

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 970 154**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2019** **PCT/EP2019/063085**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2019** **WO19224194**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2019** **E 19728586 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2023** **EP 3802529**

54 Título: **Un proceso para elaborar palbociclib**

30 Prioridad:

24.05.2018 EP 18174119

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

27.05.2024

73 Titular/es:

SYNTHON B.V. (100.0%)
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, NL

72 Inventor/es:

MITAS, PETR y
SMEKAL, OLDRICH

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 970 154 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).

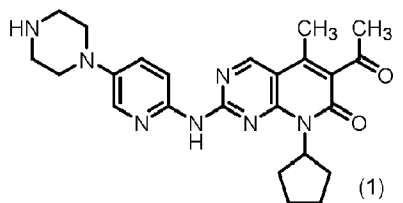
DESCRIPCIÓN

Un proceso para elaborar palbociclib

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la preparación de palbociclib.

Antecedentes de la invención

Palbociclib, químicamente 6-Acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-[5-(1-piperazinil)piridin-2-ilamino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona de fórmula (I),



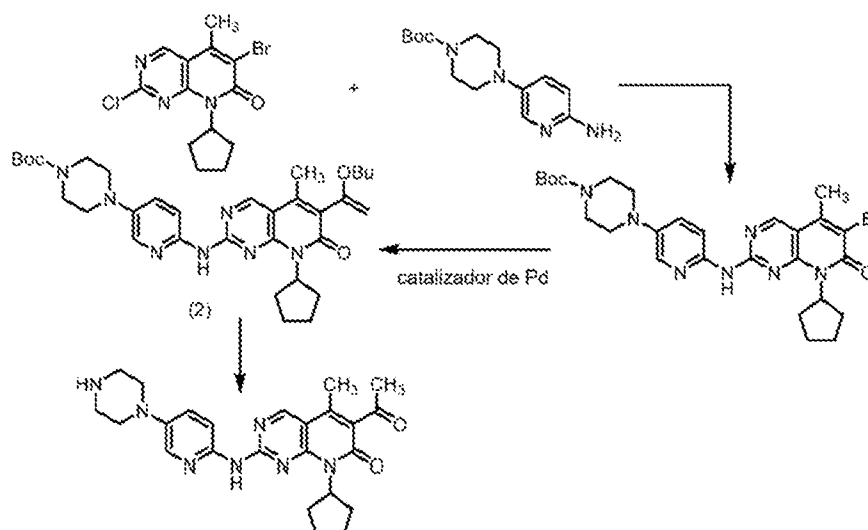
es un inhibidor de molécula pequeña de la quinasa dependiente de ciclina (CDK) 4 y CDK 6, que se utiliza en combinación con letrozol o fulvestrant para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado positivo para el receptor de estrógeno (ER), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

Palbociclib se comercializa en forma de cápsulas duras con el nombre comercial Ibrance de Pfizer. Palbociclib se divulgó por primera vez en el documento WO2003062236.

Se describieron varios procesos para la preparación de palbociclib, por ejemplo, en el documento WO2016016769 de Sun, WO2016030439 de Ratiopharm o en Org. Process Dev. 2016, 20, 1191-1202, o en Organic Process Research and Development 2016, vol. 20, n.º 7, 1203-1216 o en Org. Process Dev. 2016, 20, 1217-1226.

La solicitud WO2014128588 divulga un proceso para la preparación de Palbociclib que tiene un área superficial específica. La solicitud WO2018065999 divulga el intermedio Palbociclib y una forma sólida del mismo.

El procedimiento descrito en los artículos de Org. Process Dev. se representan en el siguiente esquema:

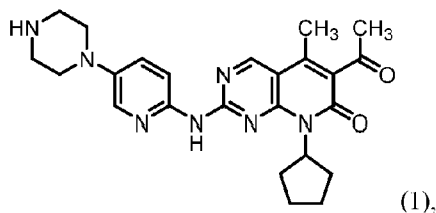


El paladio, utilizado en la etapa de reacción para la preparación del compuesto (2) como catalizador, debe eliminarse del compuesto de fórmula (2) o del palbociclib final. La eliminación del paladio no es trivial porque los niveles de paladio requeridos en el palbociclib final son bajos.

Por lo tanto, todavía es necesario encontrar un proceso mejorado para la preparación de palbociclib que proporcione un API final con niveles bajos de paladio y otras impurezas.

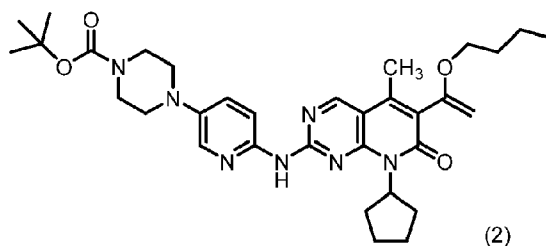
Breve descripción de la presente invención

La presente invención se refiere a un proceso de preparación del compuesto de fórmula (1) o una sal del mismo,



como se expone en el juego de reivindicaciones adjunto.

En un segundo aspecto, la presente divulgación se refiere a la forma cristalina sólida del compuesto (2) (no reivindicado) utilizada para la preparación del compuesto 1, caracterizada por un patrón XRPD que tiene 20 valores de 5,5°, 7,5°, 9,7°, 10,1°, 14,5°, 15,9°, 18,1°, 20,2° y 21,5° grados 2 theta ($\pm$ 0,2 grados 2 theta).

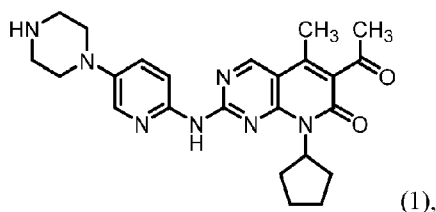


Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Patrón XRPD del compuesto de fórmula (2) preparado de acuerdo con el Ejemplo 1 o el Ejemplo 2 o el Ejemplo 3.

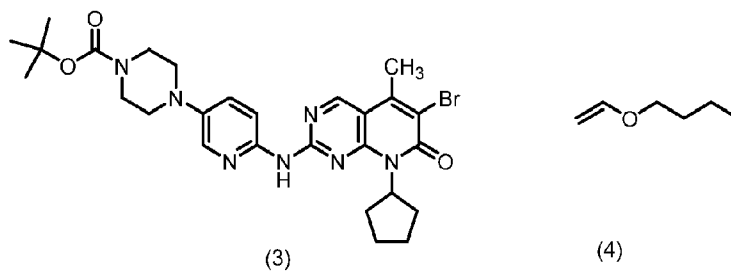
Descripción detallada de la invención

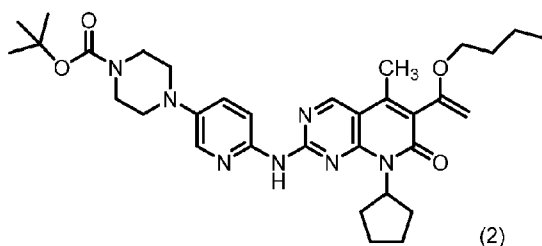
La presente invención se refiere a un proceso de preparación del compuesto de fórmula (1) o una sal del mismo,



comprendiendo el proceso:

a. Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (3) y el compuesto de fórmula (4) para proporcionar el compuesto de fórmula (2),





en una mezcla de disolventes que comprende metanol y butanol;

b. Añadir agua;

- 5 c. Aislar la forma cristalina sólida del compuesto (2) caracterizado por un patrón XRPD que tiene 20 valores de 5,5°, 7,5°, 9,7°, 10,1°, 14,5°, 15,9°, 18,1°, 20,2° y 21,5° grados 2 theta ($\pm$ 0,2 grados 2 theta);

d. Transformar el compuesto de fórmula (2) en el compuesto de fórmula (1).

- 10 Los compuestos (3) y (4) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica anterior, por ejemplo, descritos en Org. Process Dev. 2016, 20, 1191-1202, Org. Process Dev. 2016, 20, 1203-1216, Org. Process Dev. 2016, 20, 1217-1226.

- 15 La técnica anterior describe la etapa de reacción a. realizada en solo butanol como disolvente de reacción. Se ha descubierto sorprendentemente que el uso de una mezcla de metanol y butanol, preferentemente una mezcla que comprende del 30 al 99 % (en peso) de metanol, más preferentemente, del 30 al 65 %, incluso más preferentemente 50-65 % de metanol, permite tanto la disminución de la temperatura de reacción como la disminución de los tiempos de reacción. Esto da como resultado un proceso más económico que es adecuado para escalas más altas y una disminución de las impurezas formadas en el curso de la reacción.

- 20 Al comienzo de la reacción, la mezcla de reacción es una suspensión porque el compuesto (3) es poco soluble en la mezcla de disolventes utilizada. Cuando la mezcla de metanol y butanol comprende entre 30-65 % de metanol, preferentemente entre el 50 y el 65 % de metanol, la mezcla de reacción es una suspensión al principio, durante el curso de la reacción se convierte en una solución, porque el compuesto de fórmula (2) es soluble en la mezcla de disolventes y la mezcla de reacción se puede filtrar opcionalmente una vez finalizada la reacción. Cuando la mezcla de disolventes comprende más del 65 % de metanol, permanece en suspensión, porque el compuesto (2) no es soluble en esta mezcla de disolventes.

- 30 La relación molar entre el compuesto (3) y el compuesto (4) es preferentemente entre 1:2 y 1:6, incluso más preferentemente es entre 1:2,5 y 1:3,5. La concentración del compuesto (3) en la mezcla de metanol y butanol es preferentemente entre 0,5 g/g y 3 g/g, más preferentemente es entre 0,8 g/g y 1,5 g/g.

- 35 La reacción entre los compuestos (3) y (4) se realiza en presencia de catalizador de Pd, por ejemplo, Pd/C, Pd(OAc)₂ o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II). La reacción se puede realizar opcionalmente en presencia de una fosfina, por ejemplo, bis-[2-(difenilfosfino)fenil]éter (DPEPhos).

- La relación molar del catalizador de Pd usado y el compuesto de fórmula (3) es preferentemente entre 1:30 y 1:45, más preferentemente entre 1:35 y 1:41. La relación molar entre el catalizador de Pd y la fosfina es preferentemente entre 1:1 y 1:1,5, más preferentemente es 1:1,2.

- 40 La reacción entre los compuestos (3) y (4) se realiza preferentemente a una temperatura de entre 45 y 75 °C, más preferentemente a una temperatura de entre 55 y 65 °C, incluso más preferentemente de entre 60 °C y 63 °C durante 2 a 7 horas, preferentemente durante 3 a 5 horas.

- 45 El progreso de la reacción se puede controlar mediante cualquier método analítico adecuado, por ejemplo, mediante HPLC o GC.

- 50 Cuando la reacción ha terminado, se puede añadir metanol a la mezcla de modo que la mezcla al final de la adición de metanol comprenda 70-99 % (en peso) de metanol. A la mezcla se le añade agua (etapa b.). La relación (peso:peso) entre agua y la mezcla de disolventes de butanol y metanol es preferentemente entre 1:2,5 y 1:6, más preferentemente entre 1:3 y 1:5. Preferentemente se añade agua durante un periodo de tiempo entre 20 y 120 minutos. La mezcla se enfría preferentemente a una temperatura entre -10 °C y 10 °C, más preferentemente a una temperatura entre 0 °C y 5 °C y se agita a esta temperatura durante 30 a 240 minutos, preferentemente durante 60 minutos para precipitar el compuesto de fórmula (2) de la mezcla. La forma sólida obtenida del compuesto de fórmula (2) se aísla (etapa c) de la mezcla mediante cualquier técnica adecuada, por ejemplo, mediante filtración. La forma sólida aislada del compuesto de fórmula (2) se caracteriza por un patrón XRPD que tiene 20 valores de 5,5°, 7,5°, 9,7°, 10,1°, 14,5°, 15,9°, 18,1°, 20,2° y 21,5° grados 2 theta ($\pm$ 0,2 grados 2 theta). La forma sólida se puede caracterizar además por un patrón XRPD que tiene 20 valores de 5,5°, 7,5°, 9,7°, 10,1°, 11,6°, 14,5°, 15,0°, 15,4°, 15,9°, 17,0°, 18,1°, 18,7°, 20,2° y 21,5° grados 2 theta ($\pm$ 0,2 grados 2 theta). La forma sólida también se puede caracterizar mediante un espectro

XRPD representado en la Figura 1.

Org. Process Dev. 2016, 20, 1203-1216 describe tres formas sólidas del compuesto (2), Formas A, B y C. La forma sólida del compuesto (2) preparada de acuerdo con la presente invención no sólo muestra una buena cristalinidad y estabilidad sino también una mejor pureza con respecto al contenido de paladio en comparación con las Formas A, B o C preparadas de acuerdo con la técnica anterior. Process Dev. 2016, 20, 1203-1216 divulga que las formas sólidas preparadas del compuesto de fórmula (2) contienen 500 ppm de paladio, su contenido se puede reducir aún más hasta 200 ppm usando 1,2-diaminopropano. La forma sólida del compuesto de fórmula (2) preparado de acuerdo con la presente invención comprende típicamente 10-40 ppm de paladio, su contenido se puede reducir a 3-5 ppm usando 1,2-diaminopropano.

El compuesto de fórmula (2) se puede recrystalizar adicionalmente mediante un proceso que comprende:

- i. Mezclar la forma sólida del compuesto (2) con una mezcla que comprende metanol y tetrahidrofurano;
- ii. Calentar la mezcla;
- iii. Añadir agua;
- iv. Aislar una forma sólida de compuesto de fórmula (2);

La relación (peso:peso) entre metanol y tetrahidrofurano en la etapa i. es preferentemente entre 3:1 y 18:1, más preferentemente es entre 4,5:1 y 5,5:1, y la relación aún más preferida es 5,2:1. La concentración del compuesto (2) en la mezcla de disolventes puede ser entre 0,03 g/ml y 0,09 g/ml. La mezcla se calienta (etapa ii.) a una temperatura preferentemente entre 40 °C y 75 °C, más preferentemente entre 50 °C y 60 °C para disolver el compuesto de fórmula (2). La mezcla se agita a esta temperatura preferentemente durante entre 5 y 300 minutos. A la mezcla se le añade agua (etapa iii.). La relación agua:mezcla de metanol y tetrahidrofurano (peso:peso) es preferentemente entre 1:2,5 y 1:7, más preferentemente entre 1:3 y 1:4. La mezcla se puede enfriar a una temperatura entre -10 °C y 25 °C. La forma sólida del compuesto de fórmula (2) se puede aislar (etapa iv) mediante cualquier técnica adecuada, por ejemplo, mediante filtración.

La forma sólida aislada del compuesto de fórmula (2) se caracteriza por un patrón XRPD que tiene 20 valores de 5,5°, 7,5°, 9,7°, 10,1°, 14,5°, 15,9°, 18,1°, 20,2° y 21,5° grados 2 theta+ 0,2 grados 2 theta). La forma sólida se puede caracterizar además por un patrón XRPD que tiene 20 valores de 5,5°, 7,5°, 9,7°, 10,1°, 11,6°, 14,5°, 15,0°, 15,4°, 15,9°, 17,0°, 18,1°, 18,7°, 20,2° y 21,5° grados 2 theta (± 0,2 grados 2 theta). La forma sólida también se puede caracterizar mediante un espectro XRPD representado en la Figura 1.

El compuesto de fórmula (2) se transforma adicionalmente en el compuesto de fórmula (1) mediante procesos conocidos en la técnica anterior. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (2) se mezcla con un ácido en un disolvente o una mezcla de disolventes. Los ácidos adecuados son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido valérico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido láurico, ácido bórico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido bencenosulfónico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido naftalenodicarboxílico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido laurilsulfúrico, ácido isetiónico. La relación molar entre el compuesto de fórmula (2) y el ácido puede ser entre 1:2 y 1:8, preferentemente es entre 1:4 y 1:6. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, cetonas, ésteres, éteres, amidas, nitrilos o ácidos orgánicos, alcoholes, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, hidrocarburos clorados, agua o sus mezclas. Se prefieren alcoholes alifáticos C₁-C₄, ésteres o sus mezclas. Los disolventes más utilizados son el metanol, etanol, agua o sus mezclas. La concentración del compuesto de fórmula (2) en el disolvente puede ser entre 0,08 g/ml y 0,20 g/ml, preferentemente es entre 0,1 g/ml y 0,15 g/ml.

La mezcla de reacción se puede calentar a una temperatura entre 40 °C y la temperatura de reflujo del disolvente(s) usado(s) y agitar a esta temperatura durante 1 a 10 horas. El progreso de la reacción se puede controlar mediante cualquier método analítico adecuado, por ejemplo, mediante HPLC o GC.

La mezcla se puede enfriar a una temperatura entre -10 °C y la temperatura ambiente.

Opcionalmente se puede aislar una forma sólida de una sal del compuesto de fórmula (1) con el ácido adecuado, por ejemplo, mediante filtración.

El compuesto de fórmula (1) se obtiene a partir de una sal del compuesto de fórmula (1) poniendo en contacto una solución de la sal con una base (por ejemplo NaOH, KOH, NaHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, KHCO₃) en un disolvente adecuado (por ejemplo, una mezcla de alcohol C₁-C₄ y agua). El pH final de la mezcla debe ser superior a 8, preferentemente es entre 10 - 11.

La forma sólida obtenida del compuesto de fórmula (1) se puede aislar mediante cualquier técnica adecuada, por ejemplo, mediante filtración.

La forma sólida obtenida del compuesto de fórmula (1) (palbociclib) tiene preferentemente un área superficial entre 6-16 m²/g, más preferentemente entre 7-14 m²/g y está preferentemente en la forma polimorfa A descrita en el

documento WO2014128588. El compuesto sólido obtenido de fórmula (1) comprende menos de 30 ppm de paladio, preferentemente menos de 10 ppm de paladio.

La invención se describirá adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

5

Ejemplos

El espectro de XRPD se obtuvo utilizando las siguientes condiciones de medición:

10 Difractómetro Panalytical Empyrean con geometría $\Theta/2\Theta$ (modo de transmisión), equipado con un detector PixCell 3D;

Ángulo de inicio (2θ):	2,0°
Ángulo final (2θ):	35,0°
Tamaño de paso:	0,026 °
Velocidad de lectura:	0,0955°/segundos
Tipo de radiación:	Cu
Longitudes de onda de radiación:	1,5406 Å ($K\alpha_1$), monocromador primario usado
Ranura de divergencia:	1/2°
Ranura antidispersión:	1/2°
Ranura Soller:	0,02 rad
Ranura del detector:	7,5 mm
Velocidad de rotación:	30 rpm

El área superficial específica (SSA) se evalúa con un Quantachrome NOVA touch 2LX. Entonces se utiliza como gas de medición y el método BET se utiliza para evaluar el SSA. Para la medición se ha utilizado la siguiente configuración:

15

Adsorbato: Nitrógeno

Celda de muestra: celda de bulbo grande de 9 mm, de largo; La medición se realiza con la varilla de aporte correspondiente

Masas de la muestra: aproximadamente $\frac{3}{4}$ del bulbo de celda

20

Condiciones de desgasificación: 960 min a 30 °C al vacío (aumento de 10 °C/min)

Puntos medidos de isoterma: 11 puntos equidistantes en el intervalo 0,05 - 0,30 p/p₀ **

Puntos analizados mediante BET: 7 puntos equidistantes de todo el intervalo 0,05 - 0,20 p/p₀

Uso de modelo de adsorbato de reducción de datos: Sí (N₂)

Retraso térmico del baño: al menos 600 s

25

Opción P₀: continuo (medido cada 30 minutos)

Modo de volumen vacío: Medida de helio

Tiempo de equilibrado: 160 s

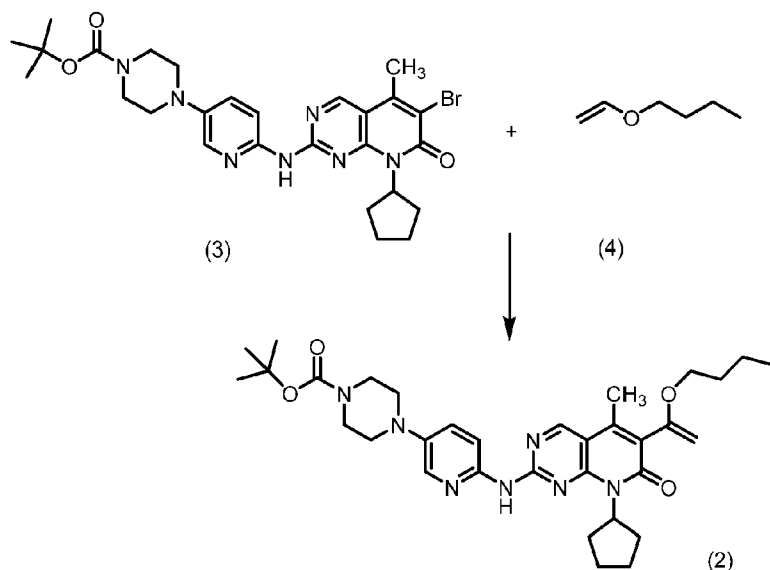
Tiempo de espera de equilibrio: 2400 s

Tolerancia: 0,05

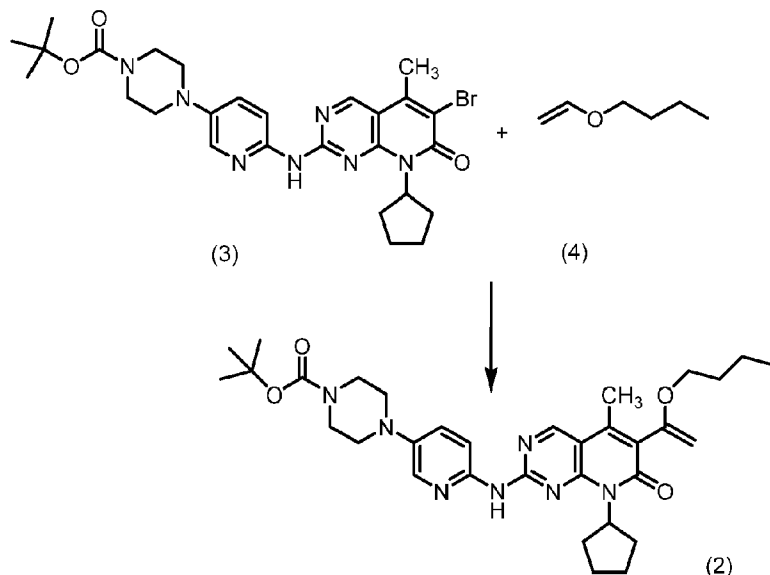
30

* La cantidad de muestra utilizada depende de su SSA y de otros parámetros físicos. La superficie real de la muestra en la celda de medición debe estar entre 1 m²/g y 20 m²/g.

** Se pueden medir los puntos por encima o por debajo de este intervalo.

Ejemplo 1**Preparación de una forma sólida de compuesto de fórmula (2)**

Se suspendieron 100 g del compuesto de fórmula (3) en 375 g de 1-butanol seco y 625 g de metanol seco a 40 °C. La suspensión se colocó bajo nitrógeno y 50 g de compuesto de fórmula (4), se añadieron 50 g de diisopropilamina, 1 g de Pd(OAc)₂ y 3 g de DPEPhos. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. La mezcla se filtró, al filtrado se le añadieron 250 g de metanol y 300 g de agua durante 40 minutos. La suspensión se enfrió a 0-5 °C, el compuesto sólido (2) se separó por filtración y se lavó con una mezcla de 240 g de metanol y 40 g de agua. La torta de filtrado se secó a 65 °C. Se obtuvieron 94 g del compuesto de fórmula (2) (rendimiento del 90 % del rendimiento teórico) con una pureza por HPLC del 99,1 %. El patrón XRPD del sólido obtenido corresponde al patrón XRPD representado en la Figura 1. El contenido de paladio en el sólido obtenido fue de 25 ppm.

Ejemplo 2**Preparación de una forma sólida de compuesto de fórmula (2)**

Se suspendieron 2 g del compuesto de fórmula (3) en 3,75 g de 1-butanol seco y 75 g de metanol seco a 40 °C. La suspensión se colocó bajo nitrógeno y 1,2 g de compuesto de fórmula (4), 1,2 g de diisopropilamina, se añadieron 0,0625 g de Pd(OAc)₂ y 0,1875 g de DPEPhos. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. La mezcla se filtró, al filtrado se le agregaron 36 g de agua durante 15 minutos. La suspensión se enfrió a 0-5 °C, el compuesto sólido (2) se separó por filtración y se lavó con una mezcla de 29 g de metanol y 5 g de agua. La torta de filtrado se secó a 65 °C. Se obtuvieron 1,81 g del compuesto de fórmula (2) (rendimiento del 88 % del rendimiento teórico) con una pureza por HPLC del 98,9 %. El patrón XRPD del sólido obtenido corresponde al patrón XRPD representado en la Figura 1. El contenido de paladio en el sólido obtenido fue de 28 ppm.

Ejemplo 3**Recristalización del compuesto de fórmula (2)**

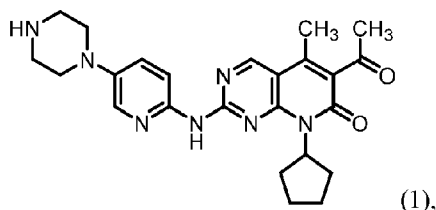
- 5 Se suspendieron 5 g del compuesto de fórmula (2) preparado de acuerdo con el ejemplo 1 en 75 g de metanol y 3 g de tetrahidrofurano. La suspensión se calentó a 55 °C para disolver el compuesto de fórmula (2). A la mezcla se le añadieron 25 g de agua durante 10 minutos. La suspensión se enfrió a 0-5 °C y se agitó a esta temperatura durante 10 minutos. La mezcla se filtró, la torta de filtración se lavó con una mezcla de 12 g de metanol y 2 g de agua. Se obtuvieron 4,7 g del compuesto de fórmula (2) (94,6 % del rendimiento teórico). El patrón XRPD del sólido obtenido
- 10 corresponde al patrón XRPD representado en la Figura 1. El contenido de paladio en el sólido obtenido fue de 13 ppm.

Ejemplo 4**Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (1)**

- 15 Se suspendieron 100 g de compuesto de fórmula (2) preparado de acuerdo con el ejemplo 3 en 790 g de metanol. A la suspensión se le añadieron 115 g de solución de HCl al 26,2 % en etanol durante 10 minutos. La mezcla se calentó a 55-57 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La suspensión se enfrió a 0-5 °C y se filtró. La torta se lavó con 200 g de metanol. El sólido filtrado se disolvió en una mezcla de 400 g de metanol y 500 g de agua. La mezcla se
- 20 calentó a 40 °C. A la mezcla se le añadieron 15,4 g de NaOH en 155 g de agua durante 60 minutos para ajustar el pH de la mezcla a 10-11. La suspensión se agitó durante 60 minutos, se enfrió a 25 °C y se filtró. A continuación, se lavó la torta de filtración con 2 x 500 g de agua y 157 g de acetona. La torta se secó para proporcionar 69 g del compuesto de fórmula (1) con una pureza por HPLC del 99,9 % (HPLC IN). El área superficial específica del compuesto de fórmula (1) obtenido fue 9,5 m²/g y el contenido de paladio en el sólido obtenido fue de 10 ppm.

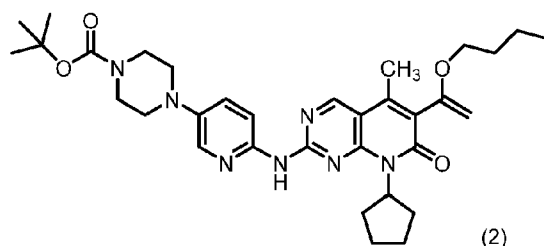
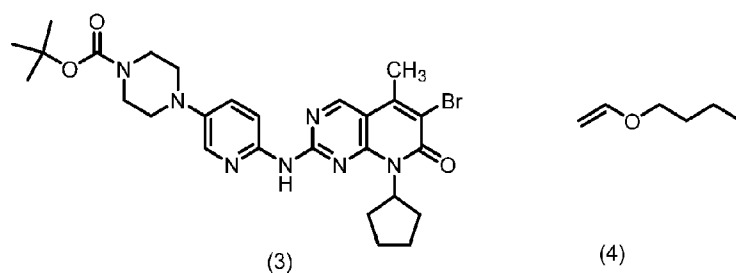
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (1) o una sal del mismo,



comprendiendo el proceso:

a. Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (3) y el compuesto de fórmula (4) para proporcionar el compuesto de fórmula (2),



en una mezcla de disolventes que comprende metanol y butanol;

b. Añadir agua;

c. Aislar la forma cristalina sólida del compuesto (2) **caracterizado por** un patrón XRPD que tiene 20 valores de 5,5°, 7,5°, 9,7°, 10,1°, 14,5°, 15,9°, 18,1°, 20,2° y 21,5° grados 2 theta ($\pm 0,2$ grados 2 theta);

d. Transformar el compuesto de fórmula (2) en el compuesto de fórmula (1).

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la mezcla de disolventes comprende 30-99 % (en peso) de metanol.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la mezcla comprende 30-65 % de metanol.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la mezcla comprende 50-65 % de metanol.

5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el butanol se selecciona entre 1-butanol y 2-butanol.

6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la temperatura de reacción en la etapa a. está entre 55 °C y 65 °C.

7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el tiempo de reacción entre el compuesto de fórmula (3) y el compuesto de fórmula (4) está entre 2 y 7 horas.

8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde en la etapa b. la relación (peso:peso) entre agua y la mezcla de disolventes de butanol y metanol está entre 1:2,5 y 1:6.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la relación entre agua y la mezcla de disolventes de butanol y metanol está entre 1:3 y 1:5.

10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la etapa c. comprende además:
 - i. Mezclar la forma sólida del compuesto (2) con una mezcla que comprende metanol y tetrahidrofurano;
 - ii. Calentar la mezcla;
 - iii. Añadir agua;
 - iv. Aislar una forma sólida de compuesto de fórmula (2).
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la relación (peso:peso) de metanol:tetrahidrofurano en la etapa i. está entre 3:1 y 18:1.
12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la relación metanol:tetrahidrofurano en la etapa i. está entre 4,5:1 y 5,5:1.
13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la relación es 5,2:1.
14. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde la mezcla se filtra a una temperatura de entre 40 y 75 °C.
15. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en donde la relación agua:mezcla de metanol y tetrahidrofurano (peso:peso) es entre 1:2,5 y 1:7.
16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la relación es entre 1:3 y 1:4.
17. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, en donde la etapa iii. comprende además enfriar la mezcla a una temperatura entre -10 °C y 25 °C.
18. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17, en donde la forma sólida del compuesto de fórmula (2) está **caracterizado por** un patrón XRPD que tiene 20 valores de 5,5°, 7,5°, 9,7°, 10,1°, 14,5°, 15,9°, 18,1°, 20,2° y 21,5° grados 2 theta ($\pm$ 0,2 grados 2 theta).
19. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde la etapa de reacción e. comprende además el aislamiento de una forma sólida del compuesto de fórmula (1).
20. El proceso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el compuesto en forma aislada de fórmula (1) tiene un área superficial específica entre 6 y 16 m²/g.
21. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 o 20, en donde el compuesto aislado de fórmula (1) comprende menos de 30 ppm de paladio.
22. El proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el compuesto aislado de fórmula (1) comprende menos de 15 ppm de paladio.

Figura 1

