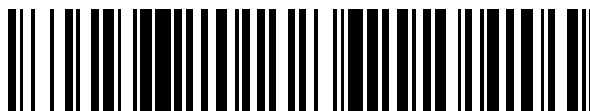


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 616**

51 Int. Cl.:

C07D 235/16 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2013 E 13163191 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2690096**

54 Título: **Proceso para la preparación de Bendamustina**

30 Prioridad:

24.07.2012 EP 12177730

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.03.2015

73 Titular/es:

**HEYL CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FABRIK
GMBH UND CO. KG (100.0%)
Goerzallee 253
14167 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**FREY, MICHAEL y
WALTHER, DIRK-DETLEF**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 531 616 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 la preparación de Bendamustina

5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de ácido 4-[5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il]butanoico (9, Bendamustina) partiendo de 2-fluoro-5-nitroanilina y transcurriendo través de los compuestos intermedios ácido 5-(2-fluoro-5-nitroanilino)-5-oxopentanoico (1) y ácido 5-[2-(metilamino)-5-nitroanilino]-5-oxopentanoico (3).

10 La Bendamustina pertenece a la clase de compuestos de los agentes de alquilación, en particular a los derivados de mostaza nitrogenada. Como agente quimioterapéutico antitumoral, se usa tanto para el tratamiento de tumores hematológicos tales como linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, linfoma de células de manto, leucemia linfocítica crónica o melanoma múltiple, como para el tratamiento de tumores sólidos tales como cáncer de mama o cáncer de pulmón microcítico.

15 El compuesto se describió por primera vez en 1963 por Ozegowski y Krebs (véanse Ozegowski W, Krebs D. Aminosäure-reantagonisten. III. ω -[Bis-(β -chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-propion- bzw. -buttersäuren als potentielle Cytostatika. J. Prakt. Chem., junio de 1963; 20 (3-4): 178-186, y las referencias citadas en el mismo) y se comercializó con el nombre Cytostasan. En 1993, el compuesto se aprobó en Alemania con el nombre Ribomustin. En 2008 el compuesto se aprobó por la FDA para el tratamiento de linfoma no Hodgkin de linfocitos B y leucemia linfocítica crónica con el nombre comercial Treanda.

Se conocen en la técnica anterior numerosas rutas sintéticas para la preparación de Bendamustina.

25 Ozegowski *et al.* (1963) describen la síntesis de Bendamustina partiendo de N1-metil-4-nitrobenzeno-1,2-diamina.

En el documento de Patente WO2010042568 se describe la síntesis de Bendamustina partiendo de 1-metilamino-2,4-dinitrobenzeno o 2,4-dinitroanilina. La alquilación del derivado de 1-metil-5-aminobenzimidazol a éster de alquilo de Bendamustina tiene lugar directamente a éster de alquilo de Bendamustina en bruto con ácido cloroacético, éster de ácido cloroacético o cloroacetaldehído y posterior reducción con complejo borano-THF (aminación reductora).

El documento de Patente DD34727 describe un proceso para la preparación de derivados N1-sustituídos de Bendamustina, en los que la alquilación del derivado de 1-metil-5-aminobenzimidazol se lleva a cabo con óxido de etileno.

35 El documento de Patente WO2011079193 describe la alquilación de un derivado de 1-metil-5-amino-benzimidazol en el precursor de Bendamustina (bishidroxi compuesto) usando 2-haloetanolos en presencia de una base orgánica.

En los documentos de Patente WO2012007966 e IPCOM000185126D se describe una alquilación análoga de un derivado de 1-metil-5-aminobenzimidazol en presencia de bases inorgánicas tales como carbonato sódico o potásico.

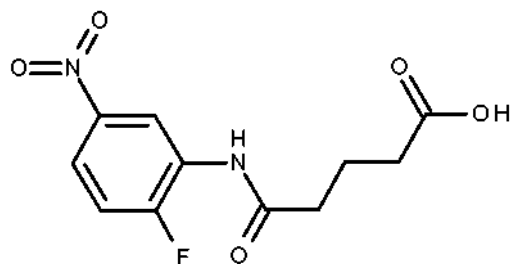
Los procesos conocidos para la producción de Bendamustina exhiben diversas desventajas, tales como la formación de productos secundarios o bajos rendimientos. En particular, el rendimiento del procedimiento favorecido en el documento de Patente WO2011079193 (usando base de Hünig) no es mayor de un 44,5 % y proporciona una pureza de un 97,6 %.

Algunas etapas de reacción no son aplicables a gran escala o a procesos industriales. A menudo se usa óxido de etileno durante la síntesis, un gas tóxico y explosivo. El uso de este gas es desfavorable por razones de seguridad laboral.

El objetivo de la presente invención es proporcionar medios y métodos que permitan una preparación económica de Bendamustina mientras que eviten las desventajas de los métodos conocidos en la técnica. Este objetivo se consigue mediante la materia objeto y las reivindicaciones independientes.

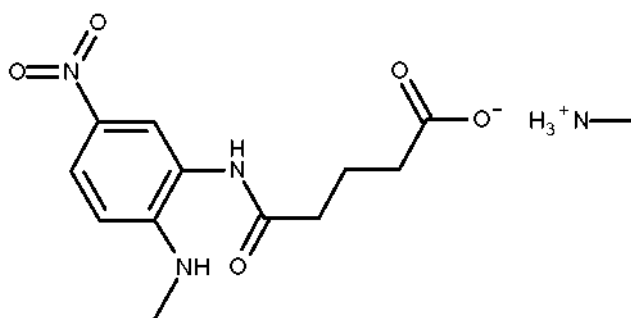
55 De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un método para la preparación de ácido 4-(1-metil-5-nitro-benzimidazol-2-il)butanoico (4) partiendo de 2-fluoro-5-nitroanilina. En el mismo, se convierte 2-fluoro-5-nitroanilina en ácido 5-(2-fluoro-5-nitroanilino)-5-oxopentanoico (1, N^o CAS 451459-95-3) usando anhídrido glutárico en una etapa a).

60

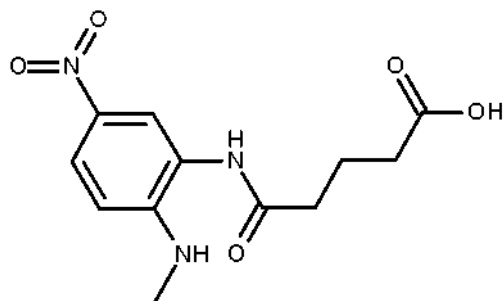


(1)

- 5 El producto de reacción de la etapa a) se convierte posteriormente en 5-[2-(metilamino)-5-nitroanilino]-5-oxopentanoato de metilamonio (2) usando metilamina en una etapa b), que a su vez se convierte en una etapa c) en el correspondiente ácido, ácido 5-[2-(metilamino)-5-nitroanilino]-5-oxopentanoico (3, N° CAS 91644-13-2).

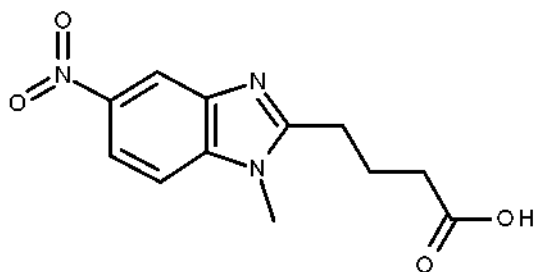


(2)



(3)

- 10 En una etapa d), el producto de reacción (3) de la etapa c) se condensa en ácido 4-(1-metil-5-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoico (4, N° CAS 31349-48-1).



(4)

- 15 En una realización, las etapas de reacción a) a d) se llevan a cabo en una etapa de proceso individual sin aislamiento de los productos de reacción. Las reacciones pueden llevar a cabo en un proceso de laboratorio en un solo paso.

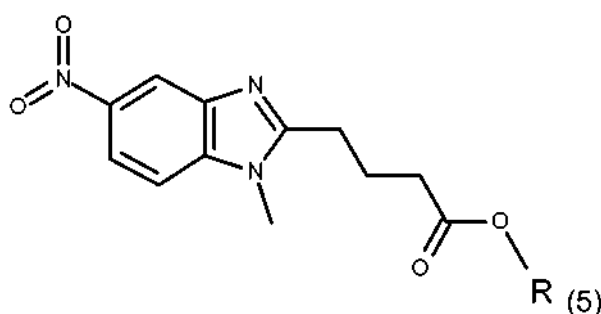
El uso de anhídrido glutárico en la etapa a) es ventajoso en comparación con el uso de reactivos alternativos tales como cloruros de ácido, ya que se reduce la formación de productos secundarios viscosos.

5 En una realización, la reacción de la etapa a) se lleva a cabo en un disolvente que es químicamente inerte frente al anhídrido glutárico. Ejemplos de tales disolventes incluyen, sin estar limitados a, hidrocarburos alifáticos, aromáticos, cicloalifáticos o clorados, éteres o ésteres de ácido carboxílico. Preferentemente, se usa tetrahidrofurano o tolueno.

10 En una realización de este aspecto de la invención, la reacción de la etapa b) se lleva a cabo en una solución acuosa o alcohólica de metilamina, en la que la concentración de la solución acuosa o alcohólica de metilamina es de un 25-40 %, preferentemente un 30 %.

En una realización, se aísla el producto de la etapa d), ácido 4-(1-metil-5-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoico (4).

15 En una realización, el producto de la etapa d), ácido 4-(1-metil-5-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoico (4), se convierte en 4-(1-metil-5-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoato de alquilo (5, N^o CAS 3543-72-4 (R = etil-)) en una etapa e), en la que R es CH₃ (metil-), C₂H₅ (etil-), C₃H₇ (propil-) o C₄H₉ (butil-), generalmente C_nH_{2n+1}.



20 La reacción de la etapa e) se lleva a cabo con un alcohol C1 a C4 primario o secundario.

En una realización la reacción se lleva a cabo con metanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-1-propanol o 2-butanol, preferentemente con etanol.

25 En una realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido fuerte. Un ácido fuerte en el sentido de la presente memoria descriptiva se define por un valor de pK_A < 1,5. Preferentemente, se usa ácido sulfúrico (H₂SO₄).

30 En una realización, la cantidad de ácido empleada varía de un 10 - 90 % en relación con la cantidad de sustancia usada del producto de la etapa d), ácido 4-(1-metil-5-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoico (4), preferentemente un 60 - 75 %.

35 El proceso desvelado en el documento de Patente DD 34727 usa más de un 150 % de ácido basado en la cantidad molar usada del producto de la etapa d). Los rendimientos que se consiguen en estas condiciones de reacción son de ese modo inferiores a los conseguidos mediante el método que se presenta en el presente documento (76 % frente a 88 %). Por lo tanto, en comparación con la técnica anterior, los rendimientos aumentan considerablemente en un 12 %.

En una realización, R es etilo.

40 En una realización más de este aspecto de la invención, las etapas a) a e) se llevan a cabo en una etapa de proceso individual sin aislamiento de los productos de reacción.

45 En la misma, el 5-[(2-metilamino-5-nitrofenil)amino]-5-oxopentanoato de metilamonio (2) se concentra hasta sequedad al vacío. Para retirar el agua residual y además la metilamina gaseosa, el material se concentra en múltiples ocasiones en primer lugar a partir de propanol y finalmente a partir de etanol para dar un residuo sólido. Después de la adición de cantidades idénticas de etanol y ácido como para el aislamiento de acuerdo con la etapa d), se inicia inmediatamente la etapa e) y se obtiene el compuesto 4-(1-metil-5-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoato de alquilo (5, N^o CAS 3543-72-4 (R = etil-)) de la misma forma. La ventaja de este procedimiento es que se añade una etapa adicional al procedimiento en un solo paso.

50 Debido a la formación de fluoruro de hidrógeno durante la reacción, el procedimiento se debe llevar a cabo en un aparato que sea inerte frente al fluoruro de hidrógeno.

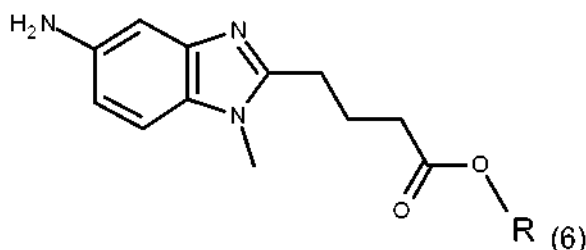
Una realización adicional de la producción de 4-(1-metil-5-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il) butanoato de alquilo (5, N° CAS 3543-72-4 (R = etil-)) implica el calentamiento inicial de 2-fluoro-5-nitroanilina con solución acuosa o alcohólica de metilamina a 80-90 °C durante varias horas para producir el compuesto N-1-metil-4-nitrobenceno-1,2-diamina (CAS 41939-61-1), en el cual la concentración de la solución de metilamina es de un 25-40 %, preferentemente un 30 %.

El compuesto resultante N-1-metil-4-nitrobenceno-1,2-diamina (CAS 41939-61-1) se convierte posteriormente en ácido 5-[(2-metilamino-5-nitrofenil)amino]-5-oxopentanoico (3, N° CAS 91644-13-2) usando anhídrido de ácido glutárico en tetrahidrofurano. La concentración completa hasta sequedad proporciona el compuesto (3).

El compuesto (3) se convierte a continuación en éster de alquilo del ácido 4-(1-metil-5-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoico (5, N° CAS 3543-72-4 (R = Etil-)) usando etanol y catalizador ácido en la misma proporción que para el compuesto ácido 4-(1-metil-5-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoico (4, N° CAS 31349-48-1) en la etapa e).

En comparación con el proceso descrito anteriormente, la dificultad de este procedimiento es que la conversión en N-1-metil-4-nitrobenceno-1,2-diamina (CAS 41939-61-1) requiere un mayor exceso y transcurre considerablemente más lenta (aquí > 10 horas en comparación con 2 horas como máximo). Además, el compuesto que se va a aislar y secar se puede cargar fuertemente de forma electrostática, lo que conduce a importantes dificultades de manipulación.

En una realización de la invención, se proporciona un método para la preparación de 4-(5-amino-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoato de alquilo (6, N° CAS 3543-73-5 (R = etil-)) a través de la reducción selectiva del compuesto (5), en el que R es CH₃ (metil-), C₂H₅ (etil-), C₃H₇ (propil-) o C₄H₉ (butil-), generalmente C_nH_{2n+1}.



En una realización, la reducción se lleva a cabo con hidrógeno usando un catalizador de paladio dopado con hierro. El uso de catalizadores basados en paladio dopado con hierro es ventajoso en comparación con el uso de catalizadores basados en platino dopado con vanadio, ya que se evita de forma importante la formación de compuestos intermedios o productos secundarios y, por lo tanto, se puede diseñar la síntesis para que sea más económica. Con el uso de catalizadores de paladio puro se produce un aumento de los niveles de productos secundarios hacia el final de la hidrogenación que, a través de varias cristalizaciones con pérdida de rendimiento, se pueden retirar únicamente de forma moderada.

En una realización, el catalizador de paladio está dopado con hierro.

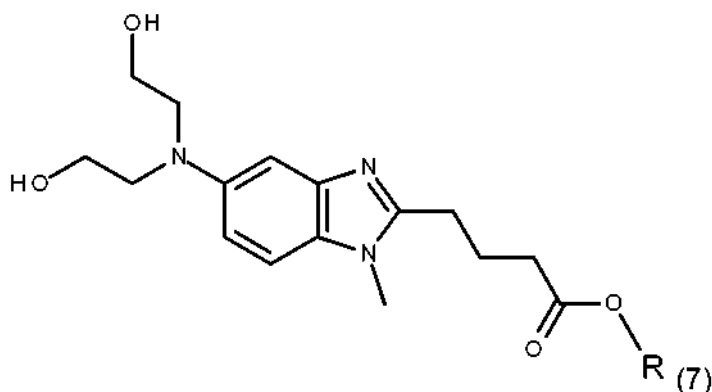
En una realización, se añade una sal adicional de hierro(II) o hierro(III) de un ácido orgánico o inorgánico en cantidades catalíticas al catalizador usado.

En una realización, la sal adicional de hierro(II) o hierro(III) se selecciona entre sulfato-7-hidrato de hierro(II), nitrato-9-hidrato de hierro(III), acetilacetato de hierro(III) y sulfato-5-hidrato de hierro(III) como adecuados.

En una realización, la reacción para la preparación del compuesto (6) se lleva a cabo en un disolvente orgánico.

En una realización, el disolvente orgánico es tetrahidrofurano, acetato de etilo, metanol o etanol. Es preferente etanol.

En una realización, el compuesto 4-(5-amino-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoato de alquilo (6) se alquila en 4-[5-bis(2-hidroxietil)amino]-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il]butanoato de alquilo (7, N° CAS. 3543-74-6 (R = etil-)), en el que R es CH₃ (metil-), C₂H₅ (etil-), C₃H₇ (propil-) o C₄H₉ (butil-), generalmente C_nH_{2n+1}.



En una realización, la alquilación se lleva a cabo con óxido de etileno o un 2-haloetanol.

- 5 En una realización, el 2-haloetanol es 2-cloroetanol. En una realización, el 2-haloetanol es 2-bromoetanol. En una realización, el 2-haloetanol es 2-yodoetanol.

- 10 En una realización, se añade un yoduro de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, en particular yoduro sódico o potásico, para acelerar la reacción. De ese modo, el tiempo de reacción se acorta en aprox. un 30 % mediante el uso de 2-bromoetanol y yoduro potásico.

En una realización, la reacción para la preparación de 4-[5-[[bis(2-hidroxiethyl)amino]-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il]]butanoato de alquilo (7) se lleva a cabo en agua, un alcohol de alquilo C1 a C4 o una mezcla de agua y alcohol.

- 15 En una realización, el alcohol se selecciona entre metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-metil-1-propanol, 2-butanol o 2-metil-propan-2-ol.

- 20 En una realización, la alquilación se lleva a cabo a valores de pH < 9,1, preferentemente a valores de pH entre 4 y 8, en particular a valores de pH entre 4,0 y 5,5.

En una realización, la alquilación se lleva a cabo en agua.

- 25 En una realización, la alquilación se lleva a cabo a una temperatura de 50 °C a 80 °C, preferentemente de 60 °C a 70 °C.

- 30 En una realización, el valor de pH se controla mediante la adición de soluciones sal y/o tampón de ácido acético/acetato de metal alcalino, hidrogenocarbonatos de amonio o metal alcalino, carbonato de amonio, metal alcalino o metal alcalinotérreo, acetato de amonio, mono, di o trimetilamonio, acetato de mono, di o trietilamonio, propionato de amonio, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato dipotásico, hidrogenofosfato de diamonio solo o en combinación con "carbonato de amonio" comercial (mezcla 1:1 de hidrogenocarbonato de amonio y carbonato de amonio), hidrogenocarbonato de amonio o sales generales de un ácido débil a medianamente fuerte (ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido malónico o ácido oxálico) en forma de las sales de amonio, alquilamonio, metal alcalino o metal alcalinotérreo.

- 35 En una realización, la etapa de alquilación se lleva a cabo con 2-bromoetanol en agua mediante la adición de acetato de amonio al comienzo de la reacción a pH de 4 a 6 sin la adición de otras bases orgánicas o inorgánicas.

- 40 En una realización, el valor de pH de este sistema para la alquilación durante la reacción principal varía entre un pH de 4,2 a 5,5. Hacia el final de la reacción, el valor de pH se puede disminuir a 4 sin iniciar una escisión de éster apreciable. Los valores de pH inferiores y el aumento de la temperatura (> aprox. 75 °C) tienen un claro efecto en la escisión del éster y una reducción pronunciada de rendimiento y calidad.

- 45 Al llevar a cabo el método de la invención con la adición de las sales indicadas individualmente o en combinación, se reduce notablemente la de otro modo inevitable sobrealquilación. Esta sobrealquilación aumenta rápidamente y en cantidades en aumento a valores de pH > 6,5. Este es también el caso de todos los procedimientos que se han descrito hasta el momento que implican el uso de bases orgánicas o inorgánicas, ya que estas ya se han añadido al comienzo de la reacción. El rendimiento se reduce drásticamente a medida que aumenta la producción de productos sobrealquilados.

- 50 En una realización, la alquilación se lleva a cabo con una proporción molar > 8 mol de 2-haloetanol (2-cloroetanol, 2-bromoetanol o 2-yodoetanol) con respecto a 1 mol de 4-(5-amino-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)]butanoato de alquilo (6, N° CAS 3543-73-5 (R = etil-)). De ese modo, es ventajoso utilizar, por ejemplo, 10 mol de 2-bromoetanol. De ese

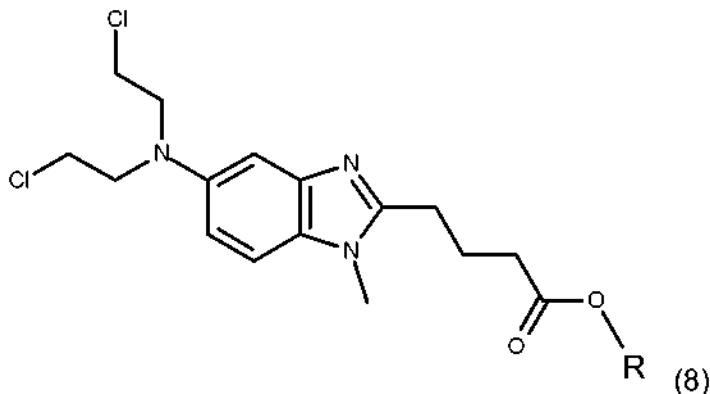
modo, la reacción secundaria de otro modo significativa que forma un compuesto dimérico tal como el compuesto 7C se evita de forma importante. En comparación con todos los demás productos secundarios, este compuesto dimérico no se puede retirar mediante recristalización.

5 En una realización, el pH de la reacción de alquilación se controla mediante la adición de soluciones sal y/o tampón, en las que se usa una proporción molar > 2 mol de solución de sal y/o tampón con respecto a 1 mol de compuesto (6).

10 En una realización, se usa una proporción molar de 3 mol de acetato de amonio con respecto a 1 mol de compuesto (6).

15 En una realización, la alquilación se lleva a cabo con 2-bromoetanol con una proporción molar > 8 mol de bromoetanol con respecto a 1 mol de 4-(5-amino-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoato de alquilo (6, N° CAS 3543-73-5 (R = etil-), mediante lo cual se evita particularmente la formación de un dímero del compuesto (7) tal como el compuesto (7C), particularmente por debajo de un contenido de un 0,15 %, y con la adición de un yoduro de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, en particular yoduro sódico o potásico, mediante lo cual se acelera particularmente la alquilación, particularmente en un 70 % del tiempo de reacción sin la adición.

20 En una realización, el compuesto (7) se clora a 4-[5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il]butanoato de alquilo (8, N° CAS. 87475-54-5 (R = etil-)) con un agente de cloración adecuado, en el que R es CH₃ (metil-), C₂H₅ (etil-), C₃H₇ (propil-) o C₄H₉ (butil-), generalmente C_nH_{2n+1}.



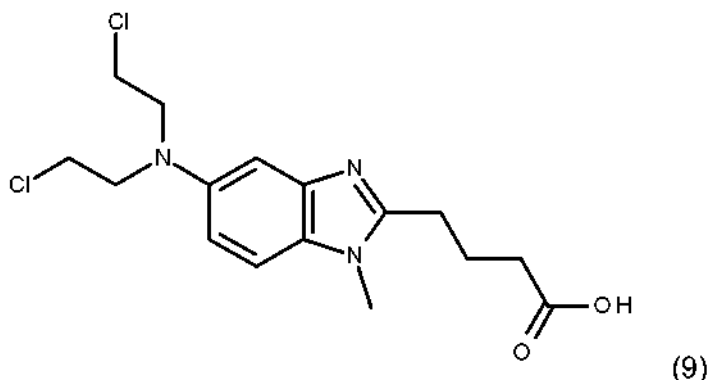
25 En una realización, el agente de cloración es cloruro de tionilo (SOCl₂), cloruro de sulfuro (SO₂Cl₂), oxicluro de fósforo (POCl₃), tricloruro de fósforo (PCl₃) o pentacloruro de fósforo (PCl₅). El cloruro de tionilo (SOCl₂) es un agente de cloración preferente.

30 En una realización de este aspecto de la invención, la reacción se lleva a cabo en un disolvente de hidrocarburo clorado, en particular diclorometano o triclorometano.

En otra realización, la reacción se lleva a cabo en disolventes aromáticos, en particular en tolueno o clorobenceno.

35 En una realización, el producto (8) existe en forma de un clorhidrato soluble en agua o una sal análoga del mismo.

En una realización, el compuesto (8) se hidroliza a ácido 4-[5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il]butanoico (9, Bendamustina, N° CAS 16506-27-7).



En una realización, la hidrólisis del compuesto (8) se lleva a cabo con ácido clorhídrico acuoso.

- 5 En una realización, el producto (9) está disponible en forma del clorhidrato soluble en agua (Nº CAS 3543-75-7) o en forma de una sal análoga del mismo.

Dondequiera que se haga referencia en el presente documento a una realización de la invención, y tal realización se refiera solo a una característica de la invención, se pretende que tal realización se pueda combinar con cualquier
10 otra realización que se refiera a dicha característica.

La invención se ilustra además, sin limitación, mediante las siguientes figuras y ejemplos, a partir de los cuales se pueden derivar otras características, ventajas y realizaciones. Los ejemplos no limitan, sino que ilustran, la
15 invención.

Descripción de las figuras:

- Fig. 1 muestra la secuencia de reacción para la preparación de ácido 4-(1-metil-5-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoico (4), partiendo de 2-fluoro-5-nitroanilina a través de los compuestos intermedios ácido 5-(2-
20 fluoro-5-nitroanilino)-5-oxopentanoico (1), 5-[2-(metilamino)-5-nitroanilino]-5-oxopentanoato de metilamonio (2) y ácido 5-[2-(metilamino)-5-nitroanilino]-5-oxopentanoico (3).
- Fig. 2 muestra la esterificación del ácido 4-(1-metil-5-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoico (4) en 4-(1-metil-5-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoato de etilo (5).
- 25 Fig. 3 muestra la hidrogenación de 4-(1-metil-5-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoato de etilo (5) en 4-(5-amino-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoato de etilo (6).
- Fig. 4 muestra la alquilación de 4-(5-amino-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoato de etilo (6) en 4-[5-[bis(2-hidroxi-etil)amino]-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il]butanoato de etilo (7) con el compuesto intermedio 4-[5-(2-
30 hidroxi-etilamino)-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il]butanoato de etilo (7A) así como el producto de sobrealquilación indeseado halogenuro de 6-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-2-(3-etoxicarbonil-propil)-1-(2-hidroxi-etil)-3-metil-3*H*-benzimidazol-1-ilo (7B) y el dímero indeseado (7C) del compuesto (7).
- 35 Fig. 5 muestra la cloración y la posterior hidrólisis de 4-[5-[bis(2-hidroxi-etil)amino]-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il]butanoato de etilo (7) en ácido 4-[5-[bis(2-cloro-etil)amino]-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il]butanoico (9, Bendamustina) a través del compuesto intermedio 4-[5-[bis(2-cloro-etil)amino]-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il]butanoato de etilo (8).

40 Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de ácido 4-(1-metil-5-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoico (4)

Se disolvieron 95 g (608,5 mmol) de 2-fluoro-5-nitroanilina junto con 83,1 g (691,9 mmol) de anhídrido glutárico (95 %) en 490 g de tolueno. Posteriormente, la mezcla se calentó a aproximadamente 85 °C durante 4 h y la pasta de cristales resultantes se concentró al vacío hasta sequedad hasta 70 °C.

A esta pasta de cristales seca se añadieron 284 g de solución acuosa al 40 % de metilamina y 94 g agua. El residuo se disolvió rápidamente y la mezcla comenzó a ebullición después de un corto período de tiempo (15-25 minutos). La solución se mantuvo a 75 °C (para limitar el consumo de metilamina) durante aproximadamente 3 h y a continuación se diluyó con 966 g de agua y 680 g de propan-2-ol. Se añadieron 156 g de ácido clorhídrico al 37 % con agitación a 55 - 60 °C para neutralizar la mezcla de reacción. El compuesto (4) precipitó posteriormente mediante la adición de
50

ácido clorhídrico al 37 % adicional. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó.

El rendimiento del compuesto (4) fue 157 g (596,4 mmol) con un contenido de > 99 %. (98,0 % del teórico).

- 5 También se puede usar, en lugar de una solución acuosa al 40 % de metilamina, una solución alcohólica al 25 % de metilamina, por ejemplo una solución de metilamina en metanol o etanol.

Ejemplo 2: Síntesis de 4-(1-metil-5-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoato de etilo (5)

- 10 Se suspendieron 157 g (596,4 mmol) del compuesto (4) en 1374 g de etanol, se añadieron 43,8 g de ácido sulfúrico al 96 % y la mezcla de reacción se calentó durante aprox. 10 h a reflujo antes de concentrarse en la concentración por cristalización. El ácido catalítico se neutralizó preferentemente con trietilamina, la cristalización se inició por enfriamiento y a continuación se filtró el precipitado. El compuesto (5) se lavó con etanol y posteriormente se secó.

- 15 El rendimiento del compuesto (5) fue 163 g (559,5 mmol) con un contenido de > 99 % (93,8 % del teórico).

Ejemplo 3: Síntesis de 4-(5-amino-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoato de etilo (6)

- 20 Se disolvieron 163 g (559,5 mmol) del compuesto (5) en 1875 g etanol. Se añadieron 14 g de catalizador paladio sobre carbono activado dopado con hierro (5 % de Pd, 1 % de Fe) y además 0,8 g de 7-hidrato de sulfato de hierro(II) o 0,8 g de 9-hidrato de nitrato de hierro(III). A continuación se hidrogenó el compuesto (5) a una presión de hidrógeno de hasta 4 bar (400 kPa) hasta la conversión completa del compuesto de partida (5).

- 25 El catalizador se retiró por filtración, y la solución etanólica se concentró hasta que quedó un producto seco. Este residuo se cristalizó en propan-2-ol o acetato de etilo.

El rendimiento del compuesto (6) fue 128 g (489,8 mmol) con un contenido de > 99 % (87,5 % del teórico).

- 30 El rendimiento global del compuesto (6) fue un 80,4 % del teórico con respecto a la 2-fluoro-5-nitroanilina. En comparación, la síntesis de acuerdo con el documento de Patente DD34727 partiendo de N-1-metil-4-nitrobenzeno-1,2-diamina (CAS 41939-61-1) se caracteriza por un rendimiento de un 39,0 %.

Ejemplo 4: Síntesis de 4-[5-[bis(2-hidroxietil)amino]-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il]butanoato de etilo (7)

- 35 A una solución de 81,3 g (650,6 mmol) de 2-bromoetanol, 1 g de yoduro potásico y 100 g de agua se añadieron 17,0 g (65 mmol) del compuesto (6). La mezcla de reacción se calentó a 65-70 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 8 h a 12 h. El valor del pH de la solución se mantuvo entre 4,2-5,5 durante este período mediante la adición gota a gota de una solución de 20,0 g (151,4 mmol) de hidrogenofosfato de diamonio en 35 g agua. El control de pH durante la duración de la reacción se llevó a cabo mediante el uso de un electrodo de pH. La conversión se siguió mediante HPLC. La reacción continuó hasta que la fracción del compuesto (7A) fue $\leq 1,5$ %. De ese modo, se había formado aproximadamente un 8 % del compuesto (7B) y la proporción del compuesto (7) fue aproximadamente un 87 %. La mezcla de reacción se concentró posteriormente al vacío hasta sequedad a aproximadamente 55-60 °C. Se añadieron al residuo 150 g agua y, preferentemente con un carbonato de metal alcalino, se ajustó el valor de pH a aproximadamente 8,5. El producto deseado (7) se extrajo con 200 g de cloruro de metileno o 225 g de cloroformo, y la fase orgánica se lavó posteriormente con 60 - 80 g de agua. La fase orgánica se concentró a continuación hasta sequedad y el aceite restante o el residuo ya cristalino se disolvió en 200 g de acetato de etilo o alternativamente en 60 g de acetonitrilo. El compuesto (7) se cristalizó a aproximadamente 5 °C y se filtró con succión, se lavó con 20 g de acetato de etilo frío o alternativamente con 15 g de acetonitrilo frío y se secó a 60 -70 °C. El rendimiento del compuesto (7) fue 18,3 g (52,4 mmol) con un contenido de $\geq 98,2$ % (80,5 % del teórico). El producto en bruto contenía $\leq 0,6$ % del compuesto (7A) y el compuesto (7B) respectivamente así como < 0,15 % del compuesto (7C).

- 55 El producto en bruto obtenido se recrystalizó en acetato de etilo, o alternativamente en acetonitrilo, tolueno, propan-2-ol, tetrahidrofurano, acetona, acetato de isopropilo o agua, antes de la conversión adicional en el compuesto (8). De ese modo, el rendimiento del compuesto (7) fue 17,2 g (94,0 % de rendimiento por recrystalización) con un contenido de > 99,2 %, en el que el compuesto (7A) se retiró por debajo de un contenido de un 0,2 % y el compuesto (7B) por debajo de un 0,3 %. En el curso de la reacción, el contenido del compuesto (7C) se mantuvo por debajo de un 0,15 %, ya que este compuesto solo se puede retirar escasamente por recrystalización en los disolventes descritos anteriormente. El rendimiento global de esta etapa fue un 76,5 % del teórico y de ese modo fue aproximadamente un 12,5 % mayor que el descrito en el procedimiento que usa óxido de etileno de acuerdo con el documento de Patente DD34727 y aproximadamente un 31 % mayor en comparación con el procedimiento favorecido del documento de Patente WO2011079193 que implica la adición de base de Hünig.

Ejemplo 5: Síntesis de 4-[5-[bis(2-hidroxietil)amino]-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il]butanoato de etilo (7)

- 65 Análoga al Ejemplo 4 pero con el uso de 6,9 g (65 mmol) de carbonato sódico disuelto en 25 g agua para mantener el valor de pH entre 4,2 - 5,5. Resultados idénticos en términos de rendimiento y calidad.

Ejemplo 6: Síntesis de 4-[5-[bis(2-hidroxietyl)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il]butanoato de etilo (7)

Análoga al Ejemplo 4 pero con el uso de 9,0 g (65 mmol) de carbonato potásico disuelto en 12 g agua para mantener el valor de pH entre 4,2 - 5,5. Resultados idénticos en términos de rendimiento y calidad.

5

Ejemplo 7: Síntesis de 4-[5-[bis(2-hidroxietyl)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il]butanoato de etilo (7)

Análoga al Ejemplo 4 pero con el uso de 19 g (109,1 mmol) de hidrogenofosfato dipotásico disuelto en 25 g agua para mantener el valor de pH entre 4,2 - 5,5. Resultados idénticos en términos de rendimiento y calidad.

10

Ejemplo 8: Síntesis de 4-[5-[bis(2-hidroxietyl)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il]butanoato de etilo (7)

Este ejemplo es un análogo a escala del Ejemplo 6 con el uso de 340 g (1,3 mol) del compuesto (6), 2000 ml de agua y 1625 g (13 mol) de 2-bromoetanol. La reacción se llevó a cabo sin yoduro potásico a 69 - 70 °C. El valor del pH se mantuvo entre 4,2 - 5,5 usando una solución de 138 g de carbonato sódico (1,3 mol) en 500 g de agua. Hasta que se alcanzó un contenido del compuesto (7A) \leq 1,5 %, la duración de la reacción fue 13,5 h. El rendimiento del compuesto (7) fue 365 g en bruto y 343,5 g después de recristalización en acetonitrilo (75,6 % del teórico).

15

Ejemplo 9: Síntesis de ácido 4-[5-[bis(2-cloroetyl)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il]butanoico (9, hidrato de clorhidrato de Bendamustina)

20

Se disolvieron 250 g (0,7154 mol) del compuesto (7) en 2000 ml de cloruro de metileno y se añadieron 212 g (1,78 mol) de cloruro de tionilo a -1 °C en un período de 30 minutos. De ese modo, la temperatura aumentó brevemente a aproximadamente 4 °C. Después de la adición, la solución de reacción se agitó durante un período adicional de 30 minutos a -1 °C. La solución se agitó a continuación durante aproximadamente 16 h a aproximadamente 22 °C. A continuación, el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se retiraron por destilación al vacío. Para hidrolizar el éster, el residuo remanente (compuesto 8 en forma de clorhidrato) se trató con 2,6 kg de ácido clorhídrico al 37 % y 1,4 l de agua, se calentó a aproximadamente 75 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 -40 minutos. A continuación se añadieron 25 g de carbón activado y se agitó durante 10 minutos a 75 °C. La solución se filtró y se concentró al vacío. Para cristalizar el compuesto en bruto (9) el residuo se disolvió en 1000 ml de agua a aproximadamente 55 °C, la solución se enfrió a aproximadamente -2 °C y a continuación se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 30 minutos. El producto en bruto (9) se retiró por filtración, se lavó con 250 g de agua y 200 g de acetona y se secó al vacío durante 2 h a aproximadamente 35 °C.

25

30

El rendimiento del compuesto (9) en bruto fue 245 g (0,5936 mol) y tenía un contenido de agua de un 4,5 % (83 % del teórico).

35

Se disolvieron 245 g del compuesto (9) en 330 g de ácido clorhídrico al 37 % a aproximadamente 40 °C, se trataron con 1,28 kg de agua (temperatura de aproximadamente 35 °C) y 650 g de acetona (temperatura de aproximadamente 35 °C) y se agitaron durante 10 minutos. La cristalización se inició mediante la adición de 0,5 g de hidrato de clorhidrato de Bendamustina, la mezcla se enfrió en un período de 2 h a aproximadamente -20 °C y a continuación se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 90 minutos.

40

El precipitado se filtró con succión. Los cristales se lavaron inicialmente con una mezcla de 120 g de agua y 90 g de acetona y posteriormente con 275 g de acetona.

45

El hidrato de clorhidrato de Bendamustina puro se secó al vacío durante aproximadamente 2 h a aproximadamente 35 °C. De ese modo, se obtuvieron 225 g (0,545 mol) del compuesto (9) puro (> 99,8 % de contenido) con un rendimiento global de un 76,2 % para esta etapa.

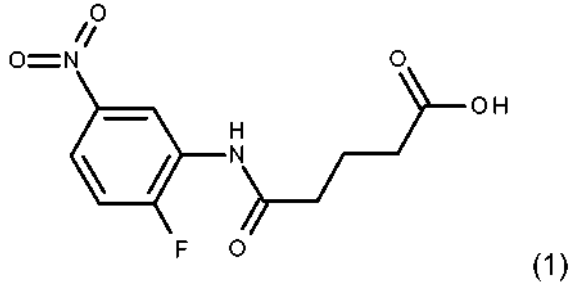
50

Mediante el secado al vacío del hidrato de clorhidrato de Bendamustina a aproximadamente 50 °C, el contenido de agua se pudo ajustar a aproximadamente un 1 % en contraste con un 4,4 % de los monohidratos.

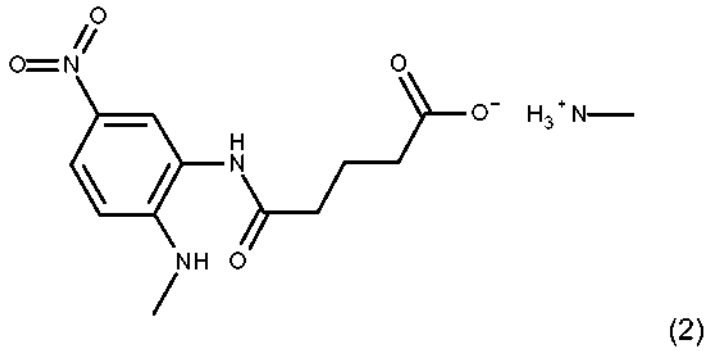
REIVINDICACIONES

1. Método para la preparación de ácido 4-(1-metil-5-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoico (4), a partir de 2-fluoro-5-nitroanilina, que comprende las etapas:

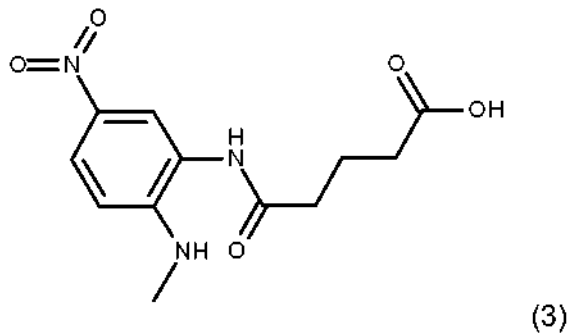
5 a) conversión de 2-fluoro-5-nitroanilina en ácido 5-(2-fluoro-5-nitroanilino)-5-oxopentanoico (1) usando anhídrido glutárico;



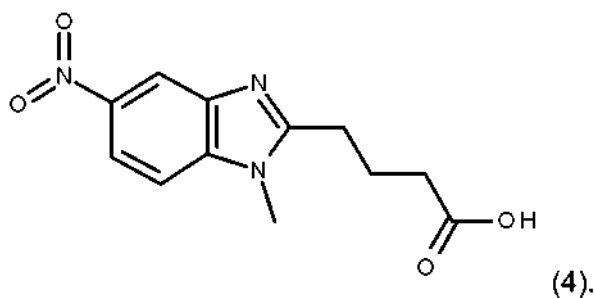
10 b) conversión del producto de reacción (1) de la etapa a) en 5-[2-(metilamino)-5-nitroanilino]-5-oxopentanoato de metilamonio (2) usando metilamina;



15 c) conversión del producto de reacción (2) de la etapa b) en ácido 5-[2-(metilamino)-5-nitroanilino]-5-oxopentanoico (3) y



20 d) condensación del producto de reacción (3) de la etapa c) en ácido 4-(1-metil-5-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoico (4):



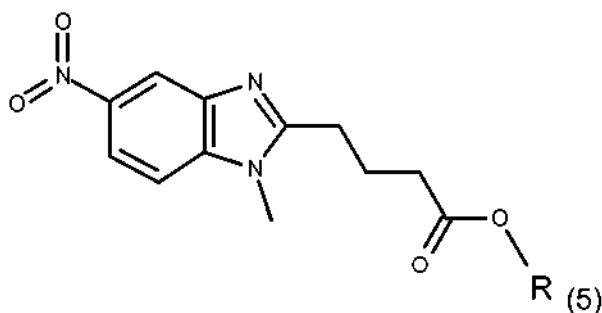
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las etapas a) a d) se llevan a cabo en una etapa de proceso única sin el aislamiento de los productos de reacción.

5

3. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se usa tetrahidrofurano o tolueno como disolvente.

4. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el producto de la etapa d), ácido 4-(1-metil-5-nitro-1H-benzimidazol-2-il)butanoico (4), se convierte en una etapa e) con un alcohol de alquilo C1 a C4 en 4-(1-metil-5-nitro-1H-benzimidazol-2-il)butanoato de alquilo (5) en presencia de un ácido fuerte, en el que R es CH₃ (metil-), C₂H₅ (etil-), C₃H₇ (propil-) o C₄H₉ (butil-).

10



15

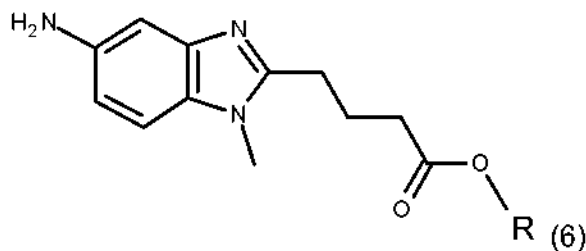
5. Un método de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado por que** la cantidad de dicho ácido fuerte en la etapa e) es de un 10 - 90 % con respecto a la cantidad de sustancia del producto de la etapa d) ácido 4-(1-metil-5-nitro-1H-benzimidazol-2-il)butanoico (4).

6. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las etapas a) a e) se llevan a cabo en una etapa de proceso única sin el aislamiento de los productos de reacción.

20

7. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, **caracterizado por que** el producto de reacción 4-(1-metil-5-nitro-1H-benzimidazol-2-il)butanoato de alquilo (5) se convierte en 4-(5-amino-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)butanoato de alquilo (6) a través de una reducción selectiva del grupo nitro, en el que R es CH₃ (metil-), C₂H₅ (etil-), C₃H₇ (propil-) o C₄H₉ (butil-).

25

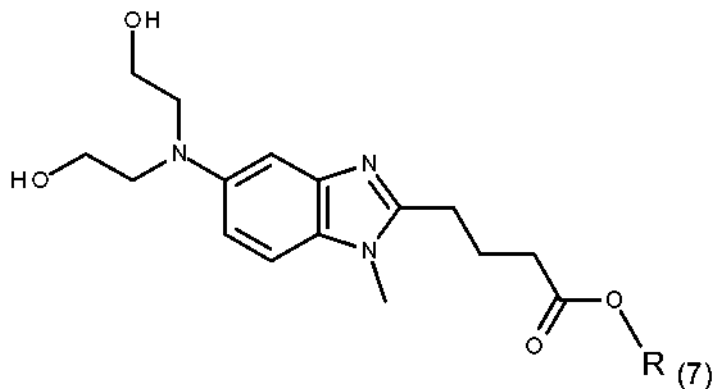


8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado por que** dicha reducción se lleva a cabo con hidrógeno usando un catalizador de paladio dopado con hierro.

30

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado por que** se añade una sal de hierro(II) o de hierro(III) de un ácido orgánico o inorgánico a dicho catalizador de paladio dopado con hierro.

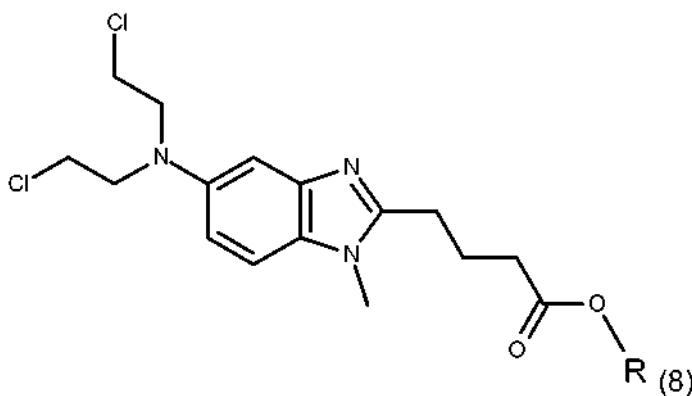
- 5 10. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, **caracterizado por que** el producto de reacción 4-(5-amino-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoato de alquilo (6) se alquila a 4-[5-[bis(2-hidroxi)etil)amino]-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il]butanoato de alquilo (7), en el que R es CH₃ (metil-), C₂H₅ (etil-), C₃H₇ (propil-) o C₄H₉ (butil-).



- 10 11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado por que** la alquilación se lleva a cabo con un 2-haloetanol en una proporción molar mayor de 8 mol de 2-haloetanol por 1 mol de 4-(5-amino-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)butanoato de alquilo (6).

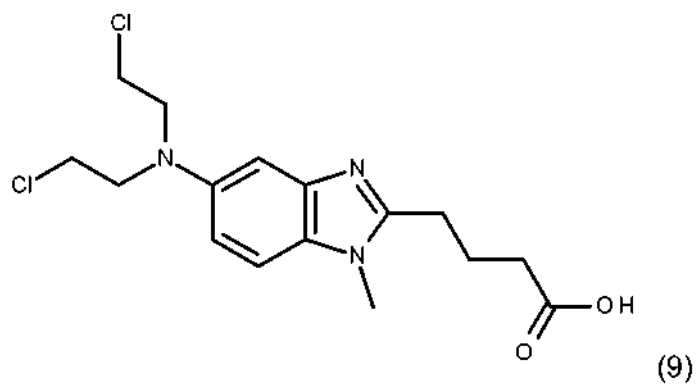
- 15 12. Un método de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11, **caracterizado por que** la reacción se lleva a cabo a un pH < 9,1, preferentemente a un pH de 4 a 6, incluso más preferentemente a un pH de 4,2 a 5,5.

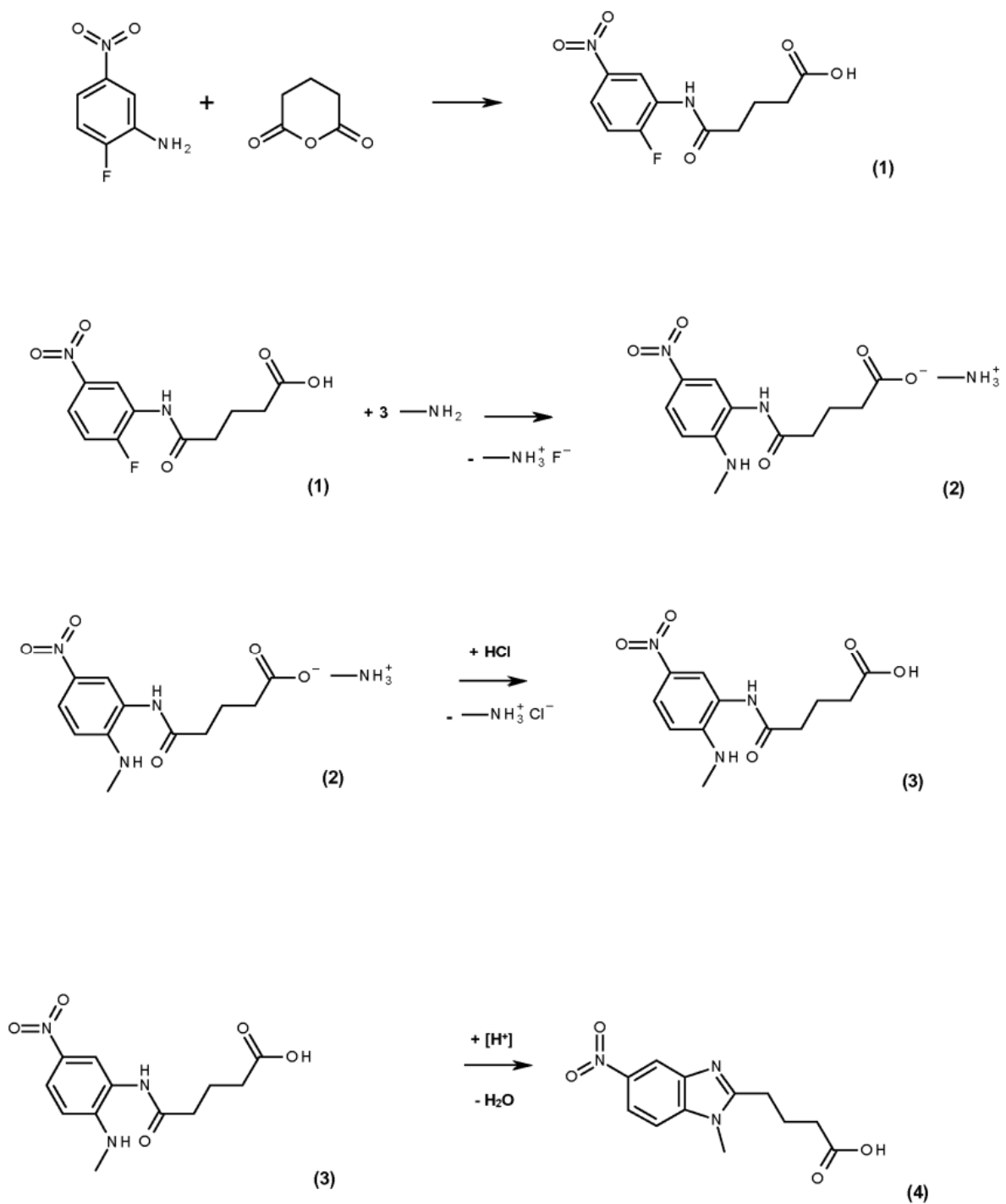
- 20 13. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, **caracterizado por que** el producto de reacción 4-[5-[bis(2-hidroxi)etil)amino]-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il]butanoato de alquilo (7) se convierte en 4-[5-[bis(2-cloro)etil)amino]-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il]butanoato de alquilo (8) con un agente de cloración, en el que R es CH₃ (metil-), C₂H₅ (etil-), C₃H₇ (propil-) o C₄H₉ (butil-).



- 25 14. Un método de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizado por que** dicho agente de cloración es cloruro de tionilo.

- 30 15. Un método de acuerdo con las reivindicaciones 13 o 14, **caracterizado por que** se hidroliza 4-[5-[bis(2-cloro)etil)amino]-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il]butanoato de alquilo (8) en ácido 4-[5-[bis(2-cloro)etil)amino]-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il]butanoico (9, Bendamustina) o el clorhidrato del mismo.





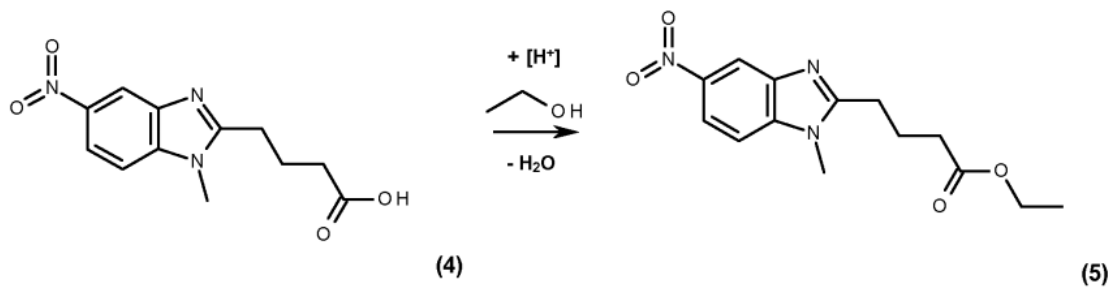


Fig. 2

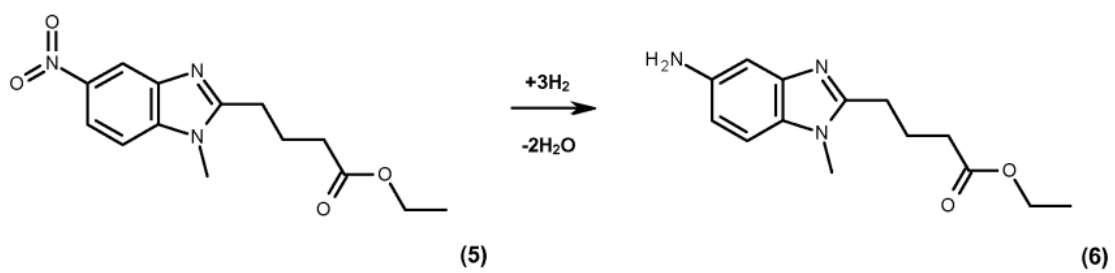


Fig. 3

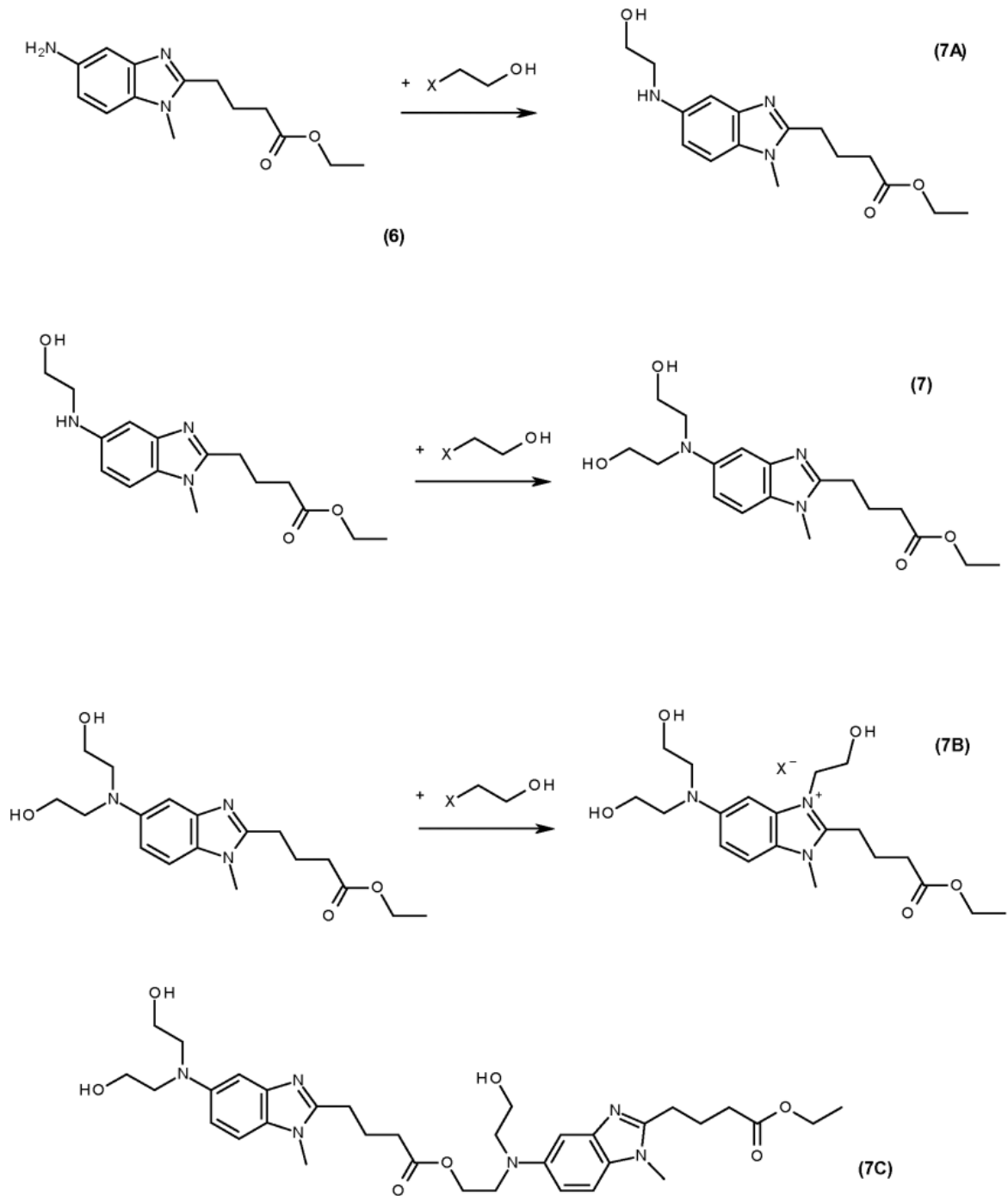


Fig. 4

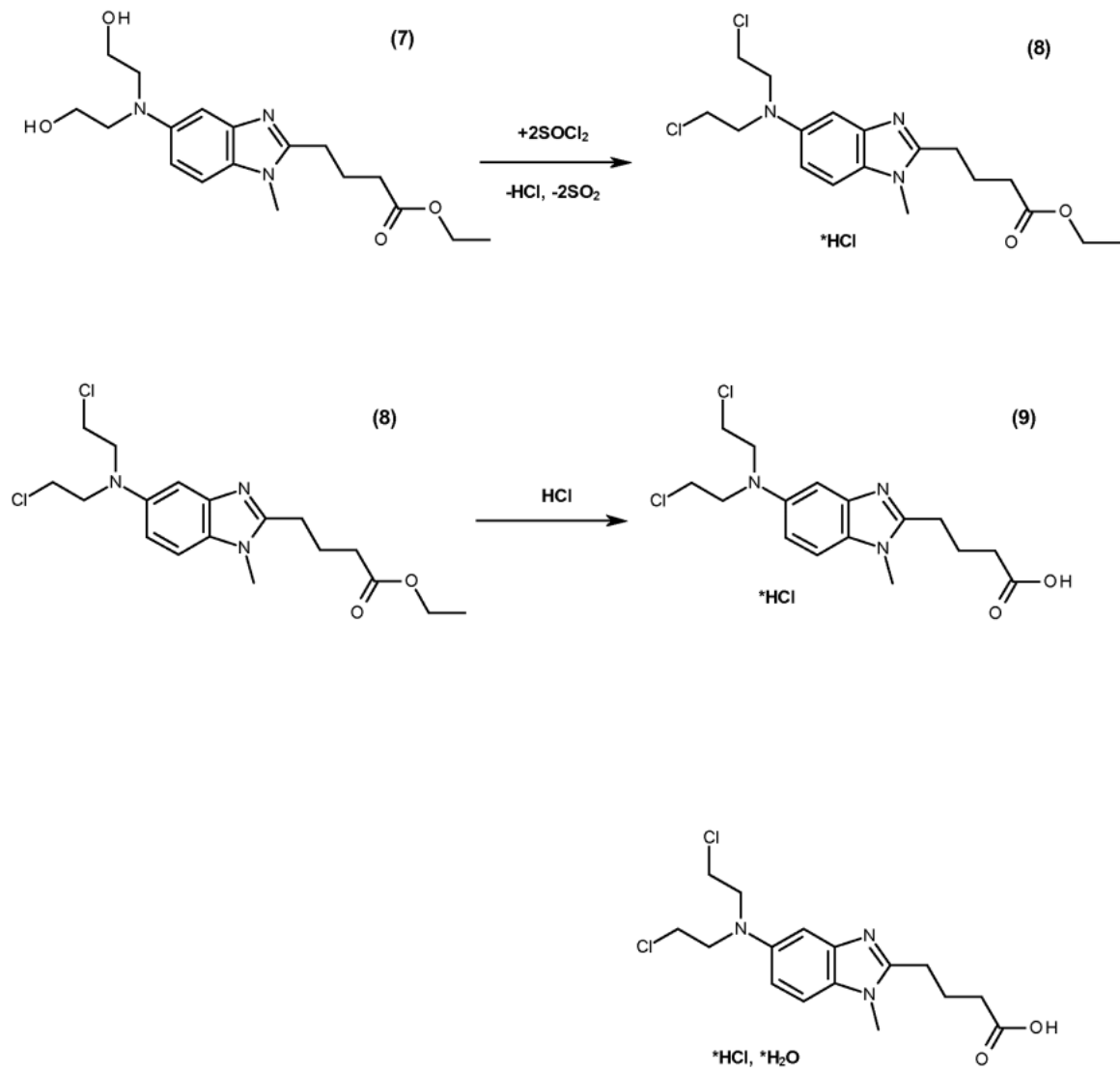


Fig. 5