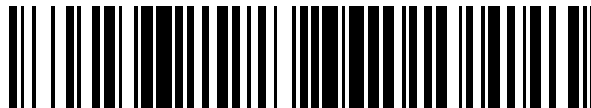


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 899**

51 Int. Cl.:

C08B 37/16 (2006.01)

A61K 31/724 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2017** E 17179134 (6)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019** EP 3421504

54 Título: **Proceso para preparar Sugammadex**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.05.2020

73 Titular/es:
SYNTHON B.V. (100.0%)
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, NL

72 Inventor/es:
BUCHLOVIC, MARIAN y
CERNOVA, LENKA

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 761 899 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).

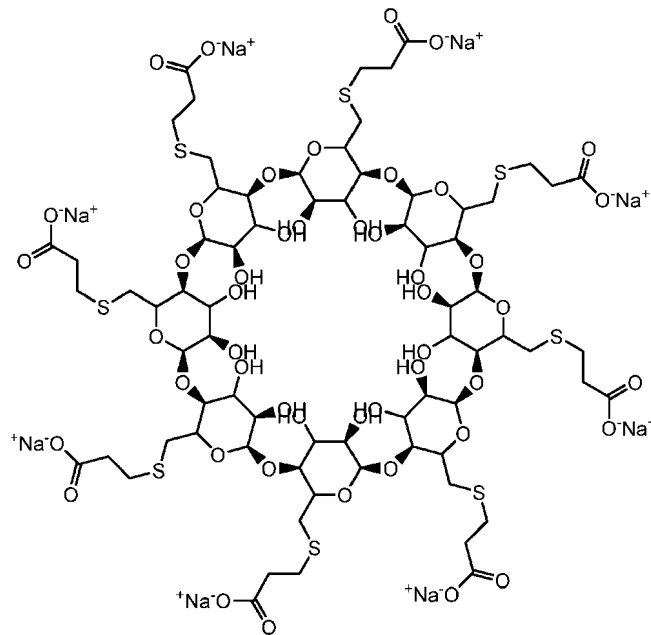
DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar Sugammadex

5 La invención se refiere a un nuevo proceso para fabricar el producto farmacéutico Sugammadex.

Resumen de la técnica anterior

10 Sugammadex, es decir, 5-ciclooctakis-(1→4)-[6-S-(2-carboxietil)-6-tio-alfa-D-glucopiranosilo] de fórmula (1),



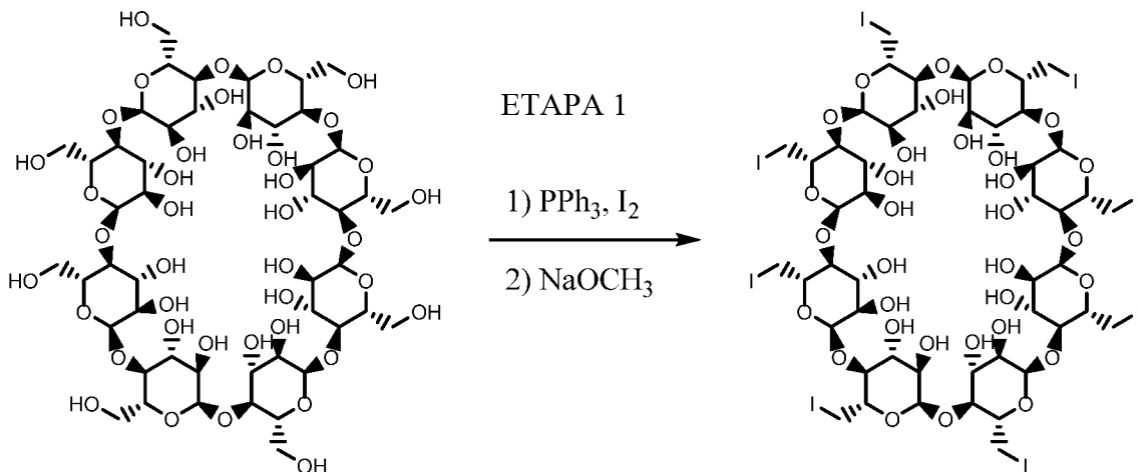
es una γ -ciclodextrina modificada.

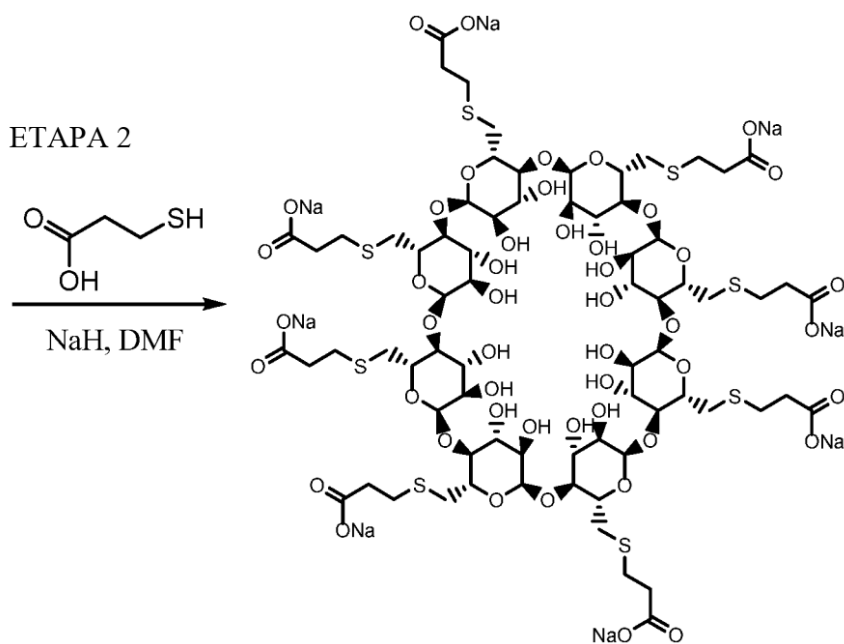
15 Sugammadex es el primer agente aglutinante relajante selectivo para la reversión del bloqueo neuromuscular por el agente rocuronio o vecuronio en anestesia general. Fue aprobado en 2008 por la EMEA. Se comercializa en forma de solución estéril para inyección intravenosa bajo la marca Bridion®.

Sugammadex se desveló por primera vez en el documento WO20001040316.

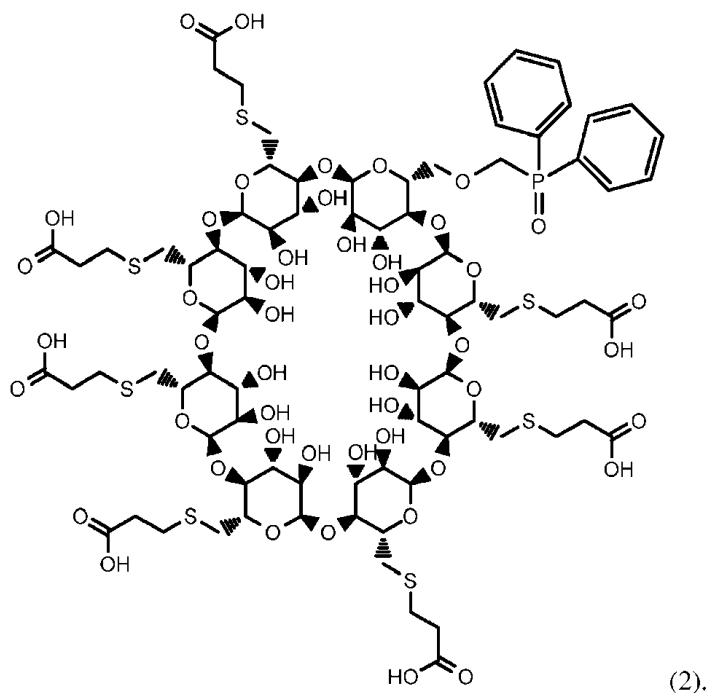
20

El documento WO20001040316 desvela un proceso para preparar Sugammadex como se muestra a continuación:





- 5 La primera etapa implica la preparación *in situ* de un reactivo Vilsmeier-Haack mediante la reacción de dimetilformamida (DMF), trifetilfosfina (PPh_3) y yodo para formar una γ -ciclodextrina activada. Se forma óxido de trifetilfosfina como subproducto de la primera etapa. La eliminación de este subproducto de la mezcla de reacción es muy difícil. Este subproducto reaccionará en la segunda etapa para formar la impureza de la fórmula (2),



- 10 La segunda etapa implica la reacción de la γ -ciclodextrina funcionalizada con ácido 3-mercaptopropiónico en presencia de NaH y DMF para dar Sugammadex. El rendimiento de la reacción es bajo (43 %).

- 15 El documento WO2012025937 describe la primera etapa de la síntesis utilizando reactivos diferentes a los del documento WO20001040316. Según el solicitante, el uso de PX_5 o PX_3 , donde X es F, Cl, Br, I en lugar de PPh_3/I_2 da como resultado un mejor rendimiento y pureza del producto de la etapa 1. El uso de PX_5 y PX_3 no es deseable debido a su toxicidad; además, estos compuestos son corrosivos y producen humos, lo que dificulta su manipulación a gran escala.

- 20 El documento WO2014125501 desvela la preparación de Sugammadex que implica la reacción de γ -ciclodextrina con haluro de fósforo y la reacción posterior del producto con alcóxidos de metales alcalinos. Estos alcóxidos son

inflamables y, por lo tanto, difíciles de manejar durante la producción.

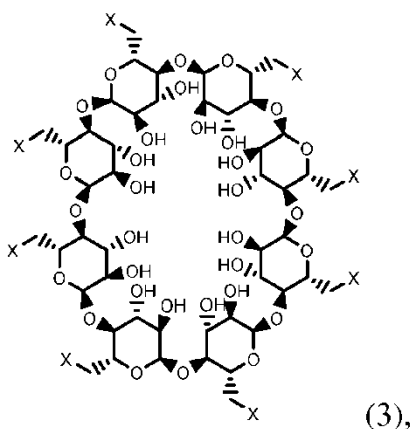
El documento WO2016194001 desvela un proceso de preparación que comprende la reacción de γ -ciclodextrina con haluro de oxalilo y la posterior transformación del producto de reacción a Sugammadex. El haluro de oxalilo es un líquido tóxico que libera un gas tóxico y corrosivo al entrar en contacto con el agua.

Por lo tanto, existe la necesidad de un proceso mejorado y eficiente para la preparación de Sugammadex.

Breve descripción de la presente invención

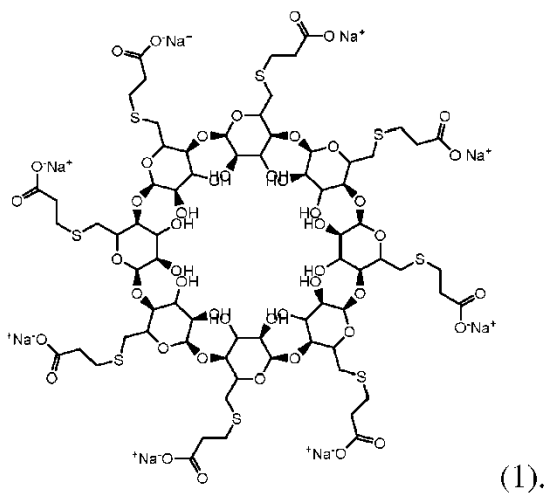
El objetivo de la presente invención es un nuevo proceso para la preparación de Sugammadex que comprende:

- a. Mezclar γ -ciclodextrina con CX_4 , en presencia de trifenilfosfina y N-metil-2-pirrolidona
- b. Tratar el producto de reacción con una base para proporcionar el correspondiente compuesto de 6-per-desoxi-6-per-halo- γ -ciclodextrina de fórmula (3),



en la que X es Cl o Br o I

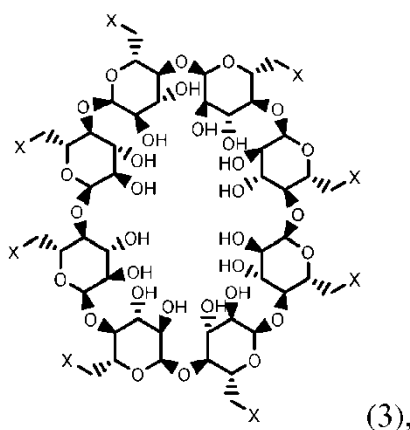
- c. Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (3) con ácido 3-mercaptopropiónico en presencia de una base de sodio para proporcionar Sugammadex de fórmula (1),



Descripción detallada de la presente invención

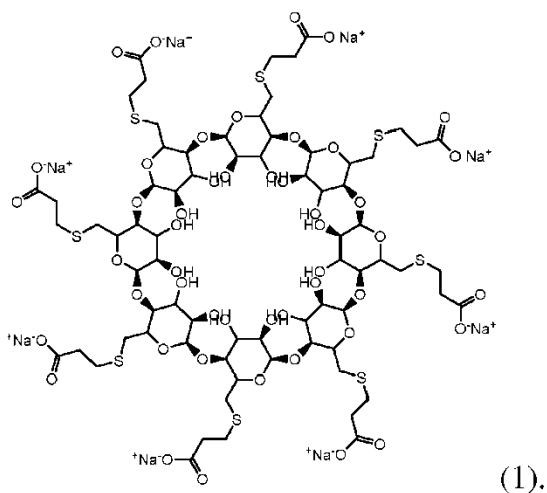
La invención proporciona un proceso para la preparación de Sugammadex que comprende:

- a. Mezclar γ -ciclodextrina con CX_4 , en presencia de trifenilfosfina y N-metil-2-pirrolidona
- b. Tratar el producto de reacción con una base para proporcionar el correspondiente compuesto de 6-per-desoxi-6-per-halo- γ -ciclodextrina de fórmula (3),



en la que X es Cl o Br o I

- 5 c. Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (3) con ácido 3-mercaptopropiónico en presencia de una base de sodio para proporcionar Sugammadex de fórmula (1),



10 El material de partida de la etapa a. es γ -ciclodextrina. Esta ciclodextrina está disponible en el mercado.

- 15 En la etapa a. la γ -ciclodextrina se mezcla con trifenilfosfina y N-metil-2-pirrolidona para formar una mezcla. Se añade CX_4 a la mezcla, en el que X es Br o Cl o I, preferiblemente Br. Opcionalmente se puede usar un disolvente orgánico. Como disolvente orgánico se puede utilizar diclorometano o metil-terc-butil éter o tolueno o acetonitrilo o THF vam. Preferiblemente se puede usar diclorometano. Preferiblemente CX_4 se añade lentamente, es decir, en 10, 20, 30, 40, 50 o 60 minutos preferiblemente a una temperatura por debajo de 30 °C. La mezcla se calienta a continuación a una temperatura entre 30 °C y 60 °C, preferiblemente entre 45 y 55 °C, lo más preferiblemente a 50 °C y se agita a esta temperatura durante 1 a 5 horas, preferiblemente durante 2 horas.

- 20 Sorprendentemente, hemos encontrado que la presencia de N-metil-2-pirrolidona es crucial para que se complete la reacción. Cuando no hay presente N-metil-2-pirrolidona, la mezcla de reacción después de la reacción entre γ -ciclodextrina y el reactivo halogenante CX_4 , donde X es Br o Cl o I, preferiblemente Br, contiene menos del 55 % (HPLC IN) del compuesto de fórmula (3), dependiendo de las condiciones de reacción. En presencia de N-metil-2-pirrolidona, la mezcla después de la reacción entre la γ -ciclodextrina y el reactivo halogenante contiene más del 95 % del compuesto de fórmula (3).

- 25 El uso de CX_4 , en el que X es Br o Cl o I, también reduce la cantidad de ácido halógeno corrosivo (HX) que es un subproducto en los procesos de la técnica anterior.

- 30 Ventajosamente, el CBr_4 y el Cl_4 son compuestos cristalinos sólidos que son fáciles de manejar.

- El proceso de la invención también reduce la cantidad de trifenilfosfina utilizada en la reacción y, por lo tanto, también reduce la cantidad de óxido de trifenilfosfina que se forma como subproducto. La eliminación de este subproducto de la mezcla de reacción es muy difícil ya que reacciona con la γ -ciclodextrina para formar una impureza que es difícil de purificar del producto final. La relación molar preferida de γ -ciclodextrina a trifenilfosfina varía de 1:10 a 1:20, preferiblemente es 1:15. La concentración de γ -ciclodextrina en N-metil-2-pirrolidona varía de
- 35

0,1 a 1 g/ml, preferiblemente la concentración de γ -ciclodextrina en N-metil-2-pirrolidona es de 0,4 g/ml. El progreso de la reacción puede controlarse mediante cualquier método analítico adecuado, conocido por el experto.

5 Después de que se completa la reacción, la mezcla se enfría a una temperatura entre $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente entre 0 y $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. A la mezcla se le añade una base (etapa de reacción b.) mientras la temperatura de la mezcla se mantiene por debajo de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Como base, se pueden usar bases orgánicas tales como aminas, por ejemplo metilamina, trietilamina, dietilamina o bases inorgánicas tales como solución acuosa de amoníaco (hidróxido de amonio), hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio. Preferiblemente se usa una solución de amoníaco en agua al 20-30 %. En
10 comparación con otras bases conocidas de la técnica anterior, la solución acuosa de amoníaco da como resultado una reacción que comprende menos subproductos en comparación con bases más fuertes. Adicionalmente, los subproductos de reacción son solubles en agua y pueden eliminarse fácilmente de la mezcla de reacción.

15 Se añade un alcohol, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol preferiblemente metanol, a la mezcla de reacción, a una temperatura entre $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente entre 20 - $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. A la mezcla resultante se le añade agua. La mezcla se enfría a -10 - $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a 0 - $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agita durante 10-60 minutos para precipitar el producto sólido.

20 El compuesto de fórmula (3) reacciona posteriormente en la etapa c. con ácido 3-mercaptopropiónico en presencia de una base de sodio para proporcionar Sugammadex de fórmula (1) mediante un proceso conocido de la técnica anterior.

25 Como base de sodio, se pueden usar NaOH o NaH o alcóxidos de Na u otras bases de sodio conocidas de la técnica anterior. Preferiblemente se usa una solución acuosa de NaOH, más preferiblemente se usa una solución 3-7 M. La etapa de reacción d. puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, por ejemplo, en N-metil-2-pirrolidona o dimetilacetamida o dimetilformamida o dimetilsulfóxido. El disolvente orgánico se puede usar opcionalmente en una mezcla con agua. La presencia de agua mejora aún más los rendimientos de la reacción y la pureza del producto. La relación entre el agua y el disolvente orgánico puede estar entre 1:0,8 y 1:3 (vol:vol), preferiblemente es 1:1,1. La mezcla de reacción se puede calentar opcionalmente a una temperatura entre $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la temperatura de
30 reflujo del disolvente. En caso de que el disolvente orgánico se use en combinación con agua, se puede añadir agua a la mezcla de reacción antes o después de calentar la mezcla, preferiblemente se añade después de calentar la mezcla. La mezcla se agita a la temperatura entre $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la temperatura de reflujo del disolvente durante 1 a 10 horas, preferiblemente durante 2 a 5 horas. Después de que se completa la reacción, se añade un disolvente orgánico miscible en agua, por ejemplo DMSO o alcoholes, tales como metanol o etanol o isopropanol. La relación
35 entre el disolvente orgánico utilizado en la etapa d. y el disolvente orgánico miscible en agua añadido después de que se complete la reacción puede estar entre 2:0,7 y 2:1,5 (vol:vol), preferiblemente es de 2:1.

40 La mezcla se enfría a una temperatura entre $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente entre 0 y $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, la mezcla se agita a esta temperatura durante 10 a 60 minutos, preferiblemente durante 20 a 35 minutos para precipitar Sugammadex de la mezcla. El sólido precipitado podría separarse mediante un proceso adecuado conocido por la persona experta, por ejemplo, filtración o centrifugación.

45 El compuesto de fórmula (3) preparado por el proceso de la presente invención podría purificarse usando un proceso que comprende las etapas de:

1. Suspender el compuesto de fórmula (3) en un alcohol, en el que el alcohol comprende entre 3 y 30 % (vol/vol) de agua;
2. Calentar la mezcla;
3. Aislar el compuesto de fórmula (3).

50 El alcohol usado en la etapa I. es preferiblemente metanol, etanol, propanol, isopropanol, lo más preferiblemente es metanol o etanol. El alcohol comprende entre el 3 y el 30 % (vol/vol) de agua, preferiblemente comprende entre el 4 y el 7 %, lo más preferiblemente el 5 % (vol/vol) de agua.

55 La concentración del compuesto de fórmula (3) en un alcohol puede variar de 0,08 a 0,8 g/ml, preferiblemente varía de 0,1 a 0,5 g/ml, lo más preferiblemente es de 0,2 g/ml.

60 La mezcla obtenida de la etapa I. se calienta en la etapa II. a una temperatura entre $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente entre 50 y $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 a 60 minutos, preferiblemente durante 20 a 40 minutos. La etapa de aislamiento III. comprende enfriar la mezcla a una temperatura entre -10 y $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente entre 0 y $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y agitar a esta temperatura durante 10 a 60 minutos, preferiblemente durante 30 minutos. El sólido precipitado podría separarse mediante un proceso adecuado conocido por la persona experta, por ejemplo, filtración o centrifugación.

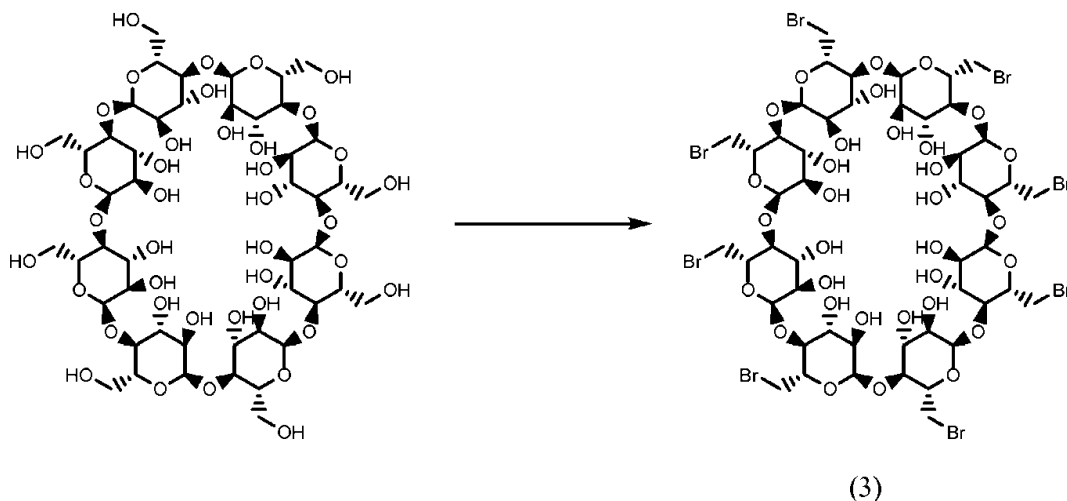
65 Usando el proceso de la presente invención, la cantidad de óxido de trifenilfosfina en el compuesto obtenido de fórmula (3) disminuye en comparación con los procesos descritos en la técnica anterior.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar el alcance de la presente invención, pero no limitarla a los mismos.

Ejemplos

5

Ejemplo 1: Preparación del compuesto de fórmula (3):



10 Se mezclaron 1000 ml de N-metil-2-pirrolidinona con 200 g de γ -ciclodextrina. La mezcla se enfrió a 0-5 °C. Se añadieron 607 g de trifenilfosfina en una porción. La mezcla se agitó a temperatura 0-5 °C durante 10 min.

A la mezcla se le añadió lentamente un asolución de 562 g de tetrabromometano en 240 ml de diclorometano. La velocidad de adición se controló para mantener la temperatura de reacción por debajo de 30 °C. La mezcla se calentó a continuación a 50 °C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a 0-5 °C y a continuación se añadieron lentamente 400 ml de amoniaco acuoso al 25 % (vol/vol). La velocidad de la adición se controló para mantener la temperatura de reacción por debajo de 20 °C. Se añadieron 800 ml de MeOH, seguido de la adición lenta de 500 ml de agua. La mezcla se agitó durante 10 minutos a 20-30 °C y a continuación se enfrió a 0-5 °C, se agitó durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración se lavó con 3x500 ml de MeOH frío (3 x 500 ml). El compuesto de fórmula (3) se preparó con un rendimiento global del 84 % y una pureza del 99,5 % (HPLC IN). El contenido de impurezas de óxido de trifenilfosfina fue del 7 % (peso/peso, basado en el compuesto (3)).

Ejemplo 2: Preparación del compuesto de fórmula (3)

25 Se mezclaron 0,477 g de trifenilfosfina, 0,575 g de tetrabromometano y 0,1 g de γ -ciclodextrina con 2 ml de un disolvente especificado en la Tabla 1. Para las entradas 1 a 3 no se añadió N-metil-2-pirrolidona, y la entrada 4 se realizó en presencia de 0,5 ml de N-metil-2-pirrolidona (NMP). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y a continuación se calentó durante 3 horas a 50 °C. Las muestras de mezclas de reacción se muestrearon en una mezcla de DMF, metanol y solución acuosa de amoniaco y se analizaron por HPLC, la conversión de reacción se resume en la Tabla 1.

30

Tabla 1

Entrada	Disolventes	Conversión de reacción
1	Piridina	53 %
2	DMF	42 %
3	DMF/Piridina	19 %
4	Diclorometano	> 99 %

Ejemplo 3: Purificación del compuesto de fórmula (3)

35

Se suspendieron 26,84 g de per-bromo- γ -ciclodextrina preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 con un contenido de óxido de trifenilfosfina al 7 % (p/p sobre el compuesto de fórmula (3)) en 140 ml de MeOH que comprende el 5 % de agua. La mezcla se calentó a 60 °C durante 30 minutos, a continuación se enfrió a 0-5 °C, se agitó durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración se lavó con MeOH. El producto se secó a temperatura ambiente para dar 24,19 g de compuesto de fórmula (3). El contenido de óxido de trifenilfosfina en el producto aislado fue del 0,13 % (p/p sobre el compuesto de fórmula (3)).

40

Ejemplo 4: Preparación de Sugammadex

Se suspendieron 5 g de compuesto de fórmula (3) preparado según el Ejemplo 1 en 40 ml de DMSO y se agitó a 25 °C hasta la disolución completa. Se enfriaron 16 ml de solución acuosa de NaOH 5 M en un baño de agua con hielo. A esta solución acuosa de NaOH se le añadieron, gota a gota, 3,63 ml de ácido 3-mercaptopropanoico durante 10 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 10 °C. La mezcla se calentó a 40 °C, seguido de la adición de solución de compuesto (3) en DMSO. La mezcla se calentó a 45-50 °C durante 3 horas. A la mezcla se le añadieron lentamente 28 ml de agua seguido de 10 ml de DMSO. La mezcla se enfrió a 0-5 °C, se agitó durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración se lavó con acetona fría y el producto se secó a temperatura ambiente para proporcionar Sugammadex con un rendimiento de casi el 100 %.

Ejemplo 5: Preparación de Sugammadex

Se suspendió 1 g de compuesto de fórmula (3) preparado según el Ejemplo 1 en 8 ml de dimetilsulfóxido y se agitó a 25 °C hasta la disolución completa. Se enfriaron 3,22 ml de solución de hidróxido de sodio 5 M en agua en un baño de agua con hielo. A esta solución acuosa de NaOH se le añadieron 0,73 ml de ácido 3-mercaptopropanoico gota a gota durante 10 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 10 °C. Se añadió una solución de compuesto (3) en dimetilsulfóxido y la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 20 °C. La mezcla se calentó a continuación a 45-50 °C. Tan pronto como se alcanzó la temperatura de la mezcla se le añadieron 6 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 45-50 °C. A la mezcla, se le añadieron 4 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla se enfrió a 0-5 °C, se agitó durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración se lavó con acetona fría y el producto se secó a temperatura ambiente para proporcionar Sugammadex con un rendimiento de casi el 100 %.

Ejemplo 6: Preparación de Sugammadex

Se suspendió 1 g de compuesto de fórmula (3) preparado según el Ejemplo 1 en 8 ml de N-metil-2-pirrolidona y se agitó a 25 °C hasta la disolución completa. Se enfriaron 3,22 ml de solución de hidróxido de sodio 5 M en agua en un baño de agua con hielo. A esta solución acuosa de NaOH se le añadieron 0,73 ml de ácido 3-mercaptopropanoico gota a gota durante 10 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 10 °C. Se añadió solución de compuesto (3) en N-metil-2-pirrolidona y la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 20 °C. La mezcla se calentó a continuación a 45-50 °C. Tan pronto como se alcanzó la temperatura de la mezcla se le añadieron 6 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 45-50 °C. A la mezcla se le añadieron 4 ml de isopropanol. La mezcla se enfrió a 0-5 °C, se agitó durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración se lavó con acetona fría y el producto se secó a temperatura ambiente para proporcionar Sugammadex con un rendimiento de casi el 100 %.

Ejemplo 7: Preparación de Sugammadex

Se suspendió 1 g de compuesto de fórmula (3) preparado según el Ejemplo 1 en 8 ml de dimetilacetamida y se agitó a 25 °C hasta la disolución completa. Se enfriaron 3,22 ml de solución de hidróxido de sodio 5 M en agua en un baño de agua con hielo. A esta solución acuosa de NaOH se le añadieron 0,73 ml de ácido 3-mercaptopropanoico gota a gota durante 10 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 10 °C. Se añadió la solución del compuesto (3) en dimetilacetamida y la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 20 °C. La mezcla se calentó a continuación a 45-50 °C. Tan pronto como se alcanzó la temperatura de la mezcla se le añadieron 6 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 45-50 °C. A la mezcla se le añadieron 4 ml de isopropanol. La mezcla se enfrió a 0-5 °C, se agitó durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración se lavó con acetona fría y el producto se secó a temperatura ambiente para proporcionar Sugammadex con un rendimiento de casi el 100 %.

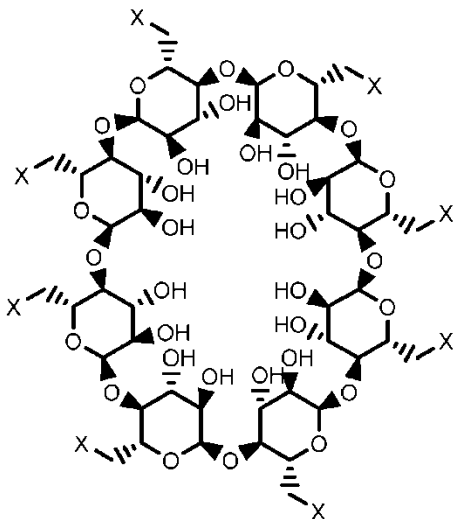
Ejemplo 8: Preparación de Sugammadex

Se suspendió 1 g de compuesto de fórmula (3) preparado según el Ejemplo 1 en 8 ml de dimetilformamida y se agitó a 25 °C hasta la disolución completa. Se enfriaron 3,22 ml de solución de hidróxido de sodio 5 M en agua en un baño de agua con hielo. A esta solución acuosa de NaOH se le añadieron 0,73 ml de ácido 3-mercaptopropanoico gota a gota durante 10 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 10 °C. Se añadió una solución de compuesto (3) en dimetilformamida y la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 20 °C. La mezcla se calentó a continuación a 45-50 °C. Tan pronto como se alcanzó la temperatura de la mezcla se le añadieron 6 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 45-50 °C. A la mezcla se le añadieron 4 ml de isopropanol. La mezcla se enfrió a 0-5 °C, se agitó durante 30 minutos y se filtró. La torta de filtración se lavó con acetona fría y el producto se secó a temperatura ambiente para proporcionar Sugammadex con un rendimiento de casi el 100 %.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de Sugammadex que comprende:

- 5 a. Mezclar γ -ciclodextrina con CX_4 , en presencia de trifenilfosfina y N-metil-2-pirrolidona;
 b. Tratar el producto de reacción con una base para proporcionar el correspondiente compuesto de 6-per-desoxi-6-per-halo- γ -ciclodextrina de fórmula (3),

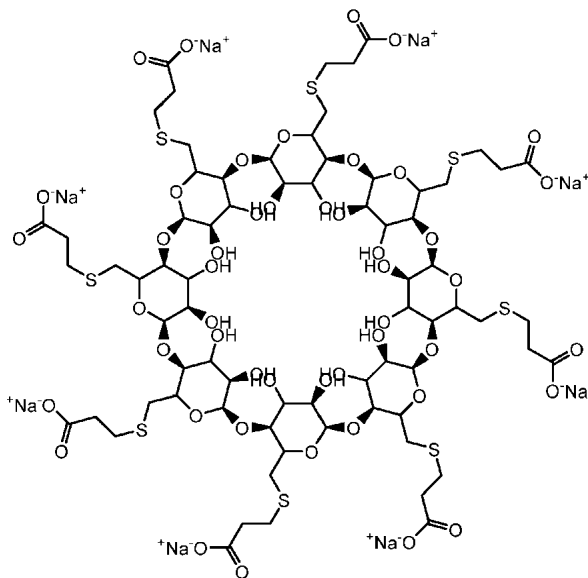


(3),

10

en la que X es Cl o Br o I;

c. Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (3) con ácido 3-mercaptopropiónico en presencia de una base de sodio para proporcionar Sugammadex de fórmula (1),



(1).

15

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la relación molar de γ -ciclodextrina a trifenilfosfina varía de 1:10 a 1:20.

20

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la relación molar de γ -ciclodextrina a trifenilfosfina es de 1:15.

4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la concentración de γ -ciclodextrina en N-metil-2-pirrolidona varía de 0,1 a 1 g/ml.

25

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la concentración de γ -ciclodextrina en N-metil-2-pirrolidona es de 0,4 g/ml.

6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la mezcla de γ -ciclodextrina con CX₄ en la etapa a. se realiza a una temperatura inferior a 30 °C.
- 5 7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la etapa de reacción a. se realiza en un disolvente orgánico seleccionado entre diclorometano o metil-terc-butil éter o tolueno o acetonitrilo o THF.
- 10 8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que la etapa de reacción c. se realiza en un disolvente orgánico seleccionado entre N-metil-2-pirrolidona o dimetilacetamida o dimetilformamida o dimetilsulfóxido.
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8 en el que el disolvente orgánico se usa junto con agua.
- 15 10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la base en la etapa b. es hidróxido de amonio.
11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que X significa Br.
- 20 12. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende además la purificación del compuesto de fórmula (3), en el que la purificación comprende:
- 25 a. Suspender el compuesto de fórmula (3) en un alcohol, en donde el alcohol se selecciona entre metanol o etanol o propanol o isopropanol y en donde el alcohol comprende entre el 3 y el 30 % (vol/vol) de agua;
b. Calentar la mezcla;
c. Aislar el compuesto de fórmula (3).
13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el alcohol es metanol o etanol.
- 30 14. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 12 o 13, en el que el alcohol comprende el 5 % (vol/vol) de agua.
15. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que la mezcla se calienta a una temperatura de entre 45 °C y la temperatura de reflujo del disolvente.