

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 697 706**

21 Número de solicitud: 201890072

51 Int. Cl.:

**C07J 43/00** (2006.01)

**C07J 75/00** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

**29.05.2017**

30 Prioridad:

**01.06.2016 IT 102016000057001**

**30.06.2016 IT 102016000068114**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**28.01.2019**

71 Solicitantes:

**INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L. (100.0%)**

**Via Abbondio Sangiorgio 12**

**20145 Milán IT**

72 Inventor/es:

**BARBIERI, Francesco y**

**LENNA, Roberto**

74 Agente/Representante:

**RUO, Alessandro**

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

57 Resumen:

Proceso para la preparación de galeterona. Se describe un proceso para la síntesis de 3{β}-hidroxi-17-(1H-bencimidazol-1-il) androsta-5, 16-dieno, un compuesto también conocido como galeterona y utilizado en el tratamiento del cáncer de próstata, que tiene la fórmula (I) proporcionada a continuación.

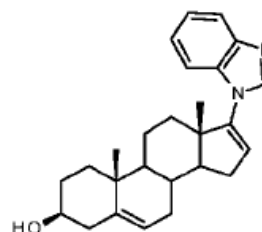


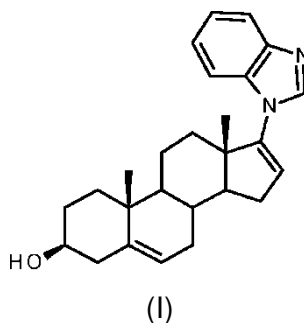
FIGURA 1

## DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de galeterona

### 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de los procesos para la síntesis de ingredientes activos para uso farmacéutico, y en particular a un proceso para la preparación a escala industrial de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-bencimidazol-1-il) androsta-5,16-  
10 dieno, también conocido como galeterona, un producto intermedio útil para el tratamiento del cáncer de próstata, un compuesto que tiene la fórmula que se indica a continuación:



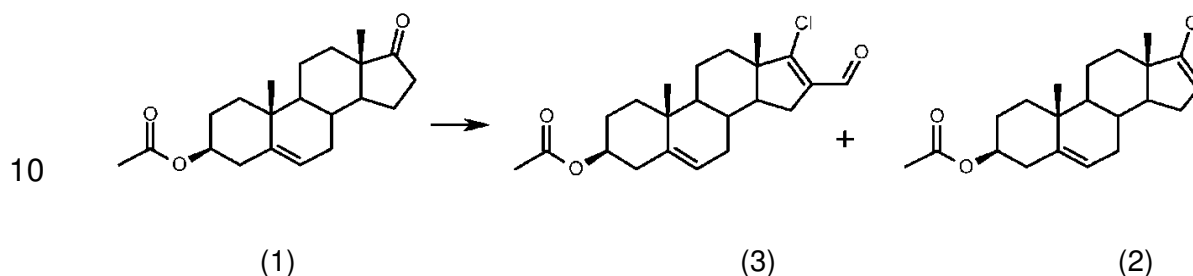
### Técnica anterior

La galeterona, 3-hidroxi-17-(1H-bencimidazol-1-il) androsta-5,16-dieno se describió por primera vez en el artículo "Three dimensional pharmacophore modeling  
20 of human CYP17 inhibitors. Potential agents for prostate cancer therapy", O. Omoshile et al., J. Med. Chem. 2003, 46 (12), páginas 2345-2351, en la figura 1 en la página 2347, con el código VN/124-1\*. El artículo no informa una descripción experimental de la preparación de las moléculas objeto del texto, entre las que se encuentra la galeterona, sino que se refiere a varias otras publicaciones para la síntesis.

25

Entre los artículos citados en el artículo de Omoshile et al. se encuentran el importante "Novel 17-azolyl steroids, potent inhibitors of human cytochrome 17 $\alpha$ -Hydroxylase-C17,20-lyase (P45017a): potential agents for the treatment of prostate cancer", V. C. O. Njar et al., J. Med. Chem., 1998, 41 (6), páginas 902-912, que  
30 describe la secuencia de reacciones que, recordadas y descritas explícitamente en J. Med. Chem. 2005, 48, 2972-2984, da lugar a la obtención de galeterona.

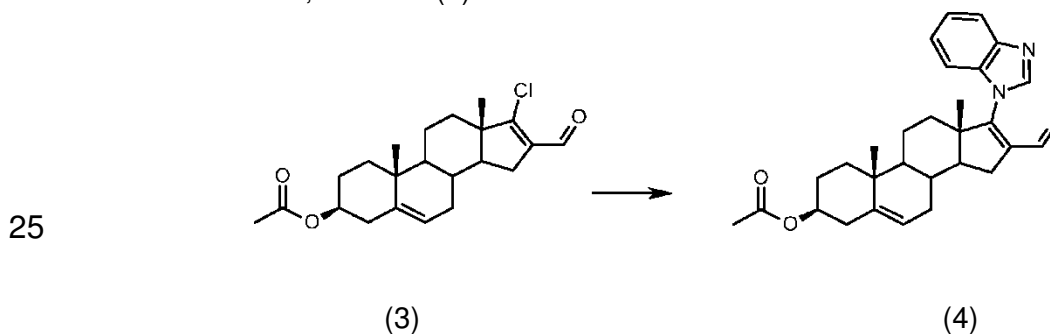
La primera etapa sintética se describe en "Novel C-17-Heteroaryl steroidal CYP17 inhibitors/antiandrogens: synthesis, in vitro biological activity, pharmacokinetics, and antitumor activity in the LAPC4 human prostate cancer xenograft model", V. D. Handratta et al., J. Med. Chem., 2005, 48 (8), páginas 2972-2984. Esta etapa sintética consiste en una reacción de Vilsmeier-Haack que como material de partida utiliza 3 $\beta$ -acetoxi-androst-5-en-17-ona (1) para producir 3 $\beta$ -acetoxi-17-cloroandrost-5,16-dieno (2) y 3 $\beta$ -acetoxi-17-cloro-16-formilandrost-5,16-dieno (3), como se muestra en el siguiente esquema:



15 Solo el intermedio (3), 77 % del rendimiento de la reacción, es útil para las reacciones subsiguientes, mientras que el compuesto (2), el 11,4 % del rendimiento de la reacción, debe descartarse.

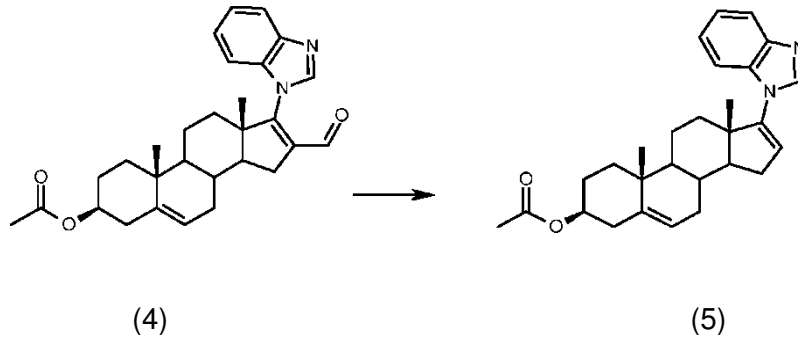
20 En el artículo anterior de Njar et al., la separación de los dos productos de reacción se obtiene mediante cromatografía súbita (FCC) en gel de sílice.

La síntesis descrita en el artículo de Handratta et al. parte del compuesto (3) preparado como se describe anteriormente; el compuesto (3) reacciona con bencimidazol, produciendo así el intermedio 3 $\beta$ -acetoxi-17-(1H-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (4)



La purificación del intermedio (4) se obtiene mediante cromatografía súbita (FCC) en gel de sílice. El intermedio (4) se desformila entonces térmicamente utilizando paladio al 10 % sobre carbono (Pd/C) como catalizador en una cantidad equivalente al 50 % del peso del intermedio (4):

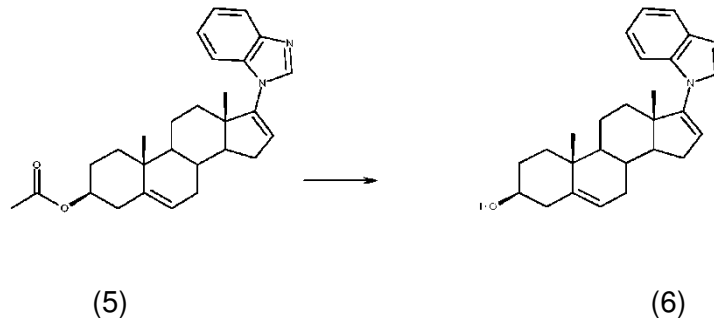
5



10

La purificación del intermedio (5) se obtiene por cromatografía súbita (FCC) en gel de sílice. Finalmente, el intermedio (5) se desacetila en bases y la galeterona en bruto (6) se cristaliza en la mezcla de acetato de etilo/metanol:

15



Al igual que con las reacciones anteriores, no se proporcionan datos de calidad (título y pureza en HPLC) en las descripciones experimentales.

20

### **Sumario de la invención**

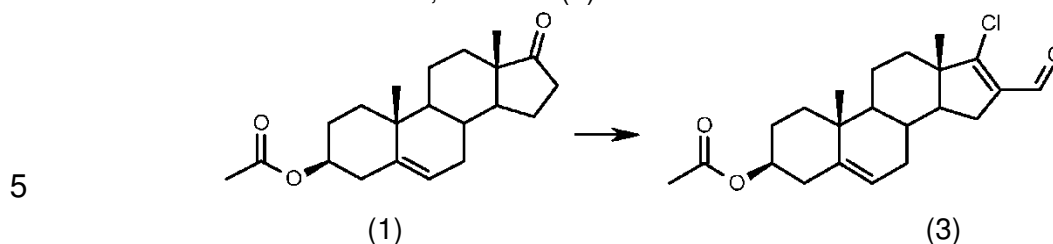
25

El objeto de la presente invención es proporcionar una ruta de síntesis para la preparación de galeterona, que sea más simple que los procesos de la técnica anterior y aplicable industrialmente.

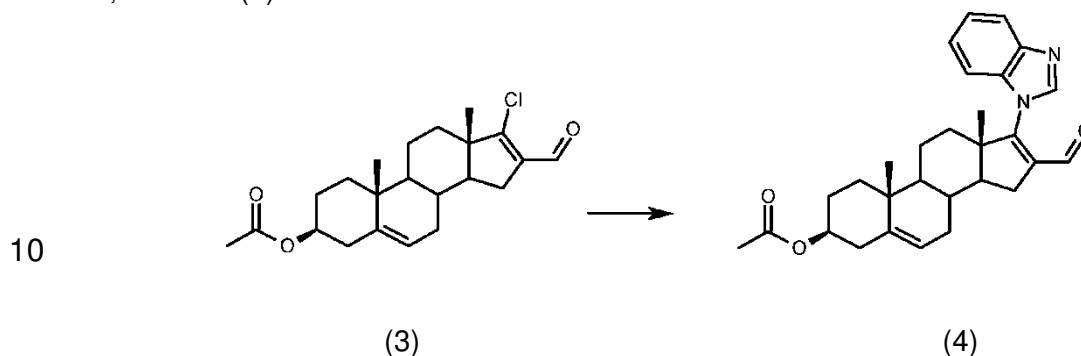
Este objeto se logra con la presente invención, que en un primer aspecto de la misma se relaciona con un proceso para la síntesis de galeterona que comprende las

siguientes etapas:

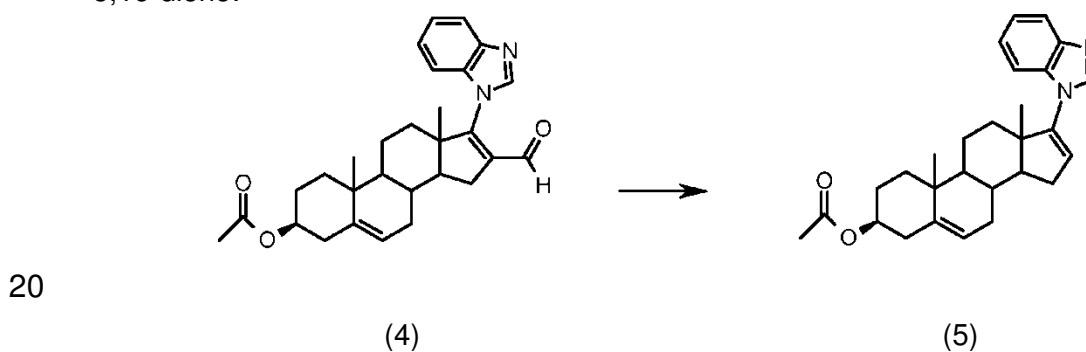
a) reacción entre 3 $\beta$ -acetoxiandrosta-5-en-17-ona (1) y POCl<sub>3</sub> para producir 3 $\beta$ -acetoxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (3):



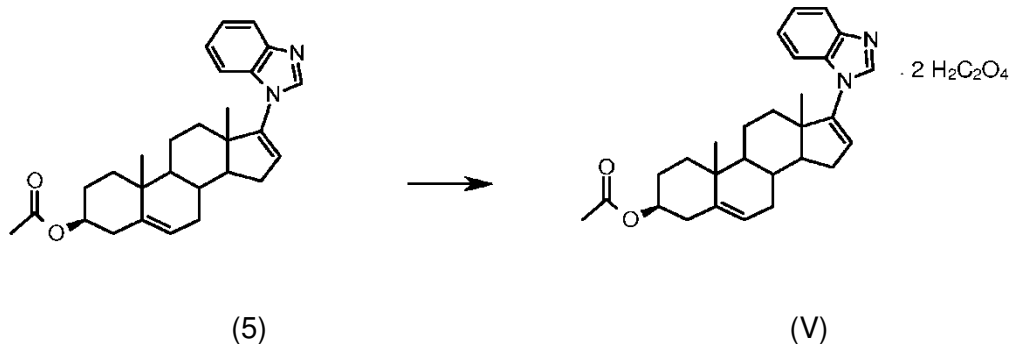
b) reacción de 3 $\beta$ -acetoxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (3) con bencimidazol, para producir el intermedio 3 $\beta$ -acetoxi-17-(1H-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (4):



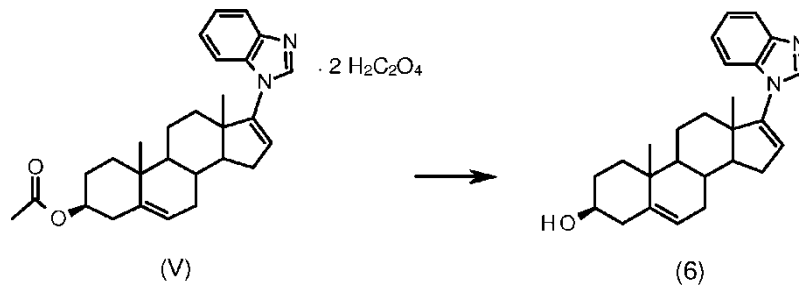
15 c) reacción, a una temperatura superior a 100 °C, de 3 $\beta$ -acetoxi-17-(1H-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (4) con paladio sobre carbono como catalizador en una cantidad entre el 5 y el 20 % en peso en comparación con el intermedio (4), añadiendo el catalizador cuando la mezcla está a una temperatura por debajo de 100 °C, para obtener el intermedio (5), 3 $\beta$ -acetoxi-17-(1H-bencimidazol-1-il) androsta-5,16-dieno:



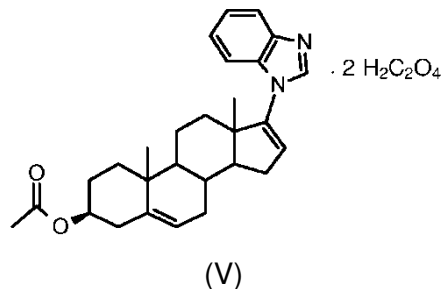
d) reacción del intermedio (5) con ácido oxálico para producir el compuesto (V), dioxalato de 3 $\beta$ -acetoxi-17-(1H-bencimidazol-1-il) androsta-5,16-dieno:



e) reacción del intermedio (V) con una base para producir 3β-hidroxi-17-(1H-bencimidazol-1-il) androsta-5,16-dieno, la galeterona (6):



Un objeto adicional de la invención es el intermedio (V), dioxalato de 3β-acetoxi-17-(1H-bencimidazol-il) androsta-5,16-dieno:

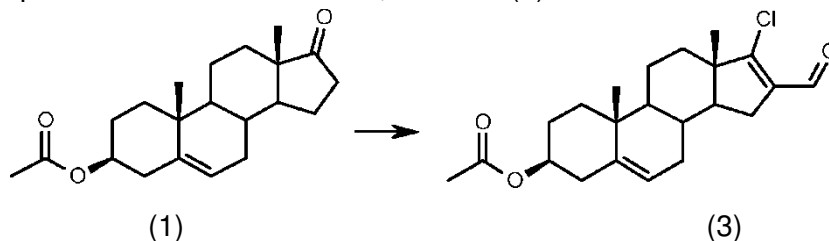


### Descripción Detallada De La Invención

En su primer aspecto, la invención se refiere a un proceso industrialmente aplicable para la síntesis de galeterona, que comprende las etapas a)-e) descritas en detalle a continuación.

En la presente descripción y en las reivindicaciones, en caso de discrepancia entre el nombre químico de un compuesto y la fórmula dada para el mismo, este última debe considerarse correcta.

La etapa a) consiste en la reacción de 3 $\beta$ -acetoxiandroster-5-en-17-ona (1) y POCl<sub>3</sub>, en donde se obtiene una mezcla de 3 $\beta$ -acetoxi-17-cloro-16-formilandroster-5,16-dieno (3) y 3 $\beta$ -acetoxi-17-cloroandroster-5,16-dieno (2):



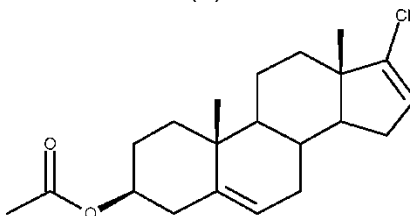
El compuesto (1), 3 $\beta$ -acetoxiandroster-5-en-17-ona también se conoce con el nombre de uso acetato de prasterona, que se utilizará en el resto de la descripción.

10 La reacción se realiza en un solo disolvente seleccionado entre arilalquilamidas y dialquilamidas, como N-fenil-N-metilformamida o, preferiblemente, N,N-dimetilformamida (también denominada simplemente dimetilformamida o su abreviatura DMF) en presencia de un reactivo inorgánico como oxiclورو de fósforo, POCl<sub>3</sub>. Para la reacción se usan de 3 a 6 moles, preferiblemente 4,5 moles de reactivo  
15 inorgánico por mol de acetato de prasterona.

Para llevar a cabo esta etapa, la cantidad necesaria de reactivo inorgánico se disuelve en el disolvente, y la solución resultante se vierte gota a gota, durante un tiempo de entre 15 minutos y 1,5 horas, sobre la suspensión obtenida mezclando el  
20 mismo disolvente y acetato de prasterona, manteniendo la temperatura entre 15 y 50 °C; preferiblemente, la solución del compuesto inorgánico en DMF se vierte gota a gota sobre la suspensión de acetato de prasterona en DMF durante un tiempo de entre 15 minutos y 45 minutos, manteniendo la temperatura entre 15 y 40 °C. La cantidad total de disolvente de amida es superior a 10 moles por mol de acetato de prasterona,  
25 preferiblemente al menos 16 moles por mol de acetato de prasterona. Posteriormente, para promover la reacción, la temperatura de la mezcla se lleva a entre 60 y 90 °C, preferiblemente entre 70 y 80 °C.

El tiempo total de la reacción es entre 1 y 5 horas, preferiblemente entre 2 y 4  
30 horas.

Como en el método de la técnica anterior descrito anteriormente, en la reacción se forma un subproducto no formulado del compuesto de interés (3), es decir, el compuesto que tiene la siguiente fórmula (2):



5

(2)

Sin embargo, a diferencia de dicho método conocido, en el proceso de la invención, el compuesto (3) se obtiene en gran medida de forma predominante, con cantidades mínimas de subproducto (2), por lo que no se requiere una separación cromatográfica.

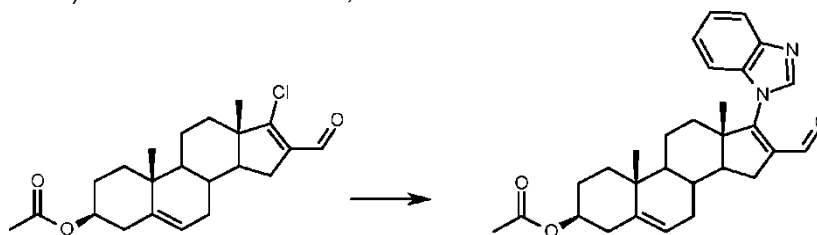
10

El intermedio (3) se purifica entonces por cristalización de un disolvente orgánico seleccionado entre metanol, etanol, isopropanol, cloroformo y diclorometano, ya sea puro o mezclados entre sí; los disolventes preferidos para esta purificación son la mezcla metanol/diclorometano o metanol puro.

15

En la etapa b), el intermedio (3) obtenido como se describe anteriormente se hace reaccionar con bencimidazol en presencia de un carbonato de metal alcalino o carbonato de metal alcalinotérreo para producir el intermedio (4), 3 $\beta$ -acetoxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno:

20



(3)

(4)

25

La cantidad en moles de bencimidazol utilizada para la reacción se encuentra entre 1,0 y 1,75 moles, preferiblemente entre 1,05 y 1,25 moles, con respecto a los moles del intermedio (3).



El disolvente para la reacción se selecciona entre dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y, preferiblemente, dimetilformamida.

La cantidad en volumen de disolvente orgánico utilizado, medida en mililitros, es entre 4 y 6 veces con respecto a la cantidad en peso, medida en gramos, del compuesto intermedio (3) reaccionado; preferiblemente, la cantidad en volumen de disolvente orgánico usado se encuentra entre 4,5 y 5,5 veces la cantidad en peso del intermedio (3) reaccionado.

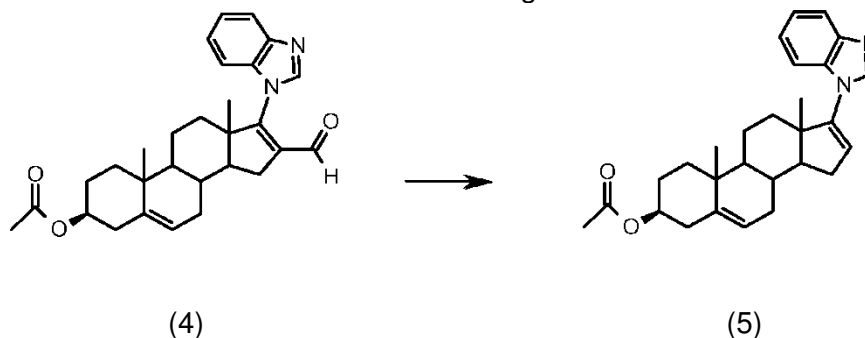
El volumen de agua utilizado para inactivar la reacción es entre 3 y 5 veces, preferiblemente entre 3,5 y 4,5 veces el volumen del disolvente orgánico utilizado en la reacción.

El carbonato se selecciona entre carbonato de sodio, carbonato de calcio y, preferiblemente, carbonato de potasio. La temperatura de reacción está entre 65 y 90 °C, preferiblemente entre 75 y 85 °C.

El tiempo de reacción es entre 1 y 3 horas, preferiblemente entre 1 y 2 horas.

Estas condiciones de reacción hacen posible obtener un intermedio (4) que tiene una calidad tal que puede usarse para las reacciones posteriores sin la necesidad de purificación adicional, en particular purificaciones cromatográficas.

La etapa c) del proceso de la invención consiste en la reacción del intermedio (4) para producir el intermedio (5), 3β-acetoxi-17-(1H-bencimidazol-1-il) androsta-5,16-dieno, denominado en adelante como acetato de galeterona:



30

Esta etapa se realiza haciendo reaccionar el intermedio (4) con paladio sobre

carbono (Pd/C) como catalizador a temperaturas superiores a 100 °C. Pruebas de laboratorio con catalizadores diferentes al Pd/C, como platino sobre carbono (Pt/C), rutenio sobre carbono (Ru/C), rodio sobre carbono (Rh/C) y paladio sobre alúmina (Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), no proporcionaron resultados útiles.

5

La cantidad en peso de catalizador se encuentra entre el 5 % y el 20 %, con respecto al peso del compuesto intermedio (4) reaccionado, y el porcentaje de paladio en el catalizador puede oscilar entre el 5 y el 10 %.

10

El disolvente de reacción se selecciona entre: Dowtherm<sup>®</sup> A (una mezcla eutéctica de difenilo y óxido de difenilo; Dowtherm<sup>®</sup> es una marca registrada de Dow Corning Corporation); ésteres ftálicos de alcoholes seleccionados entre alcoholes alifáticos C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineales o ramificados, alcoholes aromáticos y alcoholes cíclicos, simétricos o asimétricos, tales como dimetilftalato, dietilftalato, dibutilftalato, dicitclohexilftalato, butilbencilftalato, diisobutilftalato benzonitrilo, dimetilformamida y dimetilacetamida; dichos disolventes pueden ser puros o estar mezclados entre sí. El disolvente preferido para esta reacción es Dowtherm<sup>®</sup> A.

15

20

La temperatura de reacción depende del punto de ebullición del disolvente y el tiempo de reacción se reduce significativamente para temperaturas de reacción superiores a 200 °C.

Preferiblemente, la temperatura de reacción es superior a 200 °C y el tiempo de reacción varía entre 1 y 12 horas, preferiblemente entre 1 y 6 horas.

25

Las pruebas de laboratorio con disolventes que tienen una temperatura de ebullición inferior a las mencionadas anteriormente, como el xileno, no proporcionaron resultados útiles.

30

Aunque la temperatura de reacción en esta etapa es superior a 100 °C y preferiblemente superior a 200 °C, el catalizador debe añadirse a los otros componentes de la mezcla de reacción a una temperatura inferior a 100 °C, preferiblemente inferior a 50 °C; los inventores han observado que la adición del catalizador cuando la temperatura de la mezcla es superior a 100 °C da lugar a un

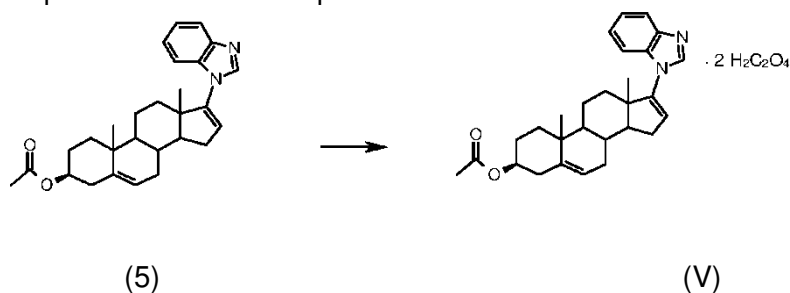
35

aumento de las impurezas en el producto final.

En preparación para la siguiente etapa en el proceso de la invención, el acetato de galeterona (5) se puede separar de la mezcla de reacción en bruto utilizando técnicas convencionales conocidas por el experto en la materia; alternativamente, después de la eliminación del catalizador metálico solo por filtración, la siguiente etapa se puede llevar a cabo añadiendo ácido oxálico directamente a la solución orgánica obtenida en la etapa c), que contiene acetato de galeterona (5).

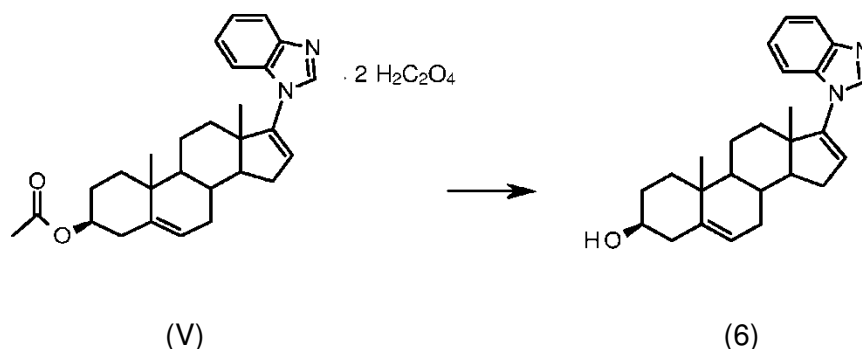
Si el ácido oxálico se añade a la solución donde se formó acetato de galeterona (5), después de eliminar la mayoría del catalizador metálico por filtración, la solución puede tratarse con un agente de eliminación de metales para eliminar cualquier cantidad residual de metal posiblemente presente; para este propósito son adecuados los productos de la familia QuadraSil<sup>®</sup> comercializada por Sigma-Aldrich, en particular el producto QuadraSil<sup>®</sup> MP, que consiste en partículas esféricas de sílice macroporoso funcionalizado para eliminar los metales residuales de los productos que los contienen (QuadraSil<sup>®</sup> es una marca registrada de la empresa Johnson Matthey).

La formación de dioxalato (V) tiene lugar, en la etapa d) del proceso, por reacción de acetato de galeterona (5) con ácido oxálico en una solución de disolvente orgánico, de la que el dioxalato se separa como un sólido filtrable:



La cantidad de ácido oxálico utilizada es de al menos dos moles por mol de compuesto intermedio (4) utilizado en la etapa anterior. El ácido oxálico utilizado es anhídrido o, preferiblemente, dihidrato.

El intermedio (V) se separa de la mezcla de reacción por filtración, se lava con un disolvente adecuado, por ejemplo, tolueno, y se seca (convenientemente a presión reducida) antes de la siguiente etapa. La última etapa en el proceso de la invención, e), es la reacción del intermedio (V) a galeterona (6):



5            Esta reacción se lleva a cabo añadiendo una base al intermedio (V) suspendido en un disolvente orgánico inerte en las condiciones de reacción; la base se puede añadir pura o disuelta en un disolvente.

10           El disolvente orgánico en el que se suspende el intermedio (V) se selecciona entre xileno, tolueno, ciclohexano, heptano, hexano y cloruro de metileno, ya sea puro o mezclados entre sí; el disolvente preferido para esta operación es cloruro de metileno puro.

15           La base se selecciona entre hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio o carbonato de potasio disuelto en agua o en un alcohol como metanol, etanol, isopropanol, preferiblemente hidróxido de sodio disuelto en metanol.

20           La invención se describirá adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Las abreviaturas  $R_f$  y RRT adoptadas en los ejemplos indican el factor de retardo en la cromatografía de capa fina (TLC) y el tiempo de retención relativo de un compuesto en cromatografía líquida de alta presión (HPLC), respectivamente.

## 25    **Métodos Y Condiciones De Prueba**

### **RMN**

Espectrómetro de RMN JEOL 400 YH (400 MHz); Tubos de RMN Aldrich® ColorSpec®;

30            JEOL Delta Software v5.1.1;

Espectros registrados en cloroformo deuterado Sigma-Aldrich: Cloroformo-d, D

99,8 % atómico, que contiene el 0,1 % (v/v) de tetrametilsilano (TMS) como patrón interno; y cloroformo-d, "100 % ", D 99,96 % atómico, que contiene el 0,03 % (v/v) de TMS.

**MS**

- 5 Sistema de masa por HPLC AB Sciex API 2000 LC/MS/MS;  
Muestras inyectadas directamente e ionizadas químicamente (IQ) con ácido fórmico.

**DSC**

- 10 Instrumento Perkin Elmer mod. Diamond;  
Cápsulas y tapas de aluminio Perkin Elmer Standard, código 02190041;  
Velocidad de barrido: 10 °C /min;  
Rango de temperatura: 20 °C a 200 °C.

**IR**

- 15 Espectrómetro Thermo Scientific Nicolet 6700;  
Espectros FT-IR registrados en KBr (sólido) y reflectancia inteligente-iTR-difusa (ATR);  
Bromuro de potasio Sigma-Aldrich, código 221864 (para análisis IR).

**HPLC**

- 20 Sistema cromatográfico modelo Agilent 1200 y 1260;  
Detector UV MODELO 1260 DAD VL y detector láser 1290 Infinity ELSD;  
Método de HPLC utilizado para analizar muestras de galeterona;  
Fase móvil A: metanol, Fase móvil B: agua;  
Método de gradiente:

tiempo (minutos)	Fase móvil A	Fase móvil B
0,00	75 %	25 %
15,00	75 %	25 %
20,00	90 %	10 %
30,00	90 %	10 %
31,00	75 %	25 %
35,00	75 %	25 %

25

Condiciones cromatográficas:

Columna: Ascentis Express C18; 150 mm x 4,6 mm; 2.7µm

Caudal: 1,0 ml/minuto

Detector (UV): 254 nm y 280 nm

Temperatura: 40 °C

Volumen de inyección: 5,0 µl,

Muestra: 1,0 g/l en metanol

5 **Sistema LC/Ms/Ms**

Sistema cromatográfico Agilent modelo 1100 con detector UV DAD conectado a una API 2000 mass por Applied Biosystem.

**TLC**

10 MERCK: TLC gel de sílice 60 F<sub>254</sub> Hojas de aluminio 20 x 20 cm, código 1.0554.0001.

**HPTLC**

MERCK: HPTLC gel de sílice 60 F<sub>254</sub> con zona de concentración 10 x 2,5 cm, código 1.13727.0001.

**Detectores de TLC**

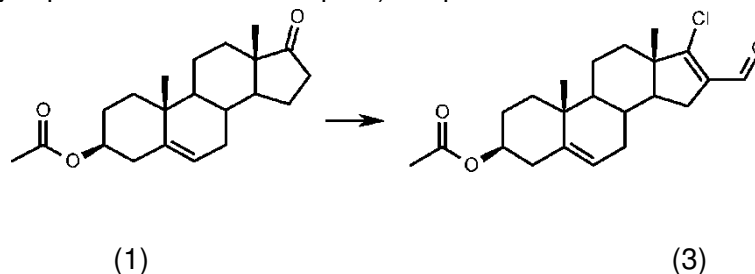
15 Solución ácida de fosfomolibdato de cerio.

Preparación: 25 g de hidrato de ácido fosfomolibdico (Aldrich P7390), 10 g de hidrato de sulfato de cerio (IV) (Aldrich 31606) y 600 ml de agua se agitan hasta su disolución con 60 ml de ácido sulfúrico al 95-98 % (Aldrich 258105); esto se lleva a un volumen final de 1000 ml con agua; a continuación, la lámina se impregna con la  
20 solución, y se calienta hasta la tinción azul.

Luz UV a 254 y 366 nm.

**Ejemplo 1**

25 Este ejemplo se refiere a la etapa a) del proceso de la invención:



30 A un matraz bajo nitrógeno se le añaden 423 ml de dimetilformamida (DMF) a 20 < T < 25 °C, y a continuación se enfría a 0 < T < 2 °C. Se añaden lentamente 208,8 g de POCl<sub>3</sub> bajo agitación manteniendo T < 20 °C. La solución amarilla resultante se agita durante 20 minutos a T = 10 °C.

A un segundo matraz bajo nitrógeno se le añaden 100 ml de DMF y 100 g de acetato de prasterona (1), obteniendo una suspensión densa.

5      Bajo agitación, la solución con  $\text{POCl}_3$  se transfiere a la suspensión de prasterona durante 15 minutos, manteniendo  $20 < T < 30$  °C.

10      Una vez que se completa la adición, se agita a  $20 < T < 30$  °C durante 40 minutos, y a continuación se calienta a 75 °C durante 2 horas obteniendo una solución de color rojo oscuro.

15      El control por TLC (acetato de isopropilo/heptano a 8/2 como eluyente) muestra la formación predominante del intermedio (3) con  $R_f$  0,65, la formación del intermedio (2) en trazas ( $R_f$  0.68) y la permanencia de un residuo del producto de partida ( $R_f$  0,51).

La solución se vierte sobre una mezcla de agua fría (1,5 l) y hielo (1 kg) bajo agitación durante 1 hora a  $0 < T < 5$  °C; y a continuación se lleva a  $20 < T < 25$  °C durante 45 minutos.

20      El sólido precipitado se filtra lavando con agua a 20 °C. El sólido húmedo se disuelve en 1 l de diclorometano (DCM) y la fase acuosa formada espontáneamente se separa. La fase orgánica se lava primero con agua que resulta tener  $\text{pH} = 1$ , y a continuación con una solución acuosa básica ( $\text{NaHCO}_3$ ), obteniendo un  $\text{pH} = 8$ , y finalmente, con una solución acuosa saturada de NaCl.

25      La solución orgánica se concentra a presión reducida, el residuo se disuelve con 345 ml de metanol, que se destila parcialmente a presión reducida para eliminar prácticamente todo el DCM y la mitad del metanol añadido.

30      Se añaden 173 ml de metanol, se enfrían a  $0 < T < 2$  °C durante 1 hora. El sólido precipitado se filtra lavando con metanol, y a continuación se seca a 45 °C a presión reducida durante 16 horas. Se obtienen 96,7 g de sólido, que consisten esencialmente en el intermedio (3) solo, con el 99,94 % de pureza por HPLC.

35

La identificación se confirma mediante espectroscopía de RMN y comparación con los datos de la bibliografía.

5 En las aguas de filtración combinadas con agua de lavado, se observa un precipitado que se filtra y se lava con agua. El sólido húmedo se disuelve en 250 ml de DCM y la fase acuosa formada espontáneamente se separa. La fase orgánica se lava primero con agua, que resulta tener pH = 1, y a continuación con una solución acuosa básica (NaHCO<sub>3</sub>), obteniendo un pH = 8, y finalmente, con una solución acuosa saturada de NaCl.

10

La solución orgánica se concentra a presión reducida, el residuo se disuelve con 40 ml de metanol, que se destila parcialmente a presión reducida para eliminar prácticamente todo el DCM y la mitad del metanol añadido.

15

Se añaden 20 ml de metanol, se enfrían a  $0 < T < 2$  °C durante 1 hora. El sólido precipitado se filtra lavando con metanol, y a continuación se seca a 45 °C a presión reducida durante 16 horas. Se obtuvieron 6,3 g de sólido, que consisten esencialmente en el intermedio (3) solo, con el 99,08 % de pureza por HPLC.

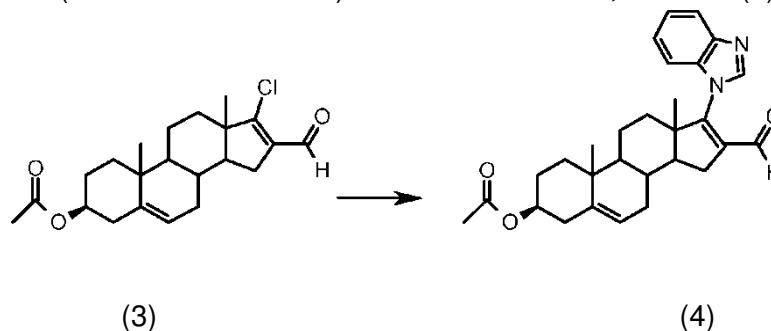
20

La mezcla de la primera y la segunda etapa se usa para la siguiente reacción sin necesidad de purificaciones adicionales.

### Ejemplo 2

25

Este ejemplo se refiere a la etapa b) del proceso de la invención, la formación de 3β-acetoxi-17-(1H-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (4):



30



En un matraz bajo nitrógeno se cargan 102,5 g del intermedio (3) obtenido en el ejemplo anterior, 500 ml de DMF, 56,4 g de  $K_2CO_3$ , 35,3 g de bencimidazol y se agita durante 1,5 horas a  $T = 80\text{ }^\circ\text{C}$ .

5 El control por TLC (acetato de isopropilo/heptano a 8/2 como eluyente) muestra la formación del producto (4) con  $R_f$  0,27, y un rastro de una impureza menos polar con  $R_f$  0,35.

10 La mezcla de reacción se lleva a  $20 < T < 25\text{ }^\circ\text{C}$ , se añaden 2 l de agua y el sistema se enfría a  $0 < T < 2\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 hora.

El sólido precipitado se filtra lavando con agua, y a continuación se seca a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  a presión reducida durante 20 horas.

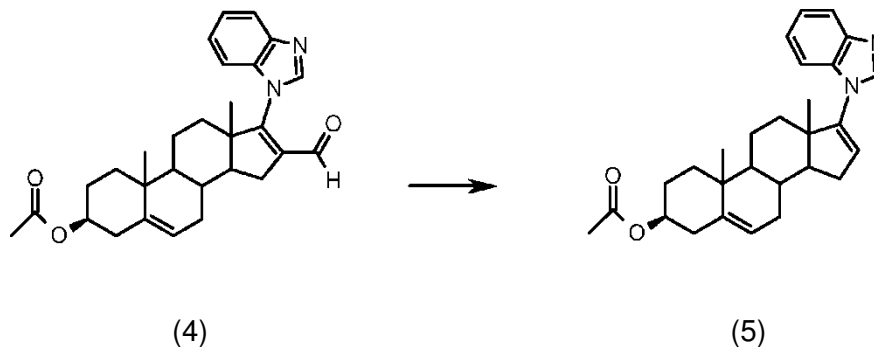
15 Se obtuvieron 120,1 g de sólido, que el análisis de RMN muestra que es un compuesto (4) con el 99,25 % de pureza por HPLC.

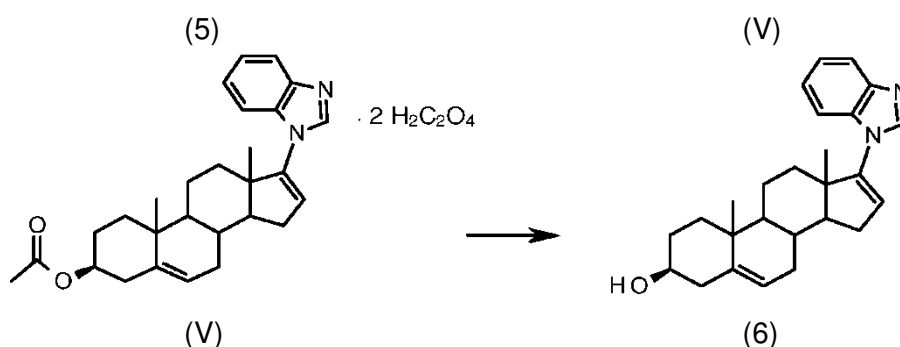
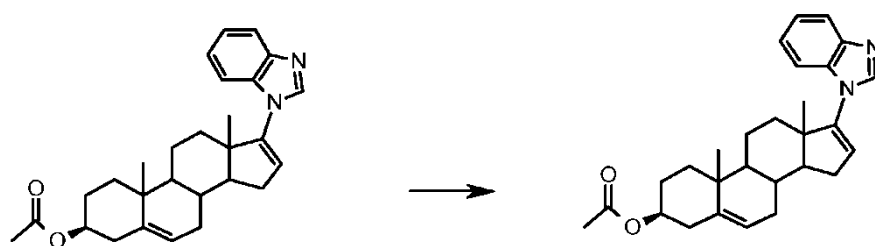
La identificación se confirma mediante espectroscopía de RMN y comparación con los datos de la bibliografía.

### 20 **Ejemplo 3**

Este ejemplo se refiere a la secuencia de las etapas c), d) y e) del proceso de la invención, que da lugar a la formación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-bencimidazol-1-il) androsta-5,16-dieno, la galeterona (6):

25





5

En un matraz bajo nitrógeno se cargan 119,5 g del compuesto (4) obtenido en el ejemplo 2, 600 ml de benzonitrilo, 12 g de Pd/C al 10 % (Strem Chemicals ESCAT™ 1921) y bajo agitación se lleva a reflujo, aproximadamente a  $T = 190 \text{ }^\circ\text{C}$  durante mas de 5 horas, observando la destilación de algunos ml de disolvente en Dean Stark.

Se mantiene a reflujo durante 40 horas.

El control por TLC (acetato de isopropilo/heptano a 8/2 como eluyente) muestra la desaparición del (4) inicial ( $R_f$  0,24), la formación del producto (5) ( $R_f$  0,31) y la formación de algunas impurezas ( $R_f$  0,55 ~ 0,79).

La mezcla de reacción se lleva a  $20 < T < 25 \text{ }^\circ\text{C}$  y se añaden 360 ml de tolueno.

20

Se filtra en un panel de dicalita lavado con 360 ml adicionales de tolueno.

Se añaden 5 g de QuadraSil® MP y se agita durante 16 horas.

Se filtra sobre una membrana filtrante MILLIPORE y se lava con 50 ml de tolueno.

25

Se añaden 72,3 g de ácido oxálico dihidratado y la mezcla se agita durante 1 hora, observando la formación de un precipitado (el pH es de aproximadamente 2, medido tomando una muestra líquida y la prueba TRITEST).

5 La suspensión se agita durante 1 hora a  $20 < T < 25$  °C y 1 hora a  $0 < T < 5$  °C, el sólido se filtra lavando con 120 ml de tolueno. El sólido húmedo se disuelve con 600 ml de tolueno.

10 La suspensión se agita durante 15 minutos a  $20 < T < 25$  °C y 15 minutos a  $0 < T < 5$  °C, el sólido se filtra lavando con 120 ml de tolueno.

15 Después de secar a presión reducida y una  $T = 65$  °C hasta peso constante, se obtienen 114 g del intermedio (V) que, como se muestra en el análisis elemental, consiste en carbono 62,63 %, hidrógeno 6,27 %, nitrógeno 4,92 %, oxígeno 26,06 % correspondiente a la fórmula molecular  $C_{28}H_{34}N_2O_2 \cdot 2C_2H_2O_4$  del intermedio (V).

Se cargan 104 g de compuesto (V) en un matraz bajo nitrógeno y se agitan con 1,1 l de DCM a  $20 < T < 25$  °C (se forma una suspensión).

20 A la suspensión se le añade una solución obtenida mezclando 350 ml de metanol y 40,9 g de NaOH y se agita durante 4 horas (el pH es aproximadamente de 12: se mide tomando una muestra líquida y la prueba TRITEST).

25 El control por TLC (DCM/metanol a 9/1 como eluyente) muestra la formación del compuesto (6) con  $R_f$  0,44 ( $R_f$  inicial 0,68).

Se diluye con 1,1 l de DCM, se cargan 2,2 l de agua y se agitan durante 15 minutos.

30 Se filtra en un panel de dicalita y la fase orgánica se separa y se concentra hasta aproximadamente una décima parte del volumen inicial a presión reducida después del lavado con solución salina saturada (NaCl) de agua.

Se añaden 400 ml de acetato de etilo y se destilan 200 ml de disolvente.

35 Se añaden 200 ml adicionales de acetato de etilo y se destilan 200 ml de

disolvente.

Se enfría a  $0 < T < 5$  °C durante 1 hora (se observa la formación de un precipitado).

5

El sólido se filtra y se seca a presión reducida durante 16 horas a  $T = 45$  °C, produciendo 40,7 g de producto que el análisis por HPLC muestra que tiene una impureza a  $RTT = 0,87$  igual al 0,04 %.

10

El sólido se carga, se suspende en terc-butanol (61 ml) y se lleva a reflujo. Se añade agua PPI gota a gota (61 ml) y nuevamente se lleva a reflujo.

Se enfría a  $0 < T < 5$  °C durante 1 hora.

El sólido se filtra, se lava con 40 ml de una mezcla 1/1 de agua preenfriada PPI/terc-butanol y se seca a presión reducida y  $T = 50$  °C hasta peso constante; esto da lugar a 37,4 g de producto.

15

El sólido así obtenido se suspende en metanol (187 ml) y se lleva a reflujo (solución completa).

20

Se enfría a  $20 < T < 25$  °C hasta el inicio de la precipitación del producto.

Se enfría a  $0 < T < 5$  °C durante 1 hora.

El sólido se filtra y se lava con 37 ml de metanol preenfriado.

Se obtuvieron 42,5 g en húmedo que, después del secado hasta peso constante (P reducida y  $T = 50$  °C), dieron 26,4 g de galeterona pura (6).

25

Título de HPLC 101,1 % (impureza  $RRT\ 0,87 = 0,017$  %); DSC: 195,05 °C (inicio); metanol residual 1323 ppm; paladio residual 0,3 ppm.

30

La identificación se confirma por espectroscopía de RMN:

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,02 (s, 3H, 18- $CH_3$ ), 1,06 (s, 3H, 19- $CH_3$ ), 1,06-1,17 (m, 2H, H alifático), 1,47-1,89 ( $\Sigma$ m, 11H, H alifático), 2,08-2,45 ( $\Sigma$ m, 5H, H alifático), 3,53-3,58 (m, 1H, 3 $\alpha$ H), 5,41 (m, 1H, 6-H), 5,98 (dd, 1H, 16-H), 7,26-7,31 (m, 2H, H aromático), 7,47-7,51 (m, 1H, H aromático), 7,79-7,83 (m, 1H, H aromático), 7,96 (s, 1H, H aromático).

35

**Ejemplo 4 (Comparativo)**

La preparación del Ejemplo 3 se repite, sin embargo, en la primera etapa  
5 (conversión del intermedio (4) al intermedio (5)) se usa una cantidad de catalizador de Pd/C mayor que las cantidades permitidas por la invención.

En un matraz bajo nitrógeno se cargan 51 g del compuesto (4) obtenido de  
acuerdo con el proceso anterior, 250 ml de benzonitrilo, 12,5 g (24,5 % en peso con  
10 respecto al intermedio (4)) de Pd/C al 10 % (Strem Chemicals ESCAT™ 1921) y bajo agitación se lleva a reflujo, alrededor de  $T = 190\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante más de 5 horas, observando la destilación de algunos ml de disolvente en Dean Stark.

Se mantiene a reflujo durante 24 horas.

15 El control por TLC (acetato de isopropilo/heptano a 8/2 como eluyente) muestra la desaparición del (4) inicial ( $R_f$  0,24), la formación del producto (5) ( $R_f$  0,31) y la formación de algunas impurezas ( $R_f$  0,55 ~ 0,79).

La mezcla de reacción se lleva a  $20 < T < 25\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añaden 150 ml de  
20 tolueno.

Se filtra en un panel de dicalita lavado con 150 ml adicionales de tolueno.

Se añaden 2 g de QuadraSil® MP y se agitan durante 16 horas.

25 Se filtra sobre una membrana filtrante MILLIPORE y se lava con 10 ml de tolueno.

Se añaden 30,8 g de ácido oxálico dihidratado y la mezcla se agita durante 1  
hora, observando la formación de un precipitado (el pH es aproximadamente 2,  
30 medido tomando una muestra líquida y el control TRITEST).

La suspensión se agita durante 1 hora a  $20 < T < 25\text{ }^{\circ}\text{C}$  y 1 hora a  $0 < T < 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  
el sólido se filtra lavando con tolueno.

35 El sólido húmedo se recupera con 250 ml de tolueno.

La suspensión se agita durante 15 minutos a  $20 < T < 25$  °C y 15 minutos a  $0 < T < 5$  °C, el sólido se filtra lavando con tolueno.

5 Después de secar a presión reducida y  $T = 65$  °C hasta peso constante, se obtuvieron 56 g de compuesto intermedio (V).

Se cargan 55 g de compuesto (V) en un matraz bajo nitrógeno y se agitan con 600 ml de DCM a  $20 < T < 25$  °C (se forma una suspensión).

10 A la suspensión se le añade una solución obtenida mezclando 150 ml de metanol y 16 g de NaOH y se agita durante 4 horas (el pH es aproximadamente 12: se mide tomando una muestra líquida y la prueba TRITEST).

15 El control por TLC (DCM/metanol 9/1 eluyente) muestra la formación del compuesto (6) con  $R_f$  0,44 ( $R_f$  inicial 0,68).

Se diluye con 500 ml de DCM, se carga 1 l de agua y se agita durante 15 minutos.

20 Se filtra en un panel de dicalita y la fase orgánica se separa y se concentra hasta aproximadamente una décima parte del volumen inicial a presión reducida después del lavado con una solución saturada de agua salina (NaCl).

25 Se cargan 200 ml de acetato de etilo, se destilan a un residuo de 100 ml de disolvente en el matraz de reacción.

Se cargan 200 ml adicionales de acetato de etilo, se destilan a un residuo de 100 ml de disolvente en el matraz de reacción.

30 Se enfría a  $0 < T < 5$  °C durante 1 hora (precipitado).

El sólido se filtra y se seca a presión reducida durante 16 horas a  $T = 45$  °C, obteniendo 28,5 g de galeterona en bruto, que el análisis por HPLC muestra que tiene una impureza a  $RTT = 0,87$  igual al 0,5 %.

35 El sólido se carga en un matraz, se suspende en terc-butanol (44 ml) y se lleva a reflujo. Se añade agua PPI gota a gota (44 ml) y nuevamente se lleva a reflujo.

Se enfría a  $0 < T < 5$  °C durante 1 hora.

El sólido se filtra, se lava con 40 ml de una mezcla 1/1 de agua PPI/terc-butanol preenfriada y se seca a presión reducida y  $T = 50$  °C hasta peso constante.

5

El sólido se suspende en metanol y se lleva a reflujo (solución completa con 142,5 ml). Se enfría a  $20 < T < 25$  °C hasta el inicio de la precipitación del producto.

Se enfría a  $0 < T < 5$  °C durante 1 hora.

10

El sólido se filtra y se lava con metanol previamente enfriado; se seca a presión reducida y  $T = 50$  °C hasta peso constante; se obtuvieron 22,5 g de galeterona (6) y el análisis por HPLC muestra que la impureza a  $RRT = 0,87$  es del 0,41 %.

15

El sólido se carga en un matraz, se suspende en metanol (123,8 ml) y se lleva a reflujo (solución completa).

Se enfría a  $20 < T < 25$  °C hasta el inicio de la precipitación del producto.

20

Se enfría a  $0 < T < 5$  °C durante 1 hora. El sólido se filtra y se lava con metanol previamente enfriado; se seca a presión reducida y  $T = 50$  °C hasta peso constante; Se obtuvieron 18,5 g de galeterona (6) y el análisis por HPLC muestra que la impureza a  $RRT = 0,87$  es del 0,35 %.

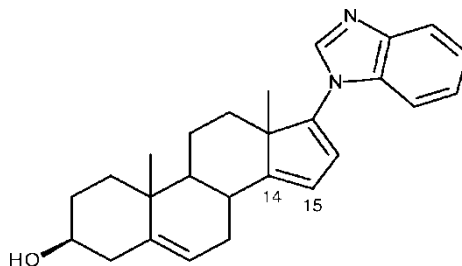
Una muestra de galeterona (6) se analiza en Lc/Ms/Ms (ionización química).

25

En el pico de  $RRT = 0,87$  corresponde una masa  $[M^+ + 1] = 387$ , es decir, un peso molecular de dos unidades menos que el peso molecular de galeterona.

30

El espectro UV de la impureza, obtenido del cromatograma de HPLC, de acuerdo con el resultado obtenido del análisis Lc/Ms/Ms, es compatible con la siguiente estructura de 14,15-deshidrogaleterona:



Una parte de la muestra de galeterona (6) así obtenida se cristaliza en isopropanol, produciendo solo una disminución moderada en el contenido de impurezas en RRT = 0,87 (del 0,35 % al 0,30 %).

Se obtienen resultados similares sometiendo a reflujo parte de la muestra de galeterona (6) obtenida de esta manera en 12 volúmenes (disolución parcial) de éter isopropílico, metil etil cetona y metil terc-butil éter.

La impureza RRT 0,87 se mantiene en valores de entre el 0,32 y el 0,34 %.

### **Ejemplo 5 (Comparativo)**

La preparación del Ejemplo 3 se repite, sin embargo, se utiliza un catalizador distinto de Pd/C en la primera etapa (conversión del intermedio (4) al intermedio (5)).

En un matraz bajo nitrógeno se cargan 4 g del compuesto (4) obtenido de acuerdo con el proceso anterior, 20 ml de benzonitrilo, 400 mg (10 % en peso) de Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 5 % (código Johnson Matthey A302099-5) y agitando, se lleva a reflujo, alrededor de T = 190 °C durante 1 hora. Se mantiene a reflujo durante 16 horas.

El control por TLC (acetato de isopropilo/heptano a 8/2 como eluyente) muestra la desaparición del (4) inicial (R<sub>f</sub> 0,24), la formación del producto (5) (R<sub>f</sub> 0,31) y la formación de una impureza (R<sub>f</sub> 0,36).

La mezcla de reacción se lleva a 20 < T < 25 °C y se procesa como se describe en el ejemplo anterior. Se obtuvieron 2,61 g de galeterona en bruto, cuyo análisis por HPLC muestra que tiene una pureza del 97,7 % pero un contenido de impureza en RRT = 0,87 igual al 0,25 %, que no fue posible reducir a un nivel satisfactorio para uso farmacéutico usando las técnicas conocidas que se puede usar normalmente en



procesos de producción industrial, similar al ejemplo anterior.

### **Ejemplo 6**

5 Este ejemplo se refiere a la secuencia de las etapas c), d) y e) del proceso de la invención, que da lugar a la formación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-bencimidazol-1-il) androsta-5,16-dieno, la galeterona (6):

10 A un matraz bajo nitrógeno se cargan 5 g del compuesto (4) obtenido en el ejemplo 2, 25 ml de Dowtherm<sup>®</sup> A, 0,5 g de Pd/C al 10 % (Strem Chemicals ESCAT<sup>™</sup> 1921) y bajo agitación se llevó a reflujo, alrededor de T = 250 °C durante 20 minutos.

El sistema se mantiene a reflujo durante 1 hora.

15 El control por TLC (acetato de isopropilo/heptano a 8/2 como eluyente) muestra la desaparición del (4) inicial (R<sub>f</sub> 0,24), la formación del producto (5) (R<sub>f</sub> 0,31), y la formación de algunas impurezas (R<sub>f</sub> 0,55-0,79).

20 La mezcla de reacción se lleva a 20 < T < 25 °C y se añaden 15 ml de tolueno.

Se filtra en un panel de dicalita lavado con 15 ml adicionales de tolueno.

25 Se añaden 3 g de ácido oxálico dihidratado y la mezcla se agita durante 1 hora, observando la formación de un precipitado (el pH es aproximadamente 2, medido tomando una muestra líquida y la prueba TRITEST).

30 La suspensión se agita durante 1 hora a 20 < T < 25 °C y 1 hora a 0 < T < 5 °C, el sólido se filtra lavando con 5 ml de tolueno. El sólido húmedo se disuelve con 30 ml de tolueno.

La suspensión se agita durante 15 minutos a 20 < T < 25 °C y 15 minutos a 0 < T < 5 °C, el sólido se filtra lavando con 5 ml de tolueno.

35 Después de secar a presión reducida y T = 65 °C hasta peso constante, se obtienen 4,6 g de producto intermedio (V) que se cargan en un matraz bajo nitrógeno y

se agitan con 50 ml de DCM a  $20 < T < 25$  °C (se forma una suspensión).

5 A la suspensión se le añade una solución obtenida mezclando 17 ml de metanol y 1,8 g de NaOH y se agita durante 7 horas (el pH es aproximadamente 12: se mide tomando una muestra líquida y la prueba TRITEST).

10 El control por TLC (DCM/metanol a 9/1 como eluyente) muestra la formación del compuesto (6) con  $R_f$  0,44 ( $R_f$  inicial 0,68). Se diluye con 50 ml de DCM, se cargan 100 ml de agua y se agitan durante 15 minutos.

Se filtra sobre un panel de dicalita y la fase orgánica se separa y se concentra a sequedad. El análisis por HPLC llevado a cabo sobre la galeterona en bruto (3,2 g) así obtenida muestra una cantidad de impureza en  $RRT = 0,87$  igual al 0,043 %.

### 15 **Ejemplo 7 (Comparativo)**

Este ejemplo se refiere a la secuencia de las etapas c), d) y e) del proceso de la invención, que da lugar a la formación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-bencimidazol-1-il) androsta-5,16-dieno, la galeterona (6):

20 En este Ejemplo, el proceso del Ejemplo 6 se repite esencialmente con la única diferencia de que en la etapa c) (conversión del intermedio (4) en intermedio (5)), el catalizador de Pd/C se añade cuando el sistema de reactivos ya está a la temperatura de reacción final.

25 En un matraz bajo nitrógeno se cargan 5 g del compuesto (4) obtenido en el ejemplo 2, 25 ml de Dowtherm<sup>®</sup> A y, bajo agitación, se lleva a  $T = 200$  °C durante 20 minutos.

30 Se añaden 0,5 g de Pd/C al 10 % (Strem Chemicals ESCAT<sup>™</sup> 1921), y a continuación se lleva a reflujo y se mantiene a aproximadamente 250 °C durante 1 hora.

35 El control por TLC (acetato de isopropilo/heptano a 8/2 como eluyente) muestra la desaparición del (4) inicial ( $R_f$  0,24), la formación del producto (5) ( $R_f$  0,31) y la

formación de algunas impurezas ( $R_f$  0,55 ~ 0,79).

La mezcla de reacción se lleva a  $20 < T < 25$  °C y se añaden 15 ml de tolueno.

5 Se filtra en un panel de dicalita lavado con 15 ml adicionales de tolueno.

Se añaden 3 g de ácido oxálico dihidratado y la mezcla se agita durante 1 hora, observando la formación de un precipitado (el pH es aproximadamente 2, medido tomando una muestra líquida y la prueba TRITEST).

10 La suspensión se agita durante 1 hora a  $20 < T < 25$  °C y 1 hora a  $0 < T < 5$  °C, el sólido se filtra lavando con 5 ml de tolueno. El sólido húmedo se recupera con 30 ml de tolueno.

15 La suspensión se agita durante 15 minutos a  $20 < T < 25$  °C y 15 minutos a  $0 < T < 5$  °C, el sólido se filtra lavando con 5 ml de tolueno.

Después de secar a presión reducida y  $T = 65$  °C a peso constante, se obtienen 4,8 g del intermedio (V) que se cargan en un matraz bajo nitrógeno y se agitan con 50 ml de DCM a  $20 < T < 25$  °C (se forma una suspensión).

20 A la suspensión se le añade una solución obtenida mezclando 17 ml de metanol y 1,9 g de NaOH y se agita durante 7 horas (el pH es aproximadamente 12: se mide tomando una muestra líquida y la prueba TRITEST). El control por TLC (DCM/metanol 9/1 eluyente) muestra la formación del compuesto (6) con  $R_f$  0,44 ( $R_f$  inicial 0,68).

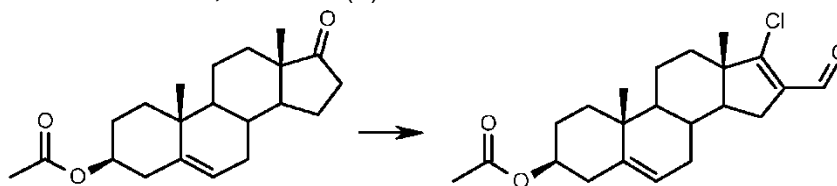
Se diluye con 50 ml de DCM, se cargan 100 ml de agua y se agitan durante 15 minutos.

30 Se filtra sobre un panel de dicalita y la fase orgánica se separa y se concentra a sequedad. El análisis por HPLC llevado a cabo sobre la galeterona en bruto (2,7 g) así obtenida muestra una cantidad de impureza en  $RRT = 0,87$  igual al 0,16 %, casi cuatro veces mayor que la obtenida con el proceso del Ejemplo 6.

## REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-bencimidazol-1-il) androsta-5,16-dieno (galeterona) **caracterizada por que** comprende las siguientes etapas:

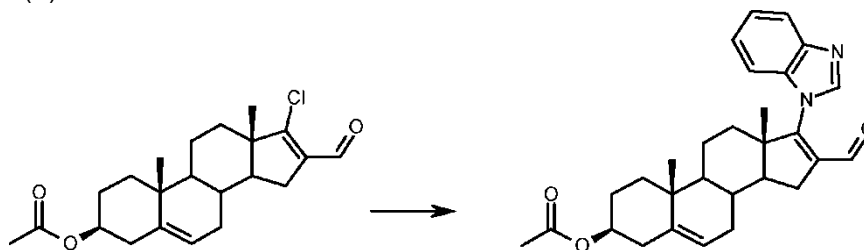
- 5 a) reacción entre 3 $\beta$ -acetoxi-androst-5-en-17-ona (1) y POCl<sub>3</sub> para obtener 3 $\beta$ -acetoxi-17-cloro-16-formilandrost-5,16-dieno (3):



(1)

(3)

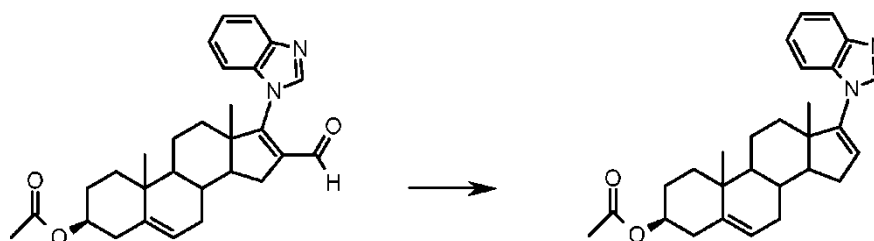
- 10 b) reacción de 3 $\beta$ -acetoxi-17-cloro-16-formilandrost-5,16-dieno (3) con bencimidazol, para producir el intermedio 3 $\beta$ -acetoxi-17-(1H-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (4):



(3)

(4)

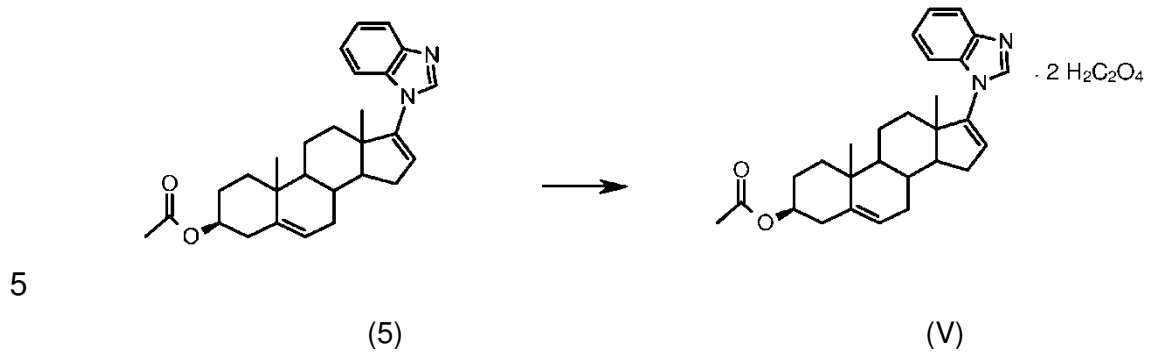
- 15 c) reacción de 3 $\beta$ -acetoxi-17-(1H-bencimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (4) a una temperatura superior a 100 °C con paladio sobre carbono como catalizador en una cantidad entre el 5 y el 20 % en peso en comparación con el intermedio (4), añadiendo el catalizador cuando la mezcla está a una temperatura inferior a 100 °C, para dar el
- 20 intermedio (5), 3 $\beta$ -acetoxi-17-(1H-bencimidazol-1-il) androsta-5,16-dieno:



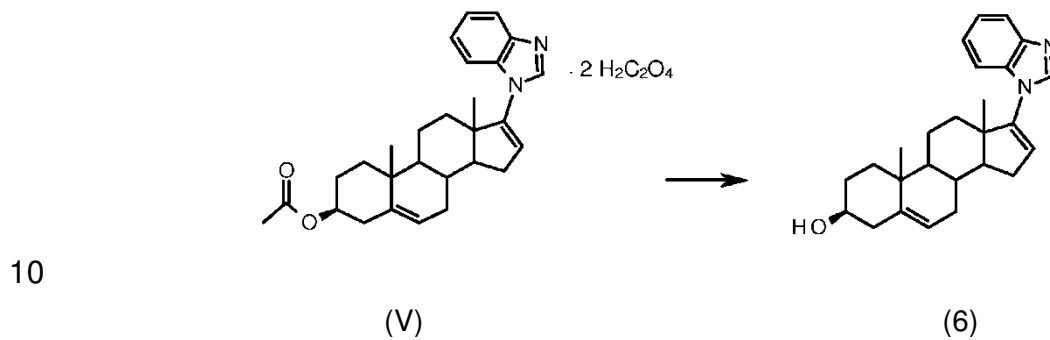
(4)

(5)

d) reacción del compuesto intermedio (5) con ácido oxálico para producir el compuesto (V), dioxalato de 3β-acetoxi-17-(1H-bencimidazol-1-il) androsta-5,16-dieno:



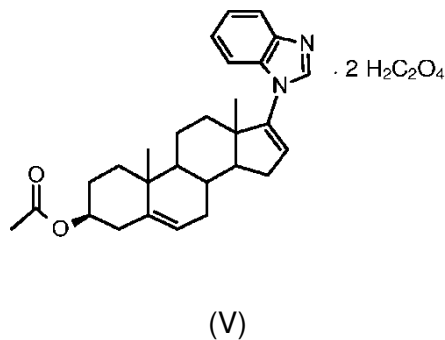
e) reacción del intermedio (V) con una base para producir galeterona (6):



2. Proceso para la preparación de galeterona de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la etapa c) se lleva a cabo a una temperatura superior a 15 200 °C, utilizando como disolvente Dowtherm® A, una mezcla eutéctica de difenilo y óxido de difenilo.

3. Compuesto (V), dioxalato de 3β-acetoxi-17-(1H-bencimidazol-1-il) androsta-5,16-dieno:

20



4. Proceso para la preparación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-bencimidazol-1-il) androsta-5,16-dieno (galeterona), obtenido de acuerdo con el proceso de la reivindicación 1, **caracterizado por que** tiene un contenido de impureza en RRT = 0,87 menor por debajo del 0,10 %.

5

5. Proceso para la preparación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-bencimidazol-1-il) androsta-5,16-dieno (galeterona) **caracterizado por que** es obtenido por tratamiento con una base de compuesto (V).

10

6. Proceso para la preparación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-bencimidazol-1-il) androsta-5,16-dieno (galeterona), **caracterizado por que** es obtenido por tratamiento con una base de compuesto (V), con un contenido de impureza en RRT = 0,87 por debajo del 0,10 %.

15