



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

PROPIEDAD INDUSTRIAL

Asociación CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

INVENTARIO

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

07-64495

54. TITULO:

SINTESIS Y APLICACIONES DEL ACIDO 2-
OXO-4-METILTIOBUTIRICO, SUS SALES Y
SUS DERIVADOS

522. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

A 23K 1/16
C 07 C 323/52
C 07 C 319/18

771. SOLICITANTE:

ADISSEO IRELAND LIMITED

DOMICILIO:

25-28 North Wall Quay, Dublin 1, IRLANDA

74. APODERADO:

Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C.,

99/

SS
5-5

PETITORIO


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-064495- -00000-0000

 Fecha: 2007-06-26 12:31:13 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra 11 PATENTEIYII Eje. 378 FASENACIONAL
 Act 411 PRESENTACION Folios: 78

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
 PCT
 ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: ADISSEO IRELAND LIMITED

 Dirección: 25-28 North Wall Quay, Dublin 1,
 IRLANDA

Nacionalidad o Domicilio: Dublin, IRLANDA

Lugar de Constitución: IRLANDA

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☐ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

③

 REPRESENTANTE
 O APODERADO (74)

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 610 7420 Fax: 610 0706

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☒ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 39'779.654 TPA 70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: REY Patrick, BLANCHARD Gilbert

 Dirección: 50 Rue Tete d'Or, 69006 Lyon, FRANCIA
 5 Allée des Acacias, 60330 Lagny le Sec, FRANCIA

Nacionalidad o Domicilio Francesa

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2005/003300 Fecha 29/12/2005

Publicación Internacional No. WO 2006/072711 A1 Fecha 13/07/2006

⑥

Título (54)

 SINTESIS Y APLICACIONES DEL ACIDO 2-OXO-4-METILTIOBUTIRICO, SUS SALES Y
 SUS DERIVADOS

⑦

Clasificación Internacional (51)

 A 23K 1/16 C07C 323/52
 C07C 319/18

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

 SI ☒ NO ☐

FR

30/12/2004

0414084

⑨

Comprobante de pago No.

07 - 40,298

Fecha

Mayo 18 de 2007

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

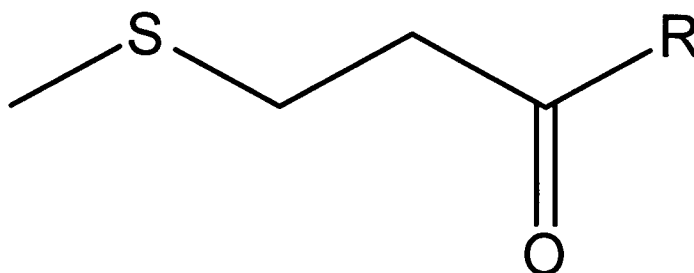
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. VER DECLARACION (REGLA 4,17ii) - FORMULARIO PCT/RO/101
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros **Tarjeta Propietario y Extracto para la Publicación**

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 139'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-064495- -00000-0000

Fecha: 2007-06-26 12:31:13 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 40,298
FECHA : MAYO 18 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63494662	18/05/2007	7,308,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

Son: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
13 juillet 2006 (13.07.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/072711 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07C 323/52 (2006.01) C07C 319/20 (2006.01)
C07C 323/60 (2006.01) A23K 1/16 (2006.01)
C07C 319/18 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/003300

(22) Date de dépôt international :
29 décembre 2005 (29.12.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0414084 30 décembre 2004 (30.12.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : ADIS-
SEO IRELAND LIMITED [IE/IE]; 25-28 North Wall
Quay, Dublin 1 (IE).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : REY,
Patrick [FR/FR]; 50, rue Tête d'Or, F-69006 Lyon (FR).

BLANCHARD, Gilbert [FR/FR]; 5, allée des Acacias,
F-60330 Lagny le Sec (FR).

(74) Mandataire : CABINET GERMAIN & MAUREAU;
BP 6153, F-69466 Lyon Cedex 06 (FR).

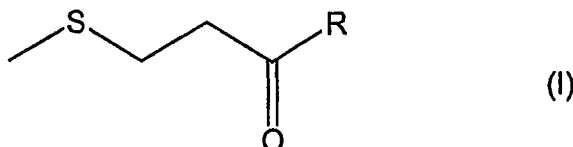
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: SYNTHESIS AND USES OF 2-OXO-4-METHYLTHIOBUTYRIC ACID, ITS SALTS AND ITS DERIVATIVES

(54) Titre : SYNTHÈSE ET APPLICATIONS DE L'ACIDE 2-OXO-4-METHYLTHIOBUTYRIQUE, SES SELS ET SES DE-
RIVES



(57) Abstract: The invention concerns a method for preparing 2-oxo-4-methylthiobutyric acid (I), its salts and its derivatives of formula (I) wherein: R represents a group selected among COOH, COOR', NH₂, NHR', NR'R" where R' and R" are selected, independently of each other, from the group of linear or branched alkyl radicals having 1 to 12 carbon atoms, and cycloalkyl radicals having 3 to 12 carbon atoms. Said method consists in the catalytic and selective oxidation of but-3-ene-1,2-diol (II) into 2-oxo-but-3-enoic acid (III) and in selectively condensing the methylmercaptan on the 2-oxo-but-3-enoic acid (III). The 2-oxo-4-methylthiobutyric acid (I), its salts and its derivatives are used as food complement, in particular for animal feeding.

(57) Abrégé: L'invention concerne un procédé pour préparer l'acide 2-oxo-4-méthylthiobutyrique (I), ses sels et ses dérivés formule (I) dans laquelle R représente un groupement choisi parmi COOH, COOR', NH₂, NHR', NR'R" où R' et R" sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, dans le groupe des radicaux alkyles linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 12 atomes de carbone, et des radicaux cycloalkyles ayant de 3 à 12 atomes de carbone, procédé selon lequel on effectue l'oxydation catalytique et sélective du but-3-ène-1,2-diol (II) en acide-2-oxo-but-3-énoïque (III) et on condense sélectivement le méthylmercaptan sur l'acide-2-oxo-but-3-énoïque (III). L'acide 2-oxo-4-méthylthiobutyrique (I), ses sels et ses dérivés sont utilisés comme complément alimentaire, notamment en nutrition animale.

WO 2006/072711 A1



RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

SYNTHESE ET APPLICATIONS DE L'ACIDE 2-OXO-4-METHYLTHIOBUTYRIQUE, SES SELS ET SES DERIVES

L'invention concerne la préparation de l'acide 2-oxo-4-méthylthiobutyrique (ci-après désigné par KMB), de ses sels, de ses dérivés, et leurs utilisations, notamment en nutrition animale.

La méthionine est un acide aminé soufré essentiel qui intervient dans de nombreux processus métaboliques dont principalement :

la synthèse protéique : la méthionine est non seulement un composant des protéines, au même titre que les autres acides aminés, mais également l'acide aminé qui initie le processus de la synthèse protéique ce qui la rend d'autant plus indispensable ;

le métabolisme lipidique : la méthionine intervient dans la synthèse des constituants des lipoprotéines sériques, et par conséquent elle joue un rôle dans le transport des lipides dans le sang, leur utilisation et leur dépôt dans les tissus.

Chez la volaille, la méthionine est un acide aminé essentiel et doit être ajoutée à l'alimentation.

Chez les vaches laitières, elle est un aminoacide limitant à l'égard de la production de lait. En outre, la méthionine intervient favorablement sur la fertilité et la fonction hépatique des vaches.

Une production suffisante de lait, et plus globalement, un meilleur état général des vaches, sont donc conditionnés par un régime adapté en méthionine. La production de lait peut même être accrue en augmentant la teneur en méthionine du régime.

Cependant la forme libre de la méthionine est rapidement dégradée par la flore bactérienne du rumen des vaches, et seule une très faible fraction de la méthionine intègre la circulation sanguine.

Pour surmonter cet inconvénient, des solutions ont été élaborées, en substituant à la méthionine, une méthionine protégée, chimiquement ou par enrobage, ou une méthionine modifiée, qui présente une biodisponibilité sanguine en méthionine intéressante. Ainsi, sont notamment connus une méthionine protégée, la Smartamine®, fabriquée et commercialisée par la Demanderesse, et deux analogues de la méthionine, l'acide 2-hydroxy-4-méthylthiobutyrique (HMB) et l'ester isopropylique de HMB, peu affectés par une dégradation au niveau du rumen.

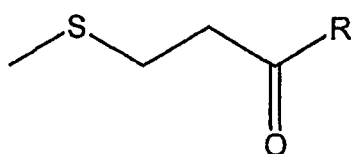
Les auteurs de la présente invention ont découvert que l'acide 2-oxo-4-méthylthiobutyrique (KMB) constitue un analogue de substitution de la méthionine avantageux en présentant une biodisponibilité en méthionine élevée, ledit analogue étant susceptible d'être obtenu par une voie synthétique simple, qui peut être mise en œuvre à l'échelle industrielle.

Selon K. Mosbach et al., Enzyme and Microbial Technology (1982) 4, N°6, 409-413 et K.J. Clemetson et al., Toxicon (2002) 40, 659-665, l'acide 2-oxo-4-méthylthiobutyrique est préparé, à l'échelle du laboratoire, par une voie de synthèse enzymatique. Cette synthèse n'est toutefois pas adaptable à la production industrielle dudit acide, en raison des inconvénients inhérents aux procédés de fermentation, comme la complexité des infrastructures nécessaires à leur mise en œuvre, les risques de pollution microbiologique, les durées élevées de réaction et les pertes de rendement imputables à l'énantiosélectivité du microorganisme sélectionné (H. Simon et al., Tetrahedron (1990) 47, N°43, 9019-9034).

H. Rapoport, J. Label. Compds. Radiopharm. (1994) Vol. 36, N°5, p431-437, décrit la synthèse de l'acide 2-oxo-4-méthylthiobutyrique en six étapes à partir de chlorure éthyl oxylyle. Dans cette synthèse, le méthylmercaptan est additionné sur l'éthyl-4-chloro-3-oxo-3-buténoate, avant ou après son hydrogénation.

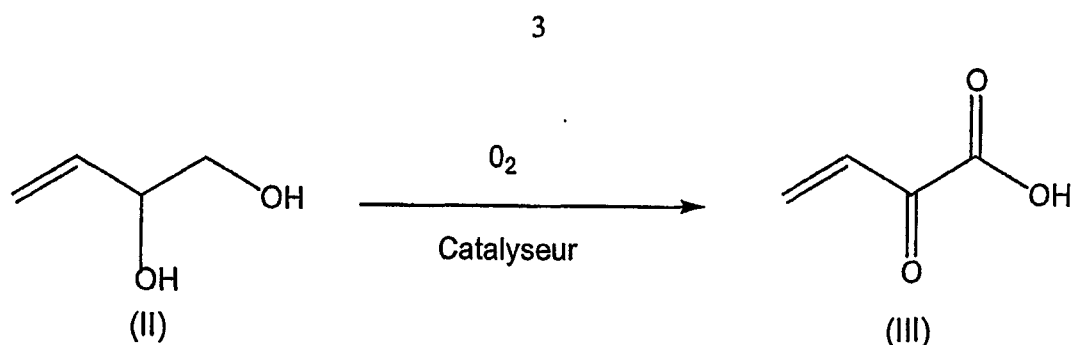
Les auteurs ont élaboré un procédé de préparation de l'acide précité en deux étapes et dans des conditions déterminées permettant de limiter les temps de réaction et améliorant au surplus la sélectivité de réaction.

Ainsi, un premier objet de l'invention est un procédé pour préparer l'acide 2-oxo-4-méthylthiobutyrique répondant à la formule (I) suivante :

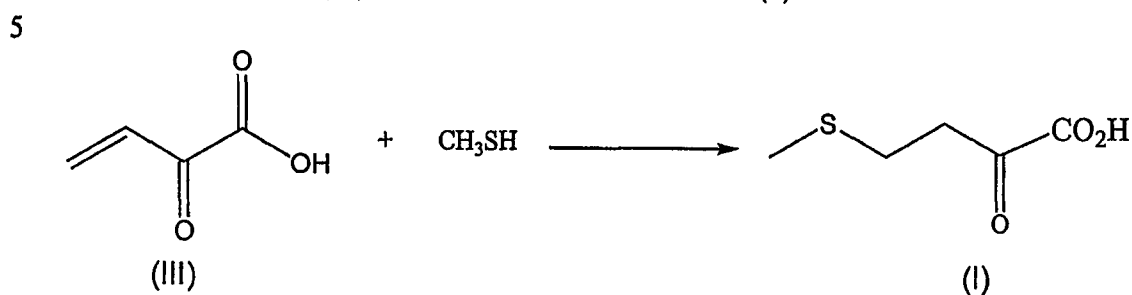


dans laquelle R représente un groupement carboxylique, et ses sels, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

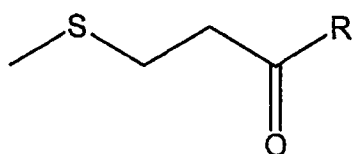
on effectue l'oxydation catalytique et sélective du but-3-ène-1,2-diol (II) en acide-2-oxo-but-3-énoïque (III), selon le schéma réactionnel (i) suivant :



et on condense sélectivement le méthylmercaptan sur l'acide-2-oxo-but-3-énoïque (III) selon le schéma réactionnel (ii) suivant :



Ce procédé permet aussi de préparer des dérivés de l'acide 2-oxo-4-méthylthiobutyrique et les sels de ces dérivés, lesdits dérivés répondant à la formule (I) suivante :



15 dans laquelle R représente un groupement choisi parmi COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'' où R' et R'' sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, dans le groupe des radicaux alkyles linéaires, comme par exemple, les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, n-butyle et n-pentyle, des radicaux alkyles ramifiés, comme par exemple, les radicaux isopropyle, isobutyle, sec-butyle, 20 tert-butyle, isopentyle et isohexyle, lesdits radicaux alkyles ayant de 1 à 12 atomes de carbone, et des radicaux cycloalkyles ayant de 3 à 12 atomes de carbone, procédé selon lequel on complète la préparation de l'acide 2-oxo-4-méthylthiobutyrique (I) ci-dessus, avec une étape d'estérification ou d'amidification, que l'homme du métier peut mettre en œuvre en ayant recours 25 à ces connaissances générales.

Selon l'invention, on entend par sels de l'acide 2-oxo-4-méthylthiobutyrique et de ces dérivés, les sels tels que ceux de calcium, sodium, magnésium, manganèse, zinc.

Des variantes et mises en œuvre préférentielles du procédé de l'invention sont ci-après exposées, et, dans le cadre de la présente invention, leurs caractéristiques peuvent être considérées seules ou en combinaison.

Pour l'étape d'oxydation catalytique du but-3-ène-1,2-diol (II) en acide-2-oxo-but-3-énoïque (III), le catalyseur répond avantageusement aux caractéristiques suivantes :

10 Ledit catalyseur comprend au moins un métal noble choisi parmi le palladium, le platine, le ruthénium, l'iridium, le rhodium et leurs mélanges.

Le catalyseur à base de métaux nobles comprend au moins un promoteur choisi parmi le bismuth, le plomb, l'antimoine, l'étain, le niobium, le tellure, l'indium, le gallium, le zinc, le cuivre, le nickel, le cobalt, l'or, l'argent, le tungstène, le molybdène, le rhénium, le vanadium, le chrome, le manganèse, le fer et leurs mélanges.

La teneur du métal ou des métaux nobles est comprise entre 0,1 et 10% en poids par rapport au support catalytique, et de préférence, comprise entre 0,5 et 5% en poids.

20 Le catalyseur comprend en outre un support inerte choisi parmi l'alumine, la silice, les charbons actifs, le graphite, l'oxyde de titane, le zircone, le carbure de silicium, les oxydes mixtes à base de zirconium et de cérium, le noir d'acétylène.

La teneur en promoteur est comprise entre 0,005 et 500%, de préférence entre 0,005 et 100%, en poids du poids du métal ou des métaux nobles et/ou elle peut atteindre 10% en poids du poids du catalyseur. Le dépôt du promoteur sur le catalyseur à base de métaux nobles est avantageusement réalisé par imprégnation de ce promoteur sur le support catalytique.

30 Un catalyseur préféré comprend un métal noble choisi parmi le palladium, le platine et leurs mélanges, un promoteur choisi parmi le bismuth, le plomb et leurs mélanges et un support choisi parmi le charbon actif et le graphite.

Les conditions de la réaction d'oxydation sont avantageusement les suivantes : elle est réalisée en milieu alcalin ou neutre, à un pH maintenu entre 4 et 11, de préférence compris entre 5,5 et 7,5. A cet effet, on ajoute un agent alcalin choisi parmi l'hydroxyde de calcium, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde

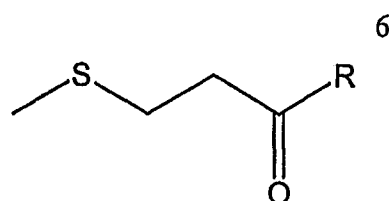
de potassium, l'hydroxyde de lithium, l'hydroxyde de magnésium, l'ammoniac, le carbonate de sodium, le carbonate de zinc, le carbonate de manganèse et leurs mélanges. Elle est réalisée à une température comprise entre 10 et 95°C, de préférence entre 20 et 95°C, et mieux encore entre 25 et 70°C ; la durée de
5 l'oxydation est généralement comprise entre 20 minutes et 15 heures.

L'étape d'oxydation peut être amorcée par l'apport d'un balayage d'un mélange gazeux contenant de l'oxygène, par exemple de l'air.

Les conditions de la réaction de condensation du méthylmercaptan sur l'acide-2-oxo-but-3-énoïque sont avantageusement les suivantes : on utilise
10 le méthylmercaptan sous forme gazeuse ou sous forme liquide ; elle est effectuée en présence d'un catalyseur basique. Le catalyseur est choisi parmi les amines aliphatiques telles que la méthylamine, l'éthylamine, la propylamine, la butylamine, la pentylamine, l'hexylamine, l'heptylamine et l'octylamine, les amines aromatiques comme l'aniline, la pyridine, l'hexaméthylènetétramine, la
15 triéthylamine, la diisopropyléthylamine, diazabicyclo[2,2,2]octane, la N,N-diméthylbenzylamine, la N-méthyldiphénylamine, la N-éthyl-3,3'-diphényldipropylamine, une N-alkylmorpholine, telle que la N-méthylmorpholine, ou le triton B. Ces amines organiques étant éventuellement, voire avantageusement, combinées à un acide organique ou minéral ; l'acide
20 organique est de préférence choisi parmi l'acide formique, l'acide acétique, l'acide propanoïque et l'acide butanoïque et l'acide minéral l'est avantageusement parmi l'acide phosphorique et l'acide sulfurique.

Un autre objet de l'invention est le procédé pour préparer l'acide-2-oxo-but-3-énoïque (III) et ses sels, notamment en tant que composé
25 intermédiaire de la synthèse de l'acide 2-oxo-4-méthylthiobutyrique, selon lequel on effectue l'oxydation catalytique et sélective du but-3-ène-1,2-diol (II), selon le schéma réactionnel (i) dans l'une quelconque des conditions précitées, considérées seules ou en combinaison.

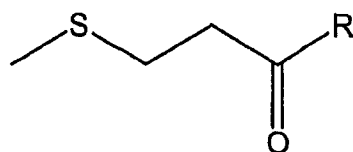
Comme dit précédemment, l'acide 2-oxo-4-méthylthiobutyrique et
30 ses sels constituent des analogues de la méthionine, possédant une biodisponibilité élevée chez les vaches et les volailles. Ainsi, encore un objet de l'invention est un complément alimentaire consistant en un composé et/ou ses sels, ledit composé répondant à la formule (I) suivante :



dans laquelle R représente un groupement choisi parmi COOR', CONH₂, CONHR', CONHR'R'' où R' et R'' sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, dans le groupe des radicaux alkyles linéaires, comme par exemple, les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, n-butyle, n-pentyle, des radicaux alkyles ramifiés, comme par exemple, les radicaux isopropyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, isopentyle, isohexyle, ledits radicaux alkyles ayant de 1 à 12 atomes de carbone, et des radicaux cycloalkyles ayant de 3 à 12 atomes de carbone. De préférence, le complément de l'invention consiste en l'acide 2-oxo-4-méthylthiobutyrique (I) et/ou ses sels.

L'invention concerne aussi une ration alimentaire comprenant une partie de céréales, une partie d'aliment concentré et un complément de l'invention tel que défini précédemment.

D'autres objets de l'invention sont un procédé d'administration de méthionine biodisponible à une vache, comprenant l'administration à la vache d'un complément ci-dessus, ainsi que l'utilisation, comme complément alimentaire pour la nutrition animale, d'un composé et/ou de ses sels, ledit composé répondant à la formule (I)



dans laquelle R représente un groupement choisi parmi COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'' où R' et R'' sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, dans le groupe des radicaux alkyles linéaires, comme par exemple, les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, n-butyle, n-pentyle, les radicaux alkyles ramifiés, comme par exemple, les radicaux isopropyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, isopentyle, isohexyle, lesdits radicaux alkyles ayant de 1 à 12 atomes de carbone, et des radicaux cycloalkyles ayant de 3 à 12 atomes de carbone.

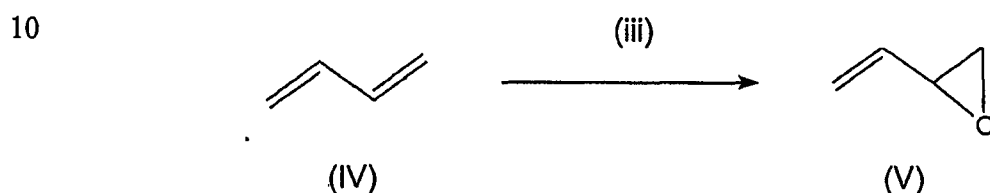
La présente invention est ci-après exposée plus en détails, puis illustrée à partir d'exemples mettant en évidence ses avantages.

1) Etape d'oxydation (i) :

1.a) Obtention du but-3-ène-1,2-diol (II) :

Le diol (II) peut être obtenu à partir du butadiène (IV) par
5 monoépoxydation de celui-ci en 3,4-époxy-1-butène (V) qui est converti en diol
(II) par ouverture chimique de la fonction époxyde.

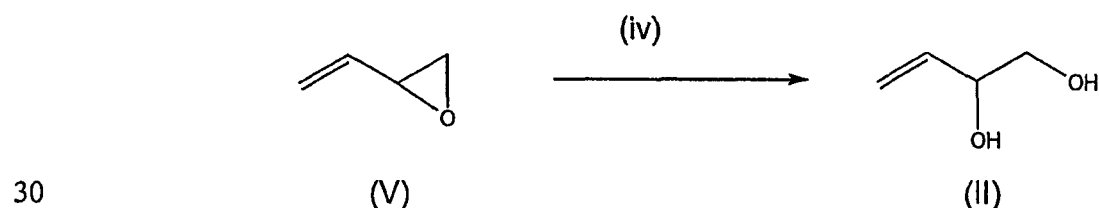
Cette préparation est illustrée par les schémas réactionnels (iii) et
(iv) ci-après :



La réaction de monoépoxydation s'effectue en catalyse hétérogène
15 à partir de catalyseurs supportés à base d'argent et activés par un promoteur
choisi parmi les métaux alcalins tels que le potassium, le césium et le rubidium,
comme décrit par exemple dans le document US-5 081 096 ou activés par le
thallium tel que décrit dans le document US-5 138 077. Ces catalyseurs sont
préparés par des méthodes conventionnelles telles que l'imprégnation et la co-
20 précipitation.

La sélectivité de cette réaction en 3,4-époxy-1-butène (V), dans les
conditions ci-dessus, peut excéder 95% et le rendement de conversion de (iii)
oscille entre 12 et 15%. Au stade industriel, le butadiène (iv) non converti peut
être recyclé au moins partiellement.

25 L'ouverture chimique de la fonction époxyde illustrée ci-après
s'effectue classiquement en milieu aqueux :



Cette ouverture est avantageusement acido-catalysée, en
présence par exemple de résines acides dans des conditions notamment
décrites dans les documents WO-A-91/15471 ou WO-A-00/24702.

1.b) Oxydation du but-3-ène-1,2-diol (II) :

Le diol (II) peut se présenter sous une forme liquide, à l'état purifié ou non, ou bien sous une forme de solution aqueuse brute, c'est-à-dire de moindre pureté, par exemple résultant de l'étape 1.a) ci-dessus.

5 Quelle que soit sa forme, le diol est directement utilisable pour la réaction d'oxydation catalytique en α -céto-acide (III). De manière avantageuse, la solution aqueuse qui résulte de l'ouverture de l'époxyde (V) sera directement engagée à l'étape d'oxydation du diol (II).

10 Le catalyseur d'oxydation du diol (II) comprend au moins un métal noble choisi parmi le palladium, le platine, le ruthénium, l'iridium, le rhodium et leurs mélanges. La teneur du métal ou des métaux nobles est comprise entre 0,1 et 10% en poids par rapport au support catalytique, et de préférence, comprise entre 0,5 et 5% poids.

15 Le support catalytique est choisi parmi l'alumine, la silice, les charbons actifs, le graphite, l'oxyde de titane, le zircone, le carbure de silicium, les oxydes mixtes à base de zirconium et de cérium, le noir d'acétylène.

20 Le catalyseur d'oxydation du diol (II) à base de métaux nobles comprend au moins un promoteur choisi parmi le bismuth, le plomb, l'antimoine, l'étain, le niobium, le tellure, l'indium, le gallium, le zinc, le cuivre, le nickel, le cobalt, l'or, l'argent, le tungstène, le molybdène, le rhénium, le vanadium, le chrome, le manganèse, le fer et leurs mélanges.

25 La teneur en promoteur est comprise entre 0,005 et 500%, de préférence entre 0,005 et 100%, en poids du poids du métal ou des métaux nobles. Le dépôt du promoteur sur le support catalytique est avantageusement réalisé par imprégnation.

 Un catalyseur préféré comprend un ou des métaux nobles choisis parmi le palladium, le platine et leurs mélanges qui sont activés par du bismuth et/ou du plomb supportés sur du charbon actif ou du graphite.

30 La préparation du catalyseur est réalisée par imprégnation en maintenant sous agitation le mélange support de catalyseur et la solution contenant les métaux nobles, pendant une durée variant d'au moins quelques secondes à quelques heures, généralement comprise entre 15 minutes et 2 heures. Le catalyseur à base de métaux nobles est ensuite séché puis imprégné par la solution du promoteur. Cette opération précède l'étape de
35 réduction du catalyseur qui est effectuée à une température comprise entre 20 et 400°C, à l'aide d'agents chimiques réducteurs du type formol, formiate de

sodium, borohydrure de sodium, hydrogène, acide hypophosphoreux, hydrazine, glucose ou autres sucres réducteurs.

Une alternative de préparation du catalyseur est de réaliser une première imprégnation du promoteur suivie d'une seconde étape d'imprégnation du ou des métaux nobles. Une réduction du catalyseur est ensuite opérée.

Une autre alternative de préparation du catalyseur est de réaliser en une seule imprégnation du ou des métaux nobles et du promoteur. Une réduction du catalyseur est ensuite opérée.

Les détails du protocole opératoire de l'étape d'oxydation selon la présente invention sont ci-après exposés et seront illustrés dans les exemples :

- on introduit dans un réacteur muni d'un dispositif d'agitation, une solution aqueuse du diol (II), la concentration en diol (II) étant de préférence comprise entre 1 et 70% en poids. La limite inférieure de la concentration en diol est dictée par un souci de rentabilité du procédé et sa limite supérieure tient compte de la solubilité de l'oxygène dans les milieux considérés et du risque de cristallisation du sel de l'acide (III) formé pendant la réaction ;

- on disperse dans cette solution une quantité d'un catalyseur supporté et activé tel que décrit ci-dessus ;

- on amorce la réaction d'oxydation par l'apport simultané d'un balayage d'un gaz contenant de l'oxygène comme l'air. Le pH du milieu est régulé par l'ajout d'un agent alcalin. La température de réaction se situant généralement entre 10°C et 95°C, de préférence entre 20 et 95°C, voire entre 25°C et 70°C, pour un temps de réaction compris entre 20 minutes et 15 heures.

L'agent alcalin utilisé est avantageusement choisi parmi l'hydroxyde de calcium, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de lithium, l'hydroxyde de magnésium, l'ammoniac, le carbonate de sodium, le carbonate de zinc, le carbonate de manganèse et leurs mélanges en fonction du but recherché. Il est également concevable d'utiliser du carbonate de zinc ou de manganèse ou tout autre sel de zinc ou de manganèse pour lesquels les hydroxydes correspondants sont obtenus *in situ* par addition d'un agent alcalin tel que la soude ou la potasse. L'agent alcalin est également destiné à neutraliser l'acide (III) produit, afin de maintenir une activité catalytique constante. L'agent alcalin doit effectivement maintenir le pH à une valeur suffisante pour assurer la désorption de l'acide (III) formé. Cette

précaution permet, en outre, de s'affranchir de la formation de produits secondaires indésirables, par exemple issus d'une suroxydation du diol.

Dans la pratique, le pH est maintenu à une valeur comprise entre 4 et 11, de préférence entre 5,5 et 7,5. Le procédé selon l'invention permet
5 d'atteindre des sélectivités très intéressantes excédant 90%. Ces performances ne sont pas altérées par un nombre important de recyclage et/ou de réactivation du catalyseur d'oxydation mis en œuvre conformément à la présente invention. Les catalyseurs employés possèdent en effet une durée de vie appréciable et sont facilement régénérés *in situ* par dépôt d'une nouvelle
10 charge de promoteur ou par réduction *in situ* du catalyseur désactivé.

Cette première étape d'oxydation est, avantageusement, pratiquée en solvant aqueux. Un solvant organique ou un mélange de solvants organiques peuvent aussi être employés. Un milieu hydro-organique peut aussi s'avérer profitable. Le solvant organique, constituant le milieu dans lequel
15 s'effectue la réaction d'oxydation du diol (II), est choisi parmi tout solvant au moins partiel dudit diol (II), inerte dans les conditions opératoires. Les solvants sont choisis parmi les hydrocarbures aliphatiques, cycloaliphatiques ou aromatiques ; les esters d'alkyle ou alkényle d'acides carboxyliques aliphatiques ; les éthers aliphatiques, aromatiques ou cycliques ; les nitriles
20 aliphatiques ; cycloaliphatiques ou aromatiques ; les cétones aliphatiques, cycloaliphatiques ou aromatiques. A titre d'exemples non limitatifs, on peut citer :

- des hydrocarbures comme le n-hexane, n-heptane, n-octane, n-nonane, le benzène, le styrène, l'éthylbenzène, le toluène, le métaxylène,
25 l'isopropylbenzène, le cyclohexane, le méthyl-4-pentène-2 ;

- des esters comme le formiate d'éthyle, le formiate de butyle, le formiate d'isobutyle, l'acétate d'éthyle, l'acétate d'allyle, l'acétate de propyle, l'acétate de butyle, l'acétate d'hexyle, le propionate d'éthyle, le propionate de vinyle, l'acrylate d'éthyle, le butyrate de butyle, l'isobutyrate de méthyle ; le
30 butyrate de méthyle ;

- des éthers comme l'éthoxy-1-butène-1 cis, l'éthoxy-1-butène-1-trans, l'oxyde de dibutyle, l'isopropoxy-1-butane, le diméthoxy-1,1-éthane, diéthoxy-1,1-éthane, diméthoxy-1,1-propane, l'éthoxy-1-butane, l'oxyde de diisopropyle, l'éthoxy-1-hexane, l'éthoxy-2-propane, le méthoxy-1-butadiène-
35 1,3, l'oxyde de butyle et de vinyle, le furane, le diméthyl-2,5-furane ;

- des nitriles comme le butyronitrile, l'acétonitrile, l'acrylonitrile, le propionitrile, le tétrahydrobenzonitrile ;

- des cétones telles que la cyclopentanone, la dipropylcétone, l'heptanone, la méthylisopropylcétone, la méthyl-5-hexanone-2, la
5 pentanone-2, la méthyl-4 pentène-3-one-2.

L'oxygène utilisé pour amorcer la réaction d'oxydation peut être de l'oxygène moléculaire, de l'air, de l'air enrichi, ou appauvri en oxygène ou tout autre mélange de l'oxygène avec un gaz inerte.

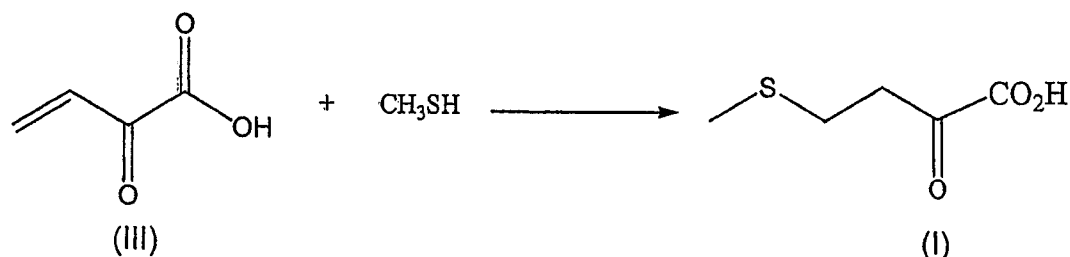
La pression totale sous laquelle s'effectue la réaction peut être
10 supérieure, égale ou inférieure à la pression atmosphérique ; elle est généralement comprise entre 0,5 et 5 bars. La pression partielle d'oxygène est de préférence, comprise entre 0,05 bar et 2 bars. L'oxydation du diol (II) en α -céto-acide (III) peut être effectuée soit en maintenant une pression constante, soit en faisant circuler l'oxygène ou le gaz en contenant, dans l'appareil où
15 s'effectue la réaction, soit encore en faisant barboter l'oxygène ou le gaz en contenant, dans le mélange réactionnel.

L'appareillage dans lequel le procédé selon l'invention est mis en œuvre peut bien entendu ne pas être spécifique audit procédé.

2) Etape de condensation (ii) :

Selon cette étape, une mole de méthylmercaptopan (MeSH) sous sa forme gazeuse ou liquide et une mole de l' α -céto-acide (III) précédemment préparé sont condensés selon le schéma réactionnel (ii) :

5



Le domaine de la présente invention est celui de la fabrication de l'acide (I) en tant que produit final, ou produit intermédiaire. La réactivité des thiols est, à bien des égards, similaire à celle des alcools. Ils peuvent suivant les conditions catalytiques mises en œuvre s'additionner sur les aldéhydes α,β -insaturés, les cétones α,β -insaturés et les acides α,β -insaturés, en position 1,2 conduisant au mono-hémithioacétal ou en position 1,4 conduisant à l'aldéhyde 3-alkylthiopropionique. Par analogie structurale, l'acide (III) s'inscrit pleinement dans la catégorie des oléfines activées.

Deux voies catalytiques sont traditionnellement préconisées pour additionner sélectivement et efficacement les thiols en position 4 sur les dérivés carbonylés α,β -insaturés. La première est une addition ionique catalysée par les bases. La seconde est une addition radicalaire initiée par les composés azoïques ou peroxydes. Cependant, ce mode d'initiation conduit généralement à des polymères le plus souvent indésirables.

L'art antérieur détaille divers catalyseurs permettant d'orienter la régiosélectivité de l'addition de façon 1,2 ou 1,4. Néanmoins, l'addition 1,4 de type Michael des thiols sur les cétones α,β -insaturées reste la plus fréquente.

Le produit brut de départ comprenant l'acide (III) salifié ou non subit, éventuellement, un premier traitement permettant d'éliminer les impuretés coproduites lors de l'oxydation du diol (II). Ce produit brut peut aussi être soumis à un dégazage. L'excès du diol (II) correspondant au diol qui n'a pas réagi, peut être avantageusement recyclé à l'étape d'oxydation, par exemple, par distillation ou extraction. La solution aqueuse de l'acide (III) peut, éventuellement, subir une concentration préalable à la mise en contact avec le méthylmercaptopan gazeux ou liquide. Cette solution aqueuse de l'acide (III) est

ensuite mise en contact avec du méthylmercaptan gazeux ou liquide pour conduire à l'acide (I).

Cette étape peut éventuellement, être effectuée en présence d'un catalyseur ou d'un mélange de catalyseurs basiques. Des catalyseurs basiques
5 appropriés sont, par exemple, les amines aliphatiques telles que la méthylamine, l'éthylamine, la propylamine, la butylamine, la pentylamine, l'hexylamine, l'heptylamine, l'octylamine, l'isopropylamine ; les amines aromatiques comme l'aniline, la benzylamine, la pyridine ; l'hexaméthylènetétramine, la triéthylamine, la diisopropyléthylamine,
10 diazabicyclo[2,2,2]octane, la N,N-diméthylbenzylamine, la N-méthyldiphénylamine, la N-éthyl-3,3'-diphényldipropylamine, une N-alkylmorpholine, telle que la N-méthylmorpholine, ou bien le triton B. Ces amines étant éventuellement combinées à un acide organique ou minéral ; celui-ci est de préférence choisi parmi l'acide formique, l'acide acétique, l'acide
15 propanoïque et l'acide butanoïque, l'acide phosphorique et l'acide sulfurique.

L'addition du méthylmercaptan sur le α -céto-acide (III) est avantageusement acido-baso catalysée, par exemple au moyen d'un catalyseur consistant en une combinaison d'un acide organique ou minéral et une base organique ou minérale. L'acide acétique est préférentiellement utilisé.

20 A l'échelle industrielle, le méthylmercaptan, liquide ou gazeux, est acheminé dans un réacteur contenant la solution aqueuse, préalablement concentrée ou pas, dégazée ou non, de l'acide (III).

La condensation entre l'acide (III) et le méthylmercaptan peut être conduite en batch ou en continu. L'acide (III) et le méthylmercaptan sont
25 introduits simultanément ou alternativement, en respectant le rapport stoechiométrique. On peut cependant envisager de travailler en défaut ou excès de méthylmercaptan, selon la réaction poursuivie.

La réaction peut se pratiquer par introduction continue entre la solution aqueuse de l'acide (III) et le méthylmercaptan gazeux dans un
30 réacteur gaz/liquide. Dans ce cas, le méthylmercaptan pourra être ajouté à co- ou contre-courant. Alternativement, la réaction peut se pratiquer par introduction continue de la solution aqueuse de l'acide (III) et du méthylmercaptan liquide dans un réacteur batch ou piston. La température de réaction ne devra pas excéder 80°C.

35 Les catalyseurs de condensation entre l'acide (III) et le méthylmercaptan sont généralement choisis en fonction de plusieurs critères :

- la conversion et rendement en acide (I) ;
 - la cinétique réactionnelle ;
 - la sélectivité et tendance à coproduire des impuretés indésirables qui sont, habituellement, des espèces de haut poids moléculaire, issues de polymérisations parasites pendant la synthèse mais aussi durant le
- 5 stockage du produit recherché ;
- la faculté à stabiliser le produit durant son stockage prolongé.

L'appareillage dans lequel le procédé selon l'invention est mis en œuvre n'est pas spécifique audit procédé.

- 10 Les exemples qui suivent ont pour but d'illustrer l'invention sans en limiter la portée. Les exemples 1-7 illustrent la synthèse de composés de l'invention et les exemples 8 et 9 illustrent l'intérêt nutritionnel de composés de l'invention, à l'appui de la figure qui représente la valeur d'efficacité de la dl-Méthionine et du KMB en fonction de la dose d'application dans les essais de
- 15 l'exemple 9.

EXEMPLE 1 : Préparation d'un catalyseur (A) : 1%Bi/5%Pt sur alumine

- 20 100 grammes de billes d'alumine de structure gamma sont préparées selon le procédé décrit dans la demande de brevet français FR-A-1 449 904, par autoclavage en présence d'acide, d'agglomérés d'alumine active, puis séchage et calcination. Ces billes présentent une surface spécifique de 100 m²/g, un volume poreux total de 0,90 cm³/g constitué par des macropores ayant un diamètre supérieur à 100 nm.

- 25 Ces billes sont ensuite imprégnées par 90 cm³ d'une solution de nitrate de bismuth contenant 1 gramme de bismuth.

Après 30 minutes de contact, les billes sont séchées à 150°C puis calcinées sous air à 600°C pendant 3 heures.

- 30 Elles sont ensuite imprégnées par 90 cm³ d'une solution d'acide chloroplatinique contenant 5 grammes de platine.

Après 30 minutes de contact, les billes sont séchées à 150°C puis activées pendant 3 heures à 300°C dans un courant d'hydrogène circulant à 200 litres par heure.

- 35 Le catalyseur (A) ainsi préparé contient en poids rapporté au support d'alumine 5 % de platine et 1% de bismuth.

EXEMPLE 2 : Préparation d'un catalyseur (B) : 5%Bi/5%Pt sur charbon actif

100 grammes de charbon actif commercialisé par la société CECA sous l'appellation CECA 3S sont lavés successivement par une solution
5 d'acide chlorhydrique puis par de l'eau permutée pour éliminer les impuretés solubles. Le support est ensuite séché à l'étuve à 120°C pendant 24 heures.

Ces pastilles sont ensuite imprégnées par une solution de nitrate de bismuth contenant 5 g de bismuth.

Après 4 heures de contact, les pastilles sont séchées à 120°C
10 pendant 24 heures.

Elles sont ensuite imprégnées par une solution d'acide chloroplatinique contenant 5 grammes de platine.

Après 4 heures de contact, les pastilles sont séchées à 120°C puis activées pendant 3 heures à 300°C dans un courant d'hydrogène circulant à
15 200 litres par heure.

Le catalyseur (B) ainsi préparé contient en poids rapporté au support de charbon actif 5 % de platine et 5% de bismuth.

EXEMPLE 3 : Préparation d'un catalyseur (C) : 5%Pt/5%Bi sur charbon actif

100 grammes de charbon actif commercialisé par la société CECA sous l'appellation CECA 3S sont lavés successivement par une solution
d'acide chlorhydrique puis par de l'eau permutée pour éliminer les impuretés solubles. Le support est ensuite séché à l'étuve à 120°C pendant 24 heures.

25 Ces pastilles sont ensuite imprégnées par une solution d'acide hexachloroplatinique contenant 5 g de platine.

Après 4 heures de contact, les pastilles sont séchées à 120°C pendant 24 heures.

Elles sont ensuite imprégnées par une solution de nitrate de
30 bismuth contenant 5 grammes de bismuth.

Après 4 heures de contact, les pastilles sont séchées à 120°C puis activées pendant 3 heures à 300°C dans un courant d'hydrogène circulant à 200 litres par heure.

Le catalyseur (C) ainsi préparé contient en poids rapporté au
35 support de charbon actif 5% de bismuth et 5% de platine.

EXEMPLE 4 : Préparation d'un catalyseur (D) : 5%Bi/4%Pd/1%Pt sur charbon actif

100 grammes de charbon actif commercialisé par la société CECA sous l'appellation CECA 3S sont lavés successivement par une solution
5 d'acide chlorhydrique puis par de l'eau permutée pour éliminer les impuretés solubles. Le support est ensuite séché à l'étuve à 120°C pendant 24 heures.

Ces pastilles sont ensuite imprégnées par une solution de nitrate de bismuth contenant 5 g de bismuth.

Après 4 heures de contact, les pastilles sont séchées à 120 °C
10 pendant 24 heures.

Elles sont ensuite imprégnées par une solution de nitrate de palladium et d'acide chloroplatinique contenant 4 grammes de palladium et 1 gramme platine.

Après 4 heures de contact, les pastilles sont séchées à 120°C puis
15 activées pendant 3 heures à 300°C dans un courant d'hydrogène circulant à 200 litres par heure.

Le catalyseur (D) ainsi préparé contient en poids rapporté au support de charbon actif 4 % de palladium, 1 % de platine et 5% de bismuth

20 EXEMPLE 5 : Préparation d'un catalyseur (E) : 1%Bi/5%Pt sur carbone graphite

100 grammes de carbone graphite commercialisé par la société SN2A sous l'appellation Y 200 (noir d'acétylène) sont utilisés tel quels pour synthétiser le catalyseur (E). Le support est préalablement séché à l'étuve à
25 120°C pendant 24 heures.

Ce support en poudre est ensuite imprégné par une solution de nitrate de bismuth contenant 1 g de bismuth.

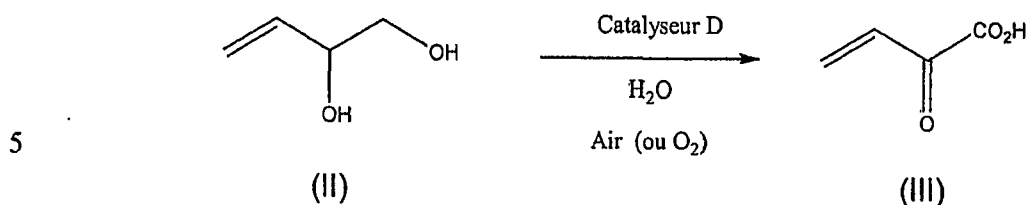
Après 4 heures de contact, le support imprégné est séché à 120°C pendant 24 heures.

30 Le catalyseur en poudre est ensuite imprégné par une solution de d'acide chloroplatinique contenant 5 grammes platine.

Après 4 heures de contact, le catalyseur est séché à 120°C puis activé pendant 3 heures à 300°C dans un courant d'hydrogène circulant à 20 litres par heure.

35 Le catalyseur (E) ainsi préparé contient en poids rapporté au support en graphite 5% de platine et 1% de bismuth.

EXEMPLE 6 : Oxydation du but-3-ène-1,2-diol (II) en acide 2-oxo-but-3-énoïque (III) en présence du catalyseur (D)



10 Les oxydations de solutions aqueuses à 0.1 à 50 % p/p de but-3-ène-1,2-diol (II) sont effectuées dans un réacteur en verre à double enveloppe d'une capacité de 500 mL, parfaitement agité. L'air est introduit par un tube plongeant munit optionnellement d'un fritté dans le milieu réactionnel. Le pH est régulé par ajout contrôlé de soude diluée au moyen d'une pompe asservie à un pH-mètre. Le pH, la consommation de soude, la température (50°C), et la

15 pression partielle d'oxygène dans le ciel gazeux (à l'aide d'un oxymètre) sont enregistrés en continu.

Des prélèvements réguliers du milieu réactionnel sont opérés et les produits de la réaction sont analysés par chromatographie liquide haute pression (CLHP) et chromatographie en phase gazeuse (CPG).

20 Le catalyseur préalablement réduit et l'eau sont introduits dans le réacteur et la suspension est chauffée, sous agitation, à la température de réaction désirée sous un courant d'azote de manière à chasser l'oxygène dissous. Le but-3-ène-1,2-diol (II) est introduit et, au temps zéro, l'azote est remplacé par de l'air, le pH est ajusté à la valeur souhaitée et l'oxydation est

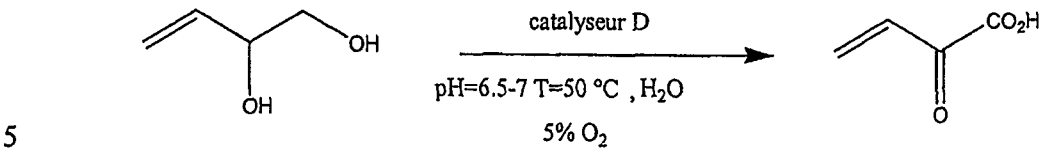
25 amorcée.

Le taux de conversion du but-3-ène-1,2-diol est défini comme le pourcentage de but-3-ène-1,2-diol consommé. Le rendement en un produit est le pourcentage de but-3-ène-1,2-diol transformé en ce produit. La cinétique de réaction peut être suivie par la :

- 30
- disparition du but-3-ène-1,2-diol (II)
 - quantité de soude nécessaire pour maintenir le pH constant du fait de la formation de l'acide (III).

18

Cet exemple est conduit en présence du catalyseur (D) obtenu à l'exemple 4, en opérant pendant une durée de 12 heures en atmosphère d'oxygène appauvrie et contrôlée.



Dans un réacteur double enveloppe de 500 mL préalablement inerté à l'azote et équipé d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et d'une sonde pH sont chargés :

10

Masse de catalyseur introduite : 0,302 g

Réactifs	Pureté	Masse molaire (g/mole)	Masse introduite (g)	Nombre de moles	Nombre d'équivalent
3-butène-1,2-diol	99%	88,11	4,1093	0,05	1,00
Eau	100%	18	300	16,67	361

Le milieu réactionnel est porté à 50°C. Le débit d'air est fixé à 2,6 L/h celui d'azote à 8 L/h. Le %O₂ mesuré via un oxymètre affiche 5% vol. environ. La vitesse d'agitation est fixée à 300 tours/min. Le pH du milieu réactionnel est régulé dans la plage 6-7 par adjonction de soude aqueuse diluée (0.15% p/p). La vitesse de disparition du but-3-ène-1,2-diol est mesurée par chromatographie en phase gazeuse. L'apparition du α-céto-acide (III) est déterminée par chromatographie liquide haute pression. Les résultats sont :

20

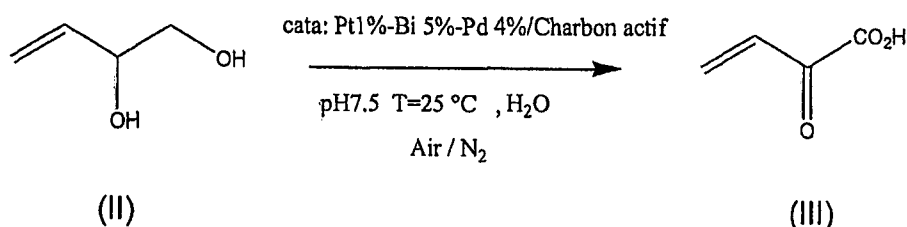
- Taux Transformation (diol II) = 38% après 6 heures
- Taux Transformation (diol II) = 64% après 12 heures

EXEMPLE 7 : Oxydation du but-3-ène-1,2-diol (II) en acide 2-oxo-but-3-énoïque (III) en présence du catalyseur (D)

25

Cet exemple est conduit en présence du catalyseur (D) obtenu à l'exemple 4, en opérant pendant une durée de 4 heures en présence d'air à pH = 7,5.

5



Dans un réacteur double enveloppe de 100 mL préalablement inerté à l'azote et équipé d'une agitation mécanique, d'une sonde de température et d'une sonde pH sont chargés :

Catalyseur (D): 0,5 g

Diol (II) : 0,5 g

Le milieu réactionnel est maintenu à 30°C. Le débit d'air est fixé à 12 L/h celui d'azote à 9 L/h. La vitesse d'agitation est fixée à 1300 tours/min. Le pH du milieu réactionnel est régulé à 7,5 par adjonction de soude aqueuse diluée (0,5% p/p). La vitesse de disparition du but-3-ène-1,2-diol (II) est mesurée par chromatographie en phase gazeuse. L'apparition de l'acide-2-oxo-but-3-énoïque (III) est déterminée par chromatographie liquide haute pression.

20

Les performances mesurées sont :

- Taux Transformation (diol II) = 75% après 1 h
- Taux Transformation (diol II) >99% après 4,5 h
- Rendement en acide-2-oxo-but-3-énoïque (III) > 85%

25

EXEMPLE 8 : Illustration de la valeur nutritionnelle de l'acide 2-oxo-4-méthylthiobutyrique (KMB) chez le poulet, comme source de méthionine

8.1) Principe expérimental :

On a utilisé un modèle expérimental dit en dose réponse.

30

On part d'une base aliment carencée en méthionine, la méthionine étant l'élément nutritionnel pour lequel on veut observer une réponse, puis on introduit ledit élément nutritionnel manquant sous la forme d'acide 2-hydrox-4-méthylthiobutyrique (produit fabriqué par la Demanderesse sous le nom de RhodimetTM AT88) selon le régime R2 et sous la forme d'acide 2-oxo-4-

méthylthiobutyrique (KMB) selon le régime R3, aux mêmes doses, puis on compare les performances obtenues dans chacun des régimes, le régime R1 correspondant à l'absence d'introduction de méthionine.

- 5

8.2) Schéma expérimental :
Les poulets testés sont au nombre de 4 par cage.
Trois traitements R1 (sans méthionine ajoutée), R2 (+ Rhodimet™ AT88) et R3 (+ KMB) ont été réalisés, qui sont répétés neuf fois chacun, selon le tableau 1 suivant.

10

Tableau 1

Base aliment sur 0-7 jours	0,45% Met totale		
Base aliment sur 7-21 jours	Maïs soja croissance 0,32% Met totale		
Régime	R1	R2	R3
Item	-----	Rhodimet™ AT88	KMB
Dose item (%)	-----	0,09	0,09
Effectifs	36	36	36

- 15

Le tableau 2 ci-après présente les résultats obtenus sur la période de 7-21 jours.

Tableau 2

	Régimes Item Dose Met (%)	R1 ----- 0	R2 Rhodimet™ AT88 0,09	R3 KMB 0,09
Poids indiv J7 (g)	Moyennes Ecart type CV Nb animaux	134,8 1,85 1,37 36	135,1 0,93 0,69 36	134,9 1,82 1,35 36
Poids indiv J21 (g)	Moyennes Ecart type CV Nb animaux Delta (%)	641 a 56,6 8,84 36	744 b 28,0 3,76 36 16,1	730 b 28,5 3,90 36 14,0
Gain de poids J7-J21	Moyennes Ecart type	506 a 55,8	609 b 27,9	596 b 27,1

(g)	CV Delta (%)	11,02	4,58 20,4	4,54 17,7
Ingéré J7-J21 (g)	Moyennes Ecart type CV Delta (%)	971a 80,3 8,27	1036 b 40,3 3,89 6,7	1044 b 68,2 6,54 7,5
Indice de Consommation J7-J21 (g/g)	Moyennes Ecart type CV Delta (%)	1,930 a 0,1633 8,46	1,702 b 0,0423 2,49 -11,8	1,752 b 0,0836 4,77 -9,2

NB : Les valeurs affectées d'une lettre a ou b sont significativement différentes au seuil de 5%

L'indice de consommation sur une période donnée est le ratio aliment ingéré sur gain de poids, sur cette même période, ce qui correspond à la
5 quantité d'aliment nécessaire pour obtenir un gain de poids de 1 kg.

L'apport en méthionine sous forme de KMB (R3) permet une amélioration du gain poids sur la période d'environ 90g et une diminution de l'indice de consommation de 9% non significativement différentes de celles
10 obtenues avec l'hydroxy-analogue de méthionine (Rhodimet™ AT88, R2).

Le KMB a donc une valeur nutritionnelle équivalente de celle de l'hydroxy-analogue de méthionine.

EXEMPLE 9 : Autre illustration de la valeur nutritionnelle de l'acide 2-oxo-4-méthylthiobutyrique (KMB) chez le poulet, comme source de
15 méthionine

9.1) Principe expérimental :

On part d'une base aliment carencée en méthionine, la méthionine étant l'élément nutritionnel pour lequel on veut observer une réponse, puis on
20 introduit ledit élément nutritionnel manquant sous les formes de référence et la forme à tester, puis on compare les performances obtenues dans chacun des régimes, le régime R1 correspondant à l'absence d'introduction de méthionine.

Les poulets testés sont au nombre de 2 par cage, en randomisation aléatoire contrôlée.

25 Sept traitements ont été réalisés :
R1 : sans méthionine ajoutée,

R2 et R3 : + Rhodimet™ NP99 (D,L-méthionine poudre commercialisée par la Demanderesse) à deux doses différentes
 R4 et R5 : + Rhodimet™ AT88, à deux doses différentes
 R6 et R7 : + KMB, à deux doses différentes.

5 Ils ont été répétés 14 fois chacun et sont représentés dans le tableau 3 suivant.

Tableau 3

10 Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 4. Les résultats obtenus montrent que l'addition de 0,1% de méthionine sous forme NP99 permet d'augmenter significativement le gain de poids (+90g) et de diminuer significativement l'indice de consommation (-11%). L'absence d'effet de la dose de supplémentation suggère que les besoins en méthionine étaient
 15 couverts dès la dose de 0,1%.

Les résultats obtenus avec l'ajout d'AT88 ou de KMB sont similaires et non significativement différents de ceux obtenus avec la DL-méthionine (NP99). Le KMB a donc comme l'AT88 une valeur nutritionnelle équivalente à celle de la DL-méthionine.

20

Base aliment 0-7 jours	Maïs soja starter (50%NP99 et 50% AT88, pour un équivalent de 0,22% de Met ajoutée)						
Base aliment 7-21 jours	Maïs soja croissance						
Régimes	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
Item	--	NP 99	NP 99	AT88	AT88	KMB	KMB
Doses item (%)	--	0.100	0.200	0.113	0.225	0.102	0.204
Poids d'aliment farine à traiter (Kg)	50	50	50	50	50	50	50
Poids d'aliment expérimental Granulés (Kg)	40	40	40	40	40	40	40
Effectif en expérience	28	28	28	28	28	28	28

Tableau 4

Performances zootechniques en fonction des traitements
(période 7-21 jours)

	Régimes Item Dose	R1 Témoin /	R2 NP99 0,100%	R3 NP99 0,200%	R4 AT88 0,113%	R5 AT88 0,225%	R6 KMB 0,102%	R7 KMB 0,204%
Mortalité	J7-J21	3,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	7,1%	0,0%
Gain de poids J7-J21 (g)	Moyennes	454 a	544 b	527 b	549 b	559 b	563 b	535 b
	Ecart type	56,4	73,3	78,6	51,2	49,0	57,4	44,0
	CV	12,42	13,48	14,90	9,31	8,76	10,18	8,23
	Delta (%)		19,8	16,2	21,0	23,2	24,1	17,9
Conso J7-J21 (g)	Moyennes	780	832	823	850	846	864	819
	Ecart type	98,9	113,5	116,5	64,9	65,2	65,4	67,6
	CV	12,67	13,64	14,15	7,64	7,70	7,58	8,25
	Delta (%)		6,7	5,5	9,0	8,4	10,7	5,0
IC J7-J21	Moyennes	1,722 a	1,531 b	1,564 b	1,552 b	1,514 b	1,539 b	1,533 b
	Ecart type	0,1271	0,0562	0,0653	0,0829	0,0653	0,0895	0,0731
	CV	7,38	3,67	4,18	5,34	4,31	5,81	4,77
	Nb valeurs	13	14	14	14	14	12	14
	Delta (%)		-11,1	-9,2	-9,9	-12,1	-10,6	-11,0

5

Valeur biologique du KMB :

Les résultats obtenus selon le tableau 4 permettent également de calculer une valeur biologique « approximative » du KMB. La courbe dose réponse n'étant basée que sur deux points, cette valeur ne peut être considérée comme définitive mais permet d'avoir une approche plus quantitative quant à la valeur biologique du KMB sans préjuger de sa valeur d'usage.

10

Pour comparer les deux produits, on utilise le calcul d'efficacité de transformation de la méthionine qui consiste à déterminer la quantité moyenne de matière active (méthionine ou KMB en mg) nécessaire pour obtenir les grammes de gain de poids supplémentaires par rapport au gain de poids du témoin carencé. Plus le nombre de grammes nécessaires à l'obtention d'un gramme de gain de poids est faible, plus l'efficacité du produit est élevée, comme l'illustre la figure.

15

Le rapport d'efficacité du KMB par rapport à la DL-méthionine est alors calculé en faisant le rapport des valeurs d'efficacité de transformation calculées aux deux doses utilisées. Ainsi les valeurs d'efficacité relative

20

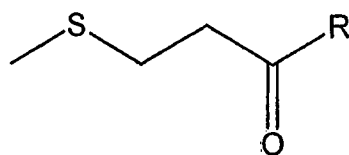
montrent que le KMB présente une meilleure efficacité que la DL-méthionine, respectivement 118,5 et 111,5 % pour les doses 0,1 et 0,2 %.

En conclusion, les exemples 8 et 9 démontrent que le KMB apporté
5 dans l'aliment est assimilé par l'animal au niveau intestinal et qu'il est utilisé comme une source de méthionine de manière au moins équivalente à la DL-méthionine pour la croissance.

25

REVENDICATIONS

1. Procédé pour préparer l'acide 2-oxo-4-méthylthiobutyrique et ses sels, ledit acide répondant à la formule (I)

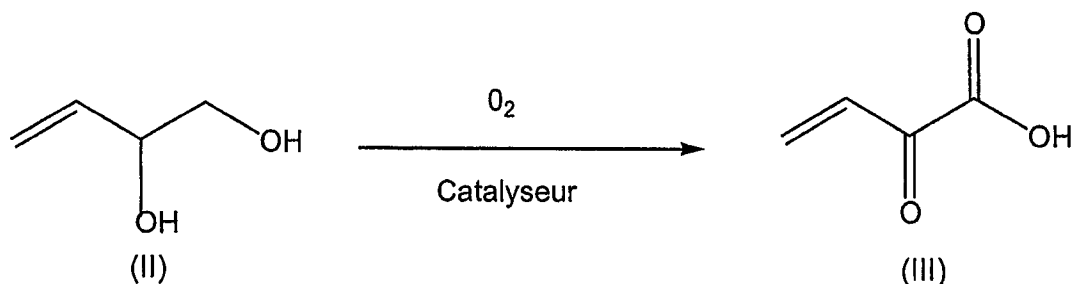


5

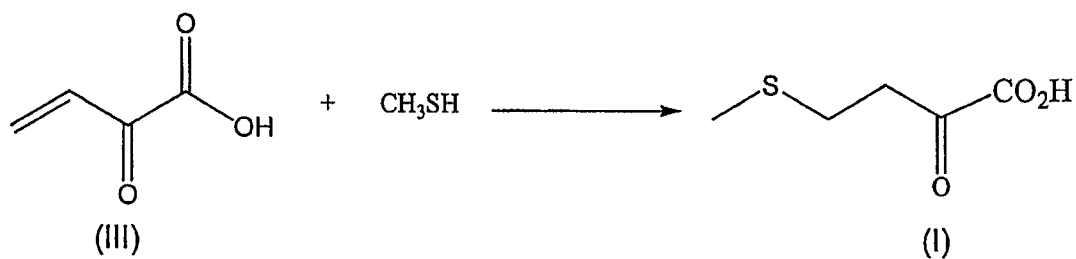
dans laquelle R représente un groupement carboxylique, et ses sels, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

on effectue l'oxydation catalytique et sélective du but-3-ène-1,2-diol

10 (II) en acide-2-oxo-but-3-énoïque (III) selon le schéma réactionnel (i) suivant :

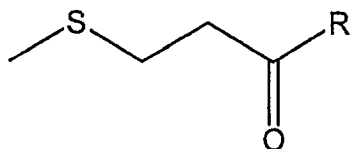


15 et on condense sélectivement le méthylmercaptan sur l'acide-2-oxo-but-3-énoïque (III) selon le schéma réactionnel (ii) suivant :



20

2. Procédé pour préparer un composé répondant à la formule (I)



dans laquelle R représente un groupement choisi parmi COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'' où R' et R'' sont choisis, indépendamment l'un de

l'autre, dans le groupe des radicaux alkyles linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 12 atomes de carbone, et des radicaux cycloalkyles ayant de 3 à 12 atomes de carbone.

caractérisé en ce qu'on obtient l'acide 2-oxo-4-méthylthiobutyrique

- 5 (I) selon le procédé défini à la revendication 1 puis on effectue une étape d'estérification ou d'amidification.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le catalyseur comprend au moins un métal noble choisi parmi le palladium, le platine, le ruthénium, l'iridium, le rhodium et leurs mélanges.

- 10 4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le catalyseur comprend au moins un promoteur choisi parmi le bismuth, le plomb, l'antimoine, l'étain, le niobium, le tellure, l'indium, le gallium, le zinc, le cuivre, le nickel, le cobalt, l'or, l'argent, le tungstène, le molybdène, le rhénium, le vanadium, le chrome, le manganèse, le fer et leurs mélanges.

- 15 5. Procédé selon la revendication 3 ou 4, caractérisé en ce que le catalyseur comprend un support inerte choisi parmi l'alumine, la silice, les charbons actifs, le graphite, l'oxyde de titane, le zircone, le carbure de silicium, les oxydes mixtes à base de zirconium et de cérium, le noir d'acétylène.

- 20 6. Procédé selon les revendications 4 et 5, caractérisé en ce que le promoteur est déposé sur le support par imprégnation.

- 25 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 6, caractérisé en ce que le catalyseur comprend un métal noble choisi parmi le palladium, le platine et leurs mélanges, un promoteur choisi parmi le bismuth, le plomb et leurs mélanges et un support choisi parmi le charbon actif et le graphite.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 7, caractérisé en ce que la teneur du métal ou des métaux nobles est comprise entre 0,1 et 10% en poids par rapport au support catalytique, et de préférence, comprise entre 0,5 et 5% en poids.

- 30 9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 8, caractérisé en ce que la teneur du promoteur est comprise entre 0,005 et 500%, de préférence entre 0,005 et 100%, en poids du poids du métal ou des métaux nobles.

- 35 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 9, caractérisé en ce que la teneur du promoteur peut atteindre 10% en poids du poids du catalyseur.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 10, caractérisé en ce qu'on effectue l'oxydation en milieu neutre ou alcalin, à un pH maintenu entre 4 et 11, de préférence entre 5,5 et 7,5.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'on
5 ajoute un agent alcalin choisi parmi l'hydroxyde de calcium, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de lithium, l'hydroxyde de magnésium, l'ammoniac, le carbonate de sodium, le carbonate de zinc, le carbonate de manganèse et leurs mélanges.

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12,
10 caractérisé en ce qu'on amorce l'oxydation par l'apport d'un balayage d'un gaz contenant de l'oxygène, comme de l'air.

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'oxydation est réalisée à une température comprise entre 10 et 95°C, de préférence entre 20 et 95°C, voire entre 25 et 70°C.

15 15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que l'oxydation se déroule sur une période comprise entre 20 minutes et 15 heures.

16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé en ce que pour condenser le méthylmercaptop sur l'acide-2-oxo-
20 but-3-énoïque, on utilise le méthylmercaptop sous forme gazeuse ou sous forme liquide.

17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que la condensation est effectuée en présence d'un catalyseur basique.

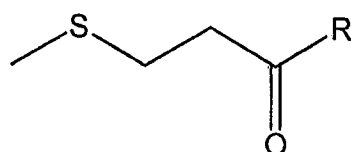
18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que le
25 catalyseur est choisi parmi les amines aliphatiques telles que la méthylamine, l'éthylamine, la propylamine, la butylamine, la pentylamine, l'hexylamine, l'heptylamine et l'octylamine, les amines aromatiques comme l'aniline, la pyridine, l'hexaméthylènetétramine, la triéthylamine, la diisopropyléthylamine, diazabicyclo[2,2,2]octane, la N,N-diméthylbenzylamine, la N-
30 méthyldiphénylamine, la N-éthyl-3,3'-diphényldipropylamine, une N-alkylmorpholine, telle que la N-méthylmorpholine, ou bien le triton B.

19. Procédé selon la revendication 18, caractérisé en ce que le catalyseur est une N-alkylmorpholine, telle que la N-méthylmorpholine, combinée à un acide organique choisi parmi l'acide formique, l'acide acétique,
35 l'acide propanoïque et l'acide butanoïque.

28

20. Procédé pour préparer l'acide-2-oxo-but-3-énoïque (III), caractérisé en ce qu'on effectue l'oxydation catalytique et sélective du but-3-ène-1,2-diol (II), selon l'une quelconque des revendications 1 à 15.

21. Complément alimentaire consistant en un composé et/ou ses sels, ledit composé répondant à la formule (I)



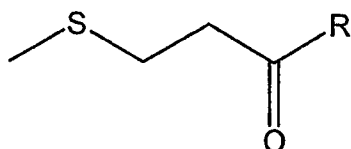
dans laquelle R représente un groupement choisi parmi COOH, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'' où R' et R'' sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, dans le groupe des radicaux alkyles linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 12 atomes de carbone, et des radicaux cycloalkyles ayant de 3 à 12 atomes de carbone.

22. Complément selon la revendication 21, consistant en l'acide 2-oxo-4-méthylthiobutyrique (I) et/ou ses sels.

23. Ration alimentaire comprenant une partie de céréales, une partie d'aliment concentré et un complément selon la revendication 21 ou 22.

24. Procédé d'administration de méthionine biodisponible à une vache, comprenant l'administration à la vache d'un complément selon la revendication 21 ou 22.

25. Utilisation d'un composé et de ses sels, ledit composé répondant à la formule (I)

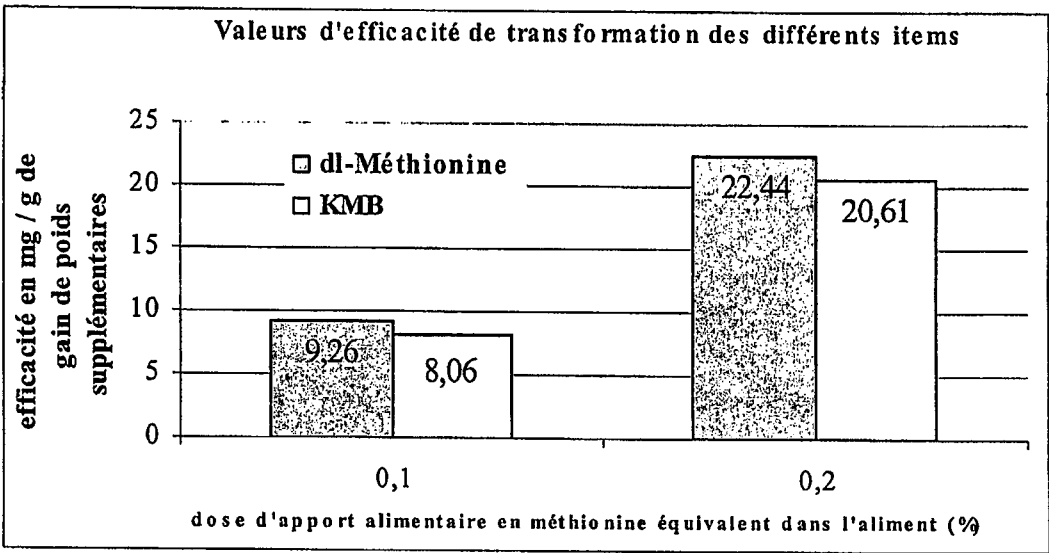


25

dans laquelle R représente un groupement choisi parmi COOH, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'' où R' et R'' sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, dans le groupe des radicaux alkyles linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 12 atomes de carbone, et des radicaux cycloalkyles ayant de 3 à 12 atomes de carbone, comme complément alimentaire pour la nutrition animale.

1/1

FIGURE



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2005/003300

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C323/52 C07C323/60 C07C319/18 C07C319/20 A23K1/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C A23K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	K.J. CLEMETSON: "Production of alpha-keto acids: 2. Imoobilized whole cells of Providencia sp. PCM 1298 containing L-amino caid oxidase" ENZ.MICROB.TECHN., vol. 4, no. 6, 1982, pages 409-413, XP002348996 cited in the application page 410, right-hand column, paragraph 1 page 411; table 2	1
A	H. RAPOPORT: "Synthesis of deuterium labeled plant ethylene precursor" J. LABEL.COMPDS. RADIOPHARM., vol. 36, no. 5, 1995, pages 431-437, XP009055202 page 432; figure 1	1
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 May 2006

Date of mailing of the international search report

12/05/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bedel, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2005/003300

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KUAJIMA, I.: "Quaternary ammonium fluoride-catalyzed conjugate addition of thiols to C=C double bonds" SYNTHESIS, 1976, pages 602-604, XP002348998 page 603; figures; table 1 -----	1
A	NICOLET B H: "The addition of mercaptans to certain double bonds" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 57, no. 6, 7 June 1935 (1935-06-07), pages 1098-1099, XP002081891 ISSN: 0002-7863 the whole document voir en particulier p.1099, col. gauche, 5e paragraphe -----	1
Y	WO 2004/012706 A (MEDESTEA RESEARCH & PRODUCTION S.R.L; FRANZONE, JOSE, SEBASTIAN; OMINI) 12 February 2004 (2004-02-12) page 2, paragraph 2 page 3, line 10, paragraph 1 - line 16; examples -----	21-25
Y	PIOTR W.D. SCISLOWSKI: "Methionine transamination-metabolic function and subcellular compartmentation" MOL. CELL. BIOCHEMISTRY, no. 129, 1993, pages 39-45, XP009055185 page 43, left-hand column, paragraph 2; figure 1 -----	21-25
Y	FR 2 317 919 A (FRESENIUS CHEMISCH PHARMAZEUTISC) 11 February 1977 (1977-02-11) page 2, line 28 - page 3, line 21 page 5; claims 6,13; example 2 -----	21-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2005/003300

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See continuation sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2005/003300

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1-20

Method for preparing 2-oxo-4-methylthiobutyric acid and its amido derivatives and esters.

1.1. Claims 21-25

Use of 2-oxo-4-methylthiobutyric acid and its amido derivatives and esters as a food supplement, more particularly for animal nutrition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2005/003300

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004012706	A	12-02-2004	AU 2003251643 A1	23-02-2004
			EP 1545456 A1	29-06-2005
			IT T020020672 A1	26-01-2004
			US 2005239888 A1	27-10-2005
FR 2317919	A	11-02-1977	DE 2531299 A1	13-01-1977

SINTESIS Y APLICACIONES DEL ACIDO 2-OXO-4-METILTIOBUTIRICO, SUS SALES Y SUS DERIVADOS

La invención se refiere a la preparación del ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico (en adelante denominado KMB), de sus sales, de sus derivados, y a sus utilidades, especialmente, en nutrición animal.

La metionina es un aminoácido azufrado esencial que interviene en numerosos procesos metabólicos, entre ellos, principalmente:

en la síntesis proteica: la metionina no sólo es un componente de las proteínas, al igual que otros aminoácidos, sino que también es el aminoácido que inicia el proceso de síntesis proteica, lo que lo hace tanto más indispensable;

en el metabolismo lipídico: la metionina interviene en la síntesis de los constituyentes de las lipoproteínas séricas, y, en consecuencia, desempeña un papel en el transporte de lípidos en la sangre, en su utilización y en su depósito en los tejidos.

En las aves de corral, la metionina es un aminoácido esencial y debe ser agregado a la alimentación.

En las vacas lecheras, es un aminoácido limitante frente a la producción de leche. Por otra parte, la metionina interviene favorablemente en la fertilidad y en la función hepática de las vacas.

Por lo tanto, una producción suficiente de leche, y en forma más general, un mejor estado general de las vacas están condicionados a un régimen adaptado de metionina. La

producción de leche puede, incluso, incrementarse si se aumenta el tenor de metionina del régimen.

Sin embargo, la forma libre de la metionina se degrada rápidamente debido la flora bacteriana del rumen de las vacas, y sólo una muy baja fracción de metionina integra la circulación sanguínea.

Para superar ese inconveniente, se han elaborado soluciones que substituyen la metionina por una metionina protegida, químicamente o por recubrimiento, o por una metionina modificada, que presenta una biodisponibilidad sanguínea de metionina que se considera interesante. Así, son especialmente conocidos una metionina protegida, Smartamine[®], fabricada y comercializada por la Solicitante, y dos análogos de la metionina, el ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico (HMB) y el éster isopropílico de HMB, poco afectados por una degradación al nivel del rumen.

Los autores de la presente invención han descubierto que el ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico (KMB) constituye un análogo de substitución de la metionina ventajoso, ya que presenta una biodisponibilidad de metionina elevada, y dicho análogo es susceptible de obtenerse por una vía sintética simple, que puede llevarse a cabo a escala industrial.

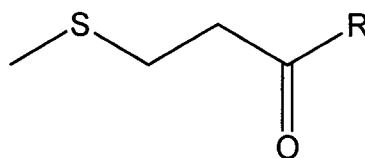
De acuerdo con K. Mosbach et al., *Enzyme and Microbial Technology* (1982) 4, N°6, 409-413 y K. J. Clemetson et al., *Toxicon* (2002) 40, 659-665, el ácido 2-oxo-4-

metiltiobutírico se prepara, a escala de laboratorio, por una vía de síntesis enzimática. Sin embargo, esta síntesis no se adapta a la producción industrial de dicho ácido, debido a los inconvenientes inherentes a los procedimientos de fermentación, tales como la complejidad de las infraestructuras necesarias para su realización, los riesgos de contaminación microbiológica, la duración elevada de los tiempos de reacción y las pérdidas de rendimiento imputables a la enantioselectividad del microorganismo seleccionado (H. Simon et al., *Tetrahedron* (1990) 47, N°43, 9019-9034).

La publicación H. Rapoport, J. Label. *Compds. Radiopharm.* (1994) Vol. 36, N°5, 431-437, describe la síntesis del ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico en seis etapas, a partir de cloruro de etil oxililo. En esta síntesis, el metilmercaptan se agrega sobre etil-4-cloro-3-oxo-3-butenato, antes o después de su hidrogenación.

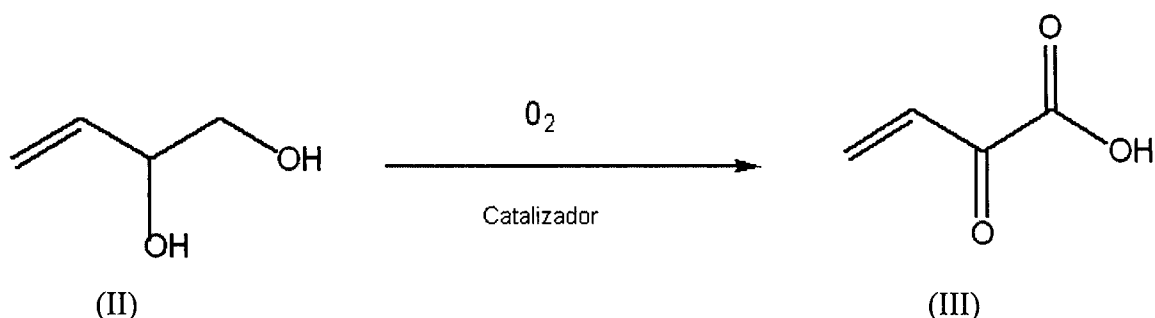
Los autores han elaborado un procedimiento de preparación del ácido antedicho en dos etapas y en condiciones determinadas que permiten limitar los tiempos de reacción y, además, mejoran la selectividad de reacción.

Así, un primer objeto de la invención es un procedimiento para preparar el ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico que responde a la fórmula (I) siguiente:

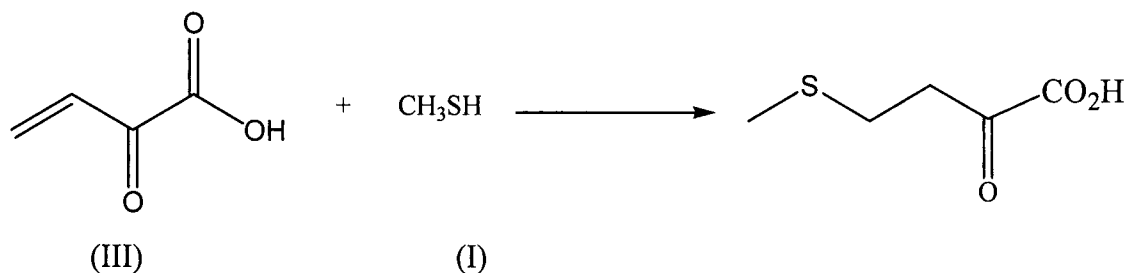


en la cual R representa un grupo carboxílico, y sus sales; dicho procedimiento comprende las etapas siguientes:

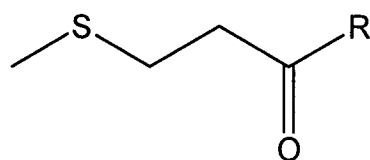
se efectúa la oxidación catalítica y selectiva de but-3-en-1,2-diol (II) en ácido-2-oxo-but-3-enoico (III), de acuerdo con el esquema de reacción (i) siguiente:



y se condensa selectivamente el metilmercaptan sobre el ácido-2-oxo-but-3-enoico (III), de acuerdo con el esquema de reacción (ii) siguiente:



Ese procedimiento también permite preparar derivados del ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico y las sales de esos derivados, y, esos derivados, responden a la fórmula (I) siguiente:



en la cual R representa un grupo seleccionado entre $COOR'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'R''$, donde R' y R'' se seleccionan, independientemente entre sí, en el grupo de los radicales alquilo lineales como, por ejemplo, los radicales metilo, etilo, n-propilo, n-

butilo y n-pentilo, los radicales alquilo ramificados como, por ejemplo, los radicales isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo e isohexilo, y, radicales alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, y los radicales cicloalquilo que tienen de 3 a 12 átomos de carbono; de acuerdo con ese procedimiento, se completa la preparación del ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico (I) anterior, con una etapa de esterificación o de amidificación, que el hombre de oficio puede llevar a cabo recurriendo a conocimientos generales.

De acuerdo con la invención, se entiende por sales del ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico y de sus derivados, las sales tales como las de calcio, sodio, magnesio, manganeso, zinc.

En adelante, se presentan variantes y realizaciones preferidas del procedimiento de la invención y, en el marco de la presente invención, sus características pueden ser consideradas solas o en forma combinada.

Para la etapa de oxidación catalítica de but-3-en-1,2-diol (II) en ácido-2-oxo-but-3-enoico (III), el catalizador responde, ventajosamente, a las características siguientes:

Dicho catalizador comprende, al menos, un metal noble seleccionado entre paladio, platino, rutenio, iridio, rodio y sus mezclas.

El catalizador a base de metales nobles comprende, al menos, un promotor seleccionado entre el bismuto, el plomo, el antimonio, el estaño, el niobio, el telurio, el indio, el galio, el zinc, el cobre, el níquel, el cobalto, el oro, la plata, el tungsteno, el molibdeno, el renio, el vanadio, el cromo, el manganeso, el hierro y sus mezclas.

El tenor del metal o de los metales nobles está comprendido entre 0,1 y 10% de peso, con respecto al soporte catalítico, y, preferentemente, comprendido entre 0,5 y 5% de peso.

El catalizador comprende, por otra parte, un soporte inerte seleccionado entre la alúmina, la sílice, los carbones activos, el grafito, el óxido de titanio, el circonio, el carburo de silicio, los óxidos mixtos a base de circonio y de cerio, el negro de acetileno.

El tenor de promotor está comprendido entre 0,005 y 500%, preferentemente, entre 0,005 y 100%, de peso del peso del metal o de los metales nobles y/o puede alcanzar el 10% de peso del peso del catalizador. El depósito del promotor sobre el catalizador a base de metales nobles se realiza, ventajosamente, por impregnación de ese promotor sobre el soporte catalítico.

Un catalizador preferido comprende un metal noble seleccionado entre el paladio, el platino y sus mezclas, un promotor seleccionado entre el bismuto, el plomo y sus mezclas, y un soporte seleccionado entre el carbón activo y el grafito.

Las condiciones de la reacción de oxidación son, ventajosamente, las siguientes: se realiza en medio alcalino o neutro, a un pH mantenido entre 4 y 11, preferentemente, comprendido entre 5,5 y 7,5. A dicho efecto, se agrega un agente alcalino seleccionado entre el hidróxido de calcio, el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, el hidróxido de litio, el hidróxido de magnesio, el amoníaco, el carbonato de sodio, el carbonato de zinc, el carbonato de manganeso y sus mezclas. Esta reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 10 y 95 °C, preferentemente, entre 20 y 95 °C, y con mayor preferencia entre 25 y 70 °C; la duración de la oxidación está comprendida, generalmente, entre 20 minutos y 15 horas.

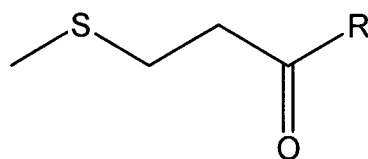
La etapa de oxidación puede iniciarse por barrido de una mezcla gaseosa que contiene oxígeno, por ejemplo, de aire.

Las condiciones de la reacción de condensación del metilmercaptan sobre el ácido-2-oxo-but-3-enoico son, ventajosamente, las siguientes: se utiliza el metilmercaptan en forma gaseosa o en forma líquida; esta reacción se efectúa en presencia de un catalizador básico. El catalizador se selecciona entre las aminas alifáticas tales como la metilamina, la etilamina, la propilamina, la butilamina, la pentilamina, la hexilamina, la heptilamina y la octilamina, las aminas aromáticas, tales como la anilina, la piridina, la hexametilentetramina, la trietilamina, la diisopropiletilamina, diazabicyclo[2,2,2]octano, la N,N-dimetilbencilamina, la N-metildifenilamina, la N-etil-3,3'-difenildipropilamina,

una N-alquilmorfolina, tal como la N-metilmorfolina ó triton B. Esas aminas orgánicas se combinan, eventual e incluso ventajosamente, con un ácido orgánico o mineral; el ácido orgánico se selecciona, preferentemente, entre el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propanoico y el ácido butanoico y el ácido mineral se selecciona, ventajosamente, entre el ácido fosfórico y el ácido sulfúrico.

Otro objeto de la invención es el procedimiento para preparar el ácido-2-oxo-but-3-enoico (III) y sus sales, especialmente, como compuesto intermediario de la síntesis del ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico, de acuerdo con el que se efectúa la oxidación catalítica y selectiva de but-3-en-1,2-diol (II), de acuerdo con el esquema de reacción (i) en cualquiera de las condiciones antedichas, consideradas solas o en forma combinada.

Tal como se ha dicho precedentemente, el ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico y sus sales constituyen análogos de la metionina, que poseen una biodisponibilidad elevada en las vacas y las aves de corral. Así, otro objeto de la invención es un complemento alimenticio que consiste en un compuesto y/o sus sales, y dicho compuesto responde a la fórmula (I) siguiente:

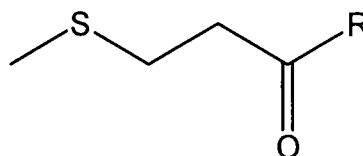


en la cual R representa un grupo seleccionado entre COOR' , CONH_2 , CONHR' , $\text{CONHR}'\text{R}''$, donde R' y R'' se seleccionan, independientemente entre sí, en el grupo de los radicales alquilo lineales como, por ejemplo, los radicales metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, los radicales alquilo ramificados como, por ejemplo, los radicales isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, isohexilo, los radicales alquilo tienen de 1 a 12 átomos de carbono, y los radicales cicloalquilo que tienen de 3 a 12

átomos de carbono. Preferentemente, el complemento de la invención consiste en el ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico (I) y/o sus sales.

La invención se refiere también a una ración alimenticia que comprende una parte de cereales, una parte de alimento concentrado y un complemento de la invención tal como se ha definido precedentemente.

Otros objetos de la invención son un procedimiento de administración a una vaca de metionina biodisponible, que comprende la administración a la vaca de un complemento antedicho, así como la utilización, como complemento alimenticio para la nutrición animal, de un compuesto y/o de sus sales; dicho compuesto responde a la fórmula (I):



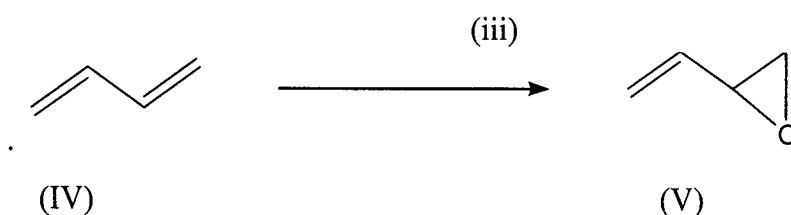
en la cual R representa un grupo seleccionado entre COOR' , CONH_2 , CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}''$, donde R' y R'' se seleccionan, independientemente entre sí, en el grupo de los radicales alquilo lineales como, por ejemplo, los radicales metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, los radicales alquilo ramificados como, por ejemplo, los radicales isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, isohexilo, los radicales alquilo tienen de 1 a 12 átomos de carbono, y los radicales cicloalquilo tienen de 3 a 12 átomos de carbono.

La presente invención se presenta, en adelante más detalladamente, y luego, se ilustra a partir de los ejemplos que ponen de manifiesto sus ventajas.

- 1) Etapa de oxidación (i):
 - 1.a) Obtención del but-3-en-1,2-diol (II):

El diol (II) puede obtenerse a partir de butadieno (IV) por monoepoxidación de este último en 3,4-epoxi-1-buteno (V) que se convierte en diol (II), por apertura química de la función epóxido.

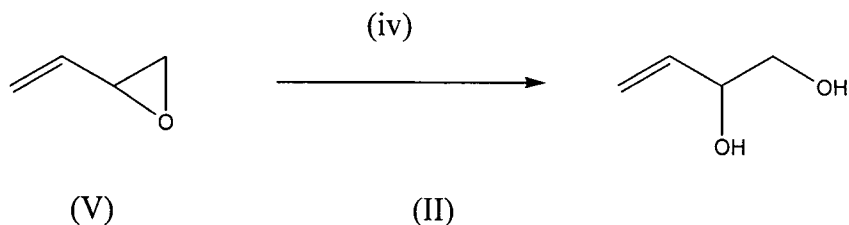
Esta preparación se ilustra por los esquemas de reacción (iii) y (iv) siguientes:



La reacción de monoepoxidación se efectúa en catálisis heterogénea a partir de catalizadores soportados a base de plata, y activados por un promotor seleccionado entre los metales alcalinos tales como el potasio, el cesio y el rubidio, tal como se ha descrito, por ejemplo, en el documento US 5 081 096, o activados por talio, tal como se ha descrito en el documento US 5 138 077. Esos catalizadores se preparan por métodos convencionales, tales como impregnación y coprecipitación.

La selectividad de esta reacción en 3,4-epoxi-1-buteno (V), en las condiciones antedichas, puede exceder en un 95% y el rendimiento de conversión de (iii) oscila entre el 12 y el 15%. En el estadio industrial, el butadieno (iv) no convertido puede ser reciclado, al menos, parcialmente.

La apertura química de la función epóxido ilustrada más adelante se efectúa, clásicamente, en medio acuoso:



Esta apertura es, ventajosamente, ácido-catalizada en presencia, por ejemplo, de resinas ácidas en condiciones descritas, principalmente, en los documentos WO-A-91/15471 o WO-A-00/24702.

1.b) Oxidación del but-3-en-1,2-diol (II):

El diol (II) puede presentarse en una forma líquida, en estado purificado o no, o bien, en una forma de solución acuosa bruta, es decir, de menor pureza, por ejemplo, la que resulta de la etapa 1.a) anterior.

Cualquiera sea su forma, el diol se utiliza directamente para la reacción de oxidación catalítica en α -cetoácido (III). En forma ventajosa, la solución acuosa que resulta de la apertura del epóxido (V) se utilizará directamente en la etapa de oxidación del diol (II).

El catalizador de oxidación del diol (II) comprende, al menos, un metal noble seleccionado entre el paladio, el platino, el rutenio, el iridio, el rodio y sus mezclas. El tenor del metal o de los metales nobles está comprendido entre 0,1 y 10% de peso con respecto al soporte catalítico, y, preferentemente, comprendido entre 0,5 y 5% de peso.

El soporte catalítico se selecciona entre la alúmina, la sílice, los carbones activos, el grafito, el óxido de titanio, el circonio, el carburo de silicio, los óxidos mixtos a base de circonio y de cerio, el negro de acetileno.

El catalizador de oxidación del diol (II) a base de metales nobles comprende, al menos, un promotor seleccionado entre el bismuto, el plomo, el antimonio, el estaño, el niobio, el telurio, el indio, el galio, el zinc, el cobre, el níquel, el cobalto, el oro, la plata, el tungsteno, el molibdeno, el renio, el vanadio, el cromo, el manganeso, el hierro y sus mezclas.

El tenor de promotor está comprendido entre 0,005 y 500%, preferentemente, entre 0,005 y 100%, de peso del peso del metal o de los metales nobles. El depósito del promotor sobre el soporte catalítico se realiza, ventajosamente, por impregnación.

Un catalizador preferido comprende uno o más metales nobles seleccionados entre el paladio, el platino y sus mezclas, que se activan por bismuto y/o plomo soportados sobre carbón activo o grafito.

La preparación del catalizador se realiza por impregnación manteniendo bajo agitación la mezcla soporte de catalizador y la solución que contiene los metales nobles, durante una duración que varía de, al menos, algunos segundos, a algunas horas, generalmente, comprendida entre 15 minutos y 2 horas. Posteriormente, el catalizador a base de metales nobles se seca, y luego, se lo impregna por medio de la solución del promotor. Esta operación precede a la etapa de reducción del catalizador que se efectúa a una temperatura comprendida entre 20 y 400 °C, con la ayuda de agentes químicos reductores de tipo formol, formiato de sodio, borohidruro de sodio, hidrógeno, ácido hipofosforoso, hidrazina, glucosa u otros azúcares reductores.

Una alternativa de preparación del catalizador es realizar una primera impregnación del promotor, seguida de una segunda etapa de impregnación del o de los metales nobles. Luego, se procede a una reducción del catalizador.

Otra alternativa de preparación del catalizador es realizar una sola impregnación del o de los metales nobles y del promotor. Luego, se procede a una reducción del catalizador.

Los detalles del protocolo operatorio de la etapa de oxidación, de acuerdo con la presente invención, se presentan más adelante y serán explicados en los ejemplos:

- se introduce en un reactor provisto de un dispositivo de agitación, una solución acuosa del diol (II), donde, la concentración de diol (II) está comprendida, preferentemente, entre 1 y 70% de peso. El límite inferior de la concentración de diol resulta de la búsqueda de rentabilidad del procedimiento, y su límite superior tiene en cuenta la solubilidad del oxígeno en los medios considerados y el riesgo de cristalización de la sal del ácido (III) formado durante la reacción;

- se dispersa en esta solución una cantidad de un catalizador soportado y activado tal como se ha descripto anteriormente;

- se inicia la reacción de oxidación por aporte simultáneo de un barrido de un gas que contiene oxígeno, tal como el aire. El pH del medio se regula por adición de un agente alcalino. La temperatura de reacción se sitúa, generalmente, entre 10 °C y 95 °C, preferentemente, entre 20 y 95 °C, incluso, entre 25 °C y 70 °C, para un tiempo de reacción comprendido entre 20 minutos y 15 horas.

El agente alcalino utilizado se selecciona, ventajosamente, entre el hidróxido de calcio, el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, el hidróxido de litio, el hidróxido de magnesio, el amoníaco, el carbonato de sodio, el carbonato de zinc, el carbonato de manganeso y sus mezclas en función del objeto buscado. También es posible utilizar carbonato de zinc o de manganeso, o cualquier otra sal de zinc o de manganeso para las cuales los hidróxidos correspondientes se obtienen *in situ* por adición de un agente alcalino tal como la soda o la potasa. El agente alcalino también está destinado a neutralizar el ácido (III) producido, con el objeto de mantener una actividad catalítica constante. El agente alcalino debe, efectivamente, mantener el pH en un valor suficiente para asegurar la desorción del ácido (III) formado. Esta precaución permite, además, evitar la formación de productos secundarios indeseables, por ejemplo, resultantes de una sobreoxidación del diol.

En la práctica, el pH se mantiene en un valor comprendido entre 4 y 11, preferentemente, entre 5,5 y 7,5. El procedimiento de acuerdo con la invención permite alcanzar selectividades muy interesantes que superan el 90%. Esos rendimientos no se alteran por un número importante de reciclados y/o de reactivaciones del catalizador de oxidación empleado de acuerdo con la presente invención. Los catalizadores empleados poseen, en efecto, una duración de vida apreciable y se regenera fácilmente *in situ* por depósito de una nueva carga de promotor o por reducción *in situ* del catalizador desactivado.

Esta primera etapa de oxidación se practica, ventajosamente, en solvente acuoso. También pueden emplearse un solvente orgánico o una mezcla de solventes orgánicos. También puede ser aconsejable un medio hidroorgánico. El solvente orgánico que constituye el medio en el que se efectúa la reacción de oxidación del diol (II), se selecciona entre cualquier solvente, al menos, parcial de dicho diol (II), inerte en condiciones operatorias. Los solventes se seleccionan entre los hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos; los ésteres de alquilo o alquenilo de ácidos carboxílicos alifáticos; los éteres alifáticos, aromáticos o cíclicos; los nitrilos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos; las cetonas alifáticas, cicloalifáticas o aromáticas. A título de ejemplos no limitativos, se pueden citar:

- los hidrocarburos como el n-hexano, n-heptano, n-octano, n-nonano, el benceno, el estireno, el etilbenceno, el tolueno, el metaxileno, el isopropilbenceno, el ciclohexano, el metil-4-penteno-2;
- los ésteres como el formiato de etilo, el formiato de butilo, el formiato de isobutilo, el acetato de etilo, el acetato de alilo, el acetato de propilo, el acetato de butilo, el acetato de hexilo, el propionato de etilo, el propionato de vinilo, el acrilato de etilo, el butirato de butilo, el isobutirato de metilo; el butirato de metilo;
- los éteres como el etoxi-1-buteno-1-cis, el etoxi-1-buteno-1-trans, el óxido de dibutilo, el isopropoxi-1-butano, el dimetoxi-1,1-etano, dietoxi-1,1-etano, dimetoxi-1,1-propano, el etoxi-1-butano, el óxido de diisopropilo, el etoxi-1-hexano, el etoxi-2-propano, el metoxi-1-butadieno-1,3, el óxido de butilo y de vinilo, el furano, el dimetil-2,5-furano;
- los nitrilos como el butironitrilo, el acetonitrilo, el acrilonitrilo, el propionitrilo, el tetrahidrobenzonitrilo;
- las cetonas tales como la ciclopentanona, la dipropilcetona, la heptanona, la metilisopropilcetona, la metil-5-hexanona-2, la pentanona-2, la metil-4-penten-3-ona-2.

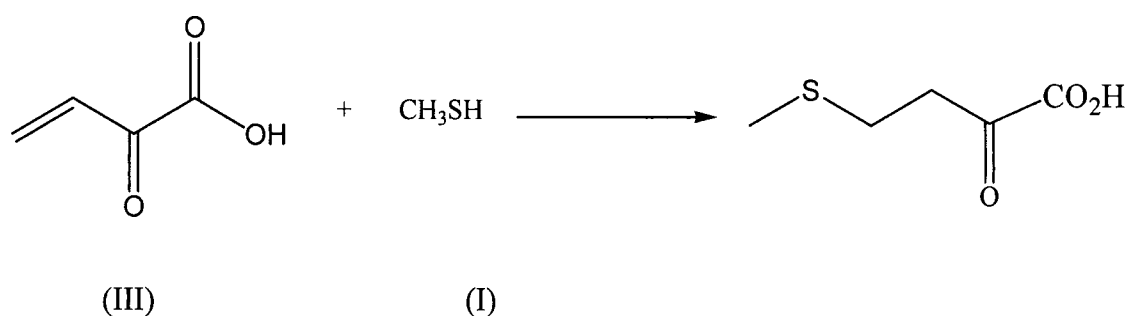
EL oxígeno utilizado para iniciar la reacción de oxidación puede ser oxígeno molecular, del aire, del aire enriquecido, o empobrecido en oxígeno, o cualquier otra mezcla de oxígeno con un gas inerte.

La presión total bajo la que se efectúa la reacción puede ser superior, igual o inferior la presión atmosférica; está comprendida, generalmente, entre 0,5 y 5 bar. La presión parcial de oxígeno está comprendida, preferentemente, entre 0,05 bar y 2 bar. La oxidación del diol (II) en α -cetoácido (III) puede efectuarse, ya sea, manteniendo una presión constante, ya sea, haciendo circular oxígeno o el gas que lo contiene, en el aparato donde se efectúa la reacción, ya sea, también, haciendo burbujear oxígeno o el gas que lo contiene, en la mezcla de reacción.

El aparato en el cual se lleva a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención puede, por cierto, no ser específico de dicho procedimiento.

2) Etapa de condensación (ii):

De acuerdo con esta etapa, se condensan un mol de metilmercaptan (MeSH) en su forma gaseosa o líquida y un mol del α -cetoácido (III) previamente preparado, de acuerdo con el esquema de reacción (ii):



El campo de la presente invención es el de la fabricación del ácido (I) como producto final, o producto intermediario. La reactividad de los tioles es, desde muchos puntos de vista, similar a la de los alcoholes. Estos pueden, siguiendo las condiciones catalíticas utilizadas, agregarse sobre los aldehídos α,β -insaturados, las cetonas α,β -insaturadas y los ácidos α,β -insaturados, en posición 1,2 que conduce al monohemioacetal, o en posición 1,4 que conduce al aldehído 3-alkiltiopropiónico. Por analogía estructural, el ácido (III) se inscribe plenamente en la categoría de las olefinas activadas.

Tradicionalmente, se han preconizado dos vías catalíticas para agregar selectiva y eficazmente los tioles en posición 4 sobre los derivados carbonilados α,β -insaturados. La primera es una adición iónica catalizada por bases. La segunda es una adición de radicales iniciada por compuestos azoicos o peróxidos. Sin embargo, ese modo de iniciación conduce, por lo general, a polímeros que son, lo la mayoría de las veces, indeseables.

El arte anterior detalla diversos catalizadores que permiten orientar la regioselectividad de la adición, de forma 1,2 o 1,4. Sin embargo, la adición 1,4 de tipo Michael de los tioles sobre las cetonas α - β -insaturadas sigue siendo la más frecuente.

El producto bruto de partida comprende al ácido (III) salificado o no se somete, eventualmente, a un primer tratamiento que permite eliminar las impurezas coproducidas durante la oxidación del diol (II). Ese producto bruto puede también someterse a una degasificación. El exceso del diol (II) correspondiente al diol que no ha reaccionado, puede ser reciclado, ventajosamente, en la etapa de oxidación, por ejemplo, por destilación o extracción. La solución acuosa del ácido (III) puede, eventualmente, someterse a una concentración previo a su puesta en contacto con el metilmercaptan gaseoso o líquido. Posteriormente, esta solución acuosa del ácido (III) se pone en contacto con metilmercaptan gaseoso o líquido, para conducir al ácido (I).

Eventualmente, esta etapa puede efectuarse en presencia de un catalizador o de una mezcla de catalizadores básicos. Los catalizadores básicos apropiados son, por ejemplo, las aminas alifáticas tales como la metilamina, la etilamina, la propilamina, la butilamina, la pentilamina, la hexilamina, la heptilamina, la octilamina, la isopropilamina; las aminas aromáticas como la anilina, la bencilamina, la piridina; la hexametilentetramina, la trietilamina, la diisopropiletilamina, diazabicyclo[2,2,2]octano, la N,N-dimetilbencilamina, la N-metildifenilamina, la N-etil-3,3'-difenildipropilamina, una N-alquilmorfolina, tal como la N-metilmorfolina, o bien tritón B. Esas aminas se combinan, eventualmente, con un ácido orgánico o mineral; este último se selecciona, preferentemente, entre el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propanoico y el ácido butanoico, el ácido fosfórico y el ácido sulfúrico.

Ventajosamente, la adición de metilmercaptan sobre el α -cetoácido (III) se ácido-base cataliza, por ejemplo, por medio de un catalizador que consiste en una combinación de un ácido orgánico o mineral y de una base orgánica o mineral. Preferentemente, se utiliza el ácido acético.

A escala industrial, el metilmercaptan, líquido o gaseoso, se lleva a un reactor que contiene la solución acuosa del ácido (III), previamente concentrada o no, desgasificada o no.

La condensación entre el ácido (III) y el metilmercaptan puede llevarse a cabo en «*batch*» o en continuo. El ácido (III) y el metilmercaptan se introducen simultánea o alternativamente, respetando la relación estequiométrica. No obstante, se puede trabajar sin o con exceso de metilmercaptan, de acuerdo con la reacción utilizada.

La reacción puede realizarse por introducción continua entre la solución acuosa del ácido (III) y el metilmercaptan gaseoso en un reactor gas/líquido. En ese caso, el metilmercaptan podrá ser agregado a co- o contracorriente. Alternativamente, la reacción puede practicarse por introducción continua de la solución acuosa del ácido (III) y del metilmercaptan líquido, en un reactor «*batch*» o de pistón. La temperatura de reacción no deberá superar los 80 °C.

Los catalizadores de condensación entre el ácido (III) y el metilmercaptan se seleccionan, generalmente, en función de varios criterios:

- la conversión y el rendimiento de ácido (I);
- la cinética de reacción;
- la selectividad y tendencia a coproducir impurezas indeseables que son, habitualmente, especies de alto peso molecular, resultantes de polimerizaciones parásitas durante la síntesis, pero también, durante el almacenamiento del producto buscado;
- la facultad para estabilizar el producto durante su almacenamiento prolongado.

Las instalaciones en las que se lleva a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención no es específico para dicho procedimiento.

Los siguientes ejemplos tienen como objeto ilustrar la invención sin limitar su alcance. Los ejemplos 1-7 ilustran la síntesis de compuestos de la invención, y los

ejemplos 8 y 9 ilustran el interés nutricional de compuestos de la invención, con el apoyo de la figura que representa el valor de eficacia de la dl-metionina y del KMB, en función de la dosis de aplicación en las pruebas del ejemplo 9.

EJEMPLO 1: Preparación de un catalizador (A): 1%Bi/5%Pt sobre alúmina

Se preparan 100 gramos de bolillas de alúmina de estructura gamma, de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente francesa FR-A-1 449 904, por autoclave, en presencia de ácido, de aglomerados de alúmina activa, luego, se seca y calcina. Esas bolillas presentan una superficie específica de $100 \text{ m}^2/\text{g}$, un volumen poroso total de $0,90 \text{ cm}^3/\text{g}$ constituido por macroporos que tienen un diámetro superior a 100 nm.

Posteriormente, esas bolillas se impregnan por medio de 90 cm^3 de una solución de nitrato de bismuto que contiene 1 gramo de bismuto.

Después de 30 minutos de contacto, las bolillas se secan a 150°C , luego, se calcinan por medio de aire a 600°C durante 3 horas.

Posteriormente, se las impregna por medio de 90 cm^3 de una solución de ácido cloroplatínico que contiene 5 gramos de platino.

Después de 30 minutos de contacto, las bolillas se secan a 150°C , luego se las activa durante 3 horas a 300°C en una corriente de hidrógeno que circula a 200 litros por hora.

El catalizador (A) preparado de esa forma contiene, en peso, con respecto al soporte de alúmina 5% de platino y 1% de bismuto.

EJEMPLO 2: Preparación de un catalizador (B): 5%Bi/5%Pt sobre carbón activo

Se lavan, 100 gramos de carbón activo comercializado por la empresa CECA bajo la denominación CECA 3S, sucesivamente, con una solución de ácido clorhídrico, luego, con agua permutada para eliminar las impurezas solubles. Luego, el soporte se seca en estufa a 120°C durante 24 horas.

Esas pastillas se impregnan, posteriormente, por medio de una solución de nitrato de bismuto que contiene 5 g de bismuto.

Después de 4 horas de contacto, las pastillas se secan a 120 °C durante 24 horas.

Luego, se las impregna con una solución de ácido cloroplatínico que contiene 5 gramos de platino.

Después de 4 horas de contacto, las pastillas se secan a 120 °C, posteriormente, se las activa durante 3 horas a 300 °C en una corriente de hidrógeno que circula a 200 litros por hora.

El catalizador (B) preparado de esa forma contiene en peso, con respecto al soporte de carbón activo, 5% de platino y 5% de bismuto.

EJEMPLO 3: Preparación de un catalizador (C): 5%Pt/5%Bi sobre carbón activo

Se lavan 100 gramos de carbón activo comercializado por la empresa CECA bajo la denominación CECA 3S, sucesivamente, por una solución de ácido clorhídrico, luego, por agua permutada para eliminar las impurezas solubles. Luego, el soporte se seca en estufa a 120 °C, durante 24 horas.

Posteriormente, esas pastillas se impregnan por medio de una solución de ácido hexacloroplatínico que contiene 5 g de platino.

Después de 4 horas de contacto, se secan las pastillas a 120°C durante 24 horas.

Luego, se las impregna con una solución de nitrato de bismuto que contiene 5 gramos de bismuto.

Después de 4 horas de contacto, se secan las pastillas a 120 °C, luego, se las activa durante 3 horas a 300 °C en una corriente de hidrógeno que circula a 200 litros por hora.

El catalizador (C) preparado de esa forma contiene en peso, con respecto al soporte de carbón activo, 5% de bismuto y 5% de platino.

EJEMPLO 4: Preparación de un catalizador (D): 5%Bi/4%Pd/1%Pt sobre carbón activo

Se lavan 100 gramos de carbón activo comercializado por la empresa CECA bajo la denominación CECA 3S, sucesivamente, con una solución de ácido clorhídrico, luego con agua permutada para eliminar las impurezas solubles. Luego, el soporte se seca en estufa a 120 °C, durante 24 horas.

Posteriormente, esas pastillas se impregnan por medio de una solución de nitrato de bismuto que contiene 5 g de bismuto.

Después de 4 horas de contacto, se secan las pastillas a 120 °C durante 24 horas.

Luego, se las impregna por medio de una solución de nitrato de paladio y de ácido cloroplatínico que contiene 4 gramos de paladio y 1 gramo platino.

Después de 4 horas de contacto, se secan las pastillas a 120 °C, luego, se las activa durante 3 horas a 300 °C en una corriente de hidrógeno que circula a 200 litros por hora.

El catalizador (D) preparado de esa forma contiene en peso, con respecto al soporte de carbón activo 4% de paladio, 1% de platino y 5% de bismuto

EJEMPLO 5: Preparación de un catalizador (E): 1%Bi/5%Pt sobre carbono grafito

Se utilizan 100 gramos de carbono grafito comercializado por la empresa SN2A bajo la denominación Y 200 (negro de acetileno) tal como para sintetizar el catalizador (E). Previamente, se seca el soporte en estufa a 120 °C durante 24 horas.

Posteriormente, ese soporte en polvo se impregna por medio de una solución de nitrato de bismuto que contiene 1 g de bismuto.

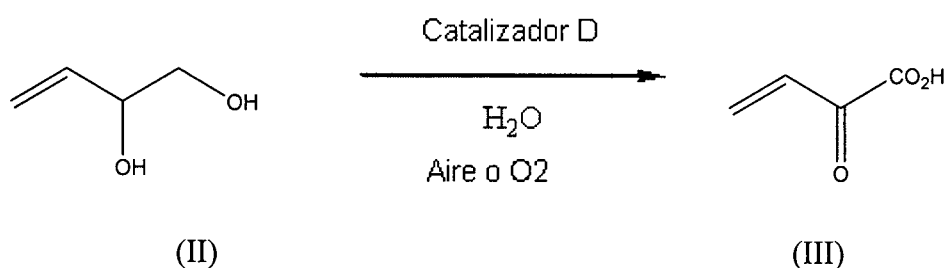
Después de 4 horas de contacto, el soporte impregnado se seca a 120 °C durante 24 horas.

Luego, el catalizador en polvo se impregna por una solución de ácido cloroplatínico que contiene 5 gramos platino.

Después de 4 horas de contacto, el catalizador se seca a 120 °C, luego, se lo activa durante 3 horas a 300 °C en una corriente de hidrógeno que circula a 20 litros por hora.

El catalizador (E) preparado de esa forma, contiene en peso, con respecto al soporte de grafito, 5% de platino y 1% de bismuto.

EJEMPLO 6: Oxidación de but-3-en-1,2-diol (II) en ácido 2-oxo-but-3-enoico (III) en presencia del catalizador (D)



Las oxidaciones de soluciones acuosas al 0,1 a 50% p/p de but-3-en-1,2-diol (II) se efectúan en un reactor de vidrio de doble camisa de una capacidad de 500 ml, perfectamente agitado. El aire se introduce por un tubo que se sumerge, provisto, opcionalmente, de un fritado en el medio de reacción. El pH se regula por adición controlada de soda diluida por medio de una bomba conectada a un pH-metro. El pH, el consumo de soda, la temperatura (50 °C), y la presión parcial de oxígeno en el cielo gaseoso (con la ayuda de un oxímetro) se registran en continuo.

Se operan extracciones regulares del medio de reacción y se analizan los productos de la reacción por cromatografía líquida de alta presión (CLAP) y cromatografía en fase gaseosa (CFG).

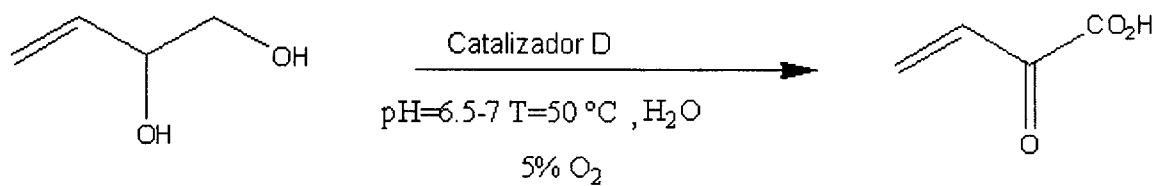
Se introducen en el reactor el catalizador previamente reducido y el agua, y la suspensión se calienta, bajo agitación, a la temperatura de reacción deseada, bajo una

corriente de nitr3geno, de manera de eliminar el ox3geno disuelto. Se introduce el but-3-en-1,2-diol (II) y, en tiempo cero, el nitr3geno se reemplaza por aire, se ajusta el pH al valor deseado, y se inicia la oxidaci3n.

El porcentaje de conversi3n del but-3-en-1,2-diol se define como el porcentaje de but-3-en-1,2-diol consumido. El rendimiento en un producto es el porcentaje de but-3-en-1,2-diol transformado en ese producto. La cin3tica de reacci3n puede continuar por la:

- desaparici3n del but-3-en-1,2-diol (II)
- cantidad de soda necesaria para mantener el pH constante debido a la formation del 3cido (III).

Ese ejemplo se lleva a cabo en presencia del catalizador (D) obtenido en el ejemplo 4, operando durante una duraci3n de 12 horas en atm3sfera de ox3geno empobrecida y controlada.



Se cargan en un reactor de doble camisa de 500 ml, previamente pr3alablement inerte por medio de nitr3geno, y equipado con un dispositivo de agitaci3n mec3nica, con una sonda de tempertura y con una sonda pH:

Masa de catalizador introducida: 0,302 g

Reactivos	Pureza	Masa molar	Masa introducida	N3mero de moles	N3mero de equivalente

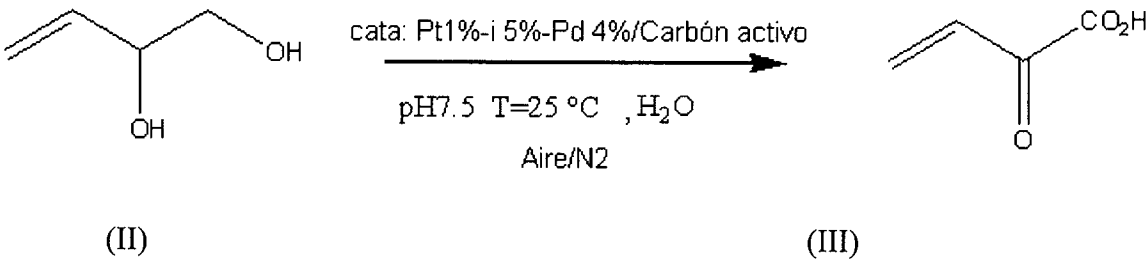
		(g/mol)	(g)		
3-buten-1,2-diol	99%	88,11	4,1093	0,05	1,00
Agua	100%	18	300	16,67	361

El medio de reacción se lleva a 50 °C. El caudal de aire se fija en 2,6 l/h, el de nitrógeno en 8 l/h. El % de O₂ medido *via* un oxímetro muestra 5% vol., aproximadamente. La velocidad de agitación se fija en 300 r.p.m. El pH del medio de reacción se regula en un rango de 6-7 por agregado de soda acuosa diluida (0,15% p/p). La velocidad de desaparición del but-3-en-1,2-diol se mide por cromatografía en fase gaseosa. La aparición del α-cetoácido (III) se determina por cromatografía líquida de alta presión. Los resultados son:

- Porcentaje de transformación (diol II) = 38% después de 6 horas
- Porcentaje de transformación (diol II) = 64% después de 12 horas

EJEMPLO 7: Oxidación del but-3-en-1,2-diol (II) en ácido 2-oxo-but-3-enoico (III) en presencia del catalizador (D)

Ese ejemplo se lleva a cabo en presencia del catalizador (D) obtenido en el ejemplo 4, operando durante una duración de 4 horas en presencia de aire a pH = 7,5.



Se cargan en un reactor de doble camisa de 100 ml, previamente inerte por medio de nitrógeno y equipado con un dispositivo de agitación magnética, con una sonda de temperatura y con una sonda de pH:

Catalizador (D): 0,5 g

Diol (II): 0,5 g

El medio de reacción se mantiene a 30 °C. El caudal de aire se fija en 12 l/h, el de nitrógeno en 9 l/h. La velocidad de agitación se fija en 1300 r.p.m. El pH del medio de reacción se regula en 7,5 por agregado de soda acuosa diluida (0,5% p/p). La velocidad de desaparición del but-3-en-1,2-diol (II) se mide por cromatografía en fase gaseosa. La aparición del ácido-2-oxo-but-3-enoico (III) se determina por cromatografía líquida de alta presión.

Los rendimientos medidos son:

- Porcentaje de transformación (diol II) = 75% después de 1 h
- Porcentaje de transformación (diol II) >99% después de 4,5 h
- Rendimiento de ácido-2-oxo-but-3-enoico (III) >85%

EJEMPLO 8: Ilustración del valor nutricional del ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico (KMB) en el pollo, como fuente de metionina

8.1) Principio experimental:

Se ha utilizado un modelo experimental llamado de dosis de respuesta.

Se parte de una base de alimento carente de metionina dado que la metionina es el elemento nutricional del que se quiere observar una respuesta, luego, se introduce dicho elemento nutricional faltante en forma de ácido 2-hidroxi-4-metiltiobutírico (producto fabricado por la Solicitante bajo el nombre de RhodimetTM AT88) de acuerdo con el régimen R2 y bajo la forma de ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico (KMB) de acuerdo con el régimen R3, en las mismas dosis, luego, se comparan los rendimientos obtenidos en cada uno de los regímenes; el régimen R1 corresponde a la falta de introducción de metionina.

8.2) Esquema experimental:

El número de pollos testeados es de 4 por jaula.

Se han realizado tres tratamientos R1 (sin metionina agregada), R2 (+ RhodimetTM AT88) y R3 (+ KMB), que se repiten nueve veces cada uno, de acuerdo con la tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Base alimento sobre 0-7 días	0,45% Met total		
Base alimento sobre 7-21 días	Maíz soja crecimiento 0,32% Met total		
Régimen	R1	R2	R3
Ítem	-----	Rhodimet TM AT88	KMB
Dosis ítem (%)	-----	0,09	0,09
Efectivos	36	36	36

La siguiente tabla 2 presenta los resultados obtenidos en el período de 7-21 días.

Tabla 2

	Regímenes	R1	R2	R3
	Ítem	-----	Rhodimet TM AT88	KMB
	Dosis Met (%)	0	0,09	0,09
Peso indiv.	Promedios	134,8	135,1	134,9
D7	Diferencia tipo	1,85	0,93	1,82

(g)	CV	1,37	0,69	1,35
	Nb animales	36	36	36
Peso indiv.	Promedios	641 a	744 b	730 b
D21	Diferencia tipo	56,6	28,0	28,5
(g)	CV	8,84	3,76	3,90
	Nb animales	36	36	36
	Delta (%)		16,1	14,0
Ganancia de peso	Promedios	506 a	609 b	596 b
D7-D21	Diferencia tipo	55,8	27,9	27,1
(g)	CV	11,02	4,58	4,54
	Delta (%)		20,4	17,7
Ingerido	Promedios	971a	1036 b	1044 b
D7-D21	Diferencia tipo	80,3	40,3	68,2
(g)	CV	8,27	3,89	6,54
	Delta (%)		6,7	7,5
Índice de Consumo	Promedios	1,930 a	1,702 b	1,752 b
D7-D21	Diferencia tipo	0,1633	0,0423	0,0836
(g/g)	CV	8,46	2,49	4,77
	Delta (%)		-11,8	-9,2

NB: Los valores afectados por una letra a o b son significativamente diferentes al umbral del 5%

El índice de consumo sobre un período dado es la relación alimento ingerido sobre ganancia de peso, sobre este mismo período, lo que corresponde a la cantidad de alimento necesaria para obtener una ganancia de peso de 1 kg.

El aporte de metionina en forma de KMB (R3) permite una mejora de la ganancia de peso sobre el período de, aproximadamente, 90 g y una disminución del índice de consumo del 9% no significativamente diferentes de las obtenidas con el hidroxianálogo de metionina (RhodimetTM AT88, R2).

Por lo tanto, el KMB tiene un valor nutricional equivalente al del hidroxianálogo de metionina.

EJEMPLO 9: Otra ilustración del valor nutricional del ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico (KMB) en el pollo, como fuente de metionina

9.1) Principio experimental:

Se parte de una base alimento carente de metionina, dado que la metionina es el elemento nutricional del que se quiere observar una respuesta, luego, se introduce dicho elemento nutricional faltante en las formas de referencia, y la forme por testear, luego, se comparan los rendimientos obtenidos en cada uno de los regímenes; el R1 corresponde a la falta de introducción de metionina.

El número de los pollos testados es de 2 por jaula, por randomización aleatoria controlada.

Se han realizado siete tratamientos:

R1: sin metionina agregada,

R2 y R3: + RhodimetTM NP99 (D,L-metionina en polvo comercializada por la Solicitante) en dos dosis diferentes

R4 y R5: + RhodimetTM AT88, en dos dosis diferentes

R6 y R7: + KMB, en dos dosis diferentes.

Se han repetido 14 veces cada uno y se los ha representado en la siguiente tabla 3.

Tabla 3

Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 4. Los resultados obtenidos muestran que la adición de 0,1% de metionina en forma NP99 permite aumentar significativamente la ganancia de peso (+90g) y disminuir significativamente el índice de consumo (-11%). La ausencia de efecto de la dosis de suplementación sugiere que las necesidades de metionina estaban cubiertas a partir de la dosis de 0,1%.

Base alimento 0-7 días	Maíz soja <i>starter</i> (50%NP99 y 50% AT88, para un equivalente de 0,22% de Met agregada)						
Base alimento 7-21 días	Maíz soja crecimiento						
Regímenes	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
Ítem	--	NP 99	NP 99	AT88	AT88	KMB	KMB
Dosis ítem (%)	--	0.100	0.200	0.113	0.225	0.102	0.204
Peso de alimento harina por tratar (Kg)	50	50	50	50	50	50	50
Peso de alimento experimental Granulados (Kg)	40	40	40	40	40	40	40
Efectivo en experiencia	28	28	28	28	28	28	28

Los resultados obtenidos con la adición de AT88 o de KMB son similares y no significativamente diferentes de los obtenidos con la DL-metionina (NP99). Por lo tanto, el KMB tiene como el AT88 un valor nutricional equivalente al de la DL-metionina.

Tabla 4

Rendimientos zootécnicos en función de los tratamientos
(período 7-21 días)

	Regímenes Ítem Dosis	R1 Testigo /	R2 NP99 0,100%	R3 NP99 0,200%	R4 AT88 0,113%	R5 AT88 0,225%	R6 KMB 0,102%	R7 KMB 0,204%
Mortalidad	D7-D21	3,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	7,1%	0,0%
Ganancia de peso	Promedios	454 a	544 b	527 b	549 b	559 b	563 b	535 b
D7-D21	Diferencia tipo	56,4	73,3	78,6	51,2	49,0	57,4	44,0
(g)	CV	12,42	13,48	14,90	9,31	8,76	10,18	8,23
	Delta (%)		19,8	16,2	21,0	23,2	24,1	17,9
Cons.	Promedios	780	832	823	850	846	864	819
D7-D21	Diferencia tipo	98,9	113,5	116,5	64,9	65,2	65,4	67,6
(g)	CV	12,67	13,64	14,15	7,64	7,70	7,58	8,25
	Delta (%)		6,7	5,5	9,0	8,4	10,7	5,0
IC	Promedios	1,722 a	1,531 b	1,564 b	1,552 b	1,514 b	1,539 b	1,533 b
D7-D21	Diferencia tipo	0,1271	0,0562	0,0653	0,0829	0,0653	0,0895	0,0731
	CV	7,38	3,67	4,18	5,34	4,31	5,81	4,77
	Nb valores	13	14	14	14	14	12	14
	Delta (%)		-11,1	-9,2	-9,9	-12,1	-10,6	-11,0

Valor biológico del KMB:

Los resultados obtenidos de acuerdo con la tabla 4 también permiten calcular un valor biológico «aproximativo» del KMB. Dado que la curva dosis respuesta solo se basa en dos puntos, este valor no puede ser considerado definitivo, pero permite una aproximación más cuantitativa en cuanto al valor biológico del KMB sin prejuzgar sobre su valor de uso.

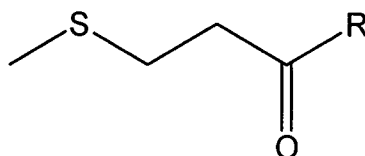
Para comparar los dos productos, se utiliza el cálculo de eficacia de transformación de la metionina que consiste en determinar la cantidad promedio de materia activa (metionina o KMB en mg) necesaria para obtener los gramos de ganancia de peso suplementarios con respecto a la ganancia de peso del testigo carente. Mientras más bajo es el número de gramos necesarios para la obtención de un gramo de ganancia de peso, más elevada es la eficacia del producto, tal como ilustra la figura.

La relación de eficacia del KMB con respecto a la DL-metionina se calcula entonces determinando la relación de los valores de eficacia de transformación calculados en dos dosis utilizadas. De esta forma, los valores de eficacia relativa muestran que el KMB presenta una mejor eficacia que la DL-metionina, respectivamente, 118,5 y 111,5% para las dosis 0,1 y 0,2%.

En conclusión, los ejemplos 8 y 9 demuestran que el KMB aportado en el alimento es asimilado por el animal al nivel intestinal, y que se utiliza como una fuente de metionina de manera al menos equivalente a la DL-metionina para el crecimiento.

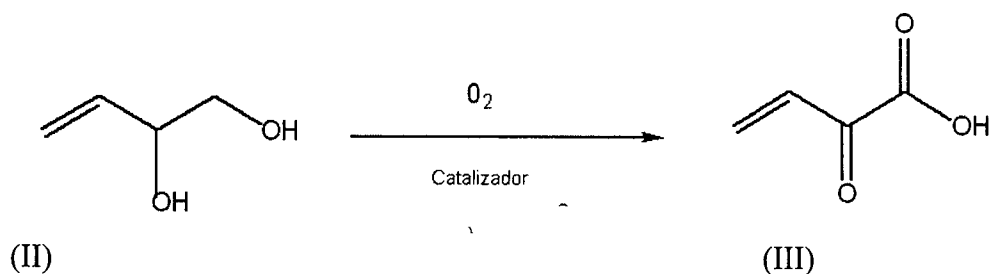
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar el ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico y sus sales, donde dicho ácido responde a la fórmula (I):

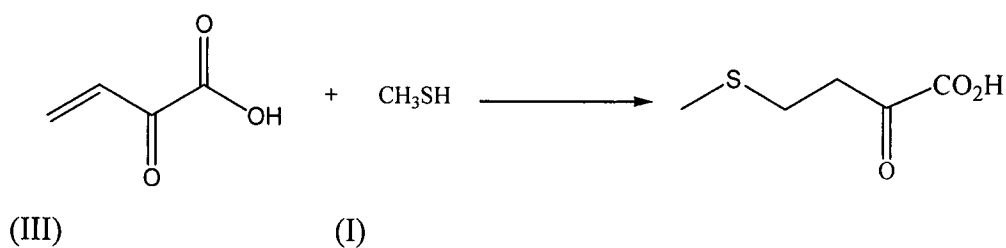


en la cual R representa un grupo carboxílico, y sus sales, y dicho procedimiento está **caracterizado** porque comprende las etapas siguientes:

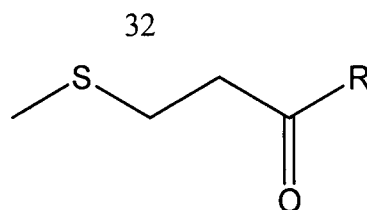
se efectúa la oxidación catalítica y selectiva del but-3-en-1,2-diol (II) en ácido-2-oxo-but-3-enoico (III), de acuerdo con el esquema de reacción (i) siguiente:



y se condensa selectivamente el metilmercaptan sobre el ácido-2-oxo-but-3-enoico (III), de acuerdo con el esquema de reacción (ii) siguiente:



2. Procedimiento para preparar un compuesto que responde a la fórmula (I):



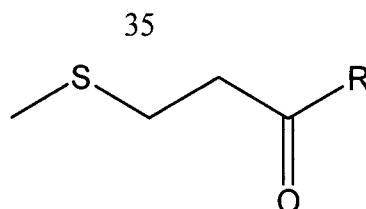
en la cual R representa un grupo seleccionado entre COOR' , CONH_2 , CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}''$, donde R' y R'' se seleccionan, independientemente entre sí, en el grupo de los radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, y los radicales cicloalquilo que tienen de 3 a 12 átomos de carbono, **caracterizado** porque se obtiene el ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico (I) de acuerdo con el procedimiento definido en la reivindicación 1, luego, se efectúa una etapa de esterificación o de amidificación.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque el catalizador comprende, al menos, un metal noble seleccionado entre el paladio, el platino, el rutenio, el iridio, el rodio y sus mezclas.
4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado** porque el catalizador comprende, al menos, un promotor seleccionado entre el bismuto, el plomo, el antimonio, el estaño, el niobio, el telurio, el indio, el galio, el zinc, el cobre, el níquel, el cobalto, el oro, la plata, el tungsteno, el molibdeno, el renio, el vanadio, el cromo, el manganeso, el hierro y sus mezclas.
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 ó 4, **caracterizado** porque el catalizador comprende un soporte inerte seleccionado entre alúmina, la sílice, los carbonos activos, el grafito, el óxido de titanio, el circonio, el carburo de silicio, los óxidos mixtos a base de circonio y de cerio, el negro de acetileno.
6. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 4 y 5, **caracterizado** porque el promotor se deposita sobre el soporte por impregnación.
7. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, **caracterizado** porque el catalizador comprende un metal noble seleccionado entre el paladio, el

platino y sus mezclas, un promotor seleccionado entre el bismuto, el plomo y sus mezclas y un soporte seleccionado entre el carbón activo y el grafito.

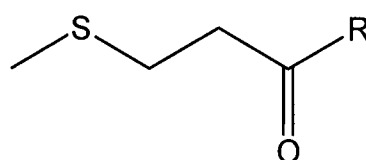
8. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, **caracterizado** porque el tenor del metal o de los metales nobles está comprendido entre 0,1 y 10% de peso con respecto al soporte catalítico, y, preferentemente, comprendido entre 0,5 y 5% de peso.
9. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, **caracterizado** porque el tenor del promotor está comprendido entre 0,005 y 500%, preferentemente, entre 0,005 y 100%, de peso del peso del metal o de los metales nobles.
10. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, **caracterizado** porque el tenor del promotor puede alcanzar el 10% de peso del peso del catalizador.
11. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, **caracterizado** porque se efectúa la oxidación en medio neutro o alcalino, a un pH mantenido entre 4 y 11, preferentemente, entre 5,5 y 7,5.
12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado** porque se agrega un agente alcalino seleccionado entre el hidróxido de calcio, el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, el hidróxido de litio, el hidróxido de magnesio, el amoníaco, el carbonato de sodio, el carbonato de zinc, el carbonato de manganeso y sus mezclas.
13. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado** porque se inicia la oxidación por el aporte de un barrido de un gas que contiene oxígeno, tal como el aire.
14. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado** porque la oxidación se realiza a una temperatura comprendida entre 10 y 95 °C, preferentemente, entre 20 y 95 °C, incluso entre 25 y 70 °C.

15. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizado** porque la oxidación se desarrolla en un período comprendido entre 20 minutos y 15 horas.
16. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizado** porque para condensar el metilmercaptan sobre el ácido-2-oxo-but-3-enoico, se utiliza el metilmercaptan en forma gaseosa o en forma líquida.
17. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado** porque la condensación se efectúa en presencia de un catalizador básico.
18. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, **caracterizado** porque el catalizador se selecciona entre las aminas alifáticas tales como la metilamina, la etilamina, la propilamina, la butilamina, la pentilamina, la hexilamina, la heptilamina y la octilamina, las aminas aromáticas como la anilina, la piridina, la hexametilentetramina, la trietilamina, la diisopropilotilamina, diazabicyclo[2,2,2]octano, la N,N-dimetilbencilamina, la N-metildifenilamina, la N-etil-3,3'-difenildipropilamina, una N-alquilmorfolina, tal como la N-metilmorfolina, o bien tritón B.
19. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizado** porque el catalizador es una N-alquilmorfolina, tal como la N-metilmorfolina, combinada con un ácido orgánico seleccionado entre el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propanoico y el ácido butanoico.
20. Procedimiento para preparar el ácido-2-oxo-but-3-enoico (III), **caracterizado** porque se efectúa la oxidación catalítica y selectiva del but-3-en-1,2-diol (II), de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.
21. Complemento alimenticio consistente en un compuesto y/o sus sales, y dicho compuesto responde a la fórmula (I):



en la cual R representa un grupo seleccionado entre COOH , COOR' , CONH_2 , CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}''$, donde R' y R'' se seleccionan, independientemente entre sí, en el grupo de los radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, y de los radicales cicloalquilo que tienen de 3 a 12 átomos de carbono.

22. Complemento de acuerdo con la reivindicación 21, que consiste en el ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico (I) y/o sus sales.
23. Ración alimentaria que comprende una parte de cereales, una parte de alimento concentrado y un complemento de acuerdo con la reivindicación 21 ó 22.
24. Procedimiento de administración a un vaca de metionina biodisponible, que comprende la administración a la vaca de un complemento de acuerdo con la reivindicación 21 ó 22.
25. Utilización de un compuesto y de sus sales, donde dicho compuesto responde a la fórmula (I):

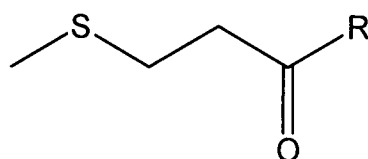


en la cual R representa un grupo seleccionado entre COOH , COOR' , CONH_2 , CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}''$, donde R' y R'' se seleccionan, independientemente entre sí, en el grupo de los radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, y de los radicales cicloalquilo que tienen de 3 a 12 átomos de carbono, como complemento alimenticio para la nutrición animal.

RESUMEN

SÍNTESIS Y APLICACIONES DEL ÁCIDO 2-OXO-4-METILTIOBUTÍRICO, SUS SALES Y SUS DERIVADOS

La invención se refiere a un procedimiento para preparar el ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico (I), sus sales y sus derivados:



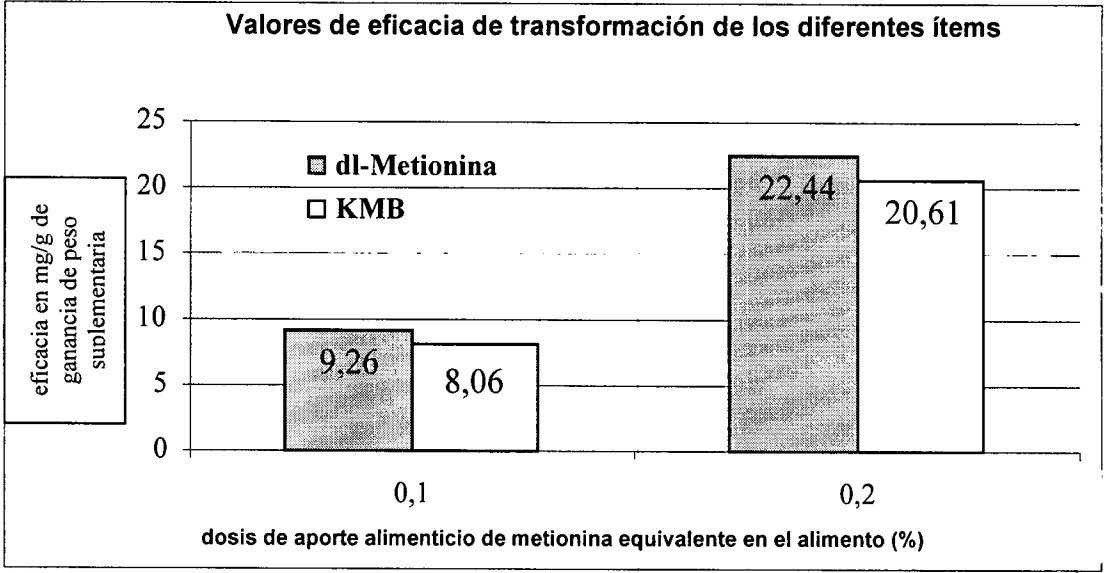
(I)

en la cual R representa un grupo seleccionado entre COOH , COOR' , NH_2 , NHR' , $\text{NR}'\text{R}''$, donde R' y R'' se seleccionan, independientemente entre sí, en el grupo de los radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, y de los radicales cicloalquilo que tienen de 3 a 12 átomos de carbono,

procedimiento de acuerdo con el cual se efectúa la oxidación catalítica y selectiva del but-3-en-1,2-diol (II) en ácido-2-oxo-but-3-enoico (III) y se condensa selectivamente el metilmercaptan sobre el ácido-2-oxo-but-3-enoico (III).

El ácido 2-oxo-4-metiltiobutírico (I), sus sales y sus derivados se utilizan como complemento alimenticio, en especial, en nutrición animal.

FIGURA





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **ADISSEO IRELAND LIMITED**

(72) Inventor(es) **REY PATRICK, BLANCHARD GILBERT**

(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad
0414084

(32) Fecha
30/12/2004

(33) País
FR

(85) Fecha inicio fase nacional: **Julio 30 de 2007**

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **13/07/2006**

Fecha de presentación de la solicitud: **29/12/2005**

N° publicación: **WO 2006/072711 A1**

No. de solicitud **PCT/FR2005/003300**

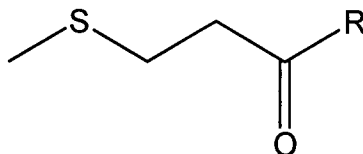
(74) Título **SINTESIS Y APLICACIONES DEL ACIDO 2-OXO-4-METILTIOBUTIRICO, SUS SALES Y SUS DERIVADOS**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. Prioridad 32) Fecha (33) País 0414084 30/12/2004 FR	(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) ADISSEO IRELAND LIMITED (72) Inventor(es) REY PATRICK BLANCHARD GILBERT (74) Apoderado: DRA. MARGARITA CASTELLANOS A.
(85) Fecha limite inicio fase nacional: Julio 30 de 2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 29/12/2005 No. de solicitud PCT/FR2005/003300	(87) Publicación internacional Fecha: 13/07/2006 N° publicación: WO 2006/072711 A1
(54) Título: SINTESIS Y APLICACIONES DEL ACIDO 2-OXO-4-METILTIOBUTIRICO, SUS SALES Y SUS DERIVADOS	

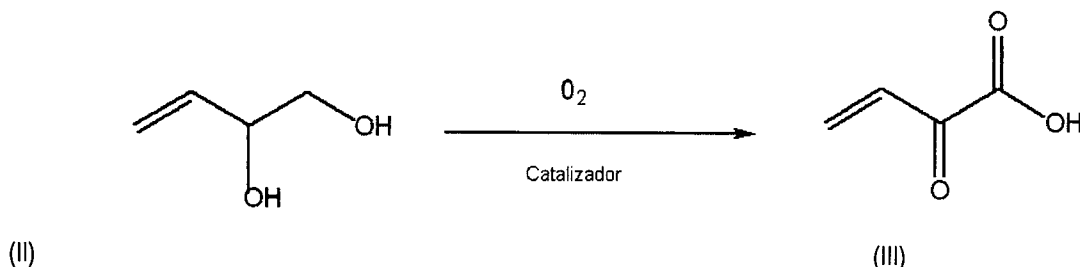
Reivindicación(es):

1. Procedimiento para preparar el ácido 2-oxo-4-metilbutírico y sus sales, donde dicho ácido responde a la fórmula (I):



en la cual R representa un grupo carboxílico, y sus sales, y dicho procedimiento está **caracterizado** porque comprende las etapas siguientes:

se efectúa la oxidación catalítica y selectiva del but-3-en-1,2-diol (II) en ácido-2-oxo-but-3-enoico (III), de acuerdo con el esquema de reacción (i) siguiente:



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRÁMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	(X)	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	()
- Descripción de la invención	(X)	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	()

COMPLETA (X) INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

EZQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica del Esquema de Trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma responsable: Fdg B

Fecha: 26 - JUN -