

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 547**

51 Int. Cl.:

C07C 51/42 (2006.01)

C07C 59/01 (2006.01)

C07C 51/29 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2013 PCT/CN2013/088762**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.10.2014 WO14166273**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2013 E 13881969 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 2985275**

54 Título: **Método de purificación del ácido beta-hidroxi-beta-metilbutírico**

30 Prioridad:

12.04.2013 CN 201310127262

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

29.05.2020

73 Titular/es:

**TSI (CHINA) CO., LTD. (50.0%)
5F 54 Bldg 1089 Qinzhou Road (N)
Shanghai 200233, CN y
TSI PHARMACEUTICAL (JIANGYIN) CO., LTD.
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**LONG, LING y
TANG, YONGCHUN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 763 547 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

Método de purificación del ácido beta-hidroxi-beta-metilbutírico

Campo técnico

5 La presente invención pertenece al campo de la síntesis química. Específicamente, la presente invención se refiere a un método de purificación del butirato de β -hidroxil- β -metilo.

Antecedente de la técnica

10 El butirato de β -hidroxil- β -metilo (HMB, $C_5H_{10}O_3$) es un metabolito intermedio de leucina, que es un tipo de aminoácido esencial. La leucina es un aminoácido ramificado y es esencial. No se produce *in vivo*, pero es muy importante para la salud humana. Las personas tienen que depender de la dieta para garantizar una ingesta suficiente de leucina. HMB es un metabolito intermedio de leucina. El HMB está contenido en los alimentos, y el cuerpo humano también puede producir una pequeña cantidad de HMB.

15 En el mercado de productos de salud, actualmente se comercializa un monohidrato de la sal de calcio de HMB, que generalmente es butirato de β -hidroxil- β -metilo de calcio. Aunque su mecanismo metabólico *in vivo* no está claro, se ha recomendado su uso contra la degradación de la proteína muscular durante el ejercicio de resistencia. Puede facilitar al máximo el aumento del volumen muscular. Los investigadores han propuesto que el HMB pudiese ser un componente esencial para la membrana de las células musculares bajo estrés por ejercicio, o podría regular la actividad de algunas enzimas que son importantes para el crecimiento muscular. Las pruebas en animales en aves de corral, ganado vacuno y cerdos muestran que complementar HMB puede aumentar el peso corporal sin grasa y reducir la grasa corporal.

20 En la técnica anterior, no es difícil sintetizar HMB. Sin embargo, es algo difícil obtener HMB de alta pureza. Actualmente, el HMB se purifica principalmente mediante rectificación o extracción y lavado repetitivos.

25 El documento US 6090978A describe el aislamiento de HMB de calcio mediante un método que implica las etapas de aislar HMB en bruto usando una etapa de extracción con agua, acidificación usando ácido clorhídrico seguido de extracción con acetato de etilo y adición de agua y etanol al HMB en bruto y, además de hidróxido de calcio a una velocidad controlada. Después de la adición de celite, la agitación de la solución resultante y el filtrado para eliminar el celite, se agregan cristales de semillas y se aísla HMB de calcio.

30 El documento US 4992470A describe un método para el aislamiento de HMB en bruto que comprende acidificación usando ácido sulfúrico seguido de extracción con acetato de etilo. El ácido HMB seco se neutraliza luego con hidróxido de calcio y se disuelve en etanol caliente. El HMB de calcio se cristaliza a partir de la solución de etanol y se purifica adicionalmente repitiendo la etapa de recristalización.

35 El HMB es propenso a producir impurezas a alta temperatura, lo que influye en su pureza. La rectificación no puede llevarse a cabo bajo presión normal, pero debe hacerse bajo presión reducida, 0,05 bar (40 mmHg) y aproximadamente 120 °C de punto de ebullición. Y la rectificación no puede durar demasiado. Tiene requisitos más altos en los dispositivos, incluyendo poder ser operado a altas temperaturas y alto vacío, y ser resistente a la corrosión por iones de ácido y cloruro. Como resultado, ninguna de la precisión, estructura y material del dispositivo puede satisfacer los requisitos de procesamiento. Después de la rectificación, todavía hay una fracción de corte frontal y residuos del fondo del caldero además del producto. Si no se usan la fracción de corte frontal y los residuos del fondo del caldero, podría no ser rentable. Por lo tanto, los problemas, tales como el alto requerimiento del dispositivo, el alto coste y la fácil producción de subproductos, están asociados con el método de rectificación.

40 En el método de extracción y lavado repetitivo, el HMB se purifica mediante múltiples extracciones y extracciones inversas usando diferentes proporciones de partición de HMB e impurezas en agua y disolvente orgánico a diferentes valores de pH. Sin embargo, es difícil obtener un producto que tenga una pureza de hasta el 98% por este método. La pureza obtenida por este método es menor que la obtenida por la rectificación y el método de salificación y cristalización. Además, el producto tiene un color pobre.

45 Por lo tanto, existe una necesidad urgente en la técnica de desarrollar un método mejorado para purificar HMB, que pueda simplificar el procedimiento, reducir costes y mejorar la calidad del producto.

Resumen de la invención

La presente invención está destinada a proporcionar un método de purificación del butirato de β -hidroxil- β -metilo.

50 En el primer aspecto de la presente invención, se proporciona un método de purificación del butirato de β -hidroxil- β -metilo, que comprende:

(1) neutralizar un butirato de β -hidroxil- β -metilo en bruto con una base, cristalizar, centrifugar y secar para obtener un producto cristalizado que contiene una sal de butirato de β -hidroxil- β -metilo;

(2) agregar el producto que contiene una sal de butirato de β -hidroxil- β -metilo obtenido en la etapa (1) en agua pura en una proporción en peso de 1: 1-5, y dejar caer un ácido inorgánico a 0-40 °C, hasta que el pH alcance 1-3.5 y extraiga el butirato de β -hidroxil- β -metilo del producto disuelto y acidificado para obtener el butirato de β -hidroxil- β -metilo de pureza mayor al 98%.

5 En una realización preferida, en la etapa (1), la reacción de neutralización comprende disolver el butirato de β -hidroxil- β -metilo en bruto; agregando una base a 20-60 °C, preferiblemente a 30-60 °C, hasta que el pH alcance 6-8; agregando diatomita y manteniendo la temperatura a 40-75 °C, preferiblemente a 45-75 °C; filtrar y recuperar el filtrado; y enfriando lentamente de -10 a 20 °C para obtener el cristal de butirato de β -hidroxil- β -metilo.

10 En otra realización preferida, el butirato de β -hidroxil- β -metilo en bruto se disuelve en un disolvente acuoso o en etanol.

En la etapa (2), la disolución y acidificación comprende la adición del producto que contiene una sal de butirato de β -hidroxil- β -metilo en agua pura en una proporción en peso de 1:1-5 (sal de butirato de β -hidroxil- β -metilo:agua), preferiblemente 1:1-3, dejando caer un ácido inorgánico a 0-40 °C, preferiblemente 10-40 °C, hasta que el pH alcance 1-3.5.

15 En una realización preferida, la base es una base, tal como una base metálica divalente, que puede formar una sal que tiene baja solubilidad con HMB, preferiblemente la sal tiene una solubilidad de menos del 50%, tal como menos del 40%, inferior al 30%, inferior al 20%, inferior al 10%. Preferiblemente, la base se selecciona entre, pero no se limita a, hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio (la sal de butirato de β -hidroxil- β -metilo obtenida de este modo es, por ejemplo, butirato de β -hidroxil- β -metilo de calcio y butirato de β -hidroxil- β -metilo de magnesio).

20 En otra realización preferida, el ácido inorgánico se selecciona de, pero no se limita a, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico.

En otra realización preferida, en la etapa (2), se usa un disolvente orgánico para extraer butirato de β -hidroxil- β -metilo del producto disuelto y acidificado para obtener un extracto de disolvente orgánico, y luego se elimina el disolvente orgánico para producir el butirato de β -hidroxil- β -metilo en una alta pureza.

25 En otra realización preferida, el disolvente orgánico es un disolvente no miscible en agua, y se selecciona entre, pero no se limita a, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo, n-butanol, metil etil cetona, metil isobutil cetona, diclorometano y dicloroetano.

En otra realización preferida, la extracción incluye extraer con el disolvente orgánico durante 2-5 veces, con suficiente agitación, reposo y recogida de la fase orgánica después de cada adición del disolvente orgánico.

30 En otra realización preferida, en la etapa (3), el disolvente orgánico se elimina por destilación al vacío.

En otra realización preferida, el disolvente orgánico es acetato de etilo, y el disolvente orgánico se elimina por destilación al vacío bajo las siguientes condiciones: una temperatura de destilación de ≤ 70 °C y un -0.09 Mpa o más de grado de vacío en la etapa posterior; y después de que el grado de vacío alcanza -0.09 Mpa o más, la temperatura alcanza 60-70 °C y no produce burbujas, se detiene la destilación.

35 En otra realización preferida, antes de la etapa (1), el método comprende además:

(a) hacer reaccionar alcohol de diacetona con hipoclorito para producir un producto que contiene una sal de butirato de β -hidroxil- β -metilo;

(b) hacer reaccionar el producto que contiene una sal de butirato de β -hidroxil- β -metilo obtenido en la etapa (a) con un ácido inorgánico para obtener un butirato de β -hidroxil- β -metilo en bruto.

40 Otros aspectos de la presente invención serán evidentes para el experto en el arte en vista de los contenidos descritos en la solicitud en cuestión.

Modo específico para llevar a cabo la invención

45 Después de un estudio exhaustivo y repetido, los inventores encontraron inesperadamente un método ideal para la purificación del butirato de β -hidroxil- β -metilo (HMB). El método comprende neutralizar un butirato de β -hidroxil- β -metilo en bruto con una base para obtener una sal de butirato de β -hidroxil- β -metilo, enfriar y cristalizar, disolver y acidificar, y luego extraer butirato de β -hidroxil- β -metilo en una alta pureza. No se requieren condiciones estrictas, tales como alta temperatura y alto vacío, en este método. Por el contrario, tiene un bajo requerimiento en el aparato, el procedimiento se puede controlar fácilmente y se puede producir un producto con alta pureza.

50 Actualmente, el butirato de β -hidroxil- β -metilo en bruto se produce a partir de las siguientes reacciones químicas. En primer lugar, el alcohol de diacetona se hace reaccionar con hipoclorito para producir un producto que contiene

butirato de β -hidroxil- β -metilo de sodio; entonces el producto que contiene butirato de β -hidroxil- β -metilo de sodio se hace reaccionar con un ácido para obtener una solución acuosa del butirato de β -hidroxil- β -metilo en bruto. La solución acuosa se extrae con disolvente orgánico varias veces y las fases orgánicas se agrupan. Luego, los disolventes se eliminan al vacío para producir el butirato de β -hidroxil- β -metilo en bruto.

5 En la presente invención, el butirato de β -hidroxil- β -metilo en bruto se hace reaccionar con una base para producir una sal de butirato de β -hidroxil- β -metilo. El producto se enfría, se cristaliza, se disuelve y se acidifica, y luego se extrae del mismo el butirato de β -hidroxil- β -metilo de alta pureza con buena pureza y condiciones de procedimiento suaves.

10 En la realización preferida de la presente invención, el disolvente orgánico se elimina por destilación a presión reducida. La temperatura de destilación se controla para que no sea superior a 70 °C y el grado de vacío se controla para que sea de bajo grado de vacío a alto grado de vacío. Como resultado, la pérdida de disolvente se puede disminuir y el disolvente orgánico, tal como el acetato de etilo, se puede eliminar por destilación tanto como sea posible.

15 No se requieren condiciones estrictas, tales como alta temperatura y alto vacío, en el método de la presente invención. De este modo, la presente invención tiene un bajo requerimiento en el aparato, el procedimiento se puede controlar fácilmente y se puede producir un producto con alta pureza. Las cualidades del producto de la presente invención incluyen: apariencia, un líquido incoloro a amarillo claro, espeso y transparente; pureza, superior al 98%.

20 Los materiales de partida usados en la presente invención son materiales comerciales en la técnica. La preparación del butirato de β -hidroxil- β -metilo en bruto no está específicamente limitada en la presente invención. Cualquier material de partida conocido y condiciones de operación se pueden usar en la presente invención. Se debe entender que no importa cómo se obtenga el butirato de β -hidroxil- β -metilo en bruto, siempre que la purificación se practique según la idea de la presente invención después de obtener el butirato de β -hidroxil- β -metilo en bruto, tal procedimiento estará contenido dentro del alcance de protección de la presente invención.

25 La presente invención se ilustrará adicionalmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos específicos. Se debe entender que estos ejemplos son solo para ilustrar la presente invención pero no para limitar el alcance de la presente invención. Los métodos experimentales usados en los siguientes ejemplos, cuyas condiciones específicas no están específicamente indicadas, se llevan a cabo según las condiciones convencionales, o según las condiciones recomendadas por el fabricante. A menos que se indique específicamente, el porcentaje y la parte se calculan en base al peso.

30 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el experto en el arte conoce comúnmente.

Ejemplo 1: Producción de HMB de alta pureza - producción de HMB en bruto en la etapa anterior

1. Materiales de partida y materiales auxiliares.

35 Los materiales de partida y los materiales auxiliares usados en la producción de HMB en bruto en la etapa inicial se muestran en la tabla 1

Tabla 1

Nombre de los materiales de partida y auxiliares	Calidad	Proporción
hipoclorito	Grado industrial	1000kg
4-Metil-4-Hidroxil-2-Pentanona (alcohol de diacetona)	Grado industrial	Dependiendo del estado de reacción
Ácido clorhídrico	Grado alimenticio	Dependiendo del pH
Acetato de etilo	Grado alimenticio	1000kg

2. Procedimiento operativo y parámetros de procesamiento

2.1 Síntesis oxidativa (es una fuerte reacción exotérmica)

40 Se bombeó hipoclorito de sodio en un caldero de reacción y se agregó lentamente alcohol de diacetona (DIA). La velocidad de adición se controló para mantener la temperatura de reacción de los materiales en el caldero en el intervalo de 10 °C a 20 °C durante el curso de la reacción. Se detuvo la adición de DIA hasta que la temperatura disminuyó significativamente al agregar DIA, lo que indicó que la reacción ya no tuvo lugar y llegó a su fin.

2.2 Acidificación

5 El producto de reacción obtenido en 2.1 se bombeó a un caldero de reacción. La temperatura se controló para que fuera de aproximadamente 20 °C. Se agregó ácido clorhídrico para ajustar el pH a 2~3.5. Después de la adición del ácido, la mezcla se dejó reposar durante 30 minutos. El subproducto, cloroformo, formado en el fondo se eliminó por observación mediante una mirilla.

2.3 Eliminación de agua por evaporación.

10 El producto de reacción obtenido en 2.2 se bombeó a un caldero de reacción y se sometió a concentración de vacío hasta que el volumen del producto se redujo a aproximadamente la mitad de su volumen inicial. El producto se enfrió a 60 °C o menos, se descargó del caldero y se filtró. El cloruro de sodio resultante se eliminó por filtración. Los filtrados se agruparon y se agregaron al caldero de reacción.

2.4 Extracción

El filtrado se extrajo con acetato de etilo durante tres veces. Antes de cada extracción, el pH del filtrado se ajustó a 2~3.5 por ácido clorhídrico. Y después de cada adición de acetato de etilo, la mezcla resultante se agitó completamente y luego se sometió a reposo y estratificación. Se recogió la capa de acetato de etilo.

15 2.5 Eliminación de acetato de etilo

Las capas de acetato de etilo extraídas se agruparon y se bombearon a un caldero de reacción. El acetato de etilo se eliminó por destilación al vacío. El producto resultante se enfrió a 60 °C o menos y se descargó del caldero para obtener un HMB en bruto.

Ejemplo 2: Producción de HMB de alta pureza: refinación de HMB en la etapa posterior

20 1. Materiales auxiliares de partida

Los materiales auxiliares de partida usados para refinar el HMB en bruto se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Nombre de los materiales de partida y auxiliares	Calidad	Cantidad de adición (para cada lote)
HMB en bruto	Producido por la invención objeto	40 kg
Etanol	Grado alimenticio	200 kg
Hidróxido de calcio	Grado alimenticio	Dependiendo del pH
Diatomita	Grado alimenticio	2 kg
Ácido clorhídrico	Grado alimenticio	Dependiendo del pH
Acetato de etilo	Grado alimenticio	600 kg

2. Procedimiento operativo y parámetros de procesamiento

25 2.1 Neutralización y cristalización

30 Se agregó etanol a un caldero de reacción. El HMB en bruto (aproximadamente 40 kg) preparado en el ejemplo 1 se agregó al caldero, se agitó y se calentó a 40~60 °C. Después de que la reacción fue estable, se agregó hidróxido de calcio para ajustar el pH a 6.5~7.5. Luego se agregaron 2 kg de diatomita y la temperatura se mantuvo a 60~65 °C. El producto de reacción se filtró a un caldero de cristalización y se enfrió lentamente a 0~10 °C, y luego se mantuvo a ese intervalo de temperatura.

2.2 Centrifugación

El producto de reacción obtenido en 2.1 se agregó a una centrifuga que tenía una tela filtrante tendida y se centrifugó para obtener un producto húmedo.

2.3 Secado

El producto húmedo obtenido después de la centrifugación se colocó en una bandeja y se colocó encima para secar a 60~80 °C. Se obtuvo HMB-Ca después del secado. Esta etapa de secado se podría omitir si la pérdida de disolvente es aceptable.

2.4 Disolución y acidificación.

- 5 Se pesó el HMB-Ca obtenido en 2.3 y se agregó agua pura en una proporción en peso de 3:1 (agua:HMB-Ca). Se agregó ácido clorhídrico en 20~30 □. La mezcla se agitó y permitió que HMB-Ca se disolviera. Cuando el pH alcanzó 2-3, se dejó de añadir ácido clorhídrico.

2.5 Extracción

- 10 La solución disuelta y acidificada anterior se extrajo con acetato de etilo durante tres veces. Para cada adición de acetato de etilo, la mezcla resultante se agitó completamente y se sometió a reposo y estratificación a 20~30 °C. Luego se recogieron las capas de acetato de etilo.

2.6 Eliminación de disolvente

- 15 Los extractos obtenidos de las tres extracciones se agruparon. El acetato de etilo se eliminó por destilación al vacío. La temperatura de destilación se controló a 40~70 °C y el grado de vacío en el período posterior se controló a -0.09Mpa o más. Cuando el grado de vacío alcanzó -0.09Mpa o más, la temperatura alcanzó 65~70 °C y no se produjo ninguna burbuja dentro del caldero, se detuvo la destilación. El producto resultante se enfrió a 50 °C y se descargó del caldero para obtener HMB de alta pureza.

Como se probó, la pureza del HMB obtenido por el método anterior fue del 99.6% y el producto tiene un excelente color.

- 20 Ejemplo 3: Producción de HMB de alta pureza: refinación de HMB en la etapa posterior

Los materiales de partida y auxiliares, el procedimiento operativo y los parámetros de procesamiento usados fueron los mismos que los usados en el ejemplo 2, excepto que la neutralización y la cristalización se llevaron a cabo de la siguiente manera:

- 25 El HMB en bruto (aproximadamente 40 kg) se bombeó a un caldero de reacción. Se agregó agua desionizada (120 kg), y luego se agregó hidróxido de calcio por debajo de 30~50 °C para ajustar el pH a 6.5~7.5. Se agregaron 2 kg de diatomita y la temperatura se elevó a 65~70 □ y se mantuvo a este intervalo de temperatura durante 10 minutos. El producto de reacción se filtró a un caldero de reacción y se enfrió lentamente a 0~10 °C.

La centrifugación, secado, disolución y acidificación, extracción y eliminación del disolvente fueron idénticos a los del ejemplo 2.

- 30 Como se probó, la pureza del HMB obtenido por el método anterior fue del 99.8% y el producto tiene un excelente color.

Ejemplo 4: Producción de HMB de alta pureza: estudio sobre disponibilidad de materiales de partida y auxiliares.

La producción se realizó con materiales, procedimiento operativo y parámetros de procesamiento similares a los usados en el ejemplo 2. Las diferencias se enumeran en la siguiente tabla 3.

- 35 Tabla 3

No.	Materiales de partida	Procedimiento	Contenido de HMB en el producto
1	En la etapa 2.1, se colocó hidróxido de calcio con hidróxido de magnesio para neutralizar	Durante la neutralización, el pH se mantuvo durante 1.5 horas. Otras condiciones de procesamiento fueron las mismas que en el ejemplo 2	99.2%
2	En la etapa 2.4, el ácido clorhídrico fue reemplazado por ácido sulfúrico para la acidificación	Otras condiciones de procesamiento fueron las mismas que en el ejemplo 2	99.5%
3	En la etapa 2.4, el ácido clorhídrico fue reemplazado por ácido nítrico para la acidificación	Otras condiciones de procesamiento fueron las mismas que en el ejemplo 2	98.8%

ES 2 763 547 T3

4	En la etapa 2.4, el ácido clorhídrico fue reemplazado por ácido fosfórico para la acidificación	Otras condiciones de procesamiento fueron las mismas que en el ejemplo 2	98.7%
5	En la etapa 2.5, el acetato de etilo se reemplazó por acetato de metilo para la extracción	Otras condiciones de procesamiento fueron las mismas que en el ejemplo 2	99.5%
6	En la etapa 2.5, el acetato de etilo se reemplazó por metil etil cetona para la extracción	Otras condiciones de procesamiento fueron las mismas que en el ejemplo 2	99.2%
7	En la etapa 2.5, el acetato de etilo se reemplazó por metil etil cetona para la extracción	Otras condiciones de procesamiento fueron las mismas que en el ejemplo 2, excepto que el período posterior de eliminación del disolvente se mantuvo durante 4 horas	98.9%
8	En la etapa 2.5, el acetato de etilo se reemplazó por acetato de butilo para la extracción.	Otras condiciones de procesamiento fueron las mismas que en el ejemplo 2, excepto que el período posterior de eliminación del disolvente se mantuvo durante 4 horas	99.3%
9	En la etapa 2.5, se usó n-butanol para la extracción	Otras condiciones de procesamiento fueron las mismas que en el ejemplo 2, excepto que el período posterior de eliminación del disolvente se mantuvo durante 4 horas	99.4%
10	En la etapa 2.5, el acetato de etilo se reemplazó por isobutanol para la extracción	Otras condiciones de procesamiento fueron las mismas que en el ejemplo 2, excepto que el período posterior de eliminación del disolvente se mantuvo durante 4 horas	99.1%
11	En la etapa 2.5, se usó diclorometano para la extracción	Otras condiciones de procesamiento fueron las mismas que en el ejemplo 2, excepto que el período posterior de eliminación del disolvente se mantuvo durante 4 horas	98.4%
12	En la etapa 2.5, el acetato de etilo se reemplazó por dicloroetano para la extracción	Otras condiciones de procesamiento fueron las mismas que en el ejemplo 2, excepto que el período posterior de eliminación del disolvente se mantuvo durante 4 horas	98.6%

Los contenidos de HMB en los productos finales se enumeraron en la tabla 3. Se puede encontrar que los productos que tienen alta pureza y excelente color se podrían obtener mediante el reemplazo apropiado de los materiales de partida.

REIVINDICACIONES

1. Un método de purificación del butirato de β -hidroxil- β -metilo, que comprende:
 - (1) neutralizar un butirato de β -hidroxil- β -metilo en bruto con una base, cristalizar, centrifugar y secar para obtener un producto cristalizado que contiene una sal de butirato de β -hidroxil- β -metilo;
 - 5 (2) agregar el producto que contiene una sal de butirato de β -hidroxil- β -metilo obtenido en la etapa (1) en agua pura en una proporción en peso de 1:1-5, y dejar caer un ácido inorgánico a 0-40 °C, hasta que el pH alcance 1-3.5 y extraiga el butirato de β -hidroxil- β -metilo del producto disuelto y acidificado para obtener butirato de β -hidroxil- β -metilo de pureza superior al 98%.
- 10 2. El método de la reivindicación 1, en el que en la etapa (1), las etapas de neutralización y cristalización comprenden disolver el butirato de β -hidroxil- β -metilo en bruto; agregando una base a 20-60 °C hasta que el pH alcance 6-8; agregando diatomita y manteniendo la temperatura a 40-75 °C; filtrar y recuperar el filtrado; y enfriar lentamente de -10 a 20 °C para obtener el cristal de butirato de β -hidroxil- β -metilo.
3. El método de la reivindicación 2, en el que el butirato de β -hidroxil- β -metilo en bruto se disuelve en un disolvente acuoso.
- 15 4. El método de la reivindicación 2, en el que el butirato de β -hidroxil- β -metilo en bruto se disuelve en un disolvente de etanol.
5. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que la base es una sal metálica que tiene una solubilidad con butirato de β -hidroxil- β -metilo de menos del 50%.
- 20 6. El método según la reivindicación 6, en el que la base se selecciona de hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio.
7. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que el ácido inorgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico.
8. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que en la etapa (2), se usa un disolvente orgánico para extraer butirato de β -hidroxil- β -metilo del producto disuelto y acidificado para obtener un extracto de disolvente orgánico, luego se elimina el disolvente orgánico para producir el butirato de β -hidroxil- β -metilo de alta pureza.
- 25 9. El método de la reivindicación 8, en el que el disolvente orgánico es un disolvente inmisible en agua, y se selecciona del grupo que consiste en acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo, n-butanol, metil etil cetona, metil isobutil cetona, diclorometano y dicloroetano
10. El método de la reivindicación 8, en el que el disolvente orgánico se elimina por destilación al vacío.
- 30 11. El método de cualquier reivindicación precedente, en el que antes de la etapa (1), el método comprende además:
 - (a) hacer reaccionar alcohol de diacetona con hipoclorito para producir un producto que contiene una sal de butirato de β -hidroxil- β -metilo;
 - 35 (b) hacer reaccionar el producto que contiene una sal de butirato de β -hidroxil- β -metilo obtenido en la etapa (a) con un ácido inorgánico para obtener un butirato de β -hidroxil- β -metilo en bruto.