

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 901**

21 Número de solicitud: 201990014

51 Int. Cl.:

**C07J 43/00** (2006.01)

**C07J 75/00** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

**08.08.2017**

30 Prioridad:

**08.08.2016 IT 102016000083406**

**30.11.2016 IT 102016000121375**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**19.02.2019**

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 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1h-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno.**

57 Resumen:

Proceso para la preparación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1h-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno.

Se describe un proceso para la síntesis de  $\beta$ -hidroxi 3-17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno, compuesto conocido también como Galeterona y utilizado en el tratamiento de cáncer de próstata.

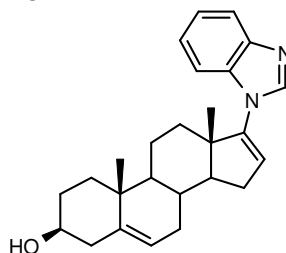
ES 2 700 901 A2

## DESCRIPCIÓN

5 Proceso para la preparación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno

**Campo de la invención**

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

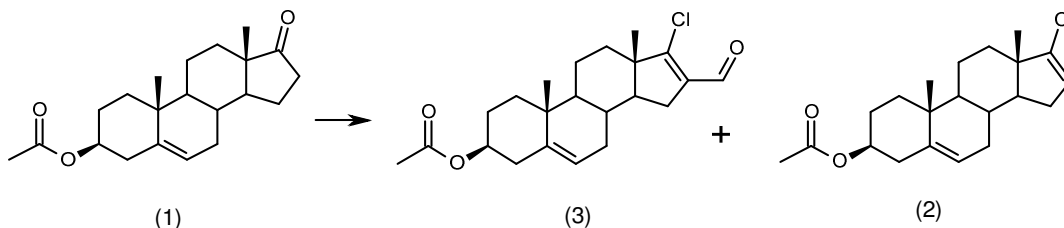
15 **Técnica anterior**

Galeterona, 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno fue descrito por primera vez en el artículo “Three dimensional pharmacophore modeling 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 la abreviatura VN/124-1\*. El artículo no notifica una descripción experimental de la preparación de las moléculas materia objeto del texto, entre ellas Galeterona, sino que hace referencia a otras publicaciones diversas para su síntesis.

25 Entre las publicaciones citadas en el artículo de Omoshile *et al.*, una significativa es “Novel 17-azolil steroids, potent inhibitors of human cytochrome 17 $\alpha$ -Hydroxylase-C<sub>17,20</sub>-lyase (P450<sub>17 $\alpha$</sub> ): potential agents for the treatment of prostate cancer”, V. C. O. Njar *et al.*, J. Med. Chem., **1998**, 41 (6), páginas 902-912, que describe que la secuencia de reacciones, recordadas y descritas explícitamente en J. Med. Chem. **2005**, 48, 2972-2984, lleva a la obtención de Galeterona.

30 La primera etapa de síntesis se describe en “Novel C-17-Heteroaril steroidal CYP17 inhibitors/antiandrogens: synthesis, in vitro biological activity, pharmacokinetics, and antitumor activity in the LAPC4 human prostate cancer

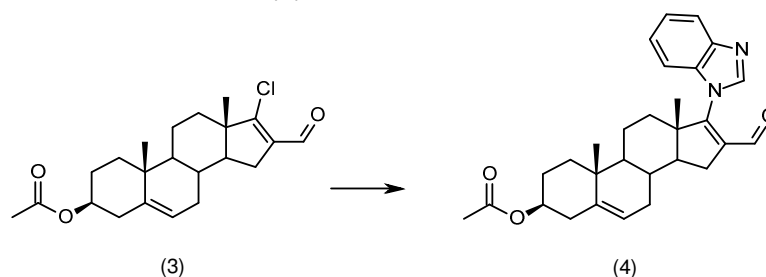
xenograft model”, V. D. Handratta et al., J. Med. Chem., **2005**, 48 (8), páginas 2972-2984. Esta etapa de síntesis consiste en una reacción de Vilsmeier-Haack en la que se emplea como material de partida 3 $\beta$ -acetoxiandrosta-5-en-17-ona (1) para producir 3 $\beta$ -acetoxi-17-cloroandrosta-5,16-dieno (2) y 3 $\beta$ -acetoxi-17-cloro-16-formilandrosta-5,16-dieno (3), tal como se muestra en el siguiente esquema:



Únicamente el producto intermedio (3), 77 % del rendimiento de la reacción, es útil para las posteriores reacciones, al tiempo que se debe descartar el compuesto (2) 11.4 % del rendimiento de reacción.

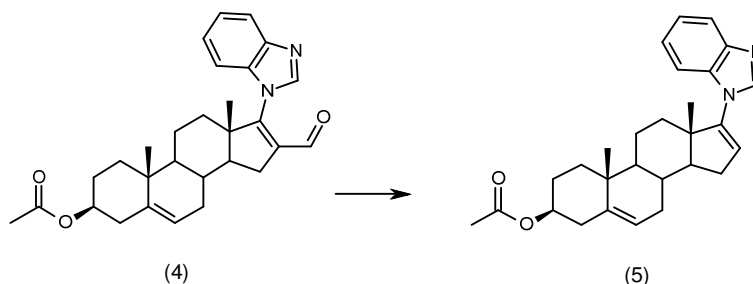
En el artículo mencionado de Njar et al., mediante la separación de los dos productos de reacción se obtiene por cromatografía ultrarrápida (FCC) sobre gel de sílice.

La síntesis descrita en el artículo de Handratta *et al.* parte del compuesto (3) preparado tal como se ha descrito; se hace reaccionar el compuesto (3) con benzimidazol, produciendo así el producto intermedio 3 $\beta$ -acetoxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)-16-formilandrosta-5,16-dieno (4):



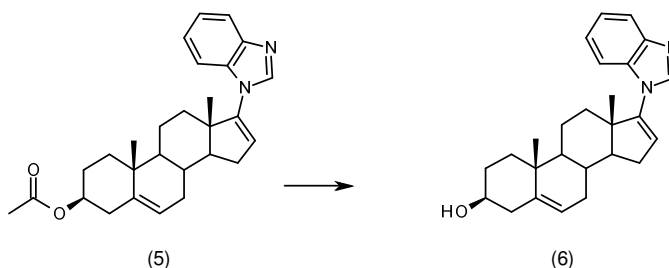
La purificación del producto intermedio (4) se obtiene por cromatografía ultrarrápida (FCC) sobre gel de sílice.

A continuación se desformila térmicamente el producto intermedio (4) utilizando paladio sobre carbono al 10 % (Pd/C) como catalizador en una cantidad equivalente a 50 % del peso el producto intermedio (4):



La purificación del producto intermedio (5) se obtiene por cromatografía ultrarrápida (FCC) sobre gel de sílice.

- Finalmente, se desacetila el producto intermedio (5) en bases y se cristaliza Galeterona en bruto (6) en una mezcla de acetato de etilo/metanol:

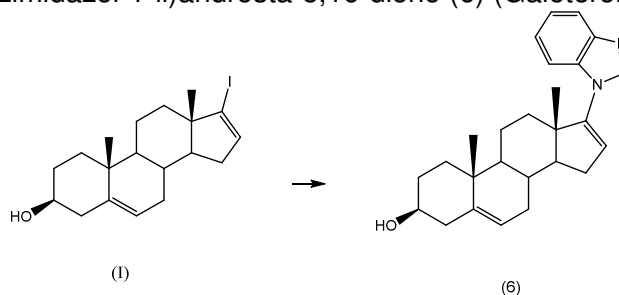


En lo que respecta a las reacciones mencionadas, no se proporcionan datos de calidad (titulación y pureza HPLC) en las descripciones experimentales.

## 10 Sumario de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar una ruta de síntesis para la preparación de Galeterona que es más simple que la de los procesos de la técnica anterior y más fácilmente aplicable a nivel industrial.

- 15 Dicho objeto se consigue por medio de la presente invención que, en un primer aspecto, se refiere a un proceso para la preparación de Galeterona (6) que comprende la reacción entre 17-yodoandrosta-5,16-dien-3 $\beta$ -ol (I) y benzimidazol para producir 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno (6) (Galeterona):



- 20 En un segundo aspecto, la invención se refiere a la separación por filtración desde la mezcla de reacción del compuesto que se puede obtener por reacción de

Galeterona con un ácido orgánico o inorgánico fisiológicamente aceptable, siendo útil dicho compuesto útil para la purificación del producto deseado.

Preferentemente, se separa di-oxalato de Galeterona por filtración.

En un tercer aspecto, la invención se refiere a sales obtenidas por reacción con  
5 Galeterona, que se emplean para su purificación.

### **Breve descripción de las figuras**

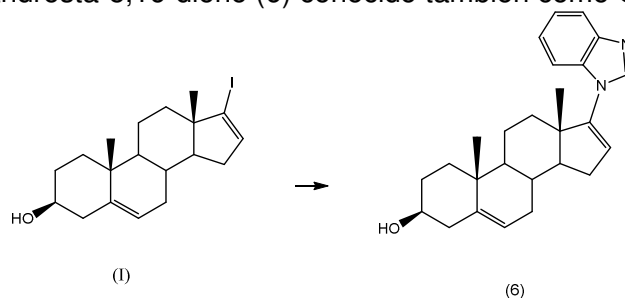
Las Figuras 1, 2 y 3 presentan los resultados del análisis de HPLC de los  
10 productos obtenidos de acuerdo con el proceso de la invención.

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

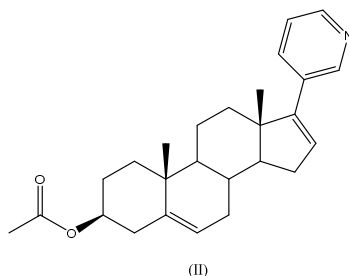
En un primer aspecto, la invención se refiere a un proceso de síntesis de  
15 Galeterona (6) que es aplicable a nivel industrial, que comprende las etapas descritas con más detalle más adelante en el presente documento.

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

20 La etapa objeto de la presente invención consiste en la reacción entre 17-yodoandrosta-5,16-dien-3 $\beta$ -ol (I) y benzimidazol en presencia de una base, de 8-hidroxiquinolina y yoduro cuproso como catalizadores para producir 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno (6) conocido también como Galeterona:



25 El Compuesto (I), 17-yodoandrosta-5,16-dien-3 $\beta$ -ol, es un compuesto ya conocido en la bibliografía como producto intermedio útil para la síntesis de acetato de Abiraterona (II).



La preparación del compuesto (I) 17-yodoandrosta-5,16-dien-3 $\beta$ -ol se describe en Organic Preparations and Procedures Int., 29(1), 123-134 (1997) dentro de la descripción de la síntesis de acetato de Abiraterone.

5 La reacción materia objeto de la presente invención se lleva a cabo en un solo disolvente orgánico en presencia de benzimidazol, una base, yoduro cuproso (CuI) y 8-hidroxiquinolina (ligando orgánico). En el yoduro cuproso, está presente cobre en estado de oxidación +1 y el compuesto se indica normalmente en la bibliografía con la anotación yoduro de cobre (I), donde (I) indica dicho estado de oxidación; en el texto  
10 de la presente invención y en las reivindicaciones, se adoptará únicamente el nombre “yoduro cuproso” o la fórmula CuI para evitar confusiones con el compuesto (I), reactivo en la reacción de la invención.

El disolvente orgánico se selecciona entre dimetil formamida (DMF) dimetil acetamida (DMA), sulfóxido de dimetilo (DMSO) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-  
15 pirimidinona (DMPU), y se emplea en una cantidad comprendida entre 5 y 20 veces más en volumen, medido en ml con respecto al peso en g del compuesto (I) cargado en la reacción (concentración (v/p)).

El disolvente preferente es dimetil formamida y se utiliza preferentemente en un volumen comprendido entre 5 y 10 veces más el peso (v/p) del compuesto (I):

20 La temperatura de reacción está comprendida entre 130 °C y 200 °C.

Una prueba de reacción llevada a cabo con un reactor microondas que mantiene la mezcla de reacción a 200 °C durante 1 hora demostró que no se había producido degradación del compuesto de partida (I) o la Galeterona (6) resultante.

Preferentemente, la temperatura de reacción está comprendida entre 140 °C y el  
25 punto de ebullición de la mezcla de reacción tal como se obtiene tras la adición de todos los componentes.

El tiempo de reacción está comprendido entre 12 y 48 horas, preferentemente, entre 14 y 24 horas.

Como ligando orgánico, se analizaron, 8-hidroxiquinolina, 2-hidroxiquinolina, 3-  
30 hidroxiquinolina, 4-hidroxiquinolina y 6-hidroxiquinolina. Se observa la formación de Galeterona únicamente empleando 8-hidroxiquinolina.

Se utiliza 8-hidroxiquinolina en una cantidad en peso de al menos 1,8 % con respecto al peso del compuesto (I) empleado en la reacción. Preferentemente, se utiliza una cantidad de 8-hidroxiquinolina equivalente a 3,6 % del peso del compuesto (I) cargada en la reacción.

5 La base empleada puede seleccionarse entre carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, terc-butirato sódico, terc-butirato potásico, hidróxido sódico e hidróxido potásico. .

Preferentemente, se utiliza carbonato potásico ( $K_2CO_3$ ).

10 La base se utiliza en una cantidad en peso de al menos un 40 %, y preferentemente al menos un 80 %, con respecto al peso del compuesto (I).

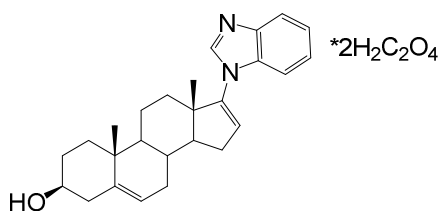
Se utiliza benzimidazol en una cantidad en peso de al menos un 30 %, preferentemente, al menos un 36 %, con respecto al peso del compuesto (I).

15 El catalizador de Cul se utiliza en una cantidad en peso de entre 1,2 % y 5 % del peso del compuesto (I). Preferentemente, se utiliza una cantidad por peso de Cul equivalente a un 2,4 % con respecto al peso del compuesto (I).

20 La Galeterona en bruto que se puede obtener de la reacción llevada a cabo según las indicaciones a las que se ha hecho referencia, puede purificarse sometiéndola a cromatografía sobre gel de sílice y cristalizándola en un disolvente orgánico de acuerdo con las técnicas habituales conocidas en el campo de la síntesis orgánica.

Sin embargo, los inventores han verificado de manera sorprendente que la preparación de un compuesto de Galeterona con un ácido y su separación de la mezcla de reacción por simple filtración resulta ser un método particularmente eficaz para conseguir, sin tener que recurrir a purificaciones cromatográficas, los niveles de pureza que requiere un principio activo para su uso en composiciones farmacéuticas. Como ácidos, es posible utilizar ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente aceptables, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido xinafoico; estos ácidos pueden emplearse en forma anhidra o hidratada.

30 Preferentemente, se utiliza ácido oxálico hidratado como ácido en cantidades de al menos dos moles de ácido por mol de Galeterona para su purificación, obteniendo dioxalato de Galeterona de fórmula:



Después de eliminar la mayor parte del catalizador por filtración, se puede tratar la solución en la que se ha formado Galeterona con un agente neutralizante de metal para eliminar cualquier cantidad residual de metal que pueda estar presente; entre los productos adecuados para este fin se incluyen los productos de la familia QuadraSil® distribuidos por Sigma-Aldrich, en particular el producto QuadraSil® MP que consiste en partículas esféricas de sílice macroporosas funcionalizadas para eliminar los metales residuales de los productos que las contienen (QuadraSil® es una marca comercial de la empresa Johnson Matthey).

La formación de dioxalato de Galeterona tiene lugar por reacción de Galeterona con ácido oxálico en una solución de disolvente orgánico, de la que se separa el dioxalato como un sólido filtrable.

Tras la filtración, se lava el dioxalato con un disolvente adecuado, p.ej., tolueno, cloruro de metileno o acetonitrilo, se seca (convenientemente a presión reducida), a continuación se vuelve a suspender en un disolvente orgánico adecuado y se trata con una base, que se añade o bien pura o disuelta en un disolvente para recuperar la Galeterona pura.

El disolvente orgánico en el que se suspende dioxalato se selecciona entre xileno, tolueno, ciclohexano, heptano, hexano, cloruro de metileno y acetonitrilo, ya sea puros o mezclados unos con otros; el disolvente preferente para esta operación es cloruro de metileno puro.

La base se selecciona entre hidrógeno carbonato sódico, hidrógeno carbonato potásico, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, carbonato sódico, carbonato de cesio y carbonato potásico, disueltos en agua o en un alcohol como metanol, etanol, isopropanol; preferentemente, se utiliza hidróxido sódico disuelto en metanol.

A continuación, se ilustra más detalladamente la invención con los siguientes ejemplos.

30



**Instrumentos, métodos y condiciones de ensayo**

**RMN**

Espectrómetro de RMN JEOL 400 YH (400 MHz); Tubos de RMN Aldrich®  
5 ColorSpec®;  
JEOL Delta Software v5.1.1;  
Se registraron los espectros en cloroformo deuterado Sigma-Aldrich: Cloroformo-  
d, D 99,8 % atómico con un contenido de 0,1 % (v/v) tetrametilsilano (TMS) como  
patrón interno; y Cloroformo-d, "100 %", D 99,96 % atómico con un contenido de  
10 0,03 % (v/v) TMS.

**EM**

HPLC-sistema de masas AB Sciex API 2000 CL/EM/EM;  
Muestras inyectadas directamente e ionizadas químicamente (CI).

**DSC**

15 Instrumento Perkin Elmer mod. Diamond;  
Cápsulas Perkin Elmer aluminio normal y tapas, código 02190041;  
Velocidad de exploración: 10 °C/min;  
Intervalo de temperatura: 20 °C a 200 °C.

**IR**

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

**HPLC**

25 Sistema de cromatografía modelo Agilent 1200 y 1260;  
Detector UV MODELO 1260 DAD VL y detector de láser 1290 Infinity ELSD.

**Sistema CL/EM/EM**

Sistema de cromatografía modelo Agilent 1100 con detector UV DAD conectado  
a API 2000 mass de Applied Biosystems.

30 **Sistema Easy max 102 Mettler Toledo**

Estación de trabajo para llevar a cabo las reacciones de síntesis.

**Reactor de microondas Milestone FlexiWAVE**

Reactor de microondas con dos magnetrones de 950 Watt con una producción  
total de 1900 Watt;

35 El Milestone FlexiWAVE consiste en una sola plataforma de microondas que, en

combinación con accesorios específicos permite realizar cristalería clásica y síntesis a alta presión.

#### **Portaobjetos de TLC**

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

#### **Portaobjetos de HPTLC**

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

#### **Detector TLC/HPTLC**

10 Solución ácida de fosfomolibdato de cerio.

Preparación: Se agitan 25 g de ácido fosfomolibdico hidratado (Aldrich P7390), 10 g de sulfato de cerio (IV) hidratado (Aldrich 31606) y 600 ml de agua hasta la disolución con 60 ml de ácido sulfúrico al 95-98 % (Aldrich 258105); se lleva esto a un volumen final de 1000 ml con agua, se impregna el portaobjetos con la solución y  
15 después se calienta para que se tiña de azul.

Luz UV a 254 y 366 nm.

**Condiciones generales de ejecución de TLC** (a no ser que se indique de otra forma)

Eluyente: cloruro de metileno: /metanol 9/1 v/v.

20 Detector: UV – detector fosfomolibdico de cerio

Muestra de reacción: 1 ml de mezcla de reacción en 2 ml de agua, extraída con 2 ml de acetato de isopropilo. Depositado 1 µl.

Portaobjetos: TLC gel de sílice 60 F<sub>254</sub> láminas de aluminio 20 x 20 cm.

Rf de partida 0,60 – producto 0,52

25 Muestras de referencia: muestras auténticas identificadas por NMR y análisis de masa.

Depósito: Se lleva a cabo cada control colocando en el portaobjetos la muestra de reacción, la muestra de referencia del producto de partida y el producto final y una mezcla artificial de la muestra de reacción con las muestras de referencia.

#### **Disolventes y reactivos**

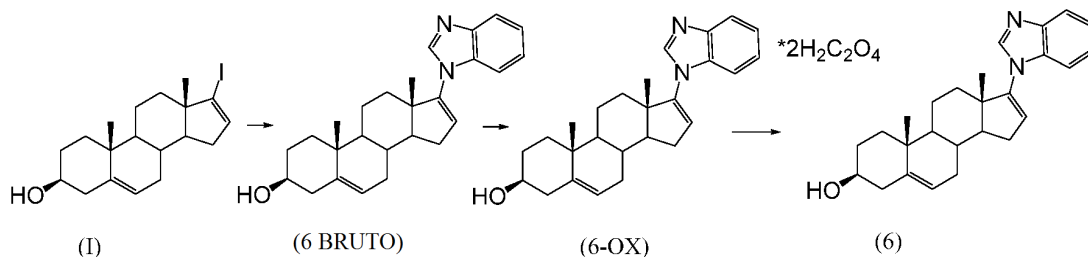
30 Ha de entenderse que los disolventes y reactivos utilizados en los ejemplos, a continuación, a no ser que se indique de otro modo, son de calidad disponible en el mercado o se pueden obtener a través de las preparaciones indicadas en las publicaciones de dominio público.

35

### Abreviaturas

Las abreviaturas  $R_f$  y RRT utilizadas en los ejemplos indican el factor de demora en la cromatografía de capa fina (TLC) y el tiempo de retención relativo de un compuesto en una cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC), respectivamente.

#### 5 EJEMPLO 1



Se cargan 300 g de 17-yodoandrosta-5,16-dien-3β-ol (I), 260,45 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 106,86 g de benzimidazol, 7,18 g de CuI, 10,94 g de 8-hidroxiquinolina y 1,5 l de DMF en un matraz bajo nitrógeno y se lleva a reflujo durante 16 horas.

10 En una comprobación por TLC que se lleva a cabo al final de este período, se completa la reacción.

Se enfría a 25 °C, se vierte la mezcla en 6 l de agua y se agita durante 15 minutos. Se filtra y se lava el sólido resultante con agua.

15 Se disuelve el sólido en 3 l de cloruro de metileno (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), obteniendo un sistema bifásico; se añaden 1 l de agua, 6 g de carbono, 15 g de dicalita y se agita durante 10 minutos. Se filtra lavando el filtro con 300 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Se separan las fases y se lava la fase orgánica con 300 ml de solución acuosa saturada de NaCl.

20 Se cargan 15 g de QuadraSil<sup>®</sup> MP, se agita durante 16 horas a 20 < T < 25 °C, se filtra sobre una membrana Millipore (JGWP), lavando con 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Se concentra la fase orgánica a 45 °C a presión reducida destilando aproximadamente 600 ml de disolvente.

Se añade ácido oxálico hidratado (190,06 g) a la solución restante y se agita durante 1 hora.

25 Se filtra el sólido resultante, se lava con 300 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se seca a 45 °C y a presión reducida durante 16 horas..

Se vuelve a suspender el sólido en 1,35 L de acetonitrilo (CH<sub>3</sub>CN), se lleva a reflujo durante 15 minutos, después se enfría a 25 °C.

30 Se filtra la mezcla, se lava con 450 ml de CH<sub>3</sub>CN, se seca el sólido a 45 °C y a presión reducida, obteniendo 358,9 g de un polvo cristalino (producto intermedio 6-OX) cuyo análisis elemental muestra que consiste en 63,18 % de carbono, 6,44 % de

hidrógeno, 5,43 % de nitrógeno, 24,73 % de oxígeno.

Se suspenden 332,0 g de producto intermedio bioxalato (6-OX) en 2324 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; se añade una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  gota a gota a la suspensión, para obtener la solubilización completa del sólido (pH de la fase acuosa  
5 equivalente a 4,7).

Se filtra la solución bifásica, se separan las fases y se lava la fase orgánica con solución acuosa saturada de  $\text{NaCl}$  (300 ml).

Se concentra la fase orgánica por destilación a 2/3 del volumen, se cargan 700 ml de alcohol t-butílico (tBuOH); se destila hasta completar la eliminación de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  
10 de 120 ml de tBuOH. Se observa la precipitación del producto.

Se cargan 581 ml de agua y se lleva la mezcla a reflujo. Se enfría a  $20 < T < 25$  °C, se filtra el sólido y se lava con 230 ml de una mezcla de tBuOH/agua 1/1, para obtener 293,2 g de producto húmedo.

Se seca una muestra con fines analíticos y se analiza por HPLC para presentar  
15 una pureza cromatográfica de 99,55 %; en la Figura 1 se muestra el gráfico de HPLC.

Se mezclan 290 g del producto húmedo con 506,5 ml de tBuOH y 506,5 ml de agua, se lleva a reflujo la mezcla durante unos minutos, se enfría a  $20 < T < 25$  °C, se filtra el sólido y se lava con 200 ml de una mezcla de tBuOH/agua 1/1.

Se seca en un horno a 50 °C a presión reducida hasta un peso constante (192,1  
20 g)

El análisis del producto por HPLC muestra una pureza cromatográfica de 99,73 %; el gráfico HPLC se muestra en la Figura 2.

Se solubilizan 190 g del producto a reflujo con 1235 ml (6,5 volúmenes) de alcohol metílico, MeOH.

Se destilan 95 ml de disolvente, después se enfría a 0 °C durante 1 hora. Se filtra y se lava con 100 ml de MeOH frío. Se seca a 50 °C a presión reducida durante 16 horas.

Se obtienen 163,4 g de Galeterona con una pureza HPLC de 99,83 %; el gráfico de HPLC se muestra en la Figura 3.

## 30 **EJEMPLO 2**

Bajo nitrógeno, se cargan 500 mg de 17-yodoandrosta-5,16-dien-3 $\beta$ -ol (I), 12 mg de  $\text{CuI}$ , 430 mg de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 180 mg de benzimidazol, 5 ml de DMF y 18 mg de 8-hidroxiquinolina en un reactor de vidrio y el sistema Easy max de Mettler Toledo y se lleva a reflujo durante 16 horas.

35 En una comprobación por TLC llevada a cabo al final de este período, se

completa la reacción.

Se cromatografía el producto bruto sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno/metanol 9/1. Se concentran las fracciones que contienen el producto a sequedad y se someten a reflujo en metanol puro hasta la disolución.

- 5 Después de enfriar, se filtra un sólido cristalino que secado a un peso constante, resulta ser en Galeterona pura (227 mg).

### **EJEMPLO 3**

Se repite el procedimiento del Ejemplo 2 con la única diferencia de que se utiliza DMSO (5 ml) como disolvente en lugar de DMF.

- 10 En una comprobación de TLC que se lleva a cabo al final de la reacción, se completa ésta última.

### **EJEMPLO 4**

Se repite el procedimiento del Ejemplo 2 con la única diferencia de que se utiliza DMPU (5 ml) como disolvente en lugar de DMF.

- 15 En una comprobación de TLC que se lleva a cabo al final de la reacción, se completa ésta última.

### **EJEMPLO 5**

Se repite el procedimiento del Ejemplo 2 con la única diferencia de que se utilizan 344 mg de  $K_2CO_3$  (68.8 % en peso con respecto al compuesto (I)).

- 20 En una comprobación de TLC que se lleva a cabo al final de la reacción, se completa ésta última.

### **EJEMPLO 6**

Se repite el procedimiento del Ejemplo 2 con la única diferencia de que se utilizan 258 mg de  $K_2CO_3$  (51.6 % en peso con respecto al compuesto (I)).

- 25 En una comprobación de TLC que se lleva a cabo al final de la reacción, se completa ésta última.

### **EJEMPLO 7**

Se repite el procedimiento del Ejemplo 2 con la única diferencia de que se utiliza DMA (5 ml) como disolvente en lugar de DMF.

- 30 En la comprobación de TLC llevada a cabo al final de la reacción, ésta última se completa prácticamente, quedando sin reaccionar aproximadamente 15 % del compuesto (I).

### **EJEMPLO 8**

Se repite el procedimiento del Ejemplo 2 pero utilizando 2,5 ml de disolvente DMF.

35

En una comprobación de TLC que se lleva a cabo al final de la reacción, se completa ésta última.

**EJEMPLO 9**

Se repite el procedimiento del Ejemplo 2 pero utilizando 6 mg de Cul.

- 5 En la comprobación de TLC llevada a cabo al final de la reacción, ésta última se completa parcialmente.

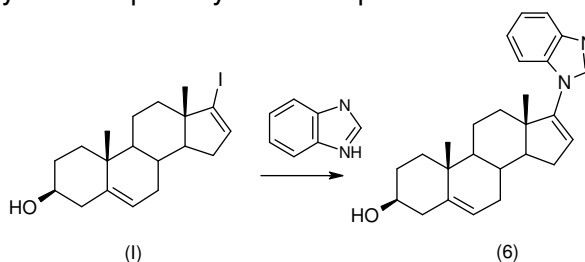
**EJEMPLO 10**

Se repite el procedimiento del Ejemplo 2 pero utilizando 9 mg de 8-hidroxiquinoline.

- 10 En la comprobación de TLC llevada a cabo al final de la reacción, ésta última se completa parcialmente.

## REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno (6) (Galeterona) **caracterizado por que** comprende la reacción entre 17-yodoandrosta-5,16-dien-3 $\beta$ -ol (I) y benzimidazol en presencia de un disolvente orgánico, una base, yoduro cuproso y 8-hidroxiquinolina:



- donde la 8-hidroxiquinolina se emplea en una cantidad de al menos 1,8 % en peso con respecto al compuesto (I) y el yoduro cuproso (CuI) se utiliza en una cantidad entre 1,2 % y 5 % en peso con respecto al compuesto (I) empleado en la reacción.

2. Proceso para la preparación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** se utiliza benzimidazol en una cantidad de al menos 30 % en peso con respecto al compuesto (I).

3. Proceso para la preparación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado por que** se utiliza benzimidazol en una cantidad de al menos 36 % en peso con respecto al compuesto (I).

4. Proceso para la preparación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** se utiliza 8-hidroxiquinolina en una cantidad de 3,6 % en peso con respecto al compuesto (I).

5. Proceso para la preparación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la cantidad de yoduro cuproso es equivalente a 2,4 % en peso con respecto al compuesto (I).

6. Proceso para la preparación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** dicha base se selecciona entre carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, terc-butóxido potásico, terc-butóxido sódico, hidróxido sódico e hidróxido potásico y se emplea en una cantidad de al menos 40 % en peso con respecto al compuesto (I).
7. Proceso para la preparación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado por que** se emplea la base en una cantidad de al menos 80 % en peso con respecto al compuesto (I).
8. Proceso para la preparación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** dicha base es carbonato potásico (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).
9. Proceso para la preparación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el disolvente orgánico se selecciona entre dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), sulfóxido de dimetilo (DMSO) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU).
10. Proceso para la preparación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado por que** el disolvente es dimetilformamida empleada en una cantidad entre 5 y 20 veces más el volumen, medido en ml, con respecto al peso en g del compuesto (I).
11. Proceso para la preparación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la temperatura de reacción está comprendida entre 130 °C y 200 °C.
12. Proceso para la preparación de 3 $\beta$ -hidroxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado por que** la temperatura de reacción está comprendida entre 140 °C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción incluyendo todos sus componentes.



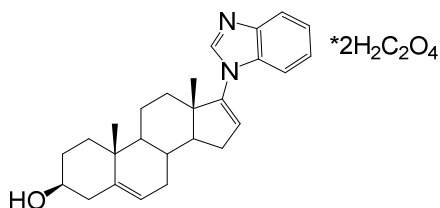
13. Proceso para la preparación de 3β-hidroxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** comprende la reacción entre 17-yodoandrosta-5,16-dien-3β-ol (I) y benzimidazol en dimetilformamida (DMF) en presencia de carbonato potásico, yoduro cuproso y 8-hidroxiquinolina, donde se lleva a cabo la reacción a reflujo durante 16 horas.

14. Proceso para la preparación de 3β-hidroxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** comprende además una etapa de precipitación del compuesto obtenido por reacción de galeterona y un ácido fisiológicamente aceptable y la separación de dicho compuesto de la mezcla de reacción por filtración.

15. Proceso para la preparación de 3β-hidroxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizado por que** el ácido utilizado es ácido oxálico dihidratado.

16. Di-oxalato de 3β-hidroxi-17-(1H-benzimidazol-1-il)androsta-5,16-dieno (Galeterona), de fórmula:

20



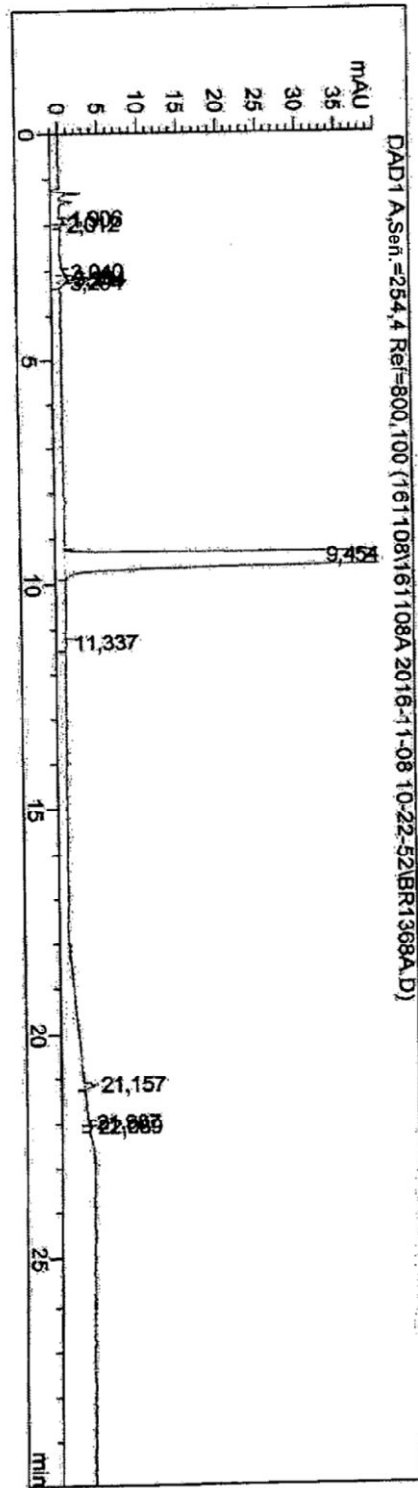


FIGURA 1

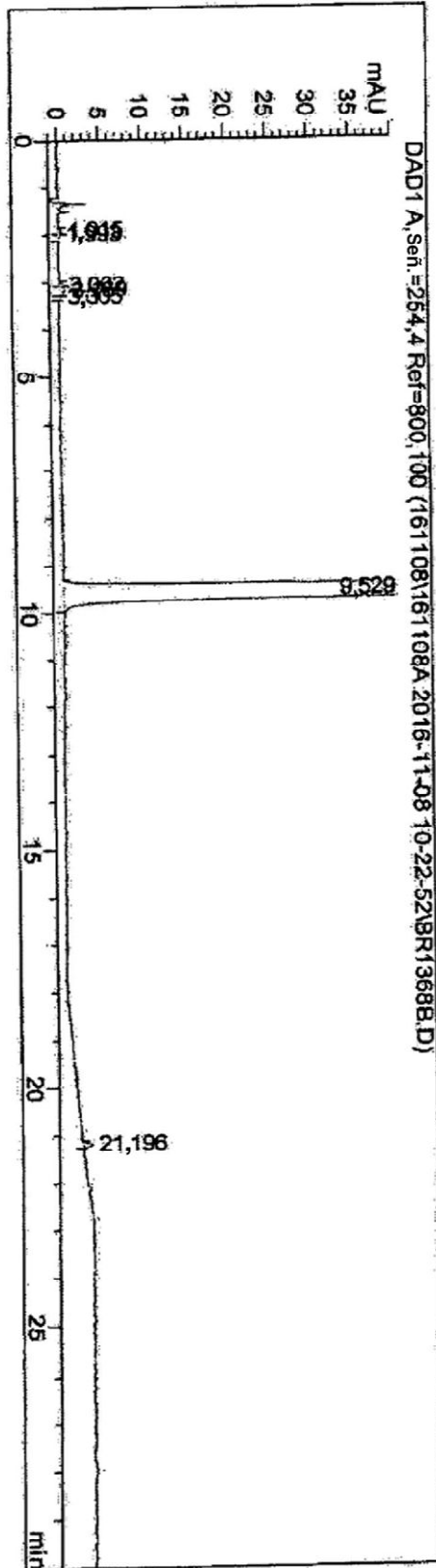


FIGURA 2

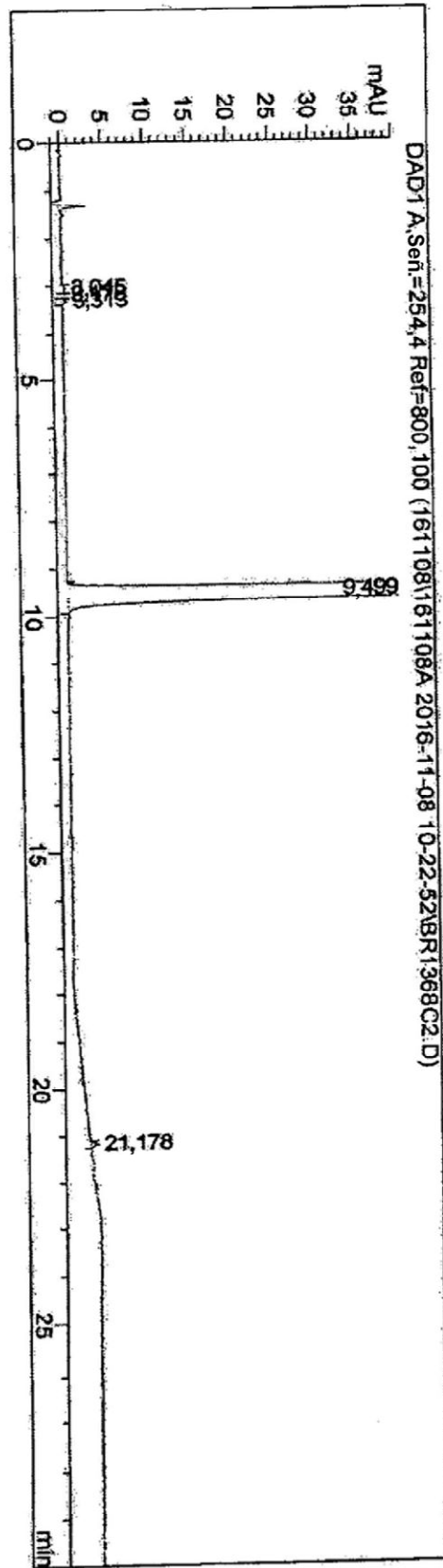


FIGURA 3