(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 613 838**

(51) Int. Cl.:

C07D 235/16 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2012** **PCT/IN2012/000534**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2013** **WO2013046223**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2012** **E 12762073 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016** **EP 2760842**

(54) Título: **Un procedimiento mejorado para la preparación de hidrocloruro de bendamustina**

(30) Prioridad:

26.09.2011 IN DE27952011

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.05.2017

(73) Titular/es:

FRESENIUS KABI ONCOLOGY LTD (100.0%)
B-310, Som Datt Chambers I Bhikaji Cama Place
110 066 New Delhi, IN

(72) Inventor/es:

MISHRA, BHUWAN BHASKAR;
KACHHADIA, NIKUNJ SHAMBHUBHAI;
TOMAR, VINOD SINGH y
LAHIRI, SASWATA

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 613 838 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

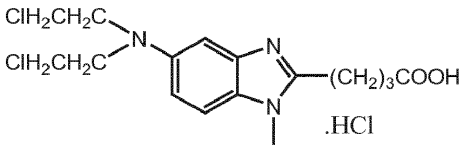
Un procedimiento mejorado para la preparación de hidrocloruro de bendamustina

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de bendamustina, en particular hidrocloruro de bendamustina y sus intermedios, teniendo ambos una pureza de ≥99%, que es simple, conveniente, económico e industrialmente viable.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

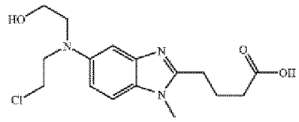
El hidrocloruro de bendamustina, hidrocloruro del ácido 4-{5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metil-2-bencimidazolil}butírico, de la fórmula (VI):



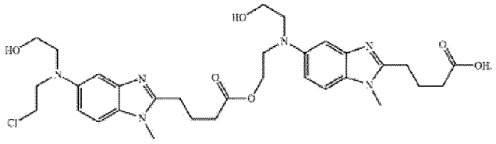
(VI)

se sintetizó inicialmente en 1963 en la República Democrática Alemana (RDA), y estuvo disponible allí desde 1971 hasta 1992, como la sal de hidrocloruro, con el nombre comercial Cytostasan®. Desde ese momento, se ha comercializado en Alemania con el nombre comercial Ribomustin®. El hidrocloruro de bendamustina como inyección está disponible en los Estados Unidos de América con el nombre comercial Treanda®. El hidrocloruro de bendamustina es un agente alquilante que está aprobado para el tratamiento de linfoma no de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica.

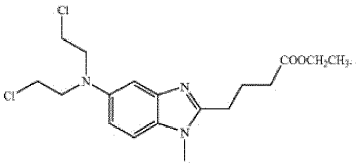
El hidrocloruro de bendamustina es un análogo bencimidazólico. Aunque se ha demostrado que la bendamustina es eficaz, se sabe que es inestable, especialmente en disoluciones acuosas, que conduce a la formación de productos que no son de bendamustina (es decir, “impurezas de degradación”) que conducen a dificultades técnicas en su preparación y administración. A la luz de su inestabilidad en disolución acuosa, la bendamustina se suministra como una torta liofilizada de sal de hidrocloruro de bendamustina. Los documentos US2006/159713, US 2006/128777 y WO2010/036702 describen diversas impurezas de hidrocloruro de bendamustina, que son las siguientes:

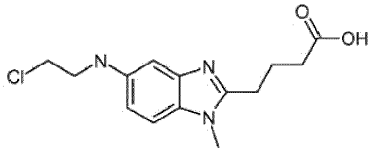


(HP1)

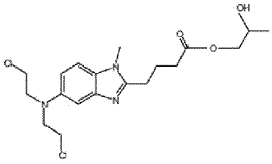


(dímero de BM1)

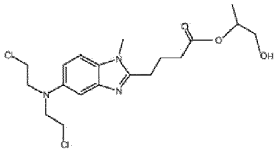




(DCE)



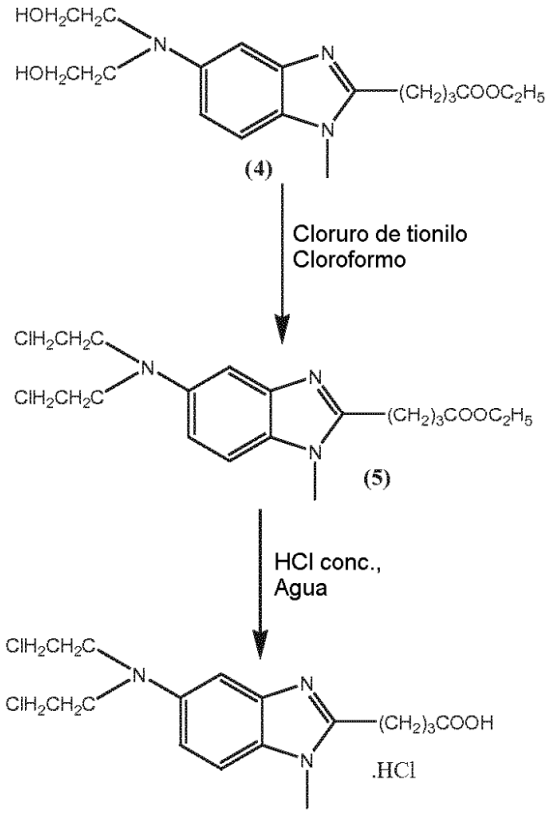
PG-1



PG-2

Jena et al. fueron los primeros para describir la síntesis de hidrocloruro de bendamustina en la patente alemana (RDA) nº 34727. Krueger et al., en la patente alemana (RDA) nº 159877, citan un método, como se resume en el esquema 1, para la síntesis de hidrocloruro de bendamustina, que comprende la reacción del éster etílico del ácido 4-[1-metil-5-bis-(2-hidroxietil)-bencimidazolil-2]butírico (4) (o el éster metílico, propílico o butílico correspondiente) con cloruro de tionilo en cloroformo a 0-5ºC para formar el éster etílico del ácido 4-[1-metil-5-bis-(2-cloroetil)-bencimidazolil-2]butírico (5). El exceso de cloruro de tionilo se destruye agitando la mezcla de reacción en HCl acuoso. Finalmente, el cloroformo se separa por destilación y se agita a 95ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra parcialmente, y el residuo se diluye con agua y se agita hasta cristalización. La purificación posterior se realiza mediante recristalización en agua.

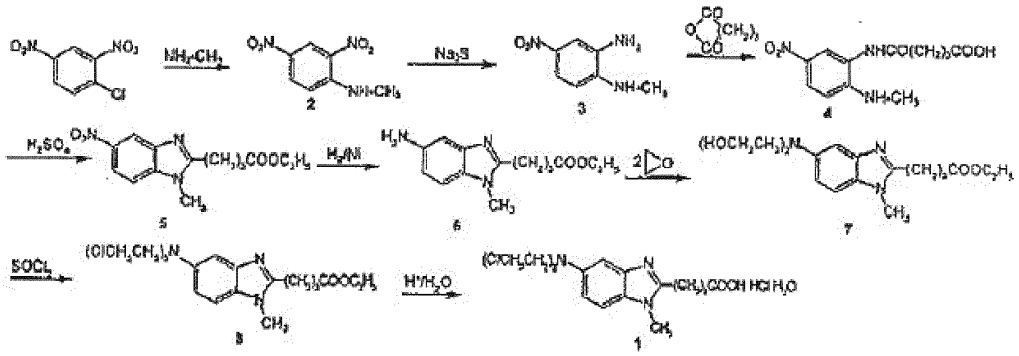
Esquema 1: Método descrito por Krueger et al. en el documento DD159877 para la síntesis de hidrocloruro de bendamustina



Hidrocloruro de bendamustina (6)

Ozegowski et al en Zentralblatt fuer Pharmazie, Pharmakotherapie und Laboratoriumsdiagnostik 110 (10), 1013-1019 (1971), describen un procedimiento para la preparación del monohidrato de hidrocloruro de bendamustina. La publicación china, "Chinese journal of New Drugs", 2007, nº 23, Vol. 16, 1960-61 y J. Prakt. Chem. 20, 178-186 (1963) describen otro método para la síntesis del monohidrato de hidrocloruro de bendamustina partiendo de 2,4-dinitroclorobenceno, como se resume en el esquema 2.

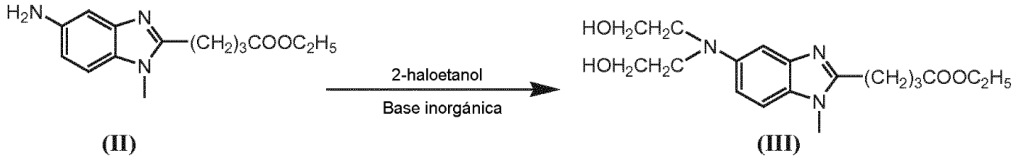
Esquema 2



Las conversiones cruciales son la reacción de 1-metil-2-(4'-butirato de etilo)-5-amino]-1H-bencimidazol 6 con óxido de etileno en presencia de agua, acetato de sodio y ácido acético, manteniendo a 5ºC durante 5 horas y toda la noche a 20ºC para dar éster etílico del ácido 4-{5-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-butírico (dihidroxiéster) 7 como una masa gelatinosa, que, con la cloración usando cloruro de tionilo en cloroformo y la hidrólisis *in situ* subsiguiente con HCl concentrado, dio el hidrocloruro de bendamustina. También describe un procedimiento para la recristalización de hidrocloruro de bendamustina en agua, y el producto obtenido es un monohidrato con un punto de fusión de 148-151ºC.

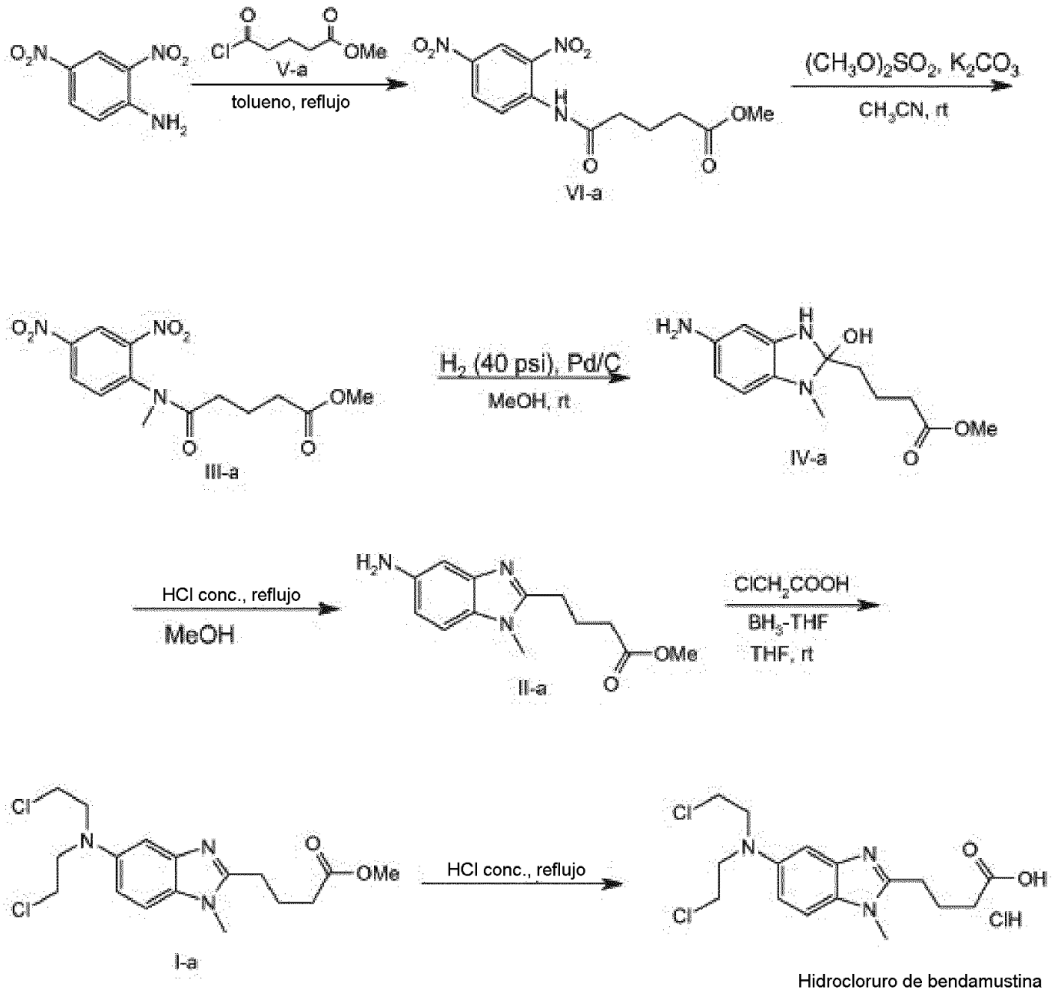
IP.com Journal 2009, 9(7B), 21 describe otro procedimiento, como se muestra más abajo, para la preparación de 4-

[5-[bis(2-hidroxietil)amino]-1-metilbencimidazol-2-il]butanoato de etilo (III), en el que se hace reaccionar 4-(5-amino-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il) butanoato de etilo (II) con 2-haloetanol en presencia de una base inorgánica seleccionada del grupo que consiste en carbonato potásico, bicarbonato potásico, carbonato sódico, y bicarbonato sódico.



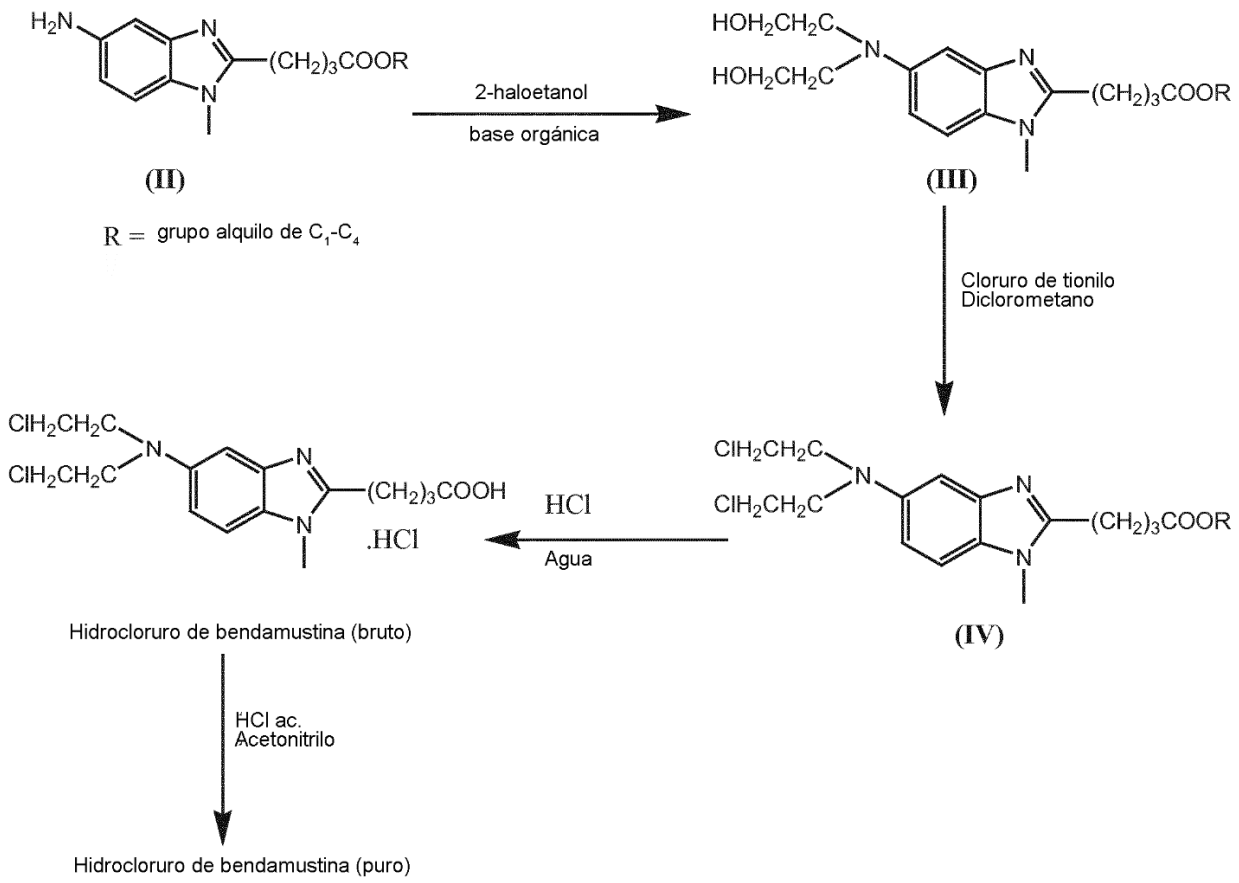
La solicitud PCT WO 2010/042568, asignada a Cephalon, describe la síntesis de hidrocloruro de bendamustina, como se resume en el esquema 3, partiendo de 2,4-dinitroanilina, en seis etapas. La etapa crucial es la alquilación reductora de **II-a**, usando borano-tetrahidrofurano y ácido cloroacético a temperatura ambiente, que produce el compuesto de fórmula **I-a**. La hidrólisis mediada por ácido de **I-a** usando ácido clorhídrico concentrado a reflujo produjo hidrocloruro de bendamustina, que tiene una pureza de 99,1%. La solicitud de patente PCT anterior también describe un método de purificación de hidrocloruro de bendamustina agitando el hidrocloruro de bendamustina en una mezcla de DMF y THF a 75ºC durante alrededor de 30 minutos, seguido del enfriamiento hasta temperatura ambiente y del aislamiento del sólido por filtración.

Esquema 3



La solicitud PCT WO 2011/079193, asignada a Dr. Reddy's Laboratories, describe la síntesis de hidrocloruro de bendamustina, como se resume en el esquema 4, partiendo del compuesto de fórmula (II). La etapa crucial es la alquilación del compuesto II con 2-haloetanol en presencia de una base orgánica para dar un compuesto de fórmula (III), el cual, al clorarlo con un agente clorante, da un compuesto de fórmula (IV). El compuesto de fórmula (IV), en la hidrólisis en medio ácido, da hidrocloruro de bendamustina. Describe además la purificación de hidrocloruro de bendamustina usando ácido clorhídrico acuoso y acetonitrilo.

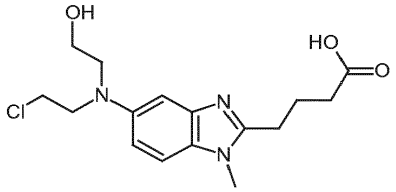
Esquema 4



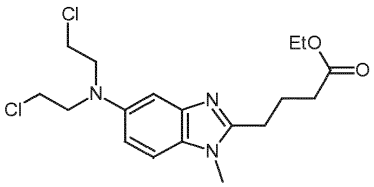
La mayoría de los procedimientos de la técnica anterior descritos anteriormente implican

- El uso de óxido de etileno para la preparación de hidrocloruro de bendamustina, lo que a menudo no es adecuado para procedimientos a escala industrial debido a la dificultad para manipular el óxido de etileno, puesto que se transporta como líquido refrigerado.

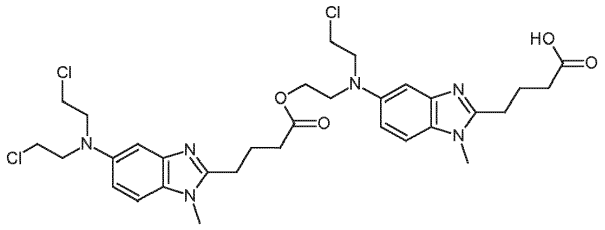
- Además, los procedimientos conocidos implican el uso de condiciones fuertemente ácidas y temperaturas elevadas para la hidrólisis del éster etílico de bendamustina y la formación *in situ* subsiguiente de hidrocloruro de bendamustina, dando de ese modo como resultado mayores niveles de diversas impurezas relacionadas con el procedimiento, IMP.-A (RRT-0,46), IMP. -B (RRT-1,27) e IMP. -C (RRT-1,31), cuya eliminación es bastante difícil y hacen al procedimiento menos viable económicamente.



IMP.-A



IMP.-C



IMP.-B

La Publicación de Solicitud Internacional nº WO 2009/120386 describe diversas formas sólidas de hidrocloruro de bendamustina denominadas Forma 1 de hidrocloruro de bendamustina, Forma 2 de hidrocloruro de bendamustina, Forma 3 de hidrocloruro de bendamustina, Forma 4 de hidrocloruro de bendamustina, hidrocloruro de bendamustina amorfo, o una mezcla de los mismos, procedimientos para su preparación, y composición liofilizada que comprende las formas sólidas. Según la descripción, se ha preparado previamente monohidrato de hidrocloruro de bendamustina. El monohidrato tiene un punto de fusión conocido de 152-156ºC, que es similar al del punto de fusión observado de la Forma 2 de hidrocloruro de bendamustina.

Se sabe que los compuestos sintéticos pueden contener compuestos extraños o impurezas que resultan de su síntesis o degradación. Las impurezas pueden ser materiales de partida sin reaccionar, subproductos de la reacción, productos de reacciones secundarias, o productos de degradación. Generalmente, las impurezas en un ingrediente farmacéutico activo (API) pueden surgir de la degradación del propio API, o durante la preparación del API. Las impurezas de hidrocloruro de bendamustina o cualquier ingrediente farmacéutico activo (API) son indeseables, y pueden ser dañinas.

Las autoridades reguladoras a nivel mundial requieren que los fabricantes de fármacos aíslen, identifiquen y caractericen las impurezas en sus productos. Además, es necesario controlar los niveles de estas impurezas en el compuesto farmacéutico final obtenido mediante el procedimiento de fabricación, y asegurar que la impureza esté presente en los niveles más bajos posibles, incluso si no es posible la determinación estructural.

La mezcla de productos de una reacción química es raramente un único compuesto con pureza suficiente para cumplir con los estándar farmacéuticos. En la mayoría de los casos, en la mezcla de productos estarán presentes productos secundarios y subproductos de la reacción y reactivos auxiliares usados en la reacción. En ciertas etapas durante el procesamiento del ingrediente farmacéutico activo, el producto se analiza para determinar la pureza, típicamente mediante análisis de HPLC, TLC o GC, para determinar si es adecuado para el procesamiento a continuación, y, finalmente, para el uso en un producto farmacéutico. Los estándar de pureza se establecen con la intención de asegurar de que un API esté tan libre de impurezas como sea posible, y, de este modo, sean tan seguros como sea posible para el uso clínico. Las directrices de la Food and Drug Administration de los Estados Unidos de América recomiendan que las cantidades de algunas impurezas estén limitadas a menos de 0,1 por ciento.

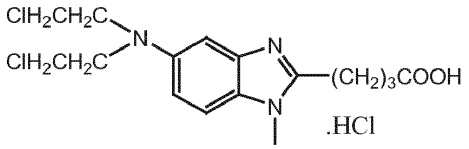
Generalmente, las impurezas se identifican espectroscópicamente y mediante otros métodos físicos, y después las impurezas se asocian con una posición del pico en un cromatograma (o una mancha en una placa de TLC). Después, la impureza se puede identificar mediante su posición en el cromatograma, que se mide convencionalmente en minutos entre la inyección de la muestra en la columna y la elución del componente particular a través del detector, conocido como el “tiempo de retención” (“RT”). Este período de tiempo varía diariamente en base al estado de la instrumentación y a muchos otros factores. Para mitigar el efecto que tales variaciones tienen sobre la identificación exacta de una impureza, los expertos usan el “tiempo de retención relativo” (“RRT”) para identificar las impurezas. El RRT de una impureza es su tiempo de retención dividido entre el tiempo de retención de un marcador de referencia.

Como conocen los expertos en la técnica, el manejo de las impurezas del procedimiento se potencia enormemente comprendiendo sus estructuras químicas y rutas sintéticas, e identificando los parámetros que influyen sobre la cantidad de impurezas en el producto final.

Por lo tanto, existe aún la necesidad de un procedimiento mejorado para la preparación de hidrocloruro de bendamustina, que produzca un rendimiento y pureza elevados, y que sea muy adecuado para uso en una escala industrial. A pesar de la existencia de diversas formas polimórficas de hidrocloruro de bendamustina, existe la necesidad de un procedimiento simple para la preparación de la forma estable de hidrocloruro de bendamustina que sea susceptible de aumentarlo en escala y dé como resultado un rendimiento y pureza elevados.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

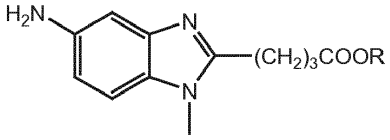
Un primer aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de hidrocloruro de bendamustina de la fórmula (VI)



(VI)

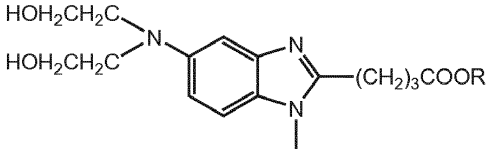
que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II), en la que R es alquilo de C_1-C_6



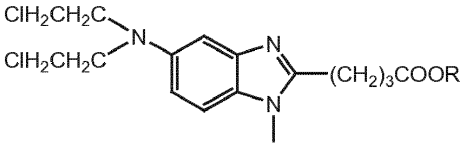
(II)

con un 2-haloetanol en presencia de una base y un disolvente para dar un compuesto de fórmula (III);



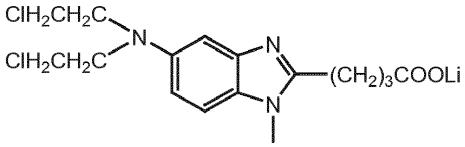
(III)

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un agente clorante en presencia de disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (IV);



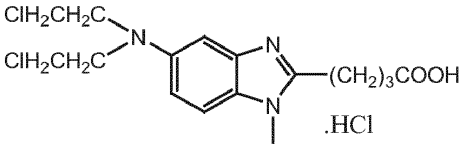
(IV)

c) hidrolizar el compuesto de fórmula (IV) con una fuente de litio en presencia de disolvente para dar un compuesto de fórmula (V); y



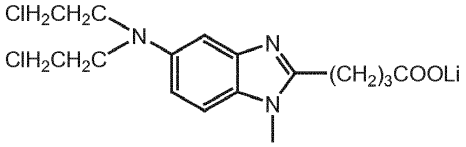
(V)

d) convertir el compuesto de fórmula (V) en bendamustina o hidrocloruro de bendamustina de Fórmula VI.



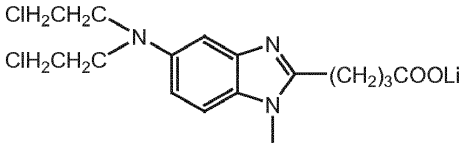
(VI)

Un segundo aspecto de la presente invención proporciona sal de litio del ácido 4-[1-metil-5-bis-(2-cloroetil)-bencimidazolil-2]butírico de la Fórmula (V)



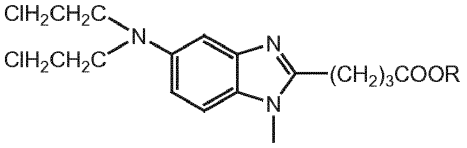
(V)

Un procedimiento para la preparación de sal de litio del ácido 4-[1-metil-5-bis-(2-cloroetil)-bencimidazolil-2]butírico de la Fórmula (V)



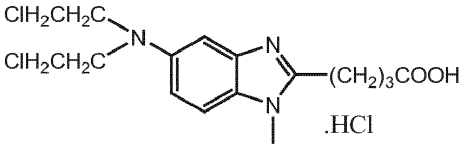
(V)

comprende hidrolizar el compuesto de fórmula (IV), en la que R es alquilo de C_1-C_6, con una fuente de litio



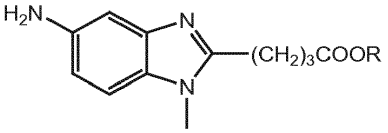
(IV)

Un procedimiento mejorado para la preparación de hidrocloruro de bendamustina de la fórmula (VI)



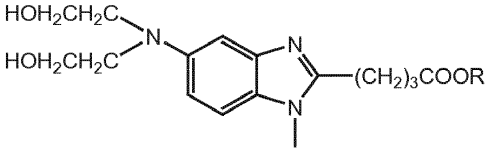
(VI)

comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



(II)

con un 2-haloetanol en presencia de carbonato de calcio para obtener el compuesto de Fórmula III



(III)

y convertirlo en hidrocloruro de bendamustina de Fórmula VI.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS Y FIGURAS

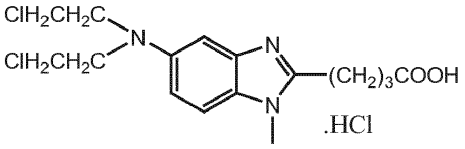
La FIG. 1 es un espectro de infrarrojos representativo de 4-[1-metil-5-bis-(2-cloroetil)-bencimidazolil-2]butanoato de litio (V), obtenido mediante el procedimiento de la presente invención.

La FIG. 2 es un patrón de difracción de rayos X (de polvo) (XRPD) representativo de 4-[1-metil-5-bis-(2-cloroetil)-bencimidazolil-2]butanoato de litio (V), obtenido mediante el procedimiento de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Las realizaciones de la solicitud se refieren a la preparación de hidrocloruro de bendamustina. Los expertos en la técnica reconocerán que el procedimiento se puede modificar fácilmente para preparar otras sales de bendamustina.

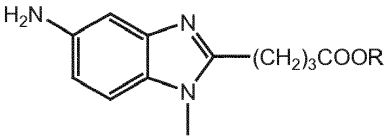
Un primer aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de hidrocloruro de bendamustina de la fórmula (VI)



(VI)

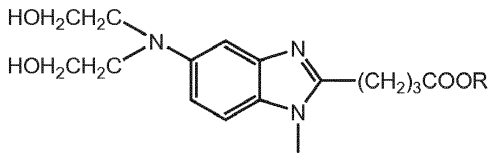
que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II), en la que R es alquilo de C_1-C_6



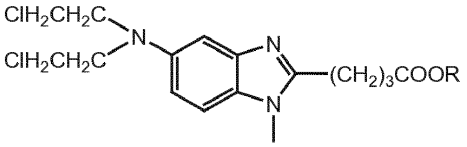
(II)

con 2-haloetanol en presencia de una base y disolvente para dar un compuesto de fórmula (III);



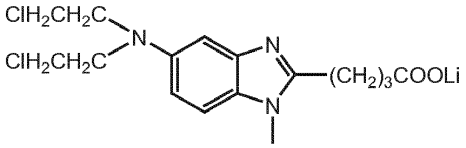
(III)

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un agente clorante en presencia de disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (IV);



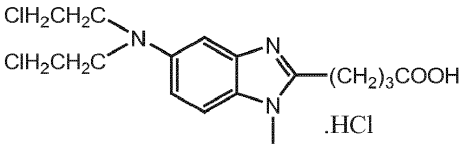
(IV)

c) hidrolizar el compuesto de fórmula (IV) con hidróxido de litio en presencia de disolvente para dar un compuesto de fórmula (V); y



(V)

d) convertir el compuesto de fórmula (V) en bendamustina o hidrocloruro de bendamustina de Fórmula VI.



(VI)

A continuación se describen de forma separada en detalle las etapas para este procedimiento:

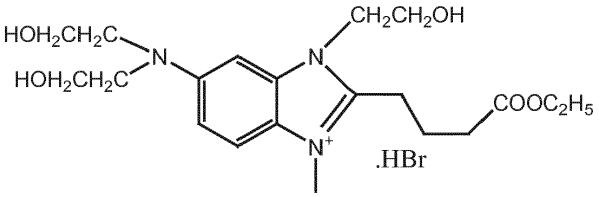
La etapa a) implica hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un 2-haloetanol en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula (III).

El compuesto de partida de fórmula (II) se puede obtener mediante procedimientos conocidos que incluyen el procedimiento descrito por Li-Mei et al. en Zhongguo Xinyao Zazhi (2007), 16(23), 1960-1961, 1970. Los compuestos de 2-haloetanol que se pueden usar en los procedimientos de la presente invención incluyen 2-cloroetanol, 2-bromoetanol, 2-yodoetanol, o similares. El más preferido es 2-bromoetanol.

Típicamente, el 2-bromoetanol se emplea en proporciones de entre 2,0 y 10,0 moles por equivalente molar de compuesto de fórmula (II), preferiblemente en proporciones de entre 2,0 y 4,0 moles por equivalente molar de compuesto de fórmula (II), y más preferiblemente en proporciones de entre 2,0 y 3,0 moles por equivalente molar de compuesto de fórmula (II).

La base usada en la etapa a) puede ser una base inorgánica o una base orgánica. Se pueden usar bases inorgánicas tales como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato cálcico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, o similares, como la base en la etapa a). La base inorgánica más preferida es carbonato de calcio.

Los inventores de la presente solicitud han encontrado que el uso de una base inorgánica, por ejemplo carbonato potásico, en la etapa anterior de acuerdo con el procedimiento de la técnica anterior da como resultado la formación de una impureza trihidroxilada de la fórmula (VII), que conduce a menor rendimiento, y el producto se obtuvo como una masa gomosa. Además, cuando se usó carbonato potásico para la etapa a), se encontró que la pureza del producto obtenido no fue mayor que 80% mediante HPLC.



(VII)

Se encontró sorprendentemente que usando carbonato cálcico en lugar de carbonato potásico, el producto se obtuvo con mayor rendimiento y con una pureza mayor que alrededor de 95% y con cantidades mínimas de los otros productos secundarios indeseados. Se encontró que la pureza del compuesto de fórmula (III) fue

mayor que 97%.

La base orgánica se puede seleccionar del grupo que comprende amina de alquilo de C_1-C_4; mono-, di- o tri-alquil C_1-C_4-amina, tal como trietilamina, diisopropiletilamina; mono-, di- o trihidroxi alquil C_1-C_4-amina; morfolina; tiomorfolina; piperidina; y pirrolidina.

La reacción de la etapa a) se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente. Los disolventes útiles incluyen, sin limitación a ellos, agua; disolventes de nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo; alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol; hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, dicloruro de etileno; disolventes apróticos dipolares, tales como dimetilsulfóxido y dimetilformamida; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo; éteres cíclicos, tales como dioxano y tetrahidrofurano; y mezclas de los mismos. El disolvente más preferido es acetonitrilo.

La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas que oscilan desde alrededor de 25ºC hasta alrededor de 100ºC, preferiblemente desde alrededor de 80ºC hasta alrededor de 90ºC. Tras terminar la reacción, el compuesto de la fórmula (III) se aísla y se puede purificar para obtener un sólido que tiene una pureza mayor que 97% mediante HPLC.

La etapa b) implica hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un agente clorante, para dar un compuesto de fórmula (IV). Los agentes clorantes que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a: agentes clorantes a base de azufre, tales como cloruro de sulfurilo, cloruro de tionilo, o similares; y agentes clorantes a base de fósforo, tales como tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxicloruro de fósforo, o similares.

Típicamente, se pueden emplear cantidades de agente clorante en proporciones de entre 2,0 y 6,0 moles por equivalente molar de compuesto de fórmula (III), preferiblemente en proporciones de entre 2,0 y 4,0 moles por equivalente molar de compuesto de fórmula (III), y más preferiblemente en proporciones de entre 2,0 y 2,5 moles por equivalente molar de compuesto de fórmula (III).

El procedimiento se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo 1,2-dicloroetano, diclorometano, cloroformo, o similar. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas que oscilan desde alrededor de 0ºC hasta alrededor de 50ºC, preferiblemente desde alrededor de 25ºC hasta alrededor de 45ºC, y más preferiblemente desde 35ºC hasta 45ºC.

En una realización particular, el compuesto de la fórmula (III) se hace reaccionar con cloruro de tionilo en presencia de diclorometano, para dar un compuesto de fórmula (IV).

Se ha encontrado que la pureza del compuesto de la fórmula (IV) como sólido es mayor que 98% mediante HPLC. En una realización particular, se ha encontrado que la pureza es mayor que 99% mediante HPLC.

La mayoría de los procedimientos conocidos para la preparación de hidrocloruro de bendamustina no implican el aislamiento del compuesto de fórmula (IV), e implican la conversión *in situ* directa o implican la conversión de la masa de reacción concentrada, obtenida mediante destilación, en hidrocloruro de bendamustina. Esto puede dar como resultado portar hacia delante las impurezas del procedimiento, disminuyendo de ese modo el rendimiento y pureza del producto final.

Por lo tanto, el aislamiento del compuesto de fórmula (IV) como un sólido, y su purificación opcional, son características de realizaciones de la presente solicitud. El procedimiento para aislar el compuesto de fórmula (IV) como se describe en la presente solicitud da como resultado un color, rendimiento y pureza mejorados del producto.

La etapa c) implica la hidrólisis del compuesto de fórmula (IV). Se puede llevar a cabo en un medio básico muy suave a temperatura ambiente en disolvente orgánico para dar un compuesto de la fórmula (V). La fuente de litio se puede seleccionar del grupo que comprende hidróxido de litio, carbonato de litio, hidruro de litio y similar. La hidrólisis del compuesto de la fórmula (IV) se puede llevar a cabo usando disolución de hidrato de hidróxido de litio, $LiOH.H_2O$, en agua.

A temperatura ambiente, el uso de otras bases inorgánicas tales como carbonato potásico o hidróxido potásico da como resultado una reacción incompleta o el aislamiento de un material pegajoso que tiene una pureza bastante reducida.

Típicamente, el monohidrato de hidróxido de litio se emplea en proporciones de entre 2,0 y 4,0 moles por mol del compuesto de fórmula (IV), y preferiblemente en proporciones de entre 2,0 y 3,0 moles por mol del compuesto de fórmula (IV).

La reacción de la etapa c) se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente. Los disolventes útiles incluyen, sin limitación a ellos, cetonas, tales como acetona, metiletilcetona, isobutilcetona; agua; disolventes de nitrilos, tales como acetonitrilo o propionitrilo; alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol; hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, dicloruro de etileno; disolventes apróticos dipolares,

tales como dimetilsulfóxido y dimetilformamida; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo; éteres cíclicos, tales como dioxano y tetrahidrofurano; y mezclas de los mismos. El disolvente más preferido es acetona, o su mezcla con agua.

La etapa d) implica la conversión del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (VI), es decir, hidrocloruro de bendamustina. Se puede llevar a cabo disolviendo el compuesto de fórmula (V) en ácido por debajo de la temperatura ambiente.

Los ácidos pueden incluir ácidos minerales tales como ácido clorhídrico acuoso, ácido sulfúrico acuoso, ácido fosfórico acuoso, ácido perclórico acuoso, ácido bromhídrico acuoso, o portadores que contienen un ácido, tales como resinas ácidas. El ácido más preferido es ácido clorhídrico conc.

El HCl conc. se puede emplear en proporciones de 1 a 4 veces en volumen de la cantidad del compuesto de fórmula (V) empleado, preferiblemente en proporciones de 1 a 3 veces en volumen de la cantidad del compuesto de fórmula (V) empleado, y más preferiblemente en proporciones de 1 a 2 veces en volumen de la cantidad del compuesto de fórmula (V) empleado.

Se puede emplear agua desmineralizada (DM) en proporciones de 5 a 20 veces en volumen de la cantidad del compuesto de fórmula (V) empleado, preferiblemente en proporciones de 5 a 15 veces en volumen de la cantidad del compuesto de fórmula (V) empleado, y más preferiblemente en proporciones de 5 a 10 veces en volumen de la cantidad del compuesto de fórmula (V) empleado.

El hidrocloruro de bendamustina obtenido es de una pureza cromatográfica mayor que 99,8% mediante HPLC.

El hidrocloruro de bendamustina (VI), como se menciona aquí anteriormente, se obtiene en una pureza de ≥99,5% que tiene las impurezas indeseadas en RRT-0,46, RRT-1,27 y RRT-1,31 según los requisitos normativos, es decir, menores que 0,1%, determinado mediante HPLC. El hidrocloruro de bendamustina, así obtenido, según el método de la presente invención, es de naturaleza cristalina.

Los procedimientos conocidos para la preparación de hidrocloruro de bendamustina usan más a menudo una temperatura mayor que la temperatura ambiente. La preparación de hidrocloruro de bendamustina a mayores temperaturas da como resultado la formación de impurezas a RRT 0,46, RRT 1,27 y RRT 1,31 en mayor cantidad, en comparación cuando la formación del hidrocloruro se realiza a temperatura ambiente o por debajo de ella.

Se encontró que llevando a cabo la hidrólisis del compuesto de la fórmula (IV), es decir, del éster etílico del ácido 4-[1-metil-5-bis-(2-cloroetil)-bencimidazolil-2]butírico, en un medio alcalino suave, por ejemplo usando disolución acuosa de disolución de hidrato de hidróxido de litio, en lugar de un medio ácido, y aislando la sal de litio del ácido 4-[1-metil-5-bis-(2-cloroetil)-bencimidazolil-2]butírico **(V)** seguido de la conversión en hidrocloruro de bendamustina **(VI)** en HCl conc., en lugar de aislar directamente hidrocloruro de bendamustina **(VI)** a partir del compuesto de fórmula **(IV)**, se pudo lograr una reducción muy significativa en la formación de impurezas indeseadas a RRT 0,46, RRT 1,27 y RRT 1,31. Se encontró que la cantidad de las impurezas indeseadas a RRT 0,46, RRT 1,27 y RRT 1,31 es menor que 0,1%, determinado mediante HPLC, en comparación con más de 0,1%, o más de 0,5% en algunos casos, formado mediante los métodos de la técnica anterior, según se determina mediante HPLC. La cantidad de las impurezas indeseadas a RRT 0,46, RRT 1,27 y RRT 1,31 cumplen con los requisitos reguladores, es decir, límite menor que 0,10% de impurezas desconocidas, determinado mediante HPLC. La eliminación de las impurezas a RRT 0,46, RRT 1,27 y RRT 1,31 requiere purificaciones sucesivas o cromatografía tediosa que, es innecesario mencionar, no solo es tediosa sino que también da como resultado una pérdida de rendimiento significativa.

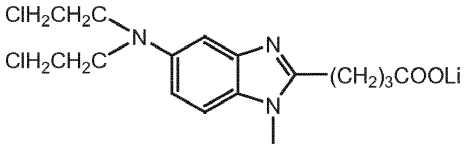
En la Tabla 1 se resume una comparación de la pureza de hidrocloruro de bendamustina e impurezas a RRT 0,46, RRT 1,27 y RRT 1,31 mediante el método de la presente invención para la preparación de hidrocloruro de bendamustina llevando a cabo la hidrólisis del compuesto de la fórmula (IV) en medio alcalino suave y aislando la sal de litio y su conversión en hidrocloruro de bendamustina y el método de la técnica anterior:

Tabla 1: Comparación del método de la presente invención para la preparación de hidrocloruro de bendamustina a través de la presente invención frente al método dado a conocer

Referencia	Hidrocloruro de bendamustina	Impureza a RRT 0,46	Impureza a RRT 1,27	Impureza a RRT 1,31
DD159877	99,05%	0,57%	0,22%	0,13%
	98,96%	0,73%	0,08%	0,16%
Presente invención	99,80%	0,02%	No detectada	No detectada
	99,74%	0,06%		0,04%

Para la comparación dada en la Tabla I, las ventajas y la superioridad del método de la presente invención con respecto a los métodos de la técnica anterior serán muy evidentes. El método de la presente invención es simple, conveniente y económico, y, de forma muy importante, no recurre a ningún método de aislamiento múltiple y tedioso ni a la adhesión estricta a condiciones y parámetros de reacción críticos para la preparación y aislamiento de la sal de litio del ácido 4-[1-metil-5-bis-(2-cloroetil)-bencimidazolil-2]butírico **(V)** e hidrocloruro de bendamustina **(VI)**.

El segundo aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (V):



(V)

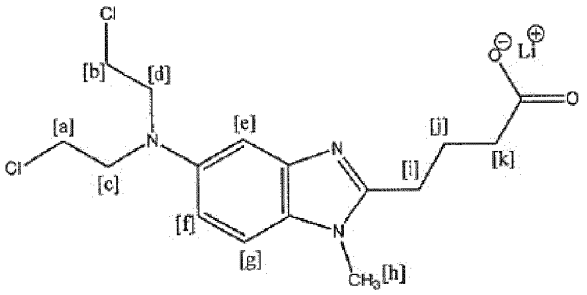
que es un intermedio útil para la preparación de hidrocloruro de bendamustina muy purificado.

El compuesto de la fórmula (V) se puede caracterizar mediante los siguientes datos espectroscópicos:

A) Espectro de infrarrojos: El espectro de IR en KBr se registró en un espectrómetro de Perkin Elmer, Spectrum 100FT-IR.

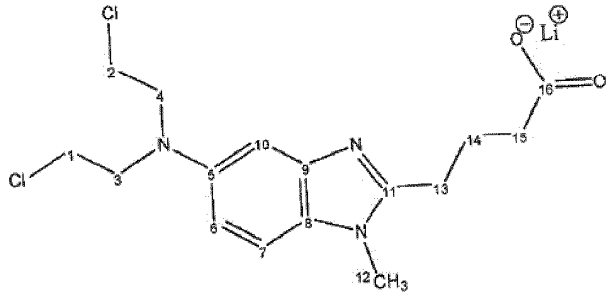
Grupos funcionales	Números de ondas ( ) en cm^{-1}
O-H estiramiento	3415,03
C-H estiramiento, alifático	2955,10
N-CH_3 estiramiento	1501,52
C=C estiramiento, aromático	1630,08

B) Espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) ^{1}H: Los espectros de RMN ^{1}H y ^{13}C se registraron en un espectrómetro de RMN Varian 400 MHz, usando DMSO como disolvente.



Desplazamiento químico (ppm)	Nº de protones	Patrón de división	Posición de los protones
1,821-1,856	2	m	J
1,961-1,994	2	t	K
2,745-2,782	2	T	I
3,662	3	s	H
3,691	8		a,b,c,d
6,753-6,774	1	d,(J= 8,4Hz)	F
6,898	1	s	E
7,290-7,311	1	d,(J= 8,4Hz)	g

C) Espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) ^{13}C:



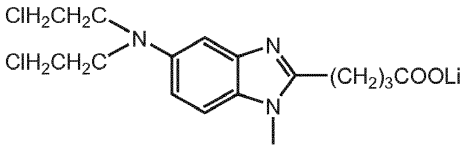
Desplazamiento químico (ppm)	Posición de los carbonos
24,701	13
26,769	14
29,634	15
37,603	12
41,662	1,2
53,759	3,4
102,457	10
110,108	6
110,318	7
129,439	8
142,458	9
143,472	5
155,972	11
177,231	16

D) Espectrómetro de masas (MS)

El espectro de masas del intermedio de bendamustina, es decir, el compuesto de la fórmula (V), se registró en un espectrómetro de masas QTRAP 3200 en modo ESI^+.

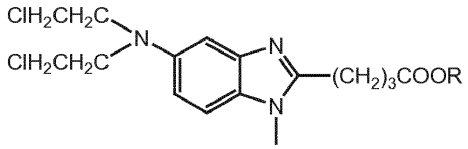
Pico	m/z	Modo
$[M+H]^+$	356,2, 358,1, 360,1	ESI^+

Un procedimiento para la preparación de la sal de litio del ácido 4-[1-metil-5-bis-(2-cloroetil)-bencimidazolil-2]butírico de la Fórmula (V)



(V)

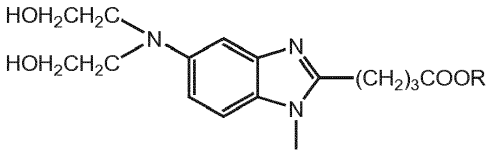
comprende hidrolizar el compuesto de fórmula (IV), en la que R es alquilo de C_1-C_6, con hidróxido de litio



(IV)

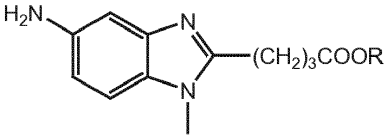
La descripción detallada del tercer aspecto es la misma como la etapa c) del primer aspecto de la presente invención.

Un procedimiento mejorado para la preparación del compuesto de fórmula (VI)



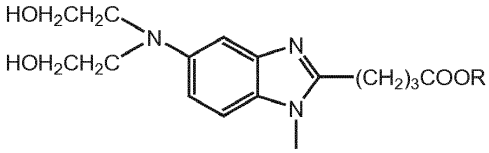
(III)

comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



(II)

con un 2-haloetanol en presencia de carbonato de calcio para obtener el compuesto de Fórmula III



(III)

y convertirlo en hidrocloruro de bendamustina de Fórmula VI.

La descripción detallada del procedimiento mejorado es la misma que la del primer aspecto de la presente invención.

El aislamiento de los intermedios en forma sólida, es decir, compuesto de la fórmula (III), (IV) y (V), tiene las siguientes ventajas, en comparación con los procedimientos conocidos:

a) Logra principalmente una reducción significativa en la cantidad de las impurezas indeseadas formadas a RRT 0,46, RRT 1,27 y RRT 1,31, que se forman en cantidad significativa mediante los métodos descritos en los métodos de la técnica anterior;

b) Supera los problemas de aislamiento del compuesto de la fórmula (III) y (IV) como sólidos, en comparación con diversos procedimientos conocidos en la técnica anterior, en los que se logra una masa gomosa u oleosa;

c) El aislamiento de los intermedios, compuesto de fórmula (III) y (IV), como sólido facilita su purificación, que da como resultado su pureza mejorada y facilidad de conversión en hidrocloruro de bendamustina de grado de farmacopea;

d) El aislamiento del nuevo intermedio de la fórmula (V) da como resultado la eliminación significativa de las impurezas a RRT 0,46, RRT 1,27 y RRT 1,31, lo que da como resultado el aislamiento de hidrocloruro de bendamustina muy purificado sin que sea necesario ninguna purificación adicional;

e) Requiere condiciones más suaves para la formación del nuevo intermedio de la fórmula (V);

f) Requiere condiciones más suaves, y temperaturas menores que la temperatura ambiente para la conversión del compuesto de fórmula (V) en hidrocloruro de bendamustina.

g) La síntesis de hidrocloruro de bendamustina a través del aislamiento del intermedio de la fórmula (V) da como resultado una mayor pureza de hidrocloruro de bendamustina sin la necesidad de ninguna purificación adicional.

El procedimiento para la preparación de hidrocloruro de bendamustina según la presente invención se ejemplifica adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que de ningún modo se deben de interpretar como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplo 1 de Referencia

Preparación de hidrocloruro de bendamustina según la patente nº DD159877

Se añadió 4-[1-metil-5-bis-(2-hidroxietil)-amino-bencimidazolil-2]butanoato de etilo **(4,** 4,305 g) a cloroformo (36 ml), y se agitó hasta que se formó una disolución transparente. La disolución se enfrió hasta 0ºC. A la disolución anterior se añadió cloruro de tionilo (2,175 g) en 40 minutos, manteniendo la temperatura de la disolución a 0-5ºC mediante enfriamiento. La mezcla de reacción se agitó a 0-5ºC durante 1 hora. La temperatura se elevó lentamente hasta la temperatura ambiente al retirar el enfriamiento en 2,5 a 3 h, y subsiguientemente se agitó a temperatura ambiente durante 15 a 16 h. La disolución se dispersó agitándola en 37,5 ml de ácido clorhídrico concentrado, con lo que el cloruro de tionilo en exceso se descompuso al incrementar el ácido clorhídrico y el desprendimiento de SO_2. El cloroformo se eliminó mediante destilación, y se agitó adicionalmente durante 3 h a alrededor de 95ºC. Se añadió carbono activado (0,78 g) a la disolución, y se agitó durante otros 30 minutos a alrededor de 95ºC. La disolución se concentró hasta casi 8 ml a vacío, y el residuo se diluyó con 24 ml de agua y se agitó hasta cristalización. La purificación adicional se realizó mediante recristalización en agua.

Ejemplo 1

Preparación de 4-{5-[bis(2-hidroxietil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}butanoato de etilo (III)

Se añadió 4-[5-amino-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)butanoato de etilo (II, 40,0 g, 0,153 moles) a 2-bromoetanol (80 ml), y se agitó durante 15-30 minutos. Se añadieron acetonitrilo (80 ml) y carbonato de calcio (61,3 g, 0,61 moles) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó hasta 80-90ºC en 2 horas, y se puso a reflujo a 80-90ºC durante 34-38 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta por debajo de 70ºC, y se añadió acetonitrilo (80,0 ml). La mezcla de reacción se enfrió adicionalmente hasta 20-30ºC, y se filtró a través de celite prelavada con acetonitrilo. El filtrado se concentró a 50-60ºC a vacío hasta que se obtuvo una masa viscosa.

La masa viscosa se enfrió hasta 20-30ºC. Se añadió diclorometano (320,0 ml) a la masa viscosa con agitación, y se lavó con disolución de carbonato potásico (32,0 g en 200 ml de agua). La capa orgánica se lavó dos veces con agua DM. La capa orgánica (diclorometano) se concentró a vacío a 35-40ºC hasta que se logró una masa viscosa. La masa viscosa se secó a vacío a 35-40ºC durante una hora. Se añadió acetato de etilo (160,0 ml) a la masa viscosa y se enfrió hasta 0-5ºC, y se agitó durante una hora. El sólido separado se filtró y se lavó con acetato de etilo. El sólido aislado se disolvió en diclorometano, y la disolución se concentró a vacío a 35-40ºC hasta una masa viscosa. La masa viscosa se disolvió en acetona y se enfrió a 0-5ºC con agitación. El sólido separado se filtró, se lavó con acetona, y se secó a 40-45ºC a vacío durante 4-6 horas para dar el compuesto del título (**III,** 30,1 g; 56,30%), con una pureza de 97,22%.

Ejemplo 2

Preparación de 4-{5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}butanoato de etilo (IV)

Se añadió 4-{5-[bis(2-hidroxietil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il}butanoato (III, 90,0 g, 1,15 moles) a diclorometano (6,24 l), y se agitó hasta que se formó una disolución transparente. Se añadió lentamente, en 2 a 3 horas, una disolución de cloruro de tionilo (292,3 g, 2,52 moles) en diclorometano (1,56 l). Tras la adición total de la disolución de cloruro de tionilo, la mezcla de reacción se puso a reflujo a 35-45ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20-30ºC, y se añadieron 1,95 l de diclorometano. Se añadió lentamente disolución de carbonato potásico (351,0 g en 1,95 l de agua) a la mezcla de reacción, para controlar la evaluación de la efervescencia. Las capas se separaron. La capa orgánica (diclorometano) se lavó con disolución de salmuera. La capa orgánica se concentró a 30-35ºC a vacío hasta que se obtuvo una masa viscosa. La masa viscosa se disolvió en acetona (1,95 l) y se añadió agua DM (1,365 l) lentamente. La mezcla resultante se agitó a 20-30ºC durante una hora, seguido de enfriamiento a 0-5ºC. El sólido separado se lavó dos veces con una mezcla enfriada de acetona (390 ml) y agua DM (195,5 ml). El material se secó por succión hasta sequedad, y se usó como tal para la siguiente etapa.

Ejemplo 3

Preparación de 4-[1-metil-5-bis-(2-cloroetil)-bencimidazolil-2]butanoato de litio (V)

Se añadió 4-[1-metil-5-bis-(2-cloroetil)-bencimidazolil-2]butanoato de etilo (IV, 980,0 g, 0,983 moles) a acetona (9,5 l), y se agitó hasta disolución total. La disolución se enfrió hasta 15-20ºC. Se preparó una disolución de $LiOH.H_2O$ (103,18 g, 2,46 moles) en agua (1,9 l), y se añadió lentamente en 6 a la disolución anterior (IV en acetona) en 15 a 30 minutos, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 15-20ºC. La mezcla se mantuvo a una temperatura de 15-20ºC durante 6 horas con agitación. Tras terminar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0-5ºC, y se mantuvo a una temperatura de 0-5ºC durante una hora con agitación. El sólido precipitado se filtró y se secó durante 15-20 minutos.

El sólido seco se añadió a acetona:agua DM (mezcla 1:1) (100,0 ml) enfriada (0-5ºC), y se agitó a una temperatura de 0-5ºC durante 5-10 minutos. El sólido se filtró y se lavó con acetona (760,0 ml cada vez X 2 = 1,52 l) a 20-25ºC, y

se secó.

El sólido seco se añadió a acetona (3,8 l) a 20-25ºC, y se mantuvo a una temperatura de 20-25ºC durante 20-30 minutos con agitación. El sólido se filtró y se lavó con acetona (380,0 ml cada vez X 2 = 760,0 ml) a 20-25ºC, y se secó durante una hora.

El sólido seco anterior se añadió a acetona (11,4 l) a 20-25ºC, y la mezcla se calentó a reflujo a 55-60ºC. La mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura de 55 a 60ºC durante 2-3 horas con agitación. La mezcla se enfrió hasta 35-40ºC. El sólido se filtró y se lavó con acetona (760,0 ml cada vez X 2 = 1,52 l), y se secó a 40-45ºC a vacío de 0-10 mbares durante 4-6 horas para dar el compuesto del título (V, 310,0 g; 86,53%), con una pureza de 99,52%.

Ejemplo 4

Preparación de hidrocloruro de bendamustina (VI) a través de 4-[1-metil-5-bis-(2-cloroetil)-bencimidazolil-2]butanoato de litio (V)

Se añadió carbón activado (11,0 g) a HCl conc. (165,0 ml) con agitación, y se enfrió hasta 5-10ºC. Se añadió 4-[1-metil-5-bis-(2-cloroetil)-bencimidazolil-2]butanoato de litio **(V,** 110,0 g, 0,302 moles) por debajo de 65ºC con agitación, y se agitó durante 30-45 minutos. La masa de reacción se filtró sobre un lecho de celite lavado previamente con HCl conc., y el lecho de celite se lavó con HCl conc. (27,5 ml). El filtrado y los lavados se combinaron. Se añadió agua DM (550,0 ml) al filtrado y lavados combinados, y se agitó durante 15 minutos. Se añadió agua DM (1,1 l), y se agitó a 20-30ºC durante 30 minutos. La masa resultante se enfrió hasta 0-5ºC, y se mantuvo a una temperatura de 0 a 5ºC durante 30 minutos con agitación. El sólido se filtró, se lavó dos veces con agua DM enfriada (0-5ºC) (220,0 ml cada vez X 2 = 440,0 ml), seguido de acetona enfriada (0-5ºC) (55,0 ml), y se secó por succión durante 1 hora. La torta sólida se agitó con acetona (1100,0 ml) durante 10 minutos, y se filtró. El material sólido se secó a 20-25ºC a vacío de 100-200 mbares durante una hora hasta que el contenido de humedad estuvo entre 4,4-6,0% p/p, para dar el compuesto del título **(VI,** 80,0 g; 67,10%) con una pureza de 99,86%.

Ejemplo 5

Preparación de 4-{5-[bis(2-hidroxietil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il}butanoato de etilo (III)

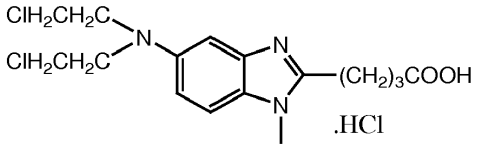
Se añadió 4-[5-amino-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)butanoato de etilo (II, 200,0 g, 0,763 moles) a agua DM (1,1 l). Se añadió acetato de sodio acuoso.$3H_2O$ (20,0 g de acetato de sodio.$3H_2O$ en 100 ml de agua DM) y ácido acético (400 ml), y se agitó hasta disolución total del compuesto de la fórmula II. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0-5ºC, y se añadió óxido de etileno (270,0 g, 6,12 moles), manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 0-5ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0-5ºC durante 5 horas. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó hasta 20-25ºC, y se agitó a 20-25ºC durante 18 horas. Tras terminar la reacción, se añadió diclorometano (2,0 l) a 20-25ºC, seguido de la adición en porciones de disolución acuosa de carbonato potásico (440,0 g de carbonato potásico en 1,1 l de agua DM) a 20-25ºC, para controlar la evaluación de la efervescencia, y se agitó a 20-25ºC durante 5-10 minutos. Las capas se separaron. La capa orgánica (diclorometano) se lavó dos veces con agua DM (1,0 l), y la capa orgánica se concentró a vacío a 40-50ºC hasta que se obtuvo una masa viscosa. La masa viscosa se disolvió en acetona (1,0 l), se enfrió hasta 0-5ºC, y se agitó a 0-5ºC durante 1 hora. El sólido separado se filtró, se lavó con acetona (200,0 ml) enfriada (0-5ºC), y se secó a 40-50ºC a vacío durante 6 horas para dar el compuesto del título (**III**, 210,0 g; 78,53%), con una pureza de 99,06%.

RESUMEN

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la síntesis de bendamustina, en particular hidrocloruro de bendamustina de la fórmula (VI) y su intermedio 1-metil-5-[bis(2-cloroetil)amino]-1*H*-bencimidazol-2-il]butanoato de litio de fórmula (V), teniendo ambos una pureza de ≥99%, que es simple, conveniente, económico, no usa sustancias químicas peligrosas, y es industrialmente viable.

REIVINDICACIONES

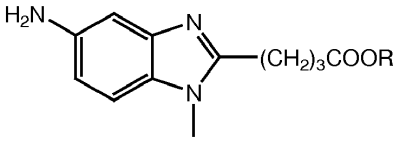
1. Un procedimiento para la preparación de bendamustina o hidrocloruro de bendamustina de la fórmula (VI)



(VI)

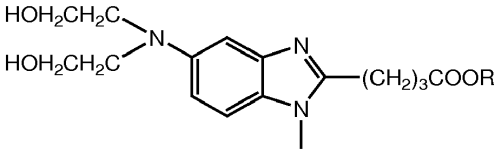
que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II), en la que R es alquilo de C_1-C_6



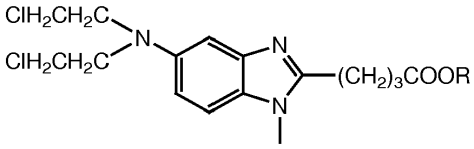
(II)

con un 2-haloetanol en presencia de una base y un disolvente para dar un compuesto de fórmula (III);



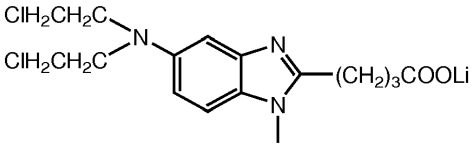
(III)

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un agente clorante en presencia de disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (IV);



(IV)

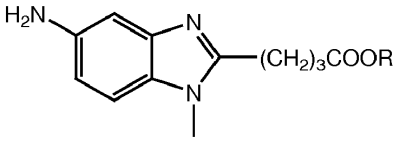
c) hidrolizar el compuesto de fórmula (IV) con una fuente de litio en presencia de disolvente para dar un compuesto de fórmula (V); y



(V)

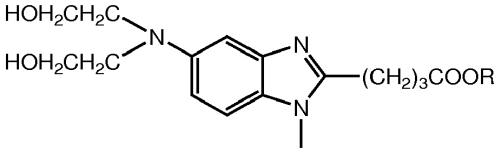
d) convertir el compuesto de fórmula (V) en bendamustina o hidrocloruro de bendamustina de Fórmula VI.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de la fórmula (II), en la que R es alquilo de C_1-C_6



(II)

se hace reaccionar con 2-bromoetanol en presencia de carbonato de calcio y disolvente para obtener el compuesto de Fórmula III



(III)

3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de 2-haloetanol se selecciona del grupo que consiste en 2-cloroetanol, 2-bromoetanol y 2-yodoetanol.

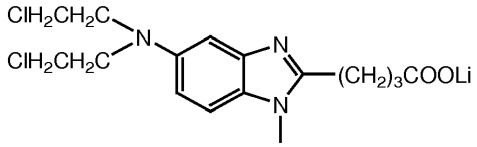
4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la base se selecciona de bases inorgánicas seleccionadas de carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato cálcico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, o de bases orgánicas seleccionadas de amina de alquilo de C1-C4; mono-, di- o tri-alquil C1-C4-amina, tal como trietilamina, diisopropiletilamina; mono-, di- o trihidroxi alquil C1-C4-amina; morfolina; tiomorfolina; piperidina; y pirrolidina.

5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente usado en la etapa a) se selecciona de agua; disolventes de nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo; alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol; hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, dicloruro de etileno; disolventes apróticos dipolares, tales como dimetilsulfóxido y dimetilformamida; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo; éteres cíclicos, tales como dioxano y tetrahidrofurano; y mezclas de los mismos.

6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente clorante se selecciona de agentes clorantes a base de azufre, tales como cloruro de sulfurilo, cloruro de tionilo, y agentes clorantes a base de fósforo, tales como tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxicloruro de fósforo, y el disolvente usado en la etapa b) se selecciona de hidrocarburos halogenados tales como 1,2-dicloroetano, diclorometano, cloroformo.

7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la pureza del compuesto obtenido de fórmula (III) es mayor que 97%.

8. Sal de litio del ácido 4-[1-metil-5-bis-(2-cloroetil)-bencimidazolil-2]butírico de la Fórmula (V)



(V)

9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la fuente de litio se selecciona de hidróxido de litio, carbonato de litio e hidruro de litio.

10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la hidrólisis del compuesto de fórmula (IV) se lleva a cabo en presencia de hidrato de hidróxido de litio $LiOH.H_2O$ en agua.

11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el disolvente se selecciona de cetonas tales como acetona, metiletilcetona, isobutilcetona; agua; disolventes de nitrilos, tales como acetonitrilo o propionitrilo; alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol; hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, dicloruro de etileno; disolventes apróticos dipolares, tales como dimetilsulfóxido y dimetilformamida; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo; éteres cíclicos, tales como dioxano y tetrahidrofurano; y mezclas de los mismos.

12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la conversión del compuesto de fórmula (V) en bendamustina o hidrocloruro de bendamustina de fórmula (VI) se lleva a cabo disolviendo el compuesto de fórmula (V) en ácido por debajo de la temperatura ambiente.

13. El procedimiento según la reivindicación 12, en el que el ácido se selecciona de ácidos minerales tales como ácido clorhídrico acuoso, ácido sulfúrico acuoso, ácido fosfórico acuoso, ácido perclórico acuoso, ácido bromhídrico acuoso, o portadores que contienen un ácido, tales como resinas ácidas.

14. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el hidrocloruro de bendamustina obtenido de fórmula (VI) tiene una pureza mayor que 99,8%.

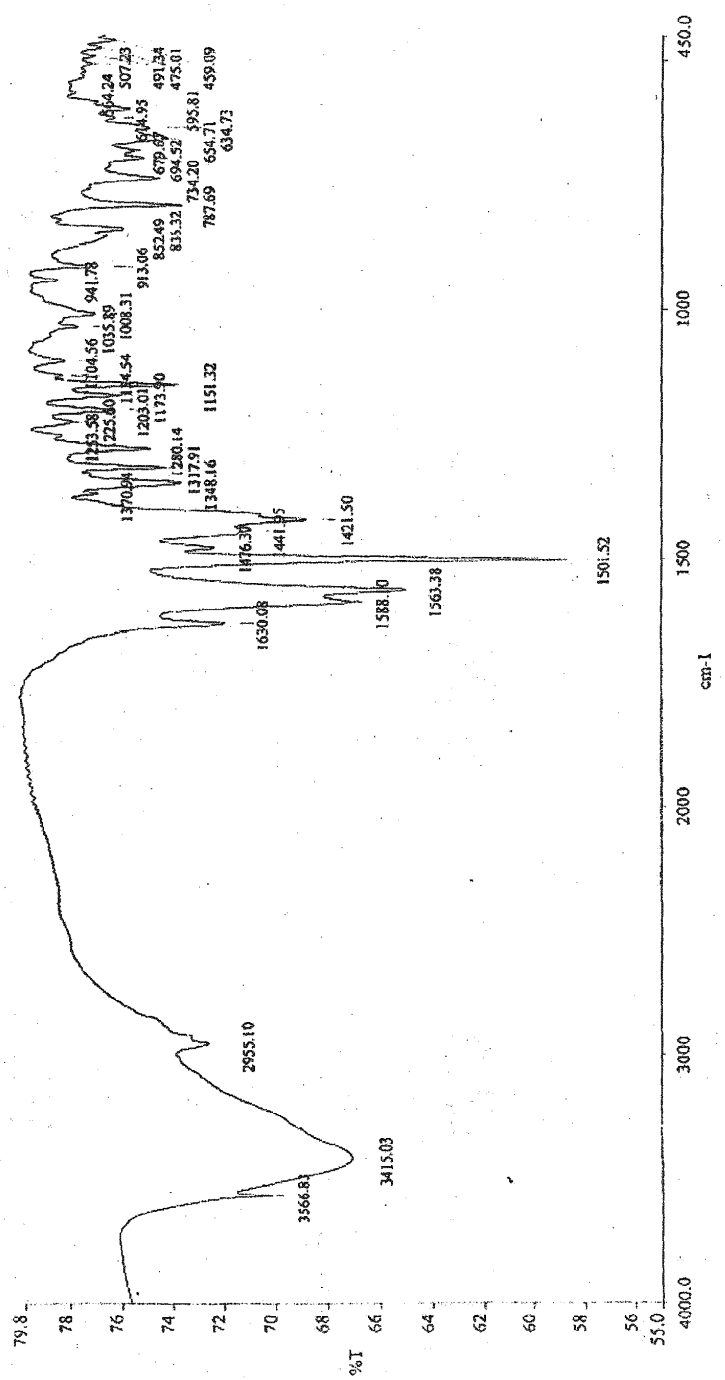

%T
cm-1
4000.0
3000
2000
1500
1000
450.0
3566.83
3415.03
2955.10
1630.08
1588.10
1563.38
1501.52
1421.50
1441.95
1376.30
1348.16
1317.91
1280.14
1233.58
1203.01
1173.90
1151.32
1114.54
1104.56
1035.89
1008.31
941.78
913.06
852.49
835.32
787.69
734.20
694.52
679.67
654.71
634.73
604.93
595.81
507.23
491.24
475.01
459.09

FIG. 1

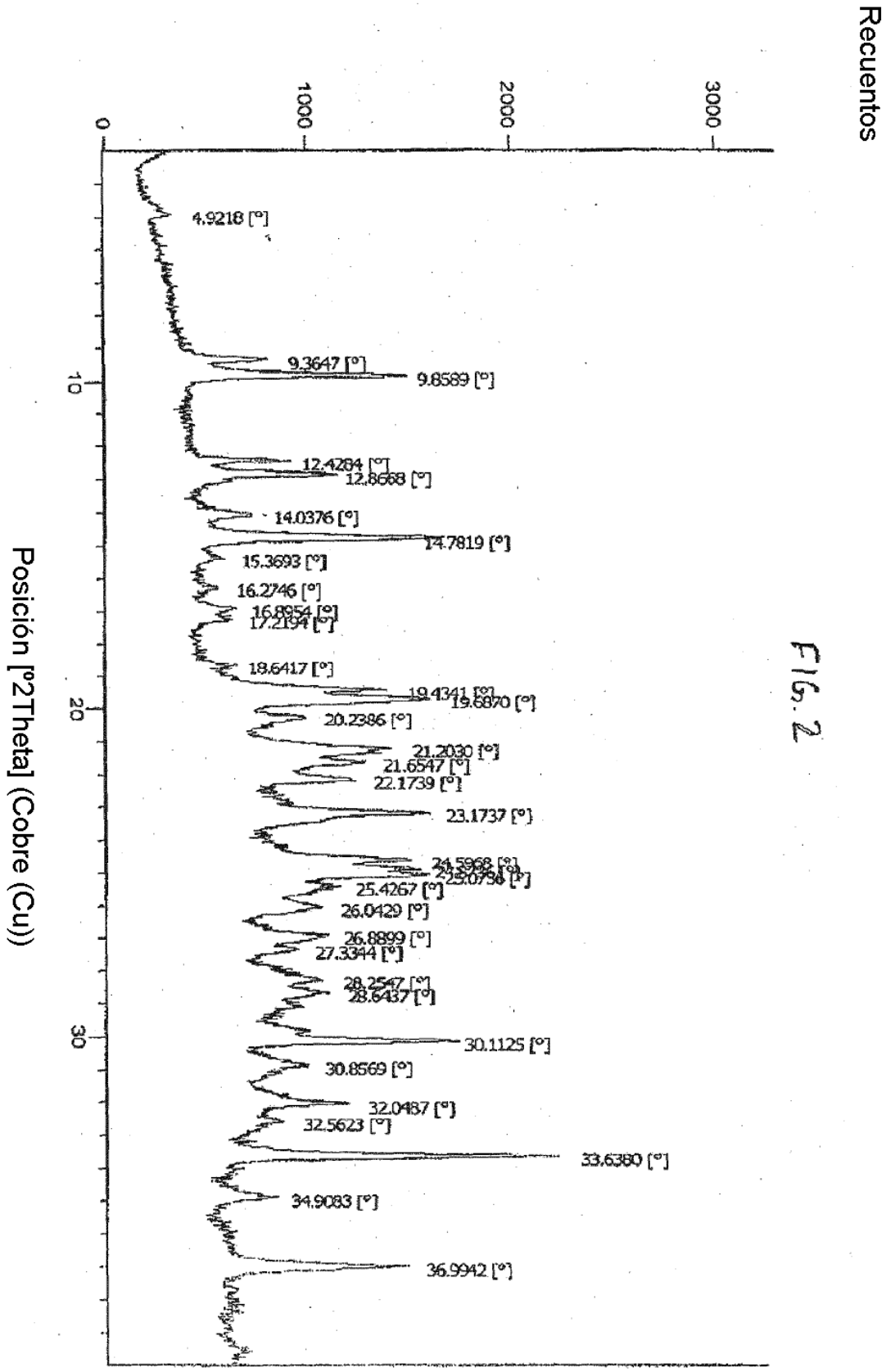

Recuentos
3000
2000
1000
0
4.9218 [°]
9.3647 [°]
9.8589 [°]
12.4284 [°]
12.8668 [°]
14.0376 [°]
14.7819 [°]
15.3693 [°]
16.2746 [°]
16.8954 [°]
17.2194 [°]
18.6417 [°]
19.4341 [°]
19.6870 [°]
20.2386 [°]
21.2030 [°]
21.6547 [°]
22.1739 [°]
23.1737 [°]
24.5968 [°]
25.0756 [°]
25.4267 [°]
26.0429 [°]
26.8899 [°]
27.3344 [°]
28.2547 [°]
28.6437 [°]
30.1125 [°]
30.8569 [°]
32.0487 [°]
32.5623 [°]
33.6380 [°]
34.9083 [°]
36.9942 [°]
10
20
30
Posición [°2Theta] (Cobre (Cu))

FIG. 2