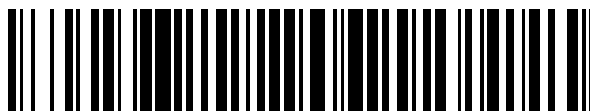


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 856**

51 Int. Cl.:

C07D 233/61 (2006.01)

C07C 291/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2017** **E 17158359 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019** **EP 3214075**

54 Título: **Proceso seguro y eficaz para la preparación de carmustina**

30 Prioridad:

02.03.2016 IT UB20161230

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

14.04.2020

73 Titular/es:

**NERPHARMA SRL (100.0%)
Viale Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**TOMASI, ATTILIO;
CANDIANI, ILARIA;
CORCELLA, FRANCESCO y
CALDARELLI, FRANCESCO SAVERIO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 753 856 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso seguro y eficaz para la preparación de carmustina

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de carmustina. La presente invención se refiere también a compuestos intermedios los cuales son útiles en un proceso de este tipo y a la preparación de dichos compuestos intermedios.

La carmustina, que también se conoce como BCNU (1) y cuyo nombre químico es 1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, es bien conocida y usada por sus propiedades antitumorales. En particular, se usa en el tratamiento de varios tipos de cáncer cerebral (incluyendo glioma, glioblastoma multiforme, meduloblastoma y astrocitoma), cáncer de colon, cáncer de pulmón, mieloma múltiple y linfoma (de Hodgkin y no-Hodgkin). Por consiguiente, son de gran utilidad las mejoras en el proceso para su preparación.

Se han descrito varios métodos para la preparación de BCNU (1), difiriendo en la inserción de la fracción nitrosa bien en la penúltima etapa o en la última. En el último caso, la nitrosación se lleva a cabo en 1,3-bis(2-cloroetil)-1-urea (BCU, 2), el cual representa un intermedio altamente valioso.

La preparación de BCU (2), que también está disponible comercialmente, es posible conforme a varios enfoques sintéticos, por ejemplo por reacción de aziridina y fosgeno (véanse por ejemplo, J. Chem. Soc. 1962, 1481-1487; US Patent 2,288,178); por reacción de 2-cloroetilamina y fosgeno o sus análogos (véanse por ejemplo, J. Med. Chem. 1963, Vol. 6, 669-681, y J. Org. Chem. 1981, 46, 5309-5321); por reacción de 2-cloroetilamina y 2-cloroetilisocianato (véanse por ejemplo, J. Org. Chem. 1981, 46, 5309-5321, y J. Pharm. Sciences 1989, Vol. 78, 8, 652-659). Todas estas preparaciones emplean reactivos altamente tóxicos y altamente sensibles a la humedad, como fosgeno y trifosgeno, los cuales necesitan manipularse con cuidado. Por consiguiente, existe la necesidad de un proceso de preparación más seguro y conveniente.

La nitrosación de BCU con trióxido de dinitrógeno (N_2O_3) en diclorometano se da a conocer en la Patente US 4,028,410. La nitrosación de BCU con nitrito sódico en ácido fórmico acuoso se informa por ejemplo en J. Med. Chem. 1963, Vol. 6, p.669-681, y en J. Org. Chem. 1981, 46, 5309-5321. La patente US 6,096,923 da a conocer la reacción de un derivado de urea con un nitrito metálico en un sistema de disolventes de dos fases que comprende un ácido mineral acuoso y un disolvente orgánico no miscible. Sin embargo, sigue habiendo la necesidad de un proceso nuevo y eficaz para la producción de carmustina.

Los presentes inventores han ideado un proceso nuevo y eficaz para la preparación de BCNU (1), el cual emplea materiales de partida seguros y fácilmente disponibles bajo condiciones de reacción suaves y permite la recuperación del producto con buen rendimiento y una pureza elevada. Por estas razones, un proceso nuevo de este tipo también es apropiado para la producción a escala de planta.

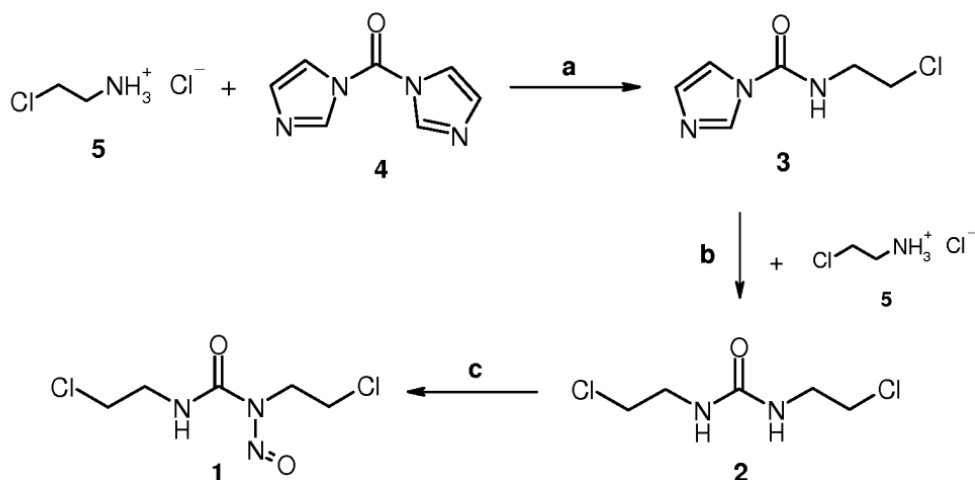
Se informa en el documento Org. Lett. 2012, Vol.14, No.11, 2814-2817 que 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI, 4) reacciona con aminas en agua para conseguir la correspondiente carbonylimidazolida N-sustituida. El documento Molecules 2015, 20, 1078-1087 da a conocer la preparación de *N*-(2-cloroetil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (3) mediante la reacción de 2-cloroetilamina con CDI en acetonitrilo en presencia de trietilamina, seguido de una reacción adicional sin ser aislado. Ahora se ha encontrado que CDI reacciona con clorhidrato de 2-cloroetilamina (5) en medio acuoso, opcionalmente en presencia de una base, rindiendo *N*-(2-cloroetil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (3) la cual se obtiene con buen rendimiento y se aísla fácilmente mediante precipitación espontánea y posterior filtración. Dicho producto intermedio se puede secar al vacío y se puede almacenar antes de ser transformado en BCU (2). De hecho, puede reaccionar con otra molécula de clorhidrato de 2-cloroetilamina (5) en un disolvente, opcionalmente en presencia de una base, dando como resultado la formación de BCU (2).

Dicho procedimiento de dos etapas en realidad se puede realizar incluso como una reacción de un solo recipiente, es decir, sin la necesidad de aislar el intermedio derivado de imidazolilo (3). CDI (4) reacciona con un equivalente de clorhidrato de 2-cloroetilamina (5) en un medio acuoso, opcionalmente en presencia de una base, proporcionando *N*-(2-cloroetil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (3), la cual precipita a partir de la mezcla de reacción. La segunda reacción tiene lugar con la adición de un segundo equivalente de clorhidrato de 2-cloroetilamina (5) e incrementando la temperatura de reacción. La 1,3-bis(2-cloroetil)-1-urea (BCU, 2) se aísla fácilmente por filtración y se puede usar como tal para seguir la transformación, es decir, para la preparación de BCNU (1).

Se han ideado condiciones mejoradas para la reacción de nitrosación de BCU (2), las cuales suponen el uso de un nitrito metálico y ácido fórmico en una secuencia específica de etapas que permite un control sencillo del progreso de la reacción. El siguiente procedimiento de procesado da lugar a un producto altamente puro con un rendimiento muy bueno. El nitrito metálico, preferentemente nitrito sódico, se disuelve en un medio acuoso y a dicha solución se le añaden BCU (2) y un disolvente orgánico inmiscible en agua, por ejemplo un disolvente hidrocarburo clorado. BCU (2) no es soluble en estas condiciones de reacción sino que se obtiene una mezcla trifásica, comprendiendo dos disolventes inmiscibles y el sólido BCU (2). A la mezcla trifásica enfriada se le añade ácido fórmico gota a gota, permitiendo así la nitrosación de BCU (2) y la disolución del producto de reacción BCNU (1) en la fase orgánica. Cuando acaba la adición de ácido fórmico, la reacción generalmente está completa, resultando en una solución clara de dos fases, de la cual es sencilla la purificación y aislamiento de BCNU (1).

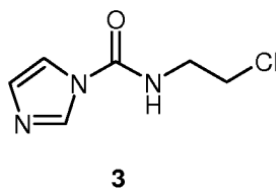
Todo el proceso se resume en el Esquema 1:

Esquema 1



Así, un primer objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de 1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea (BCNU, 1) el cual comprende:

- reacción del clorhidrato de 2-cloroetilamina (5) con carbonildiimidazol (CDI, 4) en un medio acuoso;
- reacción del derivado de imidazolil resultante *N*-(2-cloroetil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (3)



con clorhidrato de 2-cloroetilamina (5) en un disolvente orgánico en un medio acuoso obteniendo así el intermedio 1,3-bis(2-cloroetil)-1-urea (BCU, 2).

En una realización preferida, el disolvente orgánico en la etapa 1) es THF.

En otra realización preferida, la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo 0-10 °C.

En una realización más preferida, la temperatura en la etapa a) está en el intervalo 0-5 °C, más preferentemente en el intervalo 0-3 °C.

Preferentemente, la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo 20-60 °C.

También preferentemente, la temperatura en la etapa b) está en el intervalo 40-45 °C, más preferentemente 40 °C.

En otra realización, el proceso anterior se lleva a cabo en presencia de una base, en al menos una de las etapas a) y b) independientemente. Como ejemplo, la etapa a) se lleva a cabo en presencia de una base, a un pH en el intervalo 7,5 a 8,5, por ejemplo en presencia de NaOH. En otro ejemplo, la etapa b) se lleva a cabo en presencia de una base, preferentemente K₂CO₃ o NaOH. En otro ejemplo, la etapa b) se lleva a cabo en THF en presencia de K₂CO₃ o en un medio acuoso en presencia de NaOH.

Preferentemente, el proceso comprende también nitrosación de BCU (2) para rendir BCNU (1) (etapa c).

En una realización preferida, la nitrosación de BCU (2) se lleva a cabo mediante la realización de la siguiente secuencia de etapas:

- disolviendo un nitrito metálico en un medio acuoso;
- adicionando BCU (2) y un disolvente orgánico inmiscible en agua a la solución acuosa resultante de la etapa c1) para formar una mezcla de reacción trifásica;
- adicionando ácido fórmico a dicha mezcla de reacción trifásica a una temperatura en el intervalo 0-10°C;

y opcionalmente aislando BCNU (1) preparado de este modo a partir de la fase orgánica.

Preferentemente, en la etapa c1) el nitrito metálico es nitrito sódico (NaNO₂), en la etapa c2) el disolvente es un

disolvente hidrocarburo clorado, preferentemente diclorometano (DCM), y la etapa c3) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo 0-5 °C, más preferentemente 0-3 °C. Aún más preferentemente, dicho proceso comprende además la purificación de BCNU (1) por filtración de la fase orgánica a través de gel de sílice.

5 Un segundo objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de BCU (2) el cual comprende las etapas siguientes:

- a) reacción de clorhidrato de 2-cloroetilamina (5) con CDI (4) en un medio acuoso;
- b) reacción del derivado de imidazolilo resultante *N*-(2-cloroetil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (3) con clorhidrato de 2-cloroetilamina (5) en un disolvente orgánico o en un medio acuoso, obteniendo así el intermedio BCU (2).

En una realización preferida, el disolvente orgánico en la etapa b) es THF.

10 En otra realización preferida, la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo 0-10 °C. En una realización más preferida, la temperatura en la etapa a) está en el intervalo 0-5°C, más preferentemente el intervalo 0-3°C.

Preferentemente, la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo 20-60 °C.

Más preferentemente, la temperatura en la etapa b) está en el intervalo 40-45°C, más preferentemente es 40°C.

15 En otra realización, el proceso anterior se lleva a cabo en presencia de una base, en al menos una de las etapas a) y b), independientemente. Como ejemplo, la etapa a) se lleva a cabo en presencia de una base, a un pH en el intervalo 7,5 a 8,5, por ejemplo en presencia de NaOH. En otro ejemplo, la etapa b) se lleva a cabo en presencia de una base, preferentemente K₂CO₃ o NaOH. En otro ejemplo, la etapa b) se lleva a cabo en THF en presencia de K₂CO₃ o en un medio acuoso en presencia de NaOH.

20 Un tercer objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de BCU (2) en el cual las anteriores etapas a) y b) se llevan a cabo como una reacción en un recipiente en un medio acuoso.

Además, un cuarto objeto de la presente invención es el uso del compuesto intermedio (3) como se define arriba para la preparación de BCU (2).

Finalmente, un quinto objeto de la presente invención es el uso del compuesto intermedio (3) como se define arriba para la preparación de BCNU (1).

25 A continuación se define un modo detallado de realización de la presente invención.

De acuerdo con la etapa **a)**, el clorhidrato de 2-cloroetilamina (5) en una solución acuosa reacciona con CDI (4), el cual se añade en porciones, durante un tiempo que varía entre 10 min y 96 horas para proporcionar *N*-(2-cloroetil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (3). Alternativamente, se añade una base acuosa antes de la adición de CDI, obteniendo así una solución con un pH en el intervalo 7,5-8,5, siendo la base, por ejemplo, carbonato sódico (Na₂CO₃), K₂CO₃, NaOH, o hidróxido potásico (KOH). Si se añade una base, preferentemente el pH es aproximadamente 8, la base es NaOH, más preferentemente NaOH 10%. Típicamente, esta etapa se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo 0-10 °C. La temperatura de reacción está preferentemente en el intervalo 0-5°C. El producto de reacción precipita directamente a partir de la solución acuosa del medio de reacción y después se filtra y se seca antes de someterse a la etapa b).

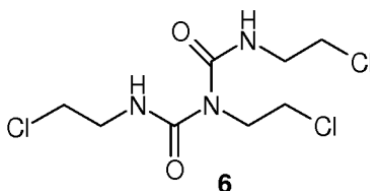
30 De acuerdo con la etapa **b)**, *N*-(2-cloroetil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (3) reacciona con clorhidrato de 2-cloroetilamina (5) en un disolvente orgánico, preferentemente en THF, o en un medio acuoso. Típicamente, esta etapa se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo 20-60 °C, preferentemente a aproximadamente 40 °C, durante un tiempo que varía entre 10 min y 96 horas para proporcionar BCU (2). Alternativamente, se añade también una base a la mezcla de reacción, por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaOH, KOH, preferentemente K₂CO₃. El disolvente se evapora al vacío y después el producto precipita después por adición de agua. La suspensión obtenida se filtra, se lava con agua y se seca.

35 Cuando las etapas a) y b) se llevan a cabo como una reacción de un recipiente, esto es como un proceso sin etapas o directo, el intermedio (3) no se aísla. CDI (4) reacciona con un equivalente de clorhidrato de 2-cloroetilamina (5) en un medio acuoso, opcionalmente en presencia de una base, como se define arriba en la etapa a), proporcionando el intermedio (3), el cual precipita a partir de la mezcla de reacción. La segunda reacción tiene lugar con la adición en el mismo vaso de reacción de un segundo equivalente de clorhidrato de 2-cloroetilamina (5) y aumento de la temperatura de reacción, preferentemente a 40-45 °C. Cuando la reacción se ha completado, la suspensión se enfría a temperatura ambiente (20-25 °C) y BCU (2) se aísla fácilmente por filtración y secado y se puede usar como tal para la preparación de BCNU (1).

50 De acuerdo con la etapa **c)**, la nitrosación de BCU (2) se obtiene por adición de ácido fórmico gota a gota a una suspensión trifásica de BCU (2) en una solución acuosa de un nitrito metálico, preferentemente NaNO₂, en presencia de un disolvente orgánico inmiscible en agua, por ejemplo un éter, preferentemente metil terc-butil éter (MTBE), o un disolvente hidrocarburo clorado, preferentemente DCM o tolueno. Típicamente, esta etapa se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo 0-10 °C, preferentemente 0-5 °C, más preferentemente 0-3 °C, durante un tiempo que varía

entre 10 min y 96 horas. El aislamiento del producto final (1), BCNU, se obtiene por separación de la fase orgánica a partir de la fase acuosa y el lavado de ésta con agua. Después, la fase orgánica se filtra preferentemente a través de un relleno de gel de sílice. Preferentemente, el gel de sílice es de elevado grado de pureza. Más preferentemente, el gel de sílice es para cromatografía flash, con tamaño de poro 60 Å, 230-400 mesh.

- 5 Se ha encontrado que 1,3,5-tris-2-cloroetil biuret de formula (6)



- 10 identificado por LC-UV-MS, representa una impureza común la cual está presente en la mezcla de reacción, en particular en la fase orgánica, al final de la etapa c) de nitrosación en una cantidad en el intervalo de generalmente 0.01-1% de Área (HPLC). Esta es la única impureza, dejando aparte la BCU (2) sin reaccionar, la cual se detecta tras el procesado.

La filtración a través de un relleno de gel de sílice permite la eliminación completa de dicha impureza (6), la cual se vuelve indetectable por HPLC en el producto final.

- 15 La solución orgánica filtrada de BCNU (1) se evapora hasta residuo y el producto se aísla por cristalización en disolventes orgánicos. Como ejemplo, el residuo oleoso se disuelve en un disolvente apropiado, tal como un éter, un hidrocarburo aromático, un éster o una cetona, preferentemente MTBE, y se precipita mediante la adición de un segundo disolvente, en el cual BCNU no es soluble, por ejemplo un hidrocarburo cíclico o lineal, preferentemente n-heptano. La precipitación se obtiene fácilmente bien añadiendo el segundo disolvente gota a gota en la solución de BCNU o bien añadiendo la solución de BCNU en el segundo disolvente.

- 20 En todos los ejemplos, el medio acuoso puede ser agua. Alternativamente, el medio acuoso puede contener otros componentes, siempre y cuando no tengan un impacto adverso significativo o impidan la reacción particular de esa etapa. Otras características de la invención resultarán aparentes en el curso de las descripciones siguientes de realizaciones ejemplares que se indican para ilustrar la invención y no pretenden limitarla.

Parte experimental

Métodos analíticos

- 25 El método de HPLC cumple con las condiciones descritas para el API (Active Pharmaceutical Ingredient) en la monografía de Carmustina USP 37 2014 (United States Pharmacopoeia), usando una columna Zorbax SB C18 (150x4.6 mm; 5 µm). Los tiempos de retención (RT) se indican en minutos, la longitud de onda es 200 nm. Las masas se indican como relación m/z.

- 30 Se encontró que este método permite no sólo la detección de carmustina (BCNU, 1) sino también la del intermedio imidazolilo (3) y de BCU (2). El clorhidrato de 2-cloroetilamina no se puede detectar por HPLC/UV.

Todos los datos de % de área de HPLC indicados aquí fueron generados con el método de HPLC de la Tabla 1:

Tabla 1. Método de HPLC para el API Carmustina (USP 37 2014)

Instrumento HP 1100	
Columna	Zorbax SB C18 150 X 4,6 mm, 5,0 µm
Fase móvil	Acetonitrilo/agua 30/70
Flujo	1,5 ml/min
Temperatura de columna	Temperatura ambiente
Temperatura de auto-muestreador	5°C
Longitud de onda	200

(continuación)

Volumen de inyección	5 µl	
Tiempo de elución	15'	
Preparación de muestra para pureza	1 mg/ml en ACN	
Tiempo de elución	Intermedio (3)	RT 1,7
	BCU (2)	RT 1,9
	Carmustina (1)	RT 9,3
	1,2,3-tris-2-cloroetil biuret (6)	RT 12,4

Los datos LC-UV-MS se adquirieron en un instrumento LC/MSD 1100 Series usando la técnica de ionización ESI(+) y un método de HPLC que difiere del método de USP sólo por la adición de ácido fórmico (HCOOH) 0.1% a los eluyentes de HPLC.

- 5 Los espectros ^1H -RMN se registraron en DMSO- d_6 a una temperatura constante de 28°C en un espectrómetro Varian INOVA 500 operando a 499,55 MHz y equipado con una sonda de detección indirecta PFG de 5 mm eje z ($^1\text{H}\{^{15}\text{N}-^{31}\text{P}\}$). Los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Las abreviaturas siguientes se usan para las multiplicidades: s = singulete; d = doblete; t = triplete; q = cuarteto, m = multiplete; dd = doble doblete.
- 10 Los espectros ^1H -RMN cuantitativos se registraron de acuerdo con el método descrito en Organic Process Research and Development, 2004, Vol. 8, 381-384.

Los ejemplos siguientes pretenden ilustrar la invención sin limitaciones al alcance de la misma.

Ejemplo 1 - preparación de BCNU (1)

Etapas a

- 15 Preparación del intermedio N-(2-cloroetil)-1H-imidazol-1-carboxamida (3)

En un reactor se cargaron 1,4 l de agua y se enfrió a 0-3 °C. Se añadió clorhidrato de 2-cloroetilamina (5) (200 g, 1,72 mol), la mezcla se agitó para obtener una solución (pH medido de aprox. 6,3). A la solución agitada se añadió CDI (4) (300 g, 1,85 mol) a porciones, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Al final de la adición la mezcla de reacción se dejó agitando a 0-5 °C durante 4 h. Precipitó un sólido blanco, el cual se filtró y se lavó dos veces con 300 ml de agua. El producto húmedo se secó a 45 °C al vacío durante unas 18 horas, para rendir 252 g de sólido seco del compuesto del título.

Rendimiento del 85%, Pureza HPLC 100% de área.

Etapas b

Preparación de BCU (2) en THF

- 25 En un reactor se cargaron 660 g (3,80 mol) de N-(2-cloroetil)-1H-imidazol-1-carboxamida (3) en 9,3 l de THF. Se añadió clorhidrato de 2-cloroetilamina (520 g, 4,48 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 40-45 °C bajo agitación. La reacción se completó en unas 6,5 horas.

Procesado: el disolvente se evaporó al vacío hasta el final de la destilación. Se añadieron 9,3 l de agua y la suspensión se agitó durante 1 hora a 5-10 °C. La suspensión se filtró y el sólido se lavó dos veces con 1 l de agua; el producto húmedo se secó al vacío a 40 °C hasta peso constante, rindiendo 573 g del compuesto del título.

Rendimiento del 81,4%, Pureza HPLC 100% de área.

Etapas c

Nitrosación de BCU (2)

- 35 NaNO_2 (677 g, 9,8 mol) se disolvió en 3,4 l de agua. A la solución se añadieron BCU (2) (282 g, 1,52 mol) y DCM (7 l). La mezcla se agitó y se enfrió a 0-3 °C. A la mezcla trifásica se añadió ácido fórmico (0,425 l, 11,26 mol) gota a gota durante unos 30 minutos. Al final de la adición se obtuvieron dos fases de líquido claro. La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales y se muestreó la fase orgánica. La reacción se consideró completa cuando el % de área de

HPLC del material de partida fue inferior al 0,5%.

Procesado: las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (3,3 l x 2). La solución se evaporó hasta un volumen de 1,1 l y después se eluyó a través de gel de sílice, pre-empaquetada con DCM (700 gramos de gel de sílice de grado de pureza elevado por cromatografía flash, tamaño de poro 60 Å, 230-400 mesh ASTM) con lavado final con DCM. El disolvente recogido (3,5 l) se evaporó hasta residuo, manteniendo la temperatura interna inferior a 10°C. El residuo se recogió con MTBE (1,4 l) pre-enfriado y la disolución se evaporó hasta residuo. El residuo se volvió a recoger con MTBE (0,425 l) pre-enfriado. A esta solución se le añadió n-heptano (3,5 l) pre-enfriado, manteniendo la temperatura entre 0 y 3 °C (unos 30 minutos). Al final de la adición se continuó la agitación durante 60 minutos a una temperatura interna de 0 °C. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con n-heptano pre-enfriado (0,45 l). El producto se secó al vacío a temperatura ambiente hasta peso constante para proporcionar 283 g de BCNU (1).

Rendimiento del 87%, Pureza HPLC 100% de área (de acuerdo con el método de Farmacopea de Estados Unidos USP 37 2014), pureza RMN 99,0%.

Ninguno de los disolventes usados (MTBE, DCM, n-heptano) se detectó por ¹H-RMN.

Ejemplo 2 - preparación de BCNU (1) en presencia de base

Etapa a

Preparación del intermedio *N*-(2-cloroetil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (3) en presencia de base

En un reactor se cargaron 750 ml de agua y se enfrió a 0-5 °C. Se añadió clorhidrato de 2-cloroetilamina (5) (100 g, 862 mmol) y la mezcla de reacción se agitó para obtener una solución. El pH se ajustó a 8 con NaOH 10%, manteniendo la temperatura a 0-5 °C. A la solución agitada, se añadió CDI (4) (150 g, 925 mmol) a porciones durante 2 horas. Al final de la adición la mezcla de reacción se dejó agitando a 0-5 °C durante la noche. Precipitó un sólido blanco, el cual se filtró y lavó dos veces con 250 ml de agua. Se obtuvieron 132 g de producto húmedo, el cual se secó a 45 °C al vacío durante unas 18 horas, para proporcionar 110 g de sólido seco.

Rendimiento del 73,3%, Pureza HPLC 100% de área

¹H-RMN (500 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 8,77(t, J=5,9, 1H), 8,24 (dd, J=1,0, 1,5, 1H), 7,67 (dd, J=1,5, 1,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=1,0, 1,5 Hz, 1 H), 3,75 (t, J=5,9 Hz, 2H), 3,57 (q, J=5,9 Hz, 2H)

Etapa b

Preparación de BCU (2) en THF en presencia de base

En un reactor se cargaron 94,4 g (545,8 mmol) de *N*-(2-cloroetil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (3) en 1350 ml de THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una disolución completa. Se añadió clorhidrato de 2-cloroetilamina (75 g, 641,4 mmol) seguido de K₂CO₃ (161 g, 1170 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C agitando a fondo. La reacción se completó en unas 4 horas.

Procesado: el disolvente se evaporó al vacío hasta el fin de la destilación. Se añadieron 1350 ml de agua y la suspensión se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el sólido se lavó tres veces con 200 ml de agua; el producto húmedo se secó en un secador de bandeja al vacío a 45 °C durante 18 horas, proporcionando 90,5 g de sólido seco.

Rendimiento del 87,2%, Pureza HPLC 100% de área

¹H-RMN (500 MHz), δ (ppm, DMSO-*d*₆): 6,31 (t, J=6,2, 1H), 3,75 (t, J=6,2, 2H), 3,56 (q, J=6,2 Hz, 2H)

Etapa c

Nitrosación de BCU (2)

NaNO₂ (144 g, 2,086 mol, 6,1 eq.) se disolvió en 720 ml de agua. A la solución se añadieron BCU (2) (60 g, 0,342 mol) y DCM (1800 ml). La mezcla se agitó y se enfrió a 0-3 °C. A la mezcla trifásica se añadió ácido fórmico (109,8 g, 2,388 mol, 7 eq.) gota a gota durante unos 30-40 minutos. Al final de la adición se obtuvieron dos fases de líquido claro. La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales y se muestreó la fase orgánica. La reacción se consideró completa cuando el % de área de HPLC del material de partida fue inferior al 0,5%.

Procesado: las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (720 ml x 2). La solución se filtró a través de un pequeño relleno de gel de sílice, pre-empaquetado con DCM (4 gramos de gel de sílice de grado de pureza elevado para cromatografía flash, tamaño de poro 60 Å, 230-400 mesh ASTM, por gramo de BCU (2) usado en la reacción). Al final de la filtración el relleno de gel de sílice se lavó dos veces con 200 ml de DCM. El disolvente recogido se evaporó hasta residuo, manteniendo la temperatura interna inferior a 10°C. El residuo se recogió con MTBE (90 ml). A esta solución se añadió n-heptano (750 ml) gota a gota durante unos 30-40 minutos. Durante la

adición el producto empezó a precipitar. Al final de la adición se continuó la agitación durante 60 minutos a una temperatura interna de 0 °C. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con n-heptano (50 ml). El producto se secó al vacío a temperatura ambiente hasta peso constante (unas 3 horas).

Se obtuvieron 55,8 g de producto seco como polvo amarillento.

- 5 Rendimiento del 80,4%, Pureza HPLC 99,7% de área. El contenido residual de 2-cloroetilamina se determinó con el procedimiento 3 descrito en la Farmacopea de Estados Unidos USP 37 2014, y se encontró dentro de las especificaciones.

No se detectó por ¹H-RMN ninguno de los disolventes usados (MTBE, DCM, n-heptano).

¹H-RMN (500 MHz), δ (ppm, DMSO-d₆): 8,95 (t, J=5,6, 1H), 4,09 (t, J=6,4, 2H), 3,75 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,62 (m, 4H)

10 Ejemplo 3

Etapas a/b como reacción en un recipiente

Preparación de BCU (2) en agua en presencia de base

- 15 En un reactor, se cargó *N*-(2-cloroetil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (3) (1,6 g, 9,2 mmol) en 7,5 ml de agua, seguido por la adición de clorhidrato de 2-cloroetilamina (5) (1,06 g, 9,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C, el pH se ajustó a 7,6 con NaOH 10% y se agitó a fondo. La reacción se completó en unas 4 horas.

Procesado: La mezcla se enfrió a 20-25°C y la suspensión se filtró, lavando el sólido tres veces con 10 ml de agua. El producto húmedo se secó en un secador de bandeja al vacío a 45 °C durante unas 18 horas, proporcionando 1,8 g de sólido seco BCU (2). Pureza HPLC 100% de área.

Ejemplo 4

20 Etapas a/b como reacción en un recipiente

Preparación de BCU (2) en agua en presencia de base

- 25 En un reactor se cargaron 15 ml de agua y se enfriaron a 0-5 °C. Se añadió clorhidrato de 2-cloroetilamina (2 g, 17,2 mmol) y la mezcla se agitó para obtener una solución. El pH se ajustó aproximadamente a 8 con NaOH 10%, manteniendo la temperatura a 0-5 °C. A la solución agitada se añadió CDI (3 g, 18,5 mmol) a porciones durante 2 horas. Al final de la adición la mezcla de reacción se dejó bajo agitación a 0-5 °C durante la noche. Precipitó un sólido blanco. Se realizó a la mezcla una segunda adición de clorhidrato de 2-cloroetilamina (2 g, 17,2 mmol). El pH se ajustó de nuevo a aproximadamente 8 con NaOH 10%, y la mezcla se agitó durante 4 h aumentando la temperatura a 40-45°C. La reacción se consideró acabada cuando el intermedio residual (3) fue inferior al 0.2%. La suspensión se enfrió a 20-25 °C y se filtró; el sólido se lavó tres veces con 4 ml de agua; el producto húmedo se secó en un secador de bandeja al vacío a 45 °C durante unas 18 horas proporcionando 2,13 g de BCU (2).

Rendimiento del 57,7%, Pureza HPLC 100% de área.

Donde aquí se indica un límite numérico o un intervalo, se incluyen los puntos finales. Además, todos los valores y subintervalos con un límite numérico o intervalo se incluyen específicamente como si se hubieran escrito explícitamente.

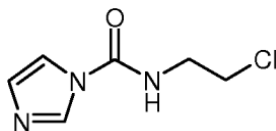
- 35 Como se usan aquí las palabras “un” y “uno” y similares tienen el significado de “uno o varios”.

Obviamente, son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención, a la luz de las enseñanzas anteriores. Por consiguientes, se debe entender que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención puede llevarse a cabo de otras formas que las descritas específicamente aquí.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de 1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea (BCNU, 1), el cual comprende:

- a) reacción de clorhidrato de 2-cloroetilamina (5) con carbonildiimidazol (CDI, 4) en un medio acuoso;
- b) reacción del derivado de imidazolil resultante *N*-(2-cloroetil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (3)

**3**

con clorhidrato de 2-cloroetilamina (5) en un disolvente orgánico o en un medio acuoso obteniendo así el intermedio 1,3-bis(2-cloroetil)-1-urea (BCU, 2).

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico es THF.

3. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que la temperatura en la etapa a) está en intervalo 0-10 °C y la temperatura en la etapa b) está en intervalo 20-60 °C.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la temperatura en la etapa a) está en intervalo 0-5 °C y la temperatura en la etapa b) está en intervalo 40-45 °C.

5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que al menos una de las etapas a) y b) se lleva a cabo en presencia de una base.

6. El proceso de la reivindicación 1, comprendiendo además la nitrosación de BCU (2) para rendir BCNU (1).

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicha nitrosación de BCU (2) se lleva a cabo realizando la siguiente secuencia de etapas:

- c1) disolviendo un nitrito metálico en un medio acuoso;
- c2) adicionando BCU (2) y un disolvente orgánico inmiscible en agua a la solución acuosa resultante de la etapa c1) para formar una mezcla de reacción trifásica;
- c3) adicionando ácido fórmico a dicha mezcla de reacción trifásica a una temperatura en el intervalo 0-10°C;

y opcionalmente aislando BCNU (1) preparado de este modo a partir de la fase orgánica.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que en la etapa c1) el nitrito metálico es nitrito sódico (NaNO₂), en la etapa c2) el disolvente es un disolvente hidrocarburo clorado, preferentemente diclorometano (DCM), y la etapa c3) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo 0-5 °C.

9. Un proceso para la preparación de BCU (2), el cual comprende:

- a) reacción de clorhidrato de 2-cloroetilamina (5) con CDI (4) en un medio acuoso;
- b) reacción del derivado de imidazolilo resultante *N*-(2-cloroetil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (3) con clorhidrato de 2-cloroetilamina (5) en un disolvente orgánico o en un medio acuoso, obteniendo así el intermedio BCU (2).

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el disolvente orgánico es THF.

11. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, en el que la temperatura en la etapa a) está en intervalo 0-10 °C y la temperatura en la etapa b) está en intervalo 20-60 °C.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la temperatura en la etapa a) está en intervalo 0-5 °C y la temperatura en la etapa b) está en intervalo 40-45 °C.

13. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que al menos una de las etapas a) y b) se lleva a cabo en presencia de una base.

14. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 9, en el que las etapas a) y b) se llevan a cabo como una reacción de un recipiente en un medio acuoso.

15. El uso del intermedio *N*-(2-cloroetil)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (3) para la preparación de BCU (2) y/o de BCNU (1).