животных по п. 59, причем композиция корма для животных представляет собой композицию корма для дойных коров.

61. Композиция корма для животных по любому из пп. 58-60, причем композиция корма для животных представляет собой корм для животных или добавку к корму для животных.

62. Композиция корма для животных по п. 61, причем добавка к корму для животных пребывает в жидкой или твердой форме, причем жидкая форма содержит соединение и, необязательно, жидкий носитель, а твердая форма содержит соединение в смеси с твердым носителем, при этом твердый носитель необязательно является кремнеземом (диоксидом кремния), при этом, необязательно, соотношение соединения к твердому носителю составляет от около 5:1 до около 1:5 или составляет около 3:2.

63. Способ обеспечения биодоступным метионином дойной коровы, включающий в себя введение корове соединения по п. 57 или композиции корма для животных по любому из пп. 58-62.

64. Способ обеспечения дойной коровы по меньшей мере около 50% биодоступного метионина, включающий в себя введение корове соединения по п. 57 или композиции корма для животных по любому из пп. 58-62.

65. Способ улучшения молока, получаемого от дойной коровы, который включает в себя обеспечение коровы соединением по п. 57 или композицией корма для животных по любому из пп. 58-62.

66. Способ по п. 65, причем улучшение молока включает в себя повышение содержания протеинов в молоке.

67. Способ по п. 65, причем улучшение молока включает в себя повышение содержания жиров в молоке.

68. Соединение по п. 57 или композиция корма для животных по любому из пп. 58-62 для применения в способе улучшения молока, получаемого от дойной коровы.

69. Соединение или композиция для применения по п. 68, причем улучшение молока включает в себя повышение содержания протеинов в молоке.

70. Соединение или композиция для применения по п. 68, причем улучшение молока включает в себя повышение содержания жиров в молоке.

71. Способ улучшения состояния коровы, который включает в себя обеспечение коровы соединением по п. 57 или композицией корма для животных по любому из пп. 58-62.

72. Способ по п. 71, причем улучшение состояния коровы включает в себя

повышение фертильности.

73. Способ по п. 71, причем улучшение состояния коровы включает в себя улучшение функции печени.

74. Способ по п. 71, причем улучшение состояния коровы включает в себя повышение уровня энергии.

75. Способ по любому из пп. 63-67 или 71-74, в котором введение или обеспечение включает в себя кормление коровы композицией корма для животных.

76. Соединение по п. 57 или композиция корма для животных по любому из пп. 58-62 для применения в способе улучшения состояния коровы.

77. Соединение или композиция для применения по п. 76, причем улучшение состояния коровы включает в себя повышение фертильности.

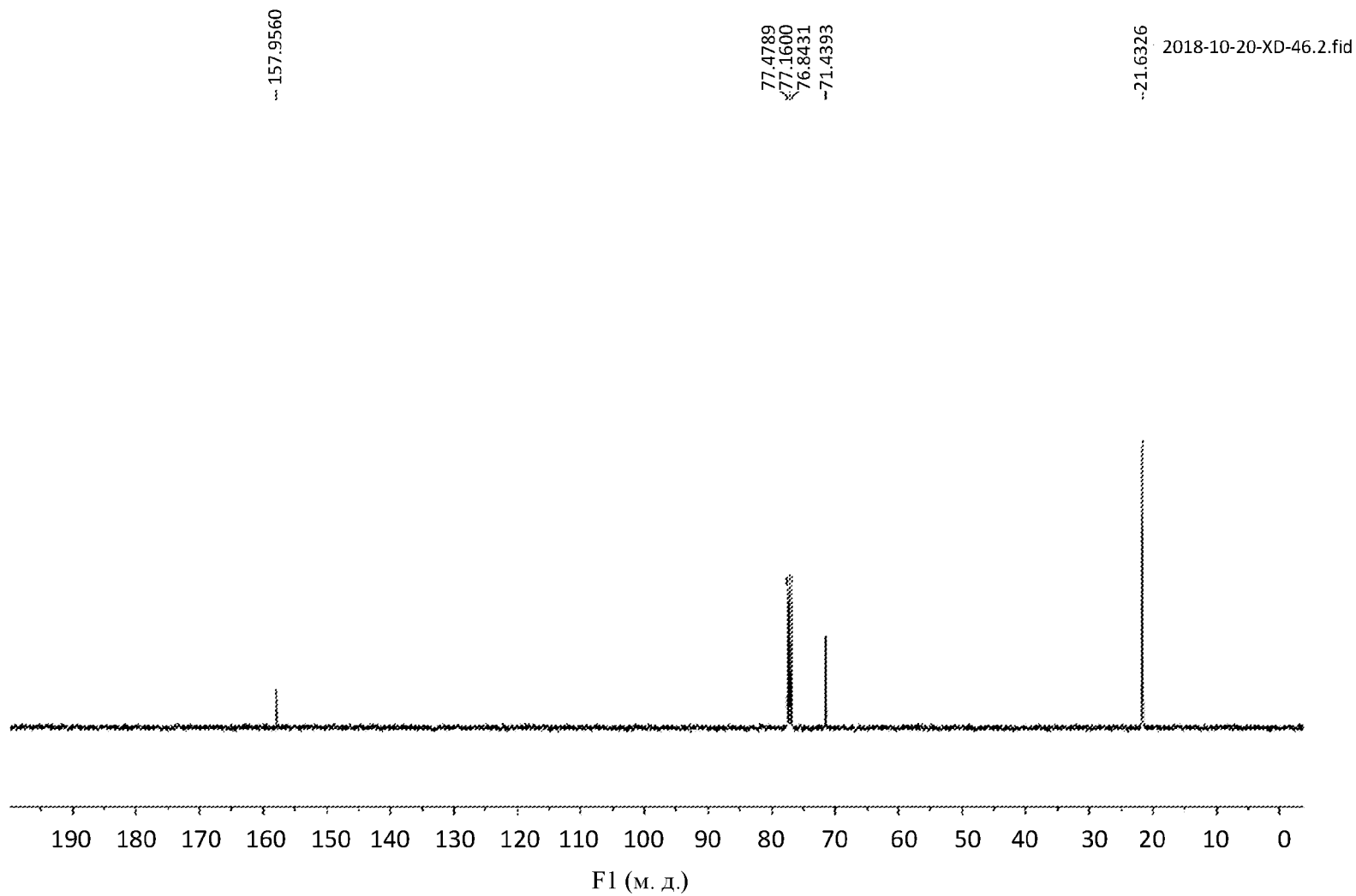
78. Соединение или композиция для применения по п. 76, причем улучшение состояния коровы включает в себя улучшение функции печени.

79. Соединение или композиция для применения по п. 76, причем улучшение состояния коровы включает в себя повышение уровня энергии.

80. Соединение, которое представляет собой изопропил 2-оксобут-3-еноат.

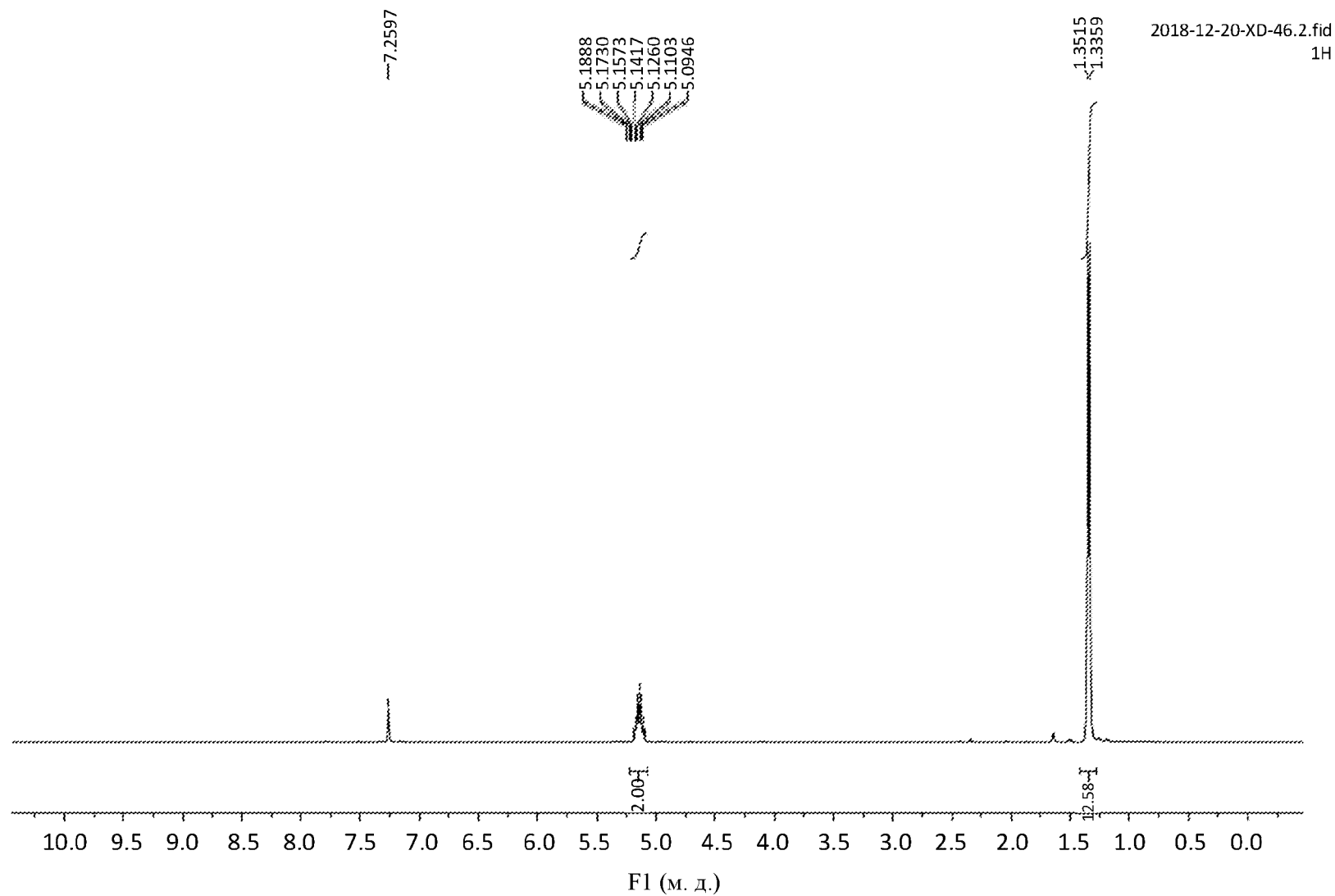
По доверенности

^{13}C ЯМР диизопропилоксалата



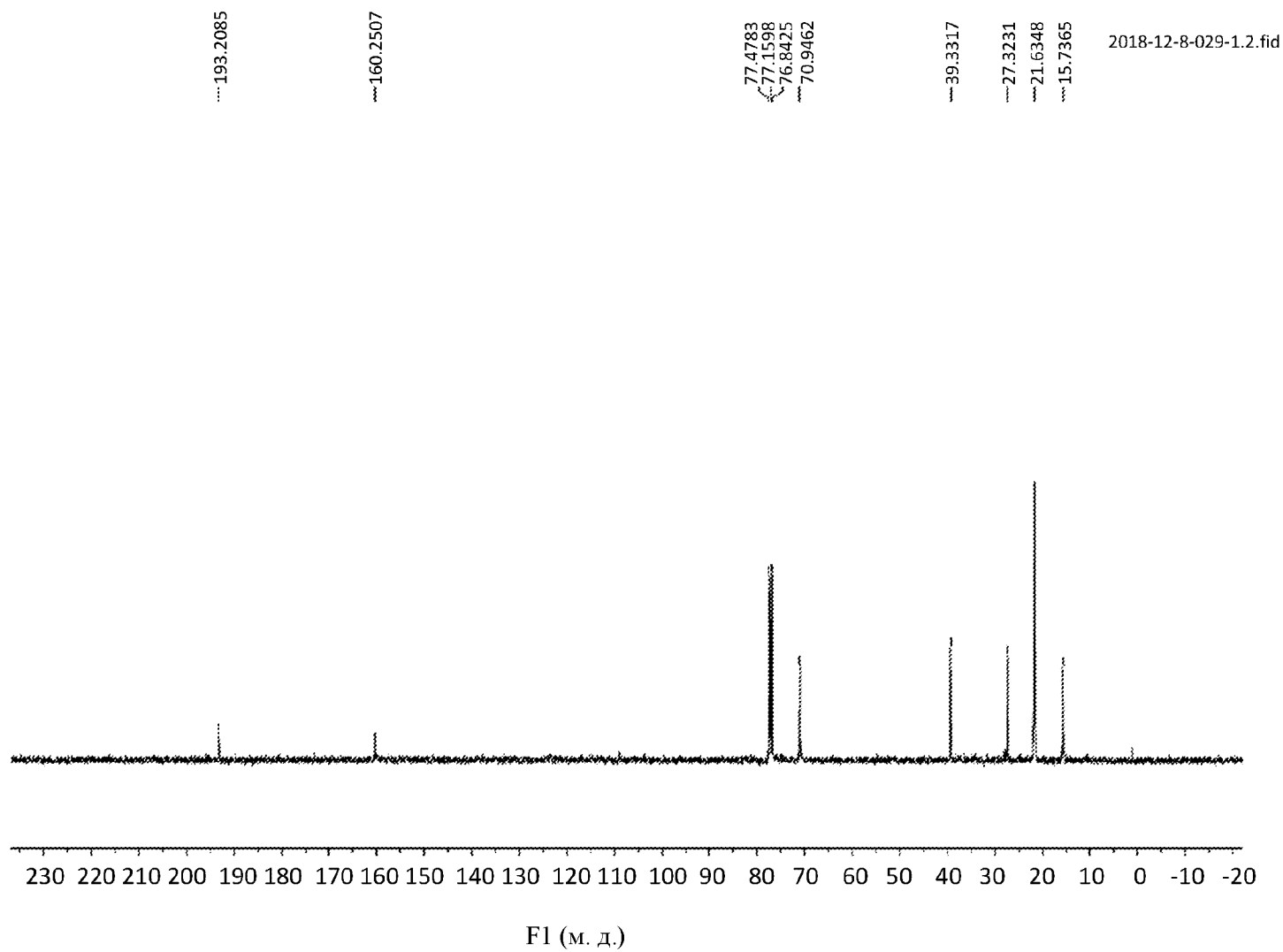
ФИГ. 1А

¹H-ЯМР диизопропилоксалата



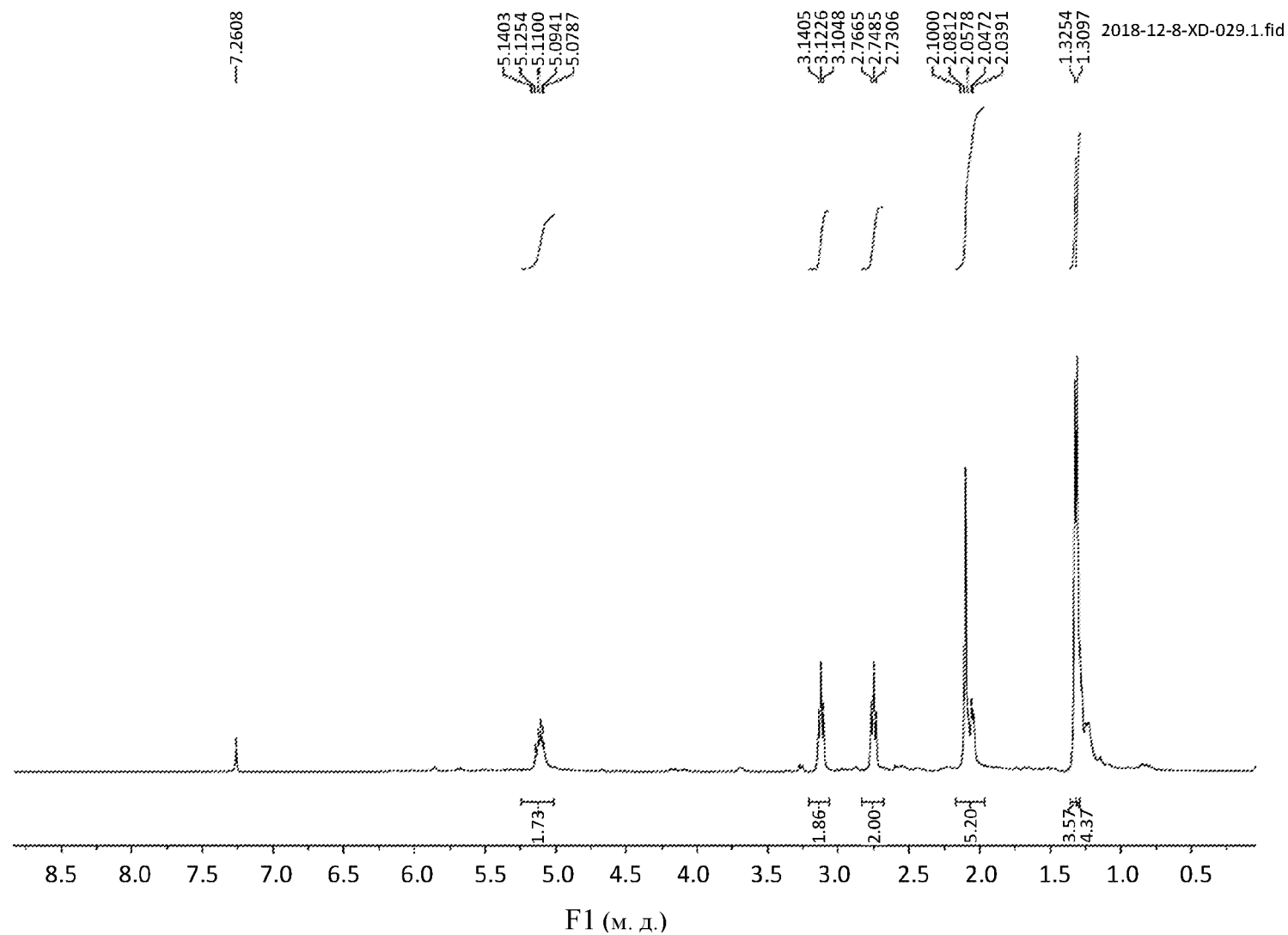
ФИГ. 1В

^{13}C ЯМР изопропилового эфира 2-оксо-4-метилтибутановой кислоты



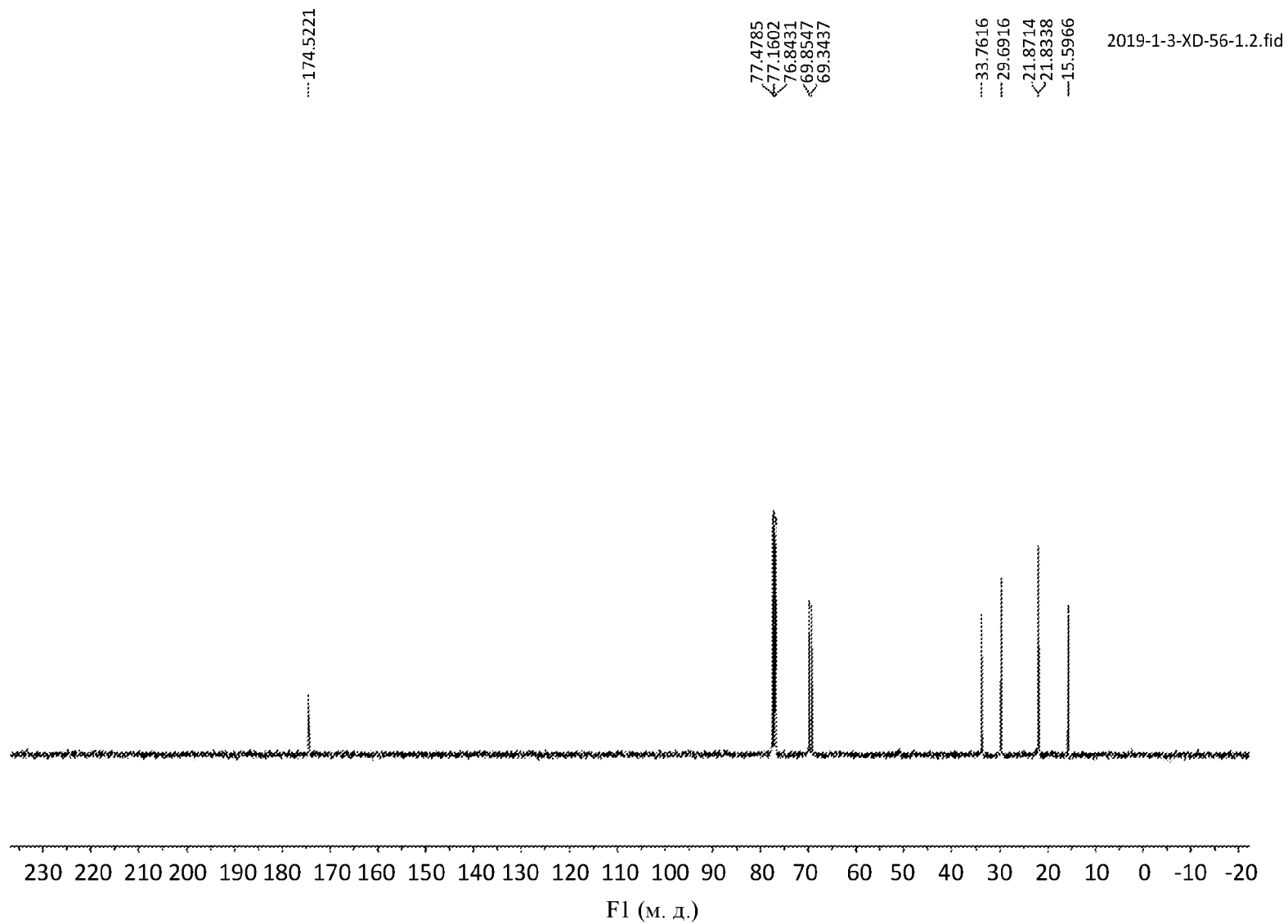
ФИГ. 2А

^1H ЯМР изопропилового эфира 2-оксо-4-метилтибутановой кислоты

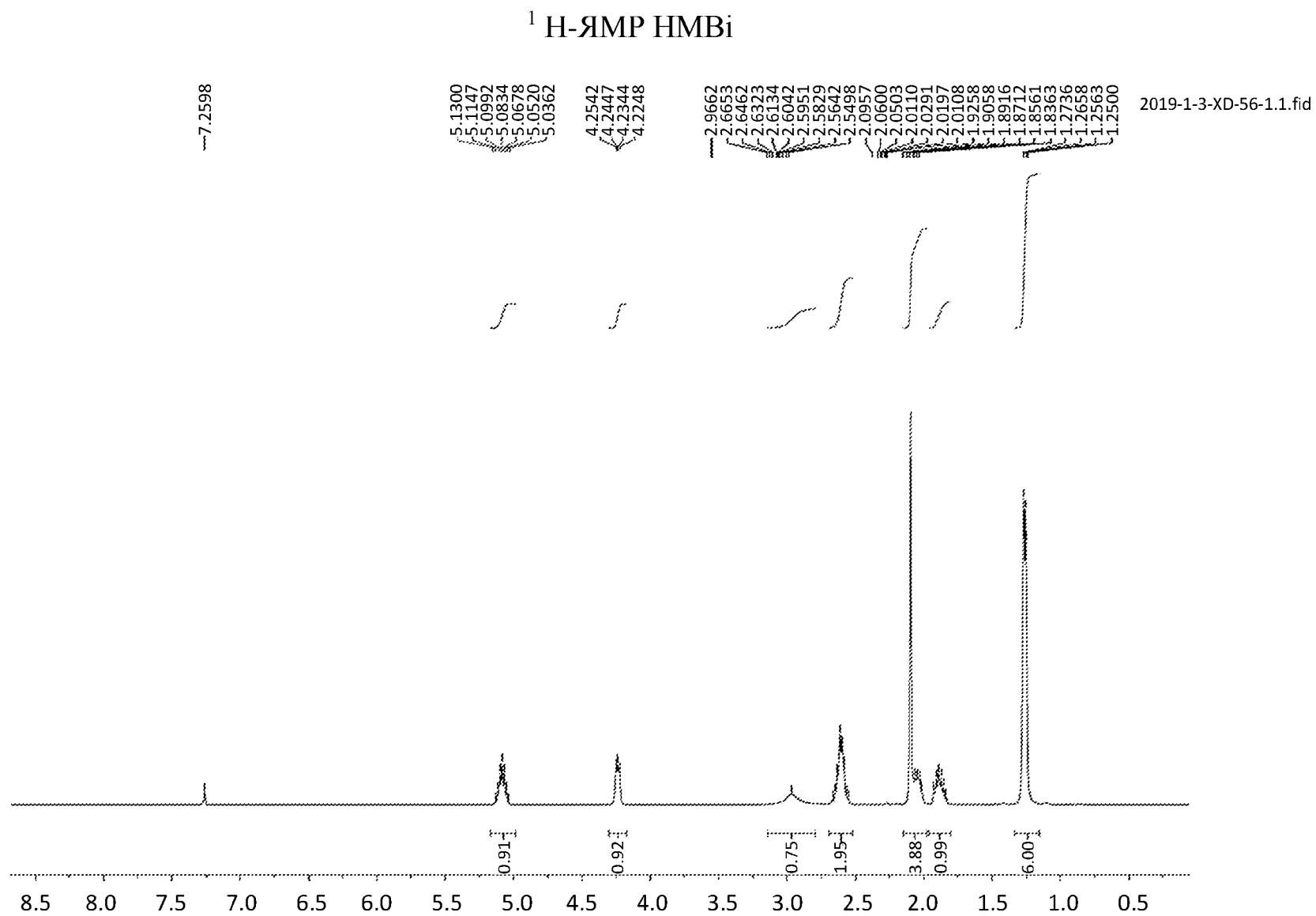


ФИГ. 2В

^{13}C -ЯМР НМВі



ФИГ. 3А



ФИГ. 3В