

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 757**

51 Int. Cl.:

**C07D 235/12** (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: **14.06.2013 PCT/EP2013/062347**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13189847**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2013 E 13729324 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2861564**

54 Título: **Derivados de bendamustina y compuestos relacionados, y uso médico de los mismos para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

**19.06.2012 US 201261661374 P**

**11.07.2012 US 201261670158 P**

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

**27.12.2018**

73 Titular/es:

**SYNBIAS PHARMA AG (100.0%)**

**Pestalozzistrasse 2**

**8200 Schaffhausen, CH**

72 Inventor/es:

**LUBBE, MATHIAS;**

**HOFMEIER, HARALD;**

**SCHICKANEDER, HELMUT;**

**SCHICKANEDER, CHRISTIAN;**

**BUSCHAUER, ARMIN;**

**BERNHARDT, GÜNTHER,;**

**HUBER, STEFAN y**

**LIMMERT, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**FORTEA LAGUNA, Juan José**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 694 757 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

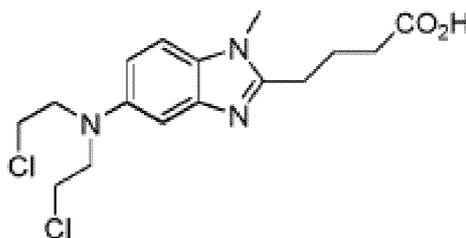
Derivados de bendamustina y compuestos relacionados, y uso médico de los mismos para el tratamiento del cáncer

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a los derivados de bendamustina y a los compuestos relacionados, y a los usos médicos de los mismos.

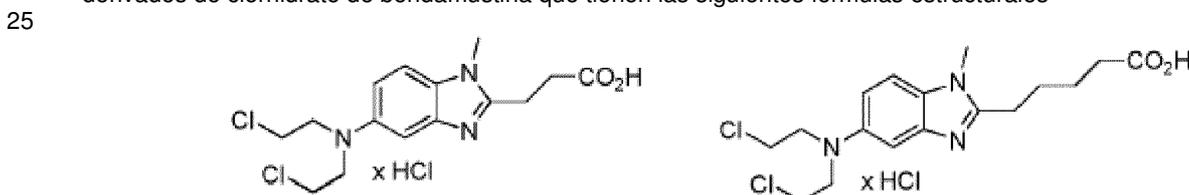
10 **Antecedentes de la invención**

[0002] La bendamustina (nombre de la IUPAC: ácido 4-{5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}butanoico) que tiene la fórmula estructural



15 es una mostaza nitrogenada que pertenece a la familia de los fármacos llamados agentes alquilantes. La bendamustina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las leucemias linfocíticas crónicas y linfomas. La bendamustina se usa normalmente en su forma de sal de clorhidrato como agente activo. Sin embargo, la eficacia en términos de citotoxicidad y/o citostaticidad es un asunto complicado y un problema crítico.

[0003] Convencionalmente, la bendamustina (HCl) se prepara mediante un procedimiento como se divulga, por ejemplo, en DD 34727 y J. Chen *et al.* (Org. Process Res. Dev. (2011), 15, 1063-1072). Además, DD 34727 divulga derivados de clorhidrato de bendamustina que tienen las siguientes fórmulas estructurales



30 derivados en los que la cadena de carbonos que une el resto ácido carboxílico a la estructura de anillo de benzimidazol se acorta en una unidad de metileno y se extiende en una unidad de metileno, respectivamente. También se divulgan derivados de bendamustina y procedimientos para su producción en las publicaciones de Scutaru, A.M. *et al.* (Bioconj. Chem. (2010) 21, 1728-1743; y Eur. J. Medicinal Chem. (2011) 46, 1604-1615) y de Dubbelmann, A.C. *et al.* (Drug Metabol. Disposition (2012) 40, 1297-1307; Corrigendum: Metabol. Disposition (2015) 43, 1955). Sin embargo, no se ha informado de las actividades antiproliferativas de los homólogos superiores e inferiores de bendamustina mencionados anteriormente.

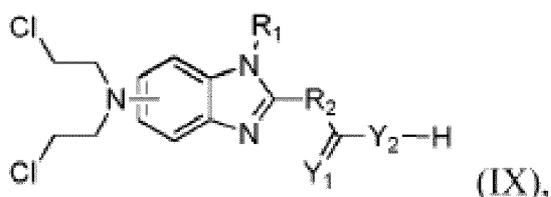
35 [0004] Todavía existe una necesidad de obtener derivados de bendamustina, y, por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos relacionados bendamustina con propiedades útiles y efectos terapéuticos, y usos terapéuticos de los mismos.

40 **Sumario de la invención**

[0005] El objetivo se resuelve mediante un compuesto de fórmula IX de acuerdo con la reivindicación 1, un compuesto de fórmula VIII de acuerdo con la reivindicación 5, un compuesto de fórmula VII de acuerdo con la reivindicación 6, procedimientos de acuerdo con la reivindicación 11 y 14 y una composición farmacéutica de acuerdo con la

45 50 [0006] Diversos aspectos, características ventajosas y modos de realización preferentes de la presente invención como se resume en los siguientes puntos, respectivamente, en solitario o en combinación, contribuyen a resolver el objeto de la invención:

(1) Un compuesto de fórmula IX



o una sal del mismo,

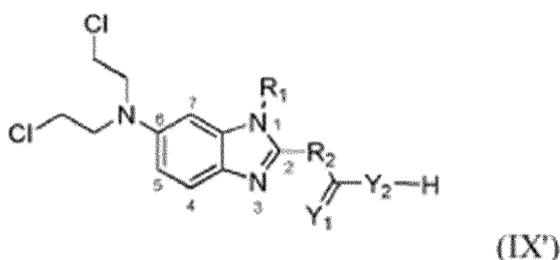
5 en la que R<sub>1</sub> es alquilo, arilo o alquilarilo; R<sub>2</sub> representa alcanodiilo, arileno, alquilarileno o arilalcanodiilo; Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan cada uno oxígeno, en la que el grupo bis(2-cloroetil)amino se une en la posición 6 de la estructura de anillo de bencimidazol.

10 Los términos "alquilo" y "alcanodiilo" como se usa en el presente documento significan hidrocarburos lineales, ramificados o cíclicos que tienen un significado típico, preferentemente de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono y más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono.

15 El término "aril(eno)" como se usa en el presente documento significa arilos de hidrocarburo que tienen un significado típico, preferentemente de 3 a 12 átomos de carbono, preferentemente anillos de seis miembros simples o condensados, más preferentemente fenilo.

20 Los términos "alquilaril(eno)" y "arilalcano(diilo)" como se usa en el presente documento significan que los restos aril(eno) mencionados anteriormente se incorporan en los restos alquilo o alcanodiilo lineales o ramificados mencionados anteriormente en uno de los extremos proximal o distal de la cadena de alquilo o alcanodiilo o bien entre las cadenas de alquilo o alcanodiilo. Por ejemplo, para R<sub>1</sub>, extremo proximal significa adyacente al átomo de nitrógeno del anillo de bencimidazol del compuesto de fórmula I, mientras que distal significa el carbono terminal del resto alquilo o arilo que está más alejado de dicho átomo de nitrógeno. Para R<sub>2</sub>, extremo proximal significa adyacente a -CY<sub>1</sub>- del grupo -CY<sub>1</sub>-Y<sub>2</sub>-ácido carboxílico del compuesto de fórmula IX, mientras que distal significa el carbono terminal del resto alquilo o alcanodiilo que está más alejado de dicho -CY<sub>1</sub>-.

25 El grupo bis(2-cloroetil)amino se une en la posición 6 de la estructura de anillo de bencimidazol, como se muestra en la siguiente fórmula estructural IX'.



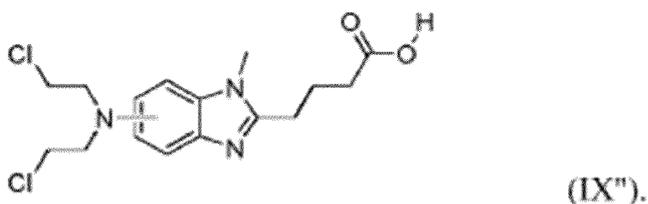
30 Preferentemente, la sal del compuesto de fórmula IX representa una sal farmacéuticamente aceptable.

35 (2) El compuesto de fórmula IX de acuerdo con el punto (1)), en la que R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> representa alcanodiilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan oxígeno.

En cuanto al significado de los términos "alquilo", "alcanodiilo", se hace referencia a las explicaciones en el punto (1) anterior.

40 (3) El compuesto de fórmula IX de acuerdo con uno cualquiera de los puntos precedentes, en la que R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es propanodiilo e Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan oxígeno.

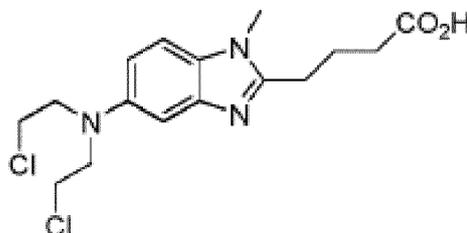
El compuesto definido en el punto (3) tiene la fórmula estructural



45

En lo que sigue, los compuestos de fórmula IX que tienen los sustituyentes R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> como se define en el punto (3) se llaman "iso-X-bendamustinas", en las que X designa la posición del resto N-Lost (grupo bis(2-cloroetil)amino) en la estructura de anillo de bencimidazol del compuesto de fórmula IX, es decir, designa la posición 6. De ahí que un compuesto de fórmula IX en la que el resto N-Lost se une a la posición 6 de la estructura de anillo de bencimidazol represente "6-iso-bendamustina".

El término "bendamustina convencional" usado en lo que sigue significa bendamustina que tiene la fórmula estructural



en la que el resto N-Lost está en la posición 5 de la estructura de anillo de bencimidazol.

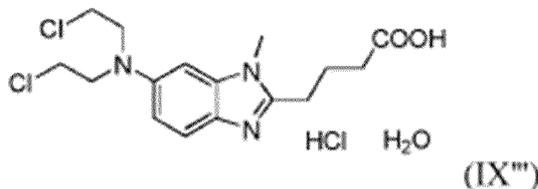
(4) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos precedentes, en el que el compuesto de fórmula IX está en forma de una sal de adición de base en la que la base se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de cinc, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio, dietilamina, trietilamina, etanolamina (2-aminoetanol), dietanolamina (2,2'-iminobis(etanol)), trietanolamina (2,2',2''-nitrilotris(etanol)), etilendiamina, piperazina, piperidina, pirrolidina, piridina, morfolina, 1H-imidazol, N-metil-glucamina, L-lisina, colina, L-arginina, benetamina, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, trometamina, 2-(dimetilamino)etanol (Deanol), 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, 2-(dietilamino)-etanol, benztatina, hidrabamina y betaína; o el compuesto de fórmula IX está en forma de una sal de adición de ácido de acuerdo con el punto (17).

(5) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos precedentes, en el que el compuesto de fórmula IX está en forma de una sal, preferentemente una sal que comprende de 0,6 a 1,4 mol de agua con respecto a 1 mol de compuesto de fórmula IX, más preferentemente de 0,8 a 1,2 mol de agua, incluso más preferentemente la sal que comprende agua está en forma de un hidrato.

La frase "que comprende agua" como se usa en el presente documento significa que el compuesto de fórmula IX comprende las cantidades de agua indicadas anteriormente a pesar del (extenso) secado (por ejemplo, por medio de secado al vacío y/o bajo calentamiento). Esta agua se puede adsorber simplemente en la molécula o se puede incorporar en la red cristalina de la misma.

El término "hidrato" especifica un aducto sólido cristalino en el que se incorpora una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua en la red cristalina de dicho sólido cristalino. El hidrato del compuesto de fórmula IX puede estar libre de disolventes orgánicos, pero opcionalmente puede tener incorporado(s) disolvente(s) orgánico(s) adicionalmente.

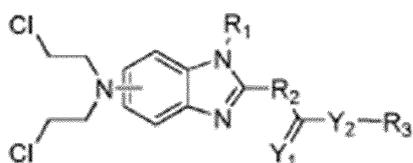
Preferentemente, una sal cristalina farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula IX<sup>'''</sup>



representa clorhidrato de 6-iso-bendamustina, más preferentemente este compuesto representa un hidrato. Incluso más preferentemente, dicho compuesto de fórmula IX<sup>'''</sup> presenta un patrón de difracción de rayos X (XRD) que tiene al menos señales en los siguientes valores de 2θ (± 0,5° respectivamente):

2θ [°]	7,83	10,01	13,18	13,75	14,96	15,34	18,47	22,27	24,63	26,53
--------	------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

(6) Un compuesto de fórmula VIII



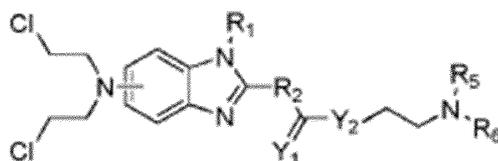
(VIII),

o una sal del mismo,

- 5 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente entre sí de alquilo, arilo o alquilarilo; R<sub>2</sub> representa alcanodiilo, arileno, alquilarileno o arilalcanodiilo; Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan cada uno oxígeno, en la que el grupo bis(2-cloroetil)amino se une en la posición 6 de la estructura de benzimidazol; opcionalmente, R<sub>3</sub> está sustituido con un resto amina -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> en el que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> independientemente entre sí representan alquilo sustituido o no sustituido o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos representan una cadena de alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que forma una estructura de anillo de 4 a 8 miembros junto con el nitrógeno localizado entre R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, en la que uno o más átomos de carbono en dicha estructura de anillo se reemplaza(n) opcionalmente por (a) heteroátomo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S).

15 En relación con el significado de los términos "alquilo", "alcanodiilo", "aril(eno)", "alquilaril(eno)" y "arilalcano(diilo)", se hace referencia a las explicaciones hechas en el punto (1) anterior. En relación con la posición del grupo bis(2-cloroetil)amino en el anillo de benzimidazol del compuesto de fórmula (VIII), se aplican igualmente las explicaciones hechas para el grupo bis(2-cloroetil)amino del compuesto de fórmula IX en el punto (1).

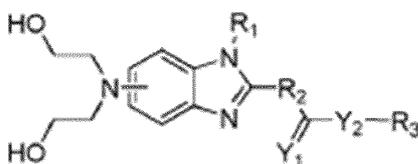
20 Preferentemente, el sustituyente amina opcional -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> se localiza en el extremo distal de R<sub>3</sub>, que está más alejado de Y<sub>2</sub> del resto -CY<sub>1</sub>-Y<sub>2</sub>. La siguiente fórmula estructural VIII'



(VIII')

25 muestra ilustrativamente un ejemplo donde R<sub>3</sub> representa etileno, y el resto amina -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> se localiza en el carbono del resto etileno que está más alejado de Y<sub>2</sub> del resto -CY<sub>1</sub>-Y<sub>2</sub>. En otros ejemplos, en lugar de etileno, R<sub>3</sub> representa un resto seleccionado del grupo general que consiste en alcanodiilo, arileno o alquilarileno o arilalcanodiilo. Preferentemente, la sal del compuesto de fórmula VIII representa una sal farmacéuticamente aceptable.

30 (7) Un compuesto de fórmula VII



(VII),

o una sal de adición de ácido del mismo,

- 35 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente entre sí de alquilo, arilo o alquilarilo; R<sub>2</sub> representa alcanodiilo, arileno, alquilarileno o arilalcanodiilo; Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan cada uno oxígeno, en la que el grupo bis(2-hidroxi)etilamino se une en la posición 6 de la estructura de anillo de benzimidazol; opcionalmente, R<sub>3</sub> está sustituido con un resto amina -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> en el que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> independientemente entre sí representan alquilo sustituido o no sustituido o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos representan una cadena de alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que forma una estructura de anillo de 4 a 8 miembros junto con el nitrógeno localizado entre R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, en la que uno o más átomos de carbono en dicha estructura de anillo se reemplaza(n) opcionalmente por (a) heteroátomo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S).

45 En relación con el significado de los términos "alquilo", "alcanodiilo", "aril(eno)", "alquilaril(eno)" y "arilalcano(diilo)", se hace referencia a las explicaciones hechas en el punto (1) anterior. En relación con la posición del grupo bis(2-hidroxi)etilamino en el anillo de benzimidazol del compuesto de fórmula (VII), se aplican igualmente las explicaciones hechas para el grupo bis(2-cloroetil)amino del compuesto de fórmula IX en el punto (1).

(8) El compuesto de acuerdo con el punto (6) o (7), en el que  $R_3$  está sustituido con un sustituyente amina  $-NR_5R_6$  en el que  $R_5$  y  $R_6$  independientemente entre sí representan alquilo  $C_1-C_4$  o forman una estructura de anillo de 5 a 7 miembros junto con el nitrógeno localizado entre  $R_5$  y  $R_6$ .

(9) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (6) a (8), en el que  $R_5$  y  $R_6$  son los mismos y representan alquilo  $C_1-C_3$  o  $R_4$  y  $R_5$  forman una estructura de anillo de 5 a 7 miembros junto con el nitrógeno localizado entre  $R_5$  y  $R_6$ .

(10) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (6) a (9), en el que en la estructura de anillo formada por  $R_5$  y  $R_6$  junto con el nitrógeno localizado entre  $R_5$  y  $R_6$ , un átomo de carbono se reemplaza por un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, preferentemente un átomo de oxígeno.

(11) El compuesto de acuerdo con el punto (10), en el que en la estructura de anillo formada por  $R_5$  y  $R_6$  un átomo de nitrógeno adicional está sustituido ( $-NR_7-$ ) o no sustituido ( $-NH-$ ), preferentemente sustituido con  $R_7$  seleccionado del grupo que consiste en alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo, más preferentemente con alquilo.

En cuanto al significado de los términos "alquilo", "arilo", "alquilarilo" o "arilalquilo", se hace referencia a las explicaciones en el punto (1) anterior.

(12) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (6) a (11), en el que la estructura de anillo formada por  $R_5$  y  $R_6$  junto con el nitrógeno localizado entre  $R_5$  y  $R_6$  está en forma de un anillo de 5 o 6 miembros, preferentemente un anillo de 6 miembros.

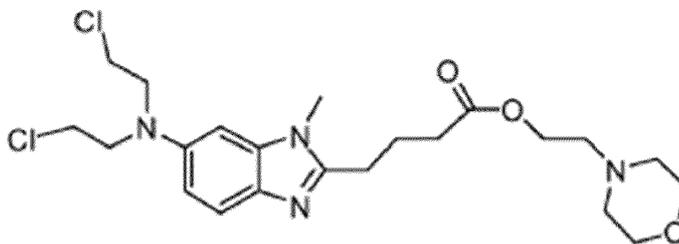
(13) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (6) a (12), en el que la estructura de anillo formada por  $R_5$  y  $R_6$  junto con el nitrógeno localizado entre  $R_5$  y  $R_6$  se selecciona del grupo que consiste en pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolino, preferentemente piperazina o morfolino, más preferentemente morfolino.

(14) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (6) a (13), en el que los átomos de la estructura de anillo formada por  $R_5$  y  $R_6$  junto con el nitrógeno localizado entre  $R_5$  y  $R_6$  pueden estar no sustituidos, o sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , alquilsulfuro  $C_1-C_4$ , amino no sustituido ( $-NH_2$ ), dialquilamino en el que alquilo es alquilo  $C_1-C_4$ ; preferentemente alquilo  $C_1-C_4$  o alcoxi  $C_1-C_4$ ; más preferentemente, la estructura de anillo está no sustituida.

(15) El compuesto de fórmula VII u VIII de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (6) a (14), en la que  $R_1$  es alquilo  $C_1-C_3$ ,  $R_2$  es alcanodiilo  $C_1-C_3$  y  $R_3$  es alquilo  $C_1-C_3$ .

(16) El compuesto de fórmula VII u VIII de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (6), (7) y (15), en la que  $R_1$  es metilo,  $R_2$  es propanodiilo y  $R_3$  es etilo; opcionalmente,  $R_3$  está sustituido con  $-NR_5R_6$  en el que  $R_5$  y  $R_6$  forman un resto morfolino junto con el nitrógeno localizado entre  $R_5$  y  $R_6$ .

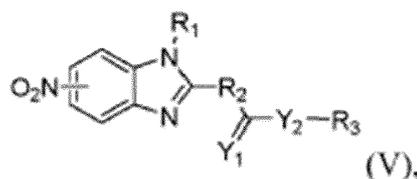
El compuesto de fórmula VIII definido en el punto (16) en el que  $R_3$  está sustituido con  $-NR_5R_6$  en forma de un resto morfolino tiene la fórmula estructural



(17) Los compuestos de fórmula de acuerdo con uno cualquiera de los puntos precedentes, en los que el compuesto de fórmula IX, VIII o VII está en forma de una sal de adición de ácido en la que el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido glutámico, ácido (+)-L-tartárico, ácido cítrico, ácido (-)-L-málico, ácido DL-láctico, ácido L-ascórbico, ácido succínico, ácido adípico, ácido acético, ácido esteárico, ácido carbónico, ácido tiocianico, ácido glicerol-fosfórico, ácido L-aspártico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido D-glucurónico, ácido glicólico, ácido glucoheptónico, ácido hipúrico, ácido D-glucónico, ácido glutárico, ácido sebáico, ácido cáprico (decanoico), ácido láurico, ácido palmítico, ácido algínico, ácido benzoico, ácido nicotínico, propiónico ácido, ácido caprílico (octanoico), ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido ciclámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido dodecilsulfúrico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido oxálico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido pannoico (embónico), ácido 2-oxoglutárico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido malónico, ácido gentísico, ácido lactobiónico, ácido (-)-L-piroglutámico, ácido oleico, ácido (+)-alcanfórico, ácido isobutírico y ácido orótico.

(18) Los compuestos de fórmula IX y VIII de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (6) y (8) a (17) en forma de su ácido/base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento terapéutico de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en leucemia de linfocitos T aguda, eritroleucemia, osteosarcoma de Ewing, carcinoma de mama (hormonodependiente), carcinoma de cuello uterino, cáncer colorrectal, meduloblastoma, glioblastoma y astrocitoma, melanoma maligno, linfoma histiocítico, carcinoma pancreático, cáncer de próstata (metástasis de un ganglio linfático subclavicular), carcinoma bronquial de células grandes, adenocarcinoma colorrectal y osteosarcoma; preferentemente, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en leucemia de linfocitos T aguda, eritroleucemia, osteosarcoma de Ewing, melanoma maligno, linfoma histiocítico, carcinoma pancreático, cáncer de próstata (metástasis de un ganglio linfático subclavicular), carcinoma bronquial de células grandes, adenocarcinoma colorrectal y osteosarcoma; más preferentemente, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en osteosarcoma de Ewing, melanoma maligno, carcinoma pancreático, cáncer de próstata (metástasis de un ganglio linfático subclavicular), adenocarcinoma colorrectal y osteosarcoma.

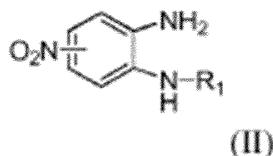
(19) Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula V



o una sal de adición de ácido del mismo,

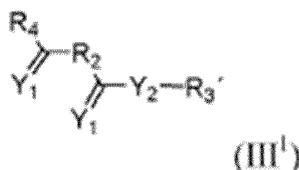
en la que R<sub>1</sub> representa alquilo, arilo o alquilarilo; R<sub>2</sub> representa alcanodiilo, arileno, alquilarileno o arilalcanodiilo; y R<sub>3</sub> representa H, alquilo, arilo o alquilarilo; Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan cada uno oxígeno, en la que el grupo nitro se une en la posición 6 de la estructura de anillo de benzimidazol, o una sal de adición de ácido del mismo,

procedimiento en el que un compuesto de fórmula II



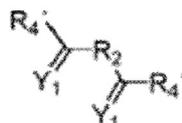
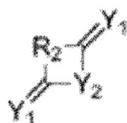
en la que R<sub>1</sub> se define como anteriormente, y el grupo nitro se une a cualquiera de las posiciones 3, 4 y 6 del resto anilina,

cuando R<sub>3</sub> representa alquilo, arilo o alquilarilo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III<sup>1</sup>



en la que R<sub>2</sub>, Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> se definen como anteriormente, R<sub>3</sub>' representa alquilo, arilo o alquilarilo y R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en -Y<sub>2</sub>-H, cloro (-Cl) e -Y<sub>2</sub>-CY<sub>1</sub>-R<sub>2</sub>-CY<sub>1</sub>-Y<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>'

o cuando R<sub>3</sub> representa H, se hace reaccionar el compuesto de fórmula II con el compuesto de fórmula III<sup>2</sup> o un compuesto de fórmula III<sup>3</sup>



(III<sup>2</sup>)

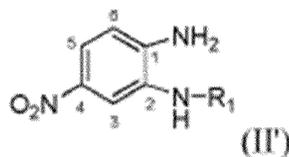
o

(III<sup>3</sup>)

en la que R<sub>2</sub>, Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> se definen como anteriormente, y R<sub>4</sub>' independientemente entre sí representan -Y<sub>2</sub>-H o cloro (-Cl), preferentemente ambos R<sub>4</sub>' representan -Y<sub>2</sub>-H o un R<sub>4</sub>' = -Y<sub>2</sub>-H y el otro R<sub>4</sub>' = cloro (-Cl), más preferentemente ambos R<sub>4</sub>' = -Y<sub>2</sub>-H, con la condición de que en el caso del compuesto de fórmula III en la que ambos R<sub>4</sub>' = cloro, el grupo cloro que no formó una amida con un compuesto de amina de fórmula II se hidrolice a fin de convertir dicho grupo cloro en un grupo hidroxilo (-OH).

5 En relación con el significado de los términos "alquilo", "alcanodiilo", "aril(eno)", "alquilaril(eno)" y "arilalcano(diilo)", se hace referencia a las explicaciones hechas en el punto (1) anterior. En relación con la posición del grupo nitro en el anillo de bencimidazol del compuesto de fórmula (V), se aplican igualmente las explicaciones hechas para el grupo bis(2-cloroetil)amino del compuesto de fórmula IX en el punto (1).

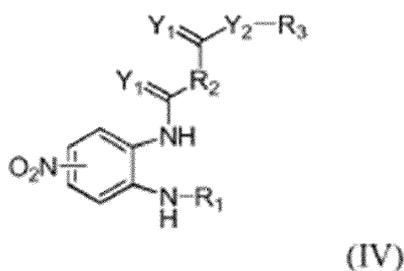
En el compuesto de fórmula II, el grupo nitro se une a una cualquiera de las posiciones 3, 4 y 6 del resto anilina, como se indica en la siguiente fórmula estructural ejemplar II'



10 en la que el grupo nitro está en la posición 4. Preferentemente, el grupo nitro se localiza en la posición 4 del resto anilina del compuesto de fórmula II'.

15 Preferentemente, se aplica el compuesto de fórmula III<sup>1</sup> o el compuesto de fórmula III<sup>2</sup>, más preferentemente el compuesto de fórmula III<sup>2</sup>.

20 (20) El procedimiento de acuerdo con el punto (19), en el que dicho procedimiento se lleva a cabo sin aislamiento de un compuesto intermedio de fórmula IV



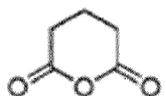
25 en la que R<sub>1</sub> representa alquilo, arilo o alquilarilo; R<sub>2</sub> representa alcanodiilo, arileno, alquilarileno o arilalcanodiilo; y R<sub>3</sub> representa H, alquilo, arilo o alquilarilo; Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan cada uno oxígeno, o una sal de adición de ácido del mismo.

(21) El procedimiento de acuerdo con el punto (19) o (20), en el que R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> es alcanodiilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y R<sub>3</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

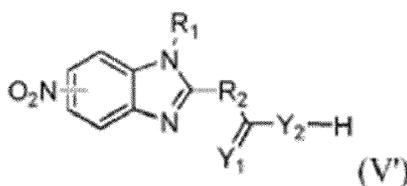
30 (22) El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (19) a (21), en el que R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es propanodiilo y R<sub>3</sub> es H o etilo, preferentemente R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es propanodiilo y R<sub>3</sub> es etilo.

(23) El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (19) a (22), en el que en el compuesto de fórmula III<sup>1</sup>, III<sup>2</sup> y III<sup>3</sup> R<sub>4</sub> = -Y<sub>2</sub>-CY<sub>1</sub>-R<sub>2</sub>-CY<sub>1</sub>-Y<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>'.

35 Preferentemente, el compuesto de fórmula III<sup>2</sup> es anhídrido glutárico que tiene la fórmula estructural

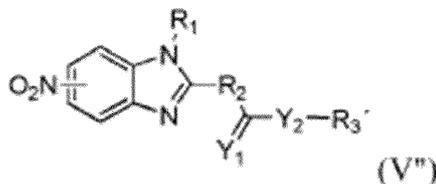


40 (24) El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (19) a (23), en el que el compuesto de fórmula V'



en la que R<sub>1</sub> representa alquilo, arilo o alquilarilo; R<sub>2</sub> representa alcanodiilo, arileno, alquilarileno o arilalcanodiilo; Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan cada uno oxígeno, en la que el nitro se une en la posición 6 de la estructura de anillo de bencimidazol, o una sal de adición de ácido del mismo, se convierte adicionalmente en el compuesto de fórmula V"

5



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> y la posición del grupo nitro se definen como anteriormente, y R<sub>3</sub>' representa alquilo, arilo o alquilarilo, o una sal de adición de ácido del mismo, por medio de transesterificación con un alcohol de fórmula R<sub>3</sub>'-OH, en la que R<sub>3</sub>' se define como anteriormente.

10

(25) El procedimiento de acuerdo con el punto (24), en el que se lleva a cabo la transesterificación en presencia de un donante de protones, preferentemente un donante de protones inorgánico, más preferentemente un donante de protones inorgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido halogenohídrico y ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), incluso más preferentemente HCl o H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, en particular, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

15

El término "donante de protones" como se usa en el presente documento significa un ácido de Bronsted, que proporciona el/los protón/protones de donación.

20

(26) El procedimiento de acuerdo con el punto (24) o (25), en el que R<sub>3</sub>' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, preferentemente etilo.

(27) Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula IX, VIII o VII de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (17), procedimiento que comprende las etapas de:

25

(a) preparar un compuesto de fórmula V de acuerdo con un procedimiento de uno cualquiera de los puntos (19) a (26), y

(b) convertir adicionalmente el compuesto de fórmula V en uno cualquiera de los compuestos de fórmula IX, VIII o VII.

30

En relación con el significado de los términos "alquilo", "alcanodiilo", "aril(eno)", "alquilaril(eno)" y "arilalcano(diilo)" y la posición del grupo bis(2-cloroetil)amino en el anillo de bencimidazol del compuesto de fórmula IX, se hace referencia a las explicaciones hechas en el punto (1) anterior.

35

En relación con la posición del grupo bis(2-cloroetil)amino en el anillo de bencimidazol del compuesto de fórmula VIII, se aplican igualmente las explicaciones hechas para el grupo bis(2-cloroetil)amino del compuesto de fórmula IX en el punto (1).

40

(28) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula IX y/o VIII de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (6) y (8) a (17) en forma de su ácido/base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un agente(s) farmacéuticamente activo(s) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45

El término "agente farmacéuticamente activo" como se usa en el presente documento significa cualquier ingrediente farmacéutico activo destinado para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad de un sujeto que se va a tratar, específicamente mamíferos tales como seres humanos. En general, significa cualquier ingrediente farmacéutico activo que tenga un efecto sobre las condiciones fisiológicas del sujeto.

50

El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento significa cualquier material farmacológicamente inactivo inocuo o inerte compatible con las características físicas y químicas del agente activo. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, en general, se conocen en la técnica.

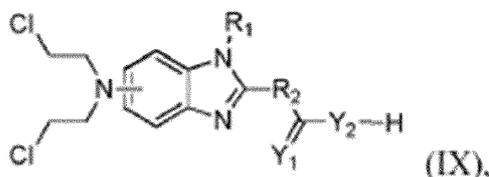
(29) La composición farmacéutica de acuerdo con el punto (28) para su administración oral y/o parenteral.

55

### **Descripción detallada de la invención**

[0007] La presente invención se describe ahora en más detalle haciendo referencia a modos de realización y ejemplos ventajosos adicionales y adicionalmente preferentes, que, sin embargo, solo se presentan con propósitos ilustrativos y no se deben entender como limitantes del alcance de la presente invención.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporcionan compuestos altamente deseables derivados de análogos de bendamustina en forma del compuesto de fórmula IX

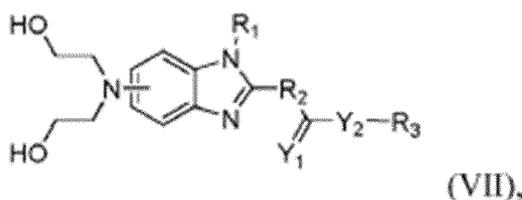
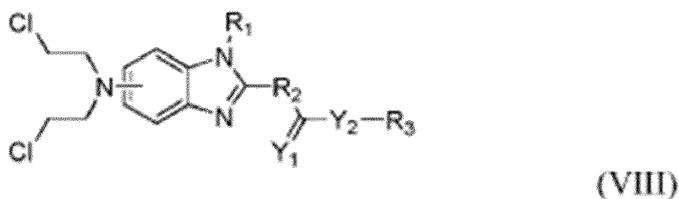


o una sal del mismo, en la que R<sub>1</sub> es alquilo, arilo o alquilarilo; R<sub>2</sub> representa alcanodiilo, arileno, alquilarileno o arilalcanodiilo; Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan cada uno oxígeno, en la que el grupo bis(2-cloroetil)amino se une en la posición 6 de la estructura de anillo de benzimidazol.

**[0008]** Se encontró sorprendentemente por la presente invención que la posición 6 novedosa del resto N-lost en los derivados de iso-bendamustina del compuesto de fórmula IX proporcionan una alteración beneficiosa tanto de los efectos electrónicos, así como estéricos, en comparación con la bendamustina convencional en la que el resto N-Lost está en la posición 5 de la estructura de anillo de benzimidazol.

**[0009]** Sin desear quedar ligado a la teoría, se cree que estos efectos electrónicos y/o estéricos alterados proporcionan para una potencia antiproliferativa buena o incluso mejor del compuesto de fórmula IX en comparación con la bendamustina convencional (Cl). Además, se pueden ajustar adicionalmente la potencia antiproliferativa y las propiedades útiles adicionales y, con el tiempo, mejorar mediante selecciones adecuadas para los sustituyentes R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>.

**[0010]** De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula VII o VIII



o sales de adición de ácido (farmacéuticamente aceptables) de los mismos, en la que R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente entre sí de alquilo, arilo o alquilarilo; R<sub>2</sub> representa alcanodiilo, arileno, alquilarileno o arilalcanodiilo; Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan cada uno oxígeno, en la que el grupo bis(2-cloroetil)amino o el grupo bis(2-hidroxietil)amino se une en la posición 6 de la estructura de anillo de benzimidazol; opcionalmente, R<sub>3</sub> está sustituido con un resto amina -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> en el que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> independientemente entre sí representan alquilo sustituido o no sustituido o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos representan una cadena de alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que forma una estructura de anillo de 4 a 8 miembros junto con el nitrógeno localizado entre R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, en la que uno o más átomos de carbono en dicha estructura de anillo se reemplaza(n) opcionalmente por (a) heteroátomo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S).

**[0011]** En relación con los compuestos de fórmula VIII, sin desear quedar ligado a la teoría, se cree que estos compuestos presentan una buena o incluso una mejorada potencia antiproliferativa en comparación con la bendamustina convencional. En particular, se cree que los compuestos de éster de fórmula VIII proporcionan una absorción celular mejorada en comparación con la bendamustina en forma del ácido libre debido a una combinación mejorada de solubilidad en medio acuoso y un paso incrementado a través de las membranas celulares en comparación con la bendamustina (HCl). Por lo tanto, los compuestos de fórmula VIII representan ingredientes farmacéuticos activos valiosos con una mejor administración (oral, parenteral).

**[0012]** Los compuestos de fórmula VII representan compuestos intermedios valiosos para la preparación de ingredientes farmacéuticos activos tales como derivados de iso-bendamustina.

5 **[0013]** De acuerdo con un modo de realización preferente, ventajosamente uno cualquiera de los compuestos de fórmulas IX, VIII y VII se puede modificar estructuralmente mediante las modificaciones estructurales (A) a (C), respectivamente, en solitario o en combinación:

(A) R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sub>2</sub> es alcanodiilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; preferentemente R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y R<sub>2</sub> es alcanodiilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

10 (B) R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y R<sub>2</sub> es alcanodiilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y

(C) R<sub>1</sub> es metilo y R<sub>2</sub> es propanodiilo. De este modo, se determinan las selecciones adecuadas en particular para los sustituyentes R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>.

15 **[0014]** De acuerdo con otro modo de realización preferente, en los compuestos de fórmula VIII y VII, VIII y VII, R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, preferentemente etilo. De esta manera, se determina una selección adecuada en particular para R<sub>3</sub>.

20 **[0015]** De acuerdo con otro modo de realización preferente, en los compuestos de fórmulas VIII y VII, R<sub>3</sub> está sustituido con un resto amina -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>. Preferentemente, dicho resto amina está en forma de una estructura de anillo formada por R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> junto con el nitrógeno localizado entre R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> y tiene al menos una de las siguientes características estructurales (i) a (v), respectivamente, en solitario o en combinación:

25 (i) un átomo de carbono se reemplaza por un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, preferentemente un átomo de oxígeno;

(ii) un átomo de nitrógeno adicional está sustituido (-NR<sub>7</sub>-) o no sustituido (-NH-), preferentemente sustituido con R<sub>7</sub> seleccionado del grupo que consiste en alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo, más preferentemente con alquilo;

30 (iii) la estructura de anillo está en forma de un anillo de 5 o 6 miembros, preferentemente un anillo de 6 miembros;

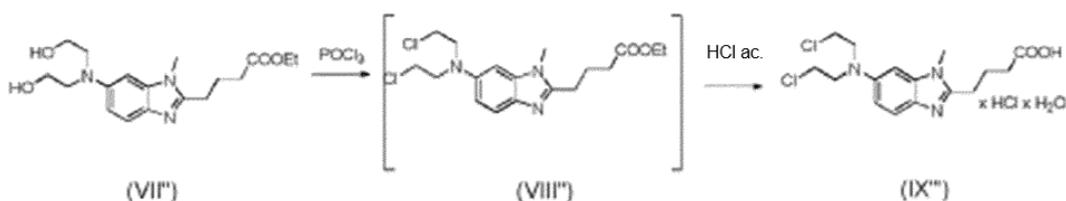
(iv) la estructura de anillo se selecciona del grupo que consiste en pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolino, preferentemente piperazina o morfolino;

35 (v) los átomos de la estructura de anillo pueden estar no sustituidos, o sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfuro C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino no sustituido (-NH<sub>2</sub>), dialquilamino en el que alquilo es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; preferentemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; más preferentemente, la estructura de anillo no está sustituida.

40 **[0016]** Sin desear quedar ligado a la teoría, se cree que las modificaciones estructurales (i) a (v) proporcionar modificaciones ventajosas en particular en términos de solubilidad en solución acuosa y eficacia en términos de citotoxicidad.

45 **[0017]** De acuerdo con un modo de realización particular de la presente invención, se emplean los compuestos de fórmulas VIII y IX en forma de su ácido/base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento terapéutico de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en leucemia de linfocitos T aguda (Jurkat, TIB-152), eritroleucemia (HEL 92.1.7, TIB-180), osteosarcoma de Ewing (SK-ES1, HTB-86), carcinoma de mama (hormonodependiente) (MCF-7, HTB-22), carcinoma de cuello uterino (KB-V1 multirresistentes), cáncer colorrectal, meduloblastoma (Daoy, HTB-186), glioblastoma (U-118MG, HTB-15; LN-18, CRL-2610) y astrocitoma (SW1783, HTB-13), melanoma maligno (SK-Mel3, HTB-69), linfoma histocítico (U-937; CRL-1593.2), carcinoma pancreático (Capan-1, HTB-80), cáncer de próstata (metástasis de un ganglio linfático subclavicular) (LnCap clon FGC, CRL-1740), carcinoma bronquial de células grandes (NCI-H460, HTB-177), adenocarcinoma colorrectal (HT-29, HTB-38), osteosarcoma (MG-63, CRL-1427), en las que los acrónimos entre paréntesis designan la línea celular y el correspondiente número de ATCC representativo de las respectivas entidades de cáncer.

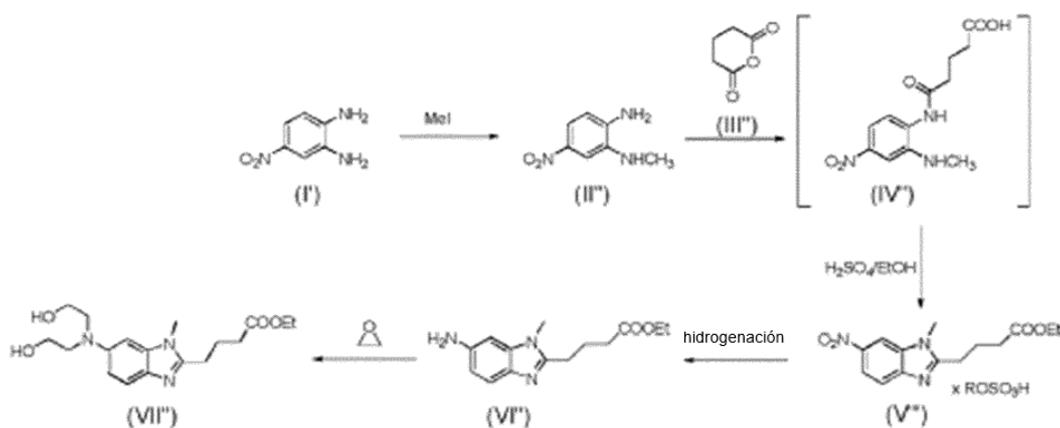
55 **[0018]** Como un ejemplo, se ilustra la síntesis del isómero de 6-iso-bendamustina de fórmula IX" partiendo del compuesto de fórmula VII" en el esquema 1 a continuación:



Esquema 1

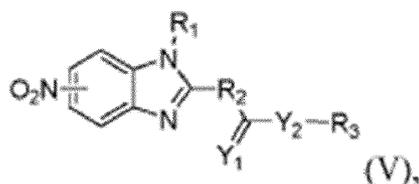
[0019] Como se puede deducir del Esquema 1, se puede convertir el compuesto de fórmula VII'' en el compuesto de fórmula VIII'' por medio de cloración, usando, por ejemplo, oxiclorigeno de fósforo como agente de cloración, y en una etapa posterior, el compuesto de fórmula VIII'' se somete a escisión del éster por medio de, por ejemplo, Cl acuoso a fin de obtener hidrato de clorhidrato de 6-iso-bendamustina del compuesto de fórmula IX''.

[0020] Se puede preparar eficazmente el compuesto precursor de fórmula VII'', por ejemplo, por medio de la vía sintética partiendo del material de partida disponible fácilmente 4-nitrobeneno-1,2-diamina (compuesto de fórmula I''), como se representa en el Esquema 2 a continuación:



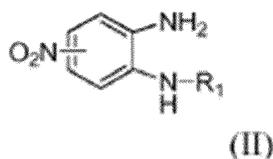
Esquema 2

[0021] De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula V

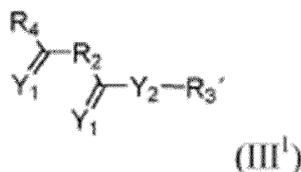


o una sal de adición de ácido del mismo,

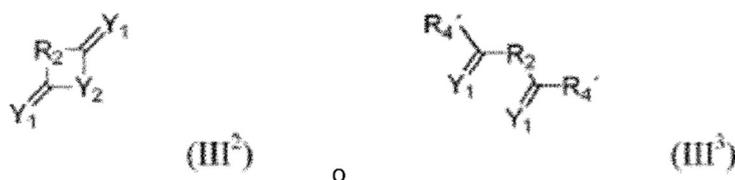
en la que R<sub>1</sub> representa alquilo, arilo o alquilarilo; R<sub>2</sub> representa alcanodiilo, arileno, alquilarileno o arilalcanodiilo; y R<sub>3</sub> representa H, alquilo, arilo o alquilarilo; Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan cada uno oxígeno, en la que el grupo nitro se une en la posición 6 de la estructura de anillo de benzimidazol, o una sal de adición de ácido del mismo,



en la que R<sub>1</sub> se define como anteriormente, y el grupo nitro se une a cualquiera de las posiciones 3, 4 y 6 del resto anilina,  
cuando R<sub>3</sub> representa alquilo, arilo o alquilarilo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III<sup>1</sup>

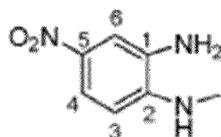


en la que R<sub>2</sub>, Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> se definen como anteriormente, R<sub>3</sub>' representa alquilo, arilo o alquilarilo y R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en -Y<sub>2</sub>-H, cloro (-Cl) e -Y<sub>2</sub>-CY<sub>1</sub>-R<sub>2</sub>-CY<sub>1</sub>-Y<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>',  
o cuando R<sub>3</sub> representa H, el compuesto de fórmula II se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III<sup>2</sup> o un compuesto de fórmula III<sup>3</sup>

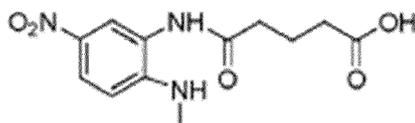


en la que R<sub>2</sub>, Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> se definen como anteriormente, y R<sub>4</sub>' independientemente entre sí representan -Y<sub>2</sub>-H o cloro (-Cl), preferentemente ambos R<sub>4</sub>' representan -Y<sub>2</sub>-H o un R<sub>4</sub>' = -Y<sub>2</sub>-H y el otro R<sub>4</sub>' = cloro (-Cl), más preferentemente ambos R<sub>4</sub>' = -Y<sub>2</sub>-H, con la condición de que en el caso del compuesto de fórmula III en la que ambos R<sub>4</sub>' = cloro, el grupo cloro que no formó una amida con un compuesto de amina de fórmula II se hidrolice a fin de convertir dicho grupo cloro en un grupo hidroxilo (-OH).

**[0022]** Se encontró sorprendentemente por los inventores que el compuesto de fórmula II forma fácilmente una estructura de imidazol del compuesto de fórmula V cuando se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III<sup>1</sup>, III<sup>2</sup> o III<sup>3</sup>. En particular, el grupo nitro en la posición 3, 4 y 6 del compuesto de fórmula II proporciona una reactividad significativamente mejorada del grupo amino del compuesto de fórmula II en comparación con, por ejemplo, N-metil-4-nitro-1,2-diamina que tiene la fórmula estructural (en la que las posiciones del anillo de benceno se indican con los números respectivos)



que se aplica típicamente como material de partida para sintetizar el resto bencimidazol de la bendamustina convencional. Sin embargo, cuando se hace reaccionar N-metil-4-nitro-1,2-diamina con anhídrido glutárico, debido a la relativa escasa reactividad de N-metil-4-nitro-1,2-diamina, no se forma ninguna estructura de anillo de bencimidazol, más bien, se aísla un compuesto de amida que tiene la fórmula estructural



como se puede deducir, por ejemplo, de los documentos de la técnica anterior DD 34727y J. Chen *et al.* (Org. Process Res. Dev. (2011) 15, 1063-1072). A diferencia del procedimiento de la técnica anterior mencionado anteriormente, el presente procedimiento hace posible prescindir del aislamiento de un compuesto de amida intermedio, más bien, debido a la reactividad mejorada del compuesto de fórmula II debido a los efectos electrónicos y/o estéricos conferidos por el grupo nitro en la posición 3, 4 y 6 del resto anilina, se puede obtener directamente el compuesto de imidazol de fórmula V. Este hallazgo sugiere que, en comparación con la bendamustina convencional, también los efectos electrónicos como los estéricos se volverán significativos en términos de actividad farmacológica y opcionalmente propiedades adicionales de un compuesto de fórmula IX preparado a partir del compuesto de fórmula V.

**[0023]** De acuerdo con aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula IX, VIII o VII de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (10), procedimiento que comprende las etapas de:

(a) preparar un compuesto de fórmula V de acuerdo con un procedimiento de uno cualquiera de los puntos (12) a (19), y

5 (b) convertir adicionalmente el compuesto de fórmula V en uno cualquiera de los compuestos de fórmula IX, VIII o VII.

10 **[0024]** En relación con este aspecto de la invención, debido a la introducción de un sustituyente convertible en un grupo N-Lost (bis(2-cloroetil)amino) en la posición 6 de la estructura de anillo de bencimidazol del compuesto de fórmula V en una etapa inicial de la vía sintética, se pueden llevar a cabo etapas de reacción posteriores para convertir el compuesto de fórmula V en un isómero de bendamustina del compuesto de fórmula IX análogamente a las etapas de reacción conocidas en la técnica anterior para la preparación de la bendamustina convencional. Es decir, dichas etapas de reacción posteriores no requieren modificaciones laboriosas de las condiciones de reacción y/o de la vía de reacción.

15 **[0025]** De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula IX y/o un compuesto de fórmula VIII en la forma de su ácido/base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un agente(s) farmacéuticamente activo(s) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 **[0026]** Preferentemente, el/los excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) adecuado(s) se selecciona(n) del grupo que consiste en aglutinantes, disgregantes, polímeros en masa, deslizantes, lubricantes y conservantes, sin limitarse a los mismos.

25 **[0027]** El término "aglutinante" como se usa en el presente documento significa un agente de unión que mejora la adhesión entre las partículas del agente farmacéuticamente activo.

30 **[0028]** El término "disgregante" como se usa en el presente documento significa un agente que proporciona una disgregación rápida de una composición farmacéutica en fragmentos más pequeños cuando está en contacto con agua, en el que se mejora la disolución de la composición farmacéutica y, en particular, de un agente farmacéuticamente activo comprendido en la misma.

**[0029]** El término "polímero en masa" como se usa en el presente documento significa un agente de relleno polimérico, que se añade típicamente a una composición farmacéutica en cantidades adecuadas.

35 **[0030]** El término "deslizantes y lubricantes" como se usa en el presente documento significa componentes que actúan como coadyuvantes tecnológicos y de formulación.

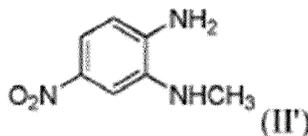
40 **[0031]** El término "conservantes" como se usa en el presente documento significa una sustancia o mezcla de sustancias, que previene la descomposición de una composición farmacéutica, por ejemplo, la descomposición microbiana o bacteriana.

45 **[0032]** Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención. Solo se proporcionan con propósitos ilustrativos y no están destinados a limitar la invención de ninguna manera. Los ejemplos y modificaciones u otros equivalentes de la misma serán evidentes para los expertos en la técnica a la luz de la presente divulgación al completo.

### Ejemplos

#### **Ejemplo 1: N<sup>2</sup>-metil-4-nitrobenceno-1,2-diamina (II')**

50 **[0033]** N<sup>2</sup>-metil-4-nitrobenceno-1,2-diamina que tiene la fórmula estructural



55 se preparó como sigue:

Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con 4-nitrobenceno-1,2-diamina (40,0 g, 260 mmol), yoduro de metilo (13 ml, 210 mmol) y DMF (300 ml). Se añadió una solución saturada de carbonato de sodio (60 ml) con agitación y la mezcla se agitó durante 18 horas. Después de la filtración, la solución se concentró hasta sequedad al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo/heptanos = 7:3) para dar N<sup>2</sup>-metil-4-nitrobenceno-1,2-diamina en forma de un aceite rojo.

Rendimiento: 27,9 g (63 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7,50 (dd, 1H,  $^4\text{J}$  = 2,8 Hz,  $^3\text{J}$  = 8,7 Hz, H-4), 7,10 (d, 1H,  $^4\text{J}$  = 2,8 Hz, H-6), 6,55 (d, 1H,  $^3\text{J}$  = 8,7 Hz, H-3), 6,12 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5,20 (c, 1H,  $^3\text{J}$  = 5,0 Hz, NH), 2,78 (d, 3H, V = 5,0 Hz, CH<sub>3</sub>).

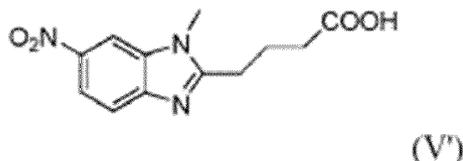
5 RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 143,6, 137,2, 136,4 (C), 1 15,6, 1 10,5, 102,6 (CH), 29,8 (CH<sub>3</sub>).

CL-EM (EST): m/z = 166 (M - H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 2: ácido 4-(1-metil-6-nitro-1H-bencimidazol-2-il)butanoico-etilo (V')**

10

**[0034]** Ácido 4-(1-metil-6-nitro-1H-bencimidazol-2-il)butanoico-etilo que tiene la fórmula estructural



15 se preparó como sigue:

Se mezcló N<sup>2</sup>-metil-4-nitrobenceno-1,2-diamina (9,65 g, 57,7 mmol) con acetato de etilo (170 ml) y se añadió anhídrido glutárico (7,47 g, 65,4 mmol). Se calentó a reflujo la mezcla durante 5,5 h y se observó un precipitado amarillo anaranjado después de 1 h a partir de la solución de reacción naranja. Entonces, se enfrió en hielo la suspensión durante 45 min, seguido de filtración al vacío. El precipitado obtenido se lavó con EtOAc enfriado en hielo (3 x 5 ml) y EtOH enfriado en hielo (2 x 5 ml) para proporcionar 6,16 g (41 %) de ácido 4-(1-metil-6-nitro-1H-bencimidazol-2-il)butanoico-etilo en forma de un sólido amarillo.

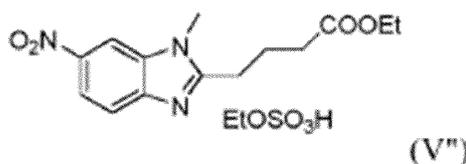
25 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO):  $\delta$  = 8,52 (1 H, d, J = 2,2 Hz, Ar), 8,06 (1 H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz, Ar), 7,71 (1 H, d, J = 8,8 Hz, Ar), 3,84 (3 H, s, CH<sub>3</sub>), 2,95 (2 H, t, J = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,39 (2 H, t, J = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,02 (2 H, t, J = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO):  $\delta$  = 174,09, 160,67, 146,83, 142,02, 135,13, 1 18,31, 1 16,92, 106,87, 32,88, 29,96, 25,97, 21,72.

30 CL-EM (ESI<sup>+</sup>): m/z = 264,1 (M+H<sup>+</sup>)

**Ejemplo 3: 4-(1-metil-6-nitro-1H-bencimidazol-2-il)butanoato de etilo sulfato de etilo (V'')**

35 **[0035]** 4-(1-metil-6-nitro-1H-bencimidazol-2-il)butanoato de etilo sulfato de etilo que tiene la fórmula estructural

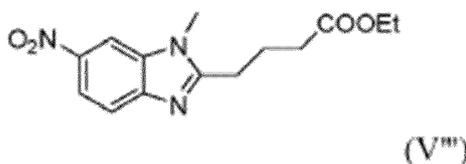


se preparó como sigue:

40 Se suspendió ácido 5-[[2-(metilamino)-4-nitrofenil]amino]-5-oxopentanoico (6,06 g, 23,09 mmol) en etanol (40 ml) y se calentó a reflujo. Después de 50 min, se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,82 ml, 34,07 mmol) durante 15 min. La solución obtenida se enfrió lentamente a 0 °C. A 10 °C, se obtuvo una suspensión espesa que se recalentó a 40-43 °C y se enfrió nuevamente a 0 °C para obtener una mejor mezcla agitable. Después de agitación durante 30 minutos en hielo, la suspensión se filtró al vacío y se lavó con etanol enfriado en hielo (3 x 5 ml) para proporcionar 6,65 (69 %) de 4-(1-metil-6-nitro-1H-bencimidazol-2-il)butanoato de etilo sulfato de etilo en forma de un sólido blanquecino.

**Ejemplo 4: 4-(1-metil-6-nitro-1H-bencimidazol-2-il)butanoato de etilo (V''')**

50 **[0036]** 4-(1-metil-6-nitro-1H-bencimidazol-2-il)butanoato de etilo que tiene la fórmula estructural



se preparó como sigue:

Se suspendió 4-(1-metil-6-nitro-1H-benzimidazol-2-il)butanoato de etilo sulfato de etilo (6,60 g, 15,8 mmol) en agua (330 ml). Se diluyó NaOH (50 %, 2,04 g) con agua (10 ml) y se añadió durante 10 min. La suspensión se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se filtró al vacío (se lavó con agua (2 x 10 ml)). Después de secado a 60 °C durante 1 h, se obtuvieron 4,23 g (92 %) de base libre de 4-(1-metil-6-nitro-1H-benzimidazol-2-il)butanoato de etilo en forma de un polvo blanquecino.

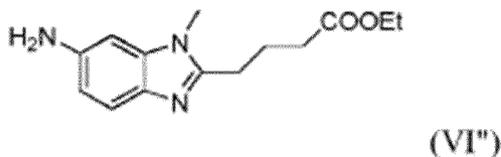
RMN de <sup>1</sup>H (DMSO): δ = 8,54 (1 H, d, J = 2,2 Hz, aromático), 8,07 (1 H, dd, J = 8,9, 2,2 Hz, aromático), 7,72 (1 H, d, J = 8,9 Hz, aromático), 4,05 (2 H, c, J = 7,1 Hz, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,85 (3 H, s, CH<sub>3</sub>), 2,97 (2 H, t, J = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,49 (2 H, t, J = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,06 (2 H, pent, J = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 1,17 (3 H, t, J = 7,1 Hz, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (DMSO): δ = 172,42, 160,47, 146,79, 142,01, 135,1 1, 1 18,29, 1 16,88, 106,85, 59,72, 32,65, 29,93, 25,83, 21,57, 14,00.

CL-EM (ESI<sup>+</sup>): m/z = 292,1 (M+H<sup>+</sup>)

#### Ejemplo 5: 4-(6-amino-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)butanoato de etilo (VI<sup>''</sup>)

[0037] 4-(6-amino-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)butanoato de etilo que tiene la fórmula estructural



se preparó como sigue:

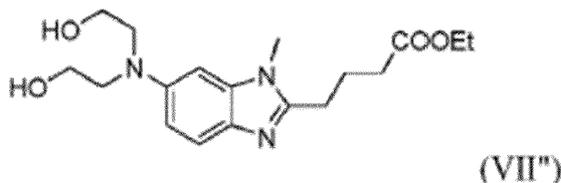
Se cargó un reactor de hidrogenación con 4-(1-metil-6-nitro-1H-benzimidazol-2-il)butanoato de etilo (4,2 g, 14,4 mmol) y etanol (300 ml). Después de la disolución completa e inertización del recipiente, se añadió catalizador de Pd sobre carbón activado (5 %, húmedo, 340 mg) y realizó la hidrogenación (4,5 bar, 60 °C) durante 4 h (sin consumo de H<sub>2</sub> adicional). Se eliminó mediante filtración el catalizador y después de la evaporación del disolvente, se obtuvieron 4,0 g de 4-(6-amino-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)butanoato de etilo en bruto y posteriormente se recristalizó a partir de etanol (20 ml). Se obtuvieron 2,73 g (72,5 %) y 0,87 g (23 %) adicionales del licor madre de la etapa de recristalización después del secado al vacío (40 °C).

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO): δ = 7,18 (1 H, d, J = 8,4 Hz, aromático), 6,51 (1 H, d, J = 1,8 Hz, aromático), 6,46 (1 H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz, aromático), 4,85 (2 H, s, NH<sub>2</sub>), 4,05 (2 H, c, J = 7,1 Hz, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,54 (3 H, s, CH<sub>3</sub>), 2,77 (2 H, t, J = 7,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,44 (2 H, t, J = 7,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 1,97 (2 H, pent, J = 7,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 1,17 (3 H, t, J = 7,1 Hz, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). RMN de <sup>13</sup>C (DMSO): δ = 172,57, 151,23, 144,14, 136,79, 134,20, 1 18,27, 1 10,36, 93,09, 59,65, 32,76, 28,99, 25,51, 22,10, 14,01.

CL-EM (ESI<sup>+</sup>): m/z = 262,2 (M+H<sup>+</sup>)

#### Ejemplo 6: 4-{6-[bis(2-hidroxietil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}butanoato de etilo (VII<sup>''</sup>)

[0038] 4-{6-[bis(2-hidroxietil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}butanoato de etilo que tiene la fórmula estructural



se preparó como sigue:

Se disolvió 4-(6-amino-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)butanoato de etilo (1,0 g, 3,83 mmol) en ácido acético (3,0 ml) y agua (8,5 ml). Se añadió gas óxido de etileno a la solución en intervalos durante 4 h y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h adicionales. Se realizó una segunda alimentación de oxirano y se continuó la agitación durante otras 6 h. La reacción se siguió de CCF (metanol al 10 % en DCM). Después de la reacción, se añadió gota a gota la solución de reacción a una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 g) en agua (20 ml) a 0-5 °C. Se filtró una suspensión junto con un sólido

amorfo compacto y se lavó la torta de filtro resultante con agua (2 x 10 ml) y se secó durante la noche a 40 °C en una corriente constante de aire (1,21 g, 90 %).

Pureza por HPLC: 95,9 % de área rel.

5 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ = 7,30 (d, J = 9,5 Hz, 1H, aromát. CH=CN), 6,63 (d, J = 9,5 Hz, 1H, aromát. CH=CN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>), 6,62 (s, 1H, aromát. CH=CNMe), 4,75 (s. a., 2H, OH), 4,05 (c, J = 7,1 Hz, 2H,

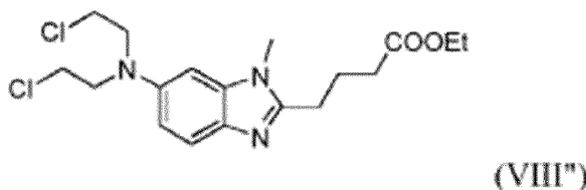
10 COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,61 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,57 (t, J = 6,4 Hz, 4H, 2xCH<sub>2</sub>N), 3,44 (t, J = 6,4 Hz, 4H, 2xCH<sub>2</sub>O), 2,80 (t, J = 7,4 Hz, CH<sub>2</sub>-imidazol), 2,44 (t, J = 7,4 Hz, CH<sub>2</sub>COO), 1,9 (p, J = 7,4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

15 RMN de <sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H} (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ = 172,58 (COO), 151,83 (NC=N), 144,41 (C-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>), 137,06 (aromát.), 133,83 (aromát.), 118,34 (aromát.), 108,14 (aromát.), 91,68 (aromát.), (NMe)CCHCN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, 59,68 (NCH<sub>2</sub>), 58,29 (OCH<sub>2</sub>), 54,07 (COOCH<sub>2</sub>), 32,76 (probablemente NCH<sub>3</sub>), 29,06 (probablemente CH<sub>2</sub>COO), 25,58 (CH<sub>2</sub>-imidazol), 22,12 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 14,03 (CH<sub>3</sub>).

CL-EM (ESI<sup>+</sup>): m/z = 350,1 (M+H<sup>+</sup>)

20 **Ejemplo 7: éster etílico de 6-iso-bendamustina (designación de acuerdo con la nomenclatura de la IUPAC: 4-[6-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il]butanoato de etilo (VIII<sup>o</sup>)**

[0039] Éster etílico de 6-iso-bendamustina que tiene la fórmula estructural



25 se preparó como sigue:

30 Se cargó un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y un condensador a reflujo con ventilación de aceite con oxicloruro de fósforo (2,0 ml, 21,9 mmol) y se calentó a una temperatura interna de 65 °C. Se añadió en porciones 4-[6-[bis(2-hidroxiethyl)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il]butanoate de etilo (1,0 g, 2,9 mmol) en los 13 minutos. Después de que se completara la adición, se calentó la mezcla a temperatura de reflujo y se continuó la agitación durante 10 minutos adicionales. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se añadió 1,2-dimetoxietano (2,3 ml) con agitación.

35 [0040] Se cargó un segundo matraz de fondo redondo con bicarbonato de potasio (10,7 g, 107 mmol) y agua potable (13 ml). Se añadió lentamente con agitación la solución de producto al bicarbonato en 20 min manteniendo una temperatura interna de aproximadamente 18 a 28 °C. La suspensión se diluyó con agua potable (10 ml) y se aisló el éster etílico de 6-iso-bendamustina como un sólido por medio de filtración, se lavó con agua potable (4 x 2,5 ml) y se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

40 Rendimiento (húmedo): 1,73 g

45 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ = 7,37 (d, <sup>3</sup>J=8,7 Hz, 1H, aromát. H-4), 6,78 (acoplamiento <sup>4</sup>J esperado no resuelto, 1H, aromát. H-7), 6,68 (d, <sup>3</sup>J=8,7 Hz, acoplamiento <sup>4</sup>J esperado no resuelto, 1H, aromát. H-5), 4,05 (c, <sup>3</sup>J=7,0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>C<sup>3/4</sup>), 3,75 (s, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 3,65 (s, 3H, C<sup>3/4</sup>N), 2,82 (t, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-éster), 2,44 (t, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-éster), 1,99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-éster), 1,18 (t, <sup>3</sup>J=7,0 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>C<sup>3/4</sup>).

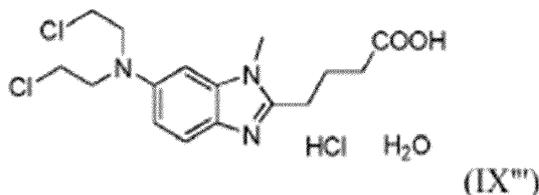
50 RMN de <sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H} (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ = 173,1 (COOEt), 153,3 (aromát. CN<sub>2</sub>), 143,0 (aromát. CN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sup>1</sup>)<sub>2</sub>), 137,6 (aromát.), 135,5 (aromát.), 119,3 (aromát. C-4), 109,3 (aromát. C-5), 94,0 (aromát. C-7), 60,2 (CH<sub>2</sub>C<sup>3/4</sup>), 53,7 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sup>1</sup>)<sub>2</sub>), 42,0 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sup>1</sup>)<sub>2</sub>), 33,3 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-éster), 29,8 (CH<sub>3</sub>), 26,1(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-éster), 22,6 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-éster), 14,6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Pureza por HPLC: 94,1 % de área relativa

55 CL-EM (ESI<sup>+</sup>): m/z = 386,0 (M + H<sup>+</sup>; 100% de intensidad relativa)

60 **Ejemplo 8: clorhidrato de 6-iso-bendamustina que contiene aproximadamente un 3,8 % en peso de agua (designación de acuerdo con la nomenclatura de la IUPAC: clorhidrato de ácido 4-[6-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il]butanoico (IX<sup>o</sup>)**

**[0041]** Se preparó clorhidrato de 6-iso-bendamustina que tiene la fórmula estructural



5 que contiene aproximadamente un 3,8 % en peso de agua de la siguiente manera:

Se cargó un matraz de fondo redondo con el éster etílico de 6-iso-bendamustina en bruto (1,5 g, producto húmedo) y ácido clorhídrico (37 %, 5,0 ml). Se concentró la solución con un evaporador rotatorio a una temperatura de baño de 60 °C a presión reducida durante 4 h. Se dejó que se enfriara el concentrado viscoso a aproximadamente 38 °C y se  
10 añadió agua de ósmosis inversa (10 ml). La agitación vigorosa de la mezcla produjo una emulsión que se solidificó tras raspar la pared de vidrio del recipiente. Se continuó la agitación durante 15 min adicionales a temperatura ambiente y se aisló el precipitado mediante filtración, se lavó con agua de ósmosis inversa (3 x 0,4 ml) para producir clorhidrato de 6-iso-bendamustina en forma de un sólido incoloro que contenía aproximadamente un 3,8 % en peso de agua después de secado durante la noche en una corriente de aire constante.

15 Rendimiento: 0,54 g (46 %)

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ = 16-14 (s. a., 0,7H, ácido), 13-11 (s. a., 0,7H, ácido), 7,57 (d, <sup>3</sup>J=9,1 Hz, 1H, aromát. H-4), 7,11 (d, <sup>4</sup>J=1,7 Hz, 1H, aromát. H-7), 7,07 (dd, <sup>3</sup>J=9,1 Hz, <sup>4</sup>J=1,7 Hz, 1H, aromát. H-5), 3,90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 3,86 (t, <sup>3</sup>J= 6,7 Hz, 4H, 2x NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C1), 3,80 (t, <sup>3</sup>J = 6,7

Hz, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C1), 3,16 (t, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH), 2,41 (t, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH), 2,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH); los protones ácidos disminuyeron en intensidad, supuestamente debido al intercambio de disolvente.

25 RMN de <sup>13</sup>C-{<sup>1</sup>H} (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): δ = 174,1 (COOH), 152,1 (aromát. CN<sub>2</sub>), 145,8 (aromát. CN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C1)<sub>2</sub>), 134,7 (aromát.), 122,3 (aromát.), 115,0 (aromát. C-4), 113,1 (aromát. C-5), 94,5 (aromát. C-7), 53,0 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C1)<sub>2</sub>), 41,7 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C1)<sub>2</sub>), 33,0 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH), 31,3 (CH<sub>3</sub>), 24,0 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH), 21,7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH). IR(KBr): véase espectro; número de onda = 1719 (COOH)

30 **[0042]** Contenido en agua mediante valoración de Karl Fischer: 3,8 % (contenido en agua calculado para clorhidrato de 6-iso-bendamustina que contiene una molécula de agua por molécula): 4,4 %) Contenido en cloruro mediante valoración: 8,5 % (contenido en cloruro calculado para monoclóhidrato): 8,6 %)

35 Pureza por HPLC: 98,6 % de área relativa

Pureza por RMN: >99 % (calculada para 6-iso-bendamustina Cl H<sub>2</sub>O)

40 CL-EM (ESI<sup>+</sup>): véase TIC y espectro; m/z = 358,1 (M-Cl-H<sub>2</sub>O; 100 % de intensidad relativa) Punto de fusión (no corregido): 174-176,5 °C (obtenido manualmente con un microscopio para punto de fusión; no fue visible la fusión/recristalización intermedia)

45 CDB (velocidad de calentamiento: 10 K/min): primer pico de fusión a 112,4 °C (aparición: 106,1 °C); un mínimo de recristalización a 119,8 °C (aparición: 117,1 °C); un segundo pico de fusión a 187,7 °C (aparición: 185,2 °C)

**[0043]** Los datos de difracción de rayos X en polvo (XRD) de las diez señales más intensas (valores 2θ y D redondeados al segundo decimal, los valores I/I<sub>0</sub> se redondean al primer decimal):

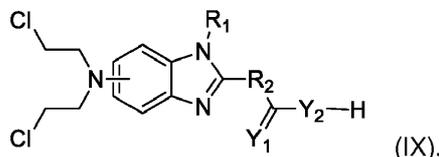
registro	2θ [°]	D [Å <sup>-1</sup> ]	I/I <sub>0</sub>
1	7,83	11,29	231,7
2	10,01	8,83	157,3
3	13,18	6,71	94,9
4	13,75	6,43	97,0
5	14,96	5,92	161,3
6	15,34	5,77	150,0
7	18,47	4,80	397,7

## ES 2 694 757 T3

8	22,27	3,99	1000,0
9	24,63	3,61	301,8
10	26,53	3,36	268,7

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula IX o una sal del mismo,



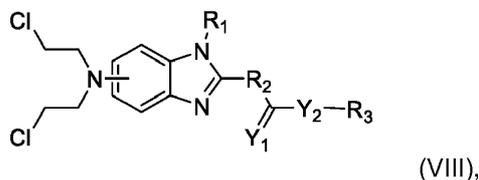
en la que R<sub>1</sub> es alquilo, arilo o alquilarilo; R<sub>2</sub> representa alcanodiilo, arileno, alquilarileno o arilalcanodiilo; Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan cada uno oxígeno, en la que el grupo bis(2-cloroetil)amino se une en la posición 6 de la estructura de anillo de bencimidazol.

2. El compuesto de fórmula IX de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto está en forma de una sal, y, en particular, en forma de un hidrato.

3. El compuesto de fórmula IX de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la sal comprende de 0,6 a 1,4 mol de agua con respecto a 1 mol del compuesto, y, en particular, de 0,8 a 1,2 mol de agua con respecto a 1 mol del compuesto.

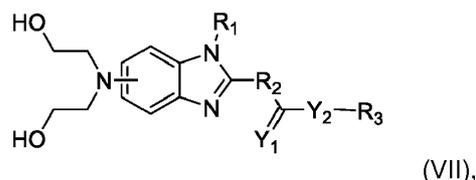
4. El compuesto de fórmula IX de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto está en forma de una sal de adición de base en la que la base se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de cinc, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio, dietilamina, trietilamina, etanolamina (2-aminoetanol), dietanolamina (2,2'-iminobis(etanol)), trietanolamina (2,2',2''-nitritoltris(etanol)), etilendiamina, piperazina, piperidina, pirrolidina, piridina, morfolina, 1H-imidazol, N-metil-glucamina, L-lisina, colina, L-arginina, benetamina, 4-(2-hidroxiethyl)-morfolina, trometamina, 2-(dimetilamino)etanol (Deanol), 1-(2-hidroxiethyl)-pirrolidina, 2-(dietilamino)-etanol, benztatina, hidrabamina y betaína.

5. Un compuesto de fórmula VIII o una sal del mismo,



en la que R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente entre sí de alquilo, arilo o alquilarilo; R<sub>2</sub> representa alcanodiilo, arileno, alquilarileno o arilalcanodiilo; Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan cada uno oxígeno; en la que el grupo bis(2-cloroetil)amino se une en la posición 6 de la estructura de anillo de bencimidazol; opcionalmente R<sub>3</sub> está sustituido con un resto amina -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> en el que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> independientemente entre sí representan alquilo sustituido o no sustituido o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos representan una cadena de alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que forma una estructura de anillo de 4 a 8 miembros junto con el nitrógeno localizado entre R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, en la que uno o más átomos de carbono en dicha estructura de anillo se reemplaza(n) opcionalmente por (a) heteroátomo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S).

6. Un compuesto de fórmula VII o una sal de adición de ácido del mismo,

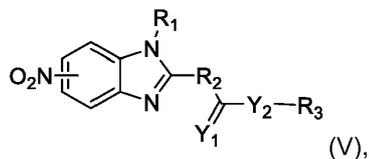


en la que R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente entre sí de alquilo, arilo o alquilarilo; R<sub>2</sub> representa alcanodiilo, arileno, alquilarileno o arilalcanodiilo; Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan cada uno oxígeno, en la que el grupo bis(2-hidroxiethyl)amino se une en la posición 6 de la estructura de anillo de bencimidazol; opcionalmente R<sub>3</sub> está sustituido con un resto amina -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> en el que R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> independientemente entre sí representan alquilo sustituido o no sustituido o R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos representan una cadena de alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que forma una estructura de anillo de 4 a 8 miembros junto con el nitrógeno localizado entre R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, en la que uno o más átomos de

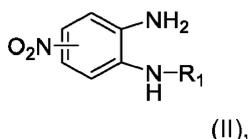
carbono en dicha estructura de anillo se reemplaza(n) opcionalmente por (a) heteroátomo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S).

- 5 7. Los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizados por** al menos una de las características estructurales (A) a (D):
- (A) R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sub>2</sub> es alcanodiilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y, en particular, R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sub>2</sub> es alcanodiilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- 10 (B) R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> es alcanodiilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- (C) R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es propanodiilo; y
- (D) en los compuestos de fórmula VIII y VII, R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y, en particular, etilo.
- 15 8. Los compuestos de fórmula VIII o VII de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en la que R<sub>3</sub> está sustituido con un resto amina -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> en forma de una estructura de anillo formada por R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> junto con el nitrógeno localizado entre R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub>, en el que dicha estructura de anillo está **caracterizada por** al menos una de las características estructurales (i) a (v):
- 20 (i) un átomo de carbono se reemplaza por un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, y, en particular, un átomo de oxígeno;
- (ii) un átomo de nitrógeno adicional está sustituido (-NR<sub>7</sub>-) o no sustituido (-NH-), en particular, sustituido con R<sub>7</sub> seleccionado del grupo que consiste en alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo, y, más en particular, con alquilo;
- 25 (iii) la estructura de anillo está en forma de un anillo de 5 o 6 miembros, y, en particular, un anillo de 6 miembros;
- 30 (iv) la estructura de anillo se selecciona del grupo que consiste en pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolino, en particular, piperazina o morfolino, y, más en particular, morfolino;
- (v) los átomos de la estructura de anillo pueden estar no sustituidos, o sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfuro C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino no sustituido (-NH<sub>2</sub>), dialquilamino en el que alquilo es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; en particular alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; más en particular, la estructura de anillo no está sustituida.
- 35 9. Los compuestos de fórmula IX, VIII o VII de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que los compuestos están en forma de una sal de adición de ácido en la que el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido glutámico, ácido (+)-L-tartárico, ácido cítrico, ácido (-)-L-málico, ácido DL-láctico, ácido L-ascórbico, ácido succínico, ácido adípico, ácido acético, ácido esteárico, ácido carbónico, ácido tiocianico, ácido glicerol-fosfórico, ácido L-aspártico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido D-glucurónico, ácido glicólico, ácido D-glucoheptónico, ácido hipúrico, ácido D-glucónico, ácido glutárico, ácido sebáico, ácido cáprico (decanoico), ácido láurico, ácido palmítico, ácido algínico, ácido benzoico, ácido nicotínico, ácido propiónico, ácido caprílico (octanoico), ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido ciclámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido dodecilsulfúrico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido oxálico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido pannico (embónico), ácido 2-oxoglutárico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido malónico, ácido gentísico, ácido lactobiónico, ácido (-)-L-piroglutámico, ácido oleico, ácido (+)-alcanfórico, ácido isobutírico y ácido orótico.
- 40 10. Los compuestos de fórmula IX o VIII de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en forma de su ácido/base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento terapéutico de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en leucemia de linfocitos T aguda, eritroleucemia, osteosarcoma de Ewing, carcinoma de mama (hormonodependiente), carcinoma de cuello uterino, cáncer colorrectal, meduloblastoma, glioblastoma y astrocitoma, melanoma maligno, linfoma histocítico, carcinoma pancreático, cáncer de próstata (metástasis de un ganglio linfático subclavicular), carcinoma bronquial de células grandes, adenocarcinoma colorrectal y osteosarcoma; y, en particular, seleccionadas del grupo que consiste en leucemia de linfocitos T aguda, eritroleucemia, osteosarcoma de Ewing, melanoma maligno, linfoma histocítico, carcinoma pancreático, cáncer de próstata (metástasis de un ganglio linfático subclavicular), carcinoma bronquial de células grandes, adenocarcinoma colorrectal y osteosarcoma; y, más en particular, seleccionadas del grupo que consiste en osteosarcoma de Ewing, melanoma maligno, carcinoma pancreático, cáncer de próstata (metástasis de un ganglio linfático subclavicular), adenocarcinoma colorrectal y osteosarcoma.
- 55 60 65

11. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula V o una sal de adición de ácido del mismo,



5 en la que R<sub>1</sub> representa alquilo, arilo o alquilarilo; R<sub>2</sub> es alcanodiilo, arileno, alquilarileno o arilalcanodiilo; y R<sub>3</sub> representa H, alquilo, arilo o alquilarilo; Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> representan cada uno oxígeno, en la que el grupo nitro se une en la posición 6 de la estructura de anillo de benzimidazol, o una sal de adición de ácido del mismo, procedimiento en el que un compuesto de fórmula II

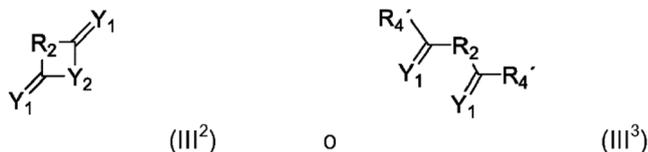


10 en la que R<sub>1</sub> se define como anteriormente, y el grupo nitro se une a cualquiera de las posiciones 3, 4 y 6 del resto anilina, cuando R<sub>3</sub> representa alquilo, arilo o alquilarilo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III<sup>1</sup>

15

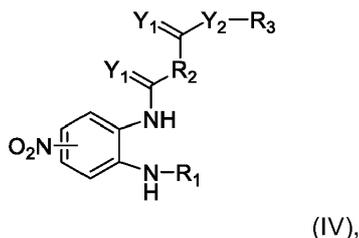
(III<sup>1</sup>)

20 en la que R<sub>2</sub>, Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> se definen como anteriormente, R<sub>3</sub>' representa alquilo, arilo o alquilarilo y R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en -Y<sub>2</sub>-H, cloro (-Cl) e -Y<sub>2</sub>-CY<sub>1</sub>-R<sub>2</sub>-CY<sub>1</sub>-Y<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>'; o cuando R<sub>3</sub> representa H, el compuesto de fórmula II se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III<sup>2</sup> o un compuesto de fórmula III<sup>3</sup>



25 en la que R<sub>2</sub>, Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> se definen como anteriormente, y R<sub>4</sub>' independientemente entre sí representan -Y<sub>2</sub>-H o cloro (-Cl), en particular, ambos R<sub>4</sub>' representan -Y<sub>2</sub>-H o un R<sub>4</sub>' = -Y<sub>2</sub>-H y el otro R<sub>4</sub>' = cloro (-Cl) y, más en particular, ambos R<sub>4</sub>' = -Y<sub>2</sub>-H, con la condición de que en el caso del compuesto de fórmula III<sup>3</sup> en la que ambos R<sub>4</sub>' = cloro, el grupo cloro que no formó una amida con un compuesto de amina de fórmula II se hidrolice a fin de convertir dicho grupo cloro en un grupo hidroxilo (-OH).

- 30
- 35 12. El procedimiento de acuerdo con reivindicación 11, en el que dicho procedimiento se lleva a cabo sin aislamiento de un compuesto intermedio de fórmula IV



40 en la que R<sub>1</sub> representa alquilo, arilo o alquilarilo; R<sub>2</sub> representa alcanodiilo, arileno, alquilarileno o arilalcanodiilo; y R<sub>3</sub> representa H, alquilo, arilo o alquilarilo; o una sal de adición de ácido del mismo.

- 5
13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en el que R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> es alcanodiilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y, en particular, R<sub>1</sub> es metilo, R<sub>2</sub> es propanodiilo, R<sub>3</sub> es H o etilo; y/o en el compuesto de fórmula III<sup>1</sup>, R<sub>4</sub> = -Y<sub>2</sub>-CY<sub>1</sub>-R<sub>2</sub>-CY<sub>1</sub>-Y<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>'.
- 10
14. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula IX, VIII o VII de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, el procedimiento que comprende las etapas de:
- (a) preparar un compuesto de fórmula V de acuerdo con un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, y
- (b) convertir adicionalmente el compuesto de fórmula V en uno cualquiera de los compuestos de fórmula IX, VIII o VII.
- 15
15. Una composición farmacéutica para su administración oral y/o parenteral que comprende un compuesto de fórmula IX y/o VIII de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en forma de su ácido/base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un agente(s) farmacéuticamente activo(s) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.