

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 317**

51 Int. Cl.:

C07J 31/00 (2006.01)

C07J 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2014 E 14755340 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2890705**

54 Título: **Proceso de preparación de abiraterona o acetato de abiraterona**

30 Prioridad:

29.07.2013 WO PCT/IB2013/056206
08.11.2013 IT MI20131861

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.09.2016

73 Titular/es:

INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L. (100.0%)
Via Abbondio Sangiorgio, 12
20145 Milano, IT

72 Inventor/es:

LENNA, ROBERTO y
DI BRISCO, RICCARDO

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 581 317 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso de preparación de abiraterona o acetato de abiraterona

5 **Campo de la invención**

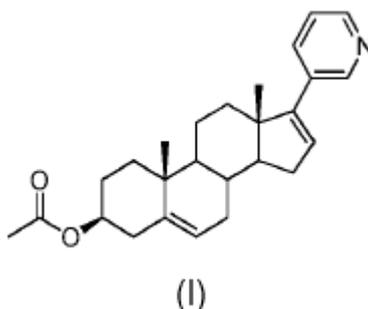
[0001] La presente invención se refiere al campo de los procesos de síntesis de principios activos para uso farmacéutico y, en particular, a un proceso de preparación a escala industrial de abiraterona o acetato de abiraterona.

10

Antecedentes de la técnica

[0002] El compuesto de fórmula (I) que se presenta a continuación, cuya denominación química es acetato de (β)-17-(piridin-3-il)androsta-5,16-dien-3-ol, se designa comúnmente con el nombre de acetato de abiraterona:

15



[0003] El acetato de abiraterona es un esteroide que tiene actividad farmacológica adecuada para retrasar la progresión del cáncer de próstata en etapa avanzada.

20

[0004] El carcinoma de próstata es el principal tumor en la población masculina de los países occidentales, en los que también es la segunda causa de mortalidad por cáncer. Las células del cáncer de próstata en etapa avanzada son capaces de sintetizar de manera autónoma la testosterona a partir del colesterol, haciendo posible por sí mismas su propio crecimiento y desarrollo gracias a la enzima CYP17, un miembro clave en la síntesis de los andrógenos, y en particular, de la testosterona.

25

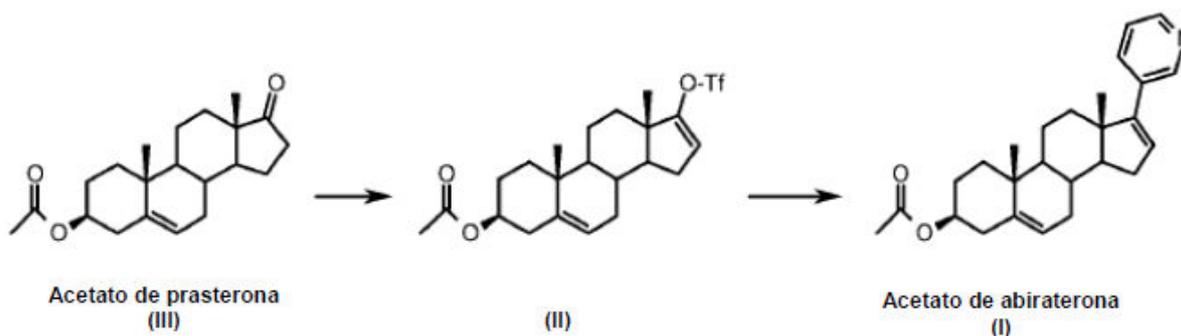
[0005] El acetato de abiraterona es un inhibidor eficaz de la enzima CYP17 y, por tanto, un fármaco capaz de inhibir poderosamente la producción de testosterona y otras hormonas androgénicas que actúan a nivel de las glándulas suprarrenales, los testículos y, más especialmente, el microambiente tumoral.

30

[0006] Este compuesto ha demostrado ser capaz de prolongar la vida de los pacientes que padecen cáncer de próstata, así como de mejorar su calidad de vida, y es el precursor de una nueva clase de fármacos no quimioterapéuticos que tienen una acción dirigida, capaz de actuar directamente contra el proceso autosostenido del tumor.

35

[0007] El acetato de abiraterona se ha descrito para primera vez en la solicitud de patente internacional WO 93/20097 A1. El Ejemplo 1 de la dicha solicitud describe la preparación de acetato de abiraterona (I) a partir de acetato de prasterona (III) de acuerdo con el siguiente esquema:



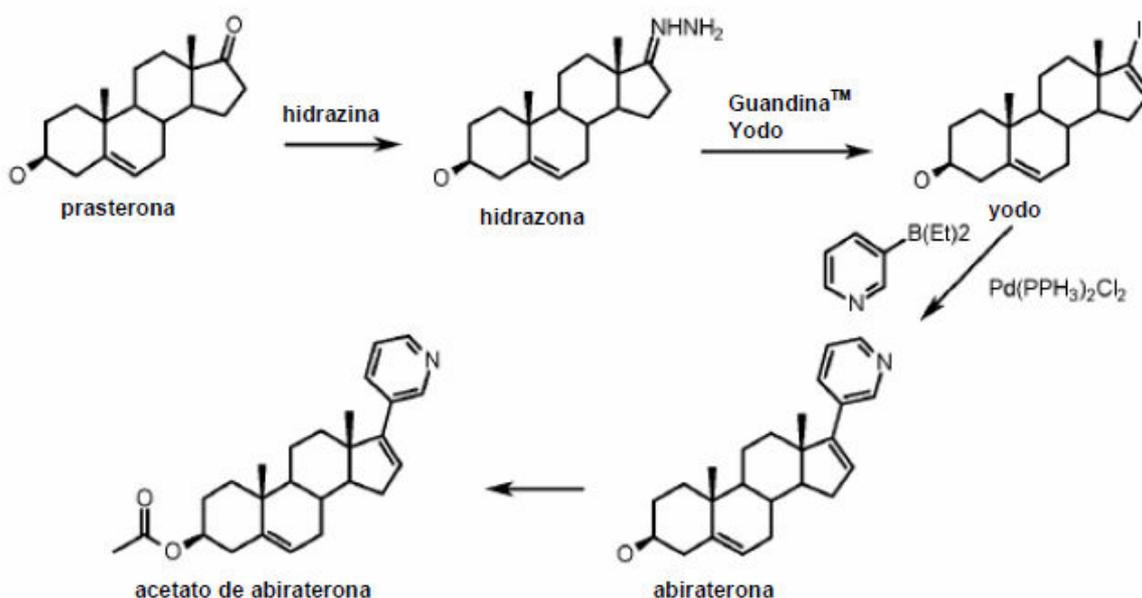
40

en el que el producto intermedio (II), el 3β-acetoxiandrosta-5,16-dien-17-il-trifluorometanosulfonato, se obtiene mediante la reacción de acetato de prasterona (III) con anhídrido trifluorometanosulfónico en cloruro de metileno en

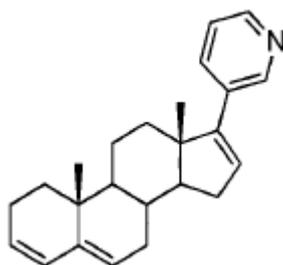
presencia de 2,6-di-*t*-butil-4-metilpiridina como una base. En la fórmula (II) presentada anteriormente, la abreviatura "Tf" indica el radical $-\text{SO}_2\text{CF}_3$; la abreviatura también se usará con el mismo significado en el resto de la descripción.

5 **[0008]** El producto intermedio (II) recuperado mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice se hace reaccionar con dietil-(3-piridil)borano en presencia de un catalizador de paladio (II), produciendo acetato de abiraterona. La recuperación del producto también tiene lugar mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

10 **[0009]** En el artículo "A convenient, large-scale synthesis of abiraterone acetate [3 β -acetoxy-17-(3-pyridyl)androsta-5,16-diene], a potential new drug for the treatment of prostate cancer", G. A. Potter et al., *Organic Preparatons and Procedures Int.*, 29(1), 123-134 (1997), se describe una síntesis alternativa. De acuerdo con los autores, esta nueva preparación resolvería el problema, no resuelto mediante las síntesis anteriormente descritas, de una producción a gran escala de abiraterona. El esquema de síntesis (que se presenta a continuación) en realidad parece tener poca aplicabilidad industrial, no tanto por el hecho de que las reacciones implicadas son cuatro en comparación con las dos reacciones de la síntesis del documento WO 93/20097 A1, sino más bien porque el
15 reactivo necesario para obtener la "hidrazona" intermedia es hidrazina, un conocido producto cancerígeno.



20 **[0010]** En la solicitud de patente internacional WO 2006/021777 A1, se describe y se reivindica una optimización del proceso del documento WO 93/20097 A1, que se basa en el estudio de las condiciones de reacción. De acuerdo con los inventores (documento WO 2006/021777 A1, página 3), el proceso descrito mantiene dentro de los niveles definidos como aceptables la formación de la impureza de fórmula:



25 eliminando la necesidad de purificaciones cromatográficas. En cualquier caso, no se evita por completo la formación de la impureza, y sigue existiendo la necesidad de realizar purificaciones al final del proceso para su eliminación.

30 **[0011]** Un elemento clave de este nuevo proceso es la selección de la base que se va a usar en la reacción del acetato de prasterona (III) para la obtención del producto intermedio (II), que se selecciona entre la piridina de aminas terciarias o heterocíclicas, 2,6-lutidina, *N*-metilmorfolina, trimetilamina, trietilamina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU) y 1-azabicyclo[2.2.2]octano (comúnmente denominado quinuclidina). La formación del producto intermedio (II) se obtiene en este proceso con un rendimiento del 60 % (Ejemplo "Formación de triflato 3", página 14 del documento WO

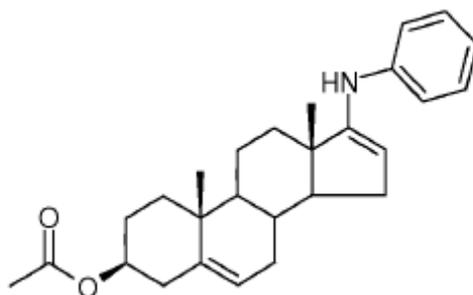
2006/021777 A1). De hecho, el rendimiento indicado es del 80 % de una mezcla 3:1 de producto intermedio (II) y partiendo de acetato de prasterona. El ejemplo "Formación de la sal", de la página 15, describe la formación del metanosulfonato de abiraterona como un método de purificación de este último a partir de la porción sin reaccionar de prasterona. También en este caso, la ruta de síntesis propuesta no parece tener aplicabilidad industrial real:

5 como se puede leer en el ejemplo, la sal obtenida se cristaliza en isopropanol, pero, en estas condiciones, se forma un éster de ácido metanosulfónico, y se sabe que estos ésteres son genotóxicos y, por tanto, se deben eliminar del producto final.

10 **[0012]** El artículo "Pd(PPh₃)₄/AgOAc-catalyzed coupling of 17-steroidaltriflates and alkynes: Highly efficient synthesis of D-ring unsaturated 17-alkynylsteroids", Q. Sun et al., "Steroids", 75(2010) 936-943, mediante la descripción de la reacción de acoplamiento entre triflatos 17-esteroideos y alquinos informa que la reacción de triflatación realizada en tetrahidrofurano (THF) a -78 °C en presencia de PhN(Tf)₂ y hexametildisilazano de potasio (conocido con la abreviatura de KHMDS) proporciona mejores resultados en comparación con el uso de TF₂O anhídrido triflico en cloruro de metileno con NaH o piridina. Por lo tanto, en vista de estos resultados, el químico

15 podría haber considerado la modificación de los procesos de producción de abiraterona conocidos (o acetato de abiraterona), adoptando las condiciones del artículo "Steroids" en la reacción de triflatación. Los ensayos experimentales descritos en la siguiente parte del artículo, sin embargo, muestran que, en estas condiciones, sí se obtiene una mejora de la reacción de triflatación, pero el acetato de abiraterona resultante contiene la impureza, cuya fórmula se muestra a continuación, que no se puede eliminar:

20



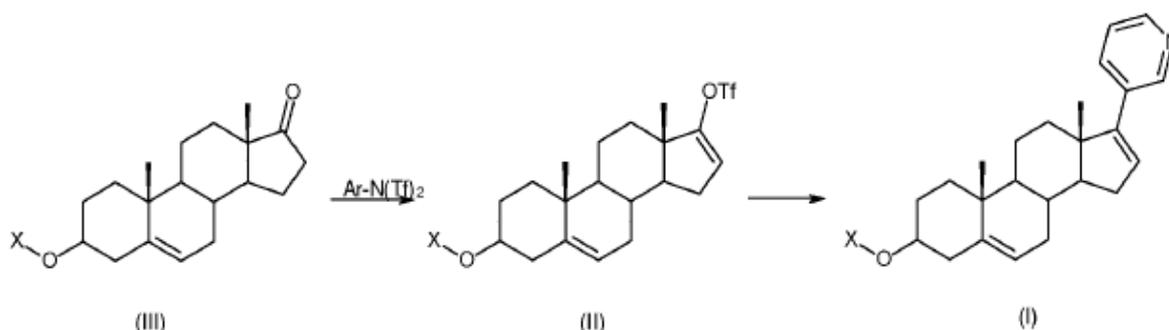
25 **[0013]** El problema de la pureza del acetato de abiraterona que se puede obtener de acuerdo con las enseñanzas del artículo citado "Steroids" también persiste si, usando hexametildisilazano de potasio como base, se cambia el agente de triflatación.

30 **[0014]** Por consiguiente, dado que el objetivo final del proceso no es la mejora de una etapa intermedia del mismo, sino la síntesis de abiraterona o acetato de abiraterona de una calidad farmacéutica, las condiciones del proceso descritas en dicho artículo no resultan aptas para el objetivo.

35 **[0015]** Por lo tanto, sigue existiendo en la técnica la necesidad de disponer de un proceso de síntesis de abiraterona o acetato de abiraterona de aplicabilidad real a escala industrial.

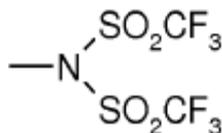
Sumario de la invención

40 **[0016]** La presente invención se refiere a un nuevo proceso de producción de abiraterona o acetato de abiraterona de acuerdo con el esquema:



comprendiendo dicho proceso:

- una primera etapa que consiste en la reacción de prasterona o acetato de prasterona (III) con una bis(trifluorometanosulfonimida) aromática de fórmula general Ar-N(Tf)_2 , en la que Ar indica un radical aromático distinto de fenilo, y el grupo N(Tf)_2 es el radical:



5

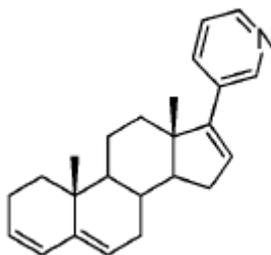
en presencia de una base seleccionada entre los alcoholatos de metales alcalinos; y

- una segunda etapa que consiste en la reacción de la mezcla resultante de dicha primera etapa con dietilpiridilborano en presencia de un catalizador de paladio (II).

10

[0017] En el esquema de reacción que se ha presentado anteriormente en el presente documento, el compuesto (III) es prasterona cuando X es hidrógeno, y es acetato de prasterona cuando X es el radical acetilo, $\text{CH}_3\text{-C(O)-}$; del mismo modo, el compuesto (I) es abiraterona cuando $\text{X} = \text{H}$, y es acetato de abiraterona cuando $\text{X} = \text{CH}_3\text{-C(O)-}$.

- 15 **[0018]** El proceso de síntesis de la presente invención evita la formación de la impureza:



de la que, mediante el proceso del documento WO 2006/021777 A1, solo es posible limitar la cantidad.

20

Breve descripción de las figuras

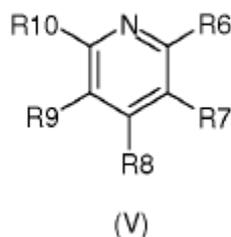
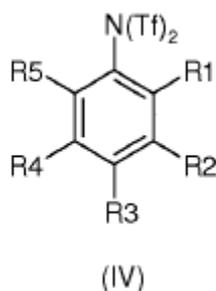
[0019]

- 25 - la Figura 1 muestra un cromatograma, junto con el listado de picos del mismo, del producto obtenido de acuerdo con el proceso de la invención;
- las Figuras 2, 3 y 4 muestran cromatogramas, junto con el listado de picos del mismo, de los productos obtenidos de acuerdo con los procesos de la técnica anterior.

30 Descripción detallada de la invención

[0020] La presente invención se refiere a un nuevo proceso de producción de abiraterona o acetato de abiraterona en el que es fundamental la reacción de la primera etapa, la reacción de la prasterona o del acetato de prasterona (III) con una bis(trifluorometanosulfonimida) aromática de fórmula general Ar-N(Tf)_2 en presencia de una base seleccionada entre alcoholatos alcalinos, obteniéndose el producto intermedio de fórmula (II). Las bis(trifluorometanosulfonimidias) se conocen comúnmente en la técnica con la abreviatura de triflimidas. Además, luego se hace reaccionar el producto intermedio (II) así obtenido en la segunda etapa del proceso, obteniéndose el producto deseado.

- 40 **[0021]** El radical aromático de triflimida Ar-N(Tf)_2 usado en la primera etapa puede ser de cualquier tipo, excluyendo el anillo de benceno no sustituido. Por ejemplo, puede ser un radical aromático mono- o policíclico del hidrocarburo, heterocíclico o de tipo mixto, preparado a partir de un anillo heterocíclico fusionado a un anillo de hidrocarburo, que, en este último caso, también puede estar saturado; pudiendo el radical Ar también estar sustituido. Las triflimidas preferidas para los fines de la invención son las que corresponden a las fórmulas generales (IV) o (V) presentadas a continuación:
- 45



en las que:

- 5 - R1, R2, R3, R4 y R5, independientemente, pueden ser hidrógeno, halo, -NO₂, un radical alquilo lineal o ramificado, un radical amida RC(O)NH- o un radical alcoxi RO-, en los que R es un grupo alquilo lineal o ramificado, siempre que R1, R2, R3, R4 y R5 no puedan ser todos átomos de hidrógeno al mismo tiempo;
- 10 y
- uno de R6, R7, R8, R9 y R10 es el radical -N(Tf)₂, mientras que el resto de radicales entre R6 y R10, independientemente, tienen los mismos significados que se han presentado anteriormente en el presente documento para los radicales R1-R5.

[0022] Preferentemente, Ar-N(Tf)₂ es *N*-(2-piridil)-bis(trifluorometanosulfonimida).

- 15 **[0023]** La cantidad de triflimida es entre 0,8 y 2 veces el peso del acetato de prasterona de partida.

[0024] El disolvente de reacción se selecciona entre tolueno, xileno, éter dietílico, metil-*terc*-butiéter, tetrahidrofurano (THF), tetrahidrofurano de metilo, cloroformo, diclorometano y 1,2-dicloroetano. Los disolventes preferidos son éteres, por ejemplo, tetrahidrofurano. La base que se puede usar es un alcoholato de un metal alcalino, preferentemente *terc*-butilato de sodio o *terc*-butilato de potasio.

20

[0025] La temperatura de reacción es de entre -80 °C y 30 °C, mientras que el tiempo de reacción es de entre 2 y 24 horas.

- 25 **[0026]** Una vez obtenido el producto intermedio de fórmula (II), este se puede transformar en abiraterona o acetato de abiraterona (I) en la segunda etapa del proceso, haciendo reaccionar la mezcla resultante de la primera etapa descrita anteriormente en el presente documento con dietilpiridilborano en presencia de un catalizador de paladio (II) tal como, por ejemplo, dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), Pd(PPh₃)₂Cl₂.

30 **[0027]** El acetato de abiraterona formado se separa de la mezcla de reacción mediante salificación con un ácido; a continuación, se recupera el acetato de abiraterona mediante el tratamiento con una base acuosa, y el producto obtenido se purifica mediante métodos conocidos tales como cristalización a base de disolvente o cromatografía de gel de sílice.

- 35 **[0028]** La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, que se presentan como ejemplos ilustrativos y no limitantes de la presente invención.

[0029] Los reactivos usados en los ejemplos se encuentran comúnmente en el mercado y se emplean sin la necesidad de purificaciones adicionales.

40

[0030] Para los controles analíticos por medio de cromatografía en capa fina (TLC), se usan placas de TLC de gel de sílice 60 F₂₅₄ sobre hoja de aluminio o HPTLC de gel de sílice 60 F₂₅₄ con una zona de concentración, de Merck.

45 **[0031]** Los cromatogramas de HPLC se registran con un cromatógrafo modelo Agilent 1200 mediante elución con un gradiente de metanol/agua de 85/15 a 100/0 en columna analítica de 18 C; 150 mm x 4,6 mm; 2,7 μm. El detector es de UV (λ = 220 nm). Los valores de RRT presentados en los ejemplos para algunas impurezas indican los tiempos de retención relativos y representan el tiempo de retención del pico correspondiente a la impureza en cuestión dividido entre el tiempo de retención del pico correspondiente al producto deseado.

50 **[0032]** Los cromatogramas de HPLC-MS se registran con un cromatógrafo modelo Agilent 1100 acoplado a un espectrómetro de masas modelo API 2000 de Applied Biosystems. La ionización de la muestra se obtiene mediante la acidificación de la fase móvil con ácido fórmico (ionización química).

55 **[0033]** A menos que se indique lo contrario, todas las concentraciones de las soluciones indicadas con un valor porcentual se considerarán valores en peso.

EJEMPLO 1

[0034] El presente ejemplo ilustra una preparación de acetato de abiraterona (I) a partir de acetato de prasterona (III) de acuerdo con la invención.

5 **[0035]** Se agita una solución de 25,3 g de *terc*-butilato de potasio y THF (1 l) durante 30 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. Bajo agitación, se añade acetato de prasterona (50 g). A continuación, se añade *N*-(2-piridil)bis(trifluorometanosulfonimida) (65 g) en porciones y se mantiene en agitación a una temperatura de entre -70 y -80 °C durante 2 horas. La solución fría se vierte en una solución bifásica que consiste en acetato de isopropilo (1 l) y una solución acuosa de cloruro de amonio al 25 % (800 ml).

15 **[0036]** Se separan las fases, y se lava la fase orgánica con 800 ml de solución acuosa de acetato de sodio al 25 % y, a continuación, con una solución acuosa de cloruro de sodio (800 ml). Se separa una parte del disolvente por destilación a presión reducida, obteniéndose la precipitación de un sólido blanco que se elimina por filtración. Se concentra la solución residual hasta obtenerse un aceite todavía a presión reducida. El aceite así obtenido se cristaliza en la mezcla de metanol/trietilamina. La muestra obtenida (49 g) verificada en HPLC ($\lambda = 220$ nm) frente a la muestra auténtica es el producto intermedio (II) con un 98,7 % de pureza.

20 **[0037]** Se disuelven 48 g de producto intermedio (II) en THF (980 ml) y, a continuación, se añaden dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,46 g), dietil(piridil)borano (23 g) y una solución acuosa de carbonato de sodio (240 ml, 43,5 g de carbonato de sodio) en agitación a 20-25 °C. Se mantiene el reflujo durante 2 horas, se añaden otros 370 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) Pd(PPh₃)₂Cl₂ y se continúa el reflujo durante otros 45 minutos. La transformación se completa (verificación mediante TLC).

25 **[0038]** Se realiza el enfriamiento hasta 20-25 °C y se añaden acetato de isopropilo (1 l) y agua (850 ml).

30 **[0039]** Se separan las fases, y se concentra la fase orgánica a presión reducida tras la filtración y el lavado con agua. Se obtiene un aceite oscuro (62,4 g) que después se disuelve en metanol (180 ml). El sólido obtenido se filtra, convirtiéndose en dietil(piridil)borano sin reaccionar.

35 **[0040]** Se concentra la solución metanólica a presión reducida y se vuelve a disolver el residuo en acetato de isopropilo (315 ml). La solución, previamente enfriada hasta una temperatura de entre 0 y 5 °C, se trata entonces con ácido oxálico dihidratado (26 g). Se realiza la agitación a una temperatura de entre 0 y 5 °C durante 1 hora y después se filtra el sólido y se lava con acetato de isopropilo.

40 **[0041]** Se agita el oxalato de acetato de abiraterona así obtenido a una temperatura de entre 0 y 5 °C con cloruro de metileno (300 ml) y una solución acuosa de bicarbonato de sodio (500 ml, 40 g), obteniéndose una solución completa.

[0042] Se separan las fases, y se concentra la fase orgánica, obteniéndose el producto seco a presión reducida P.

[0043] El sólido obtenido se cristaliza en metanol, obteniéndose, tras el secado, 20,5 g de acetato de abiraterona (Tr = 7,021, pureza según HPLC del 99,85 %, $\lambda = 220$ nm).

45 **[0044]** Todas las impurezas detectables por el cromatograma de HPLC presentado en la Fig. 1 tienen un % de área inferior a 0,05. La presencia de abiraterona, que es considerada una impureza de acetato de abiraterona por la Farmacopea Europea, no es detectable.

EJEMPLO 2

50 **[0045]** El presente ejemplo ilustra una preparación de acetato de abiraterona (I) a escala industrial a partir de acetato de prasterona (III) de acuerdo con la invención. Se agitan 51 kg de *terc*-butilato de potasio en THF (760 kg) y acetato de prasterona (100 kg) a una temperatura inferior a -70 °C. A continuación, se añade *N*-(2-piridil)bis(trifluorometanosulfonimida) (133 kg), manteniendo la agitación durante 2 horas a una temperatura de entre -70 y -80 °C.

55 **[0046]** Se vierte la solución fría en una solución bifásica que consiste en acetato de isopropilo (360 kg) y una solución acuosa de cloruro de amonio al 10 %.

60 **[0047]** Se separan las fases, y se lava la fase orgánica primero con una solución acuosa de cloruro de amonio, y después con 450 kg de solución acuosa de acetato de sodio al 10% y, finalmente, con una solución acuosa de cloruro de sodio.

65 **[0048]** Se separa una parte del disolvente por destilación a presión reducida, obteniéndose la precipitación de un sólido que se elimina por filtración. Entonces, se destila la solución residual, obteniéndose un aceite que se cristaliza en la mezcla de metanol/trietilamina.

[0049] La muestra obtenida después del secado (112 kg) verificada mediante HPLC ($\lambda = 220$ nm) frente a una muestra auténtica es el producto intermedio (II) con un título del 98,14 %.

[0050] Se disuelven 112 kg de producto intermedio (II) en THF (1.079 kg), y a continuación, se añaden dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3,2 kg), dietil(piridil)borano (129,3 kg) y una solución acuosa de carbonato de sodio con agitación a 20-25 °C.

[0051] Se mantiene el reflujo durante 1 hora (verificación mediante TLC), se añaden otros 400 g de dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, obteniéndose la transformación completa (verificada por TLC) tres otros 30 minutos de reacción.

[0052] Se realiza el enfriamiento hasta 20-25 °C, y se separan las fases mediante el lavado de la fase orgánica con una solución acuosa de cloruro de sodio.

[0053] Se separa la fase orgánica por destilación hasta obtenerse un aceite oscuro que luego se disuelve con metanol, recuperándose, por cristalización fraccionada, el dietil(piridil)borano en exceso.

[0054] Se retira el metanol por destilación, se disuelve el residuo en acetato de isopropilo, y a continuación, se filtra la solución tras el tratamiento con gel decolorante de carbono y sílice. A continuación, se trata la solución, ajustada a $T = 20 \pm 5$ °C, con ácido oxálico dihidratado (60 kg).

[0055] Se realiza la agitación a $T = 20 \pm 5$ °C durante 8 horas, y después se filtra el sólido y se lava con acetato de isopropilo.

[0056] Se agita el oxalato de acetato de abiraterona obtenido a una temperatura de entre 0 y 5 °C con cloruro de metileno (880 kg) y una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se separan las fases y se destila la fase orgánica.

[0057] Se disuelve el sólido obtenido en acetato de isopropilo y, a continuación, se trata con Quadrasil® (marca registrada de Johnson Matthey Finland Oy) durante 6 horas, para eliminar el catalizador; los neutralizantes Quadrasil®, comercializados por Sigma-Aldrich, consisten en perlas de sílice porosas que tienen un tamaño de poro definido, en las que la superficie de la sílice está funcionalizada con aglutinantes de metal, y permiten una eliminación rápida y eficaz de las trazas de metales de las soluciones acuosas u orgánicas.

[0058] Tras la filtración, se separa una parte del disolvente por destilación, y se realiza el enfriamiento hasta 0 ± 5 °C, obteniéndose la cristalización del producto.

[0059] El acetato de abiraterona obtenido tras el secado (65 kg) cumple con las especificaciones presentadas en el capítulo correspondiente de la Farmacopea Europea.

EJEMPLO 3 (COMPARATIVO)

[0060] El presente ejemplo ilustra la preparación de acetato de abiraterona a partir de acetato de prasterona, en la que la reacción de trifilación se lleva a cabo de acuerdo con los procedimientos obtenidos del artículo "Steroids", 75 (2010) 936-943.

[0061] Se enfría una solución obtenida disolviendo 50 g de acetato de prasterona y 64,9 g de *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) ($\text{Ph-N}(\text{Tf})_2$) en 750 ml de tetrahidrofurano hasta -78 °C con agitación. Se añaden lentamente 303 ml de una solución 0,5 M de hexametildisilazano de potasio en tolueno y se mantiene en agitación durante 2 horas a una temperatura de entre -80 y -70 °C. Luego, se lleva la mezcla de reacción a una temperatura de entre 0 y 5 °C, y se mantiene como tal durante 30 minutos más.

[0062] Se añaden 750 ml de acetato de isopropilo y 1.152 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con 1.600 ml de solución acuosa de HCl 1 M y con 1.600 ml de solución acuosa saturada con NaCl.

[0063] Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite oscuro (132,7 g).

[0064] A continuación, se cristaliza el aceite en bruto obtenido en etanol (312 ml), obteniéndose, tras el secado, 64,8 g de producto sólido.

[0065] Se añaden 60 g de dicho producto, disueltos en 650 ml de tetrahidrofurano, bajo agitación y a una temperatura de entre 20 y 25 °C, con dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 637 g), dietil(piridil)borano (20 g) y 179 ml de solución acuosa de carbonato de sodio 2 M. Se mantiene el reflujo a aproximadamente 70 °C durante 2 horas. Se realiza el enfriamiento hasta una temperatura de entre 20 y 25 °C, y se añaden acetato de isopropilo (660 ml) y agua (660 ml).

[0066] Se separan las fases, se lava la fase orgánica con solución acuosa de NaCl al 20 %, se filtra con decolorante de carbono y se concentra a presión reducida. Luego, se disuelve el producto obtenido en metanol a 45 °C (200 ml), eliminado por filtración el sólido que ha vuelto a precipitar, que resulta ser dietil(piridil)borano sin reaccionar. En un control de HPLC, el producto presenta una pureza del 99,1 % (cromatograma registrado a 220 nm). La solución metanólica se concentra a presión reducida.

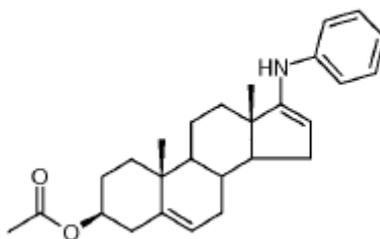
[0067] El residuo, controlado por HPLC, muestra, entre otras cosas, la presencia de una impureza con un RRT = 1,257. Se vuelve a disolver de nuevo este residuo en acetato de isopropilo a 45 °C (164 ml), eliminando por filtración la parte no disuelta.

[0068] Se concentra la solución hasta un volumen final de 120 ml, y se enfría hasta $0 < T < 5$ °C. Se añaden 12,6 g de ácido fosfórico por agitación en frío durante 3 horas. Se filtra el sólido así formado y se disuelve con 350 ml de solución básica acuosa (NaHCO₃ al 5 %) y 400 ml de cloruro de metileno (DCM). Se realiza la agitación a una temperatura de entre 0 y 5 °C durante 2 horas y, a continuación, se comprueba que el pH de la fase acuosa sea básico (pH de aproximadamente 8). Se separan las fases, y la fase orgánica, después de lavar con agua, se vuelve anhidra y se concentra en el producto seco a presión reducida.

[0069] Se cristaliza el sólido obtenido (26,4 g) repetidamente en metilisobutilcetona, obteniéndose, tras el secado, 9 g de acetato de abiraterona.

[0070] El producto controlado por medio de HPLC muestra una pureza del 99,1 % (el cromatograma se muestra en la Fig. 2, registrado a 220 nm), y como impureza principal, un pico a TRR = 1,257 que tiene un área del 0,375 %.

[0071] El análisis de masas-HPLC indica que dicha impureza tiene un peso molecular de 405 uma, de acuerdo con la siguiente estructura:



[0072] Para tratar de eliminar la impureza que se ha mostrado anteriormente en el presente documento, se cristaliza además la muestra de acetato de abiraterona en metanol. El producto obtenido, controlado por medio de HPLC, muestra una pureza del 99,4 % (el cromatograma se muestra en la Fig. 3, registrado a 220 nm).

[0073] La impureza con RRT = 1,257 conserva un % de área de 0,363, casi sin cambios con respecto al valor previo a la purificación.

EJEMPLO 4 (COMPARATIVO)

[0074] El presente ejemplo ilustra una preparación completa de acetato de abiraterona a partir de acetato de prasterona usando como base hexametildisilazano de potasio de acuerdo con la descripción de "Steroids", 75 (2010) 936-943.

[0075] Se agita una solución de 18,11 g de hexametildisilazano de potasio y THF (400 ml) durante 30 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. En agitación, se añade acetato de prasterona (20 g). Entonces, se añade *N*-(2-piridil)bis(trifluorometanosulfonimida) (23,85 g) en porciones y se mantiene en agitación a una temperatura de entre -70 y -80 °C durante aproximadamente 2 horas. Se vierte la solución fría en una solución bifásica que consiste en acetato de isopropilo (800 ml) y una solución acuosa de cloruro de amonio al 25 % (800 ml).

[0076] Se separan las fases y se lava la fase orgánica con 800 ml de solución acuosa de acetato de sodio al 25 % y después con una solución acuosa de cloruro de sodio (800 ml).

[0077] Se concentra la solución orgánica, obteniéndose un aceite todavía a presión reducida. Se trata el aceite así obtenido con 84 ml de heptano, obteniéndose la precipitación de un sólido que se elimina por filtración. A continuación, se concentra la parte orgánica a presión reducida y se cristaliza el residuo en la mezcla de etanol/trietilamina.

[0078] La muestra obtenida (21 g) verificada por HPLC ($\lambda = 220$ nm) frente a la muestra auténtica es el producto intermedio (II).

5 **[0079]** Se disuelven 20,7 g de dicho producto intermedio (II) en THF (230 ml), y luego se añaden dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 283 g), dietil(piridil)borano (8,9 g) y una solución acuosa de carbonato de sodio (80 ml, 16,8 g de carbonato de sodio) con agitación a 20-25 °C. Después de 2 horas, se añaden otros 35 mg de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$.

10 **[0080]** Se mantiene el reflujo hasta la transformación completa (verificación por TLC). Se realiza el enfriamiento hasta 20-25 °C, y se añaden acetato de isopropilo (500 ml) y agua (250 ml).

15 **[0081]** Se separan las fases, y se concentra la fase orgánica a presión reducida tras la filtración y el lavado con agua. Se obtiene un aceite oscuro (20,5 g) que después se disuelve en metanol. Se filtra el sólido obtenido, que resulta ser dietil(piridil)borano sin reaccionar.

[0082] Se concentra la solución metanólica a presión reducida y se vuelve a disolver el residuo en metilisobutilcetona (80 ml). La solución, previamente enfriada hasta una temperatura de entre 0 y 5 °C, se trata luego con ácido oxálico dihidratado (7 g).

20 **[0083]** Se realiza la agitación a una temperatura de entre 0 y 5 °C durante 1 hora, y luego se filtra el sólido y se lava con metilisobutilcetona.

25 **[0084]** Se agita el oxalato de acetato de abiraterona obtenido a una temperatura de entre 0 y 5 °C con cloruro de metileno (150 ml) y una solución acuosa de bicarbonato de sodio (150 ml, 20 g), obteniéndose una solución completa. Se separan las fases, y se concentra la fase orgánica en el producto seco a presión reducida. Se cristaliza el sólido obtenido varias veces en metilisobutilcetona, obteniéndose, tras el secado, 7,5 g de acetato de abiraterona (98,6 % de pureza según la HPLC registrada a $\lambda = 220$ nm).

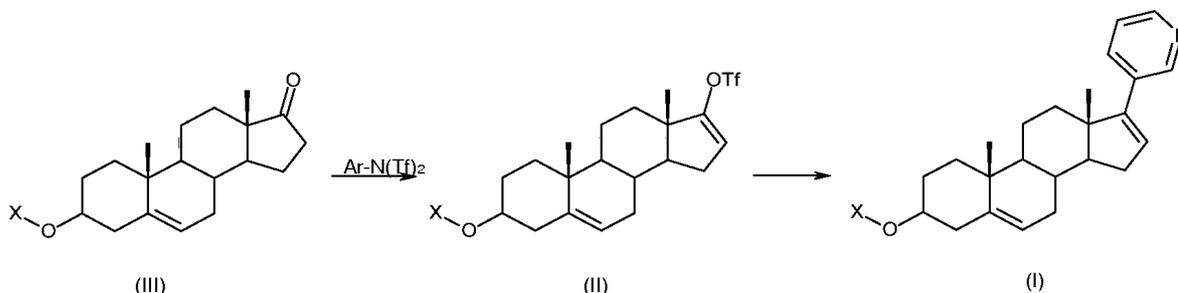
30 **[0085]** El perfil cromatográfico de HPLC (el cromatograma se muestra en la Fig. 4) muestra una serie de impurezas con un % de área superior a 0,10, entre las que la más alta (RRT = 2,98) tiene un % de área de 0,48.

Comentario de los resultados

35 **[0086]** A la luz de los resultados del ensayo, operando de acuerdo con el método de la invención, se obtiene acetato de abiraterona que tiene una alta pureza, que es adecuado para el uso farmacéutico previsto. Por el contrario, operando de acuerdo con los procedimientos que se pueden obtener del artículo citado, "Steroids", 75 (2010) 936-943, no se consigue dicho resultado.

REIVINDICACIONES

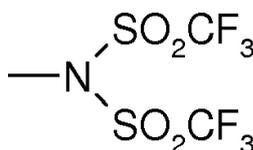
1. Un proceso de preparación de abiraterona o acetato de abiraterona de acuerdo con el esquema:



5

en el que X puede ser hidrógeno o un radical acetilo, $\text{CH}_3\text{-C(O)-}$, comprendiendo dicho proceso:

- 10 - una primera etapa que consiste en la reacción de prasterona o acetato de prasterona (III) con una bis(trifluorometanosulfonimida) aromática de fórmula general Ar-N(Tf)_2 , en la que Ar indica un radical aromático distinto de fenilo, y el grupo N(Tf)_2 es el radical:

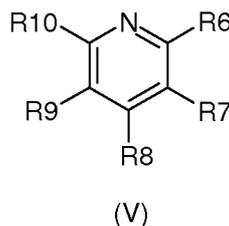
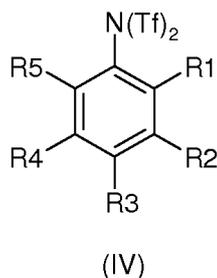


15

en presencia de una base seleccionada entre los alcoholatos de metales alcalinos; y

- una segunda etapa que consiste en la reacción de la mezcla resultante de dicha primera etapa con dietilpiridilborano en presencia de un catalizador de paladio (II).

20 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la bis(trifluorometanosulfonimida) usada en la primera etapa tiene la fórmula general (IV) o (V):



en las que:

- 25 - R1, R2, R3, R4 y R5, independientemente, pueden ser hidrógeno, halo, -NO_2 , un radical alquilo lineal o ramificado, un radical amida RC(O)NH- o un radical alcoxi RO- , en los que R es un grupo alquilo lineal o ramificado, siempre que R1, R2, R3, R4 y R5 no puedan ser todos átomos de hidrógeno al mismo tiempo;

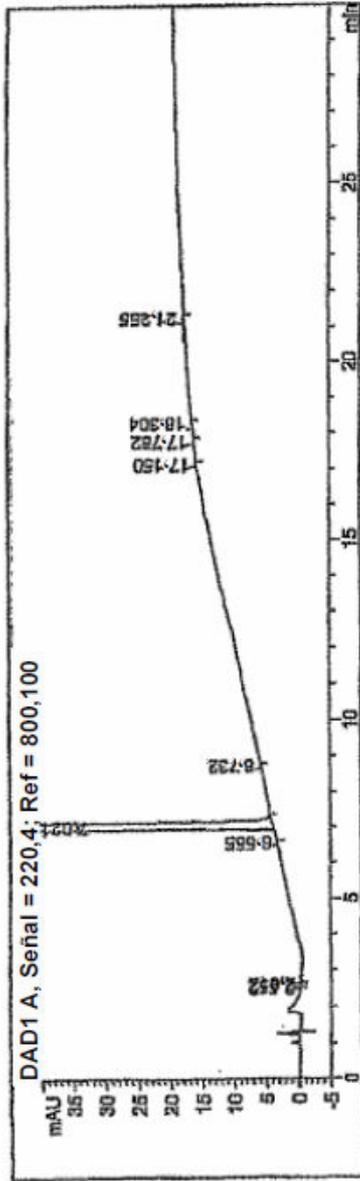
y

- 30 - uno de R6, R7, R8, R9 y R10 es el radical -N(Tf)_2 , mientras que el resto de radicales entre R6 y R10, independientemente, tienen los mismos significados que se han presentado anteriormente en el presente documento para los radicales R1-R5.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicha bis(trifluorometanosulfonimida) es *N*-(2-piridil)-bis(trifluorometanosulfonimida).

35 4. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha bis(trifluorometanosulfonimida) se usa en una cantidad entre 0,8 y 2 veces el peso de la prasterona o del acetato de prasterona de partida.

5. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha base se selecciona entre *terc*-butilato de sodio o *terc*-butilato de potasio.
6. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, en dicha primera etapa de reacción, la temperatura es de entre -80 °C y 30 °C, y el tiempo de reacción es de entre 2 y 24 horas.
7. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador de paladio (II) usado en dicha segunda etapa es dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$.



Informe de porcentajes de área

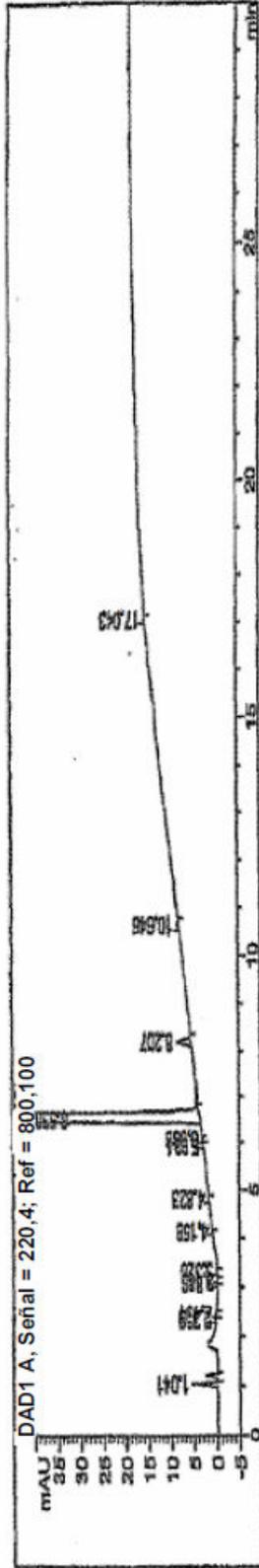
Clasificación por: : Señal
 Multiplicador: : 1,0000
 Dilución: : 1,0000
 Uso de multiplicador y factor de dilución con ISTD

Señal 1: DAD1 A, Señal = 220,4; Ref = 800,100

n.º de pico	Tiempo de ret. [min]	Tipo	Ancho [min]	Área [mAU*s]	Altura [mAU]	Área %
1	2,512	MF	0,0411	1,11305e-1	4,51905e-2	2,277e-3
2	2,552	MF	0,0610	4,33763e-1	1,18586e-1	8,874e-3
3	2,612	FM	0,0333	1,00067e-1	5,01027e-2	2,047e-3
4	6,555	MM	0,0739	5,11733e-1	1,15424e-1	0,0105
5	7,021	MM	0,0870	4980,82813	935,08435	99,8534
6	8,732	MM	0,0772	7,26154e-1	1,57105e-1	0,0149
7	17,150	MM	0,0812	6,64693e-1	1,36468e-1	0,0136
8	17,782	MM	0,0972	7,94065e-1	1,36118e-1	0,0162
9	18,304	MM	0,1839	1,59311	1,44418e-1	0,0326
10	21,255	MM	0,1562	2,22732	2,34675e-1	0,0456

Totales: 4887,99234 936,22244

Fig.1



Informe de porcentajes de área

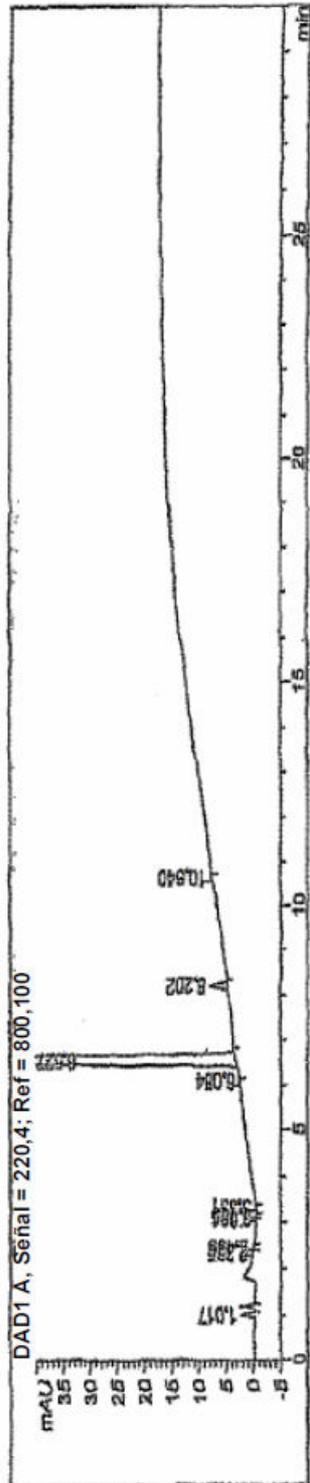
Clasificación por: Señal
 Multiplicador: F 1,0000
 Dilución: F 1,0000

Uso de multiplicador y factor de dilución con ISTD

Señal 1: DAD1 A, Señal = 220,4; Ref = 800,100

n.º de pico	Tiempo de ret. [min]	Tipo	Ancho [min]	Área [mAU*s]	Altura [mAU]	Área %	
1	1,041	MM	0,0540	17,91498	5,52732	0,3670	
2	2,330	MF	0,0567	1,02913	3,02539e-1	0,0211	
3	2,434	FM	0,0619	1,06179	2,85691e-1	0,0217	
4	3,088	MF	0,0438	1,51311e-1	5,75708e-2	3,099e-3	
5	3,135	FM	0,0680	4,58631e-1	1,12413e-1	9,394e-3	
6	3,326	MM	0,0649	5,01925e-1	1,28926e-1	0,0103	
7	4,158	MM	0,0895	1,77019e-1	3,29680e-2	3,626e-3	
8	4,823	MM	0,0836	3,78858e-1	7,55687e-2	7,760e-3	
9	5,934	MF	0,0754	1,74216e-1	3,85252e-2	3,569e-3	
10	6,088	FM	0,0838	4,58778e-1	9,12001e-2	9,397e-3	
11	6,530	MM	0,0934	4837,75030	863,39575	99,0947	
12	8,207	BB	0,0854	18,30166	3,26240	0,3749	
13	10,646	BB	0,0883	2,35999	4,15156e-1	0,0483	
14	17,043	BB	0,0711	1,22818	2,60109e-1	0,0252	
Totales:						4881,95477	873,98613

Fig. 2



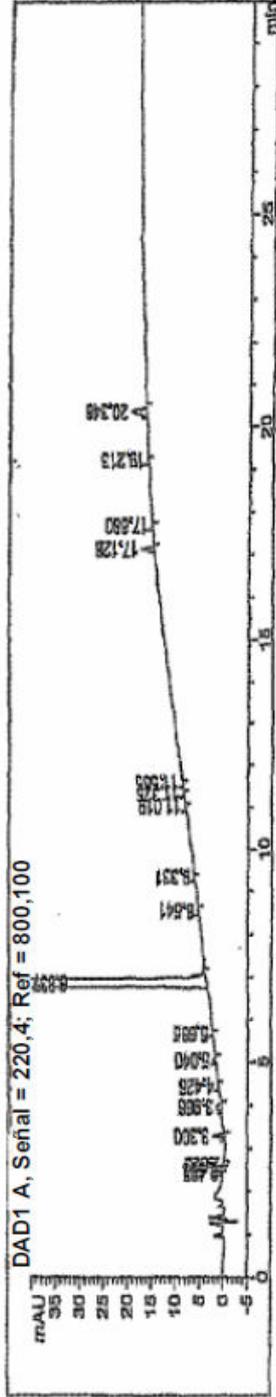
Informe de porcentajes de área

Clasificación por: Señal : 1,0000
 Multiplicador: : 1,0000
 Dilución: : 1,0000
 Uso de multiplicador y factor de dilución con ISTD

Señal 1: DAD1 A, Señal = 220,4; Ref = 800,100

n.º de pico	Tiempo de ret. [min]	Tipo	Ancho [min]	Área [mAU*s]	Altura [mAU]	Área %
1	3,017	MM	0,0581	8,31992	2,38732	0,1714
2	3,335	MF	0,0590	8,37551e-1	2,36648e-1	0,0173
3	4,335	FM	0,0623	9,75454e-1	2,60864e-1	0,0201
4	3,081	MF	0,0521	1,55861e-1	4,98995e-2	3,211e-3
5	3,135	FM	0,0567	2,26741e-1	6,65990e-2	4,671e-3
6	3,331	MM	0,0611	2,11364e-1	5,76928e-2	4,354e-3
7	6,084	MM	0,0829	4,23521e-1	8,51161e-2	8,725e-3
8	6,527	MM	0,0935	4823,90381	860,19104	99,3804
9	8,202	MM	0,0934	17,61171	3,14338	0,3628
10	10,640	MM	0,0879	1,31127	2,48740e-1	0,0270

Fig. 3



Informe de porcentajes de área

Clasificación por: Señal
 Multiplicador: 1,0000
 Dilución: 1,0000
 Uso de multiplicador y factor de dilución con ISTD
 Señal 1: DAD1 A, Señal = 220,4; Ref = 800,100

n.º de pico	de ret. [min]	Tipo	Ancho [min]	Área [mAU*s]	Altura [mAU]	Área %
1	2,423	MM	0,0562	9,56605e-1	2,83591e-1	0,0203
2	2,503	MM	0,0762	2,27333	4,87360e-1	0,0484
3	2,623	MM	0,0592	6,91540e-1	1,94787e-1	0,0147
4	3,300	MM	0,0673	10,35062	2,56341	0,2202
5	3,966	MM	0,1156	7,40543	1,06731	0,1575
6	4,426	BB	0,0766	1,46177	2,90921e-1	0,0311
7	5,040	BB	0,0728	2,29396	4,88122e-1	0,0488
8	5,665	MM	0,0707	5,75010e-1	1,35545e-1	0,0122
9	6,837	MM	0,0879	4635,25195	878,92047	98,5903
10	8,541	BB	0,0806	1,34889	2,51296e-1	0,0287
11	9,331	MM	0,0947	7,45044e-1	1,31109e-1	0,0158
12	11,019	MM	0,0962	7,67821e-1	1,33000e-1	0,0163
13	11,325	MM	0,0863	9,95523e-1	1,92226e-1	0,0212
14	11,565	MM	0,0958	6,39075e-1	1,11200e-1	0,0136
15	17,128	BB	0,0653	10,76563	2,54624	0,2290
16	17,690	MM	0,0860	1,40616	2,72488e-1	0,0299
17	19,213	MM	0,0878	7,80725e-1	1,48225e-1	0,0166
18	20,346	BB	0,1126	22,82023	3,14814	0,4854
Totales:				4701,52932	851,37544	

Fig. 4