



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 1106854-0 A2



* B R P I 1 1 0 6 8 5 4 A 2 *

(22) Data de Depósito: 22/12/2011
(43) Data da Publicação: 09/04/2013
(RPI 2205)

(51) Int.Cl.:
C07C 227/16
C07C 227/18
C07D 235/12

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ALQUIL ÉSTERES DE BENDAMUSTINA, BENDAMUSTINA, E SEUS DERIVADOS.

(30) Prioridade Unionista: 22/12/2010 DE 10 2010 055 499.5, 22/12/2010 US 61/426,098

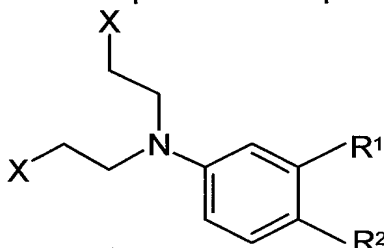
(73) Titular(es): Heraeus Precious Metals GMBH & Co. Kg

(72) Inventor(es): Dirk Born, Holger Rauter, Kai Groh

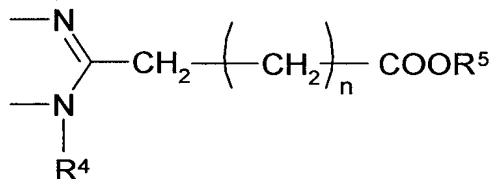
(57) Resumo: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ALQUIL ÉSTERES DE BENDAMUSTINA, BENDAMUSTINA, E SEUS DERIVADOS A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de alquil éster de bendamustina, bendamustina, assim como de seus derivados. Pelo processo de acordo com a invenção, a preparação desses compostos é possível em alto rendimento de forma reproduzível. Com esse fim, ésteres contendo grupos hidroxila são empregados como material de partida, cujos grupos hidroxila são substituídos de um modo simples por grupos halogênio. Essa substituição é possível na presença de (i) cloreto de oxalila e (ii) n-dialquilformamida, dialquil acetamida ou sulfóxido de dimetila. Em uma reação subsequente, os ésteres resultantes podem ser hidrolisados para formar ácido.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ALQUIL ÉSTERES DE BENDAMUSTINA, BENDAMUSTINA, E SEUS DERIVADOS"**.

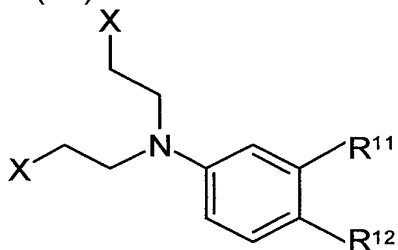
A presente invenção refere-se a um processo para a preparação
5 de compostos de éster que são representados pela fórmula (I)



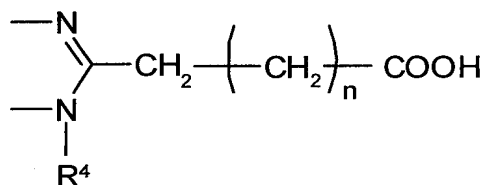
ou seus sais, onde X representa um radical halogênio, R¹ e R² são selecionados de modo que (1) R¹ é H e R² é -CH₂(CH₂)_mCOOR³, (2) R¹ é -CH₂(CH₂)_mCOOR³ e R² is H ou (3) R¹ e R² juntos formam um radical representado pela fórmula (II)



10 onde cada R³, R⁴ e R⁵ representa independentemente um radical alquila, e onde cada m e n representa independentemente um número na faixa de 0 – 12. A presente invenção refere-se, igualmente, a um processo para a preparação do éster hidrolisado correspondente, i.e., um composto representado pela fórmula (VII)



15 ou um seu sal, onde X representa um radical halogênio, R¹¹ e R¹² são selecionados de modo que (1) R¹¹ é H e R¹² é -CH₂(CH₂)_mCOOH, (2) R¹¹ é CH₂(CH₂)_mCOOH e R¹² é H ou (3) R¹¹ e R¹² juntos formam um radical representado pela fórmula (VIII)



onde R⁴ representa um radical alquila e onde cada m e n representa independentemente um número na faixa de 0 – 12.

Compostos que contêm a estrutura de acordo com a fórmula (VII) mencionados acima são empregados para quimioterapia de vários cânceres. Seus efeitos envolvem a alquilação de DNA ou RNA endógeno, que leva, em particular, à prevenção da replicação de DNA e consequentemente à apoptose das células correspondentes. Os campos de uso dos compostos mencionados anteriormente compreendem primariamente o tratamento de várias leucemias e linfomas, mieloma múltiplo e carcinoma bronquial. Estruturalmente, esses compostos são derivados de mostarda nitrogenada.

Bendamustina ácido 4-[5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metilbenzimidazola-2-il] butanoico, que é um representante deste grupo, foi descrito primeiramente em 1963 por Ozegowski e Krebs (*J. Pract. Chem.* 1963; 20: 178–86).

Um processo vantajoso para a preparação de bendamustina é conhecido a partir da DD 34727. A síntese divulgada aí é realizada via o éster de bendamustina correspondente, éster de ácido 4-[5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metilbenzimidazola-2-il] butanoico, que é preparado por cloração de éster de ácido 4-[5-[bis(2-hidroxietil)amino]-1-metilbenzimidazola-2-il] butanoico. Cloreto de tionila é empregado para a substituição dos dois grupos hidroxila terminais deste composto de partida por cloro. Bendamustina pode ser obtida em quantidades significativas com o processo descrito na DD 34727. Uma desvantagem deste processo, entretanto é que bendamustina é fornecida em rendimentos muito instáveis, que também caem significativamente mesmo se os materiais de partida são aumentados.

Para solucionar este problema é proposto na DD 159877 agitar a mistura de reação de cloreto de tionila e éster de ácido 4-[5-[bis(2-

hidroxietil)amino]-1-metilbenzimidazola-2-il] butanoico para a finalização da reação diretamente em ácido clorídrico aquoso, onde o excesso de cloreto de tionila é dissociado. Através desta medida, pode-se obter um aumento quantitativo nos rendimentos de éster de bendamustina e finalmente também bendamustina.

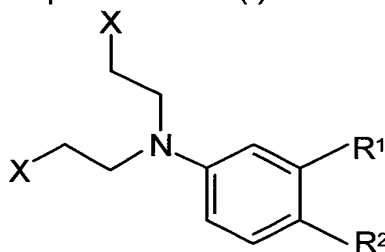
Ainda em outros testes mostrou-se, entretanto, que mesmo com o processo da DD 159877, não se consegue obter um aumento no rendimento do éster de bendamustina ou de bendamustina maior do que 80%. Além disso, no caso deste processo, determinou-se que são preparados subprodutos de éster de bendamustina ou de bendamustina que só podem ser separados com dificuldade e assim influenciam negativamente a qualidade do produto. Os rendimentos resultantes de éster de bendamustina ou de bendamustina também não podem ser obtidos de uma maneira reproduzível, mas ao invés disso flutuam consideravelmente apesar de serem mantidas as mesmas condições de teste. Isto foi mostrado, em particular, no teste para executar o processo da DD 159877 em uma escala industrial. Aqui, o controle da reação foi difícil devido ao elevado excesso exigido de cloreto de tionila. Outro problema produzido, do ponto de vista da economia do processo econômico, é devido ao fato de que, quando cloreto de tionila é usado, são geradas grandes quantidades de gases de exaustão ácidos de processo, com alta demanda de purificação do gás de exaustão. Problemas similares resultam quando o processo da DD 159877 é transferido para a preparação de outros compostos que podem ser representados pelas fórmulas (I) ou (VII).

Em consideração à técnica anterior, o problema que forma a base da presente invenção consiste em fornecer um processo que permita a preparação de compostos com as estruturas mostradas acima em altos rendimentos reproduzíveis. Além disso, o processo também deveria ser capaz de ser executado facilmente em uma escala industrial. Adicionalmente, neste processo, não deveriam ser geradas grandes quantidades de gases de exaustão ácidos de processo.

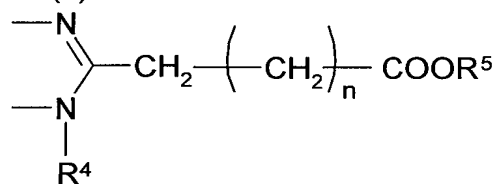
Este problema foi solucionado pelo processo das reivindicações

independentes.

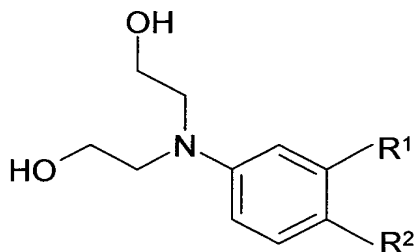
A invenção fornece portanto um processo para a preparação de um composto representado pela fórmula (I)



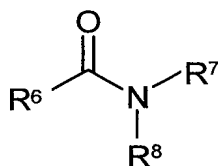
- ou um seu sal, onde X representa um radical halogênio, R¹ e R² são selecionados de modo que (1) R¹ é H e R² é -CH₂(CH₂)_mCOOR³, (2) R¹ é -CH₂(CH₂)_mCOOR³ e R² é H ou (3) R¹ e R² juntos formam um radical representado pela fórmula (II)



- onde cada um dos R³, R⁴ e R⁵ representa independentemente um radical alquila, e onde cada m e n representa independentemente um número na faixa de 0 – 12, onde um composto representado pela fórmula (III)

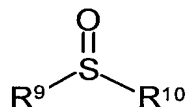


é reagido com uma mistura que contém um composto (i) selecionado do grupo que consiste de um composto representado pela fórmula (IV)

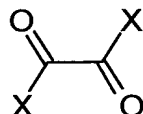


- onde R⁶ representa H ou um radical alquila, e cada R⁷ e R⁸ representa independentemente um radical alquila, e um composto representa-

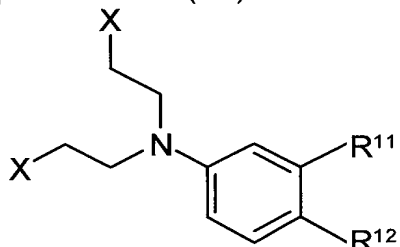
do pela fórmula (V)



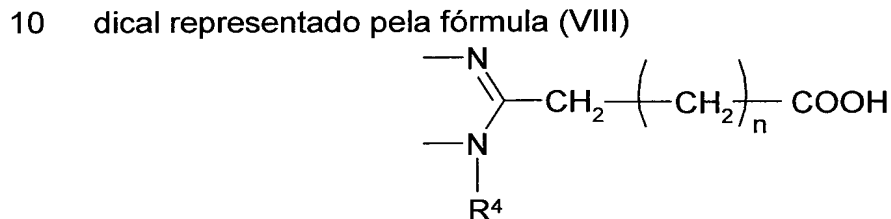
onde cada R^9 e R^{10} representa independentemente um radical alquila, e esta mistura também contém um composto (ii) representado pela fórmula (VI)



- 5 A invenção ainda fornece um processo para a preparação de um composto representado pela fórmula (VII)



ou um sal dele, onde X representa um radical halogênio, R^{11} e R^{12} são selecionados de modo que (1) R^{11} é H e R^{12} é $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, (2) R^{11} é $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$ e R^{12} é H ou (3) R^{11} e R^{12} juntos formam um radical representado pela fórmula (VIII)

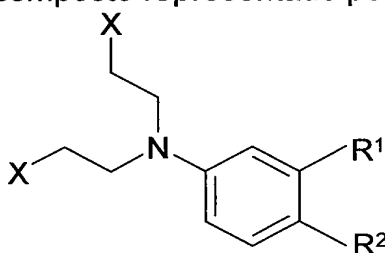


onde R^4 representa um radical alquila e onde cada um dos m e n representa independentemente um número na faixa de 0 – 12, onde o processo descrito acima é realizado e o composto éster resultante representado pela fórmula (I) é submetido a hidrólise de éster.

- 15 Surpreendentemente, foi determinado que através do emprego de uma mistura compreendendo pelo menos um dos compostos de acordo com as fórmulas (IV) e (V), bem como o composto de acordo com a fórmula (VI), os grupos hidroxila terminais no composto de acordo com a fórmula (I) podem ser seletivamente substituídos sob condições suaves e em tempos

de reação moderados por grupos halogeneto, onde o produto desejado é obtido em altos rendimentos de uma maneira reproduzível. Sem querermos nos ligar a uma teoria, esta reação definidamente é realizada via um íon imínio intermediadamente formado, ativado, formado a partir do composto de acordo com a fórmula (VI) ou (V), bem como o composto de acordo com a fórmula (VI).

O processo de acordo com a invenção compreende, por um lado, a preparação de um composto representado pela fórmula (I)



ou um sal dele.

Na fórmula (I), o radical X representa um radical halogênio. O radical halogênio pode envolver, por exemplo, um radical cloro ou um radical bromo. De acordo com a invenção, ambos os radicais X na fórmula (I) representa os mesmos substitutos. De acordo com um modo de execução especialmente preferido, esses radicais halogênio são radicais cloro.

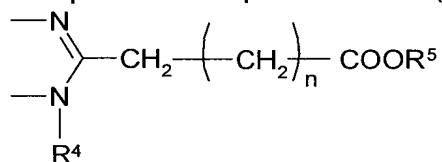
Os radicais R¹ e R² podem assumir significados diferentes.

De acordo com uma primeira alternativa (1), o radical R¹ compreende hidrogênio. Neste caso, o radical R² representa o radical -CH₂(CH₂)_mCOOR³. Neste radical, R³ representa um radical alquila. O radical alquila pode envolver um radical alquila ramificado ou não ramificado. De acordo com um modo de execução especialmente preferido, este radical alquila é um radical alquila não ramificado. O comprimento de cadeia deste radical alquila não tem outras restrições. Por exemplo, este radical alquila possui de 1 – 20 átomos de carbono, portanto, por exemplo de 1 – 12 átomos de carbono, 1 – 8 átomos de carbono, 1 – 4 átomos de carbono ou 1 ou 2 átomos de carbono. O radical alquila pode ser, em particular, um radical metila, um radical etila, um radical propila ou um radical butila. No radical R², o índice m pode assumir um número inteiro na faixa de 0 – 12, de preferên-

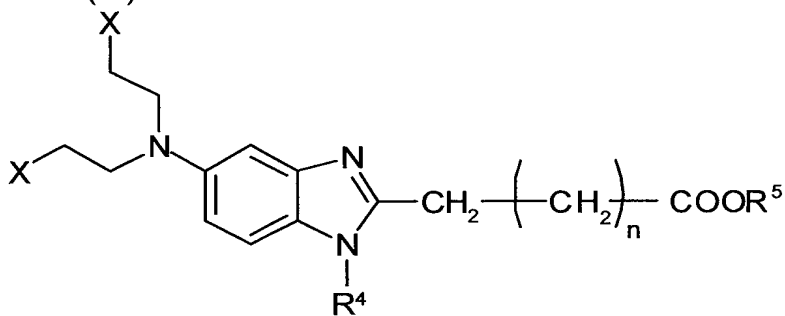
cia na faixa de 0 – 10, ainda mais preferido na faixa de 0 – 8, muito especialmente preferido na faixa de 0 – 6, e em particular na faixa de 0 – 3. Por exemplo, o índice m pode assumir o número 2.

De acordo com uma segunda alternativa (2) o radical R^2 compreende hidrogênio. Neste caso, o radical R^1 representa o radical - $CH_2(CH_2)_mCOOR^3$. Neste radical, R^3 representa um radical alquila. O radical alquila pode envolver um radical alquila ramificado ou não ramificado. De acordo com um modo de execução especialmente preferido, este radical alquila é um radical alquila não ramificado. O comprimento de cadeia deste radical alquila não tem outras restrições. Por exemplo, este radical alquila pode ter de 1 – 20 átomos de carbono, portanto, por exemplo, 1 – 12 átomos de carbono, 1 – 8 átomos de carbono, 1 – 4 átomos de carbono, ou 1 ou 2 átomos de carbono. O radical alquila pode ser, em particular, um radical metila, um radical etila, um radical propila ou um radical butila. No radical R^2 , o índice m pode assumir um número inteiro na faixa de 0 – 12, de preferência na faixa de 0 – 10, ainda mais preferido na faixa de 0 – 8, muito especialmente preferido na faixa de 0 – 6, e em particular na faixa de 0 – 3. Por exemplo, o índice m pode assumir o número 2.

De acordo com uma terceira alternativa (3), o radical R^1 e o radical R^2 formam um radical representado pela fórmula (II)



Concordantemente, esta alternativa representa um sistema anelar heterocíclico com estrutura benzimidazola. Isto pode ser reproduzido pela seguinte fórmula (IX)



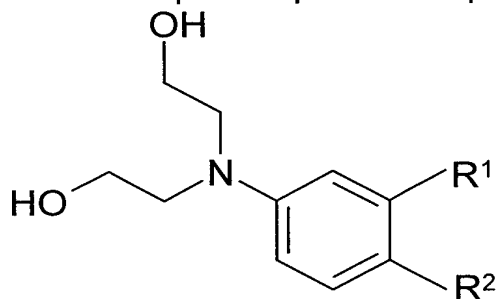
O radical R^4 representa aqui um radical alquila. O radical alquila R^4 pode envolver um radical alquila ramificado, mas de preferência um radical alquila não ramificado. O comprimento de cadeia deste radical alquila não tem outras restrições. Por exemplo, este radical alquila pode ter de 1 – 20 átomos de carbono, portanto, por exemplo 1 – 12 átomos de carbono, 1 – 8 átomos de carbono, 1 – 4 átomos de carbono, ou 1 ou 2 átomos de carbono. O radical alquila pode ser, em particular, um radical metila, um radical etila, um radical propila, ou um radical butila. O radical R^5 igualmente representa um radical alquila. O radical R^5 pode, igualmente, envolver um radical alquila ramificado, mas de preferência um não ramificado. O comprimento de cadeia deste radical alquila ainda não tem outras restrições. Por exemplo, este radical alquila pode ter de 1-20 átomos de carbono, como por exemplo 1-12 átomos de carbono, 1-87 átomos de carbono, 1-4 átomos de carbono ou 1 ou 2 átomos de carbono. O radical alquila pode ser, em particular, um radical metila, um radical etila, um radical propila ou um radical butila. O índice n pode representar um número inteiro na faixa de 0 – 10. De preferência, n representa um número inteiro na faixa de 0 – 8, mais preferentemente um número inteiro na faixa de 0 – 6, ainda mais preferível um número inteiro na faixa de 0 – 4, e especialmente preferido um número inteiro na faixa de 0 – 3. Por exemplo, o índice n pode assumir o número 2.

De acordo com um modo de execução preferido, o composto de acordo com a fórmula (I) compreende álquil éster de ácido 4-[5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metilbenzimidazola-2-il] butanoico ou alquiléster de ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino] benzeno butanoico. De acordo com um modo de execução especialmente preferido, o composto de acordo com a fórmula (I) compreende etil éster de ácido 4-[5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metilbenzimidazola-2-il] butanoico ou etiléster de ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino] benzeno butanoico.

De acordo com a invenção, pode ser preparado não somente o éster descrito acima, mas também um seu sal. Neste sal, de preferência pelo menos um dos átomos de nitrogênio do composto de acordo com a fórmula (I), em particular o átomo de nitrogênio que não toma parte da estrutura ane-

lar, é protonado. O éster protonado está então presente em combinação com um ânion correspondente. Este ânion compreende de preferência um íon halogeneto. De acordo com um modo de execução preferido, o éster está presente como um cloridrato. De acordo com um modo de execução muito especialmente preferido, ele compreende o cloridrato de alquil éster do ácido 4-[5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metilbenzimidazol-2-il] butanoico ou alquil éster do ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino] benzenobutanoico, como por exemplo etil éster do ácido 4-[5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metilbenzimidazol-2-il] butanoico ou etil éster do ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino] benzeno butanoico.

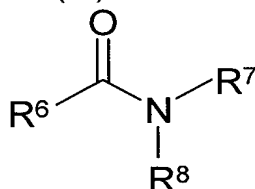
10 Como eduto para a preparação do composto de acordo com a fórmula (I), é empregado um composto representado pela fórmula (III)



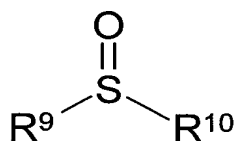
Aqui, os radicais R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 , bem como os índices m e n assumem os significados designados acima para eles. De acordo com um modo de execução preferido, este eduto compreende alquil éster de ácido 4-[5-[bis(2-hidroxietil)amino]-1-metilbenzimidazol-2-il] butanoico ou alquil éster do ácido 4-[bis(2-hidroxietil)amino] benzeno butanoico, em particular etil éster do ácido 4-[5-[bis(2-hidroxietil)amino]-1-metilbenzimidazol-2-il] butanoico ou etil éster do ácido 4-[bis(2-hidroxietil)amino] benzeno butanoico.

20 Este eduto é reagido com uma mistura que contem pelo menos um composto (i) e um composto (ii).

O composto (i) é selecionado do grupo que consiste de um composto representado pela fórmula (IV)



e um composto representado pela fórmula (V)



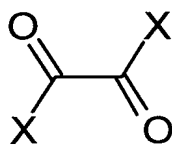
No composto de acordo com a fórmula (IV), o radical R^6 representa hidrogênio ou um radical alquila. Como radical alquila, podem ser empregados radicais alquila ramificados, mas de preferência não ramificados. Esses radicais alquila podem compreender de preferência de 1 – 12 átomos de carbono, mais preferentemente de 1 - 10 átomos de carbono, ainda mais preferentemente de 1 – 6 átomos de carbono, especialmente preferido de 1 – 4 átomos de carbono, muito especialmente preferido de 1 – 2 átomos de carbono, e em particular um átomo de carbono.

Os radicais R^7 e R^8 representam independentemente radicais alquila. Aqui, como radicais alquila, podem ser empregados radicais alquila ramificados, mas de preferência não ramificados. Esses radicais alquila podem compreender de preferência de 1 – 12 átomos de carbono, mais preferentemente de 1 - 10 átomos de carbono, ainda mais preferido de 1 – 6 átomos de carbono, especialmente preferido de 1 – 4 átomos de carbono, e muito especialmente preferido de 1 – 2 átomos de carbono.

Compostos especialmente preferidos de acordo com a fórmula (V) são dimetilformamida (DMF) e dimetilacetamida (DMAc).

Os radicais R^9 e R^{10} na fórmula (V) representam independentemente radicais alquila. Por sua vez, radicais alquila ramificados, mas de preferência não ramificados, podem ser empregados como radical alquila. Esses radicais alquila podem compreender, de preferência de 1 – 12 átomos de carbono, mais preferentemente 1 - 10 átomos de carbono, ainda mais preferido de 1 – 6 átomos de carbono, especialmente preferido de 1 – 4 átomos de carbono, muito especialmente preferido de 1 – 2 átomos de carbono, e em particular um átomo de carbono. Um composto preferido de acordo com a fórmula (V) é sulfóxido de dimetila (DMSO).

O composto (ii) compreende um composto representado pela fórmula (VI)



onde X representa um radical halogênio, de preferência cloro. Concordantemente, cloreto de oxalila é preferido como o composto de acordo com a fórmula (VI).

De acordo com um modo de execução preferido da invenção, é preparado um alquiléster de ácido 4-[5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metilbenzimidazol-2-il] butanoico ou um seu sal pela reação de alquiléster de ácido 4-[5-[bis(2-hidroxietil)amino]-1-metilbenzimidazol-2-il] butanoico com cloreto de oxalila e dimetilformamida. De acordo com um modo especialmente preferido, é preparado um etiléster de ácido 4-[5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metilbenzimidazol-2-il] butanoico ou um seu cloridrato por introdução de etil éster de ácido 4-[5-[bis(2-hidroxietil)amino]-1-metilbenzimidazol-2-il] butanoico em um meio de reação com cloreto de oxalila e dimetilformamida.

O composto (ii) representado pela fórmula (VI) é empregado pelo menos equimolarmente, mas de preferência em excesso molar, relativo ao composto de acordo com a fórmula (III). De acordo com um modo de execução especialmente preferido, a proporção molar do composto de acordo com a fórmula (VI) para o composto de acordo com a fórmula (III) é de pelo menos 1,3, e até mais preferido pelo menos 1,5.

Em um modo de execução preferido da invenção, inicialmente os compostos (i) (i.e., os compostos de acordo com as fórmulas (IV) e/ou (V)) e (ii) (i.e., o composto de acordo com a fórmula (VI)) são combinados entre si e colocados em contato com o composto de acordo com a fórmula (III). Para este propósito, os compostos (i) e (ii) bem como o composto de acordo com a fórmula (III) estão presentes ambos individualmente e também combinados, de preferência em um solvente apropriado. Como solventes podem ser empregados, por exemplo, hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano ou clorofórmio, ou outros solventes apróticos, tais como tetra-hidrofurano ou dioxana.

De preferência, para o processo de acordo com a invenção, o

composto de acordo com a fórmula (VI) dissolvido em um solvente apropriado é fornecido em um recipiente de reação e opcionalmente resfriado, onde mostraram ser especialmente vantajosas temperaturas na faixa de 0 - 10°C, portanto, por exemplo, temperaturas na faixa de 1 - 5°C ou na faixa de 1 - 3°C.

O composto de acordo com a fórmula (IV) ou a fórmula (V) também é de preferência dissolvido em um solvente apropriado e depois opcionalmente resfriado. Aqui, também se mostraram especialmente vantajosas temperaturas na faixa de 0 - 10°C, portanto, por exemplo temperaturas na faixa de 1 - 5°C ou na faixa de 1 - 3°C.

De acordo com um possível modo de execução da invenção, em uma próxima etapa subsequente, o composto de acordo com a fórmula (VI) e o composto de acordo com fórmula (IV) ou (V) são combinados. Isto pode ser executado, por exemplo, pelo fato de que a solução que contem o composto de acordo com a fórmula (VI) é adicionada, por exemplo gota a gota, à solução que contem o composto de acordo com a fórmula (IV) ou (V). Obviamente, entretanto, a solução que contem o composto de acordo com a fórmula (IV) ou (V) também pode ser adicionada, por exemplo, gota a gota, à solução que contem o composto de acordo com a fórmula (VI). Nesta etapa, é concordantemente obtida uma solução, de preferência, que compreende os compostos (i) e (ii).

Esta solução é agora misturada de preferência com uma solução que contem o composto de acordo com a fórmula (III). Para este propósito, por exemplo, a solução que contem o composto de acordo com a fórmula (III) pode ser adicionada gota a gota à solução que contem os compostos (i) e (ii).

A reação dos compostos contidos na mistura de reação resultante pode então ser controlada por um processo familiar para os especialistas na técnica.

Por exemplo, a mistura de reação pode ser agitada com recirculação.

A agitação da mistura de reação com recirculação pode ser exe-

cutada, por exemplo, por um período de tempo de pelo menos uma hora, de preferência por um período de pelo menos duas horas, até mesmo mais preferido por um período de pelo menos quatro horas, e especialmente preferido por um período de tempo de pelo menos seis horas. De acordo com um modo preferido de execução, a agitação da mistura de reação com recirculação é realizada por um período de tempo de 1 – 24 horas, mais preferido por um período de tempo de 2 – 20 horas, até mais preferido por um período de tempo de 4 – 16 horas, e especialmente preferido por um período de tempo de 6 – 12 horas.

10 A reação pode opcionalmente ser realizada em uma atmosfera de gás inerte, portanto, por exemplo em uma atmosfera de nitrogênio ou em uma atmosfera de gás nobre.

Depois da reação, o produto de reação está presente, de acordo com o valor do pH da mistura de reação, como uma base livre ou como um sal. Por exemplo, o produto de reação de acordo com a fórmula (I) compreende etil éster de bendamustina, então isto está presente como valores de pH $\geq 7,5$, como uma base livre, em valores de pH mais baixos, como um sal, por exemplo, como cloridrato. A este respeito, é possível obter o produto de reação de acordo com a fórmula (I) como uma base livre ou como um sal por ajuste do valor do pH a um valor apropriado.

20 Após a reação, o produto de reação representado pela fórmula (I) pode ser isolado da mistura de reação de acordo com um primeiro modo de execução. Alternativamente, de acordo com um segundo modo de execução, entretanto, a mistura de reação também pode ser usada diretamente para executar uma hidrólise de éster, para preparar o produto de acordo com a fórmula (VII).

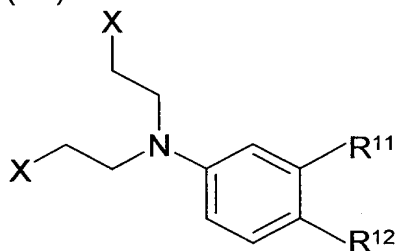
Se for desejado o isolamento do produto da reação de acordo com a fórmula (I) da mistura de reação, então isto pode ser executado de uma maneira convencional. Por exemplo, a mistura de reação pode ser misturada com água, para gerar uma fase orgânica e uma fase aquosa. Enquanto a fase orgânica contém o produto de reação de acordo com a fórmula (I), a fase aquosa é empregada para remover componentes solúveis em

água, como por exemplo sais, da fase orgânica.

Em uma outra etapa, se desejado ou necessário, o valor do pH pode ser ajustado para converter o produto de reação de acordo com a fórmula (I) na base livre ou em um sal correspondente. Se o produto de reação está presente na mistura de reação, por exemplo como um sal, então por adição de uma base pode-se aumentar o valor do pH da mistura de reação, para converter o sal na base livre. Isto pode ser realizado por adição de soluções básicas, tais como carbonato de potássio, à mistura de reação misturada com água.

Então, a mistura preparada a partir da mistura de reação à água é de preferência misturada intensamente, para permitir uma transferência de componentes solúveis em água da fase orgânica para a fase aquosa. A fase orgânica é então de preferência removida da mistura de reação e neutralizada, enquanto a fase aquosa é misturada e extraída com um solvente orgânico, assim por exemplo com o solvente ou um dos solventes que foi empregado para dissolução dos compostos de acordo com a fórmula (III) ou compostos (i) e (ii) antes da reação. A fase orgânica ou a fase orgânica combinada pode então ser secada, por exemplo, sob vácuo até se atingir um peso constante para obter o produto de reação de acordo com a fórmula (I).

O produto de reação de acordo com a fórmula (I) é empregado tipicamente como um intermediário para a preparação de um composto representado pela fórmula (VII)



ou um sal dele.

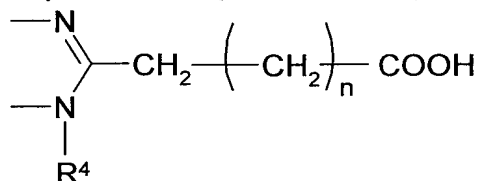
Na fórmula (VII) X representa, por sua vez, um átomo de halogênio, de preferência um átomo de cloro ou um átomo de bromo, e especialmente preferido um átomo de cloro.

Os radicais R^{11} e R^{12} podem assumir diferentes significados.

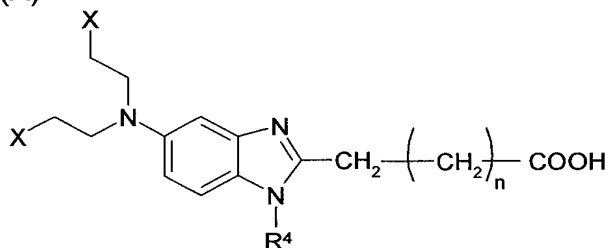
De acordo com uma primeira alternativa (1), o radical R^{11} compreende hidrogênio. Neste caso, o radical R^{12} representa o radical - $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$. No radical R^{12} o índice m pode assumir um número inteiro na faixa de 0 – 12, de preferência na faixa de 0 – 10, até mesmo mais preferido na faixa de 0 – 8, muito especialmente preferido na faixa de 0 – 6, e em particular na faixa de 0 - 3. Por exemplo, o índice m pode assumir o número 2.

De acordo com uma segunda alternativa (2), o radical R^{12} compreende hidrogênio. Neste caso, o radical R^{11} representa o radical - $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$. No radical R^{12} o índice m pode assumir um número inteiro na faixa de 0 – 12, de preferência na faixa de 0 – 10, até mesmo mais preferido na faixa de 0 – 8, muito especialmente preferido na faixa de 0 – 6, e em particular na faixa de 0 - 3. Por exemplo, o índice m pode assumir o número 2.

De acordo uma terceira alternativa (3), o radical R^{11} e o radical R^{12} formam um radical representado pela fórmula (VIII)



Concordantemente, esta alternativa representa um sistema anelar heterocíclico com estrutura benzimidazola. Isto pode ser reproduzido pela seguinte fórmula (X)



Aqui, o radical R^4 representa um radical alquila. O radical alquila R^4 pode ser um radical alquila ramificado, mas de preferência não ramificado. O comprimento de cadeia deste radical alquila não tem outras restrições. Por exemplo, este radical alquila pode ter de 1 – 20 átomos de carbono, portanto, por exemplo de 1 – 12 átomos de carbono, de 1 – 8 átomos de

carbono, de 1 – 4 átomos de carbono, ou de 1 ou 2 átomos de carbono. O radical alquila pode ser, em particular, um radical metila, um radical etila, um radical propila, ou um radical butila. O índice n pode representar um número inteiro na faixa de 0 – 10. De preferência n representa um número inteiro na faixa de 0 – 8, mais preferentemente um número inteiro na faixa de 0 – 6, ainda mais preferido um número inteiro na faixa de 0 – 4, e especialmente preferido um número inteiro na faixa de 0 – 3. Por exemplo, o índice n pode assumir o número 2.

De acordo com um modo de execução preferido, o composto de acordo com a fórmula (I) compreende ácido 4-[5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metilbenzimidazol-2-il] butanoico ou ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino] benzeno butanoico.

De acordo com a invenção, podem ser preparados não somente o ácido descrito acima, mas também um seu sal. Neste sal, de preferência pelo menos um dos átomos de nitrogênio do composto de acordo com a fórmula (I), em particular o átomo de nitrogênio que não faz parte na estrutura anelar, é protonado. O éster protonado está então presente em combinação com um ânion correspondente. Este ânion de preferência compreende um íon halogeneto. De acordo com um modo de execução especialmente preferido, o éster está presente como um cloridrato. De acordo com um modo de execução muito especialmente preferido, ele compreende um cloridrato de ácido 4-[5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metilbenzimidazol-2-il] butanoico ou ácido bis(2-cloroetil)amino] benzeno butanoico.

Para a preparação do composto de acordo com a fórmula (VII), inicialmente o processo descrito acima para a preparação do composto de acordo com a fórmula (I) é executado e o produto de reação resultante é submetido a uma hidrólise de éster. Para este propósito, o produto de reação resultante pode ser, como descrito acima, tanto inicialmente isolado e depois hidrolisado, quanto diretamente convertido (i.e., sem isolamento anterior) em ácido.

De acordo com um modo de execução especialmente preferido, no âmbito da invenção, ácido 4-[5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-

metilbenzimidazol-2-il] butanoico ou um seu sal é preparado de modo que em uma primeira etapa um alquiléster de ácido 4-[5-[bis(2-hidroxietil)amino]-1-metilbenzimidazol-2-il] butanoico ou um sal dele é reagido com cloreto de oxalila e dimetilformamida com formação de um alquil éster de ácido 4-[5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metilbenzimidazol-2-il] butanoico ou um seu sal, e em uma segunda etapa o alquil éster de ácido 4-[5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metilbenzimidazol-2-il] butanoico resultante ou um seu sal é hidrolisado.

Para a hidrólise de éster, o produto de reação de acordo com a fórmula (I) é de preferência misturado com um ácido. Aqui, de preferência um ácido inorgânico, em particular ácido clorídrico, é empregado como ácido. O ácido é tipicamente empregado como um ácido concentrado, por exemplo como um ácido clorídrico concentrado (32%). O produto de reação de acordo com a fórmula (I), que é instável para valores de pH básico mais fortes, é estabilizado com o decréscimo do valor do pH, que pode ser traçado desde a adição de ácido.

O produto de reação de acordo com a fórmula (I) pode ser misturado com o ácido, pelo fato de que o ácido é combinado com o produto de reação isolado de acordo com a fórmula (I), com uma solução do produto de reação isolado de acordo com a fórmula (I) em um solvente apropriado, ou com a mistura de reação que é descrita acima e contem o produto de reação isolado de acordo com fórmula (I).

Depois a mistura resultante é agitada de preferência a uma temperatura na faixa de 10 – 80°C, mais preferentemente a uma temperatura na faixa de 15 – 70°C, e até mais preferido a uma temperatura na faixa de 20 – 60°C.

A duração da reação de preferência é igual a 30 minutos até seis horas, mais preferido de uma hora até quatro horas, e ainda mais preferido de uma hora até três horas.

Depois da reação, componentes orgânicos possivelmente contidos na mistura, como por exemplo solventes ou radicais solventes, podem ser removidos. Isto pode ser realizado de preferência por destilação desses componentes orgânicos.

Em uma outra etapa opcional a mistura, que contem, além do ácido, o éster agora hidrolisado de acordo com a fórmula (VII), é misturada com carvão ativo e agitada. O carbono ativo pode ser empregado para ligar, por absorção, possíveis contaminantes contidos na mistura. O carbono ativo
5 pode ser então separado do remanescente da mistura, por exemplo por filtração.

O ácido contido na mistura é então removido de uma maneira convencional do éster hidrolisado de acordo com a fórmula (VII). Para este propósito, o ácido é de preferência separado por destilação do éster hidrolisado de acordo com a fórmula (VII). O composto de acordo com a fórmula
10 (VII) permanece como um resíduo, que pode estar presente, por exemplo, como um sólido ou como um fluido oleoso.

Se necessário, o resíduo ainda pode ser purificado. Se o resíduo está presente por exemplo como um fluido oleoso, então inicialmente um precipitado do composto de acordo com a fórmula (VII) pode ser gerado com
15 uma solução apropriada. Como solução precipitada podem ser empregadas, em particular, misturas que contêm água e além disso uma cetona ou um álcool. Aqui, acetona mostrou-se ela própria uma cetona apropriada, e etanol um álcool apropriado. Depois da precipitação, o resíduo obtido pode ser se-
20 parado da solução precipitada.

Se necessário, o resíduo remanescente pode ser subseqüentemente lavado com uma solução de lavagem adequada e então secado. Como solução de lavagem pode ser empregada, de preferência, água e acetato de etila.

25 A invenção será descrita pelos exemplos seguintes, os quais entretanto não devem ser considerados como limitantes.

Exemplo 1a: Preparação de etil éster de bendamustina

26,7 g de cloreto de oxalila (1,6 equivalentes) foram dissolvidos em 279 ml de diclorometano e foram resfriados a 1°C. A 1°C uma mistura de
30 17 ml de dimetilformamida (DMF) e 50 ml de diclorometano seco foi adicionada lentamente. Uma solução de 23 g de etil-4-(5-(bis-(2-hidroxietil)-amino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il) butanoato em 115 ml de diclorome-

tano foi adicionada à mistura de reação resultante. A mistura de reação foi agitada por 8 horas com recirculação (temperatura de camisa 45°C), resfriada e então misturada com 50 ml de água ultrapura. Através da adição de solução de K₂CO₃ 25%, o valor do pH foi ajustado ao pH 8 – 9,5. Após mistura completa e intensa, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com 83 ml de diclorometano adicionais. As fases orgânicas reunidas foram secadas sob vácuo até atingir peso constante.

Esse experimento foi executado seis vezes. Foram obtidos os seguintes rendimentos de etil éster de bendamustina:

Exp. 1a-1	Exp. 1a-2	Exp. 1a-3	Exp. 1a-4	Exp. 1a-5	Exp. 1a-6	Rendimento médio	Desvio máximo do rendimento médio
93,2%	92,7%	92,5%	990,4%	993,4%	93,0%	93,0%	+0,4% / - 2,6%

Exemplo 1b: Preparação de bendamustina

O produto cru de etil éster de bendamustina obtido no exemplo 1a foi dissolvido em 210 ml de HCl 32% e foi agitado por 2 horas a 40°C de temperatura de camisa. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente, misturada com 8 g de carbono ativado, foi agitada por 30 minutos e filtrada através de um filtro estéril. O ácido clorídrico foi separado por destilação e o resíduo foi misturado com 400 ml de água/acetona. O precipitado foi filtrado, lavado com água e acetato de etila e secado.

Esse experimento foi executado duas vezes. Os seguintes rendimentos de bendamustina foram obtidos, cada qual com respeito ao processo que parte de etil-4-(5-(bis-(2-hidroxietil)-amino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)butanoato:

Exp. 1b-1	Exp. 1b-2	Rendimento médio	Desvio máximo do rendimento médio
882,0%	777,6%	79,8%	+2,2% / -2,2%

Exemplo comparativo 2a: Preparação de etil éster de bendamustina

Um processo alternativo para a preparação de alquil éster de bendamustina inicia igualmente de um etil-4-(5-(bis-(2-hidroxietil)amino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il) alquil éster como eduto. Aqui, a tendência de
 5 sair dos grupos hidroxila neste eduto é aumentada pela adição de um grupo de ativação (por exemplo um grupo p-tosila, um grupo mesila ou um grupo triflato). A troca deste grupo de ativação por um halogeneto é então possível sob condições suaves, por exemplo por tratamento com cloreto de lítio em
 10 dimetilformamida ou etanol.

Em um experimento correspondente, 42,2 g de etil-4-(5-(bis-(2-hidroxietil)amino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il) butanoato) foram dissolvidos em 500 ml de diclorometano seco e foram misturados com 41,6 ml de trietilamina (TEA). Essa solução foi lentamente misturada com 52,2 g de ani-
 15 drido de ácido metano sulfônico em 150 ml de diclorometano seco e agitada por 3 horas a 25°C. A solução de reação foi liberada de solventes a 30°C sob vácuo. O resíduo obtido foi dissolvido em 400 ml de etanol seco, misturado com 30,5 g de cloreto de lítio e agitado por 18 horas a 70°C. Em seguida, etanol foi separado por destilação a 40°C e o resíduo foi embebido em
 20 400 ml de diclorometano (DCM) e misturado com 16,6 ml de trietilamina (TEA). Após a adição de 200 ml de água, o valor de pH foi ajustado com solução concentrada de K₂CO₃ até entre 7,5 e 9. As fases resultantes foram separadas, a fase aquosa foi extraída com 250 ml de DCM adicionais, as fases orgânicas purificadas foram lavadas com 100 ml de solução de cloreto
 25 de sódio semiconcentrada, secadas sobre MgSO₄, e liberadas de solvente sob vácuo.

Esse experimento foi executado quatro vezes. Os seguintes rendimentos de etil éster de bendamustina foram obtidos:

Exp. 2a-1	Exp. 2a-2	Exp. 2a-3	Exp. 2a-4	Rendimento médio	Desvio máximo do rendimento médio
82,9%	85,2%	81,9%	80,1%	82,5%	+2,7% / -2,4%

Exemplo comparativo 2b: Preparação de bendamustina

O produto cru de etil éster de bendamustina obtido no exemplo comparativo 2a foi dissolvido em 210 ml de HCl 32% e agitado por 2 horas a 40°C de temperatura de camisa. A solução foi resfriada à temperatura ambiente, misturada com 8 g de carbono ativado, agitada por 30 minutos, e filtrada através de um filtro estéril. O ácido clorídrico foi separado por destilação e o resíduo foi misturado com 400 ml de água/acetona. O precipitado foi removido por filtração, lavado com água e acetato de etila, e secado.

Este experimento foi executado duas vezes. Os seguintes rendimentos de bendamustina foram obtidos, cada um com respeito ao processo que se inicia de etil-4-(5-(bis-(2-hidroxietil)-amino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il) butanoato:

Exp. 2b-1	Exp. 2b-2	Rendimento médio	Desvio máximo do rendimento médio
69,8%	71,3%	70,6%	+0.5% / -0.8%

Exemplo comparativo 3a: Preparação de etil éster de bendamustina

Etil éster de bendamustina foi preparada de acordo com o exemplo específico de DD 159877. Então, 18,3 mol de cloreto de tionila (2,175 kg) foram empregados para substituir 22,3 mol de grupos hidroxila (em 4,305 kg de etil éster de ácido 4-[5-[Bis(2-hidroxietil)amino]-1-metilbenzimidazol-2-il] butanoico). Isto resultou em uma conversão apenas incompleta, entretanto, onde apenas aproximadamente 47% em área do produto desejado foi obtido na mistura de reação.

Por essa razão, a quantidade de cloreto de tionila foi aumentada em outros experimentos. Uma triplicação da quantidade de cloreto de tionila na proporção de etil éster de ácido 4-[5-[bis(2-hidroxietil)amino]-1-metilbenzimidazol-2-il] butanoico (de 0,82 equivalentes de acordo com DD 159877 para 2,46 equivalentes) levou a 87% em área do produto desejado e representou o ótimo das variantes estudadas.

Os seguintes rendimentos de etil éster de bendamustina foram obtidos:

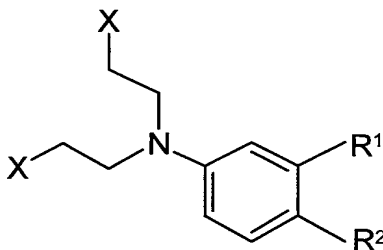
Exp. 3a-1	Exp. 3a-2	Rendimento médio	Desvio máximo do rendimento médio
75,0%	59,0%	67,0%	+8,0% / -8,0%

O material obtido de acordo com o procedimento precedente não satisfaz as exigências especificadas das Diretrizes ICH apesar de se ter executado a recristalização por duas vezes.

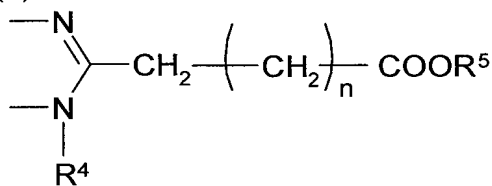
- 5 Esses experimentos demonstram que o processo de acordo com a invenção surpreendentemente fornece um rendimento significativamente aumentado, reproduzível, em comparação com o processo conhecido da técnica anterior.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um composto representado pela fórmula (I)



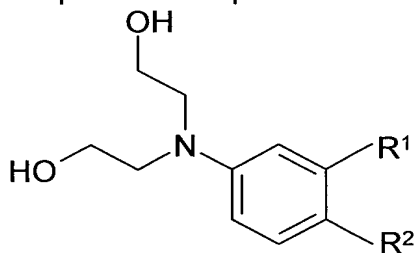
ou um seu sal, onde X representa um radical halogênio, R¹ e R² são selecionados de modo que (1) R¹ é H e R² é CH₂(CH₂)_mCOOR³, (2) R¹ é CH₂(CH₂)_mCOOR³ e R² é H, ou (3) R¹ e R² juntamente formam um radical representado pela fórmula (II)



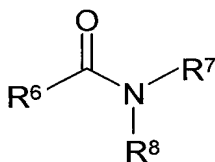
onde cada um dos R³, R⁴ e R⁵ representa independentemente um radical alquila, e onde cada m e n representa independentemente um número na faixa de 0 – 12,

caracterizado pelo fato de que

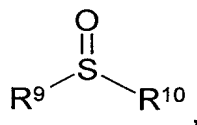
um composto representado pela fórmula (III)



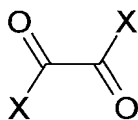
é reagido em uma reação com uma mistura que contém um composto (i) selecionado do grupo que consiste em um composto representado pela fórmula (IV)



onde R^6 representa H ou um radical alquila, e cada um dos R^7 e R^8 representa independentemente um radical alquila, e de um composto representado pela fórmula (V)



5 onde cada um dos R^9 e R^{10} representa independentemente um radical alquila, e essa mistura também contém um composto (ii) representado pela fórmula (VI)



2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X representa um cloreto.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado
10 pelo fato de que R^1 e R^2 em conjunto formam um radical representado pela fórmula (II).

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que n é um número inteiro na faixa de 1 – 3.

5. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo
15 fato de que R^4 representa um radical alquila selecionado do grupo que consiste em um radical metila, um radical etila, e um radical propila.

6. Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R^4 representa um radical metila.

7. Processo de acordo com uma das reivindicações 1 – 6, caracterizado pelo fato de que R^5 representa um radical alquila selecionado do
20 grupo que consiste em um radical metila, um radical etila, um radical propila, e um radical butila.

8. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R^1 é H e R^2 é $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$.

9. Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo
25 fato de que m é um número inteiro na faixa de 1 – 3.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pe-

lo fato de que m é igual a 2.

11. Processo de acordo com uma das reivindicações 1 – 11, caracterizado pelo fato de que o composto representado pela fórmula (IV) compreende uma dialquilformamida.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a dialquilformamida compreende dimetilformamida.

13. Processo de acordo com uma das reivindicações 1 – 12, caracterizado pelo fato de que o composto representado pela fórmula (IV) compreende dimetilacetamida.

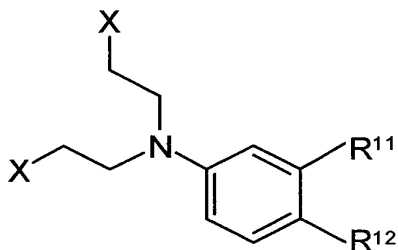
14. Processo de acordo com uma das reivindicações 1 – 12, caracterizado pelo fato de que o composto representado pela fórmula (V) compreende sulfóxido de dimetila.

15. Processo de acordo com uma das reivindicações 1 – 14, caracterizado pelo fato de que o composto representado pela fórmula (VI) compreende cloreto de oxalila.

16. Processo de acordo com uma das reivindicações 1 – 15, caracterizado pelo fato de que a proporção molar do composto de acordo com a fórmula (VI) para o composto de acordo com a fórmula (III) é igual a pelo menos 1,3.

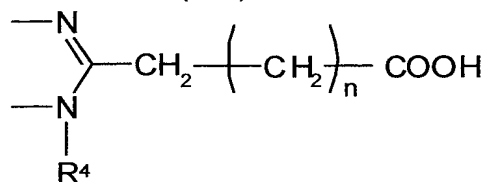
17. Processo de acordo com uma das reivindicações 1 – 16, caracterizado pelo fato de que a reação é efetuada em um solvente clorado ou em um solvente aprótico.

18. Processo para a preparação de um composto representado pela fórmula (VII)



ou um seu sal, onde X representa um radical halogênio, R^{11} e R^{12} são selecionados de forma que (1) R^{11} é H e R^{12} é $CH_2(CH_2)_mCOOH$, (2) R^{11} é $CH_2(CH_2)_mCOOH$ e R^{12} é H , ou (3) R^{11} e R^{12} em conjunto formam um

radical representado pela fórmula (VIII)



onde R^4 representa um radical alquila e onde cada um dos m e n representa independentemente um número na faixa de 0 – 12,

- 5 caracterizado pelo fato de que o processo é executado de acordo com a reivindicação 1, e o composto éster resultante representado pela fórmula (I) é submetido a hidrólise de éster.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ALQUIL ÉSTERES DE BENDAMUSTINA, BENDAMUSTINA, E SEUS DERIVADOS"**.

5 A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de alquil éster de bendamustina, bendamustina, assim como de seus derivados. Pelo processo de acordo com a invenção, a preparação desses compostos é possível em alto rendimento de forma reproduzível. Com esse fim, ésteres contendo grupos hidroxila são empregados como material de parti-
10 da, cujos grupos hidroxila são substituídos de um modo simples por grupos halogênio. Essa substituição é possível na presença de (i) cloreto de oxalila e (ii) dialquilformamida, dialquil acetamida ou sulfóxido de dimetila. Em uma reação subsequente, os ésteres resultantes podem ser hidrolisados para formar ácido.