



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 669**

51 Int. Cl.:
C07D 303/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04728921 .0**

96 Fecha de presentación : **22.04.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1619190**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.01.2006**

54 Título: **Sales de ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico.**

30 Prioridad: **25.04.2003 JP 2003-121103**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.05.2011

73 Titular/es: **NIPPON CHEMIPHAR Co., Ltd.**
2-3, Iwamoto-cho 2-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8678, JP

72 Inventor/es: **Tendo, Atsushi;**
Takahashi, Toshihiro;
Yamakawa, Tomio;
Okai, Kazuki y
Nihashi, Susumu

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 358 669 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

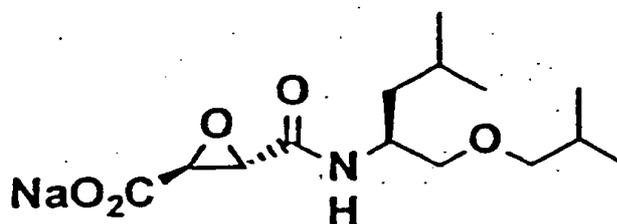
Sales de ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico

Campo de la invención

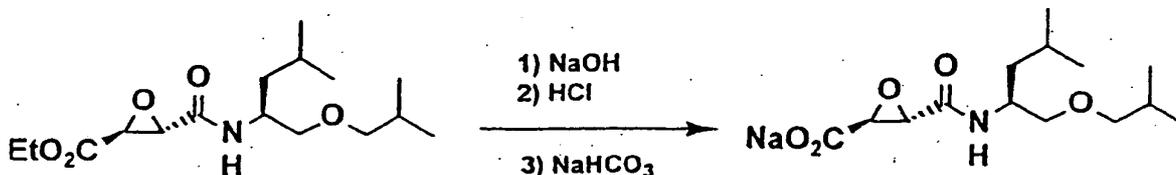
La presente invención se refiere a una sal de ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico.

Antecedentes de la invención

El (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato de sodio que se ilustra más adelante (en lo sucesivo en la presente memoria descriptiva denominado compuesto A) muestra una acción de inhibición de la catepsina y es útil como remedio para tratar la artritis reumatoide y la osteoporosis (Referencia 1 de patente: documento WO 99/11640):



La referencia 1 de patente describe un procedimiento para producir el Compuesto A de acuerdo con el siguiente esquema de reacción (véase el ejemplo 48 de la referencia 1 de patente):



El material de éster de partida del esquema de reacción mencionado con anterioridad normalmente se purifica mediante cromatografía de columna para obtener un Compuesto A purificado.

Divulgación de la invención

El Compuesto A amorfo es tan higroscópico y tan térmicamente inestable que se espera que aparezcan varios problemas en la producción del remedio y, por tanto, es difícil de tratar como material para la preparación farmacéutica. De acuerdo con esto existe la necesidad de proporcionar una sal de ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico cristalina térmicamente estable que tenga una vida prolonga durante el almacenamiento.

Si el Compuesto A cristalino se prepara de acuerdo con el procedimiento convencional de recristalización o de formación de sales en el que el Compuesto A se convierte desde una forma libre en la forma deseada, el producto a menudo precipita en forma de cristalitas demasiado finos para filtrar u, ocasionalmente, en forma de gelatina de tipo agar. Además, dado que el Compuesto A es muy higroscópico, la humedad del aire produce la conversión del compuesto A del estado de cristal al estado amorfo y, como resultado, la capacidad de filtración del producto disminuye.

En la preparación industrial del Compuesto A, la purificación mediante cromatografía en columna es un procedimiento dificultoso. De acuerdo con esto, también se desea proporcionar un sencillo procedimiento de purificación para el Compuesto A.

Cuando el Compuesto A se prepara a escala industrial, es importante purificar el Compuesto A en forma de ácido libre. Como se describe a continuación en la presente memoria descriptiva, es muy sencillo e industrialmente ventajoso preparar el Compuesto A en forma de ácido libre a partir de la sal amina orgánica descrita más adelante. Además, hace que el procedimiento de preparación sea más simple y ventajoso que el compuesto A en forma de éster se hidroliza con un compuesto básico de sodio o de potasio para convertirlo directamente en una sal de sodio o de potasio.

La presente invención tiene un objeto de proporcionar un (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato de sodio o de potasio cristalino térmicamente estable que tiene una vida prolongada durante el almacenamiento. La invención también tiene los objetos de proporcionar un sencillo e industrialmente ventajoso procedimiento para preparar cristalitas del compuesto mencionado con anterioridad y de proporcionar una sal del compuesto con una amina orgánica que se puede emplear en el procedimiento.

La invención se refiere a (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato de sodio cristalino que tiene las características siguientes:

DSC: un pico exotérmico observado a una temperatura en el intervalo de 170 a 175°C con disminución del peso; y bandas de absorción características del espectro de absorción en infrarrojos (pastilla de KBr): 3255, 2950, 2860, 1670, 1630, 1550, 1460, 1435, 1395, 1365, 1310, 1260, 1110, 890 cm^{-1} .

La invención también se refiere a (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato de potasio cristalino que tiene las características siguientes:

DSC: un pico exotérmico observado a 177°C con disminución del peso; y bandas de absorción características del espectro de absorción en infrarrojos (pastilla de KBr): 3270, 3080, 2950, 2870, 1680, 1625, 1560, 1460, 1380, 1300, 1240, 1110, 895 cm^{-1} .

La invención además se refiere a un procedimiento de preparación de (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato de sodio o de potasio cristalino que comprende las etapas (1) a (6) siguientes:

(1) hidrolizar el ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2 carboxílico en una forma de éster para obtener ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3 metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico,

(2) provocar la reacción del ácido carboxílico obtenido en la precedente etapa con una amina orgánica para preparar una sal de ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico con la amina orgánica,

(3) añadir un ácido a la sal obtenida en la etapa precedente para obtener ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico,

(4) provocar la reacción del ácido carboxílico obtenido en la etapa precedente con un compuesto básico de sodio o de potasio en un disolvente mixto de agua y un alcohol o acetona alifático, para obtener una sal de sodio o de potasio,

(5) recristalizar la sal de sodio o de potasio obtenida en la etapa precedente usando un alcohol alifático, y

(6) secar el producto recristalizado en la etapa precedente a presión reducida.

La invención además se refiere a un procedimiento para la preparación de (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato de sodio o de potasio cristalino que comprende las etapas (1) a (4) siguientes:

(1) provocar la reacción del ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2 carboxílico en una forma de éster con un compuesto básico de sodio o de potasio, para obtener (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3 metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato sódico o potásico.

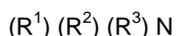
(2) cristalizar la sal de sodio o de potasio obtenida en la etapa precedente en un disolvente mixto de agua y de acetona, para obtener la sal de sodio o de potasio cristalina,

(3) recristalizar la sal de sodio o de potasio obtenida en la etapa precedente usando un alcohol alifático, y

(4) secar el producto recristalizado en la etapa precedente a presión reducida.

La invención se refiere además a una sal de ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico con una amina orgánica.

La invención se refiere además a una sal de ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico con una amina orgánica representada por la fórmula de:



en la que R^1 es hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; R^2 es hidrógeno o un grupo aralquilo o alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclico de 1 a 10 átomos de carbono; y R^3 es un grupo alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclico de 1 a 10 átomos de carbono que pueden tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de

halógeno, grupos nitro, hidroxilo, carboxilo, guanidino, amino y aralquilamino; o, de otro modo, R^2 y R^3 se pueden combinar para formar un anillo de 5 a 7 miembros que comprende el átomo de nitrógeno al que R^2 y R^3 están conectados (el anillo puede contener un átomo de nitrógeno adicional).

- 5 La invención se refiere además a una sal de ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico con una amina orgánica seleccionada del grupo constituido por piperazina, aminas adamantanos, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, tris(hidroximetil)aminometano, arginina, lisina, benzatrina y meglumina.

FORMAS DE REALIZACIÓN MÁS PREFERIDAS DE LA INVENCION

La presente invención se explica con detalle a continuación.

- 10 El (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato de sodio o de potasio cristalino de la invención se puede obtener de acuerdo con el diagrama de flujo siguiente.

(Diagrama de flujo)

Procedimiento 1:

Forma de éster (A) → forma libre (B) → sal con una amina orgánica (C) → forma libre (D) → sal de Na o de K (E) → producto recristalizado (F) → cristallitos secados inmediatamente (G) ;

- 15 o, por el contrario,

Procedimiento 2:

forma de éster (A) → sal de Na o de K (E) → producto recristalizado (F) → cristallitos secados inmediatamente (G).

Cada etapa se explica a continuación.

(Procedimiento 1)

- 20 (1) Etapa de forma éster (A) → forma libre (B)

En un disolvente mixto de agua y un alcohol alifático tal como metanol, etanol o alcohol isopropílico, el éster (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico (A) se hidroliza en presencia de una base tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico y, después, se neutraliza para obtener ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico [forma libre (B)].

- 25 En el procedimiento anterior, el éster (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico de partida es un éster con un alcohol alifático, preferentemente un éster con un alcohol primario, secundario o terciario que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, más preferentemente un éster con etanol, metanol, alcohol n-propílico o alcohol isopropílico.

- 30 Para sintetizar el éster del material de partida, por ejemplo, el ácido ((2S,3S)-3-alcocarboniloxirano-2-carboxílico y la (1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutilamina se condensan de acuerdo con el procedimiento de condensación normal (p. ej., procedimiento DCC-HOSu, procedimiento de cloruro ácido y procedimiento de anhídrido ácido).

(2) Etapa de forma libre (B) → sal con una amina orgánica (C)

- 35 La forma libre (B) preparada en la Etapa (1) se hace reaccionar con una amina orgánica en un disolvente. Ejemplos de los disolventes incluyen alcoholes alifáticos tales como metanol, etanol, alcohol n-propílico y alcohol isopropílico; éteres alifáticos tales como éter dietílico y éter diisopropílico; ésteres alifáticos tales como acetato de etilo; cetonas alifáticas tales como acetona y etilmetilcetona; y agua. Se pueden usar de forma individual o pueden mezclarse. Teniendo en cuenta la inflamabilidad y la toxicidad, el disolvente es, preferentemente, acetato de etilo, acetona, agua o una mezcla de los mismos. Por tanto, se puede obtener la sal con una amina orgánica deseada.

La amina orgánica se representa mediante, por ejemplo, la fórmula:

- 40 $(R^1)(R^2)(R^3)N$

- 45 en la que R^1 es hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; R^2 es hidrógeno o un grupo aralquilo o alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclico de 1 a 10 átomos de carbono; y R^3 es un grupo alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclico (incluido un grupo de hidrocarburo cíclico reticulado tal como adamantilo) de 1 a 10 átomos de carbono que pueden tener un sustituyente seleccionado del grupo constituido por átomos de halógeno, grupos nitro, hidroxilo, carboxilo, guanidino, amino y aralquilamino; o, de otro modo, R^2 y R^3 se pueden combinar para formar un anillo de 5 a 7 miembros que comprende el átomo de nitrógeno al que R^2 y R^3 están conectados (el anillo puede contener un átomo de nitrógeno adicional). Teniendo en cuenta los costes, la toxicidad y la cristalización, la amina orgánica es, preferentemente, piperazina, una amina adamantano, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, tris(hidroximetil)aminometano, arginina

(preferentemente en forma L), lisina (preferentemente en forma D o en forma DL), benzatina o meglumina. Las sales con lisina D o DL, benzatina, meglumina y tris(hidroximetil)aminometano se pueden usar de forma inmediata como medicamentos sin procesamiento adicional.

(3) Etapa de sal con una amina orgánica (C) → forma libre (D)

- 5 La sal con una amina orgánica (C) obtenida en la etapa (2) se trata con un ácido (p. ej., ácido clorhídrico) del modo convencional para obtener ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico (D) de pureza alta. La forma libre (D) obtenida así no dio ningún pico atribuido a los productos de escisión (9,8 minutos, véase el Ejemplo 14), mientras que el pico es proporcionado por la forma libre o la sal de metal de la misma obtenida mediante la hidrólisis de la forma éster (A) purificada mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

10 (En el caso de preparar una sal de sodio)

(4) Etapa de la forma libre (D) → sal de Na (E)

- 15 La forma libre (D) se convierte en una sal de sodio usando una fuente de sodio en un disolvente orgánico capaz de disolver la forma libre (D) o en un disolvente orgánico que contienen agua. Ejemplos de las fuentes de sodio incluyen el metal sodio, alcóxidos de sodio tales como metóxido sódico y etóxido sódico, hidróxido sódico, carbonato sódico y carboxilato orgánico sódico.

Preferentemente, el disolvente es un disolvente mixto de agua y metanol, etanol o acetona, teniendo en cuenta la inflamabilidad y la toxicidad. Si el contenido en agua está en el intervalo de 1 a 5%, el producto se obtiene con un rendimiento elevado.

20 El producto sólido obtenido de este modo se filtra bien, de modo que el producto se recoge mediante filtración convencional.

(5) Etapa de sal de Na (E) → producto recristalizado (F)

- 25 La sal de sodio sólida (E) obtenida en la etapa (4) se disuelve en un alcohol alifático tal como metanol a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta 60°C y, después, se añade un disolvente orgánico para precipitar un producto cristalino. Preferentemente, el disolvente orgánico es un disolvente mixto de acetato de etilo, metanol y etanol, teniendo en cuenta la inflamabilidad y la toxicidad. Si la proporción de la mezcla de acetato de etilo/alcohol está en el intervalo de 10/1 a 5/1, el producto se obtiene con un rendimiento elevado.

El producto recristalizado (F) obtenido de este modo se filtra bien, de modo que el producto se recoge mediante filtración convencional.

(6) Producto recristalizado (F) → cristalitas inmediatamente secados (G)

- 30 El producto recristalizado (F) se recoge mediante filtración en una corriente de gas nitrógeno y se seca inmediatamente con el fin de obtener, con un rendimiento alto, (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato de sodio cristalino (G) de pureza alta que tiene las características siguientes:

35 DSC (el mismo que en el Ejemplo 15): pico exotérmico observado en el intervalo de 170 a 175°C con disminución del peso; y

bandas de absorción características del espectro de absorción en infrarrojos (pastilla de KBr): 3255, 2950, 2860, 1670, 1630, 1550, 1460, 1435, 1395, 1365, 1310, 1260, 1110, 890 cm^{-1} .

Preferentemente, el producto está en forma de agujas cristalinas blancas.

- 40 La sal de Na cristalina de la invención (descrita en el Ejemplo 9) se sometió a un ensayo de estabilidad comparativo. En el ensayo, la sal de Na se dejó a 80°C durante tres días junto con la sustancia obtenida mediante condensación de la solución hasta sequedad y el producto recogido mediante filtración y se dejó a temperatura ambiente tras la recristalización. Como resultado, se encontró que la sal de Na de la invención era superior a las sustancias para comparar en cuanto a la estabilidad durante el almacenamiento (véase el Ejemplo 15).

(En el caso de preparar una sal de potasio)

- 45 (7) Etapa de la forma libre (D) → sal de K (E)

La forma libre (D) se convierte en una sal de potasio usando una fuente de potasio en un disolvente orgánico capaz de disolver la forma libre (D) o en un disolvente orgánico que contienen agua. Ejemplos de las fuentes de potasio incluyen el metal potasio, alcóxidos de potasio tales como metóxido potásico y etóxido potásico, hidróxido potásico, carbonato potásico y carboxilato potásico orgánico.

- 50 Preferentemente, el disolvente es un disolvente mixto de agua y metanol, etanol o acetona, teniendo en cuenta la

inflamabilidad y la toxicidad. Si el contenido en agua está en el intervalo de 1 a 5%, el producto se obtiene con un rendimiento elevado.

El producto sólido obtenido de este modo se filtra bien, de modo que el producto se recoge mediante filtración convencional.

5 (8) Etapa de sal de K (E) → producto recristalizado (F)

La sal de potasio sólida (E) obtenida en la etapa (7) se disuelve en un alcohol alifático tal como metanol a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta 60°C y, después, se añade un disolvente orgánico para precipitar un producto cristalino. Preferentemente, el disolvente orgánico es un disolvente mixto de acetato de etilo, metanol y etanol, teniendo en cuenta la inflamabilidad y la toxicidad. Si la proporción de la mezcla de acetato de etilo/alcohol está en el intervalo de 30/1 a 10/1, el producto se obtiene con un rendimiento elevado.

El producto recristalizado (F) obtenido de este modo se filtra bien, de modo que el producto se recoge mediante filtración convencional.

(9) Producto recristalizado (F) → cristallitos inmediatamente secados (G)

El producto recristalizado (F) se recoge mediante filtración en una corriente de gas nitrógeno y se seca inmediatamente con el fin de obtener, con un rendimiento alto, (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato de potasio cristalino (G) de pureza alta que tiene las características siguientes:

DSC (el mismo que en el Ejemplo 15): Pico exotérmico observado a 177°C con disminución de peso; y bandas de absorción características del espectro de absorción en infrarrojos (pastilla de KBr): 3270, 3080, 2950, 2870, 1680, 1625, 1560, 1460, 1380, 1300, 1240, 1110, 895 cm⁻¹.

Preferentemente, el producto está en forma de agujas cristalinas blancas.

La sal de K cristalina de la invención (descrita en el Ejemplo 11) se sometió a un ensayo de estabilidad en el que la sal de K se dejó a 80°C durante tres días. Como resultado, se encontró que la sal de K de la invención era excelente en cuanto a la estabilidad durante el almacenamiento (véase el Ejemplo 15).

25 (En el caso de preparar una sal de calcio o de litio)

El (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato de calcio o de litio cristalino de pureza alta se puede preparar con un rendimiento elevado mediante las etapas similares a las etapas (4) a (9) mencionadas con anterioridad.

(Procedimiento 2)

30 (1) Forma éster (A) → sal de Na o de K (E)

[Preparación de sal de Na (E)]

La sal de Na (E) se puede obtener haciendo reaccionar la forma éster (A) descrito en la etapa (1) del procedimiento 1 con un compuesto básico de sodio (p. ej., carbonato sódico, hidróxido sódico) para hidrolizar, mediante condensación de la mezcla de reacción y, después, añadiendo un disolvente orgánico compatible con agua tal como acetona, para cristalizar la sal. Si el contenido en agua está en el intervalo de 1 a 5%, el producto se obtiene con un rendimiento elevado.

[Preparación de sal de K (E)]

La sal de K (E) se puede obtener haciendo reaccionar la forma éster (A) con un compuesto básico de potasio (p. ej., carbonato potásico, hidróxido potásico) para hidrolizar, mediante condensación de la mezcla de reacción y, después, añadiendo un disolvente orgánico compatible con agua tal como acetona, para cristalizar la sal. Si el contenido en agua está en el intervalo de 1 a 5%, el producto se obtiene con un rendimiento elevado.

(2) sal de Na o de K (E) → producto recristalizado (F) → cristallitos secados inmediatamente (G) ;

Las etapas de la sal de Na (E) → producto recristalizado (F) → cristallitos secados inmediatamente (G) pueden ser las mismas que las etapas (5) y (6) del procedimiento 1 descrito con anterioridad.

45 Las etapas de la sal de K (E) → producto recristalizado (F) → cristallitos secados inmediatamente (G) pueden ser las mismas que las etapas (8) y (9) del procedimiento 1 descrito con anterioridad.

Como se ha descrito con anterioridad, el procedimiento de purificación en el que el ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico se convierte en una sal con una amina orgánica, así como el procedimiento en el que la forma éster de ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-

carboxílico se hidroliza con un compuesto básico de sodio o de potasio para preparar directamente (2S,3S)-3-[[1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato sódico o potásico, no necesita implicar la etapa de purificar la forma éster mediante cromatografía en columna en gel de sílice. Por tanto, son procedimientos simples e industrialmente ventajosos para purificar el ácido (2S,3S)-3-[[1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico.

El (2S,3S)-3-[[1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato de sodio o de potasio cristalino de la invención tiene una larga vida durante el almacenamiento y excelente estabilidad térmica y, en consecuencia, es útil como material para preparación farmacéutica.

A partir del (2S,3S)-3-[[1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato de potasio o sodio cristalino obtenido de este modo se pueden preparar medicamentos.

Para preparar los medicamentos se puede procesar la sal de acuerdo con la forma convencional para dar, por ejemplo, comprimidos, gránulos, polvo, cápsulas, suspensión, inyección o supositorio. En la preparación farmacéutica se usan aditivos normales tales como excipiente, disgregante, aglutinante, lubricante, pigmento y diluyente.

EJEMPLOS

La invención se describe adicionalmente mediante los ejemplos siguientes. Éstos no restringen la invención de ninguna manera.

[Ejemplo 1] Preparación de la forma libre (B)

El (2S,3S)-3-[[1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2 carboxilato de etilo (164,54 g) en bruto sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en la referencia de patente 1 se disolvió en etanol (520 ml). Mientras se enfriaba la solución con hielo (a una temperatura de 10°C o inferior) se introdujo mediante goteo una solución de hidróxido sódico acuoso 1 mol/l (522 ml). Después de agitar la solución durante 1,5 h manteniendo la temperatura, se eliminó el etanol a presión reducida. Se añadió agua (340 ml) y, después, la mezcla se filtró a través de Celite para eliminarlos materiales insolubles. La mezcla se lavó dos veces con acetato de etilo (300 ml). Mientras se enfriaba la porción acuosa con hielo se introdujo mediante goteo ácido clorhídrico acuoso 6 mol/l (110 ml) para ajustar el valor del pH a 1 y, después, la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (300 ml). La porción de acetato de etilo se lavó con agua (300 ml) y con una solución de cloruro sódico saturado acuoso (200 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida para obtener ácido (2S,3S)-3-[[1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico (139,61 g, 93,1%) en forma de un aceite naranja. Los datos de RMN fueron los mismos que los del Ejemplo 6.

[Ejemplo 2] Preparación 1 de sal con amina orgánica (C)

El ácido (2S, 3S)-3-[[1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2 carboxílico (139,61 g) se disolvió en acetato de etilo (360 ml). La solución se enfrió con hielo (a una temperatura de 10°C o inferior) y se añadió ciclohexilamina (48,19 g) disuelta en acetato de etilo (190 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó en aire para obtener la sal de ciclohexilamina en polvo blanco de ácido (2S,3S)-3-[[1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico (165,22, 88,0%). El producto obtenido (1,0 g) se recrystalizó en acetato que contiene etanol/agua, para preparar copos cristalinos (925 mg, 92,5%).

Punto de fusión: 128°C - 129°C;

IR (KBr) cm^{-1} : 3310, 2950, 2850, 1660, 1620, 1570, 1540, 1460, 1445, 1380, 1360, 1340, 1295, 1250, 1220, 1120, 945, 890; y

RMN (CDCl_3) δ : 0,9-1,0 (12H, m), 1,2-1,8 (9H, m), 1,8-1,9 (3H, m), 2,0-2,1 (2H, m), 2,9-3,1 (1H, m), 3,2-3,3 (2H, m), 3,26 (1H, d, J= 2 Hz), 3,39 (2H, d, J= 4 Hz), 3,49 (1H, d, J= 2 Hz), 4,1-4,2 (1H, m), 6,46 (1H, d, J= 9 Hz), 7,7-8,5 (1H, s ancho).

[Ejemplo 3] Preparación 2 de sal con amina orgánica (C)

El ácido (2S, 3S)-3-[[1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2 carboxílico (6,59 g) se disolvió en éter dietílico (67 ml) y se añadió benzatina (2,75 g) disuelta en éter dietílico (18 ml) mientras la solución se agitaba a temperatura ambiente. Después se añadió etanol (6 ml) para disolver el producto oleoso separado y se añadió más éter dietílico (84 ml). Mientras la solución se enfriaba con hielo, se agitó durante la noche. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a temperatura ambiente a presión reducida para obtener la sal de benzatina en polvo blanco del ácido (2S,3S)-3-[[1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico (7,43 g, 79,6%). El producto obtenido (2 g) se recrystalizó en etanol/agua, para preparar la sal de benzatina (1,8 g, 90,0%) en copos cristalinos.

Punto de fusión: 63°C;

IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 3260, 2950, 2850, 1650, 1450, 1380, 1295, 1240, 1110, 890, 740; y

RMN (CDCl_3) δ : 0,9-1,0 (12H, m), 1,3-1,5 (2H, m), 1,5-1,6 (1H, m), 1,8-1,9 (1H, m), 3,1-3,2 (4H, m), 3,9-4,0 (2H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 6,36 (1H, d, $J=9$ Hz), 7,39 (5H, s).

[Ejemplo 4] Preparación 3 de sal con amina orgánica (C)

5 El ácido (2S, 3S)-3-[[1S]-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2 carboxílico (1,31 g) se disolvió en acetona (6 ml) y se añadió meglumina (0,85 g) disuelta en agua (1,5 ml) mientras la solución se agitaba a temperatura ambiente. Adicionalmente se añadió acetona (14 ml) y después la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con acetona, se secó al aire y se secó adicionalmente a temperatura ambiente a presión reducida para obtener la sal de meglumina del ácido (2S,3S)-
10 3-[[1S]-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico (1,28 g, 61,0%) en forma de placas cristalinas blancas.

Punto de fusión: 96°C - 98°C;

IR (KBr) cm^{-1} : 3300, 2950, 1660, 1620, 1590, 1460, 1390, 1305, 1250, 1100, 1080, 1030, 890; y

15 RMN (D_2O) δ : 0,7-0,9 (12H, m), 1,2-1,4 (2H, m), 1,5-1,6 (1H, m), 1,7-1,8 (1H, m), 2,69 (3H, s), 3,1-3,6 (15H, m), 3,7-3,8 (3H, m), 4,0-4,1 (2H, m).

[Ejemplo 5] Preparación 4 de sal con amina orgánica (C)

El ácido (2S, 3S)-3-[[1S]-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2 carboxílico (660 mg) se disolvió en etanol (3 ml) y se añadió DL-lisina (336 mg) disuelta en agua (1,0 ml) mientras la solución se agitaba a temperatura ambiente. La solución se condensó a presión reducida y se añadió etanol (10 ml). La solución obtenida se agitó a
20 temperatura ambiente durante la noche. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol, se secó al aire y se secó adicionalmente a temperatura ambiente a presión reducida para obtener la sal de DL-lisina en forma de polvo blanco del ácido (2S,3S)-3-[[1S]-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico (783 mg, 78,6%).

IR (KBr) cm^{-1} : 2950, 1640, 1460, 1380, 1100, 890; y

25 RMN (D_2O) δ : 0,7-0,9 (12H, m), 1,2-1,9 (10H, m), 2,93 (2H, t, $J=7$ Hz), 3,2-3,5 (6H, m), 3,66 (1H, t, $J=6$ Hz), 4,0-4,1 (1H, m).

[Ejemplo 6] Preparación 1 de la forma libre (D)

La sal de ciclohexilamina del ácido (2S, 3S)-3-[[1S]-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2 carboxílico (165,22 g) se añadió a una mezcla de agua (400 ml) y acetato de etilo (400 ml), para preparar una suspensión.
30 Mientras la suspensión se enfriaba con hielo (a una temperatura de 10°C o inferior), se introdujo mediante goteo ácido clorhídrico acuoso 3 mol/l (140 ml) para ajustar el valor del pH a aproximadamente 3. Se recogió la porción de acetato de etilo y, de forma independiente, la porción acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La porción líquida extraída y la porción de acetato de etilo recogida anteriormente se mezclaron, se lavaron con agua (200 ml) y con una solución de cloruro sódico saturado acuoso (200 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se
35 destiló a presión reducida para obtener ácido (2S,3S)-3-[[1S]-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico (122,83 g, 99,9%) en forma de un aceite amarillo.

RMN (CDCl_3) δ : 0,9-1,0 (12H, m), 1,3-1,6 (3H, m), 1,8-1,9 (1H, m), 3,1-3,3 (2H, m), 3,43 (2H, d, $J=4$ Hz), 3,47 (1H, d, $J=2$ Hz), 3,71 (1H, d, $J=2$ Hz), 4,1-4,2 (1H, m), 6,50 (1H, d, $J=9$ Hz), 9,60 (1H, s ancho).

[Ejemplo 7] Preparación 2 de la forma libre (D)

40 Del mismo modo que en el Ejemplo 6 el ácido (2S,3S)-3-[[1S]-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico se preparó en forma de un aceite amarillo a partir de la sal de amina tal como la sal de benzatina, la sal de meglumina o la sal de DL-lisina. Los datos de RMN fueron los mismos que los del Ejemplo 6.

[Ejemplo 8] [Preparación de sal de Na (E)]

45 El ácido (2S, 3S)-3-[[1S]-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2 carboxílico (48,59 g) se disolvió en acetona (245 ml) y se añadió lentamente carbonato sódico (8,51 g) disuelta en agua (32,9 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente hasta 50°C durante tres horas hasta que se disolvió la sal inorgánica depositada. Mientras se mantuvo la temperatura, se añadió gota a gota acetona (200 ml) y se introdujo una semilla de cristal en la solución y, después, la solución se agitó durante 30 minutos. De nuevo se introdujo gota a gota acetona (510 ml) y la solución se agitó durante 1 hora manteniendo la temperatura. Mientras la solución se enfriaba gradualmente hasta la
50 temperatura ambiente, se agitó durante la noche. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con una mezcla de 3% de agua-acetona (70 ml), se secó en aire para obtener el (2S,3S)-3-[[1S]-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato de sodio sólido blanco (46,1 g, 87,9%). Los datos de RMN

del producto sólido fueron los mismos que los del Ejemplo 9.

[Ejemplo 9] Preparaciones del producto recristalizado (F) y cristalitas de Na secados inmediatamente (G)

5 El (2S, 3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2 carboxilato de sodio (25,18 g) preparado en el Ejemplo 8 se disolvió en metanol (85 ml) a 50°C y se añadió gota a gota acetato de etilo (100 ml) manteniendo la temperatura. Mientras se seguía manteniendo la temperatura, se introdujo una semilla de cristal en la solución, la solución se agotó durante 1 hora y de nuevo se añadió gota a gota acetato de etilo 150 ml). Mientras se seguía manteniendo la temperatura, adicionalmente se añadió gota a gota acetato de etilo (100 ml) y se introdujo gota a gota más acetato de etilo (75 ml) y la solución se agitó durante 1 hora. Mientras se enfriaba gradualmente hasta la temperatura ambiente, la solución se agitó durante la noche. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con tres porciones de una mezcla de acetato de etilo/metanol (5/1, 40 ml, 25 ml, 25 ml) en una corriente de gas nitrógeno. Antes de secar completamente al aire, el producto cristalino se secó a presión reducida a 40°C durante la noche, para obtener (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato de sodio (21,1 g, 83,9%) en forma de agujas cristalinas blancas.

Punto de fusión: 170°C - 175°C (dec.);

15 IR (KBr) cm^{-1} : 3255, 2950, 2860, 1670, 1630, 1550, 1460, 1435, 1395, 1365, 1310, 1260, 1110, 890; y

RMN (D_2O) δ : 0,7-0,9 (12H, m), 1,2-1,4 (2H, m), 1,5-1,6 (1H, m), 1,7-1,8 (1H, m), 3,1-3,3 (2H, m), 3,3-3,5 (4H, m), 4,0-4,1 (1H, m).

[Ejemplo 10] [Preparación de sal de K (E)

20 El ácido (2S, 3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2 carboxílico (4,83 g) preparado en el Ejemplo 6 ó 7 se disolvió en acetona (23 ml) y se añadió lentamente carbonato potásico (1,11 g) disuelto en agua (4,5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvió la sal inorgánica depositada. Mientras se calentaba la solución a 50°C en un baño, se añadió gota a gota acetona (100 ml) y se introdujo una semilla de cristal en la solución y, después, la solución se agitó durante 30 minutos. De nuevo se introdujo gota a gota acetona (94 ml) y la solución se agitó durante 1 hora manteniendo la temperatura. Mientras se enfriaba gradualmente hasta la temperatura ambiente, la solución se agitó durante la noche. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con una mezcla de 2% de agua-acetona (20 ml), se secó en aire para obtener el (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato potásico sólido blanco (4,28 g, 81,7%). Los datos de RMN del producto sólido fueron los mismos que los del Ejemplo 11.

[Ejemplo 11] Preparaciones del producto recristalizado (F) y cristalitas de K secados inmediatamente (G)

30 El (2S, 3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2 carboxilato potásico (500 mg) preparado en el Ejemplo 10 se disolvió en metanol (3,5 ml) para preparar una solución. Mientras se calentaba la solución a 50°C en un baño, se añadió acetato de etilo (12 ml) y se introdujo una semilla de cristal en la solución. Manteniendo la temperatura, la solución se agitó durante 1 hora y de nuevo se añadió acetato de etilo (23 ml) gota a gota. La solución se agitó durante 1 hora todavía manteniendo la temperatura. Mientras se enfriaba gradualmente hasta la temperatura ambiente, la solución se agitó durante la noche. Los cristalitas precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con una mezcla de acetato de etilo/metanol (10/1, 10 ml) en una corriente de gas nitrógeno. Antes de secar completamente al aire, el producto cristalino se secó a presión reducida a 40°C durante la noche, para obtener (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato potásico (445 mg, 89,0%) en forma de agujas cristalinas blancas.

40 Punto de fusión: 177°C (dec.);

IR (KBr) cm^{-1} : 3270, 3080, 2950, 2870, 1680, 1625, 1560, 1460, 1380, 1300, 1240, 1110, 895; y

RMN (D_2O) δ : 0,8-0,9 (12H, m), 1,2-1,4 (2H, m), 1,5-1,6 (1H, m), 1,7-1,8 (1H, m), 3,2-3,3 (2H, m), 3,3-3,4 (4H, m), 4,0-4,1 (1H, m).

[Ejemplo 12] [Preparación de sal de Na (E) (Procedimiento 2)

45 El (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2 carboxilato de etilo (15,29 g) en bruto sintetizado de acuerdo con el procedimiento (procedimiento con cloruro ácido) similar al descrito en la referencia de patente 1 se disolvió en etanol (24 ml). Mientras la solución se agitaba a temperatura ambiente se añadió gota a gota carbonato sódico (2,44 g) disuelto en agua (24 ml). Después de agitar la solución a temperatura ambiente durante 1 hora, se agitó adicionalmente a 90°C hasta 95°C durante 2 horas. El disolvente se destiló a presión reducida y se añadió agua (50 ml) al residuo. La solución obtenida se lavó con dos porciones de acetato de etilo (50 ml) y se destiló el agua a presión reducida. Gota a gota se añadió al residuo acetona (400 ml) y la solución obtenida se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con una mezcla de 3% de agua-acetona (30 ml), se lavó de nuevo con acetona (30 ml) y se secó en aire para obtener el (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato de sodio sólido blanco (10,55

g, 70,3%). Los datos de RMN del producto sólido fueron los mismos que los del Ejemplo 9.

[Ejemplo 13] [Preparación de sal de Na (E) (Procedimiento 2)]

El (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2 carboxilato de etilo (7,82 g) en bruto sintetizado de acuerdo con el procedimiento (procedimiento con cloruro ácido) similar al descrito en la referencia de patente 1 se disolvió en etanol (24 ml). Mientras se enfriaba la solución con hielo y se agitaba se introdujo mediante goteo una solución de hidróxido sódico acuoso 1 mol/l (23,55 ml). Después de agitar la solución durante 1,5 h manteniendo la temperatura, se destiló el disolvente a presión reducida. Se añadió agua (39 ml) al residuo y la solución obtenida se lavó con dos porciones de acetato de etilo (39 ml) y después se destiló el agua a presión reducida. Se añadió al residuo acetona (157 ml) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto cristalino precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con una mezcla de 3% de agua-acetona (30 ml), se lavó de nuevo con acetona (30 ml) y se secó en aire para obtener el (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato de sodio sólido blanco (5,36 g, 69,9%). Los datos de RMN del producto sólido fueron los mismos que los del Ejemplo 9.

[Ejemplo 14] Ensayo de pureza con la forma libre (D)

Los productos en forma libre (D) obtenidos en los Ejemplos 6 y 7 se sometieron a un ensayo de pureza. En el ensayo, cada forma libre (D) no dio ningún pico atribuible a los productos de escisión (9,8 minutos) en las condiciones de HPLC que se describen a continuación, mientras que el pico fue proporcionado por la forma libre o la sal de metal de la misma obtenida mediante la hidrólisis de la forma éster (A) purificada mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

(Condiciones de la HPLC)

Columna: YMC-A302 (150 x 4,5 mm),

Fase móvil: una mezcla de reactivo de dihidrógeno fosfato sódico 0,1 mol/l (pH: 3,0)/acetonitrilo (5:2),

caudal: controlado de forma que el tiempo de retención del ácido (2S, 3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2 carboxílico sería de aproximadamente 13 minutos y detector: UV (210 nm).

[Ejemplo 15] Ensayo de estabilidad comparativa

(Procedimiento)

Como muestra, se pesaron 10 mg de (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato de potasio o sodio y se introdujeron en un tubo de ensayo. Después de mantener la muestra en un termostato a 80°C durante tres días en condiciones con sombra y hermetismo, la cantidad de sustancia restante se midió mediante HPLC.

(Condiciones de la HPLC)

Las mismas que las del Ejemplo 14

(Condiciones de DSC: calorimetría diferencial de barrido)

Cada uno de (2S, 3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2 carboxilato de sodio o de potasio y se introdujeron 0,01 g de α -alúmina (patrón) en un contenedor y se calentó a temperaturas que se aumentan desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 200°C a una tasa de calentamiento de 2°C/minuto. (Termoequilibrio calorimétrico diferencial [se usó TAS100, tipo TG-DCS, Rigaku Corporation])

(Resultados)

Los resultados se muestran en la tabla 1.

TABLA 1

| | DSC | Proporción restante (%) tras 3 días a 80°C | Ref. |
|--|-----------|--|---------------------------|
| Sal de Na | 157°C | 13-77 | amor.->cris ³⁾ |
| (obtenida de acuerdo con el procedimiento convencional ¹⁾) | | | |
| Sal de Na | 160-170°C | 38-77 | amor.->cris ³⁾ |
| (obtenida mediante recristalización y secado en aire ²⁾) | | | |

(Cont.)

| | | | |
|--|-----------|-------|--------------------|
| Sal de Na | 170-175°C | 95-98 | Agujas cristalinas |
| (obtenida en el ejemplo 9) | | | |
| Sal de K | 177°C | 99,9 | Agujas cristalinas |
| <ol style="list-style-type: none"> 1) obtenida mediante condensación hasta sequedad; 2) recristalización y recogida mediante filtración y después dejada a temperatura ambiente; y 3) se supone que está más en estado amorfo que en estado cristalino. | | | |

5 Los resultados de la Tabla 1 indican claramente que la sal de Na cristalina preparada en el Ejemplo 9 (en la que la sal se recristalizó, se recogió mediante filtración en una corriente de gas nitrógeno y se secó inmediatamente) era superior en cuanto a la estabilidad durante el almacenamiento a la sal obtenida mediante condensación hasta sequedad (de acuerdo con el procedimiento convencional) u obtenida mediante recristalización y secado en aire. Además, los resultados en la Tabla 1 indican que la sal de K cristalina preparada en el Ejemplo 11 también tenía una excelente estabilidad durante el almacenamiento.

REIVINDICACIONES

- 1.- (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato de sodio cristalino que tiene las características siguientes:
- 5 DSC: pico exotérmico observado a una temperatura en el intervalo de 170 a 175°C con disminución de peso; y bandas de absorción características del espectro de absorción en infrarrojos medido en pastilla de KBr: 3255, 2950, 2860, 1670, 1630, 1550, 1460, 1435, 1395, 1365, 1310, 1260, 1110, 890 cm⁻¹.
- 2.- (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato de potasio cristalino que tiene las características siguientes:
- 10 DSC: pico exotérmico observado a 177°C con disminución del peso; y
bandas de absorción características del espectro de absorción en infrarrojos medido en pastilla de KBr: 3270, 3080, 2950, 2870, 1680, 1625, 1560, 1460, 1380, 1300, 1240, 1110, 895 cm⁻¹.
- 15 3.- Un procedimiento de preparación de (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato de sodio o de potasio cristalino que comprende las etapas (1) a (6) siguientes:
- (1) hidrolizar un éster del ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico para obtener ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico,
- 20 (2) provocar la reacción del ácido carboxílico obtenido en la precedente etapa con una amina orgánica para preparar una sal de ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico con la amina orgánica,
- (3) añadir un ácido a la sal obtenida en la etapa precedente para obtener ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico,
- 25 (4) provocar la reacción del ácido carboxílico obtenido en la etapa precedente con un compuesto básico de sodio o de potasio en un disolvente mixto de agua y un alcohol o acetona alifático, para obtener una sal de sodio o de potasio,
- (5) recristalizar la sal de sodio o de potasio obtenida en la etapa precedente usando un alcohol alifático, y
- (6) secar el producto recristalizado en la etapa precedente a presión reducida.
- 30 4.- Un procedimiento de preparación de (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato de sodio o de potasio cristalino que comprende las etapas (1) a (4) siguientes:
- (1) provocar la reacción de un éster del ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico con un compuesto básico de sodio o de potasio, para obtener (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxilato sódico o potásico,
- 35 (2) recristalizar la sal de sodio o de potasio obtenida en la etapa precedente de un disolvente mixto de agua y de acetona, para obtener sal de sodio o de potasio cristalina,
- (3) recristalizar la sal de sodio o de potasio obtenida en la etapa precedente usando un alcohol alifático, y
- (4) secar el producto recristalizado en la etapa precedente a presión reducida.
- 40 5.- Una sal de ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico con una amina orgánica.
- 6.- Una sal de ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico con una amina orgánica representada por la fórmula de:
- (R¹) (R²) (R³)N

5 en la cual R¹ es hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclica que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; R² es hidrógeno o un grupo aralquilo o alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclica de 1 a 10 átomos de carbono; y R³ es un grupo alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclica de 1 a 10 átomos de carbono que pueden tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo constituido por átomos de halógeno, grupos nitro, hidroxilo, carboxilo, guanidino, amino y aralquilamino; o, de otro modo, R² y R³ se pueden combinar para formar un anillo de 5 a 7 miembros que comprende el átomo de nitrógeno al que R² y R³ están conectados, el anillo posiblemente contiene un átomo de nitrógeno adicional.

10 7.- Una sal de ácido (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoximetil-3-metilbutil]carbamoil]oxirano-2-carboxílico con una amina orgánica seleccionada del grupo que consiste en piperazina, aminas adamantano, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, tris(hidroximetil)aminometano, arginina, lisina, benzatina y meglumina.