(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0057525
(43) 공개일자 2022년05월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 319/20 (2006.01) *C07C 323/52* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 319/20 (2013.01)
C07C 323/52 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7004895
(22) 출원일자(국제) 2020년09월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년02월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/049222
(87) 국제공개번호 WO 2021/046234
국제공개일자 2021년03월11일
(30) 우선권주장
PCT/CN2019/104692 2019년09월06일 중국(CN)

(71) 출원인
케민 인더스트리즈, 인코포레이티드
미국 아이오와 데스모인즈 스콧 애비뉴 1900 (우: 50317)
(72) 발명자
황, 셩슈
미국 50317 아이오와 데스 모인즈 스콧 애비뉴 1900 케민 인더스트리즈, 인코포레이티드 (내)
리, 팡이
미국 50317 아이오와 데스 모인즈 스콧 애비뉴 1900 케민 인더스트리즈, 인코포레이티드 (내)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤남

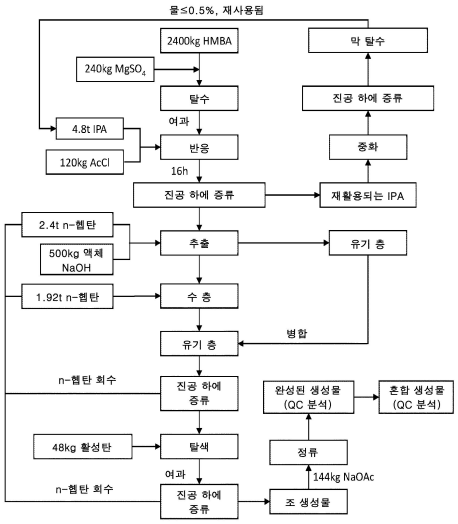
전체 청구항 수 : 총 122 항

(54) 발명의 명칭 **알파-하이드록시 산의 에스테르화에 의한 알파-하이드록시 에스테르의 제조 공정**

(57) 요 약

본 개시내용은 전이에스테르화에 의해 상응하는 알파-하이드록시산으로부터 알파-하이드록시 에스테르를 제조하는 공정을 제공한다. 본 명세서에 개시된 공정에 따라 제조된 알파-하이드록시 에스테르 및 알파-하이드록시 에스테르를 포함하는 조성물이 또한 제공된다.

대 표 도 - 도4



(72) 발명자

쑤, 리

미국 50317 아이오와 데스 모인즈 스콧 애비뉴 1900 케민 인더스트리즈, 인코포레이티드 (내)

누엔스, 필립

미국 50317 아이오와 데스 모인즈 스콧 애비뉴 1900 케민 인더스트리즈, 인코포레이티드 (내)

라오, 예

미국 50317 아이오와 데스 모인즈 스콧 애비뉴 1900 케민 인더스트리즈, 인코포레이티드 (내)

살라클랑, 자투폰

미국 50317 아이오와 데스 모인즈 스콧 애비뉴 1900 케민 인더스트리즈, 인코포레이티드 (내)

탕, 주오

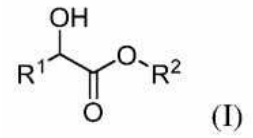
미국 50317 아이오와 데스 모인즈 스콧 애비뉴 1900 케민 인더스트리즈, 인코포레이티드 (내)

명 세 서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 화합물을 제조하는 방법으로:



(I)

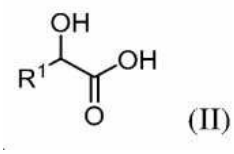
여기서

R^1은 H; -OH, -SH, -S-C_{1-4} 알킬, -$CONH_2$, 또는 구아니디노로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; -OH 또는 C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환된 페닐; 인돌릴; 및 이미다졸릴로부터 선택되고;

여기서 R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이고; 그리고

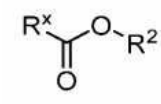
R^2는 C_{1-8} 알킬 또는 C_{4-7} 사이클로알킬임;

상기 방법은 식 (II):

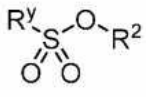


(II)

의 화합물을 식 (A) 또는 식 (B) 또는 식 (C)의 시약과 반응시키는 것을 포함하는, 방법:



(A)



(B)

$(R^2O)_3B$ (C)

여기서 R^x는 H, C_{1-4} 알킬, 및 CH_2=CH-로부터 선택되고; 그리고

R^y는 C_{1-3} 알킬임.

청구항 2

제1항에 있어서, 식 (A) 또는 식 (B)의 시약, 및 시약은 반응 용매로 선택적으로 작용하는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1은 H인, 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1은 -OH, -SH, -S-C_{1-4} 알킬, -$CONH_2$, -NR^aR^b, 또는 구아니디노로 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬이거나, 또는 R^1은 -OH, -SH, 또는 -S-C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬인, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, R^1은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, $-CH_2-OH$, 및 $-CH_2CH_2-S-C_{1-4}$ 알킬로부터 선택되는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, R^1은 $-CH_2CH_2-S-CH_3$인, 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1은 -OH 또는 C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환된 페닐; 인돌릴; 및 이미다졸릴인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 메틸, 에틸 및 이소프로필로부터 선택되는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, R^2는 이소프로필인, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 시약은 식 (A)의 시약인, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, R^x는 H, 메틸 및 $CH_2=CH-$로부터 선택되는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, R^x는 메틸인, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 시약은 식 (B)의 시약인, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, R^y는 메틸인, 방법.

청구항 15

제1항, 제2항 또는 제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 $-CH_2CH_2-S-CH_3$이고, R^2는 이소프로필인, 방법.

청구항 16

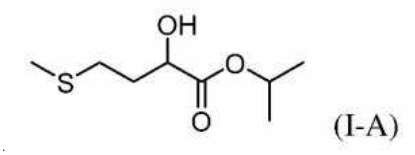
제15항에 있어서, 시약은 식 (A)의 시약이고, R^x는 메틸인, 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, 시약은 식 (B)의 시약이고, R^y는 메틸인, 방법.

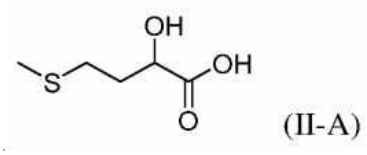
청구항 18

식 (I-A)의 화합물을 제조하는 방법으로:



(I-A)

상기 방법은 식 (II-A):



(II-A)

의 화합물을 이소프로필 아세테이트 또는 이소프로필 메탄설포네이트인 시약과 반응시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 식 (II)의 화합물과 식 (A), (B) 또는 (C) 사이 또는 식 (II-A)와 이소프로필 아세테이트 또는 이소프로필 메탄술포네이트 사이의 반응에 적어도 하나의 비극성 용매를 첨가하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 방법은 반응 혼합물의 소수성 상 및 친수성 상을 포함하는 2-상 반응인, 방법.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 적어도 하나의 비극성 용매는 석유 에테르, 톨루엔, 메틸 tert-부틸 에테르, 헥산, 사이클로헥산, 헥산류, n-헵탄, 옥탄, 노난, 데칸 및 벤젠으로부터 선택되는, 방법.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 비극성 용매는 n-헵탄인, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 반응은 산 촉매의 부재에서 수행되는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 반응은 적어도 하나의 산 촉매의 존재에서 수행되는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 적어도 하나의 산 촉매는 H_2SO_4, HCl 및 p-TsOH로부터 선택되는, 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 산 촉매는 HCl인, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 식 (II) 또는 식 (II-A)의 화합물은 반응 이전에 물을 포함하는 샘플에 존재하고, 방법은 샘플을 식 (D):

C_{1-3} 알킬-C(O)Cl (D)

의 산 클로라이드와 접촉시킴에 의해 샘플 내 물의 양을 감소시켜 HCl을 포함하는 촉매 혼합물을 생성하는

단계, 및 시약을 촉매 혼합물과 조합하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (II) 또는 식 (II-A)의 화합물은 반응 이전에 물을 포함하는 샘플에 존재하고, 방법은 샘플을 반응 이전에 건조제로 처리하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 방법은 물의 양의 감소 이전에 샘플을 적어도 하나의 건조제로 처리하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 적어도 하나의 건조제는 $MgSO_4$ 및 Na_2SO_4로부터 선택되는, 방법.

청구항 31

제28항 또는 제29항에 있어서, 적어도 하나의 건조제는 공비 용매인, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 공비 용매는 헥산, n-헵탄, n-프로판올, 이소프로필 아세테이트, 에틸 아세테이트, 톨루엔 및 벤젠으로부터 선택되는, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 반응은 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 포함하는 반응 혼합물을 제공하고, 방법은 식 (A), 예컨대 이소프로필 아세테이트, 식 (B), 예컨대 이소프로필 메탄술포네이트, 또는 식 (C), 예컨대 트리이소프로필 보레이트의 시약을, 선택적으로 증류에 의해 제거하여 조 잔류물을 제공하는 단계, 염기를 조 잔류물에 첨가하는 단계로서, 선택적으로 염기는 나트륨 아세트테이트, 수성 NaOH, 예컨대 0.1 내지 10N 수성 NaOH, 또는 5N NaOH, 수성 $NaHCO_3$, 수성 K_2CO_3, 또는 수성 Na_3PO_4이며, 여기서 바람직하게는 염기는 0.1 내지 10N 수성 NaOH 또는 5N NaOH로 pH를 약 5 내지 약 8의 범위로 증가시켜 염기성 혼합물을 제공하는, 단계, 및 염기성 혼합물로부터 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 적어도 하나의 비극성 용매 안으로 추출하여 추출물을 제공하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 적어도 하나의 비극성 용매는 석유 에테르, 톨루엔, 메틸 tert-부틸 에테르, 헥산, 사이클로헥산, 헥산류, n-헵탄, 옥탄, 노난, 데칸 및 벤젠으로부터 선택되는, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 적어도 하나의 비극성 용매는 n-헵탄인, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 추출물은 GC, HPLC 기준으로 또는 중량 기준으로 적어도 약 95% 순도로 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 포함하는, 방법.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적으로 증류에 의해 추출물로부터 적어도 하나의 비극성 용매를 제거하여 GC, HPLC 기준으로 또는 중량 기준으로 적어도 약 95% 순도로 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 제공하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 반응은 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 포함하는 반응 혼합물을 제공하고, 방법은 염기를 반응 혼합물에 첨가하는 단계로서, 선택적으로 여기서 염기는 나트륨 아세테이트로 pH

를 약 5 내지 약 8의 범위로 증가시켜 염기성 혼합물을 제공하는 단계, 염기성 혼합물을 건조제를 사용하여 건조시켜 건조된 염기성 혼합물을 제공하는 단계, 및 증류에 의해 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 건조된 염기성 혼합물로부터 정제하여 GC, HPLC 기준으로 또는 중량 기준으로 적어도 약 95% 순도로 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 제공하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R^2-OH는 반응 동안 생성되지 않는, 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 물은 반응 동안 생성되지 않는, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 반응은 적어도 약 20℃, 또는 적어도 약 30℃, 또는 적어도 약 40℃, 또는 적어도 약 50℃, 또는 적어도 약 60℃, 또는 적어도 약 70℃, 또는 적어도 약 80℃, 또는 적어도 약 90℃의 온도에서, 또는 약 20℃ 내지 약 150℃, 또는 약 20℃ 내지 약 100℃, 또는 약 20℃ 내지 약 90℃, 또는 약 60℃ 내지 약 150℃, 또는 약 60℃ 내지 약 100℃, 또는 약 60℃ 내지 약 95℃, 또는 약 75℃ 내지 약 90℃, 또는 약 80℃ 내지 약 150℃, 또는 약 80℃ 내지 약 100℃, 또는 약 80℃ 내지 약 90℃의 범위인 온도에서, 또는 약 89℃의 온도에서, 또는 식 (A) 또는 식 (B)의 시약의 환류 온도에서 수행되는, 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 반응은 약 1시간 내지 약 24시간, 또는 약 2시간 내지 약 15시간, 또는 약 3시간 내지 약 14시간, 또는 약 4시간 내지 약 12시간, 또는 약 4시간 내지 약 10시간, 또는 약 10 내지 약 20시간, 또는 약 14 내지 약 16시간의 범위인 시간 동안 수행되는, 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 이소프로필 알코올을 아세틸 클로라이드와 조합하여 이소프로판올 내 이소프로필 아세테이트의 용액을 생성하는 단계 및 식 (II) 또는 식 (II-A)의 화합물을 식 (A)의 시약과 반응시키는 단계로, 식 (A)의 시약은 이소프로필 아세테이트인 단계를 추가로 포함하고, 식 (II) 또는 식 (II-A)의 화합물을 이소프로판올 내 이소프로필 아세테이트의 용액에 첨가하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 44

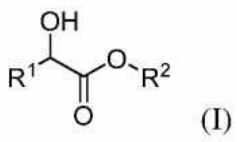
제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 반응은 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%의 중량, GC 및/또는 HPLC 기준으로의 순도를 갖는 식 (I) 또는 식 (I-A)의 조 화합물을 제공하고, 여기서 식 (I) 또는 식 (I-A)의 조 화합물은 정제되지 않았거나 분별 증류에 의해서만 정제된, 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 반응은 실질적으로 단량체 형태이거나 약 5중량% 미만, 또는 약 3중량% 미만의 이량체 및/또는 올리고머 화합물을 포함하는 식 (I) 또는 식 (I-A)의 조 화합물을 제공하고, 여기서 식 (I) 또는 식 (I-A)의 조 화합물은 정제되지 않았거나 분별 증류에 의해서만 정제된, 방법.

청구항 46

식 (I)의 화합물을 제조하는 방법으로:



(I)

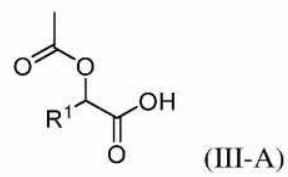
여기서

R^1은 H; -OH, -SH, -S-C_{1-4} 알킬, -$CONH_2$, -NR^aR^b, 또는 구아니디노로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; -OH 또는 C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환된 페닐; 인돌릴; 및 이미다졸릴로부터 선택되고;

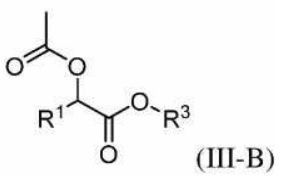
여기서 R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이고; 그리고

R^2는 C_{1-8} 알킬 또는 C_{4-7} 사이클로알킬임;

상기 방법은 식 (III-A) 또는 식 (III-B)의 화합물을 R^2-OH와 반응시키는 것을 포함하는, 방법:



(III-A)



(III-B)

여기서 R^3은 -C(O)R^x이고;

여기서 R^x는 C_{1-4}알킬임.

청구항 47

제46항에 있어서, R^2-OH는 식 (III-A) 또는 (III-B)의 화합물의 반응을 위한 용매인, 방법.

청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, R^1은 H인, 방법.

청구항 49

제46항 또는 제47항에 있어서, R^1은 -OH, -SH, -S-C_{1-4}알킬, -$CONH_2$, -NR^aR^b, 또는 구아니디노로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R^1은 -OH, -SH, 또는 -S-C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬인, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, R^1은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, -CH_2-OH, 및 -CH_2CH_2-S-C_{1-4}알킬로부터 선택되는, 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, R^1은 -CH_2CH_2-S-CH_3인, 방법.

청구항 52

제46항 또는 제47항에 있어서, R^1은 -OH 또는 C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환된 페닐; 인돌릴; 및 이미다졸릴로부터 선택되는, 방법.

청구항 53

제46항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 메틸, 에틸 및 이소프로필로부터 선택되는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, R^2는 이소프로필인, 방법.

청구항 55

제46항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 식 (III-A)의 화합물을 R^2-OH와 반응시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 56

제46항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 식 (III-B)의 화합물을 R^2-OH와 반응시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 57

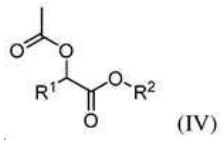
제46항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, R^2-OH와 반응시키는 것은 적어도 약 20℃, 또는 적어도 약 30℃, 또는 적어도 약 40℃, 또는 적어도 약 50℃, 또는 적어도 약 60℃, 또는 적어도 약 70℃, 또는 적어도 약 80℃의 온도에서, 또는 약 20℃ 내지 약 90℃, 또는 60℃ 내지 약 95℃, 또는 약 75℃ 내지 약 90℃의 범위인 온도에서, 약 82℃에서, 또는 R^2-OH의 환류 온도에서 수행되는, 방법.

청구항 58

제46항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 반응시키는 것은 약 1시간 내지 약 24시간, 또는 약 2시간 내지 약 15시간, 또는 약 3시간 내지 약 14시간, 또는 약 4시간 내지 약 12시간, 또는 약 4시간 내지 약 10시간의 범위인 시간 동안 수행되는, 방법.

청구항 59

제46항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (III-A) 또는 식 (III-B)의 화합물을 R^2-OH와 반응시키는 것은 식 (IV):



(IV)

의 화합물을 식 (IV) 반응 혼합물에 제공하고;

그리고 반응시키는 것은 식 (IV)의 화합물을 수성 염기로 처리하여 식 (I)의 화합물을 제공하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 60

제59항에 있어서,

(a) 식 (IV) 반응 혼합물을 농축하여 농축된 반응 혼합물을 형성하는 단계; 또는

(b) 식 (IV) 반응 혼합물로부터 식 (IV)의 화합물을 유기 용매 안으로 추출하여 추출물을 형성하고 추출물을 농축하여 농축된 추출물을 형성하는 단계를 추가로 포함하며;

여기서, 농축된 반응 혼합물 또는 농축된 추출물에서 식 (IV)의 화합물을 수성 염기로 처리하는 단계는 식 (IV) 농축물을 수성 염기로 처리하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 61

제59항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (IV)의 화합물을 수성 염기로 처리하여 식 (I)의 화합물을 제공한 후, 식 (I)의 화합물을 유기 용매 안으로 추출하여 식 (I) 추출물을 형성하는 단계, 및 식 (I) 추출물을 농축하여 식 (I)의 화합물을 제공하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 62

제46항 내지 제59항 및 제61항에 있어서, 방법은 R^2-OH와 식 (III-A) 또는 식 (III-B)의 화합물 간의 반응에 적어도 하나의 비극성 용매를 첨가하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 방법은 반응 혼합물의 소수성 상 및 친수성 상을 포함하는 2-상 반응인, 방법.

청구항 64

제62항 또는 제63항에 있어서, 적어도 하나의 비극성 용매는 석유 에테르, 톨루엔, 메틸 tert-부틸 에테르, 헥산, 사이클로헥산, 헥산류, n-헵탄, 옥탄, 노난, 데칸 및 벤젠으로부터 선택되는, 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 적어도 하나의 비극성 용매는 n-헵탄인, 방법.

청구항 66

제62항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 반응 혼합물의 소수성 상 안으로 분할되는, 방법.

청구항 67

제59항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 식 (IV)의 화합물을 수성 염기로 처리하여 반응 혼합물의 소수성 상에 식 (I)의 화합물을 제공한 후, 반응 혼합물의 소수성 상과 친수성 상을 분리하는 단계 및 소수성 상에서 식 (I)을 농축하여 식 (I)의 화합물을 제공하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 68

제59항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 염기는 수성 NaOH, 예컨대 0.1N NaOH, 또는 수성 $NaHCO_3$인, 방법.

청구항 69

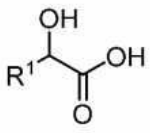
제53항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 염기로 처리하는 것은 적어도 약 0℃, 또는 적어도 약 20℃, 또는 적어도 약 25℃, 또는 적어도 약 30℃, 또는 적어도 약 40℃의 온도에서, 또는 약 0℃ 내지 약 70℃, 또는 약 20℃ 내지 약 50℃, 또는 약 20℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행되는, 방법.

청구항 70

제53항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 염기로 처리하는 것은 약 1시간 내지 약 24시간, 또는 약 1시간 내지 약 5시간, 또는 약 1시간 내지 약 3시간의 범위인 시간 동안 수행되는, 방법.

청구항 71

제46항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (II):



(II)

의 화합물을 아실화제로 처리하여 식 (III-A) 또는 식 (III-B)의 화합물을 제공하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 식 (II)의 화합물을 아실화제와 반응시키기 전에, 먼저 건조제를 식 (II)의 화합물에 첨가하여, 이어서 식 (II)의 화합물을 건조시키는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 건조제는 공비 용매인, 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 공비 용매는 헥산, n-헵탄, n-프로판올, 이소프로필 아세테이트, 에틸 아세테이트, 톨루엔 및 벤젠으로부터 선택되는, 방법.

청구항 75

제71항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 아실화제는 아세틸 클로라이드 및 아세트산 무수물로부터 선택되는, 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 아실화제는 아세틸 클로라이드이고, 선택적으로 아세틸 클로라이드는 반응 용매인, 방법.

청구항 77

제71항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 식 (III-A)의 화합물을 R^2-OH와 반응시키는 것을 포함하고, 아실화제는 식 (II)의 화합물에 대해 약 1.0 내지 약 1.5몰 당량, 또는 약 1.0 내지 약 1.2몰 당량의 범위인 양, 또는 약 1.0, 1.05, 1.1, 또는 1.2몰 당량의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 78

제71항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 식 (III-B)의 화합물을 R^2-OH와 반응시키는 것을 포함하고, 아실화제는 식 (II)의 화합물에 대해 약 1.9 내지 약 2.5몰 당량, 또는 약 1.9 내지 약 2.1몰 당량의 범위인 양, 또는 약 2.0몰 당량의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 79

제71항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (II)의 화합물을 아실화제로 처리하는 것은 약 0℃ 내지 약 20℃의 범위인 온도에서 식 (II)의 화합물에 아실화제를 첨가하여 아실화 혼합물을 형성하는 단계, 및 아실화 혼합물을 약 21℃ 내지 약 80℃, 또는 약 40℃ 내지 약 80℃의 범위, 또는 약 52℃에서의 온도, 또는 아실화제의 환류 온도로 가온하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 아실화제는 아세틸 클로라이드이고, 가온하는 것은 아실화 혼합물을 아세틸 클로라이드의 환류 온도 또는 약 52℃로 가온하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 81

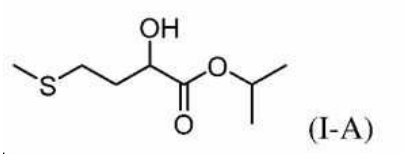
제46항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 식 (I)의 화합물을 중량, GC, 및/또는 HPLC 기준으로 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%의 순도를 갖는 식 (I)의 조 화합물로서 제공하며, 여기서 식 (I)의 조 화합물은 정제되지 않았거나 분별 증류에 의해서만 정제된, 방법.

청구항 82

제46항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 식 (I)의 화합물을 실질적으로 단량체 형태이거나 약 5중량% 미만, 또는 약 3중량% 미만의 이량체 및/또는 올리고머 화합물을 포함하는 식 (I)의 조 화합물로서 제공하며, 여기서 식 (I)의 조 화합물은 정제되지 않았거나 분별 증류에 의해서만 정제된, 방법.

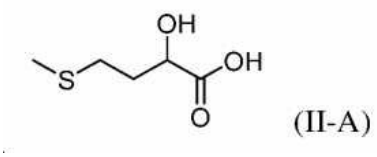
청구항 83

식 (I-A)의 화합물을 제조하는 방법으로:

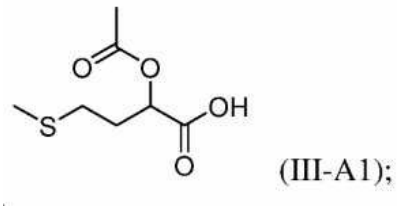

(I-A)

상기 방법은:

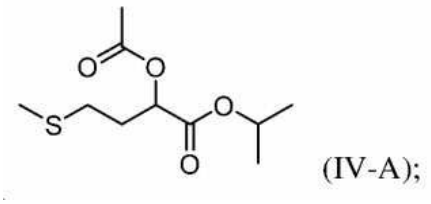
(a) 식 (II-A):


(II-A)

의 화합물을 아세틸 클로라이드로 처리하여 식 (III-A)의 화합물을 제공하는 단계:


(III-A1);

(b) 식 (III-A1)의 화합물을 이소프로판올과 반응시켜 식 (IV-A)의 화합물을 제공하는 단계:

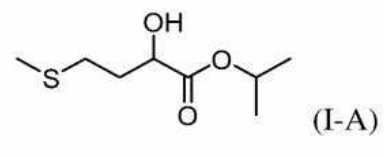

(IV-A);

및

(c) 식 (IV-A)의 화합물을 수성 염기로 처리하여 식 (I-A)의 화합물을 제공하는 단계를 포함하는, 방법.

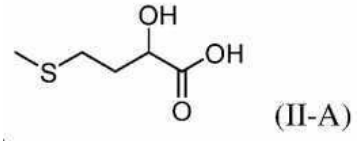
청구항 84

식 (I-A)의 화합물을 제조하는 방법으로:


(I-A)

상기 방법은:

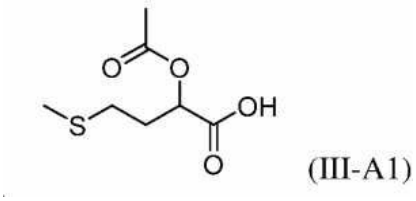
(a) 식 (II-A):


(II-A) 의 화합물 및 n-헵탄을 조합하는 단계:

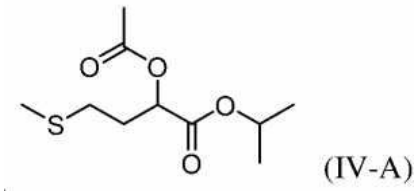
(b) 공비 증류에 의해 식 (II-A)의 화합물을 건조시키는 단계;

(c) 건조된 식 (II-A)의 화합물에 비극성 용매로서 n-헵탄을 첨가하는 단계;

(d) 헵탄 내 식 (II-A)의 건조된 화합물을 아세틸 클로라이드로 처리하여 식 (III-A)의 화합물을 제공하는 단계:


(III-A1);

(e) 식 (III-A1)의 화합물을 친수성 상 및 소수성 상을 포함하는 2상 반응 혼합물 내 이소프로판올과 반응시켜 식 (IV-A)의 화합물을 제공하는 단계:


(IV-A);

(f) 식 (IV-A)의 화합물을 수성 염기로 처리하여 반응 혼합물의 소수성 상에 식 (I-A)의 화합물을 제공하는 단계: 및

(g) 친수성 상 염기로부터 소수성 상을 분리하여 식 (I-A)의 화합물을 제공하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 85

제83항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%의 중량, GC, 및/또는 HPLC 기준 순도를 갖는 식 (I-A)의 조 화합물로서 식 (I-A)의 화합물을 제공하며, 여기서 식 (I-A)의 조 화합물은 정제되지 않았거나 분별 증류에 의해서만 정제된, 방법.

청구항 86

제83항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 실질적으로 단량체 형태이거나 약 5중량% 미만, 또는 약 3중량% 미만의 이량체 및/또는 올리고머 화합물을 포함하는 식 (I-A)의 조 화합물로서 식 (I-A)의 화합물을 제공하며, 여기서 식 (I-A)의 조 화합물은 정제되지 않았거나 분별 증류에 의해서만 정제된, 방법.

청구항 87

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물.

청구항 88

제87항에 있어서, 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물은 중량, GC, 및/또는 HPLC 기준으로 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%의 순도를 가지고, 화합물은 조 화합물이고, 정제되지 않았거나/않았고 분별 증류에 의해서만 정제된, 화합물.

청구항 89

제87항 또는 제88항에 있어서, 화합물은 R^1이 $-CH_2CH_2-S-CH_3$이고 R^2가 이소프로필인 식 (I)의 화합물이거나, 화합물은 식 (I-A)의 화합물인, 화합물.

청구항 90

제87항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 실질적으로 단량체 형태이거나, 약 5중량% 미만, 또는

약 3중량% 미만의 이량체 및/또는 올리고머 화합물과 혼합된, 화합물.

청구항 91

중량 기준으로 또는 HPLC 분석 기준으로 적어도 95%의 식 (I-A)의 화합물 및 불순물로서 약 1 내지 약 4999ppm n-헵탄을 포함하는 조성물.

청구항 92

제91항에 있어서, 불순물로서 n-헵탄을 약 100 내지 약 4000ppm, 또는 약 250 내지 약 3000ppm, 또는 약 400 내지 약 2000ppm, 또는 약 500 내지 약 1900ppm을 포함하는, 조성물.

청구항 93

제87항 내지 제92항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 동물 사료 조성물.

청구항 94

제93항에 있어서, 동물 사료 조성물은 젖소 사료 조성물과 같은 소 사료 조성물, 또는 젖소 사료와 같은 소 사료용 첨가제인, 동물 사료 조성물.

청구항 95

제94항에 있어서, 동물 사료 조성물은 젖소 사료 조성물인, 동물 사료 조성물.

청구항 96

제93항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 동물 사료 조성물은 동물 사료 또는 동물 사료 첨가제인, 동물 사료 조성물.

청구항 97

제96항에 있어서, 동물 사료 첨가제는 액체 또는 고체 형태로 되고, 액체 형태는 화합물 및 선택적으로 액체 담체를 포함하고, 고체 형태는 고체 담체와 혼합된 화합물을 포함하고, 선택적으로 고체 담체는 실리카 (이산화규소)이고, 선택적으로 화합물 대 고체 담체의 비율은 약 5:1 내지 약 1:5이거나, 또는 약 3:2인, 동물 사료 조성물.

청구항 98

제93항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 식 (I-A)의 화합물인, 동물 사료 조성물.

청구항 99

제87항 내지 제92항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제93항 내지 제98항 중 어느 한 항의 동물 사료 조성물을 소에게 투여하는 것을 포함하는 젖소에게 생체이용가능한 메티오닌을 공급하는 방법.

청구항 100

제87항 내지 제92항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제93항 내지 제98항 중 어느 한 항의 동물 사료 조성물을 소에게 투여하는 것을 포함하는 젖소에게 적어도 약 50% 생체이용가능한 메티오닌을 공급하는 방법.

청구항 101

제87항 내지 제92항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제93항 내지 제98항 중 어느 한 항의 동물 사료 조성물을 소에게 공급하는 것을 포함하는, 젖소로부터 수득된 우유를 개선하는 방법.

청구항 102

제101항에 있어서, 우유에서의 개선은 우유에 증가된 단백질 함량을 포함하는, 방법.

청구항 103

제101항에 있어서, 우유에서의 개선은 우유에 증가된 지방 함량을 포함하는, 방법.

청구항 104

젖소로부터 수득된 우유를 개선하는 방법에 사용하기 위한 제87항 내지 제92항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제93항 내지 제98항 중 어느 한 항의 동물 사료 조성물.

청구항 105

제104항에 있어서, 우유에서의 개선은 우유에 증가된 단백질 함량을 포함하는, 용도용 화합물 또는 조성물.

청구항 106

제105항에 있어서, 우유에서의 개선은 우유에 증가된 지방 함량을 포함하는, 용도용 조성물의 화합물.

청구항 107

제87항 내지 제92항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제93항 내지 제98항 중 어느 한 항의 동물 사료 조성물을 소에게 공급하는 것을 포함하는 소의 상태를 개선하는 방법.

청구항 108

제107항에 있어서, 소의 상태에서의 개선은 개선된 생식능력을 포함하는, 방법.

청구항 109

제107항에 있어서, 소의 상태에서의 개선은 개선된 간 기능을 포함하는, 방법.

청구항 110

제107항에 있어서, 소의 상태에서의 개선은 에너지에서 증가를 포함하는, 방법.

청구항 111

제100항 내지 제104항 또는 제108항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 또는 공급하는 것은 동물 사료 조성물을 소에게 공급하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 112

소의 상태를 개선하는 방법에 사용하기 위한 제87항 내지 제92항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제93항 내지 제98항 중 어느 한 항의 동물 사료 조성물.

청구항 113

제112항에 있어서, 소의 상태에서의 개선은 개선된 생식능력을 포함하는, 용도용 화합물 또는 조성물.

청구항 114

제112항에 있어서, 소의 상태에서의 개선은 개선된 간 기능을 포함하는, 용도용 화합물 또는 조성물.

청구항 115

제112항에 있어서, 소의 상태에서의 개선은 에너지에서 증가를 포함하는, 용도용 화합물 또는 조성물.

청구항 116

HMBi 및 HMBA, HMBA 이량체, HMBA 올리고머, HMBi 이량체 및 HMBi 올리고머로부터 선택된 적어도 하나의 불순물의 혼합물을 n-헵탄 상과 염기성 수성 상 사이에 분배함에 의해 HMBi를 단리하는 방법.

청구항 117

제116항에 있어서, 염기성 수성 상은 약 5 내지 약 8의 pH에 있는, 방법.

청구항 118

제116항 또는 제117항에 있어서, 추출은 혼합물에 존재하는 HMBi의 킬로그램당 약 1 내지 10mL, 또는 약 1 내지 5mL, 또는 약 1 내지 3mL, 또는 약 2mL의 n-헵탄의 부피로 수행되는, 방법.

청구항 119

제116항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 추출은 추출 전 약 25℃ 내지 50℃, 또는 약 30℃ 내지 약 50℃, 약 30℃ 내지 약 40℃의 온도에 있는 n-헵탄으로 수행되는, 방법.

청구항 120

HMBi 및 HMBA, HMBA 이량체, HMBA 올리고머, HMBi 이량체 및 HMBi 올리고머로부터 선택된 적어도 하나의 불순물의 혼합물을 2-상 반응 동안 소수성 상과 친수성 상 사이에 분배함에 의해 HMBi를 단리하는 방법.

청구항 121

제120항에 있어서, 소수성 상은 n-헵탄을 포함하는, 방법.

청구항 122

제120항 또는 제121항에 있어서, 친수성 상은 이소프로판올을 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2019년 9월 6일에 출원된 국제 출원 번호 PCT/CN2019/104692에 대한 우선권을 주장하며, 이는 임의의 목적을 위해 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함된다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 본 개시내용은 에스테르화, 예컨대 전이에스테르화에 의해 알파-하이드록시 에스테르를, 상응하는 알파-하이드록시 산으로부터 제조하는 공정을 제공한다. 또한, 본 명세서에 개시된 공정에 따라 제조된 알파-하이드록시 에스테르, 알파-하이드록시 에스테르를 포함하는 조성물, 및 조성물을 사용하는 방법이 제공된다.

배 경 기 술

[0005] 천연 아미노산의 알파-하이드록시 에스테르 유사체는 식이 보충제로 유용하고 효소적 공정 및 단백질 기능의 연구에 유용하다. 이러한 에스테르의 합성은 전형적으로 H_2SO_4 또는 Amberlyst® 양이온 교환 수지와 같은 강산의 존재에서 상응하는 산 및 알코올의 산-촉매된 피셔 에스테르화, 강산 존재에서 상응하는 니트릴의 산-매개된 가수분해, 또는 효소-매개된 공정을 사용하다. 그러나, 산-촉매된 접근방식은 출발 물질 및 생성물의 분해와 이량체 및 올리고머 성분으로 생성물의 오염을 초래한다. 이러한 방법은 전형적으로 낮은 수율을 제공하고, 중합체 부산물로부터 표적 화합물을 분리하기 위해 복잡한 정제 기술이 요구된다. 효소적 접근방식은 비싸고 민감한 시약과 특별한 반응 조건을 필요로 한다.

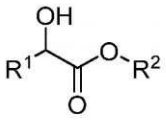
[0006] 특히 중요한 알파-하이드록시 에스테르는 이소프로필 2-하이드록시-4-(메틸티오)부타노에이트 (HMBi)이다. HMBi는 2-하이드록시-4-(메틸티오)부탄산 (HMBA)인, 메티오닌의 하이드록시 유사체의 이소프로필 에스테르이다. HMBi는 소를 포함한 반추동물에서 메티오닌 보충을 돕는 데 사용된다. 젖소에서의 적절한 메티오닌 수준은 원하는 수준의 우유 단백질 합성을 유지하고 차례로 원하는 수준의 우유 생산을 유지하는 데 도움이 된다. 그러나, 동물 사료에서 메티오닌 함량은 매우 부족하고 젖소의 식단에서 주요 제한 요소가 되었다. HMBi는 반추위 벽을 통해 쉽고 빠르게 확산되어, 반추위 미생물에 의한 분해를 회피하는 메티오닌의 화학적 유도체이다. HMBi가 반추위 벽을 통과하면 간에서 대사되어 젖소에서 우유 단백질 합성에 이용할 수 있게 된다.

[0007] 저렴한 시약 및 온화한 반응 조건을 이용하고 생성물 에스테르를 높은 수율과 순도로 제공하는 HMBi와 같은 알파-하이드록시 에스테르를 합성하기 위한 추가 공정에 대한 필요성이 있다.

발명의 내용

[0008] **요약**

[0009] 일 양태에서, 개시내용은 식 (I)의 화합물을 제조하는 방법에 대한 것이며:



(I)

[0010]

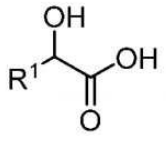
[0011] 여기서

[0012] R^1은 H; -OH, -SH, -S-C_{1-4} 알킬, -$CONH_2$, 또는 구아니디노로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; -OH 또는 C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환된 페닐; 인돌릴; 및 이미다졸릴로부터 선택되고;

[0013] 여기서 R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이고; 그리고

[0014] R^2는 C_{1-8} 알킬 또는 C_{4-7} 사이클로알킬임;

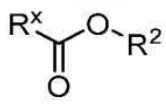
[0015] 상기 방법은 식 (II):



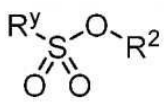
(II)

[0016]

[0017] 의 화합물을 식 (A) 또는 식 (B) 또는 식 (C)의 시약과 반응시키는 것을 포함한다:



(A)



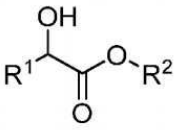
(B) $(R^2O)_3B$ (C)

[0018]

[0019] 여기서 R^x는 H, C_{1-4} 알킬, 및 CH_2=CH-로부터 선택되고; 그리고

[0020] R^y는 C_{1-3} 알킬임.

[0021] 또 다른 양태에서, 개시내용은 식 (I)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이며:



(I)

[0022]

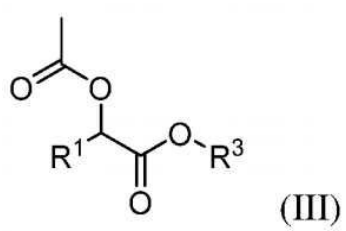
[0023] 여기서

[0024] R^1은 H; -OH, -SH, -S-C_{1-4} 알킬, -$CONH_2$, -NR^aR^b, 또는 구아니디노로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; -OH 또는 C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환된 페닐; 인돌릴; 및 이미다졸릴로부터 선택되고;

[0025] 여기서 R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이고; 그리고

[0026] R^2는 C_{1-8} 알킬 또는 C_{4-7} 사이클로알킬임;

[0027] 상기 방법은 식 (III):



(III)

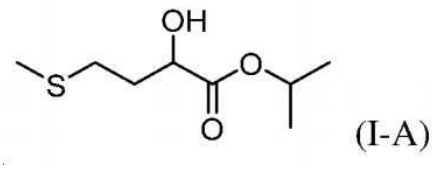
[0028]

[0029] 여기서 R^3은 H 또는 $-C(O)R^X$이고;

[0030] 여기서 R^X는 C_{1-4}알킬임,

[0031] 의 화합물을 R^2-OH와 반응시키는 것을 포함한다.

[0032] 또 다른 양태에서, 개시내용은 식 (I-A)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이며:

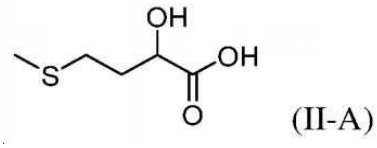


(I-A)

[0033]

[0034] 상기 방법은 다음 단계를 포함한다:

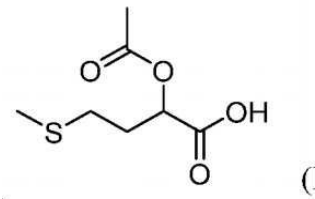
[0035] (a) 식 (II-A):



(II-A)

[0036]

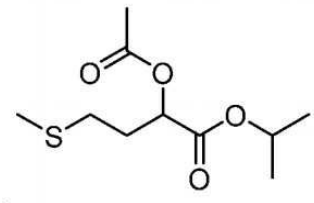
[0037] 의 화합물을 아세틸 클로라이드로 처리하여 식 (III-A)의 화합물을 제공하는 단계:



(III-A);

[0038]

[0039] (b) 식 (III-A)의 화합물을 이소프로판올과 반응시켜 식 (IV-A)의 화합물을 제공하는 단계:



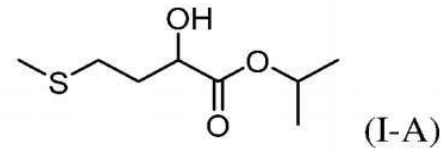
(IV-A);

[0040]

[0041] 및

[0042] (c) 식 (IV-A)의 화합물을 수성 염기로 처리하여 식 (I-A)의 화합물을 제공하는 단계.

[0043] 또 다른 양태에서, 개시내용은 식 (I-A)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이며:

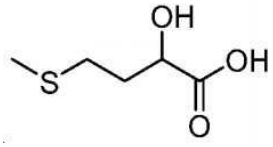


(I-A)

[0044]

[0045] 상기 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0046] (a) 식 (II-A):

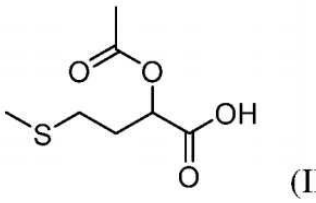


[0047] **(II-A)** 의 화합물 및 n-헵탄을 조합하는 단계:

[0048] (b) 공비 증류에 의해 식 (II-A)의 화합물을 건조시키는 단계;

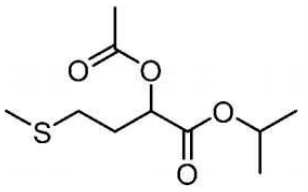
[0049] (c) 건조된 식 (II-A)의 화합물에 비극성 용매로서 n-헵탄을 첨가하는 단계;

[0050] (d) 헵탄 내 식 (II-A)의 건조된 화합물을 아세틸 클로라이드로 처리하여 식 (III-A)의 화합물을 제공하는 단계:



[0051] (III-A1);

[0052] (e) 식 (III-A1)의 화합물을 친수성 상 및 소수성 상을 포함하는 2상 반응 혼합물 내 이소프로판올과 반응시켜 식 (IV-A)의 화합물을 제공하는 단계:



[0053] (IV-A);

[0054] (f) 식 (IV-A)의 화합물을 수성 염기로 처리하여 반응 혼합물의 소수성 상에 식 (I-A)의 화합물을 제공하는 단계: 및

[0055] (g) 친수성 상 염기로부터 소수성 상을 분리하여 식 (I-A)의 화합물을 제공하는 단계.

[0056] 또 다른 양태에서, 개시내용은 n-헵탄 상과 염기성 수성 상 사이에, HMBi 및 HMBA, HMBA 이량체, HMBA 올리고머, HMBi 이량체, 및 HMBi 올리고머로부터 선택된 적어도 하나의 불순물을 분할함에 의해 식 (I-A)의 화합물 (HMBi)을 단리하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 혼합물은 HMBi 및 HMBA를 포함한다.

[0057] 또 다른 양태에서, 개시내용은 2-상 반응 동안 소수성 상과 친수성 상 사이에, HMBi 및 HMBA, HMBA 이량체, HMBA 올리고머, HMBi 이량체 및 HMBi 올리고머로부터 선택된 적어도 하나의 불순물의 혼합물을 분할함에 의해 HMBi를 단리하는 방법에 관한 것이다.

[0058] 또 다른 양태에서, 개시내용은 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서와 같이 제조된 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물에 대한 것이다.

[0059] 또 다른 양태에서, 개시내용은 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물에 대한 것으로, 여기서 화합물은 중량 기준 (및/또는 GC 또는 HPLC 기준)으로 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%의 순도를 가지고, 화합물은 조 화합물이고, 정제되지 않았고/않았거나 분별 증류에 의해서만 정제되었다.

[0060] 또 다른 양태에서, 개시내용은 중량 기준 및/또는 GC 또는 HPLC 기준으로 적어도 약 95%의 식 (I-A)의 화합물 및 약 1 내지 약 4999ppm n-헵탄을 불순물로 포함하는 조성물에 대한 것이다.

[0061] 또 다른 양태에서, 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 식 (I) 또는 (I-A)의 화합물을 포함하는 동물 사료 조성물에 대한 것이다.

[0062] 또 다른 양태에서, 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 식 (I-A)의 식 (I)의 화합물을 포함하는 동물 사료 조성물에 관한 것이다. 일부 양태에서, 동물 사료는 젖소 사료와 같은 소 사료이다.

[0063] 또 다른 양태에서, 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물 또는 동물 사료 조성물을 소에게 투여하는 것을 포함하는 젖소에게 생체이용가능한 메티오닌을 공급하는 방법에 대한 것이다. 또 다른 양태에서, 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물 또는 동물 사료 조성물을 소에게 투여하는 것을 포함하는 젖소에게 적어도 약 50% 생체이용가능한 메티오닌을 공급하는 방법에 대한 것이다. 또 다른 양태에서, 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물 또는 동물 사료 조성물을 소에게 공급하는 것을 포함하는, 젖소로부터 수득된 우유를 개선하는 방법에 대한 것이다. 또 다른 양태에서, 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물 또는 동물 사료 조성물을 소에게 공급하는 것을 포함하는 소의 상태를 개선하는 방법에 대한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0064] **도 1a**는 실시예 3에 기재된 바와 같이, 5% aq. HCl의 존재에서 HMBA와 이소프로필 아세테이트의 반응의 결과를 도시하는 HPLC 크로마토그램이다.

도 1b는 실시예 3에 기재된 바와 같이, 5% aq. HCl의 존재에서 HMBA와 이소프로필 아세테이트의 반응 동안 반응 혼합물의 HPLC 분석에 대한 결과를 도시하는 HPLC 크로마토그램이다.

도 2a는 실시예 3에 기재된 바와 같이, 무 첨가 촉매를 사용하여 90 내지 95C에서 18시간 동안 1.0 eq HMBA(1001.5g) 및 2.54 eq.의 iPrOAc(2000mL)의 비-촉매적 전이에스테르화 반응의 결과를 도시하는 HPLC 크로마토그램이다.

도 2b는 실시예 3에 기재된 바와 같이, 무 첨가 촉매를 사용하여 90 내지 95C에서 2 내지 18시간 동안 1.0 eq HMBA(1001.5g) 및 2.54 eq.의 iPrOAc(2000mL)의 반응 동안 반응 혼합물의 HPLC 분석에 대한 결과를 도시하는 HPLC 크로마토그램이다.

도 3a는 실시예 3에 기재된 바와 같이, 90 내지 95C에서 18시간 동안 5% aq. H_2SO_4의 존재에서 1.0 eq HMBA(1010g) 및 2.54 eq.의 iPrOAc(2000mL)의 반응의 결과를 도시하는 HPLC 크로마토그램이다.

도 3b는 실시예 3에 기재된 바와 같이, 90 내지 95C에서 18시간 동안 5% aq. H_2SO_4의 존재에서 1.0 eq HMBA(1010g) 및 2.54 eq.의 iPrOAc(2000mL)의 반응 동안 반응 혼합물의 HPLC 분석에 대한 결과를 도시하는 HPLC 크로마토그램이다.

도 4는 본 명세서에 개시된 실시예 4에 따른 HMBi의 합성을 위한 예시적인 공정 흐름도이다.

도 5a는 실시예 13에 개시된 HMBi 합성으로부터의 생성물의 HPLC 분석에 대한 결과를 도시하는 HPLC 크로마토그램이다.

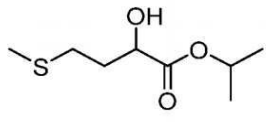
도 5b는 실시예 13에 개시된 바와 같은 2-상 반응을 사용하는 HMBi 합성으로부터의 생성물의 HPLC 분석에 대한 결과를 도시하는 HPLC 크로마토그램이다.

도 6은 본 명세서에 개시된 바와 같은 2-상 반응을 사용하는 HMBi의 합성을 위한 예시적인 공정 흐름도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

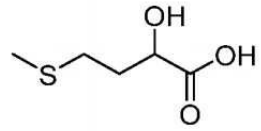
[0065] 달리 언급되지 않는 한, 본 개시내용에서의 용어는 관련 기술분야에서의 통상인에 의해 이해되는 바와 같은 명백하고 통상적인 의미를 갖는다. 명세서 및 청구범위에서 사용된 다음 용어는 본 개시내용의 목적을 위해 정의되고 다음 의미를 갖는다.

[0066] 본 명세서에 사용된 용어 "이소프로필 2-하이드록시-4-(메틸티오)부타노에이트", "HMBi" 및 "2-하이드록시-4-(메틸티오)부탄산의 이소프로필 에스테르"는 다음 구조 (식 I-A)의 화합물을 지칭한다.

[0067] 

(I-A)

[0068] 본 명세서에 사용된 용어 "2-하이드록시-4-(메틸티오)부타노에이트", "2-하이드록시-4-(메틸티오)부탄산" 및 "HMBA"는 다음 구조 (식 II-A)의 화합물을 지칭한다.

[0069] 

(II-A)

[0070] 본 명세서에 기재된 화합물은 단일 거울상이성질체로서, 또는 거울상이성질체의 혼합물로서 라세미 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 예를 들어, HMBi는 라세미 HMBi (또는 "DL-HMBi"), 또는 D-HMBi 또는 L-HMBi, 또는 이의 혼합물을 지칭한다.

[0071] 본 명세서에 기재된 화합물은 또한 염 형태로 존재할 수 있다. 본 명세서에 나타낸 화학식은 나타낸 구조뿐만 아니라 그의 염 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 화합물이 카르복실산을 포함하는 경우, 식은 또한 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 염과 같은 짝염기의 염 형태 (카르복실레이트)를 포괄한다. 화합물이 인돌 또는 이미다졸기를 포함하는 경우, 식은 또한 HCl 염과 같은 그의 짝산의 염을 포괄한다.

[0072] "알킬"은 1 내지 8개 탄소 원자 (예를 들어, 1 내지 6개 탄소 원자, 1 내지 4개 탄소 원자, 또는 1 내지 3개 탄소 원자)의 선형 포화 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 8개 탄소 원자 (예를 들어, 3 내지 6개 탄소 원자, 3 내지 4개 탄소 원자, 또는 3개 탄소 원자)의 분지형 포화 1가 탄화수소 라디칼, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸 (모든 이성질체 형태 포함) 등을 의미한다.

[0073] "사이클로알킬"은 3 내지 10개 탄소 원자의 고리형 포화 1가 탄화수소 라디칼, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 등을 의미한다.

[0074] "선택적" 또는 "선택적으로"는 이후에 기술되는 이벤트 또는 상황이 발생할 수 있지만 반드시 필요한 것은 아니고, 설명이 이벤트 또는 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우를 포함함을 지칭한다. 예를 들어, "-OH로 선택적으로 치환된" 알킬기는 -OH가 존재할 수 있지만 반드시 그럴 필요는 없음을 의미하고, 설명은 알킬기가 -OH기로 치환되는 상황 및 알킬기가 -OH기로 치환되지 않은 상황을 포함한다.

[0075] 용어 "반응 용매"는 용해된 반응물을 운반하는 데 사용되는 유기 액체를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 반응 시약 중 하나는 시약 및 반응 용매로서 작용한다. 다른 실시형태에서, 시약은 상이한 반응 용매에서 희석된다.

[0076] 용어 "산 촉매"는 반응을 촉매하는 역할을 하는 화학량론적 이하의 양으로 반응에 첨가된 산을 지칭한다. 산 촉매는 브뢴스테드 산 (예컨대 7 미만의 pKa를 갖는 산, 예컨대 HCl, H_2SO_4, $KHSO_4$, 아세트산 등) 또는 루이스 산 (예컨대 보론산)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 산은 예를 들어 아세틸 클로라이드 또는 TMSCl과 물 또는 알코올의 반응에 의해 제자리에서 생성된다.

[0077] 용어 "강산"은 그 성분 이온으로 완전히 해리되는 산을 지칭한다. 강산은 HCl, HNO_3, H_2SO_4, HBr, HI, $HClO_4$ 및 $HClO_3$을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0078] 용어 "농도"는 용매 중 용질의 양을 지칭한다. 본 명세서에서, 농도는 중량% 또는 몰농도(M) 또는 노르말농도(N)로 나타낼 수 있다.

[0079] 용어 "환류 온도" 또는 "환류"는 반응 용매가 끓는 온도를 지칭하고; 전형적으로 응축기는 용매 증기를 냉각하고 이를 다시 반응 용기 안으로 응축시키는 데 사용된다. 주어진 용매가 환류에 도달하는 정확한 온도는 환경 요인에 의존하여 다양할 수 있다.

[0080] 용어 "헵탄" 또는 "n-헵탄"은 순수한 n-헵탄, 또는 다른 C7 이성질체와의 혼합물에서 n-헵탄 (예를 들어, 적어도 90% n-헵탄 및 적어도 95% 총 C7 이성질체)을 지칭한다.

[0081] 용어 "약"은 명시적으로 표시되든 아니든, 예를 들어 정수, 분수 및 백분율을 포함하는 숫자 값을 지칭한다. 용

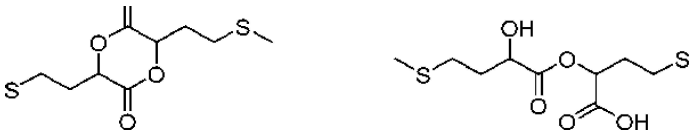
어 약은 일반적으로 당업자가 (예를 들어, 동일한 기능 또는 결과를 갖는) 인용된 값과 동등하다고 간주할 수 있는 숫자 값의 범위 (예를 들어, 인용된 범위의 +/-5-10%)를 지칭한다. 적어도 및 약과 같은 용어가 숫자 값 또는 범위의 목록 앞에 오는 경우, 용어는 목록에 제공된 모든 값 또는 범위를 수정한다. 일부 경우에, 용어 약은 반올림된 숫자 값을 포함할 수 있다.

[0082] 용어 "추출물", "추출" 또는 "추출하는 것"은 유기상과 수성상 사이에 물질을 분할하는 과정을 지칭한다. 일부 양태에서, 추출하는 것은 반응 혼합물 또는 반응 혼합물의 농축된 잔류물에 대해 수행된다. "추출물"은 일단 수성상에서 분리된 유기상이다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 추출 기술을 사용하여 최종 생성물을 단리할 수 있다. 본 명세서에 사용된, 추출하는 것은 단순 증류, 진공 증류, 공비 증류, 분별 증류, 연속 증류, 플래시 크로마토그래피, HPLC 또는 재결정화와 같은 조 반응 생성물에 대해 수행되는 정제 방법을 포괄하지 않는다.

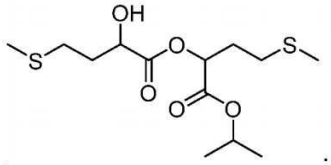
[0083] 본 명세서에 사용된 "정제" 또는 "정제하는 것"은 반응의 완료에 이어서 반응의 생성물을 단리하는 방법을 지칭한다. 정제 방법은 단순 증류, 진공 증류, 공비 증류, 분별 증류, 연속 증류, 플래시 크로마토그래피, HPLC 또는 재결정화를 포함한다.

[0084] 용어 "실질적으로", 예를 들어, "실질적으로 단량체 형태로"는 이량체 및/또는 올리고머 유사체에 대한 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물의 순도, 또는 HMBA의 순도를 지칭한다.

[0085] 본 명세서에 사용된 용어 "이량체" 또는 "이량체 화합물"은 주어진 단량체 구조의 두 분자 또는 두 개의 상이한 단량체 구조 각각의 한 분자가 단일 분자로 축합된 화합물을 지칭한다. HMBA의 경우, HMBA 이량체는 예를 들어 다음 형태 중 하나로 존재할 수 있다:

[0086] 

[0087] HMBA 및 HMBi의 경우, HMBA/HMBi 이량체 (예를 들어, 이종이량체)는 예를 들어 다음 형태로 존재할 수 있다:

[0088] 

[0089] 본 명세서에 사용된 용어 "올리고머" 또는 "올리고머 화합물"은 주어진 단량체 구조의 2개 초과 분자, 또는 적어도 2개의 상이한 단량체 구조의 2개 초과 분자가 단일 중합체 구조로 축합된 화합물을 지칭한다. HMBA 및 HMBi는 균질한 올리고머 (예를 들어, HMBA 삼량체 또는 사량체) 또는 이종 HMBA/HMBi 올리고머 (적어도 하나의 HMBA 단량체 단위 및 적어도 하나의 HMBi 단량체 단위를 포함함)를 형성할 수 있다. "HMBA 이량체" 및 "HMBA 올리고머" 구조는 전형적으로 물과 함께 "88% HMBA"의 상업용 샘플에 존재한다.

[0090] 용어 "순도" 또는 백분율 화합물의 표현 (예를 들어, x% HMBA)은 중량, GC 분석, 및/또는 HPLC 분석에 의해 결정된, 샘플 내 화합물의 순도를 지칭한다. 일부 양태에서, 중량 순도는 UV 검출을 사용한 GC 또는 HPLC 분석에 의해 결정된다.

[0091] 용어 "중량 기준의 순도"는 샘플에서 다른 성분에 대한 샘플에서 화합물의 순도를 지칭하며, 여기서 화합물의 질량 대 샘플의 질량의 비율은 백분율로 표시된다.

[0092] 가스 크로마토그래피(GC) 또는 HPLC 순도와 관련하여 용어 "순도"는 크로마토그램에서 모든 피크 면적의 합에 대한 관심있는 화합물에 대한 피크 면적의 계산된 순도 (%로 표시됨)를 의미한다. 일부 양태에서, 순도는 UV 검출로 HPLC에 의해 결정된다.

[0093] 일부 양태에서, 순도는 규제 제품에 대한 마케팅 규정에 따라 요구되는 순도이다. 예를 들어, HMBi의 경우, 화합물은 (예를 들어, 칼-피셔 분석에 의해 결정된) 0.5% 이하의 물을 포함하다. (2013년 5월 22일자의 위원회 시행 규정(EU) No 469/2013 참고.)

[0094] 용어 "조", "조 생성물" 및 "조 화합물"은 반응 혼합물의 농축 및/또는 반응 혼합물을 유기 용매로 추출한 후 반응 혼합물 및 유기 추출물의 농축물로부터 수득된 화합물의 샘플을 지칭한다.

[0095] 용어 "반응 동안 생성되지 않음"은 주어진 화합물을 생성물로 생성하지 않는 반응을 지칭한다. 일부 양태에서, "반응 동안 생성되지 않음"은 화학량론적 양, 촉매량, 또는 검출가능한 양으로 생성되지 않음을 의미한다. 일부 양태에서, "반응 동안 생성되지 않음"은 물질이 반응의 초기에 (예를 들어, 출발 물질과의 혼합물로) 존재할 수 있지만 물질의 양이 반응 동안 실질적으로 증가하지 않는다는 것을 의미한다. 일부 양태에서, 이소프로필 알코올 및/또는 물은 본 명세서에 기재된 특정 반응에서 생성되지 않는다. 이소프로필 알코올의 검출은 GC 또는 당업계에 공지된 다른 방법에 의해 수행될 수 있고, 물의 검출은 칼 피셔 분석 또는 당업계에 공지된 다른 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0096] 본 명세서에 사용된 용어 "물의 양 감소"는 반응 혼합물로부터 물의 부분적 또는 완전한 제거를 지칭한다. 물의 완전한 제거는 칼-피셔 분석과 같은 표준 검출 방법을 사용하여 물이 검출될 수 없음을 나타낸다.

[0097] 용어 "동물 사료 조성물"은 동물 영양에 사용하기에 적합한 제품을 지칭한다. 일부 양태에서, 동물 사료 조성물은 동물 사료 (예를 들어, 보충제를 포함하는 식품 또는 음용수)이고, 일부 양태에서 동물 사료 조성물은 사료 첨가제이다. 사료 첨가제는 동물 사료물질 또는 음용수와 혼합하는 데 적합하다.

[0098] 용어 "담체"는 동물 사료 첨가제에 적합한 담체를 지칭한다. 적합한 담체는 물 (액체 또는 고체 사료 첨가제용) 또는 실리카 (고체 사료 첨가제용)를 포함한다. 일부 양태에서, 담체는 실리카 (이산화규소)이다. 일부 양태에서, 사료 첨가제는 화합물 및 실리카를 3:2 비율로 포함한다.

[0099] 일부 양태에서, 동물 사료는 중량 기준으로 2.5% 또는 1% HMBi가 보충된 펠릿화된 단백질-풍부 사료 (예를 들어, 땅콩, 평지씨 가루 및/또는 대두 가루를 기준으로 함)를 포함한다. 일부 양태에서, 동물 사료는 중량 기준으로 0.5% 또는 3.0% HMBi가 보충된 약 45% 및 약 50% 곡물 (옥수수, 보리, 밀, 및/또는 밀 부산물)을 포함한다. 일부 양태에서, 동물 사료는 중량 기준으로 각각 2.5% 또는 1% HMBi가 보충된 당밀이 있는 매시 사료, 또는 펠릿화된 사료를 포함한다.

[0100] 용어 "투여하는 것"은 표적 동물에게 보충제를 제공하는 것을 의미한다. 투여하는 것은 경구로, 예를 들어 화합물을 포함하는 음식 또는 음용수의 섭취를 통해, 또는 주사 또는 다른 투여의 방식에 의해 수행될 수 있다.

[0101] 본 명세서에 사용된, "우유를 개선하는 것"은 처리되지 않은 대응물에 의해 생성된 것과 비교하여 처리된 젖소 또는 처리된 젖소 군에 의해 생성된 우유의 품질 및/또는 양에서의 개선을 지칭한다. 우유의 개선은 예를 들어 우유에서 증가된 단백질 함량 (예를 들어, 알파, 베타 및/또는 카파 단백질에서의 증가), 우유에서 증가된 지방 함량 및/또는 생산되는 우유의 증가된 부피를 포함한다.

[0102] 본 명세서에 사용된, "소의 상태를 개선하는 것"은 처리되지 않은 대응물에서의 건강 측정과 비교하여 처리된 소 또는 처리된 소의 군의 건강 측정의 개선을 지칭한다. 소의 상태의 개선은 예를 들어 처리되지 않은 동물에 비해 일부 특성에서 증가, 예를 들어, 체중 증가를 의미할 수 있다.

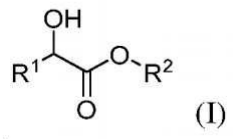
[0103] 본 명세서에 사용된, 생식력의 개선은, 예를 들어, 분만과 번식 사이의 간격을 단축하고/하거나 수정 동안 다산화 백분율을 증가시키는 것을 포함한다.

[0104] 본 명세서에 사용된, 간 기능의 개선은, 예를 들어, 대사 문제에서 감소, 초저밀도 지단백질의 수준에서의 개선, 혈액 케톤증에서의 감소 및/또는 간 지방증의 발병률에서 감소를 포함한다.

[0105] 본 명세서에 사용된, "에너지의 증가"는, 예를 들어, 반추위에서 발효 과정의 자극으로 인해 소화가능한 유기물질의 증가와, 따라서 동물에 대한 더 많은 에너지를 초래하는 것을 지칭한다.

[0106] **전이에스테르화**

[0107] 일부 실시형태에서, 개시내용은 식 (I)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이며:

[0108] 

(I)

[0109] 여기서

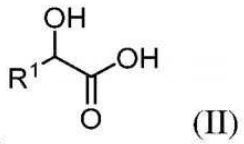
[0110] R^1은 H; -OH, -SH, -S-C_{1-4} 알킬, -$CONH_2$, 또는 구아니디노로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; -OH 또는 C_{1-4} 알킬로

선택적으로 치환된 페닐; 인돌릴; 및 이미다졸릴로부터 선택되고;

[0111] 여기서 R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이고; 그리고

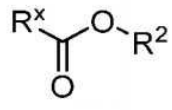
[0112] R^2는 C_{1-8} 알킬 또는 C_{4-7} 사이클로알킬임;

[0113] 상기 방법은 식 (II):

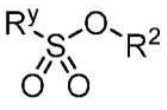
[0114] 

(II)

[0115] 의 화합물을 식 (A) 또는 식 (B) 또는 식 (C)의 시약과 반응시키는 것을 포함한다:

[0116] 

(A)



(B)

$(R^2O)_3B$ (C)

[0117] 여기서 R^x는 H, C_{1-4} 알킬, 및 CH_2=CH-로부터 선택되고; 그리고

[0118] R^y는 C_{1-3} 알킬임.

[0119] 일부 실시형태에서, 식 (A)의 시약 (예를 들어, 이소프로필 아세테이트, 이소프로필 포르메이트, 이소프로필 아크릴레이트) 또는 식 (B)의 시약 (예를 들어, 이소프로필 메탄설포네이트) 또는 식 (C)의 시약 (예를 들어, 트리이소프로필 보레이트)은 반응 용매로서 작용한다. 일부 실시형태에서, 식 (A), (B) 또는 (C)의 시약은 HMBA 출발 물질에 대해 약 1몰 당량 ("당량" 또는 "eq." 또는 "equiv.") 내지 약 20당량, 또는 약 1 당량 내지 약 10 당량, 또는 약 1 당량 내지 약 5 당량, 또는 약 1 당량 내지 약 3 당량의 양으로 사용된다. 일부 실시형태에서, 식 (A)의 시약은 이소프로필 아세테이트이고 이소프로필 아세테이트는 반응 용매로서 작용한다 (즉, 용매가 첨가되지 않은 순수한 이소프로필 아세테이트). 일부 실시형태에서, 식 (B)의 시약은 이소프로필 메탄술포네이트이고 이소프로필 메탄술포네이트는 반응 용매로서 작용한다. 일부 실시형태에서, 식 (C)의 시약은 트리이소프로필 보레이트이고 트리이소프로필 보레이트는 반응 용매로서 작용한다. 일부 실시형태에서, 반응은 식 (A), (B) 또는 (C)의 시약이 아닌 적어도 하나의 별도의 유기 용매에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 개별 유기 용매는 R^2-OH (예를 들어, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올 등), 디이소프로필 에테르, THF, 디클로로메탄, 메틸-THF, 톨루엔, 및 디옥솔란이다. 일부 실시형태에서, 반응 용매는 이소프로필 알코올이다. 일부 실시형태에서, 반응 용매는 이소프로필 알코올이고, 시약은 식 (A)의 시약 (예를 들어, 이소프로필 아세테이트)이고, 약 1 당량 내지 약 10 당량, 또는 약 1 당량 내지 약 5 당량, 또는 약 1당량 내지 약 3당량의 시약이 HMBA 출발 물질에 대해 사용된다.

[0120] 일부 실시형태에서, 시약은 이소프로필 아세테이트와 같은 식 (A)의 시약이고, 시약은 아세틸 클로라이드와 같은 식 $R^XC(O)Cl$의 화합물을 이소프로필 알코올과 같은 식 R^2OH의 화합물과 반응시킴에 의해 제자리에서 생성된다. 이소프로필 아세테이트와 같은 식 (A)의 시약의 생성 혼합물은 반응을 위해 식 (II) 또는 (II-A)의 화합물과 조합된다.

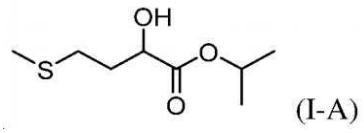
[0121] 일부 실시형태에서, R^1은 H이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -OH, -SH, -S-C_{1-4}알킬, -$CONH_2$, -NR^aR^b, 또는 구아니디노로 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -OH, -SH, 또는 -S-C_{1-4}알킬로 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, -CH_2-OH, 및 -CH_2CH_2-S-C_{1-4}알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^1은 -CH_2CH_2-S-CH_3이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -OH 또는 C_{1-4}알킬로 선택적으로 치환된 페닐; 인돌릴; 및 이미다졸릴로부터 선택된다.

[0122] 일부 실시형태에서, R^2는 메틸, 에틸 및 이소프로필로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^2는 이소프로필이다.

[0123] 일부 실시형태에서, 시약은 식 (A)의 시약이다. 일부 실시형태에서, R^x는 H, 메틸 및 CH_2=CH-로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^x는 메틸이다. 일부 실시형태에서, 시약은 식 (B)의 시약이다. 일부 실시형태에서, R^y는 메틸이다. 일부 실시형태에서, 시약은 식 (C)의 시약이다. 일부 실시형태에서, 시약은 식 (C)의 시약이고 R^2는 이소프로필이다.

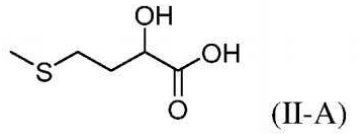
[0124] 일부 실시형태에서, R^1은 -CH_2CH_2-S-CH_3이고 R^2는 이소프로필이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -CH_2CH_2-S-CH_3이고, R^2는 이소프로필이고, 시약은 식 (A)의 시약이고, R^x는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -CH_2CH_2-S-CH_3이고 R^2는 이소프로필이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -CH_2CH_2-S-CH_3이고, R^2는 이소프로필이고, 시약은 식 (B)의 시약이고, R^y는 메틸이다.

[0125] 일부 실시형태에서, 개시내용은 식 (I-A)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이며:

[0126] 

(I-A)

[0127] 상기 방법은 식 (II-A):

[0128] 

(II-A)

[0129] 의 화합물과 이소프로필 아세테이트 또는 이소프로필 메탄술포네이트와의 반응을 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응은 이소프로필 아세테이트와의 반응이다. 일부 실시형태에서, 반응은 반응 용매로서 이소프로필 알코올 내 이소프로필 아세테이트와의 반응이다.

[0130] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 식 (I) 및 (I-A)의 화합물을 제조하는 방법은 적어도 하나의 비극성 용매를 반응 혼합물, 예를 들어 식 (II)의 화합물과 식 (A), (B), 또는 (C) 사이의 반응; 또는 식 (II-A)의 화합물과 이소프로필 아세테이트 또는 이소프로필 메탄술포네이트 사이의 반응에 첨가하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응은 반응 혼합물의 소수성 상 및 친수성 상을 포함하는 2-상 반응이다. 일부 실시형태에서, 비극성 용매는 석유 에테르, 톨루엔, 메틸 tert-부틸 에테르, 헥산, 사이클로헥산, 헥산류, n-헵탄, 옥탄, 노난, 데칸 및 벤젠으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 비극성 용매는 헥산, 헥산류, n-헵탄, 옥탄, 노난, 데칸, 벤젠, 톨루엔 및 메틸 tert-부틸 에테르로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 비극성 용매는 n-헵탄이다.

[0131] 일부 실시형태에서, 반응은 산 촉매의 부재에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 반응은 적어도 하나의 산 촉매의 존재에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 산 촉매는 H_2SO_4, HCl 및 p-톨루엔술폰산(p-TsOH)으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 산 촉매는 HCl이다. 일부 실시형태에서, 산 촉매는 아세틸 클로라이드 또는 TMSCl과 물 또는 알코올(예를 들어, 식 (II) 또는 (II-A)의 반응에 의해 제자리에서 생성되는 HCl이다. 일부 실시형태에서, 반응은 약 1 이상의 pH에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 반응은 약 3 이상의 pH에서 수행된다.

[0132] 일부 실시형태에서, 식 (II) 또는 식 (II-A)의 화합물 (출발 물질)은 반응 이전에 물을 포함하는 샘플에 존재하고, 방법은 샘플을 식 (D):

[0133] C_{1-3}알킬-C(O)Cl (D)

[0134] 의 산 클로라이드와 접촉시켜 HCl을 포함하는 촉매 혼합물을 생성하고 시약을 촉매 혼합물과 조합함에 의해 샘플 내 물의 양을 감소시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 식 (D)의 산 클로라이드의 적어도 몰 당량 또는 몰 과량이 (예를 들어, 칼-피셔 분석에 의해 결정된 바와 같이) 샘플 내 물의 양에 대해 사용된다.

일부 실시형태에서, HCl은 이에 의해 제자리에서 생성된다.

[0135] 일부 실시형태에서, 식 (II) 또는 식 (II-A)의 화합물 (출발 물질)은 반응 이전에 물을 포함하는 샘플에 존재하고, 방법은 샘플을 반응 이전에 적어도 하나의 건조제로 처리하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 건조제는 $MgSO_4$, Na_2SO_4, PO_5, 규조토, $CaCl_2$, 분자체, 또는 공비 용매 (예를 들어, n-프로판올 또는 벤젠과 같은 용매)로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 건조제는 $MgSO_4$ 및 Na_2SO_4로부터 선택된다.

일부 실시형태에서, 건조제는 샘플에 순수하게 첨가된다. 다른 실시형태에서, 샘플은 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트, 또는 디클로로메탄과 같은 극성 또는 비극성 용매에서 희석되고, 건조제 상에서 건조된다. 일부 실시형태에서, 건조제는 여과에 의해 샘플로부터 제거된다. 다른 실시형태에서, 건조제는 공비 용매이고 증류에 의해 제거된다 (예를 들어, 물의 공비 제거). 일부 실시형태에서, 공비 용매는 헥산, n-헵탄, n-프로판올, 이소프로필 아세테이트, 에틸 아세테이트, 톨루엔 및 벤젠으로부터 선택된다.

[0136] 일부 실시형태에서, 반응은 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 포함하는 반응 혼합물을 제공하고, 방법은 선택적으로 증류에 의해 조 잔류물을 제공함에 의해, 식 (A)(예컨대 이소프로필 아세테이트) 또는 식 (B)(예컨대 이소프로필 메탄술포네이트), 또는 식 (C)(예컨대 트리이소프로필 보레이트)의 시약의 양을 감소시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 반응 혼합물 또는 조 잔류물에 염기를 첨가하는 것으로, 선택적으로 여기서 염기는 아세트산나트륨, 수성 NaOH, 예컨대 0.1 내지 10N 수성 NaOH, 또는 5N NaOH, 수성 $NaHCO_3$, 수성 K_2CO_3, 또는 수성 Na_3PO_4이고, 바람직하게는 염기는 0.1 내지 10N 수성 NaOH, 또는 5N NaOH로, pH를 약 5 내지 약 10, 또는 약 5 내지 약 9, 또는 약 5 내지 약 8의 범위로 증가시켜 염기성 혼합물을 제공하는 단계, 및 염기성 혼합물로부터 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 적어도 하나의 비극성 용매 안으로 추출하여 추출물을 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 비극성 용매는 헥산, 헥산류, n-헵탄, 옥탄, 노난 및 데칸으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 비극성 용매는 n-헵탄이다. 일부 실시형태에서, 추출에 사용되는 n-헵탄의 부피는 계산된 HMBi 수율 또는 조 잔류물 (예를 들어, 혼합물에서 계산되거나 추정된 HMBi의 양)의 킬로그램당 약 1 내지 10mL, 또는 약 1 내지 5mL, 또는 약 1 내지 3mL, 또는 약 2mL이다. 일부 실시형태에서, 추출에 사용되는 n-헵탄은 추출하기 전에 약 25℃ 내지 50℃, 또는 약 30℃ 내지 약 50℃, 약 30℃ 내지 약 40℃이 있다. 일부 실시형태에서, 추출물은 GC, HPLC 또는 중량 기준으로 적어도 약 95% 순도로 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 선택적으로 증류에 의해 추출물로부터 적어도 하나의 비극성 용매를 제거하여 GC, HPLC 또는 중량 기준으로 적어도 약 95% 순도로 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 제공하는 것을 포함한다.

[0137] 일부 실시형태에서, 반응은 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 포함하는 반응 혼합물을 제공하고, 방법은 반응 혼합물에 염기를 첨가하는 것으로, 선택적으로 여기서 염기는 고체 아세트산나트륨으로, pH를 약 5 내지 약 10, 또는 약 5 내지 약 9, 또는 약 5 내지 약 8의 범위로 증가시켜 염기성 혼합물을 제공하는 단계, 및 염기성 혼합물을 건조제를 사용하여 건조시켜 건조된 염기성 혼합물을 제공하는 단계, 및 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 증류에 의해 건조된 염기성 혼합물로부터 정제하여 GC, HPLC 또는 중량 기준으로 적어도 약 95% 순도로 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 제공하는 단계를 추가로 포함한다.

[0138] 일부 실시형태에서, R^2-OH, 예를 들어 이소프로필 알코올은 반응 동안 생성되지 않는다. 일부 실시형태에서, 물은 반응 동안 생성되지 않는다.

[0139] 일부 실시형태에서, 반응은 적어도 약 20℃, 또는 적어도 약 30℃, 또는 적어도 약 40℃, 또는 적어도 약 50℃, 또는 적어도 약 60℃, 또는 적어도 약 70℃, 또는 적어도 약 80℃, 또는 적어도 약 90℃의 온도, 또는 약 20℃ 내지 약 150℃, 또는 약 20℃ 내지 약 100℃, 또는 약 20℃ 내지 약 90℃, 또는 약 60℃ 내지 약 150℃, 또는 약 60℃ 내지 약 100℃, 또는 약 60℃ 내지 약 95℃, 또는 약 75℃ 내지 약 90℃, 또는 약 80℃ 내지 약 150℃, 또는 약 80℃ 내지 약 100℃, 또는 약 80℃ 내지 약 90℃ 범위의 온도, 또는 약 89℃의 온도에서, 또는 식 (A) 또는 식 (B)의 시약의 환류 온도에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 여기서 시약은 식 (A)의 시약이고 반응은 적어도 약 60℃, 또는 적어도 75℃, 또는 약 80℃, 또는 적어도 약 90℃, 또는 적어도 약 100℃, 또는 약 60℃ 내지 약 150℃, 또는 약 60℃ 내지 약 100℃, 또는 약 60℃ 내지 약 95℃, 또는 약 75℃ 내지 약 90℃, 또는 약 80℃ 내지 약 150℃, 또는 약 80℃ 내지 약 100℃, 또는 약 80℃ 내지 약 90℃의 범위인 온도, 또는 식 (A)의 시약의 환류 온도에서 수행되거나; 또는 시약은 식 (B)의 시약이고 반응은 약 20℃ 내지 약 90℃, 또는 약 20℃ 내지 약 60℃, 또는 약 20℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행된다.

[0140] 일부 실시형태에서, 반응은 약 1시간 내지 약 24시간, 또는 약 2시간 내지 약 15시간, 또는 약 3시간 내지 약

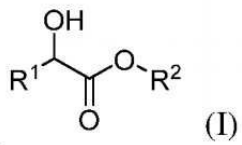
14시간, 또는 약 4시간 내지 약 12시간, 약 4시간 내지 약 10시간, 또는 약 10시간 내지 약 20시간, 또는 약 14시간 내지 약 16시간 범위의 시간 동안 수행된다.

[0141] 일부 실시형태에서, 반응에 이어서, 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물은 석유 에테르, 톨루엔, 메틸 tert-부틸 에테르, 헥산, 사이클로헥산, 헥산류, n-헵탄, 옥탄, 노난, 데칸 및 벤젠과 같은 적어도 하나의 적합한 용매를 사용하여 추출된다. 일부 실시형태에서, 반응에 이어서, 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물은 헥산, 헥산류, n-헵탄, 옥탄, 노난, 데칸, 벤젠, 톨루엔 또는 메틸 tert-부틸 에테르와 같은 적어도 하나의 적합한 용매를 사용하여 추출된다. 일부 실시형태에서, 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 반응시키기 전에, n-헵탄 또는 톨루엔과 같은 적어도 하나의 적합한 용매를 반응 혼합물에 첨가한다. 일부 실시형태에서, 용매는 비극성 용매이다. 일부 실시형태에서, 용매는 극성 용매이다. 일부 실시형태에서, 용매는 헥산, 헥산류, n-헵탄, 옥탄, 노난 또는 데칸, 또는 이의 이성질체의 혼합물이다. 일부 실시형태에서, 용매는 n-헵탄이다. 일부 실시형태에서, 반응에 이어서, 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물은 n-헵탄 안으로 추출된다. 일부 실시형태에서, n-헵탄 추출은 반응 용기에서의 반응 직후에 일어난다. 일부 실시형태에서, 반응은 2-상 반응이고 n-헵탄 추출은 반응 용기에서 반응 동안 식 (I)의 화합물의 형성에 의해 발생한다. 일부 실시형태에서, 반응 혼합물은 약 5 내지 약 10, 또는 약 5 내지 약 9, 또는 약 5 내지 약 8의 pH로 조정되고 생성된 혼합물은 n-헵탄으로 추출된다. 일부 실시형태에서, 반응은 2-상 반응이고 반응 혼합물은 약 5 내지 약 10, 또는 약 5 내지 약 9, 또는 약 5 내지 약 8의 pH로 조정되어 n-헵탄 안으로 분할하는 식 (I)의 화합물의 양을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, n-헵탄의 부피는 계산된 HMBi 수율 또는 조 잔류물의 질량 (예를 들어, 혼합물에 존재하는 HMBi의 계산되거나 추정된 양)의 킬로그램당 약 1 내지 10mL, 또는 약 1 내지 5mL, 또는 약 1 내지 3mL, 또는 약 2mL이다. 일부 실시형태에서, 추출은 추출 전에 약 25℃ 내지 50℃, 또는 약 30℃ 내지 약 50℃, 약 30℃ 내지 약 40℃의 온도에 있는 n-헵탄으로 수행된다. 일부 실시형태에서, n-헵탄은 HMBA 또는 HMBA 및/또는 HMBi 이량체 또는 올리고머 물질보다 HMBi를 선택적으로 추출한다.

[0142] 일부 실시형태에서, 방법은 이소프로필 알코올을 아세틸 클로라이드와 조합하여 이소프로판올 내 이소프로판올 내 이소프로필 아세테이트의 용액을 생성하는 단계 및 식 (II) 또는 식 (II-A)의 화합물을 식 (A)의 시약과 반응시키는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 식 (A)의 시약은 이소프로필 아세테이트이고, 식 (II) 또는 식 (II-A)의 화합물을 이소프로판올 내 이소프로필 아세테이트의 용액에 첨가하는 단계를 포함한다.

[0143] **화학량론적 아세틸화를 통한 에스테르화**

[0144] 일 양태에서, 본 개시내용은 식 (I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것으로:

[0145] 
(I)

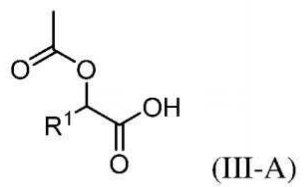
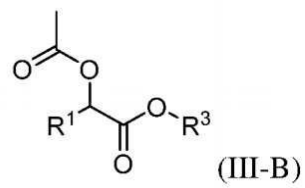
[0146] 여기서

[0147] R^1은 H; -OH, -SH, -S-C_{1-4} 알킬, -$CONH_2$, -NR^aR^b, 또는 구아니디노로 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬; -OH 또는 C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환된 페닐; 인돌릴; 및 이미다졸릴로부터 선택되고;

[0148] 여기서 R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이고; 그리고

[0149] R^2는 C_{1-8} 알킬 또는 C_{4-7} 사이클로알킬임;

[0150] 상기 방법은 식 (III-A) 또는 식 (III-B):

[0151] 
(III-A)

(III-B)

[0152] 여기서 R^3은 $-C(O)R^X$이고;

[0153] 여기서 R^X는 C_{1-4}알킬임,

[0154] 의 화합물을 R^2-OH와 반응시키는 것을 포함한다.

[0155] 일부 실시형태에서, R^2-OH는 식 (III-A) 또는 (III-B)의 화합물의 반응을 위한 용매이다.

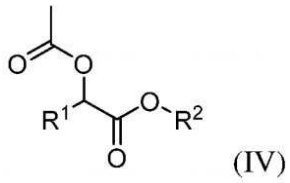
[0156] 일부 실시형태에서, R^1은 H이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -OH, -SH, -S-C_{1-4}알킬, $-CONH_2$, $-NR^aR^b$, 또는 구아니디노로 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -OH, -SH, 또는 -S-C_{1-4}알킬로 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, $-CH_2$-OH, 및 $-CH_2CH_2$-S-C_{1-4}알킬로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, R^1은 $-CH_2CH_2$-S-CH_3이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -OH 또는 C_{1-4}알킬로 선택적으로 치환된 페닐; 인돌릴; 및 이미다졸릴로부터 선택된다.

[0157] 일부 실시형태에서, R^2는 메틸, 에틸 및 이소프로필이다. 일부 실시형태에서, R^2는 이소프로필이다.

[0158] 일부 실시형태에서, 방법은 식 (III-A)의 화합물을 R^2-OH와 반응시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 식 (III-B)의 화합물을 R^2-OH와 반응시키는 것을 포함한다.

[0159] 일부 실시형태에서, R^2-OH와의 반응은 적어도 약 20℃, 또는 적어도 약 30℃, 또는 적어도 약 40℃, 또는 적어도 약 50℃, 또는 적어도 약 60℃, 또는 적어도 약 70℃, 또는 적어도 약 80℃의 온도, 또는 약 20℃ 내지 약 90℃, 또는 약 60℃ 내지 약 95℃, 또는 약 75℃ 내지 약 90℃ 범위, 약 82℃에서의 온도, 또는 R^2-OH의 환류 온도에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 반응은 약 1시간 내지 약 24시간, 또는 약 2시간 내지 약 15시간, 또는 약 3시간 내지 약 14시간, 또는 약 4시간 내지 약 12시간의 범위인 시간 동안 수행된다.

[0160] 일부 실시형태에서, 개시내용은 식 (III-A)의 화합물 또는 식 (III-B)의 화합물을 R^2-OH와 반응시켜 식 (IV)의 화합물을 제공하는 것에 관한 것으로, 여기서, R^1 및 R^2는 본 명세서에 정의된 바와 같으며:

[0161] 

(IV)

[0162] 여기서 R^1 및 R^2는 본 명세서에서 정의된다. 일부 실시형태에서, 식 (I)의 화합물의 제조하는 방법은 식 (III-A) 또는 식 (III-B)의 화합물을 R^2-OH와 반응시켜 식 (IV) 반응 혼합물 내 식 (IV)의 화합물을 제공하는 것을 포함하고; 반응은 식 (IV)의 화합물을 수성 염기로 처리하여 식 (I)의 화합물을 제공하는 것을 추가로 포함한다.

[0163] 일부 실시형태에서, 방법은 다음을 추가로 포함한다:

[0164] (a) 식 (IV) 반응 혼합물을 농축하여 농축된 반응 혼합물을 형성하는 단계; 또는

[0165] (b) 식 (IV) 반응 혼합물로부터 식 (IV)의 화합물을 유기 용매 안으로 추출하여 추출물을 형성하고 추출물을 농축하여 농축된 추출물을 형성하는 단계;

[0166] 여기서, 농축된 반응 혼합물 또는 농축된 추출물 내 식 (IV)의 화합물을 수성 염기로 처리하는 단계는 식 (IV) 농축물을 수성 염기로 처리하는 단계를 포함한다.

[0167] 일부 실시형태에서, 식 (III-A)의 화합물 또는 식 (III-B)의 화합물을 R^2-OH와 반응시켜 식 (IV)의 화합물을 제공하는 방법은 적어도 하나의 비극성 용매를 식 (III-A) 또는 식 (III-B)의 화합물과 R^2-OH 사이의 반응에 추가

하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 반응 혼합물의 소수성 상 및 친수성 상을 포함하는 2-상 반응이다. 일부 실시형태에서, 비극성 용매는 석유 에테르, 톨루엔, 메틸 tert-부틸 에테르, 헥산, 사이클로헥산, 헥산류, n-헵탄, 옥탄, 노난, 데칸 및 벤젠으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 비극성 용매는 헥산, 헥산류, n-헵탄, 옥탄, 노난, 데칸, 벤젠, 톨루엔 및 메틸 tert-부틸 에테르로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 비극성 용매는 n-헵탄이다.

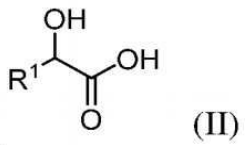
[0168] 일부 실시형태에서, 식 (I)의 화합물은 반응 혼합물의 소수성 상 안으로 분할된다.

[0169] 일부 실시형태에서, 식 (I)의 화합물을 제조하는 방법은 식 (IV)의 화합물을 수성 염기로 처리하여 식 (I)의 화합물을 반응 혼합물의 소수성 상에 제공하는 단계 후, 반응 혼합물의 소수성 상 및 친수성 상을 분리하는 단계 및 소수성 상에 식 (I)를 농축하여 식 (I)의 화합물을 제공하는 단계를 추가로 포함한다.

[0170] 일부 실시형태에서, 수성 염기는 수성 NaOH, 예컨대 0.1N NaOH, 수성 $NaHCO_3$, 수성 K_2CO_3, 또는 수성 Na_3PO_4이다. 일부 실시형태에서, 수성 염기는 0.1N NaOH와 같은 수성 NaOH, 또는 수성 $NaHCO_3$이다.

[0171] 일부 실시형태에서, 방법은 식 (IV)의 화합물을 수성 염기로 처리하여 식 (I)의 화합물을 제공한 후, 식 (I)의 화합물을 유기 용매 안으로 추출하여 식 (I) 추출물을 형성하는 단계, 및 식 (I) 추출물을 농축하여 식 (I)의 화합물을 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 수성 염기로의 처리는 적어도 약 0℃, 또는 적어도 약 20℃, 또는 적어도 약 25℃, 또는 적어도 약 30℃, 또는 적어도 약 40℃의 온도, 또는 약 0℃ 내지 약 70℃, 또는 약 20℃ 내지 약 50℃, 또는 약 20℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행되었다. 일부 실시형태에서, 수성 염기로의 처리는 약 1시간 내지 약 24시간, 또는 약 1시간 내지 약 5시간, 또는 약 1시간 내지 약 3시간 범위의 시간 동안 수행되었다.

[0172] 일부 실시형태에서, 식 (I)의 화합물을 제조하는 방법은 식 (II):

[0173] 

(II)

[0174] 의 화합물을 아실화제로 처리하여 식 (III-A) 또는 식 (III-B)의 화합물을 제공하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 아실화제는 아세틸 클로라이드 또는 아세트산 무수물이다.

[0175] 일부 실시형태에서, 방법은 식 (II)의 화합물을 아실화제와 반응시키기 이전에, 먼저 건조제를 식 (II)의 화합물에 첨가한 후, 식 (II)의 화합물을 건조시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 건조제는 공비 용매이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 건조제는 n-헵탄이다.

[0176] 일부 실시형태에서, 아실화제는 아세틸 클로라이드이고, 선택적으로 여기서 아세틸 클로라이드는 반응 용매이다.

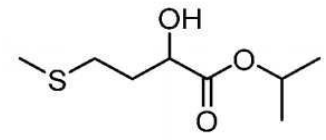
[0177] 일부 실시형태에서, 방법은 식 (III-A)의 화합물을 R^2-OH와 반응시키는 것을 포함하고, 아실화제는 식 (II)의 화합물에 대해 약 1.0 내지 약 1.5몰 당량, 또는 약 1.0 내지 약 1.2몰 당량의 범위인 양 또는 약 1.0, 1.05, 1.1, 또는 1.2몰 당량의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 방법은 식 (III-B)의 화합물을 R^2-OH와 반응시키는 것을 포함하고, 아실화제는 식 (II)의 화합물에 대해 약 1.9 내지 약 2.5몰 당량, 또는 약 1.9 내지 약 2.1몰 당량의 범위인 양 또는 약 2.0몰 당량의 양으로 존재한다.

[0178] 일부 실시형태에서, 아실화제로 식 (II)의 화합물의 처리는 약 0℃ 내지 약 20℃의 범위인 온도에서 아실화제를 식 (II)의 화합물에 첨가하여 아실화 혼합물을 형성하는 단계, 및 아실화 혼합물을 약 21℃ 내지 약 80℃, 또는 약 40℃ 내지 약 80℃ 범위, 또는 약 52℃의 온도, 또는 아실화제의 환류 온도로 가온하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아실화제는 아세틸 클로라이드이고, 가온은 아실화 혼합물을 아세틸 클로라이드의 환류 온도, 또는 약 52℃로 가온하는 것을 포함한다.

[0179] 일부 실시형태에서, 방법은 중량 기준 (및/또는 GC 또는 HPLC 기준)으로 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%의 순도를 가지는 식 (I)의 조 화합물로서 식 (I)의 화합물을 제공하며, 여기서 식 (I)의 조 화합물은 정제되지 않았거나 분별 증류에 의해서만 정제되었다. 일부 실시형태에서, 방법은 실질적으로 단량체 형태이거나 약 5중량% 미만, 또는 약 3중량% 미만의 이량체 및/또는 올리고머 화

합물을 포함하는 식 (I)의 조 화합물로서 식 (I)의 화합물을 제공하며, 여기서 식 (I)의 조 화합물은 정제되지 않았거나 분별 증류에 의해서만 정제되었다.

[0180] 일부 실시형태에서 식 (I-A)의 화합물:

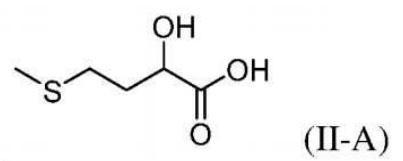


(I-A)

[0181]

[0182] 을 제조하는 방법으로 상기 방법은 다음 단계를 포함한다:

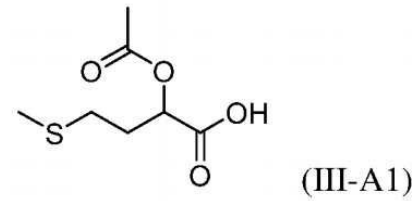
[0183] (a) 식 (II-A):



(II-A)

[0184]

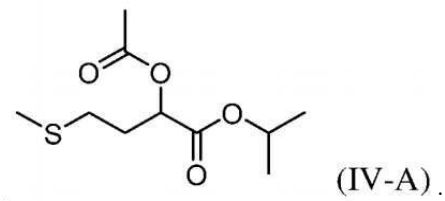
[0185] 의 화합물을 아세틸 클로라이드로 처리하여 식 (III-A)의 화합물을 제공하는 단계:



(III-A1);

[0186]

[0187] (b) 식 (III-A1)의 화합물을 이소프로판올과 반응시켜 식 (IV-A)의 화합물을 제공하는 단계:



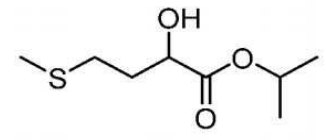
(IV-A);

[0188]

[0189] 및

[0190] (c) 식 (IV-A)의 화합물을 수성 염기로 처리하여 식 (I-A)의 화합물을 제공하는 단계.

[0191] 일부 실시형태에서 식 (I-A)의 화합물:

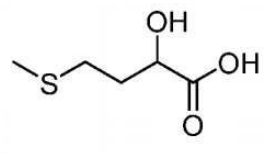


(I-A)

[0192]

[0193] 을 제조하는 방법으로 상기 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0194] (a) 식 (II-A):



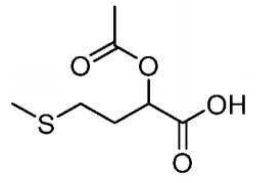
(II-A)

[0195] 의 화합물 및 n-헵탄을 조합하는 단계:

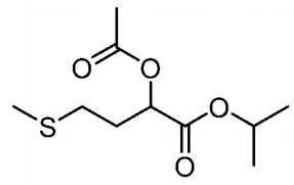
[0196] (b) 공비 증류에 의해 식 (II-A)의 화합물을 건조시키는 단계;

[0197] (c) 건조된 식 (II-A)의 화합물에 비극성 용매로서 n-헵탄을 첨가하는 단계;

[0198] (d) 헵탄 내 식 (II-A)의 건조된 화합물을 아세틸 클로라이드로 처리하여 식 (III-A)의 화합물을 제공하는 단계:

[0199]  (III-A1);

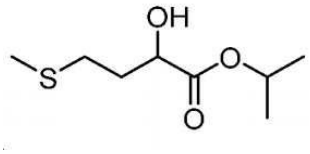
[0200] (e) 식 (III-A1)의 화합물을 친수성 상 및 소수성 상을 포함하는 2상 반응 혼합물 내 이소프로판올과 반응시켜 식 (IV-A)의 화합물을 제공하는 단계:

[0201]  (IV-A);

[0202] (f) 식 (IV-A)의 화합물을 수성 염기로 처리하여 반응 혼합물의 소수성 상에 식 (I-A)의 화합물을 제공하는 단계: 및

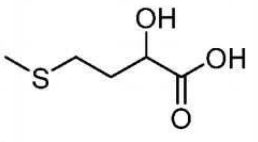
[0203] (g) 친수성 상 염기로부터 소수성 상을 분리하여 식 (I-A)의 화합물을 제공하는 단계.

[0204] 일부 실시형태에서 식 (I-A)의 화합물:

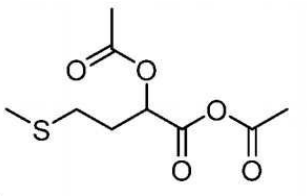
[0205]  (I-A)

[0206] 을 제조하는 방법으로 상기 방법은 다음 단계를 포함한다:

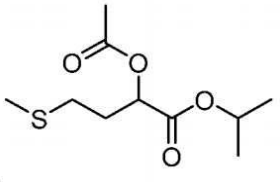
[0207] (a) 식 (II-A):

[0208]  (II-A)

[0209] 의 화합물을 아세틸 클로라이드로 처리하여 식 (III-B1)의 화합물을 제공하는 단계:

[0210]  (III-B1);

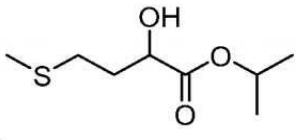
[0211] (b) 식 (III-B1)의 화합물을 이소프로판올과 반응시켜 식 (IV-A)의 화합물을 제공하는 단계:

[0212]  (IV-A);

[0213] 및

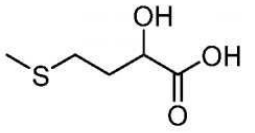
[0214] (c) 식 (IV-A)의 화합물을 수성 염기로 처리하여 식 (I-A)의 화합물을 제공하는 단계.

[0215] 일부 실시형태에서 식 (I-A)의 화합물:

[0216]  (I-A)

[0217] 을 제조하는 방법으로 상기 방법은 다음 단계를 포함한다:

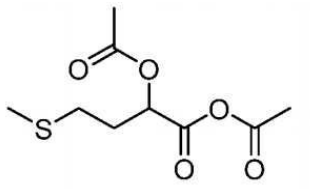
[0218] (a) 식 (II-A):

[0219]  (II-A) 의 화합물 및 n-헵탄을 조합하는 단계:

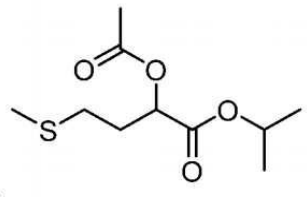
[0220] (b) 공비 증류에 의해 식 (II-A)의 화합물을 n-헵탄에서 건조시키는 단계;

[0221] (c) 건조된 식 (II-A)의 화합물에 비극성 용매로서 n-헵탄을 첨가하는 단계;

[0222] (d) n-헵탄 내 식 (II-A)의 건조된 화합물을 아세틸 클로라이드로 처리하여 식 (III-B1)의 화합물을 제공하는 단계:

[0223]  (III-B1);

[0224] (e) 식 (III-B1)의 화합물을 친수성 상 및 소수성 상을 포함하는 2상 반응 혼합물 내 이소프로판올과 반응시켜 식 (IV-A)의 화합물을 제공하는 단계:

[0225]  (IV-A);

[0226] (f) 식 (IV-A)의 화합물을 수성 염기로 처리하여 반응 혼합물의 소수성 상에 식 (I-A)의 화합물을 제공하는 단계: 및

[0227] (g) 친수성 상 염기로부터 소수성 상을 분리하여 식 (I-A)의 화합물을 제공하는 단계.

[0228] 일부 실시형태에서, 방법은 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 포함하는 반응 혼합물을 제공하고, 방법은 반응 혼합물을 농축하여 조 잔류물을 제공하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 반응 혼합물 또는 조 잔류물에 염기를 첨가하는 것으로, 선택적으로 여기서 염기는 아세트산나트륨, 수성 NaOH, 예컨대 0.1 내지 10N 수성 NaOH, 또는 5N NaOH, 수성 $NaHCO_3$, 수성 K_2CO_3, 또는 수성 Na_3PO_4이고, 바람직하게는 염기는 0.1 내지 10N 수성 NaOH, 또는 5N NaOH로, pH를 약 5 내지 약 10, 또는 약 5 내지 약 9, 또는 약 5 내지 약 8의 범위로 증가시켜 염기성 혼합물을 제공하는 단계, 및 염기성 혼합물로부터 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 적어도 하나의 비극성 용매 안으로 추출하여 추출물을 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 비극성 용매는 석유 에테르, 톨루엔, 메틸 tert-부틸 에테르, 헥산, 사이클로헥산, 헥산류, n-헵탄, 옥탄, 노난, 데칸 및 벤젠으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 비극성 용매는 헥산, 헥산류, n-헵탄, 옥탄, 노난 및 데칸으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 비극성 용매는 n-헵탄이다.

일부 실시형태에서, n-헵탄의 부피는 계산된 HMBi 수율 또는 조 잔류물 (예를 들어, 혼합물에서 계산되거나 추정된 HMBi의 양)의 킬로그램당 약 1 내지 10mL, 또는 약 1 내지 5mL, 또는 약 1 내지 3mL, 또는 약 2mL이다. 일부 실시형태에서, 추출은 추출 전에 약 25℃ 내지 50℃, 또는 약 30℃ 내지 약 50℃, 약 30℃ 내지 약 40℃의 온도에 있는 n-헵탄으로 수행된다. 일부 실시형태에서, 추출물은 GC, HPLC 또는 중량 기준으로 적어도 약 95% 순도로 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 선택적으로 증류에 의해 추출물로부터 적어도 하나의 비극성 용매를 제거하여 GC, HPLC 또는 중량 기준으로 적어도 약 95% 순도로 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 제공하는 것을 포함한다.

[0229] 일부 실시형태에서, 반응은 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 포함하는 반응 혼합물을 제공하고, 방법은 반응 혼합물에 염기를 첨가하는 것으로, 선택적으로 여기서 염기는 고체 아세트산나트륨으로, pH를 약 5 내지 약 10, 또는 약 5 내지 약 9, 또는 약 5 내지 약 8의 범위로 증가시켜 염기성 혼합물을 제공하는 단계, 염기성 혼합물을 건조제를 사용하여 건조시켜 건조된 염기성 혼합물을 제공하는 단계, 및 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 증류에 의해 건조된 염기성 혼합물로부터 정제하여 GC, HPLC 또는 중량 기준으로 적어도 약 95% 순도로 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 제공하는 단계를 추가로 포함한다.

[0230] **화합물 생성물**

[0231] 일부 실시형태에서, 반응은 중량 기준 (및/또는 GC 또는 HPLC 기준)으로 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%의 순도를 가지는 식 (I) 또는 식 (I-A)의 조 화합물을 제공하며, 여기서 식 (I) 또는 식 (I-A)의 조 화합물은 정제되지 않았거나 분별 증류에 의해서만 정제되었다. 일부 실시형태에서, 반응은 실질적으로 단량체 형태이거나 5중량% 미만, 또는 3중량% 미만의 이량체 및/또는 올리고머 화합물을 포함하는 식 (I) 또는 식 (I-A)의 조 화합물을 제공하며, 여기서 식 (I) 또는 식 (I-A)의 조 화합물은 정제되지 않았거나 분별 증류에 의해서만 정제되었다.

[0232] 일부 실시형태에서, 개시내용은 본 명세서에 기재된 방법에서 제조된 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 개시내용은 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물에 관한 것이며, 여기서 화합물은 중량 기준 (및/또는 GC 또는 HPLC 기준)으로 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%의 순도를 가지고, 화합물은 정제되지 않았거나 분별 증류에 의해서만 정제되었다. 일부 실시형태에서, 화합물은 실질적으로 단량체 형태이거나, 약 5중량% 미만, 또는 약 3중량% 미만의 이량체 및/또는 올리고머 화합물과 혼합된다.

[0233] 일부 실시형태에서, HMBi (식 (I-A)) 생성물은 다음 사양 중 하나 이상을 갖는다: (a) 중량 기준 또는 HPLC 분석 기준으로 적어도 약 95% HMBi 단량체 함량 및 화학적 순도; (b) 칼 피셔 분석 기준으로 약 0.5% 미만의 수분 함량; (c) 약 6.0 미만의 pH (물 내 1% 농도에서 측정됨); 및 (d) HPLC 기준으로 약 5000ppm 미만, 또는 약 1 내지 약 4999ppm, 또는 약 100 내지 약 4000ppm, 또는 약 250 내지 약 3000ppm, 또는 약 400 내지 약 2000ppm, 또는 약 500 내지 약 1900ppm 범위인 n-헵탄 함량.

[0234] 식 (II) 또는 (II-A)의 화합물이 HMBA 이량체/올리고머 물질 (예를 들어, 상업적으로 이용가능한 88% HMBA)과의 출발 물질 혼합물에 있는 경우, 본 명세서에 기재된 에스테르화 반응은 이량체/올리고머를 해중합할 수 있고 생성된 단량체를 HMBi로 전환할 수 있다. 따라서, 현재 기재된 반응은 출발 물질에서 단량체 식 (II)/(II-A)의 양에 비해 HMBi의 100% 초과 수율을 달성할 수 있다. 일부 실시형태에서, HMBA는 출발 물질이고 약 95% 순도로 사용된다. 일부 실시형태에서, HMBA 출발 물질은 95% 순도이고 무수이다. 일부 실시형태에서, HBMA 출발 물질은 88% 순도이며, 이는 단량체, 이량체 및 올리고머 물질, 및 물을 포함한다. 일부 실시형태에서, HMBA 출발 물질은 2-하이드록시-4-(메틸티오)부탄니트릴(HMBN)의 가수분해의 직접적인 생성물이 아니다. 일부 실시형태에서, HMBA 출발 물질은 α-하이드록시-γ-부티로락톤 또는 2-하이드록시-4-(메틸티오)부탄아미드로부터 유도된다.

[0235] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에 의해 제조된 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물이 또한 본 명세서에 개시되어 있다. 일부 실시형태에서 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물이며, 여기서 화합물은 중량 기준 (및/또는 GC 또는 HPLC 기준)으로 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%의 순도를 가지고, 화합물은 조 화합물이고, 정제되지 않았고/않았거나 분별 증류에 의해서만 정제되었다. 일부 실시형태에서, 화합물은 R^1이 $-CH_2CH_2-S-CH_3$이고 R^2가 이소프로필인 식 (I)의 화합물이거나, 또는 화합물은 식 (I-A)의 화합물이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 실질적으로 단량체 형태이거나, 약 5중량% 미만, 또는 약 3중량% 미만의 이량체 및/또는 올리고머 화합물과 혼합된다.

[0236] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중량 기준으로 또는 HPLC 분석 기준으로 적어도 95%의 식 (I-A)의 화합물

(HMBi) 및 불순물로서 약 1 내지 4999ppm의 n-헵탄을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 불순물로서 약 1 내지 약 1000ppm의 n-헵탄을 포함한다.

[0237] **동물 사료 조성물 및 용도**

[0238] 일부 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 식 (I) 또는 식 (I-A)의 화합물을 포함하는 동물 사료 조성물에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 동물 사료 조성물은 캐틀, 소, 양, 영양, 사슴, 기린, 솟과 동물 (예를 들어, 들소, 버팔로 또는 야크), 염소 및/또는 가젤과 같은 반추동물에 투여하기에 적합하다. 일부 실시형태에서, 동물 사료 조성물은 젖소 사료 조성물과 같은 소 사료 조성물, 또는 젖소 사료와 같은 소 사료용 첨가제이다. 일부 실시형태에서, 동물 사료 조성물은 젖소 사료 조성물이다.

[0239] 일부 실시형태에서, 동물 사료 조성물은 동물 사료 또는 동물 사료 첨가제이다. 일부 실시형태에서, 동물 사료 첨가제는 액체 또는 고체 형태로 되고, 여기서 액체 형태는 화합물 및 선택적으로 액체 담체를 포함하고, 고체 형태는 고체 담체와 혼합된 화합물을 포함하고, 선택적으로 고체 담체는 실리카 (이산화규소)이고, 선택적으로 여기서 화합물 대 고체 담체의 비는 약 5:1 내지 약 1:5이거나, 또는 3:2이다. 일부 실시형태에서, 사료 조성물은 액체 사료 첨가제 또는 고체 사료 첨가제이다. 일부 실시형태에서, 동물 사료 조성물은 음용수 첨가제이다. 일부 실시형태에서, 액체 사료 첨가제 또는 음용수 첨가제는 약 4.0 내지 약 7.5 범위의 pH를 갖는다.

[0240] 동물 사료 조성물의 일부 실시형태에서, R^1은 $-CH_2CH_2-S-CH_3$이고 R^2는 이소프로필이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 식 (I-A)의 화합물이다.

[0241] 일부 실시형태에서, 개시내용은 본 명세서에 기재된 화합물 또는 동물 사료 조성물을 소에 투여하는 것을 포함하는, 생체이용가능한 메티오닌을 젖소에 공급하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 투여는 화합물을 함유하는 사료 조성물을 소에게 공급하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 동물 사료 조성물을 소에게 투여하는 것을 포함하는, 적어도 약 50%의 생체이용가능한 메티오닌을 젖소에게 공급하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 동물 사료 조성물을 소에 공급하는 것을 포함하는, 젖소로부터 수득된 우유를 개선하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 우유에서의 개선은 우유에서 증가된 단백질 함량을 포함한다. 일부 실시형태에서, 우유에서의 개선은 우유에서 증가된 지방 함량을 포함한다. 일부 실시형태에서, 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 동물 사료 조성물을 소에게 공급하는 것을 포함하는, 소의 상태를 개선하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 소의 상태에서의 개선은 개선된 생식력을 포함한다. 일부 실시형태에서, 소의 상태에서의 개선은 개선된 간 기능을 포함한다. 일부 실시형태에서, 소의 상태에서의 개선은 에너지에서 증가를 포함한다.

[0242] **HMBi 단리/추출의 방법**

[0243] HMBi와 HMBA, HMBA 이량체, HMBA 올리고머, HMBi 이량체 및 HMBi 올리고머로부터 선택되는 적어도 하나의 불순물의 혼합물을 n-헵탄 상과 염기성 수상 상 사이에서 분할함에 의해 HMBi를 추출 또는 단리하는 방법이 또한 본 명세서에 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 염기성 수성 상은 약 5 내지 약 10, 또는 약 5 내지 약 9, 또는 약 5 내지 약 8의 pH에 있다.

[0244] 일부 실시형태에서 HMBi의 n-헵탄 상 안으로의 분할은 반응이 완료된 후, 또는 거의 완료된 후, 또는 중단된 후 n-헵탄이 반응 혼합물에 첨가될 때 일어난다. 일부 실시형태에서, HMBi의 n-헵탄 상 안으로의 분할은 12-24시간 후, 또는 16 내지 24시간 내에, 또는 12 내지 16시간 내에, 또는 14 내지 18시간 내에 n-헵탄이 반응 혼합물에 첨가될 때 일어난다.

[0245] HMBi와 HMBA, HMBA 이량체, HMBA 올리고머, HMBi 이량체, 및 HMBi 올리고머로부터 선택된 적어도 하나의 불순물의 혼합물을 2상 반응의 소수성 상과 친수성 상 사이에 분할함에 의해 HMBi를 추출 또는 단리하는 방법이 또한 본 명세서에 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 소수성 상은 n-헵탄을 포함한다. 일부 실시형태에서, 친수성 상은 이소프로판올을 포함한다. 일부 실시형태에서, HMBi는 소수성 상으로 분할되고 적어도 하나의 불순물은 반응 동안 친수성 상 안으로 분할된다.

[0246] 일부 실시형태에서 n-헵탄 상 안으로 HMBi의 분할은 n-헵탄을 HMBA, 아세틸 클로라이드, 이소프로필 알코올 및/또는 본 명세서에 기술된 바와 같은 반응물의 임의의 다른 조합과 함께 반응 혼합물에 첨가함에 의해 반응 공정 동안 일어난다. 일부 실시형태에서 n-헵탄 상 안으로 HMBi의 분할은 수성 염기가 반응 혼합물에 첨가될 때 일어난다. 일부 실시형태에서, 수성 염기를 반응 혼합물에 첨가하는 것은 n-헵탄 상에서 HMBi의 양을 증가시킨다.

[0247] 특정 이론에 얽매이지 않고, n-헵탄이 반응 혼합물에 첨가될 때, 2-상 반응 혼합물을 생성하여, 더 소수성인 생성물이 소수성/친수성 상 경계를 가로질러 반응 혼합물의 친수성 상 (분할 및/또는 분포 계수에 기초함)으로부터 2상 반응 혼합물의 소수성 상 안으로 이동하는 것으로 여겨진다. 르 샤틀리에의 원리에 기반하여, 반응의 평형은 생성물의 형성에 유리하도록 전이될 수 있어, 동시에 생성물을 친수성 상으로부터 소수성 안으로 분할함에 의해 친수성 상에서 바람직하지 않은 부반응을 겪는 것으로부터 생성물을 보호할 수 있다.

[0248] 일부 실시형태에서, 비극성 용매는 석유 에테르, 톨루엔, 메틸 tert-부틸 에테르, 헥산, 사이클로헥산, 헥산류, n-헵탄, 옥탄, 노난, 데칸 및 벤젠으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 다른 비극성 용매, 예를 들어 석유 에테르, 톨루엔, 메틸 tert-부틸 에테르, 헥산, 사이클로헥산, 옥탄, 데칸 및 벤젠이 소수성 상으로 사용될 수 있다.

[0249] 일부 실시형태에서, n-헵탄의 부피는 계산된 HMBi 수율 또는 조 잔류물의 질량 (예를 들어, 혼합물에서 계산되거나 추정된 HMBi의 양)의 킬로그램당 약 1 내지 10mL, 또는 약 1 내지 5mL, 또는 약 1 내지 3mL, 또는 약 2mL이다. 일부 실시형태에서, 추출은 추출 전에 약 25℃ 내지 50℃, 또는 약 30℃ 내지 약 50℃, 약 30℃ 내지 약 40℃의 온도에 있는 n-헵탄으로 수행된다.

[0250] 일부 양태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 반응은 연속 유동 장치를 사용하여 수행될 수 있다.

[0251] 본 개시내용의 양태는 다음 실시예에 비추어 추가로 이해될 수 있으며, 이는 어떤 식으로든 본 개시내용의 범주를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

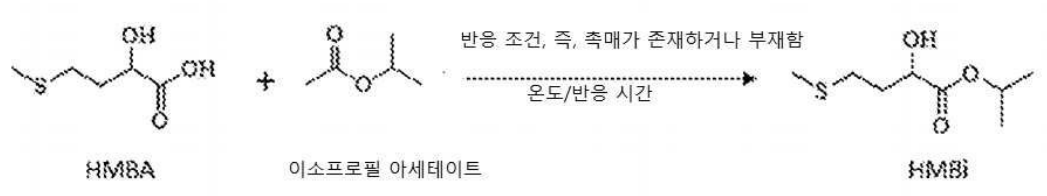
[0252] 당업자는 많은 변형, 대안 및 균등물이 가능하다는 것을 이해할 것이다. 이러한 모든 변형, 대안 및 균등물은 본 명세서에 포괄되도록 의도된다.

[0253] **실시예**

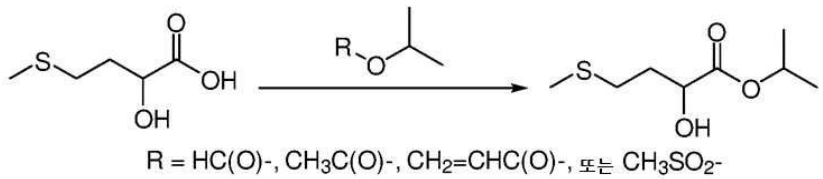
[0254] 장비. 모든 mmol-규모 실험은 자기 교반기 막대, 적하 깔때기 및 온도계가 있는 100mL 또는 250mL 3-구 둥근-바닥 플라스크를 사용하여 수행되었다. 반응 플라스크에는 반응 온도를 모니터링하기 위해 콘덴서와 온도계가 장착되었다. 환류에서 진행되는 반응의 경우, 반응 혼합물은 실리콘 오일-배스를 사용하여 가열되었다. 실온 이하의 온도에서 실험을 위해, 염/얼음 냉각 혼합 욕이 사용되었다. 모든 kg-규모 실험은 2개의 콘덴서와 오버헤드 교반기가 장착된 5L 유리 라이닝 반응기 또는 5L 재킷 3-구 용기 플라스크를 사용하여 수행되었다. 중간체 및 조 생성물의 농축 및/또는 정제는 실험실 규모 진공 증류 유닛 또는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 수행되었다.

[0255] 실시예 1-12의 경우, 단량체성 HMBA (가능하게는 이량체 및/또는 올리고머의 혼합물을 가짐)를 함유하는 HMBA (최소 95% 순도); 또는 단량체, 이량체 및/또는 올리고머의 혼합물을 함유하는 HMBA (88% 순도) 및 12% 물을 표시된 대로 출발 물질로 사용했다.

[0256] **일반 개략도 1: 전이에스테르화.**

[0257] 

[0258] **실시예 1. HMBA 및 다양한 이소프로필 에스테르(들)의 전이에스테르화를 통한 HMBi의 스크리닝 규모 합성.**

[0259] 

[0260] HMBA (95.6%; 1.70g, 1.0 eq)를 10 eq의 이소프로필 포르메이트 (10g)를 함유하는 100mL 반응 용기 안으로 첨가하였다. 이 반응에는 산 촉매가 사용되지 않았다. 반응 혼합물을 잘 교반한 다음, 7시간 동안 최대 100℃ (또

는 150℃)로 가열하였다. 상승된 온도에서의 반응은 밀봉된 튜브에서 수행되었다. 반응 전후의 반응 혼합물을 샘플링하여 HPLC 검정을 실시하였다. HMBi 전환을 HPLC로 모니터링하였다. 다른 이소프로필 시약과의 반응은 표시된 온도에서 7시간 동안 1 내지 2g 규모로 유사하게 수행되었다. 반응은 또한 이소프로필 시약의 환류 온도에서 실행할 수 있다.

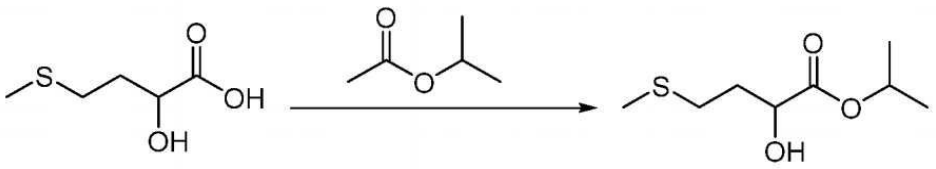
[0261] 표 1은 무-촉매 전이에스테르화 하에서 HMBA와 반응하기 위해 6가지 형태의 이소프로필 에스테르를 사용한 스크리닝 실험의 결과를 나타낸다. 결과는 HMBi가 디이소프로필 카보네이트 또는 디이소프로필 옥살레이트로가 아닌 이소프로필 포르메이트, 이소프로필 아세테이트, 이소프로필 아크릴레이트 및 이소프로필 메탄설포네이트로 생성되었다는 것을 나타낸다. 예를 들어, HMBi는 HMBA와 이소프로필 메탄설포네이트 사이의 반응에 의해 25℃에서 12시간 동안 (전환율 59%; 항목 15로) 생성되었다. 상승된 온도에서 HMBA와 다른 에스테르의 반응 역시 HMBi를 생성했다 (항목 2, 5 및 11).

[0262] **표 1.**

항목	이소프로필 시약	반응 온도 (°C) (RT = 실온)	HMBi 로 전환 %
1	10 eq 이소프로필 포르메이트	RT	-
2	10 eq 이소프로필 포르메이트	100	29
3	10 eq 이소프로필 아세테이트	RT	-
4	10 eq 이소프로필 아세테이트	100	-
5	10 eq 이소프로필 아세테이트	150	19
6	10 eq 디이소프로필 카보네이트	RT	-
7	10 eq 디이소프로필 카보네이트	100	-
8	10 eq 디이소프로필 카보네이트	150	-
9	10 eq 이소프로필 아크릴레이트	RT	-
10	10 eq 이소프로필 아크릴레이트	100	-
11	10 eq 이소프로필 아크릴레이트	150	31
12	10 eq 디이소프로필 옥살레이트	RT	-
13	10 eq 디이소프로필 옥살레이트	100	-
14	10 eq 디이소프로필 옥살레이트	150	-
15	10 eq 이소프로필 메탄설포네이트	RT	59
16	10 eq 이소프로필 메탄설포네이트	100	-

[0263]

[0264] **실시예 2. 이소프로필 아세테이트로 촉매적 전이에스테르화를 통한 HMBA의 전이에스테르화.**



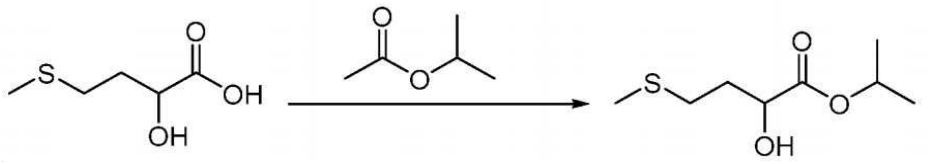
[0265]

[0266] HMBA (95%, 247g)를 디클로로메탄에 희석하고 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 건조된 HMBA를 제공하고, 이를 이소프로필 아세테이트 (500mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 가열하고 반응을 12시간 동안 환류 (~80℃)에서 수행하였다. 반응을 N=3 (N= 실험 횟수)에 대해 반복하였다. 반응 전환을 기체 크로마토그래피로 모니터링하여 반응 기간 동안 HMBi로의 전환을 관찰하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 250mL 에틸 아세테이트와 250mL 물 사이에 분배하였다(2x). 수집된 유기상을 300mL 포화 $NaHCO_3$ (2x) 및 300mL의 포화 NaCl 용액으로 추가로 세정하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 조 HMBi (210g, 75%)를 얻었다. 미정제물을 증류에 의해 정제하여 단리된 수율을 결정하였다. 생성물 순도는 기체 크로마토그래피 및 ^1H NMR에 의해 결정하였다.

[0267] 일부 실험에서, 컬럼 크로마토그래피 후에 HMBi 생성물 (50% 수율)을 단리하였다. 다른 실험에서는 반응을 4시

간에서 12시간 동안 수행한다.

[0268] **실시예 3. 촉매 존재하에서 또는 부재하에서 킬로그램 규모로 이소프로필 아세테이트로 전이에스테르화를 통한 HMBA의 전이에스테르화.**

[0269] 

[0270] HMBA (88%, 1009.95g)를 디클로로메탄 (1.13L)으로 희석하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 건조된 HMBA를 제공하였다. 건조된 HMBA를 2L의 이소프로필 아세테이트 (2.54 eq.)를 함유하는 반응 용기 안에 사입하였다. 비-촉매 전이에스테르화의 경우, 반응 혼합물을 18시간 동안 환류 온도 (~90-95℃)로 가열하였다. 촉매적 전이에스테르화를 위해, 5% wt. (57.35mL) HCl (진한 36%) 또는 5% wt. H_2SO_4 (98%)를 첨가하고 그 후 반응 혼합물을 교반하면서 가열 환류시켰다. 각 경우에 반응 전환율은 HPLC를 통해 모니터링되었다 (오-프라인 측정). 비-촉매 반응, HCl 반응 및 H_2SO_4 반응 동안의 HPLC 분석은 이소프로필 알코올의 생성을 감지하지 못했다 (도 1a 및 1b 참고). HPLC 분석은 다음과 같이 수행되었다:

[0271] 용리액: 650mL의 밀리Q 물 + 2mL의 85% 인산 + 350mL의 아세토니트릴

[0272] 칼럼: OOG-4633-EO, Kinetex 5μm EVO C18, 100Å, 크기: LC-칼럼: 250x4,6mm

[0273] 검출기: 210 nm에서 Spectrosystem UV2000; 유속: 1mL/분. 오븐 온도: 30℃

[0274] 반응이 완료되면, 반응 혼합물을 50℃ 미만으로 냉각시키고 이소프로필 아세테이트 (~700mL)를 감압하에서 증류 제거하였다. 잔류물을 100g의 나트륨 아세테이트 또는 포화 $NaHCO_3$ 용액 (250mL)으로 처리하여 pH 값을 ~8 내지 10으로 조정했다. 혼합물을 예열된 n-헵탄 (1500mL)으로 희석하고 생성된 혼합물을 (HMBi를 추출하기 위해) 60분 동안 교반했다. 유기 상을 분리하고 수성 층을 또 다른 500mL의 예열된 n-헵탄으로 추출하였다. 유기 상을 조합하고 500mL 물(3x) 및 1000mL의 포화 NaCl 용액으로 추가로 세정하였다. 유기 층을 진공 하에서 농축하여 조 HMBi를 얻었다. 그런 다음 조 물질을 (조 질량에 대해) 5% wt.의 활성탄으로 50℃에서 2시간 동안 처리하여 탈색된 조 물질을 얻었다. 혼합물을 여과하고, 여액을 증류하여 n-헵탄을 제거한 다음 진공 하에서 농축시켰다. 생성물 수율 및 순도는 HPLC에 의해 결정되었고, n-헵탄 추출을 사용한 워크-업 전에 78%의 조 순도를 나타내었다.

[0275] 생성물은 ≥95% 단량체성 에스테르의 생성물 순도를 갖는 옅은 내지 밝은-황색 오일로서 수득되었고, 이에 의해 생성물의 구조가 ^{1}H-NMR에 의해 확인되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.08 (hept, J = 6.3 Hz, 1 H), 4.24 (dd, J = 7.9, 3.8 Hz, 1 H), 2.97 (br, 1 H), 2.67-2.55 (m, 2 H), 2.10-2.01 (m, 4 H), 1.93-1.84 (m, 1 H), 1.27 (d, J = 1.9 Hz, 3 H), 1.26(d, J = 2.2 Hz, 3 H).

[0276] 이소프로필 아세테이트 및 산 촉매 또는 이소프로필 메탄술포네이트와의 반응을 상기 기재된 절차에 유사하게 수행하였다. 실험에 대한 결과는 표 2에 나타나 있다.

[0277] **표 2**. HMBi의 킬로그램 규모 합성

항목	반응 출발 물질 (순도) 및 시약(들)	반응 온도 및 시간	수율 (%) HMBi 순도 (%)
1	HMBA (88%) 및 이소프로필 아세테이트	95 °C/18h	수율: 29.8% 순도: 96%
2	5% H_2SO_4의 존재에서 HMBA (88%) 및 이소프로필 아세테이트	95 °C/15 h	수율: 48% 순도: 95%
3	5%의 진한 HC1 의 존재에서 HMBA (88%) 및 이소프로필 아세테이트	95 °C/10h	수율: 71% 순도: 98.8%
4	HMBA[1] (88%) 및 이소프로필 메탄설포네이트	80 °C/16 h	수율: 17% 순도: 95%

[0278]

[0279] [1]HMBA 500g이 출발 물질로 사용되었다.

[0280] 도 1a, 1b, 2a, 2b, 3a 및 3b에 도시된 HPLC 결과는 하기 표에 요약되어 있다.

[0281] **표 2A**: 도 1a에 도시된 HPLC 분석의 요약

피크	체류 시간 (RT) 분/ 면적 (면적 퍼센트)	수득된 생성물 (HPLC 에 의해 측정됨)
A	2.34 분/ 63953 (0.482%) 2.54 분/ 39431 (0.297%)	출발 물질 HMBA & 이량체
B	2.94 분 / 88737 (0.668 %) 3.23 분 내지 3.52 분/28116 (0.212%)	출발 물질 이량체
C	4.098 분 / 면적: 13028731 (98.125%)	HMBi

[0282]

[0283] **표 2B**: 도 1b에 도시된 HPLC 분석의 요약

피크	체류 시간 (RT) 분/ 면적 (면적 퍼센트)	수득된 생성물 (HPLC 에 의해 측정됨)
A	2.37-2.53 분 / 1912831 (29.5%)	출발 물질 HMBA (단량체 & 이량체)
B	3.22 분-3.62 분/ 969593 (14.95%)	출발 물질 HMBA 이량체
C	3.902 분/250898 (3.87%)	iPrOAc(반응 용매 & 전이에스테르화 제제로
D	4.11 분 3347272 (51.64%)	반응 시간 4h 후 반응 혼합물 내 HMBi

[0284]

[0285] **표 2C**: 도 2a에 도시된 HPLC 분석의 요약

피크	체류 시간 (RT) 분 / 면적 (면적 퍼센트)	수득된 생성물 (HPLC 에 의해 측정됨)
A	3.37 분 및 3.62 분 / 277070 (3.39%) 42164 (0.514%) (각각)	출발 물질 HMBA & 이량체
B	4.088 분 / 7838497(95.62%)	워크 업 후 HMBi 피크

[0286]

[0287] **표 2D**: 도 2b에 도시된 HPLC 분석의 요약

피크	체류 시간 (RT) 분 / 면적 (면적 퍼센트)	수득된 생성물 (HPLC 에 의해 측정됨)
A	2.3-3.63 분 / 1618686 (47%)	출발 물질 HMBA & 이량체
B	3.888 분/1021841 (29.7%)	iPrOAc (반응 용매 & 전이에스테르화 제제로
C	4.097 분 658379(19.17%)	반응 혼합물 내 HMBi
D	6.2 분 내지 7.5 분 / 135566 (~2-6%)	반응 시간 (> 10 h)의 기간에 걸쳐 최소화된 이량체 & 올리고머

[0288]

[0289] **표 2E**: 도 3a에 도시된 HPLC 분석의 요약

피크	체류 시간 (RT) 분 / 면적 (면적 퍼센트)	수득된 생성물 (HPLC 에 의해 측정됨)
A	2.3-2.55 분 (HMBA & 이량체) 및 3.25-3.65 분에서 면적 /106044 (0.79 %)	출발 물질
B	3.9 분 / 39061 (0.291%)	이소프로필 아세테이트; iPrOAc
C	4.12 분 / 2365640 (98.884%)	HMBi

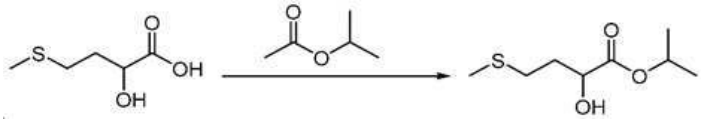
[0290]

[0291] **표 2F**: 도 3b에 도시된 HPLC 분석의 요약

피크	체류 시간 (RT) 분 / 면적 (면적 퍼센트)	수득된 생성물 (HPLC 에 의해 측정됨)
A	2.3-2.54 분 (출발 물질 단량체 & 이량체) / 768707 (21%) 및 3.2-3.6 분에서 (이량체) & 올리고머의 흔적 / 535229 (14.9%)	출발 물질 HMBA & 이량체 및/또는 미지
B	3.9 분/ 580186 (16.2%)	이소프로필 아세테이트; iPrOAc (반응 용매 & 시약)
C	4.1 분 / 1707501 (47.54%)	반응 혼합물 내 HMBi

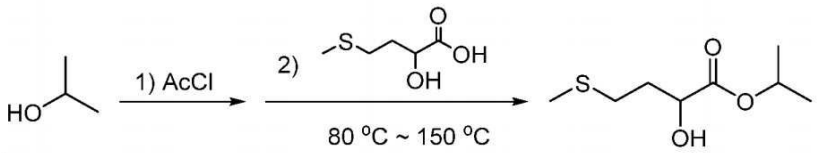
[0292]

[0293] **실시예 4. 촉매로 500kg 규모에서의 이소프로필 아세테이트로 전이에스테르화를 통한 HMBA의 전이에스테르화.**

[0294] 

[0295] HMBA (88%, 500kg)를 1000kg 이소프로필 아세테이트를 함유하는 3000L 스테인리스강 반응기에 사입하였다. 14.5kg H_2SO_4 (98%)를 촉매로서 첨가하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 80-90℃까지 가열하고 6시간 동안 환류시켰다. 반응을 N=3 (N= 실험 횟수)에 대해 반복하였다. 반응이 완료되면, 반응 혼합물을 50℃ 이하로 냉각하고, NaOH 용액 (20wt%, 560kg)을 첨가하여 pH를 6.5-7.5로 조절하였다. 유기 층과 수성 층은 그 후 명확하게 분리되었다. 그런 다음 유기 상을 소량의 물(100kg)로 세정하여 염을 제거했다. 이어서, 40kg의 NaOH 용액(20wt%)을 유기 상 안으로 첨가하여 pH를 6.5-7.5로 조정한 다음, 이를 3000L 스테인리스강 반응기에서 농축하여 조 HMBi 생성물을 얻었다. 생성물 수율 및 순도는 HPLC에 의해 결정하였다 (57.5% 수율, 95% 순도). 도 4는 HMBi의 합성을 위한 예시적인 공정 흐름도이다.

[0296] **실시예 5. *제자리*-생성된 이소프로필 아세테이트와 HMBA의 반응을 통한 HMBi의 합성.**

[0297] 

[0298] 절차 A: 이소프로필 알코올 (2000g)의 교반 샘플에 아세틸 클로라이드를 첨가하고 (HMBA에 대해 110mol%) 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 HMBA (1000g)로 처리하고 생성된 혼합물을 80 내지 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 과정을 가스 크로마토그래피로 모니터링하였다. 반응 결과는 가스 크로마토그래피 (GC)에 의한 HMBA (0.4% 잔류) 및 HMBi (93.0% GC 순도)였다.

[0299] 절차 B: 추가 반응을 4시간 (0% HMBA 잔류; 95.8% HMBi), 6시간 (0.5% HMBA 잔류; 95.4% GC 순도), 8시간 (0.3% HMBA 남음; 95.7% GC 순도), 10시간 (0% HMBA 잔류; 97.0% GC 순도), 24시간 (0% HMBA 잔류; 97.0% GC 순도), 또는 48시간 (0% HMBA 잔류, 96.4% GC 순도) 동안 80 내지 90℃에서 110mol% 아세틸 클로라이드로, 또는 48시간 동안 150 내지 160℃에서 110mol% 아세틸 클로라이드로 (73% GC 순도), 또는 5시간 동안 50 내지 60℃에서 105mol% (91% GC 순도) 또는 110mol% (95% GC 순도) 아세틸 클로라이드로 유사하게 수행했다. 50 내지 60℃에서 101mol% 아세틸 클로라이드로의 반응은 더 느리게 진행되었다.

[0300] 워크-업 절차: 반응은 50 내지 60℃에서 16시간 동안 105mol% 아세틸 클로라이드로 수행되었고 다음에 의해 워크 업되었다:

[0301] (a) 에틸 아세테이트로 희석 및 유기상이 중성 pH가 될 때까지 물로 세정 (반응 혼합물의 81% GC 순도);

[0302] (b) 50 내지 60℃에서 2시간 동안 감압 하에서 농축 (워크업 전 반응 혼합물 내 81% HMBi; 워크업 후 89% GC 순도);

[0303] (c) 감압 하에서 농축 및 그 다음 50 내지 60℃에서 8시간 동안 잔류물 교반 (워크업 전 89% GC 순도; 워크업 후 86% 순도).

[0304] (d) 감압 하에서 농축 및 그 다음 실온에서 3일 동안 잔류물 유지 (워크업 전 89% GC 순도; 워크업 후 83% 순도).

[0305] (e) 감압 하에서 농축 및 그 다음 120 내지 130℃에서 6시간 동안 잔류물 교반 (워크업 전 89% 순도; 워크업 후 69% 순도).

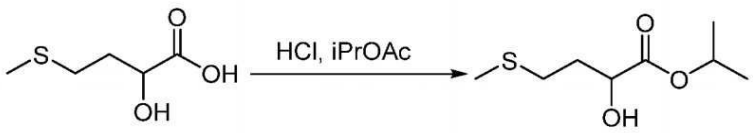
[0306] (f) NaOH 용액으로 중화 (pH 10까지) 및 감압 하에서 3시간 동안 농축 (워크업 전 반응 혼합물에서 HMBi의 96% GC 순도; 워크업 후 79% 순도).

[0307] 절차 C: 교반하면서 이소프로필 알코올(160kg)에 AcCl(5.0kg)을 10분에 걸쳐 10 분할로 첨가하고 (내부 온도 40C 미만) 실온에서 2시간 동안 교반을 계속하였다. 이어서, HMBA(100kg) 및 이소프로필알코올(40kg)을 차례로 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 80 내지 90℃까지 가열하고 이 온도에서 14 내지 16시간 동안

교반하였다. 반응 혼합물을 GC로 모니터링하였다. 40 내지 50℃로 냉각시킨 후, 이소프로필 알코올(100L)을 6 내지 8시간 동안 진공 증류(-0.07MPa)에 의해 회수하였다. 온도를 50 내지 65℃로 유지하여 나트륨 아세테이트(6.0kg)를 첨가하여 pH 값을 5 내지 6으로 조정한 다음 이소프로필 알코올이 더 이상 회수되지 않을 때까지 진공 증류를 계속하였다. 얻어진 HMBi(약 130kg)를 순환수로 냉각하고 5N NaOH 용액 40kg을 첨가하여 pH 값을 8 내지 9로 조정하였다. 혼합물을 n-헵탄(140kg)으로 희석하고 15분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 또 다른 70kg 분할의 n-헵탄으로 추출하였다. n-헵탄을 진공(60 내지 70C, -0.07 MPa) 하에서 제거하고 조 HMBi를 옅은 황색 오일로서 70 내지 75% 수율로 얻었다.

[0308] 얻어진 HMBi는 탈색을 위한 활성탄으로의 선택적 처리에 이어 증류에 의하여 정제되어 적어도 95% 순도로 HMBi를 얻을 수 있다.

[0309] **실시예 6. 무수 HMBA와 이소프로필 아세테이트의 파일럿 규모 반응.**

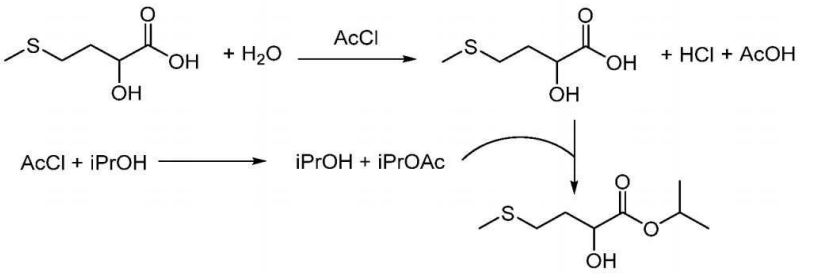
[0310] 

[0311] 순수한 HMBA(88%, 100kg)에 무수 Na_2SO_4(10kg) 또는 $MgSO_4$(10kg)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 2 내지 3시간 동안 교반하여 HMBA로부터 대부분의 물을 제거하였다. 혼합물을 여과하고, 선택적으로 이소프로필 알코올 또는 이소프로필 아세테이트로 세정하였다. 여액에 아세틸 클로라이드(9.14kg, 0.2당량)를 10분에 걸쳐 10 분할로 첨가하고, 반응 혼합물의 온도를 40℃ 미만으로 유지하면서 잔류 수분과 반응시키고 *제자리*에서 HCl을 생성시켰다. 적절한 양의 아세틸 클로라이드는 Na_2SO_4 건조 단계에 이어서 칼-피셔 분석에 의해 결정되었다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 칼-피셔 분석을 사용하여 감지할 수 있는 물이 남아 있지 않음을 확인했다. (실험실 규모에서 건조 과정은 디클로로메탄으로 희석하고 $MgSO_4$ 또는 Na_2SO_4로 건조하고 여과하고 잔류물을 아세틸 클로라이드로 농축하여 잔류 물을 제거하거나 여과액을 아세틸 클로라이드로 처리하여 잔류 물을 제거한 다음 감압 하에서 농축하여 디클로로메탄을 제거함에 의해 성취될 수 있다.) 이소프로필 아세테이트(200kg)를 그 다음 반응기에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 80 내지 90℃까지 가열하고 이 온도에서 14 내지 16시간 동안 교반하였다. HMBi로의 전환을 GC 또는 HPLC로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 약 50℃로 냉각시키고 이소프로필 아세테이트를 6 내지 10시간 동안 (또는 이소프로필 아세테이트가 남지 않을 때까지) 진공 증류(-0.07MPa)에 의해 회수하였다. 얻어진 HMBi를 그 다음 재순환수로 냉각시켰다.

[0312] 워크-업 1: 냉각된 HMBi에 5N NaOH를 첨가하여 pH 값을 8 내지 9로 조정하였다. 혼합물에 n-헵탄(140kg)을 첨가하고 혼합물을 15 내지 30분 동안 격렬하게 교반하였다. 유기 상을 분리하고 수성 층을 또 다른 70kg의 n-헵탄으로 추출하였다. n-헵탄은 60 내지 70℃ 및 -0.07MPa에서 조합한 유기 층으로부터 제거되어 적어도 95% 순도로 조 HMBi를 제공하였다. (물질이 색상에서 갈색이면 활성탄(2 내지 5kg)을 조 HMBi에 직접적으로 첨가할 수 있다.) 혼합물을 2 내지 3시간 동안 교반하고 헹굼 없이 여과하여 밝은-색상의 생성물을 얻었다.

[0313] 워크-업 2: (하나 또는 다중 배치로부터) 냉각된 HMBi에 나트륨 아세테이트를 첨가하여 pH를 5 내지 7로 조정하였다. 혼합물을 그 다음 Na_2SO_4 또는 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 (헹굼 없이) 여과하여 대부분의 수분을 제거하였다. 생성된 조 물질을 분별 증류에 의해 정제하여 정제된 HMBi를 적어도 95% 순도로 제공하였다.

[0314] **실시예 7. *제자리*-생성된 HCl 및 *제자리*-생성된 이소프로필 아세테이트로 HMBi의 파일럿 규모 합성.**

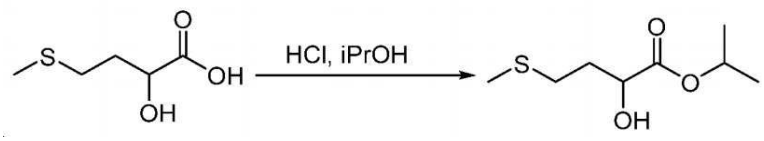
[0315] 

[0316] HMBA(88%, 100kg)에 무수 $MgSO_4$(10kg)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 2 내지 3시간 동안 교반하여 HMBA로부터 대

부분의 물을 제거하였다. 혼합물을 여과하고 이소프로필 알코올로 헹구었다. 여액에 아세틸 클로라이드(2.6kg, 0.05당량)를 10분에 걸쳐 5 분할로 첨가하고, 반응 혼합물의 온도를 40℃ 미만으로 유지하면서 잔류 수분과 반응시키고 *제자리*에서 HCl을 생성하여 건조된 HMBA/HCl 혼합물을 형성하였다. 칼-피셔 분석을 사용하여 잔류 물이 없음을 확인했다.

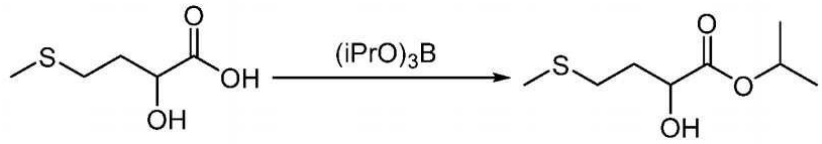
[0317] 아세틸 클로라이드(55kg; HMBA에 대해 1.05당량)를 내부 온도를 40℃ 미만으로 유지하면서 교반하는 이소프로필 알코올(160kg)에 20 분할로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하여 이소프로필 아세테이트를 생성하였다. 이 혼합물에 건조된 HMBA/HCl 혼합물(100kg로 가정)에 이어 이소프로필 알코올 30kg을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 80 내지 90℃까지 가열하고 이 온도에서 14 내지 16시간 동안 교반하였다. HMBi로의 전환을 GC 또는 HPLC로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 약 50℃로 냉각하고 이소프로필 알코올을 6 내지 10시간 동안 (또는 이소프로필 알코올이 남지 않을 때까지) 진공 증류(-0.07MPa)에 이어, 분별 증류에 의해 회수하여 잔류 이소프로필 알코올과 이소프로필 아세테이트를 분리하였다. 얻어진 HMBi를 그 다음 재순환수로 냉각시켰다. 냉각된 HMBi를 실시예 6에서와 같이 워크-업 1 또는 2에 적용하여 HMBi를 적어도 95% 순도로 제공하였다.

[0318] **실시예 8. *제자리*-생성된 HCl로 HMBi의 파일럿 규모 합성.**

[0319] 

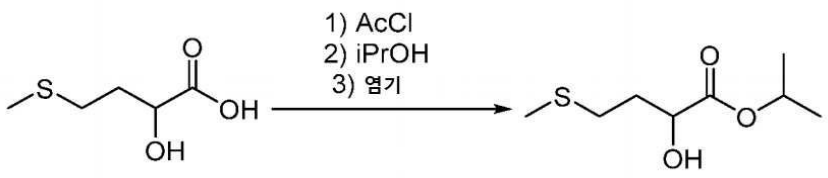
[0320] HMBA(88%, 100kg)에 무수 Na_2SO_4(10kg)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 2 내지 3시간 동안 교반하여 HMBA로부터 대부분의 물을 제거하였다. 혼합물을 여과하고, 선택적으로 이소프로필 알코올 또는 이소프로필 아세테이트로 세정하였다. 여액에 아세틸 클로라이드(4.57kg, 0.1 eq.)를 10분에 걸쳐 10 분할로 첨가하고, 반응 혼합물의 온도를 40℃ 미만으로 유지하면서 잔류 수분과 반응시키고 제자리에서 HCl을 생성시켰다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응기에 이소프로필 알코올(200kg)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간의 기간에 걸쳐 80 내지 90℃로 가열하고 이 온도에서 14 내지 16시간 동안 교반하였다. HMBi로의 전환을 GC 또는 HPLC로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 약 50℃로 냉각하고 6 내지 10시간 동안 (또는 이소프로필 알코올이 남지 않을 때까지) 진공 증류 (-0.07MPa)에 의해 이소프로필 알코올을 회수하였다. 얻어진 HMBi를 그 다음 재순환수로 냉각시켰다. 냉각된 HMBi는 실시예 6에 기재된 바와 같이 워크-업 1 또는 워크-업 2에 적용하여 HMBi를 적어도 95% 순도로 제공하였다.

[0321] **실시예 9. 트리이소프로필 보레이트로 HMBA의 전이에스테르화.**

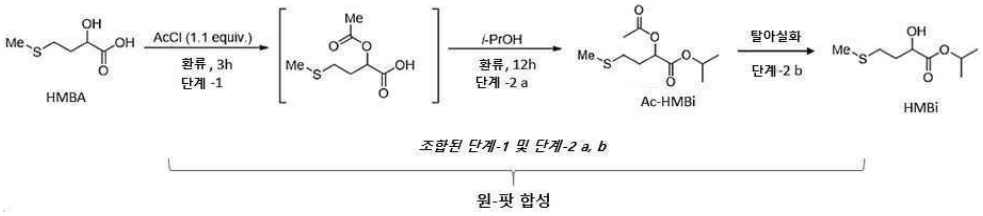
[0322] 

[0323] HMBA(88%)를 이전 실시예에 기재된 바와 같이 건조시켰다. 건조된 HMBA(250g, 1 eq.)를 95℃에서 10시간 동안 트리이소프로필 보레이트(626g, 2 eq.)로 처리하여 HMBi로의 77% 전환을 제공했다. 생성물을 n-헵탄으로 추출하고 상기 기재된 바와 같이 세정하여 HPLC 분석에 의해 HMBi를 72% 수율(229.1g) 및 98% 순도로 제공하였다.

[0324] **일반 개략도 2: 화학량론적 아세틸화를 통한 에스테르화**

[0325] 

[0326] **실시예 10. 화학량론적 아세틸 클로라이드 및 이소프로판올로 HMBi의 합성.**



[0327]

[0328] 실온 아래의 온도를 유지하면서, 아세틸 클로라이드(10g, 1.1 eq.)를 HMBA(5g)에 적가하였다. 반응물을 2-아세틸옥시-4-(메틸티오)부탄산(Ac-HMBA)이 생성될 때까지 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 이소프로필 알코올(10g)을 첨가하고, 반응 용액을 4 내지 12시간 동안 55℃로, 또는 12시간 동안 80℃/환류로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 잔류물을 수성 염기(0.1N NaOH)로 처리한 다음, 에틸 아세테이트(50mL)로 추출하고, 물(30mL), 포화된 $NaHCO_3$ 용액 및 포화 NaCl 용액으로 세정하고, 여과하고 농축하여 조 HMBi를 얻었다. 조 물질을 증류에 의해 추가로 정제하고, 내부 표준으로서 4-요오도아니솔을 사용하여 가스 크로마토그래피 및 ^1H NMR로 분석하였다(95.2% GC 순도; 88.1% 수율).

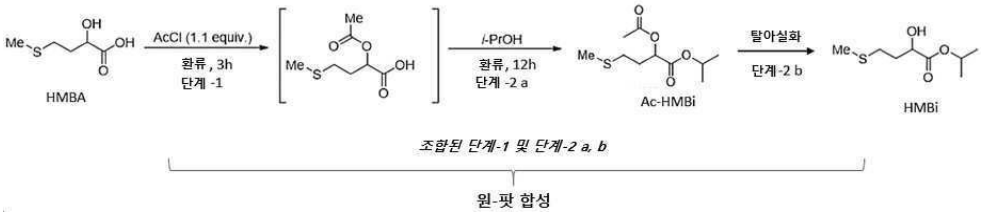
[0329] 추가 실험을 25, 60, 90 및 120℃의 반응 온도에서, 그리고 1.0, 1.05, 1.2 및 2.0당량의 아세틸 클로라이드로 상기 기재된 절차와 유사하게 수행하였다. 모든 이들 조건에 대해 적어도 94% 순도 및 적어도 75% 조 수율로 HMBi를 얻었다.

[0330] **표 3**

항목	매개변수	반응 온도/시간	HMBi 순도 (GC 에 의해 측정됨)
1	단계 1: 1.0 당량 HMBA, 1.1 당량 AcCl	환류 (~55 °C)/3 h	Ac-HMBA 로 HMBA 전환
	단계 2: 1.0 eq. 이소프로필 알코올과 반응	80 °C 내지 90 °C/4 h	워크 업 후 수득된 조 생성물에서 95.8 % HMBi (GC 순도)
2	단계 1: 1.0 당량 HMBA, 1.05 당량 AcCl	25 °C/ 4-6 h	Ac-HMBA 로 HMBA 전환
	단계 2: 2 eq. 이소프로필 알코올과 반응	55 °C 내지 60 °C /16 h	워크 업 후 조 생성물에서 94.2% HMBi (GC 순도)
3	단계 1: 1.0 당량 HMBA, 1.1 당량 AcCl	25 °C/ 4-6 h	Ac-HMBA 로 HMBA 전환
	단계 2: 2 eq.의 이소프로필 알코올과 반응	80 °C 내지 90°C /10 h	워크 업 후 조 생성물에서 97% HMBi (GC 순도)
항목	매개변수	반응 온도/시간	HMBi 전환 (GC 에 의함)
1	단계 1: 1.0 당량 HMBA, 1.1 당량 AcCl	환류 (~55 °C)/3 h	95%의 조 수율로 Ac-HMBA 로 완전 전환
	단계 2: 1.0 당량 이소프로필 알코올과 반응	80 °C 내지 90 °C/4 h	86%의 조 수율로 95.8 % HMBi 전환
2	단계 1: 1.0 당량 HMBA, 1.05 당량 AcCl	25 °C/ 4-6 h	93%의 조 수율로 Ac-HMBA 로 완전 전환
	단계 2: 2 당량 이소프로필 알코올과 반응	55 °C 내지 60 °C /16 h	84%의 조 수율로 94.2% HMBi 전환
3	단계 1: 1.0 당량 HMBA, 1.1 당량 AcCl	25 °C/ 4-6 h	93%의 조 수율로 Ac-HMBA 로 완전 전환
	단계 2: 2 당량의 이소프로필 알코올과 반응	80 °C 내지 90°C /10 h	91%의 조 수율로 97% HMBi 전환

[0331]

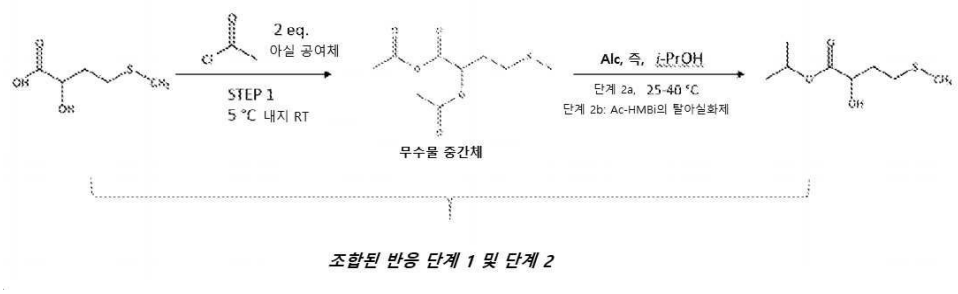
[0332] **실시예 11. 킬로그램 규모에서 화학량론적 아세틸 클로라이드 및 이소프로판올로 HMBi의 합성.**



[0333]

[0334] HMBA(95%, 1000g)를 1.1당량 아세틸 클로라이드와 3시간 동안 환류에서 교반하면서 반응시켰다. 이소프로필 알코올(2000mL)을 천천히 첨가하고 반응 혼합물을 12시간 동안 환류에서 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 농축시켰다. 잔류물을 0.1N NaOH(200mL)로 처리하고, 생성물을 에틸 아세테이트(2 x 400mL)로 추출하고, 물(2 x 1000mL) 및 포화 NaCl 용액(1000mL)로 세정하고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 진공 하에서 분별 증류에 의해 정제하여 HMBi를 적어도 75% 수율로 얻었다.

[0335] **실시예 12A. 아세틸 클로라이드 및 이소프로판올의 두 균등물로 HMBi의 합성.**



[0336]

[0337] 단계 1. 옵션 A. 아세틸 클로라이드(2 equiv.)를 HMBA(1 equiv.)에 순수하게 또는 유기 용매의 존재에서 교반하면서 적가하였다. 반응 온도를 10℃ 내지 15℃로 유지한 다음 일정 시간에 걸쳐 RT로 또는 2-아세톡시-4-(메틸티오) 부탄산 무수물이 형성될 때까지 (GC에 의해 표시됨) 천천히 상승시켰다. 또한 2.2당량의 아세틸 클로라이드를 사용하여 55℃에서 3시간 동안 반응을 수행하여 적어도 93%의 Ac-HMBA의 조 수율을 제공하였다.

[0338] 단계 1. 옵션 B. 연속 유동 아실화. 유동 화학 설정 (코일형 PFA R&D 규모-반응기) 하에서 반응을 수행하였다. 아실화 시약 용액, THF 내 2 eq. AcCl을 주사기 펌프를 통해 T/Y 믹서(PTFE)의 유입구로 펌핑하고 1 eq. HMBA (순수 또는 유기 용매)의 유동 용액과 조합하고 혼합하였다. 시약의 흐름은 제어된 유속에서 도징 펌프를 통해 수행되었다. 반응 온도를 실온에서 유지하거나, 대안적으로 혼합물을 2-아세톡시-4-(메틸티오) 부탄산 무수물이 형성될 때까지 (GC 분석에 의해 표시됨) 가열하였다.

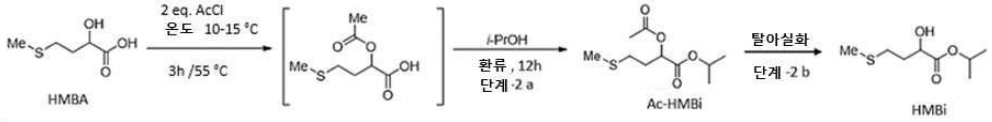
[0339] 단계 2. 단계 1에서 얻은 중간체를 1 eq. 이소프로필 알코올 용액과 RT에서 밤새 반응 혼합물을 교반함에 의해 반응시켰다. 이 경우 이소프로필 알코올인, 알코올의 첨가 후, 반응 온도를 약 40℃ (또는 그 이상)로 올리고 Ac-HMBi의 형성이 형성될 때까지 (GC 분석에 의해 표시됨) 조건을 유지하였다. 이 경우, 단계 1 및 2는 독립적으로 수행되었다. 선택적으로, 두 단계는 단계 1의 생성물의 단리 없이 원-팟 내에서 수행될 수 있다. 무수물 (2-아세톡시-4-(메틸티오)부탄산 무수물)의 하이드록시-아실화된 것인, 중간체는 단계 1로부터 직접적인 생성물이고 단리 없이 동일한 반응 용기에서 단계 2에서 사용된다.

[0340] 단계 3. 단계 2 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 농축하였다. 조 잔류물을 탈아실화제 (수성 염기)로 처리하였다.

[0341] HMBi 생성물의 워크-업 및 단리. 단계 3으로부터의 혼합물을 그 다음 에틸 아세테이트로 희석하고 30mL 물로 세정하였다. 수집된 유기 상을 포화 $NaHCO_3$ 및 염수 용액으로 2회 세정하여 추가로 처리하였다. 유기 상 분획을 그 다음 여과하고 감압 하에서 농축하여 조 HMBi를 얻었다. 조 생성물을 선택적으로 증류에 의해 정제하였다. 조 생성물의 순도는 GC 및 ^1H NMR로 결정하였다.

[0342] 단계 2를 또한 2당량의 이소프로필 알코올을 사용하여 수행하여 HMBi로의 94% 전환 및 적어도 87% 조 수율을 제공하였다.

[0343] **실시예 12B. 아세틸 클로라이드 및 이소프로판올의 두 균등물로 HMBi의 합성.**

[0344] 

[0345] 단계 1. 아세틸 클로라이드(2 equiv.)를 HMBA(1 equiv.)에 순수하게 또는 유기 용매의 존재에서 교반하면서 적가하였다. 반응 온도를 10℃ 내지 15℃로 유지하고 일정 시간에 걸쳐 서서히 실온으로 올리고 55℃에서 3시간 동안 반응시켜 적어도 93%의 Ac-HMBA의 조 수율을 제공하였다.

[0346] 단계 2. 단계 1에서 얻은 중간체를 1당량 이소프로필 알코올 용액과 반응시켰다. 이 경우 이소프로필 알코올인, 알코올의 첨가 후, 반응 온도를 약 40℃ (또는 환류 하에 그 이상)로 올리고 Ac-HMBi가 형성될 때까지 (GC 분석에 의해 표시됨) 조건을 12-15시간 동안 유지하였다. 이 경우 단계 1과 2는 독립적으로 수행된다. 선택적으로, 두 단계는 단계 1의 생성물의 단리 없이 원-팟 내에서 수행될 수 있다. 중간체인, 2-아세티옥시-4-(메틸티오)부탄산 (Ac-HMBA)은 단계 1로부터 직접적인 생성물이고 단리 없이 동일한 반응 용기에서 단계 2에서 사용된다.

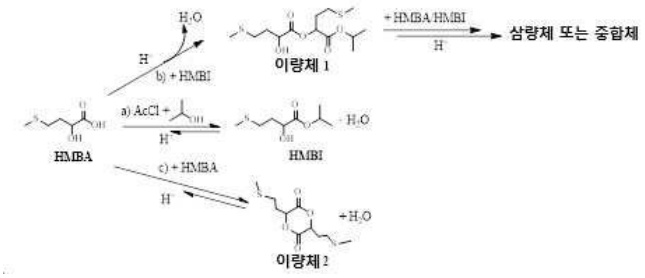
[0347] 단계 3. 단계 2 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 조 잔류물을 탈아실화제 (수성 염기)로 처리하였다.

[0348] HMBi 생성물의 워크-업 및 단리. 단계 3으로부터의 혼합물을 그 다음 에틸 아세테이트로 희석하고 30mL 물로 세정하였다. 수집된 유기 상을 포화 $NaHCO_3$ 및 염수 용액으로 2회 세정하여 추가로 처리하였다. 유기 상 분획을 그 다음 여과하고 감압 하에서 농축하여 조 HMBi를 얻었다. 조 생성물을 선택적으로 증류에 의해 정제하였다. 조 생성물의 순도는 GC 및 ^1H NMR에 의해 결정되었다.

[0349] 단계 2를 또한 2당량의 이소프로필 알코올을 사용하여 수행하여 반응 (12-15시간) 후 80% HMBi 순도 (GC) 및 워크 업 후 94% HMBi GC 순도를 갖는 반응 혼합물을 제공하였다.

[0350] **실시예 13 및 14를 위한 물질:** 88%의 HMBA (단량체, 이량체 및 올리고머) 및 12% 물을 함유하는 HMBA를 최소 수분 함량으로 사전-건조시켰다. 이소프로필 알코올(IPA)(99.8%), n-헵탄(AR), AcCl(99%), NaOH(99%), 진한 HCl(37%), 황산(98%), IPA(99.9%), n-헵탄(99.9%), AcCl(99%), NaOH(99%) 및 황산(98%)을 사용했다. 실험실 규모 2-단계 반응. 실험실 규모 2-상 반응은 50g 또는 100g 규모에서 수행되었다.

[0351] **실시예 13-14. 2-상 반응을 사용한 아세틸 클로라이드(AcCl) 및 이소프로판올로 HMBi의 원-팟 합성 및 추출.**

[0352] 

[0353] **실시예 13. 2-상 반응을 사용하여 아세틸 클로라이드(AcCl) 및 이소프로판올로 HMBi의 원-팟 합성 및 추출.**

[0354] 건조 단계: 공비 증류를 사용하여 반응을 시작하기 전에 건조 단계를 수행하였다. HMBA(100g)를 500mL 플라스크에서 n-헵탄(200mL)과 혼합했다. 모든 n-헵탄이 수집 용기로 증류될 때까지 그것을 100-110℃에서 교반하고 증류하였다. 증류를 3시간 이상 수행하였다. 약 10-11mL의 물이 보였고 수집 용기의 바닥에 가라앉았다.

[0355] 에스테르화: 플라스크 내 HMBA 또는 건조된 HMBA에 그 다음 표 4에 제시된 바와 같이 특정 당량(eq)의 IPA, 특정 부피의 n-헵탄 및 0.10 eq의 AcCl을 첨가하였다. 혼합물을 그 다음 2개 상으로 분리했다. 혼합물을 그 다음 80-90℃로 가열하고 에스테르화를 위해 8-20시간 동안 환류시켰다. 환류 후, 혼합물을 40-50℃로 냉각시켰다. 수산화나트륨 용액(20% wt/wt)을 혼합물에 적가하여 pH를 8-9로 조정하여 유기 층과 수성 층의 명확한 분리를 가능하게 하였다. 두 층 모두 HMBA 및 HMBi 함량 분석을 위해 0.5mL로 샘플링되었다. 전환율은 각각의 유기 및 수성 층에서 총 HMBi 함량을 이론적인 HMBi 산출물로 나눔에 의해 계산되었다. 일부 반응은 단리된 수율을 수행하기 위해 추가로 처리되었다. 간단히 말해서, 수성 층을 두 부분의 n-헵탄 (각각 0.5 부피)으로 역추출하였다.

모든 유기 상을 조합하고 소량의 물(10mL)로 세정한 다음 회전 증발기 (Heidolph Hei-VAP Precision ML/G3)에서 농축하여 조 HMBi 생성물을 얻었다.

[0356] 표 4는 모든 반응에 대해 고정된 80-90℃ 및 0.1 eq AcCl에서 환류하면서 시험된 2-상 반응 조건 각각에 대한 반응을 나타낸다. IPA의 당량, n-헵탄의 부피 및 반응 시간이 스크리닝된 변수였다. 미반응 HMBA를 재활용하기 위해, 항목 2b, 4a, 4b, 4c, 4d로부터의 수성 상을 조합하고 진한 염산으로 산성화하여 pH를 2.0-2.5로 조정하여 pH 조정 후 2개의 상을 형성했다. 미반응 HMBA와 소량의 HMBi를 함유하는 상부 유기 층을 분리한 다음 건조 단계는 없지만 상기 기술된 바와 같은 HMBi 합성 공정에 직접적으로 적용했다 (항목 5a, 표 4). 반응 2b, 4a-4d 및 5a로부터의 모든 유기 상을 조합하고 증발시켜 조 생성물을 얻었다.

[0357] **표 4**. HMBi 합성을 위한 2-상 반응 조건의 스크리닝을 위해 수행된 실험실-규모 반응. AcCl(0.1 eq)을 모든 반응에 첨가했다.

항목	HMBA (g, 건조 또는 아님)	IPA (g, HMBA 에 대한 eq)	반응 동안 존재하는 n-헵탄 (mL, HMBA wt 에 대한 부피)	반응 시간 (h)	비고
1a	100, 비건조됨	220, 6.25 eq	0	16	1-상 반응
1b	100, 건조됨	220, 6.25 eq	0	16	
1c	100, 건조됨	105.6, 3.0 eq	0	16	
2a	100, 건조됨	52.8, 1.5 eq	200, 2 부피	16	IPA 의 당량으로 2-상 반응
2b	100, 건조됨	70.4, 2.0 eq	200, 2 부피	16	
2c	100, 건조됨	88.0, 2.5 eq	200, 2 부피	16	
2d	100, 건조됨	105.6, 3.0 eq	200, 2 부피	16	
3a	100, 건조됨	70.4, 2.0 eq	300, 3 부피	16	n-헵탄의 부피
3b	100, 건조됨	105.6, 3.0 eq	300, 3 부피	16	
3c	100, 건조됨	105.6, 3.0 eq	400, 4 부피	16	n-헵탄의 부피 반응 시간
3d	100, 건조됨	140.8, 4.0 eq	400, 4 부피	16	
4a	50, 건조됨	35.2, 2.0 eq	100, 2 부피	8	반응 시간 재활용
4b	50, 건조됨	35.2, 2.0 eq	100, 2 부피	12	
4c	50, 건조됨	35.2, 2.0 eq	100, 2 부피	16	
4d	50, 건조됨	35.2, 2.0 eq	100, 2 부피	20	
5a	재활용됨 (2b, 4a, 4b, 4c, 4d)	35.2, 2.0 eq	100, 2 부피	16	

[0358]

[0359] 결과: 실험실 규모 반응으로부터 HMBi의 모든 전환율은 표 5에 열거되어 있다. IPA의 당량 수와 n-헵탄의 부피는 전환율을 개선하는 것으로 나타났다. 2부피의 n-헵탄이 용매로 사용되었을 때 (항목 2a-2d, 표 5), 전환율 (71.9%, 76.4%, 78.3% 및 80.2%)은 IPA의 당량(1.5, 2.0, 2.5 및 3.0당량)과 함께 증가했다. 3.0 eq의 IPA를 사용한 경우 (항목 1c, 2d, 3b 및 3c, 표 5), HMBi의 전환율(56.4%, 80.2%, 81.9% 및 83.7%)은 n-헵탄의 부피 (0 , 2, 3, 4부피)와 함께 증가했다. 2.0 eq의 IPA가 반응에 사용될 때 (항목 2b 및 3a, 표 5) 유사한 경향이 발견되었다. 반응 시간은 ≥8시간인 한 전환율에 큰 영향을 나타내지 않았다 (항목 4a-4d, 표 5).

[0360] **표 5.** IPA의 당량, n-헵탄의 부피 및 반응 시간에 의해 영향을 받는 HMBi의 전환율

항목	IPA 의 당량	반응 동안 존재하는 n-헵탄의 부피	반응 시간 (h)	전환율 (%)
1a (1 상 반응)	6.25	0	16	76.2
1b	6.25			73.7
1c	3.0			56.4
2a	1.5	2	16	71.9
2b	2.0			76.4
2c	2.5			78.3
2d	3.0			80.2
3a	2.0	3	16	79.6
3b	3.0	3		81.9
3c	3.0	4		83.7
3d	4.0	4		86.8
4a	2.0	2	8	77.2
4b			12	76.7
4c			16	76.3
4d			20	77.4
5a	2.0	2	16	75.2

[0361]

[0362] 1-상 공정과 비교하여 HMBi의 전환율은 2-상 반응에 의해 향상되었다. 1상 공정은 76.2%의 전환율 (항목 1a, 표 5)을 가지며, 이는 HMBA가 n-헵탄 없이 사전-건조될 때 감소한다(73.7%, 항목 1b, 56.4%, 항목 1c, 표 5). ≥ 2.0당량의 IPA와 ≥2부피의 n-헵탄이 사용되면 76.4-86.8%로 향상될 수 있다. 최종 생성물의 HPLC 분석.

[0363] HMBA 및 HMBi의 정량화에 사용된 HPLC 방법은 본 발명자들의 실험실에 적용된 규정(EC) No 1831/2003(JRC.D.5/FSQ/CvH/SB/ag/Ares(2012)240861)에 따른 사료 첨가제의 승인 신청과 관련하여 제출된 분석 방법에 대한 EURL 평가 보고서에 따른 방법이다. 이동상은 물(v/v, 채널 A) 및 아세토니트릴(채널 B)에 0.2% 인산(85%)을 함유했다. 세정 및 분리 후, 100 μL의 유기 층 및 물 층을 각각 아세토니트릴 10mL에 각각 용해시켰다. 그리고 10 μL의 샘플을 검정당 주입했다. 이들 두 분자의 동시 정량을 위해 최적의 검출 파장(210nm)이 선택되었다. 구성분의 백분율은 피크 면적의 적분에 의해 계산되었다.

[0364] 이량체 및 올리고머 불순물의 분석: 반응 혼합물의 이량체 및 올리고머 불순물은 도 5a(표 5A) 및 5b(표 5B)에 나타낸 바와 같이 2-상 반응에 의해 감소되거나 제거되었다. 반응 혼합물의 HPLC 순도는 92.8%에서 97.9%로 개선되었다.

[0365] **표 5A**

피크 #	체류 시간	유형	피크 폭	피크 면적	피크 높이	피크 면적
1	2.854	VV	0.0589	40.2284	10.2272	0.9502
2	3.416	VB	0.1315	31.77293	3.44720	0.7505
3	12.958	BB	0.2265	3928.80005	271.98337	92.8018
4	60.153	BB	0.6506	93.02583	1.74597	2.1974
5	61.722	BB	0.6979	139.71103	2.44418	3.3001

[0366]

[0367] **표 5B**

피크 #	체류 시간	유형	피크 폭	피크 면적	피크 높이	피크 면적
1	2.925	BV	0.0568	41.57926	11.33293	0.9624
2	3.417	VB	0.1079	47.69163	6.55052	1.1039
3	12.938	BB	0.2221	4230.94189	297.16232	97.9336

[0368]

[0369] **실시예 14. 2-상 반응을 사용한 아세틸 클로라이드(AcCl) 및 이소프로판올로 HMBi의 파일럿 규모 반응**

[0370] 2개의 1500L 유리-라이닝된 반응기, 1개의 3000L 스테인리스강 반응기 및 1개의 3000L 스테인리스강 저장 탱크가 사용되었다. 간략하게, 600kg HMBA(88% HMBA 및 12% 물) 및 1200L(820.8kg) n-헵탄을 3000L 반응기 안으로

사입하고 90℃로 가열하여 n-헵탄이 증류 제거되도록 하였다. 증류된 n-헵탄을 다른 3000L 저장 탱크에 3시간 동안 침전시켰다. 49-55kg 물인 수성 층이 바닥에 형성되었다. 그런 다음 잔류물 HMBA를 두 부분으로 균등하게 나누었고, 각각은 하나의 1500L 유리-라이닝된 반응기로 이송되었다. 각 1500L 반응기에 HMBA(300kg), IPA(제1 배치의 경우 2.5당량/264kg, 재활용 용매를 사용한 다음 배치의 경우 1.5당량/158.4kg), n-헵탄(2부피, 600L, 410.4kg, 제1 배치에 신선한 것 및 다음 배치에 재활용을 사용함) 및 AcCl(0.1 eq, 15.0kg)을 첨가하였다. 혼합물을 80-90℃로 가열하고 10-12시간 동안 환류시킨 다음, 40-50℃로 냉각시키고 이어서 NaOH 용액(20% wt/wt)을 첨가하여 pH를 8-9로 조정하였다. 그 후 유기 층 및 수성 층은 투명해졌다. 두 층 모두 HMBA 및 HMBi 함량의 분석을 위해 샘플링되었다. 전환율은 각각의 유기 및 수성 층으로부터의 총 HMBi 양을 이론적인 HMBi 산출량으로 나눔에 의해 계산되었다. 수성 층을 두 부분의 n-헵탄(각각 0.5부피, 102.6kg)으로 역추출하였다. 모든 유기 상을 조합하고 소량의 물(60L)로 세정한 다음 이를 3000L 스테인리스강 반응기에서 농축하여 조 HMBi 생성물을 얻었다.

[0371] 하나의 재활용 배치를 포함하여 총 4개의 배치가 준비되었다. 재활용 배치의 경우 이전 3개 배치로부터의 수성 상을 조합하고 진한 황산으로 산성화하여 pH를 2.0-2.5로 낮추었다. 상 분리가 관찰되었다. 약 265kg HMBA 및 소량의 HMBi를 함유하는 상부 유기 층이 분리되었다. 그것은 그런 다음 건조 단계는 없지만 상기 기술된 바와 같은 HMBi 합성 공정에 직접적으로 적용되었다. 3개의 배치 모두와 1개의 재활용 배치에 대한 반응 조건은 표 6에 열거되어 있다.

[0372] **표 6**. HMBi의 3개의 파일럿 배치 및 1개의 재활용 배치 생산에 대한 반응 조건. 이 표에 언급되지 않은 경우 다른 반응 매개변수는 동일했다.

배치	HMBA (kg)	n-헵탄		IPA (kg, eq)
		(L, 부피)	신선 또는 재활용됨	
1	600	1200, 2 부피	신선	528.0, 2.5 eq
2	600	1200, 2 부피	재활용됨	316.8, 1.5 eq
3	600	1200, 2 부피	재활용됨	316.8, 1.5 eq
4	재활용됨	600, 2 부피	재활용됨	158.4, 1.5 eq

[0373]

[0374] 결과: 파일럿 규모 합성으로부터 HMBi의 전환율 및 조정된 수율이 표 7에 열거되어 있다. 전환율은 동일한 반응 조건이 사용되는 경우 실험실 규모 합성의 전환율과 매우 근접하여, 공정이 확장가능함을 나타낸다. 총 1823.5kg 조 HMBi 생성물이 81.5%의 전반적인 조정된 수율에 대해 1800kg HMBA로부터 획득되었다. 조 생성물에 대한 검정은 모두 90%를 넘었다.

[0375] **표 7**. 파일럿 규모 합성으로부터 HMBi의 전환율 및 단리된 수율

배치	HMBA (kg)	전환율 (%)	조 HMBI 생성물		
			양 (kg)	검정 (%)	조정된 수율* (%)
1	600	77.2	511.4	90.1	68.2
2	600	75.6	513.5	90.2	68.6
3	600	77.7	515.8	89.8	68.6
4	재활용됨		282.8	93.9	
전체 조합됨	1800		1823.5		81.5

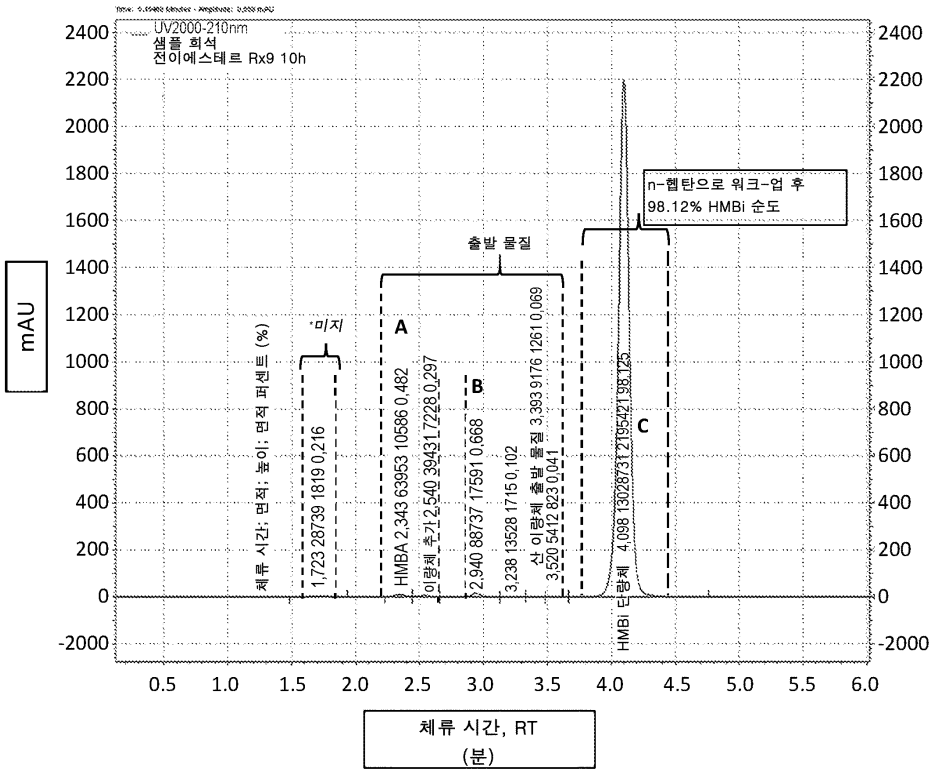
[0376]

[0377] *조정된 수율(%) = (조 생성물의 양(kg) × 검정(%))/HMBI의 이론적인 수율(kg)

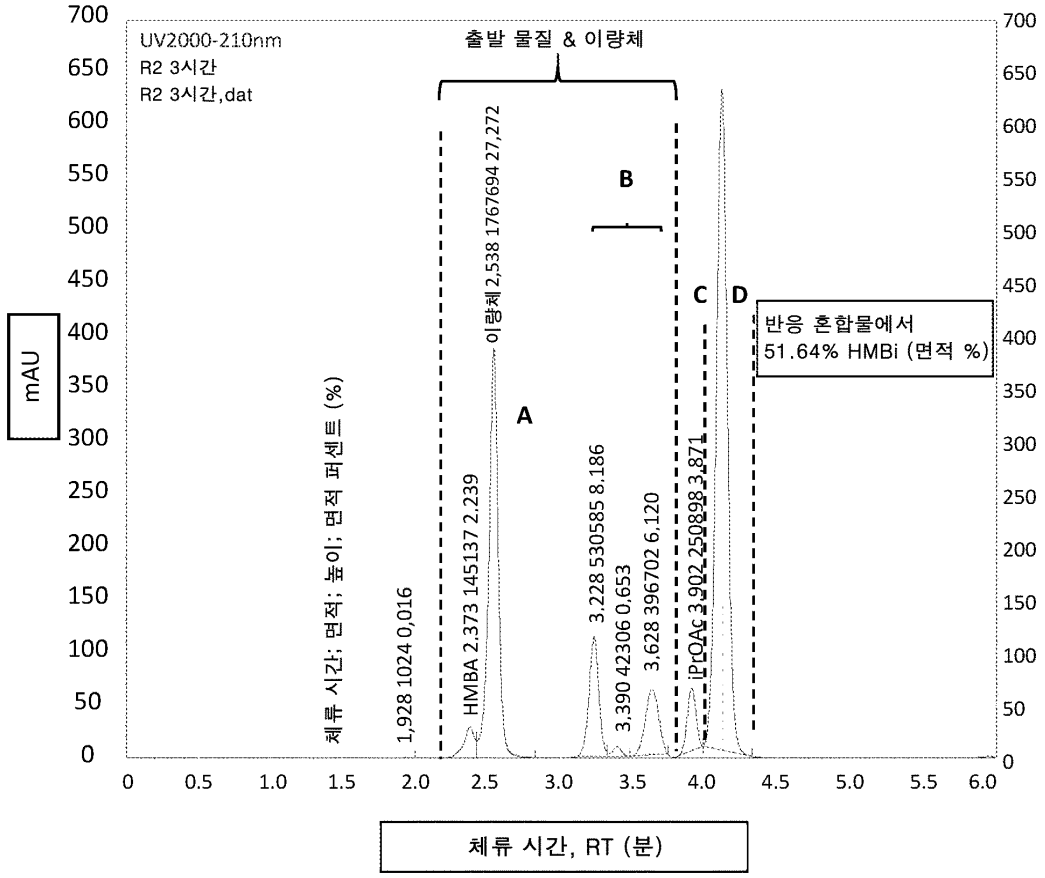
[0378] 도 6은 2-상 반응을 사용하는 HMBi의 합성을 위한 예시적인 공정 흐름도를 도시한다.

도면

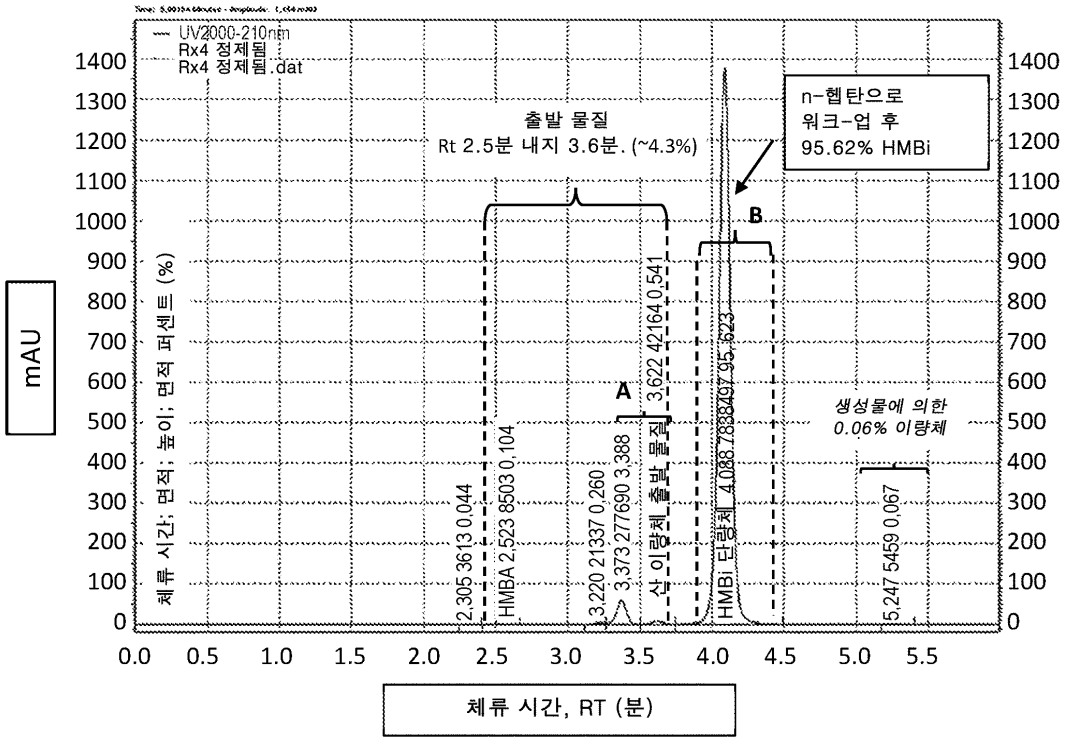
도면1a



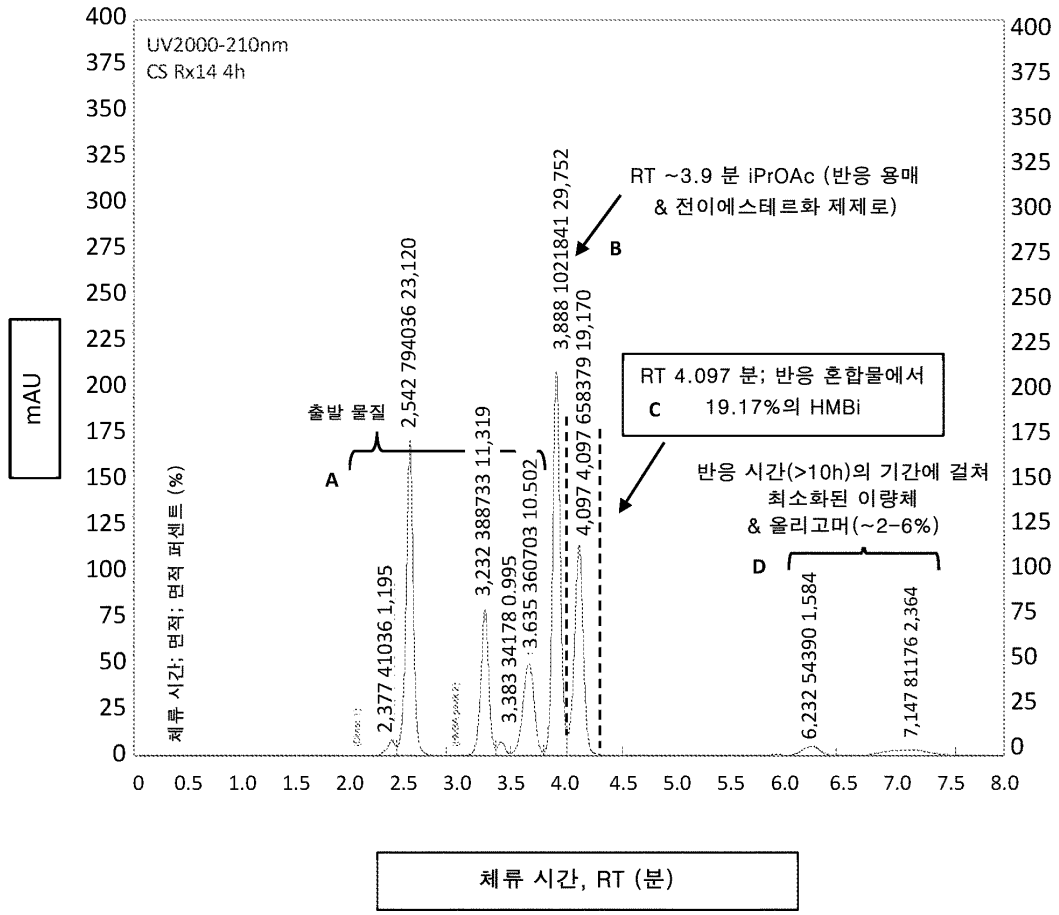
도면1b


UV2000-210nm
R2 3시간
R2 3시간.dat
출발 물질 & 이량체
B
C
D
A
반응 혼합물에서
51.64% HMBi (면적 %)
이량체 2,538 1767694 27,272
HMBA 2.373 145137 2,239
3.228 530585 8.186
3.390 42306 0.653
3.628 396702 6.120
iPrOAc 3.902 250898 3.871
1,928 1024 0,016
체류 시간; 면적; 높이; 면적 퍼센트 (%)
mAU
체류 시간, RT (분)

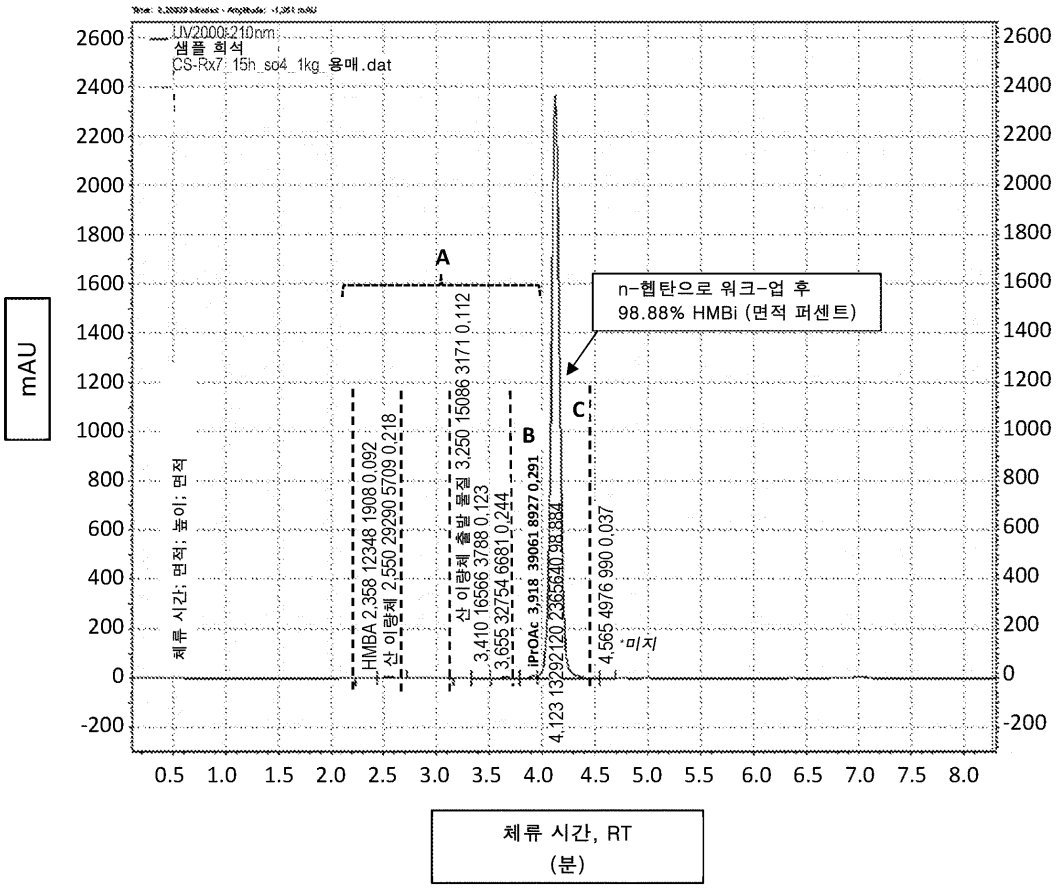
도면2a


UV2000-210nm
Rx4 정제됨
Rx4 정제됨.dat
출발 물질
Rt 2.5분 내지 3.6분. (~4.3%)
n-헵탄으로
워크-업 후
95.62% HMBi
B
A
생성물에 의한
0.06% 이량체
HMBA 2.523 8503 0,104
2,305 3613 0,044
3,220 21337 0,260
3,373 277690 3,388
산 이량체 출발 물질
3,622 42164 0,541
HMBi 단량체 4,088 788497 95,623
5,247 5459 0,067
체류 시간; 면적; 높이; 면적 퍼센트 (%)
mAU
체류 시간, RT (분)

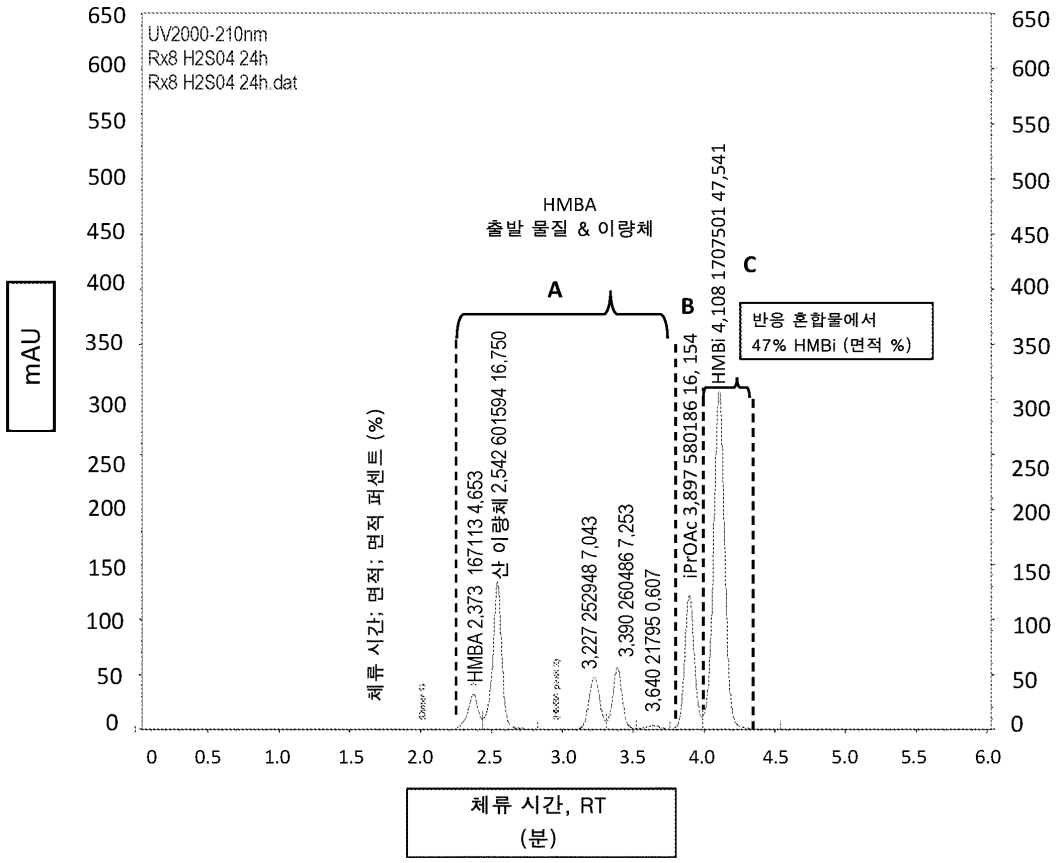
도면2b


UV2000-210nm
CS Rx14 4h
mAU
체류 시간; 면적; 면적 퍼센트 (%)
체류 시간, RT (분)
RT ~3.9 분 iPrOAc (반응 용매
& 전이에스테르화 제제로)
B
RT 4.097 분; 반응 혼합물에서
C 19.17%의 HMBi
반응 시간(>10h)의 기간에 걸쳐
최소화된 이량체
& 올리고머(~2-6%)
D
출발 물질
A
2,377 41036 1,195
2,542 794036 23,120
3,232 388733 11,319
3,383 34178 0.995
3.635 360703 10.502
3,888 1021841 29,752
4,097 4,097 658379 19,170
6,232 54390 1,584
7,147 81176 2,364

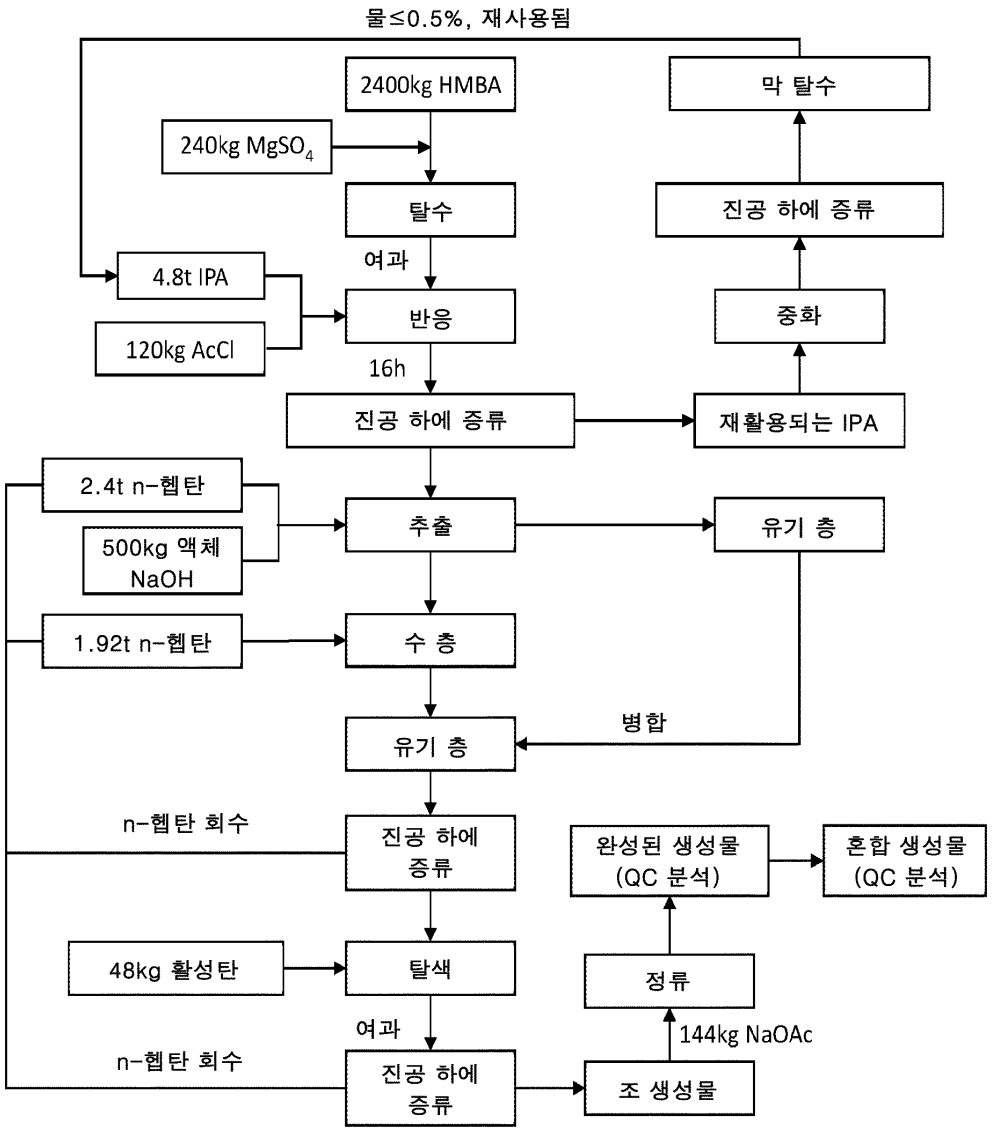
도면3a


UV2000:210nm
샘플 희석
CS-Rx7_15h_so4_1kg_용매.dat
mAU
체류 시간; 면적; 높이; 면적
A
B
C
n-헵탄으로 워크-업 후
98.88% HMBi (면적 퍼센트)
HMBA 2.358 12348 1908 0.092
산 이량체 2.550 29290 5709 0.218
산 이량체 출발 물질 3.250 15086 3171 0.112
3.410 16566 3788 0.123
3.655 32754 6681 0.244
IPrOAc 3.918 39061 8927 0.291
4.123 13292 120 2365640 98.884
4.565 4976 990 0.037
미지
체류 시간, RT
(분)

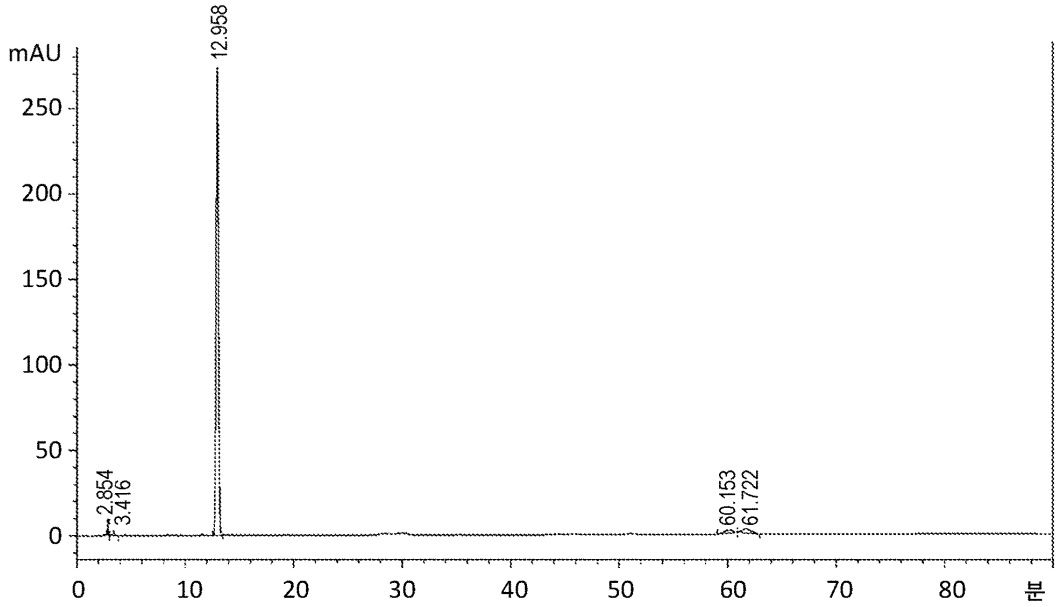
도면3b


UV2000-210nm
Rx8 H2S04 24h
Rx8 H2S04 24h.dat
mAU
체류 시간; 면적; 면적 퍼센트 (%)
HMBA 2.373 167113 4.653
산 이량체 2.542 601594 16.750
3.227 252948 7.043
3.390 260486 7.253
3.640 21795 0.607
iPrOAc 3.897 580186 16, 154
HMBi 4.108 1707501 47,541
HMBA
출발 물질 & 이량체
A
B
C
반응 혼합물에서
47% HMBi (면적 %)
체류 시간, RT
(분)

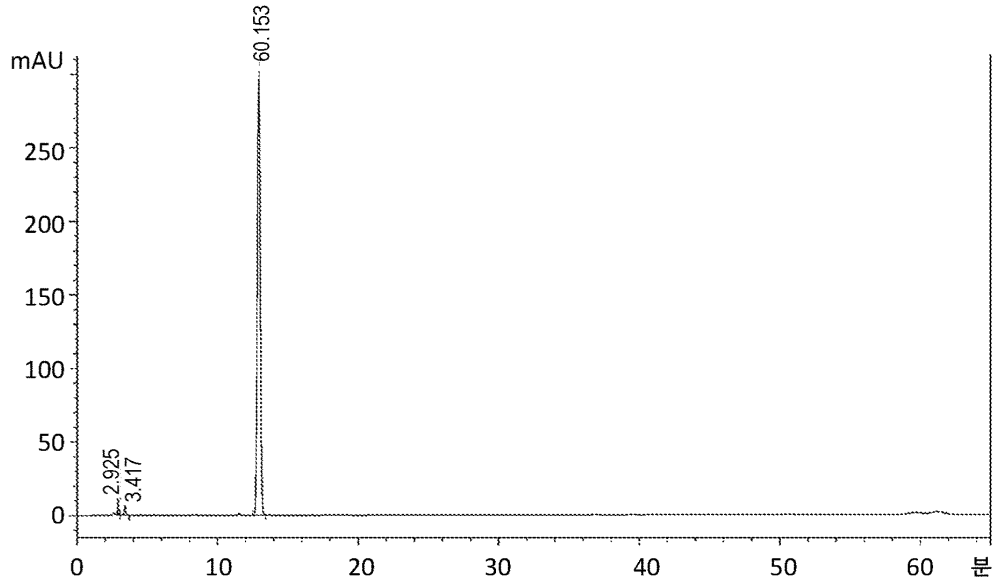
도면4


물≤0.5%, 재사용됨
2400kg HMBA
240kg $MgSO_4$
탈수
여과
4.8t IPA
120kg AcCl
반응
16h
진공 하에 증류
재활용되는 IPA
막 탈수
진공 하에 증류
중화
2.4t n-헵탄
500kg 액체 NaOH
추출
유기 층
1.92t n-헵탄
수 층
병합
유기 층
n-헵탄 회수
진공 하에 증류
완성된 생성물 (QC 분석)
혼합 생성물 (QC 분석)
48kg 활성탄
탈색
정류
144kg NaOAc
여과
n-헵탄 회수
진공 하에 증류
조 생성물

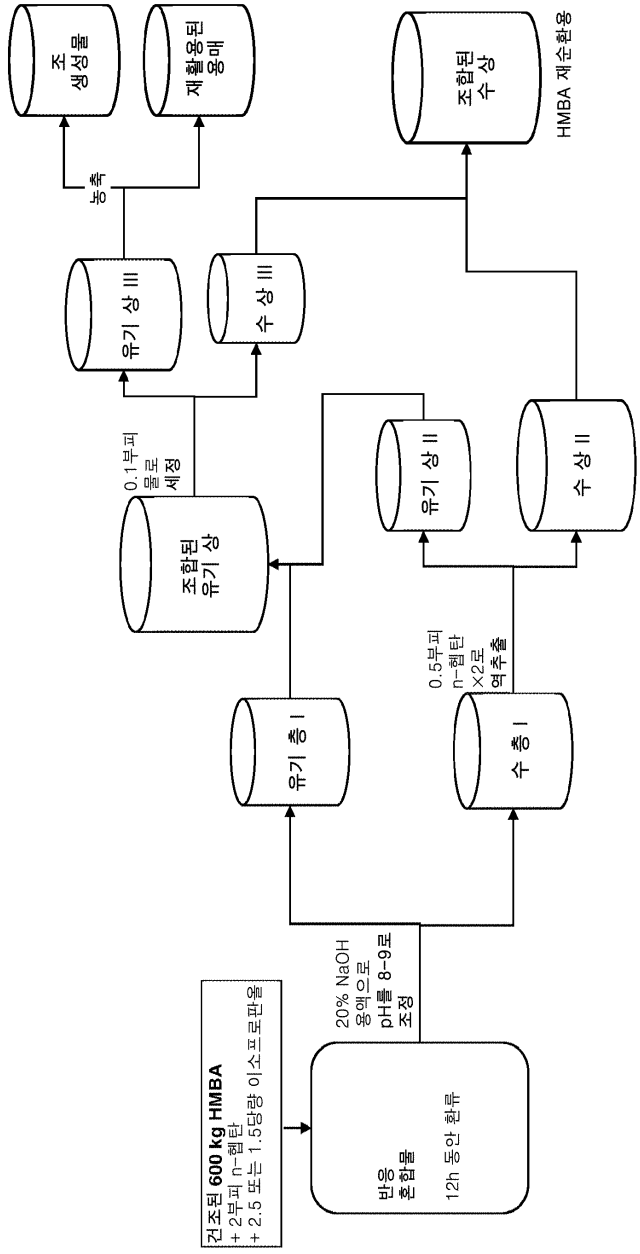
도면5a


mAU
250
200
150
100
50
0
12.958
2.854
3.416
60.153
61.722
0
10
20
30
40
50
60
70
80
분

도면5b


mAU
250
200
150
100
50
0
60.153
2.925
3.417
0
10
20
30
40
50
60
분

도면6


건조된 600 kg HMBA
+ 2부피 n-헵탄
+ 2.5 또는 1.5당량 이소프로판올
반응
혼합물
12h 동안 환류
20% NaOH
용액으로
pH를 8-9로
조정
유기 층 I
수 층 I
0.5부피
n-헵탄
×2로
역추출
조합된
유기 상
0.1부피
물로
세정
유기 상 II
수 상 II
유기 상 III
수 상 III
농축
조
생성물
재활용된
용매
조합된
수 상
HMBA 제조환용