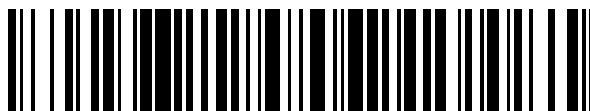


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 783 853**

51 Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 231/24 (2006.01)

C07C 233/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2016** **PCT/CN2016/077338**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016** **WO16155566**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2016** **E 16771321 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020** **EP 3275860**

54 Título: **Método para preparar sin disolvente el producto intermedio de la pregabalina, ácido 3-carbamoimetil-5-metilhexanoico**

30 Prioridad:

27.03.2015 CN 201510138771

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

18.09.2020

73 Titular/es:

**ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICAL CO., LTD
(100.0%)
Xunqiao, Linhai
Zhejiang 317024, CN**

72 Inventor/es:

**LIU, MUSONG;
ZHANG, WENLING y
WANG, PENG**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 783 853 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 para preparar sin disolvente el producto intermedio de la pregabalina, ácido 3-carbamoimetil-5-metilhexanoico

La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente China No. 201510138771.1, titulada "Método para preparar ácido 3-carbamoimetil-5-metilhexanoico sin disolvente", presentada el 27 de marzo de 2015 ante la Oficina Estatal de Propiedad Intelectual de China.

Campo técnico

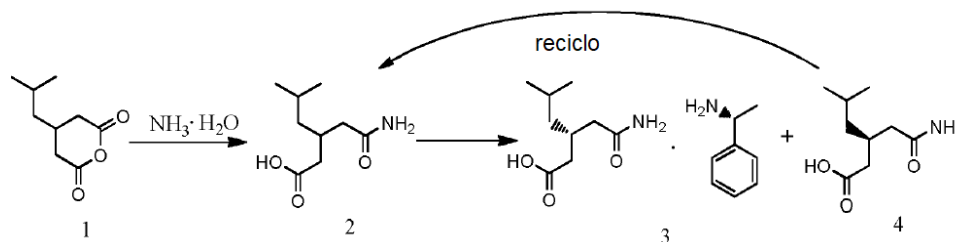
La presente invención se refiere al campo de la preparación de productos intermedios farmacéuticos y químicos, y particularmente a un método para preparar ácido 3-carbamoimetil-5-metilhexanoico sin disolvente orgánico.

Antecedentes

La epilepsia es una de las enfermedades más antiguas del mundo. Según los informes de la Organización Mundial de la Salud, el número de pacientes en todo el mundo es de hasta 50 millones, y hay 6000 casos nuevos cada día. Los datos epidemiológicos de China muestran que, en China, la tasa de prevalencia total de la epilepsia es de 7 ‰, la tasa de incidencia anual es de 28,8 por 100 mil, la tasa de prevalencia de "epilepsia activa" es de 4,6 ‰, y la tasa de prevalencia de epilepsia activa, cuyo ataque se ha producido en 2 y 5 años, es de 4,9 ‰ y 5,4 ‰, respectivamente. En consecuencia, se estima que hay alrededor de 9 millones de pacientes con epilepsia en China, en donde aproximadamente 4 millones de pacientes no reciben el tratamiento normal, y hay alrededor de 400 mil nuevos pacientes con epilepsia en China cada año. Por lo tanto, los administradores de la salud, los investigadores médicos y científicos y los trabajadores sociales en China se enfrentan a grandes desafíos en el campo de la epilepsia.

La pregabalina, un agonista del receptor del GABA desarrollado por Pfizer, fue aprobada en junio de 2005 para la terapia adyuvante contra la epilepsia de ataques locales en adultos, que es el fármaco más prometedor de los desarrollados para el tratamiento de la epilepsia. En comparación con la gabapentina, la pregabalina tiene un efecto anticonvulsivo más fuerte, menos efectos secundarios, menos dosificación, menos tiempos de toma y también tiene un efecto ansiolítico y otras ventajas. Además, no tiene interacción con los fármacos antiepilépticos existentes, por lo que es fácil de combinar con otros fármacos antiepilépticos para el tratamiento sinérgico de la epilepsia. Mientras tanto, este producto también es un medicamento terapéutico para la neuralgia diabética relacionada con la neuropatía periférica, la neuralgia del herpes zóster, la fibromialgia y similares. Se utiliza en una amplia variedad de personas y tiene una amplia expectativa de mercado. Una vez comercializado, se considera que este fármaco tendrá un gran éxito. Algunos analistas predijeron que el mercado alcanzaría los 10 mil millones de dólares de EE.UU. en 2016.

En la actualidad, existen dos tipos principales de métodos reportados para preparar el ácido 3-carbamoimetil-5-metilhexanoico, intermedio de la pregabalina. Una es obtener ácido 3-carbamoimetil-5-metilhexanoico mediante amonólisis del anhídrido 3-isobutilglutárico (Compuesto 1) en presencia de ciertos disolventes orgánicos y en agua amoniacal. El otro es obtener ácido 3-carbamoimetil-5-metilhexanoico mediante la recuperación racémica de las aguas madres después de la resolución.



Sin embargo, los métodos del primer tipo reportados actualmente en la bibliografía están agregando ciertos disolventes orgánicos como medio de reacción, en donde el disolvente más común es metil terc-butil éter (véase, por ejemplo, la Solicitud Internacional PCT WO2012093411 A2, presentada por el Dr. Braja Sundar Pradhan en 2012). También se informa en varias publicaciones nacionales, pero como disolvente se agrega metil terc-butil éter a cada uno de los sistemas para preparar ácido 3-carbamoimetil-5-metilhexanoico.

El documento CN 1603295A describe un método para preparar ácido 3-carbamoimetil-5-metilhexanoico en el que se agrega ácido 3-isobutilglutárico a amoníaco acuoso a temperatura ambiente. El producto se aísla después de la reacción y decoloración con carbón activo mediante acidificación y extracción con acetato de etilo.

US 5,629,447 A describe un método para preparar ácido 3-carbamoimetil-5-metilhexanoico mediante la adición del anhídrido de ácido 3-isobutilglutárico a una disolución acuosa de amoníaco, hidróxido de amonio y metil terc-butil éter a 15°C seguido de calentamiento a 50-60°C. El producto se aísla por evaporación del disolvente, acidificación, adición de agua y filtración.

Sumario de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar sin disolvente orgánico ácido 3-carbamoimetil-5-metilhexanoico, producto intermedio de la pregabalina, que comprende las siguientes etapas:

- 1) Enfriar un sistema de agua amoniacal a una cierta temperatura de 0 a 20° C;
- 2) Añadir anhídrido 3-isobutilglutárico gota a gota al sistema, mantener luego la temperatura y dejar reaccionar;
- 3) Después de terminar la reacción, agregar un ácido al sistema para ajustar el pH;
- 4) Después de ajustar el pH, enfriar, mantener luego la temperatura, cristalizar, filtrar luego por succión y secar; y
- 5) Agregar un disolvente a la sustancia seca, suspender y filtrar por succión y secar para obtener el producto final.

En una realización, la cantidad de agua amoniacal utilizada en peso es de 0,9 a 1,1 veces el peso del anhídrido 3-isobutilglutárico.

En otra realización, la duración para mantener la temperatura y dejar reaccionar en la etapa 2) es de 2 a 4 h.

En otra realización más, en la etapa 3) anterior, el pH se ajusta en el intervalo de 2 a 4.

En otra realización, en la etapa 4) anterior, se enfría de 0 a 10°C.

En otra realización más, en la etapa 5) anterior, el disolvente para la suspensión es acetato de etilo, diclorometano, tolueno o cualquier combinación de los mismos. En otra realización, la dosificación en volumen del disolvente para la suspensión es de 2 a 5 veces el peso de la sustancia seca en mL/g. En otra realización más, la suspensión se realiza a una temperatura de 25 a 35°C. En otra realización, la duración de la suspensión es de 0,5 a 2 h.

De acuerdo con la presente invención, la expresión "sin disolvente orgánico" significa que en el procedimiento de reacción para preparar ácido 3-carbamoimetil-5-metilhexanoico no se usa ningún disolvente orgánico, tal como metil terc-butil éter.

De acuerdo con el método de la presente invención, el anhídrido 3-isobutilglutárico reacciona directamente con agua amoniacal sin añadir un disolvente. Después de terminar la reacción, se obtiene ácido 3-carbamoimetil-5-metilhexanoico mediante tratamientos simples. En comparación con la técnica anterior, la presente invención tiene las siguientes ventajas obvias: (1) en comparación con los métodos convencionales para preparar ácido 3-carbamoimetil-5-metilhexanoico que usan disolventes orgánicos en el procedimiento de reacción, el método de la presente invención sin disolvente orgánico en el procedimiento de reacción, puede obtener un rendimiento mucho mayor de ácido 3-carbamoimetil-5-metilhexanoico; (2) el método de acuerdo con la presente invención no requiere el uso de disolventes orgánicos en el procedimiento de reacción, y es verde y libre de contaminación, por lo tanto, ecológico; (3) el método de acuerdo con la presente invención no requiere el uso de equipos y dispositivos especiales, por lo tanto, es simple y conveniente; (4) el método de acuerdo con la presente invención sin disolvente orgánico en el procedimiento de reacción es económico, lo cual tiene grandes ventajas sobre el costo de los productos industrializados. En resumen, el método proporcionado en la presente invención para preparar ácido 3-carbamoimetil-5-metilhexanoico es de alto rendimiento, verde, ecológico, simple y conveniente, y menos contaminante.

Descripción detallada de la invención

Para hacer más claros los objetos, soluciones técnicas y ventajas de la presente invención, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos. Obviamente, los ejemplos descritos son solo parte de los ejemplos de la presente invención, en lugar de todos los ejemplos.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, pero estos ejemplos no pretenden limitar la presente invención de ninguna manera.

Ejemplo 1

Se añadieron 100 g de agua amoniacal a un matraz de cuatro bocas de 500 mL. Después de terminar la adición, el matraz de cuatro bocas se enfrió a 5°C. Cuando se enfrió a 5°C, se añadieron 100 g de anhídrido 3-isobutilglutárico al matraz de cuatro bocas gota a gota. La temperatura del sistema se controló a 0 ~ 20°C durante la adición del anhídrido. Después de terminar la adición gota a gota, se mantuvo la temperatura y se hizo reaccionar durante 4 h. Luego se añadió ácido clorhídrico gota a gota para ajustar el pH a 3,5. Después de ajustar el pH, se enfrió a 10°C, se mantuvo la temperatura y se agitó durante 1 h, y luego se filtró por succión para obtener una torta en el filtro. La torta del filtro se secó para obtener 107,3 g de sustancia, se transfirió a un matraz de una sola boca de 500 mL y se añadieron 250 mL de cloruro de metileno. Se calentó a 30°C, se suspendió durante 1 h, se filtró por succión y se secó para obtener 104,5 g de producto. El rendimiento fue 95% y la pureza fue 99,7%.

Ejemplo 2

Se añadieron 100 g de agua amoniacal a un matraz de cuatro bocas de 500 mL. Después de terminar la adición, el matraz de cuatro bocas se enfrió a 10°C. Cuando se enfrió a 5°C, se añadieron 100 g de anhídrido 3-isobutilglutárico al matraz de cuatro bocas gota a gota. La temperatura del sistema se controló a 0 ~ 20°C durante la adición del anhídrido. Después de terminar la adición gota a gota, se mantuvo la temperatura y se hizo reaccionar durante 3 h. Luego se añadió ácido clorhídrico gota a gota para ajustar el pH a 2. Después de ajustar el pH, se enfrió a 5°C, se mantuvo la temperatura y se agitó durante 1 hora, y luego se filtró por succión para obtener una torta en el filtro. La torta del filtro se secó para dar 107,8 g de sustancia, se transfirió a un matraz de una sola boca de 500 mL y se añadieron 300 mL de cloruro de metileno. Se calentó a 25°C, se resuspendió durante 1,5 h, se filtró por succión y se secó para obtener 104,8 g de producto. El rendimiento fue 95,3% y la pureza 99,8%.

Ejemplo 3

Se añadieron 100 g de agua amoniacal a un matraz de cuatro bocas de 500 mL. Después de terminar la adición, el matraz de cuatro bocas se enfrió a 5°C. Cuando se enfrió a 5°C, se añadieron 100 g de anhídrido 3-isobutilglutárico al matraz de cuatro bocas gota a gota. La temperatura del sistema se controló a 0 ~ 20°C durante la adición del anhídrido. Después de terminar la adición gota a gota, se mantuvo la temperatura y se hizo reaccionar durante 4 h. Luego se añadió ácido clorhídrico gota a gota para ajustar el pH a 3,5. Después de ajustar el pH, se enfrió a 10°C, se mantuvo la temperatura y se agitó durante 1 h, y luego se filtró por succión para obtener una torta en el filtro. La torta del filtro se secó para dar 107,5 g de sustancia, se transfirió a un matraz de una sola boca de 500 mL y se añadieron 380 mL de cloruro de metileno. Se calentó a 28°C, se resuspendió durante 0,5 h, se filtró por succión y se secó para obtener 103,2 g de producto. El rendimiento fue 93,8% y la pureza fue 99,7%.

Ejemplo 4

Se añadieron 100 g de agua amoniacal a un matraz de cuatro bocas de 500 mL. Después de terminar la adición, el matraz de cuatro bocas se enfrió a 5°C. Cuando se enfrió a 5°C, se añadieron 100 g de anhídrido 3-isobutilglutárico al matraz de cuatro bocas gota a gota. La temperatura del sistema se controló a 0 ~ 20°C durante la adición del anhídrido. Después de terminar la adición gota a gota, se mantuvo la temperatura y se hizo reaccionar durante 2,5 h. Luego se añadió ácido clorhídrico gota a gota para ajustar el pH a 2. Después de ajustar el pH, se enfrió a 10°C, se mantuvo la temperatura y se agitó durante 1 h, y luego se filtró por succión para obtener una torta en el filtro. La torta del filtro se secó para dar 107,9 g de sustancia, se transfirió a un matraz de una sola boca de 500 mL y se añadieron 280 mL de cloruro de metileno. Se calentó a 30°C, se resuspendió durante 1 h, se filtró por succión y se secó para obtener 107,5 g de producto. El rendimiento fue 97,7% y la pureza fue 99,9%.

Ejemplo 5

Se añadieron 100 g de agua amoniacal a un matraz de cuatro bocas de 500 mL. Después de terminar la adición, el matraz de cuatro bocas se enfrió a 5°C. Cuando se enfrió a 5°C, se añadieron 100 g de anhídrido 3-isobutilglutárico al matraz de cuatro bocas gota a gota. La temperatura del sistema se controló a 0 ~ 20°C durante la adición del anhídrido. Después de terminar la adición gota a gota, se mantuvo la temperatura y se hizo reaccionar durante 2 h. Luego se añadió ácido clorhídrico gota a gota para ajustar el pH a 3,0. Después de ajustar el pH, se enfrió a 0°C, se mantuvo la temperatura y se agitó durante 1 h, y luego se filtró por succión para obtener una torta en el filtro. La torta del filtro se secó para dar 108,5 g de sustancia, se transfirió a un matraz de una sola boca de 500 mL y se añadieron 250 mL de acetato de etilo. Se calentó a 30°C, se resuspendió durante 1 h, se filtró por succión y se secó para obtener 106,5 g de producto. El rendimiento fue 96,8% y la pureza fue 99,8%.

Ejemplo 6

Se añadieron 100 g de agua amoniacal a un matraz de cuatro bocas de 500 mL. Después de terminar la adición, el matraz de cuatro bocas se enfrió a 5°C. Cuando se enfrió a 5°C, se añadieron 100 g de anhídrido 3-isobutilglutárico al matraz de cuatro bocas gota a gota. La temperatura del sistema se controló a 0 ~ 20°C durante la adición del anhídrido. Después de terminar la adición gota a gota, se mantuvo la temperatura y se hizo reaccionar durante 3 h. Luego se añadió ácido clorhídrico gota a gota para ajustar el pH a 3,5. Después de ajustar el pH, se enfrió a 5°C, se mantuvo la temperatura y se agitó durante 1 h, y luego se filtró por succión para obtener una torta en el filtro. La torta del filtro se secó para dar 107,0 g de sustancia, se transfirió a un matraz de una sola boca de 500 mL y se añadieron 330 mL de acetato de etilo. Se calentó a 30°C, se resuspendió durante 1 h, se filtró por succión y se secó para obtener 104,0 g de producto. El rendimiento fue 94,5% y la pureza fue 99,9%.

Ejemplo 7

Se añadieron 100 g de agua amoniacal a un matraz de cuatro bocas de 500 mL. Después de terminar la adición, el matraz de cuatro bocas se enfrió a 5°C. Cuando se enfrió a 5°C, se añadieron 100 g de anhídrido 3-isobutilglutárico al matraz de cuatro bocas gota a gota. La temperatura del sistema se controló a 0 ~ 20°C durante la adición del anhídrido. Después de terminar la adición gota a gota, se mantuvo la temperatura y se hizo reaccionar durante 4 h. Luego se añadió ácido clorhídrico gota a gota para ajustar el pH a 2,5. Después de ajustar el pH, se enfrió a 3°C, se mantuvo la temperatura y se agitó durante 1 h, y luego se filtró por succión para obtener una torta en el filtro. La torta

del filtro se secó para dar 107,5 g de sustancia, se transfirió a un matraz de una sola boca de 500 mL y se añadieron 350 mL de acetato de etilo. Se calentó a 30°C, se resuspendió durante 0,5 h, se filtró por succión y se secó para obtener 104,8 g de producto. El rendimiento fue 95,3% y la pureza 99,8%.

Ejemplo 8

- 5 Se añadieron 100 g de agua amoniacal a un matraz de cuatro bocas de 500 mL. Después de terminar la adición, el matraz de cuatro bocas se enfrió a 5°C. Cuando se enfrió a 5°C, se añadieron 100 g de anhídrido 3-isobutilglutárico al matraz de cuatro bocas gota a gota. La temperatura del sistema se controló a 0 ~ 20°C durante la adición del anhídrido. Después de terminar la adición gota a gota, se mantuvo la temperatura y se hizo reaccionar durante 4 h.
- 10 Luego se añadió ácido clorhídrico gota a gota para ajustar el pH a 4,0. Después de ajustar el pH, se enfrió a 2°C, se mantuvo la temperatura y se agitó durante 1,5 h, y luego se filtró por succión para obtener una torta en el filtro. La torta del filtro se secó para dar 107,3 g de sustancia, se transfirió a un matraz de una sola boca de 500 mL y se añadieron 280 mL de acetato de etilo. Se calentó a 25°C, se resuspendió durante 1,5 h, se filtró por succión y se secó para obtener 105,1 g de producto. El rendimiento fue 95,6% y la pureza fue 99,7%.

Ejemplo 9

- 15 Se añadieron 100 g de agua amoniacal a un matraz de cuatro bocas de 500 mL. Después de terminar la adición, el matraz de cuatro bocas se enfrió a 5°C. Cuando se enfrió a 5°C, se añadieron 100 g de anhídrido 3-isobutilglutárico al matraz de cuatro bocas gota a gota. La temperatura del sistema se controló a 0 ~ 20°C durante la adición del anhídrido. Después de terminar la adición gota a gota, se mantuvo la temperatura y se hizo reaccionar durante 2,5 h.
- 20 Luego se añadió ácido clorhídrico gota a gota para ajustar el pH a 2,0. Después de ajustar el pH, se enfrió a 10°C, se mantuvo la temperatura y se agitó durante 1 h, y luego se filtró por succión para obtener una torta en el filtro. La torta del filtro se secó para dar 108,5 g de sustancia, se transfirió a un matraz de una sola boca de 500 mL y se añadieron 320 mL de tolueno. Se calentó a 30°C, se resuspendió durante 0,5 h, se filtró por succión y se secó para obtener 106,25 g de producto. El rendimiento fue 96,5% y la pureza fue 99,7%.

Ejemplo 10

- 25 Se añadieron 100 g de agua amoniacal a un matraz de cuatro bocas de 500 mL. Después de terminar la adición, la temperatura del matraz de cuatro bocas se enfrió a 5°C. Cuando se enfrió a 5°C, se añadieron 100 g de anhídrido 3-isobutilglutárico al matraz de cuatro bocas gota a gota. La temperatura del sistema se controló a 0 ~ 20°C durante la adición del anhídrido. Después de terminar la adición gota a gota, se mantuvo la temperatura y se hizo reaccionar durante 2,5 h.
- 30 Luego se añadió ácido clorhídrico gota a gota para ajustar el pH a 2,0. Después de ajustar el pH, se calentó a 3°C, se mantuvo la temperatura y se agitó durante 1,5 h, y luego se filtró por succión para obtener una torta en el filtro. La torta del filtro se secó para dar 108,3 g de sustancia, se transfirió a un matraz de una sola boca de 500 mL y se añadieron 250 mL de tolueno. Se calentó a 30°C, se resuspendió durante 1 h, se filtró por succión y se secó para obtener 104,7 g de producto. El rendimiento fue 95,2% y la pureza fue 99,8%.

Ejemplo 11

- 35 Se añadieron 100 g de agua amoniacal a un matraz de cuatro bocas de 500 mL. Después de terminar la adición, el matraz de cuatro bocas se enfrió a 8°C. Cuando se enfrió a 5°C, se añadieron 100 g de anhídrido 3-isobutilglutárico al matraz de cuatro bocas gota a gota. La temperatura del sistema se controló a 0 ~ 20°C durante la adición del anhídrido. Después de terminar la adición gota a gota, se mantuvo la temperatura y se hizo reaccionar durante 4 h.
- 40 Luego se añadió ácido clorhídrico gota a gota para ajustar el pH a 3,5. Después de ajustar el pH, se enfrió a 10°C, se mantuvo la temperatura y se agitó durante 1 h, y luego se filtró por succión para obtener una torta en el filtro. La torta del filtro se secó para dar 108,9 g de sustancia, se transfirió a un matraz de una sola boca de 500 mL y se añadieron 380 mL de tolueno. Se calentó a 30°C, se resuspendió durante 1 h, se filtró por succión y se secó para obtener 105,4 g de producto. El rendimiento fue 95,8% y la pureza fue 99,8%.

Ejemplo 12

- 45 Se añadieron 100 g de agua amoniacal a un matraz de cuatro bocas de 500 mL. Después de terminar la adición, el matraz de cuatro bocas se enfrió a 3°C. Cuando se enfrió a 5°C, se añadieron 100 g de anhídrido 3-isobutilglutárico al matraz de cuatro bocas gota a gota. La temperatura del sistema se controló a 0 ~ 20°C durante la adición del anhídrido. Después de terminar la adición gota a gota, se mantuvo la temperatura y se hizo reaccionar durante 3 h.
- 50 Luego se añadió ácido clorhídrico gota a gota para ajustar el pH a 2,5. Después de ajustar el pH, se enfrió a 10°C, se mantuvo la temperatura y se agitó durante 1 h, y luego se filtró por succión para obtener una torta en el filtro. La torta del filtro se secó para dar 107,3 g de sustancia, se transfirió a un matraz de una sola boca de 500 mL y se añadieron 340 mL de tolueno. Se calentó a 30°C, se resuspendió durante 1 h, se filtró por succión y se secó para obtener 105,9 g de producto. El rendimiento fue 96,3% y la pureza fue 99,9%.

Ejemplo comparativo 1

- 55 El ácido 3-carbamoimetil-5-metilhexanoico se preparó de la misma manera que se describió en el Ejemplo 5 del documento WO2012093411A2. El rendimiento fue solo 80,4%. Se deduce que el rendimiento del método para preparar

ácido 3-carbamoiometil-5-metilhexanoico sin disolvente orgánico de acuerdo con la presente invención es mucho mayor que el del método descrito en la técnica anterior.

Los ejemplos anteriores son solo los ejemplos preferibles de la invención, sin pretender limitar la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar sin disolvente orgánico ácido 3-carbamoyl-5-methylhexanoic, producto intermedio de la pregabalina, **caracterizado porque** el método comprende las siguientes etapas:
 - 1) Enfriar un sistema de agua amoniacal a una cierta temperatura de 0 a 20°C;
 - 5 2) Agregar anhídrido 3-isobutylglutárico gota a gota al sistema, mantener luego la temperatura y dejar reaccionar;
 - 3) Después de terminar la reacción, agregar un ácido al sistema para ajustar el pH;
 - 4) Después de ajustar el pH, enfriar, luego mantener la temperatura, cristalizar, luego filtrar por succión y secar; y
 - 5) Agregar un disolvente a la sustancia seca, suspender, filtrar por succión y secar para obtener el producto final.
- 10 2. El método según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la cantidad de agua amoniacal utilizada en peso es de 0,9 a 1,1 veces el peso de anhídrido 3-isobutylglutárico.
3. El método según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** en la etapa 2) la duración para mantener la temperatura y dejar reaccionar es de 2 a 4 h.
4. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** en la etapa 3) el pH se ajusta en el intervalo de 2 a 4.
- 15 5. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** en la etapa 4) se enfría hasta 0 a 10°C.
6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** el disolvente para la suspensión en la etapa 5) es acetato de etilo, diclorometano, tolueno o cualquier combinación de los mismos.
- 20 7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** en la etapa 5), la dosificación en volumen del disolvente para la suspensión es de 2 a 5 veces el peso de la sustancia seca en mL/g; la suspensión se realiza a una temperatura de 25 a 35°C; y la duración de la suspensión es de 0,5 a 2 h.