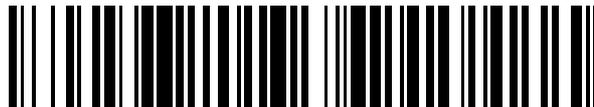


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 753**

51 Int. Cl.:

**C07J 13/00** (2006.01)

**C07J 43/00** (2006.01)

**C07J 75/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2012 PCT/EP2012/069937**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2013 WO13053691**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2012 E 12774995 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2766381**

54 Título: **Proceso para la preparación de esteroides 17-sustituídos**

30 Prioridad:

**10.10.2011 EP 11306310**

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

**23.11.2016**

73 Titular/es:

**ZACH SYSTEM (100.0%)  
Z.I., La Croix Cadeau  
49240 Avrille, FR**

72 Inventor/es:

**DERRIEN, YVON;  
POIRIER, PATRICIA;  
FORCATO, MASSIMILIANO;  
PINTUS, TONY;  
COTARCA, LIVIUS;  
MEUNIER, SÉBASTIEN y  
GRAINDORGE, LAURENCE**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 590 753 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).

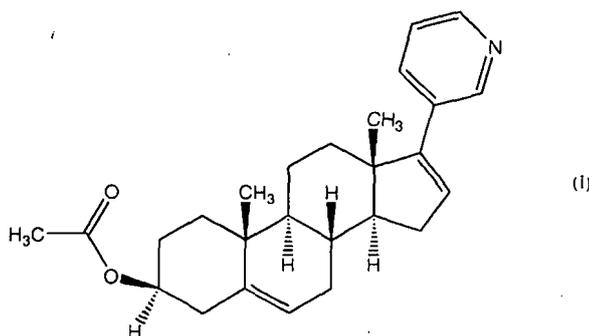
## DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de esteroides 17-sustituídos

- 5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de esteroides 17-sustituídos y, más particularmente, a un método mejorado de síntesis de abiraterona o derivados de la misma en un alto rendimiento y pureza por medio de un intermedio clave 3 $\beta$ -formiloxi.

## Antecedentes de la invención

- 10 El acetato de abiraterona, designado químicamente como acetato de (3 $\beta$ )-17-(3-piridil)-androsta-5,16-dien-3-ol de fórmula



- 15 es un profármaco que se convierte *in vivo* en abiraterona, 17-(3-piridil)-androsta-5,16-dien-3 $\beta$ -ol.

La abiraterona es un potente inhibidor del citocromo P450<sub>17 $\alpha$</sub>  de ser humano, una enzima diana potencial en el tratamiento del carcinoma prostático dependiente de hormonas.

- 20 El acetato de abiraterona es el ingrediente activo del fármaco aprobado (Zytiga<sup>®</sup>) que se administra en una forma de dosificación oral sólida (comprimido de 250 mg).

- 25 El Zytiga<sup>®</sup> en combinación con prednisona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) metastásico que han recibido quimioterapia previa que contenía docetaxel.

La literatura informa de varios procesos para la preparación de abiraterona o derivados de la misma.

- 30 Las aproximaciones sintéticas de la abiraterona en general comienzan a partir de un sustrato 3-acetato de dehidroepiandrosterona.

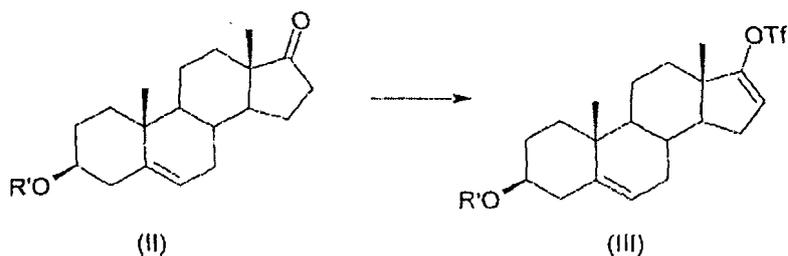
- La abiraterona se ha descrito en primer lugar en la solicitud de patente EP 0633893 (BTG International Ltd.) abarcando los 16,17-eno-17-(3-piridil) esteroides como una clase de compuestos útiles en el tratamiento de trastornos dependientes de andrógenos y/o estrógenos. El documento EP 0633893 informa de dos rutas sintéticas que comprenden reemplazar un residuo 17-oxo cetona en su forma enol mediante un grupo saliente en una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por un complejo de paladio con un compuesto de boro sustituido con un anillo de piridilo. Dicho reemplazamiento puede ser a través de un triflato de enol o un derivado halo esteroideo. Particularmente, en el trabajo experimental específico, el acetato de abiraterona se prepara a partir de un sustrato 3-acetato de dehidroepiandrosterona a través de una triflación en presencia de 2,6-di-*t*-butil-4-metilpiridina; el intermedio triflato se purifica mediante cromatografía en columna para separar la impureza sin reaccionar y trieno y después se aísla del hexano. El resto piridina se inserta en el núcleo esteroide mediante un acoplamiento cruzado catalizado por paladio del derivado triflato de enol usando dietil-(3-piridil)-borano en THF acuoso con carbonato de sodio como activador nucleófilo. Se requiere, de nuevo, cromatografía para proporcionar el compuesto deseado. Sin embargo, se ha observado que el rendimiento total del proceso es bajo (en torno al 48 %) y la cromatografía parece ser la única herramienta capaz de proporcionar un producto esencialmente puro que después se cristaliza a partir de disolventes apolares y, opcionalmente, se usa en las aguas abajo del proceso.

- El documento EP 0721461 (BTG International Ltd.) describe un método mejorado para la preparación de (3 $\beta$ )-aciloxi-16,17-eno-17-(3-piridil) esteroides; especialmente, el compuesto preferido (3 $\beta$ )-acetoxi-17-(3-piridil)-androsta-5,16-dieno se prepara a través de un intermedio yoduro de vinilo usando los compuestos (3 $\beta$ )-hidroxi sin proteger como sustrato. La solicitud informa de que los triflatos son materiales de partida caros y por lo tanto es deseable una ruta alternativa; además, la reacción de triflación tiene que llevarse a cabo en el 3-acetato como grupo protector, hidrolizándose después, dicho 3-acetato, al 3-ol en una etapa separada. Sin embargo, el rendimiento total estimado comenzando a partir de dehidroepiandrosterona es bajo (en torno al 41 %) y, principalmente, se requiere una

purificación final mediante cromatografía en fase inversa.

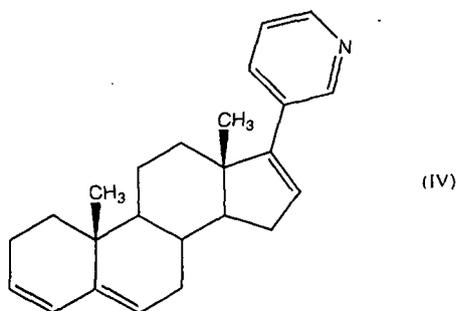
El documento WO 2006/021776 (BTG International Ltd.) describe unas formas de sales innovadoras de ésteres de acilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> de abiraterona o un derivado de las mismas y un proceso para la preparación de abiraterona o una sal o derivado de la misma. La solicitud proporciona un método alternativo en el que una sal del compuesto deseado se recupera de un disolvente adecuado; de manera operativa, el producto de la reacción del triflato se usa en el acoplamiento de Suzuki sin purificar. El aislamiento de la sal se destina a eliminar el subproducto no deseado (trieno) así como el material de partida sin reaccionar que permanece en la solución para simplificar el proceso de purificación; deben evitarse las etapas de cromatografía costosas y que consumen mucho tiempo. La sal preferida es metanosulfonato de acetato de abiraterona que, preferentemente, se recupera de metil terc-butil éter.

El documento WO 2006/021777 (BTG International Ltd.) describe un proceso para la preparación de abiraterona o ésteres de acilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> de abiraterona o un derivado de los mismos que comprende un etapa de triflación en la que una cetona de fórmula (II) se convierte en un triflato de fórmula (III):



donde R' es hidrogeno o un grupo acilo inferior que tiene de 2 a 4 átomos de carbono; llevándose a cabo la etapa de triflación en presencia de una base que comprende una amina terciaria o heterocíclica de manera que el pKa del ácido conjugado a 25 °C está en el intervalo de 5,21 a 12. La solicitud informa de que la técnica anterior conocida recomienda el uso de 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina en la etapa de triflación dado que las bases simples pueden conducir a la formación de un subproducto no deseado. De manera particular, los inventores observaron que usando una 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina específica cuando se realizó la triflación del sustrato protegido acilo inferior, se produjo la eliminación del ácido proporcionando un subproducto trieno no deseado de fórmula

25



Las etapas posteriores de acoplamiento así como de aislamiento del acetato de abiraterona se llevan a cabo siguiendo las enseñanzas de la solicitud internacional WO 2006/021776 anterior. Sin embargo, el rendimiento total estimado del proceso comenzando a partir de 3-acetato de dehidroepiandrosterona es muy bajo (en torno al 32 %) con una pureza en torno al 97 %; el aislamiento como, entre otras cosas, sal de mesilato implica una neutralización adicional y opcionalmente una/s etapa/s de cristalización con una pérdida adicional en el rendimiento.

Además, la solicitud china CN 101768199 divulga los polimorfos A, B, C y D de acetato de abiraterona; los métodos de preparación de dichos polimorfos comprenden la recristalización de acetato de abiraterona que se separa y purifica mediante una columna cromatográfica en diferentes disolventes.

### Fin de la invención

Como resultado de la técnica anterior con el fin de preparar derivados de 16,17-eno-17-(3-piridil) esteroides se han propuesto varios métodos.

Sin embargo, parece que dichos métodos son pobres en rendimiento, difíciles de escalar y/o particularmente costosos.

45

En general, ninguno de estos métodos parece ser adecuado para una aplicación industrial fiable y económica sufriendo un coste e inconvenientes de procedimiento significativos.

En particular, los procesos para la abiraterona comúnmente conducen a subproductos específicos que son difíciles de retirar mediante técnicas convencionales al igual que provocan el uso de sistemas cromatográficos poco atractivos en tanto que se informa en la literatura de rendimientos pobres y un perfil de pureza bajo.

5 Por tanto, sería deseable estudiar métodos alternativos eficaces para la preparación de abiraterona pura con buenos rendimientos y en condiciones más favorables desde el punto de vista de la aplicación industrial.

Adicionalmente sería deseable obtener un ingrediente activo altamente puro y limitar la formación de subproductos no deseados.

10

### Sumario de la invención

Hoy en día, sorprendentemente, se ha encontrado una síntesis fácil y eficiente de abiraterona a través de un intermedio clave 3 $\beta$ -formiloxi que permite superar los inconvenientes de los procesos descritos en la técnica anterior.

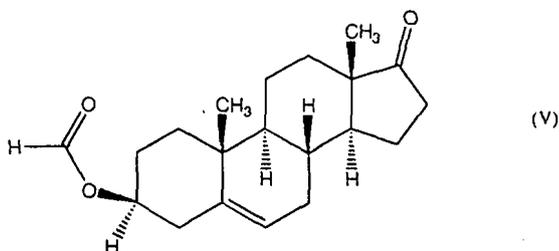
15

### Descripción detallada de la invención

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es un proceso para la preparación de abiraterona que comprende:

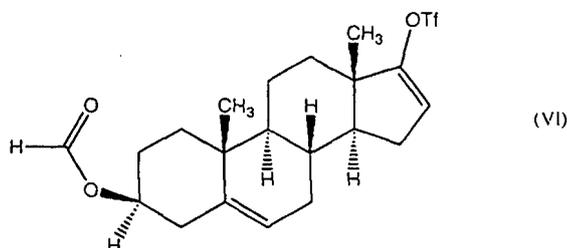
20

a) realizar la triflación de un compuesto de fórmula



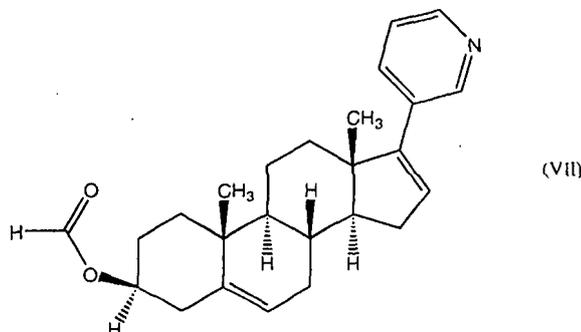
en presencia de una base para proporcionar un compuesto de fórmula

25



b) poner en contacto el compuesto bruto de fórmula (VI) con un derivado 3-piridil borano en condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki para proporcionar el éster 3 $\beta$ -formiloxi de abiraterona de fórmula

30



c) hidrolizar el éster 3 $\beta$ -formiloxi de abiraterona bruto de fórmula (VII); y

d) aislar la abiraterona así obtenida de un disolvente alcohólico.

35

La dehidroepiandrosterona (de aquí en adelante DHEA) es un intermedio bien conocido disponible en el mercado en la preparación de esteroides o análogos de los mismos, cuya preparación se describe extensamente en la técnica.

De acuerdo con la invención la DHEA se protege como éster 3-formiloxi de DHEA de fórmula (V) mediante técnicas conocidas. Por ejemplo, el éster 3-formiloxi de DHEA se obtiene en un rendimiento cuantitativo haciendo reaccionar DHEA con ácido fórmico a temperatura ambiente; el procedimiento de preparación proporciona una capa orgánica que puede usarse en la triflación posterior de la Etapa a).

5

Etapa a:

El compuesto triflato de fórmula (VI) se prepara haciendo reaccionar el éster 3-formiloxi de DHEA de fórmula (V) con un éster enólico formando un derivado de ácido trifluorometanosulfónico en presencia de una base de acuerdo con técnicas conocidas.

10

Las reacciones de triflación son bien conocidas por los expertos en la materia, particularmente, la activación del enol esteroideo específico de acuerdo con la invención se describe bien en la técnica. De manera operativa, se añaden simultáneamente anhídrido trifluorometanosulfónico y una base a una solución del éster 3-formiloxi de DHEA de fórmula (V) en presencia de un disolvente orgánico a temperatura ambiente (aproximadamente 20-25 °C). Tras 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se inactiva preferentemente con NaBCO<sub>3</sub> saturado.

15

El éster enólico preferido que forma el derivado de ácido trifluorometanosulfónico es anhídrido trifluorometanosulfónico.

20

Las bases preferidas de acuerdo con la invención son trietilamina, 2,6-lutidina y metilimidazol.

Preferentemente, la etapa de triflación se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico. Los disolventes preferidos son disolventes hidrocarburos, más preferentemente hidrocarburos clorados, prefiriéndose cloruro de metileno.

25

Dichas reacciones suceden con un tasa de conversión del 80-85 %, obteniéndose una mezcla de derivado triflato (rendimiento molar: 70 %-75 %) y 3-formiloxi de DHEA sin reaccionar (rendimiento molar del 15 %-20 %).

30

La impureza de la etapa principal, el derivado trieno, se mantiene a un nivel muy bajo (<3 % en % en área por HPLC).

En una realización preferida de la invención, se usa 3-formiloxi de DHEA y se añade simultáneamente con 1 equivalente de una base orgánica y 1,1 equivalentes de anhídrido triflico. Dichas condiciones permiten tanto una conversión óptima del formiato de DHEA como una alta pureza del intermedio triflato bruto.

35

Además, se ha observado que diluyendo la mezcla aumenta el rendimiento molar del derivado triflato; la disminución de la temperatura de reacción limita la formación de impurezas pero disminuye la velocidad de la cinética de la reacción y disminuye la tasa de conversión.

40

La formación de impurezas aumenta con el tiempo de reacción.

Etapa b:

El compuesto bruto de fórmula (VI) se pone en contacto con un derivado 3-piridil borano en condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki para proporcionar el éster 3-formiloxi de abiraterona de fórmula (VII).

45

Las reacciones de acoplamiento cruzado son bien conocidas por los expertos en la materia, particularmente, se describe bien en la técnica la inserción de restos aromáticos en el núcleo esteroide mediante una reacción de acoplamiento cruzado.

50

Por ejemplo, el documento EP 0633893 describe un acoplamiento cruzado catalizado por paladio de un derivado triflato de enol puro de fórmula (VI) usando dietil-(3-piridil)-borano en THF acuoso con carbonato de sodio como activador nucleófilo.

55

De manera operativa, el compuesto triflato bruto de fórmula (VI) se hace reaccionar con un derivado (3-piridil)-borano adecuado en presencia de un complejo catalizador de paladio y un disolvente polar en una condición de Suzuki.

60

El procedimiento general comprende el reflujo de una mezcla del derivado piridilborano, derivado triflato, catalizador de paladio y carbonato de sodio acuoso durante 1-4 h para proporcionar el éster 3-formiloxi de abiraterona de fórmula (VII).

El derivado (3-piridil)-borano preferido es dietil-(3-piridil)-borano.

65

Los disolventes preferidos son disolventes apróticos polares, prefiriéndose THF y metil-THF. El catalizador preferido es dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio.

5 En una realización preferida de la invención, en la etapa b) el acoplamiento de Suzuki se realiza poniendo en contacto un compuesto bruto de fórmula (VI) con dietilpiridilborano en presencia de un catalizador de Pd, preferentemente  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  y una solución acuosa de carbonato de sodio para proporcionar el éster 3-formiloxi de abiraterona bruto de fórmula (VII). Preferentemente, se usan 1,1 equivalentes del derivado 3-piridilborano, especialmente dietil(3-piridil)borano, con respecto al derivado triflato puro estimado. Después el catalizador de Pd se retira mediante filtración de una solución de hidrocarburos, prefiriéndose una solución de tolueno.

10 Se ha observado que la alta temperatura de reacción (por ejemplo la temperatura de reflujo de la mezcla) favorece la tasa de conversión.

Etapa c:

15 El éster 3 $\beta$ -formiloxi de abiraterona bruto de fórmula (VII) se hidroliza mediante métodos conocidos.

De manera operativa, la capa orgánica que procede de la etapa b) se concentra a vacío y el 3 $\beta$ -formiloxi de abiraterona se hidroliza, preferentemente en condiciones básicas.

20 En una realización preferida de la invención, el éster de abiraterona bruto se hidroliza en una solución de metanol/base mineral donde se prefiere el hidróxido de sodio o el carbonato de sodio.

Etapa d:

25 La abiraterona pura se aísla mediante cristalización directa de un disolvente alcohólico. De manera operativa, el 3 $\beta$ -formiloxi de abiraterona bruto se hidroliza en una solución alcohólica y la abiraterona se aísla mediante filtración.

30 En una realización preferida de la invención, la abiraterona se cristaliza del metanol en un rendimiento total de alrededor del 50 % a partir del material de partida DHEA.

Después la abiraterona opcionalmente se recristaliza de una mezcla de disolventes hidrocarburos y alcohólicos. Preferentemente la abiraterona se recristaliza de una mezcla de metanol/cloruro de metileno.

35 El producto se obtiene en un buen rendimiento y con una pureza muy alta.

40 Como se ha descrito anteriormente el proceso de la invención prevé la realización de la etapa b) y la etapa c) sobre un sustrato bruto; de manera operativa, las capas orgánicas procedentes de la etapa a), triflación, así como de la etapa b), acoplamiento, se concentran y los residuos brutos así obtenidos se usan directamente en las reacciones posteriores.

Se ha observado que dicho residuo bruto comprende alrededor del 15-20 % en peso de 3 $\beta$ -formiloxi de DHEA y DHEA sin reaccionar, respectivamente.

45 El aislamiento de la etapa d) implica que la DHEA sin reaccionar permanezca en el líquido madre por más que pueda recuperarse de la solución alcohólica, preferentemente metanólica, de acuerdo con técnicas conocidas.

50 Por lo tanto, un objeto adicional de la invención es un proceso para la preparación de abiraterona como anteriormente que comprende adicionalmente la recuperación de la DHEA sin reaccionar de la solución alcohólica como en el aislamiento de la etapa d).

Después, la DHEA se protege como derivado 3 $\beta$ -formiloxi de DHEA, se cristaliza y se reutiliza en la etapa a) (rendimiento de recuperación: 6-10 %).

55 De manera operativa, el líquido madre de la etapa d) que comprende la DHEA sin reaccionar se concentra a sequedad; después se deja al residuo reaccionar con ácido fórmico para proporcionar el compuesto 3 $\beta$ -formiloxi de DHEA puro de fórmula (V) tras la cristalización de, preferentemente, hexano.

60 Además, la abiraterona se convierte opcionalmente en su éster 3 $\beta$ -acetoxi de acuerdo con técnicas conocidas.

65 En una realización de la invención, la abiraterona se acetila usando anhídrido acético en presencia de una base, preferentemente trietilamina, y se purifica en hexano y etanol para proporcionar acetato de abiraterona puro de fórmula (I) con un rendimiento total de hasta el 43-45 % a partir de la DHEA y una alta pureza (de hasta el 99,0 % mediante HPLC). En esta realización, se añaden de manera ventajosa carbón y una resina quelante a la solución de hexano y etanol del acetato de abiraterona; después la mezcla de reacción se filtra y el ingrediente activo puro se

cristaliza. Las resinas quelantes adecuadas que pueden usarse en la invención son resinas inmovilizadas tales como resinas basadas en el complejo fenol-formaldehído; prefiriéndose la resina de tipo MA-A de la marca Hokuetsu (disponible de Ajinomoto).

5 Considerando la recuperación del formiato de DHEA sin reaccionar el rendimiento total aumenta hasta el 47 %.

Por lo tanto, un objeto adicional de la invención es un proceso para la preparación de abiraterona como anteriormente que comprende adicionalmente la conversión de abiraterona en acetato de abiraterona de fórmula (I).

10 Un objeto adicional de la invención son los siguientes compuestos formiato de (3 $\beta$ )-17-(3-piridinil)-androsta-5,16-dien-3-il; y (3 $\beta$ )-formiloxi-androsta-5,16-dien-17-il-trifluorometanosulfonato; como intermedios clave en la preparación de una abiraterona altamente pura.

15 Por tanto es evidente cómo el método objeto de la invención constituye un proceso adecuado para la producción industrial, eficiente y económica de una alternativa sintética, para la preparación de abiraterona y derivados de la misma.

El rasgo caracterizador de la invención reside en que la triflación se realiza en un derivado 3 $\beta$ -formiloxi.

20 Hasta donde se conoce por los presentes inventores, la introducción del grupo saliente triflato en un núcleo esteroideo protegido de 3 $\beta$ -formiloxi ni se conoce en la técnica ni se sugiere por cualquier referencia de la técnica anterior.

25 La técnica anterior motiva al experto contra la triflación en la preparación de esteroides que tienen un sustituyente 17-heterocíclico; que se dirige hacia una ruta alternativa, por ejemplo, a través de un intermedio yoduro de vinilo como se describe en el documento EP 0721461 anterior.

30 Además, la técnica anterior informa de que la reacción de triflación de un sustrato protegido acilo inferior conduce a la eliminación del ácido proporcionando un subproducto trieno no deseado que no puede retirarse por métodos de recristalización comunes, como se subraya en el documento WO 2006/021776 anterior.

35 Por el contrario, la presente invención proporciona para la reacción de triflación un resto esteroide protegido como derivado 3 $\beta$ -formiloxi que da como resultado una conversión casi cuantitativa (alrededor del 85 %) de un compuesto de fórmula (V) en un compuesto de triflato de fórmula (VI).

Además, merece la pena señalar que la principal impureza (trieno) descrita en las solicitudes de patente anteriores se mantiene fácilmente en niveles muy bajos por las mejoras de la invención.

40 Por lo tanto, dichas condiciones implican tanto una conversión óptima del formiato de DHEA como una alta pureza del intermedio triflato bruto; a su vez, un perfil de impurezas tan bajo permite el aislamiento de abiraterona pura mediante cristalización directa del disolvente alcohólico, preferentemente metanol.

45 La patente de base EP 0633893 describe una triflación genérica de un derivado acetiloxi donde se lleva a cabo la hidrólisis del éster mediante hidróxido de sodio acuoso en presencia de metanol; sin embargo, la purificación cromatográfica parece ser obligatoria para obtener una pureza adecuada del producto final.

50 El documento EP 1789432 divulga el aislamiento mediante salificación y la recuperación de un par de disolventes adecuados, prefiriéndose la sal de metanosulfonato y MTBE; se necesita una neutralización y una cristalización opcional.

Así, el proceso de la invención no necesita ni el aislamiento de la sal ni la purificación por cromatografía en columna como se describe en la técnica.

55 El acetato de abiraterona se obtiene tanto con un rendimiento como con una pureza más altas con respecto a los procedimientos conocidos (rendimiento total de hasta el 45 % a partir de la DHEA, pureza mediante HPLC de hasta el 99,0 %).

60 La recuperación de la DHEA sin reaccionar fuera de la etapa de triflación/acoplamiento mejora adicionalmente el rendimiento total en acetato de abiraterona hasta un 47 %.

En esencia, el proceso de la invención proporciona:

- a. una alta conversión en el compuesto triflato de fórmula (VI);
- b. una eliminación muy baja del subproducto trieno no deseado;
- c. una purificación sin cromatografía;

65

- d. una recuperación de la DHEA sin reaccionar; y  
e. una cristalización directa del producto final en un rendimiento y pureza altos.

5 Una realización práctica del proceso objeto de la presente invención comprende la protección de la DHEA disponible en el mercado como el éster 3 $\beta$ -formiloxi de fórmula (V); la trifilación de dicho compuesto de fórmula (V) en presencia de una base para proporcionar un compuesto bruto de fórmula (VI) que se somete a acoplamiento cruzado de Suzuki con un derivado 3-piridil borano; el éster 3-formiloxi de abiraterona bruto de fórmula (VII) así obtenido se hidroliza en abiraterona que finalmente se cristaliza de disolventes alcohólicos; después la abiraterona se convierte opcionalmente en su éster 3 $\beta$ -acetoxi de acuerdo con técnicas conocidas.

10 Una realización práctica preferida del proceso objeto de la presente invención comprende la protección de la DHEA disponible en el mercado como un éster 3 $\beta$ -formiloxi de fórmula (V) mediante su reacción con ácido fórmico; añadiendo simultáneamente dicho compuesto de fórmula (V) y una base orgánica adecuada al anhídrido trifílico para proporcionar un compuesto bruto de fórmula (VI); después se lleva a cabo el acoplamiento cruzado de Suzuki con un derivado 3-piridil borano, preferentemente dietilpiridil borano, en presencia de un catalizador de paladio, preferentemente PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y una solución acuosa de carbonato de sodio para proporcionar un éster 3 $\beta$ -formiloxi de abiraterona bruto; dicho éster 3 $\beta$ -formiloxi se hidroliza en una solución de metanol/base mineral, preferentemente hidróxido de sodio, para proporcionar abiraterona que finalmente se cristaliza del metanol y opcionalmente se recristaliza; la DHEA sin reaccionar se recupera de la solución metanólica; y la abiraterona se convierte opcionalmente en su éster 3 $\beta$ -acetoxi de acuerdo con técnicas conocidas. Para ilustrar mejor la invención se proporcionan a continuación los siguientes ejemplos.

### Ejemplo 1

#### 25 Síntesis de 3-formiato de dehidroisoandrosterona (formiato de DHEA)

Se mantuvo una solución de 100 g (0,346 moles) de dehidroepisoandrosterona (DHEA) en 500 ml de ácido fórmico al 80-99 % 4 horas a 20-25 °C y se monitorizó el final de la reacción mediante HPLC (% en área de DHEA). Después la solución se concentró a 50 °C a vacío (40 mbar). Se añadieron 500 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al concentrado y se añadieron 30 400 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado a la solución. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 20-25 °C. Después las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con 100 ml de agua. La capa orgánica se deshidrató y se usó como estaba en la fase de trifilación. Se asumió que el rendimiento era del 100 % a partir de la DHEA.

### Ejemplo 2

#### 35 Síntesis de 3 $\beta$ -formiloxiandrosta-5,6-dien-17-il-trifluorometanosulfonato (compuesto triflato)

A una solución de 100 g de formiato de DHEA (0,316 moles) en 1 l de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadieron simultáneamente una solución de 98 g (1,1 eq.) de anhídrido trifluorometanosulfónico en 500 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una solución de 34 g (1 eq.) 40 de 2,6-lutidina en 500 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, durante aproximadamente 1 hora, a una temperatura de 20 $\pm$ 2 °C. La lutidina se cargó una vez se había añadido la solución de anhídrido trifílico al aproximadamente 15 %. La mezcla se agitó durante 1 hora a 20 $\pm$ 2 °C. La mezcla se enfrió a 10-15 °C, y se añadió una solución de 53 g de NaHCO<sub>3</sub> (2 eq.) en 1 l de agua a la mezcla a 10-15 °C durante 15-30 minutos. La mezcla se agitó durante al menos 1 hora a 20-25 °C. Después las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 0,2 l de agua. La capa orgánica se concentró a 45 35 °C a vacío (40 mbar) para proporcionar 142 g de compuesto triflato bruto que contenía 100 g (mediante ensayo por HPLC) de compuesto triflato puro (0,22 moles) y alrededor de 15 g de formiato de DHEA sin reaccionar (0,047 moles). El rendimiento en producto puro (mediante ensayo por HPLC) era alrededor del 70 % a partir de DHEA.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8,0 ppm (1H, s, 20 [-HCO-]); 5,6 ppm (1H, dd, 10 [-CH-]); 5,4 ppm (1H, dd, 15 [-CH-]); 4,7 ppm (1H, m, 1 [-O-CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-]); 1,0 ppm (3H, s, 19 [-CH<sub>3</sub>]); 1,1 ppm (3H, s, 18 [-CH<sub>3</sub>]). <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 112-124 ppm C cuaternario, q, 22 [-CF<sub>3</sub>].

### Ejemplo 3

#### 55 Síntesis de abiraterona

A una solución de 100 g (0,22 moles) del compuesto triflato puro estimado (mediante ensayo por HPLC) en 11 l de THF se añadieron 36 g (1,1 eq.) de dietil (3-piridil) borano, y después 3 g (2 % molar) de cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II). Se añadió una solución de 94 g (4 eq.) de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 0,4 l de agua purificada a la mezcla que se calentó 60 a reflujo (65-67 °C) en agitación eficaz (mezcla bifásica) durante un período de 30 minutos a 1 hora (IPC HPLC). La mezcla se enfrió a 15-20 °C, y se añadió 1 l de tolueno y después 1 l de agua a la mezcla que se agitó durante un período de 10-15 minutos. La mezcla se filtró a través de un lecho de Clarcel<sup>®</sup> para retirar el catalizador de Pd y se separaron las dos capas. La capa acuosa se lavó con 0,2 l de tolueno. Después las capas orgánicas se lavaron con 0,1 l de agua. La capa orgánica se concentró a 35-40 °C a vacío (20 mbar) para proporcionar el formiato de 65 abiraterona bruto que se hidrolizó en 380 ml de metanol con 160 g de NaOH acuoso al 10 %. La suspensión se

calentó a 70-75 °C durante un período de 1 h y media a 2 h (final de la reacción mediante IPC: HPLC). La mezcla se enfrió a 20 °C, después a 0-5 °C y se mantuvo durante 30 minutos a 0-5 °C. La suspensión se filtró y la torta se lavó dos veces con 60 ml de agua después se lavó con 200 ml de acetona enfriada a 0-5 °C. La fase 3 bruta húmeda, abiraterona, se secó a 40-45 °C a vacío durante 5 horas.

5

#### Purificación

Se añadieron 400 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 300 ml de metanol a 100 g de la fase 3 bruta. La mezcla se calentó a 40-45 °C (reflujo) para proporcionar una solución. Después se retiró el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mediante destilación a presión atmosférica. La mezcla se enfrió a 0-5 °C y después se mantuvo durante 1 hora a 0-5 °C. La suspensión se filtró y la torta se lavó dos veces con 100 ml de metanol enfriado a 0-5 °C. La fase 3 húmeda, abiraterona, se secó a 40-45 °C a vacío durante 5 horas para proporcionar 63 g de producto puro. En esta etapa, el rendimiento total a partir de DHEA era de alrededor del 50 %.

10

#### 15 3β-formiloxi-17-(3-piridil)androsta-5,16-dieno

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 8,6 ppm (1H, s, 24 [-CH-(pir)]); 8,4 ppm (1H, dd, 25 [-CH-(pir)]); 8,0 ppm (1H, s, 20 [-HCO-]); 7,6 ppm (1H, dd, 27 [-CH-(pir)]); 7,2 ppm (1H, t, 26 [-CH-(pir)]); 6,0 ppm (1H, s, 10 [-CH-]); 5,4 ppm (1H, dd, 15 [-CH-]); 4,7 ppm (1H, m, 1 [-O-CH(CH<sub>2</sub>)-2-]); 1,1 ppm (3H, s, 19 [-CH<sub>3</sub>]); 0,9 ppm (3H, s, 18 [-CH<sub>3</sub>]).

20

#### **Ejemplo 4**

##### Síntesis de acetato de abiraterona

Se añadió 1 l de THF a 100 g de abiraterona (0,286 moles). Se añadieron 44 g (1,5 eq.) de trietilamina, 1,75 g de 4-dimetilaminopiridina (2 % molar) y 35 g (1,2 eq.) de anhídrido acético al lodo. El lodo se agitó durante 24 horas a 20-25 °C (la mezcla se volvió solución al final de la reacción que se monitorizó mediante HPLC). Se añadieron 0,7 l de tolueno y 0,4 l de agua a la mezcla que se agitó durante 1 h a 20-25 °C. La mezcla se clarificó en una torta de Clarcel®. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 0,1 l de agua. La capa orgánica se concentró a 40 °C a sequedad a vacío. Después se añadieron 100 ml de etanol y 900 ml de *n*-hexano y la mezcla se calentó a 55-60 °C para disolverse (la solución aún era turbia). Se añadió un 5 % en peso de carbón activado 2S y un 5 % en peso de Clarcel® a la mezcla que se mantuvo 30 minutos a 55-60 °C. Después el Clarcel® y el carbón se filtraron a 55-60 °C y se lavaron dos veces con 0,1 l de etanol. Después el etanol se retiró parcialmente mediante destilación a vacío a 40±5 °C. La mezcla se enfrió a 20 °C, después a 0-5 °C y se mantuvo 1 hora a esta temperatura. La suspensión se filtró y la torta se lavó dos veces con 0,1 l de *n*-hexano a 0-5 °C. El acetato de abiraterona húmedo se secó a 50 °C a vacío para proporcionar 90 g (0,23 moles) del acetato de abiraterona puro (hasta el 99,0 % mediante HPLC) un rendimiento del 90 % a partir de la abiraterona. El rendimiento total a partir de DHEA era de alrededor del 43-45 %.

25

30

35

40

#### 40 Recuperación de la DHEA sin reaccionar

El líquido madre (de la etapa de abiraterona descrita anteriormente) que contenía la DHEA sin reaccionar se concentró a sequedad. Después se dejó reaccionar el residuo con ácido fórmico como se describe en el Ejemplo 1 para proporcionar después de la cristalización en hexano formiato de DHEA puro en un rendimiento del 10 % a partir del formiato de DHEA usado en la etapa de triflicación. La pureza de este formiato de DHEA era suficientemente alta para usarse en la etapa de triflicación. Incluyendo la recuperación del formiato de DHEA sin reaccionar, el rendimiento total del acetato de abiraterona a partir de DHEA era de alrededor del 45 % en peso.

45

#### **Ejemplo 5**

##### Síntesis de 3-formiato de dehidroisoandrosterona (formiato de DHEA)

Se mantuvo una solución de 100 g (0,346 moles) de dehidroepisoandrosterona (DHEA) en 500 ml de ácido fórmico al 80-99 % 4 horas a 20-25 °C y se monitorizó el final de la reacción mediante HPLC (% en área de DHEA). Después la solución se concentró a 50 °C a vacío (40 mbar). Se añadieron 500 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al concentrado y se añadieron 400 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado a la solución. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 20-25 °C. Después las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con 100 ml de agua. La capa orgánica se deshidrató y se usó como estaba en la fase de triflicación. Se asumió que el rendimiento era del 100 % a partir de la DHEA.

50

55

#### **Ejemplo 6**

##### Síntesis de 3β-formiloxiandrosta-5,16-dien-17-il-trifluorometanosulfonato (compuesto triflato)

A una solución de 98 g (0,346 moles) de anhídrido triflico en 1 l de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió una mezcla de 100 g (0,316 moles) de formiato de DHEA y 34 g (0,316 moles) de 2,6-lutidina en 1 l de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, durante aproximadamente

60

65

1 hora, a una temperatura de  $20 \pm 2$  °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a  $20 \pm 2$  °C. La mezcla se enfrió a 10-15 °C, y se añadió una solución de 53 g de  $\text{NaHCO}_3$  (2 eq.) en 1 l de agua a la mezcla a 10-15 °C durante 15-30 minutos. La mezcla se agitó durante al menos 2 horas a 20-25 °C. Después las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 0,2 l de agua. La capa orgánica se concentró a 35 °C a vacío (40 mbar) para proporcionar 142 g de compuesto triflato bruto que contenía mediante ensayo por HPLC 107 g de compuesto triflato puro (0,239 moles), y alrededor de 15 g de formiato de DHEA sin reaccionar (0,047 moles). El rendimiento en producto puro (mediante ensayo por HPLC) era de alrededor del 75 %.

### Ejemplo 7

#### Síntesis de abiraterona

A una solución de 100 g (0,22 moles) del compuesto triflato puro estimado (mediante ensayo por HPLC) en 1 l de THF se añadieron 36 g (1,1 eq.) de dietil (3-piridil) borano, y después 3 g (2 % molar) de cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II). Se añadió una solución de 94 g (4 eq.) de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  en 0,4 l de agua purificada a la mezcla que se calentó a reflujo (65-67 °C) en agitación eficaz (mezcla bifásica) durante un período de 30 minutos a 1 hora (IPC HPLC). La mezcla se enfrió a 15-20 °C, y se añadió 1 l de tolueno y después 1 l de agua a la mezcla que se agitó durante un período de 10-15 minutos. La mezcla se filtró a través de un lecho de Clarcel® para retirar el catalizador de Pd y se separaron las dos capas. La capa acuosa se lavó con 0,2 l de tolueno. Después las capas orgánicas se lavaron con 0,1 l de agua. La capa orgánica se concentró a 35-40 °C a vacío (20 mbar) para proporcionar el formiato de abiraterona bruto que se hidrolizó en 380 ml de metanol con 160 g de NaOH acuoso al 10 %. La suspensión se calentó a 70-75 °C durante un período de 1 h y media a 2 h (final de la reacción mediante IPC: HPLC). La mezcla se enfrió a 20 °C, después a 0-5 °C y se mantuvo 30 minutos a 0-5 °C. La suspensión se filtró y la torta se lavó dos veces con 60 ml de agua después se lavó con 200 ml de acetona enfriada a 0-5 °C. La fase 3 bruta húmeda, abiraterona, se secó a 40-45 °C a vacío durante 5 horas.

#### Purificación

Se añadieron 400 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 300 ml de metanol a 100 g de la fase 3 bruta. La mezcla se calentó a 40-45 °C (reflujo) para proporcionar una solución. Después se retiró el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mediante destilación a presión atmosférica. La mezcla se enfrió a 0-5 °C y después se mantuvo durante 1 hora a 0-5 °C. La suspensión se filtró y la torta se lavó dos veces con 100 ml de metanol enfriado a 0-5 °C. La fase 3 húmeda, abiraterona, se secó a 40-45 °C a vacío durante 5 horas para proporcionar 63 g de producto puro. El rendimiento a partir del compuesto triflato puro estimado era de alrededor del 70 %. En esta etapa, el rendimiento total a partir de DHEA era de alrededor del 50 % en peso.

### Ejemplo 8

#### Síntesis de acetato de abiraterona

Se añadió 1 l de THF a 100 g (0,286 moles) de abiraterona. Se añadieron 44 g (1,5 eq.) de trietilamina, 1,75 g de 4-dimetilaminopiridina (2 % molar) y 35 g (1,2 eq.) de anhídrido acético al lodo. El lodo se agitó durante 24 horas a 20-25 °C (la mezcla se volvió solución al final de la reacción que se monitorizó mediante HPLC). Se añadieron 0,7 l de tolueno y 0,4 l de agua a la mezcla que se agitó durante 1 h a 20-25 °C. La mezcla se clarificó en Clarcel®. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 0,1 l de agua. La capa orgánica se concentró a 40 °C a sequedad a vacío. Después se añadieron 100 ml de etanol y 900 ml de *n*-hexano y la mezcla se calentó a 55-60 °C para disolverse (la solución aún era turbia). Se añadió un 5 % en peso de carbón activado 2S y un 5 % en peso de Clarcel® a la mezcla que se mantuvo 30 minutos a 55-60 °C. Después el Clarcel® y el carbón se filtraron a 55-60 °C y se lavaron dos veces con 0,1 l de etanol. Después el etanol se retiró parcialmente mediante destilación a vacío a  $40 \pm 5$  °C. La mezcla se enfrió a 20 °C, después a 0-5 °C y se mantuvo 1 hora a esta temperatura. La suspensión se filtró y la torta se lavó dos veces con 0,1 l de *n*-hexano a 0-5 °C. El acetato de abiraterona húmedo se secó a 50 °C a vacío para proporcionar 90 g (0,229 moles) del acetato de abiraterona puro (hasta el 99,0 % mediante HPLC). El rendimiento a partir de abiraterona era de alrededor del 90 %. El rendimiento total a partir de DHEA era de alrededor del 43 % en peso.

#### Recuperación de la DHEA sin reaccionar

El líquido madre (de la etapa de abiraterona descrita anteriormente) que contenía la DHEA sin reaccionar se concentró a sequedad. Después se dejó reaccionar el residuo con ácido fórmico como se describe en el Ejemplo 4 para proporcionar después de la cristalización en hexano formiato de DHEA puro en un rendimiento del 10 % a partir del formiato de DHEA usado en la etapa de triflación. La pureza de este formiato de DHEA era suficientemente alta para usarse en la etapa de triflación. Incluyendo la recuperación del formiato de DHEA sin reaccionar, el rendimiento total en acetato de abiraterona a partir de la DHEA era de alrededor del 47 % en peso.

**Ejemplo 9**Síntesis de 3-formiato de dehidroisoandrosterona (formiato de DHEA)

5 Se mantuvo una solución de 25 g (86,7 mmoles) de dehidroisoandrosterona en 125 ml (5 l/kg) de ácido fórmico al 99 % 4 horas a 20-25 °C. Se monitorizó el final de la reacción mediante HPLC (% en área de DHEA). Después la solución se concentró a 50 °C a vacío (40 mbar). Se añadieron 125 ml (5 l/kg) de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al concentrado y se añadieron 100 ml (4 l/kg) de NaHCO<sub>3</sub> saturado a la solución. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 20-25 °C. Después las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con 25 ml (1 l/kg) de agua. La capa orgánica se concentró para proporcionar 27,4 g (rendimiento del 100 %) del formiato de DHEA.

**Ejemplo 10**Síntesis de 3β-formiloxiandrosta-5,16-dien-17-il-trifluorometanosulfonato (compuesto triflato)

15 A una solución de 14,7 g (52,1 mmoles, 1,1 eq.) de anhídrido trifluorometanosulfónico en 150 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió una solución de 15 g (47,4 mmoles) de formiato de DHEA y 5,1 g (47,4 mmoles, 1 eq.) de 2,6-lutidina en 150 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, durante aproximadamente 1 hora, a una temperatura de 20±2 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a 20±2 °C. La mezcla se enfrió a 10-15 °C, y se añadió una solución de 8 g (94,8 mmoles, 2 eq.) de NaHCO<sub>3</sub> en 150 ml de agua a la mezcla a 10-15 °C durante 15-30 minutos. La mezcla se agitó durante al menos 1 hora a 20-25 °C. Después las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con una solución de 60 ml de agua y 1,1 g (23,7 mmoles) de ácido fórmico al 99 % y después dos veces con 30 ml de agua. La capa orgánica se concentró para proporcionar 21,6 g (rendimiento del 100 %) de compuesto triflato bruto. El rendimiento molar calculado con el ensayo por HPLC del producto bruto era del 71,3 % a partir de DHEA.

**Ejemplo 11**Síntesis de abiraterona

30 A una solución de 13,8 g (30,7 mmoles) de compuesto triflato (19,7 g de producto bruto) en 138 ml de THF se añadieron 4,9 g (33,8 mmoles, 1,1 eq.) de dietil (3-piridil) borano, y después 0,43 g (0,6 mmoles, 2 % molar) de cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II). Se añadió una solución de 13 g (123 mmoles, 4 eq.) de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 55,2 ml de agua purificada a la mezcla que se calentó a reflujo (65-67 °C) en agitación eficaz (mezcla bifásica) durante un período de 30 minutos a 1 hora (el final de la reacción se monitorizó mediante el % en área por HPLC). La mezcla se enfrió a 15-20 °C, y se añadieron 138 ml de tolueno y 138 ml de agua a la mezcla que se agitó durante un período de 10-15 minutos. El THF se retiró mediante concentración a vacío. La mezcla se filtró a través de un lecho de Clarcel<sup>®</sup> y las dos capas se separaron. La capa acuosa se lavó con 27,6 ml de tolueno. Después las capas orgánicas se lavaron con 13,8 ml de agua. La capa orgánica se concentró a 40-45 °C a vacío y se añadieron 58 ml de metanol y 24,7 g (61,8 mmoles, 2,01 eq.) de NaOH al 10 % en peso al producto bruto. La mezcla se calentó a 70 °C durante un período de 30 minutos a 1 hora, después se enfrió a 0-5 °C y se mantuvo de 30 minutos a 1 hora a esta temperatura. Después la suspensión se filtró y la torta se lavó primero con metanol, después con agua y finalmente con acetona. El sólido húmedo se secó a 40-45 °C a vacío durante 5 horas para proporcionar 9,2 g (rendimiento del 85,5 %) de la fase 3 bruta (abiraterona).

**45 Purificación**

Se añadieron 34,8 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 26,1 ml de metanol a 8,7 g (24,9 mmoles) de la fase 3 bruta (abiraterona). La mezcla se calentó a 40-45 °C (reflujo), para tener una solución. Después se retiró el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mediante destilación a presión atmosférica. La mezcla se enfrió a 0-5 °C y después se mantuvo 1 hora a 0-5 °C. La suspensión se filtró (filtración rápida) y la torta se lavó dos veces con 4,4 ml de metanol enfriado a 0-5 °C. El sólido húmedo se secó a 40-45 °C a vacío durante 5 horas para proporcionar 7,2 g (rendimiento de purificación del 82,8 %) de la fase 3 bruta (abiraterona). El rendimiento total a partir de DHEA era de alrededor del 50 %.

**Ejemplo 12**Síntesis de acetato de abiraterona

55 Se añadieron 70 ml de THF a 7 g (20 mmoles) de la fase 3. Se añadieron 3 g (30 mmoles) de trietilamina, 0,12 g (1 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (5 % molar) y 2,45 g (24 mmoles) de anhídrido acético al lodo. El lodo se agitó durante 24 horas a 20-25 °C (la mezcla se volvió solución al final de la reacción + IPC HPLC). Se añadieron 49 ml de tolueno y 28 ml de agua a la mezcla que se agitó durante 1 h a 20-25 °C. La mezcla se clarificó en una torta de Clarcel<sup>®</sup>. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 3,5 ml de agua. La capa orgánica se concentró a 40 °C a vacío. Después se añadieron 8 ml de etanol y 70 ml de *n*-heptano al concentrado. La mezcla se calentó a 55-60 °C para disolverse (la solución aún era turbia). Se añadieron 0,4 g de carbón activado 2S y 0,4 g de Clarcel<sup>®</sup> a la mezcla que se mantuvo 30 minutos a 55-60 °C antes de filtrarse a 55-60 °C. La torta de Clarcel<sup>®</sup> en el filtro se lavó

dos veces con 7 ml de etanol. Después el etanol se retiró mediante destilación a vacío a  $40 \pm 5$  °C y se arrastró el *n*-heptano. La mezcla se enfrió a 20 °C, después a 0-5 °C y se mantuvo 1 hora a esta temperatura. La suspensión se filtró y la torta se lavó dos veces con 8 ml de *n*-heptano a 0-5 °C. El sólido húmedo se secó a 50 °C a vacío para proporcionar 6,7 g (rendimiento del 85,4 %) de acetato de abiraterona. El rendimiento total a partir de DHEA era de alrededor del 43 %.

### Ejemplo 13

#### Síntesis de 3-formiato de dehidroisoandrosterona (formiato de DHEA)

Se mantuvo una solución de 45 g (156 mmoles) de dehidroisoandrosterona en 225 ml (5 l/kg) de ácido fórmico al 80 % 7 horas a 20-25 °C. Se monitorizó el final de la reacción mediante HPLC (% en área de DHEA). La mezcla se extrajo con 90 ml de cloruro de metileno. Después la capa acuosa se lavó dos veces con 45 ml de cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con 180 ml de solución de bicarbonato de sodio saturada y después con 45 ml de agua. La capa orgánica se concentró para proporcionar 49 g (rendimiento del 99,2 %) de formiato de DHEA.

### Ejemplo 14

#### Síntesis de 3 $\beta$ -formiloxiandrosta-5,6-dien-17-il-trifluorometanosulfonato (compuesto triflato)

A una solución de 46,6 g (165 mmoles, 1,1 eq.) de anhídrido trifluorometanosulfónico en 430 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadió una solución de 47,5 g (150 mmoles) de formiato de DHEA y 16,1 g (150 mmoles, 1 eq.) de 2,6-lutidina en 215 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , durante aproximadamente 1 hora, a una temperatura de  $20 \pm 2$  °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a  $20 \pm 2$  °C. La mezcla se enfrió a 10-15 °C, y se añadió una solución de 16,4 g (195 mmoles, 1,3 eq.) de  $\text{NaHCO}_3$  en 237,5 ml de agua a la mezcla a 10-15 °C durante 15-30 minutos. La mezcla se agitó durante al menos 1 hora a 20-25 °C. Después las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con una solución de 190 ml de agua y 3,5 g (75 mmoles) de ácido fórmico al 99 % y después dos veces con 47,5 ml de agua. La capa orgánica se concentró a vacío para proporcionar el compuesto triflato bruto. El rendimiento molar calculado con el ensayo por HPLC del producto bruto era del 65 % a partir de DHEA.

### Ejemplo 15

#### Síntesis de abiraterona

A una solución de 41 g (91,4 mmoles) de compuesto triflato al 100 % en 287 ml de THF se añadieron 14,8 g (100,5 mmoles, 1,1 eq.) de dietil (3-piridil) borano, y después 1,3 g (1,83 mmoles, 2 % molar) de cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II). Se añadió una solución de 38,7 g (365,6 mmoles, 4 eq.) de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  en 164 ml de agua purificada a la mezcla que se calentó a reflujo ( $65-67$  °C) en agitación eficaz (mezcla bifásica) durante un período de 30 minutos a 1 hora (el final de la reacción se monitorizó mediante el % en área por HPLC). La mezcla se enfrió a 15-20 °C, y se añadieron 328 ml de tolueno y 328 ml de agua a la mezcla que se agitó durante un período de 10-15 minutos. El THF se retiró mediante concentración a vacío. La mezcla se filtró a través de un lecho de Clarcel® y las dos capas se separaron. La capa acuosa se lavó con 82 ml de tolueno. Después las capas orgánicas se lavaron con 41 ml de agua. La capa orgánica se concentró a 40-45 °C a vacío y se añadieron 172,5 ml de metanol y una solución de 19,5 g (184 mmoles, 2,01 eq.) de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  en 69 ml de agua al producto bruto. La mezcla se calentó a 70 °C durante un período de 20 minutos a 1 hora, después se enfrió a 20 °C. Después se añadieron 207 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a la mezcla que se agitó durante 5 a 10 minutos y se clarificó. Después las dos capas se separaron. La capa acuosa se lavó con 34,5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 34,5 ml de agua. Se añadieron 34,5 ml de metanol a la capa orgánica y se retiró el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mediante destilación a presión atmosférica. La mezcla se enfrió a 0-5 °C, y después se mantuvo durante 1 hora a 0-5 °C. La suspensión se filtró (filtración rápida) y la torta se lavó dos veces con 20 ml de metanol enfriado a 0-5 °C. El sólido húmedo se secó a 40-45 °C a vacío para proporcionar 27 g (rendimiento del 85 %) de la fase 3 pura (abiraterona). El rendimiento total a partir de DHEA era de alrededor del 54,7 %.

### Ejemplo 16

#### Síntesis de acetato de abiraterona

Se añadieron 280 ml de THF a 28 g (80,1 mmoles) de la fase 3. Se añadieron 12,2 g (120,1 mmoles) de trietilamina, 0,49 g (4 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina (5 % molar) y 9,8 g (96,1 mmoles) de anhídrido acético al lodo. El lodo se agitó durante 24 horas a 20-25 °C (la mezcla se volvió solución al final de la reacción + IPC HPLC). Se añadieron 196 ml de tolueno y 112 ml de agua a la mezcla que se agitó durante 1 h a 20-25 °C. La mezcla se clarificó en una torta de Clarcel®. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 14 ml de agua. La capa orgánica se concentró a 40 °C a vacío. Se añadieron 28 ml de etanol y 252 ml de *n*-heptano al concentrado. La mezcla se calentó a 55-60 °C para disolverse (la solución aún era turbia). Se añadieron 1,4 g de carbón activado 2S y 1,4 g de Clarcel® a la mezcla que se mantuvo 30 minutos a 55-60 °C antes de filtrarse a 55-60 °C. La torta de Clarcel® en el

5 filtro se lavó dos veces con 28 ml de etanol. Después el etanol se retiró mediante destilación a vacío a  $40 \pm 5$  °C y se arrastró el n-heptano. La mezcla se enfrió a 20 °C, después a 0-5 °C y se mantuvo 1 hora a esta temperatura. La suspensión se filtró y la torta se lavó dos veces con 28 ml de n-heptano a 0-5 °C. El sólido húmedo se secó a 50 °C a vacío para proporcionar 26,7 g (rendimiento del 85 %) de acetato de abiraterona. El rendimiento total a partir de DHEA era de alrededor del 46,5 % en peso.

### Ejemplo 17

#### Ensayo comparativo 1

10 Se realizó un ensayo comparativo adicional para mostrar las mejoras principales de la invención. De acuerdo con los Ejemplos 5 a 8 de la invención la abiraterona se preparó partiendo de 3-formiato de dehidroisoandrosterona (formiato de DHEA) monitorizando la tasa de conversión, rendimientos y la descomposición del trieno de la etapa de trifilación. Después, se aplicaron las mismas condiciones de reacción (etapas: a a d), al correspondiente derivado 3-  
15 acetato de dehidroisoandrosterona (acetato de DHEA). Los resultados comparativos se recogen en las siguientes Tablas:

Tabla 1

RUTA DEL FORMIATO	% Rendimiento	% Conversión	% Pureza
Etapa a	71	80	Trieno: 2,8
Etapa b/c/d	67		Trieno: 0,6
Total	48		Abiraterona: 99,1

20

Tabla 2

RUTA DEL ACETATO	% Rendimiento	% Conversión	% Pureza
Etapa a)	64	80	Trieno: 4,2
Etapa b)/c)/d)	61		Trieno: 0,8
Total	39		Abiraterona: 98,9

25 Esto fácilmente da como resultado a partir de la Tabla 1 que partiendo del nuevo intermedio formiato de DHEA de fórmula (V) y siguiendo el procedimiento descrito en el trabajo experimental de acuerdo con la invención, se obtuvo abiraterona en mayor rendimiento y pureza comparado con los métodos conocidos de la técnica anterior.

25

Como se ha mencionado anteriormente, merece la pena señalar que dichos resultados se obtuvieron mediante cristalización directa de la abiraterona; sin requerirse purificación cromatográfica o un aislamiento adicional de la sal.

30 Además, los resultados en la Tabla 1 frente a la Tabla 2 muestran cómo el nuevo derivado 3-formilo de fórmula (V), comparado con el 3-acetilo más común, en las mismas condiciones de reacción que se han mejorado de acuerdo con la presente invención, permite la obtención de abiraterona pura con rendimientos parciales así como totales claramente mayores. En particular, la etapa a) de trifilación se produjo en una alta tasa de conversión manteniendo la impureza trieno a un nivel muy bajo. Dicha pureza del compuesto trifilato bruto de fórmula (VI) es adecuada para el aislamiento de abiraterona de alta pureza mediante cristalización directa del disolvente alcohólico; de nuevo, no se requirió el aislamiento de las sales intermedias.  
35

### Ejemplo 18

#### Ensayo comparativo 2

40

Se organizó un ensayo adicional para investigar el papel del residuo protector 3-formilo en la etapa a) de trifilación específica. Siguiendo las condiciones de reacción informadas en la técnica, se añadieron 1,1 eq. de anhídrido trifílico a una solución de formiato de DHEA de fórmula (V) y 1,4 eq. de 2,6-di-terc-butil-metilpiridina en 20 l/kg de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 10 a 15 minutos. Después la mezcla se mantuvo durante 3 horas a 20 °C antes de inactivarse con  $\text{NaHCO}_3$  saturado para proporcionar un compuesto bruto de fórmula (VI). Después se aplicaron las mismas condiciones al correspondiente 3-acetato de dehidroisoandrosterona (acetato de DHEA).  
45

Los resultados comparativos se recogen en las siguientes Tablas:

50

Tabla 3

RUTA DEL FORMIATO	% Rendimiento	% Conversión	% Pureza
Etapa a)	62,5	72,4	Impurezas totales: 10 Trieno: 9,85

Tabla 4

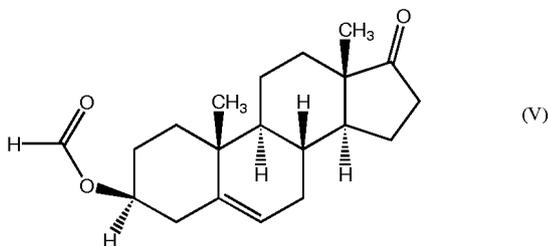
RUTA DEL ACETATO	% Rendimiento	% Conversión	% Pureza
Etapa a)	64,3	89,2	Impurezas totales: 24,9 Trieno: 14,9

Los resultados en la Tabla 3 frente a la Tabla 4 muestran cómo el nuevo derivado 3-formilo de fórmula (V) permite reducir drásticamente la cantidad de impurezas; particularmente, la etapa a) de triflación se produjo en un rendimiento y tasa de conversión altos limitando el subproducto trieno no deseado. La etapa a) se llevó a cabo deliberadamente con una base que la técnica anterior no identifica como la mejor opción en la activación específica de esteroides de acuerdo con la invención; el documento WO 2006/021777 página 11 Tabla 2 informó que en las condiciones más comunes de triflación se obtiene una alta cantidad de impurezas, especialmente un 17 % del subproducto trieno. Por lo tanto, los datos anteriores confirman el papel del residuo protector formiato en proporcionar un perfil mejorado de impurezas.

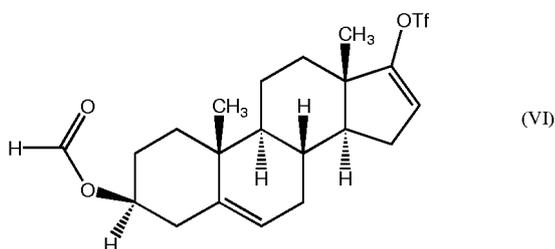
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de abiraterona que comprende:

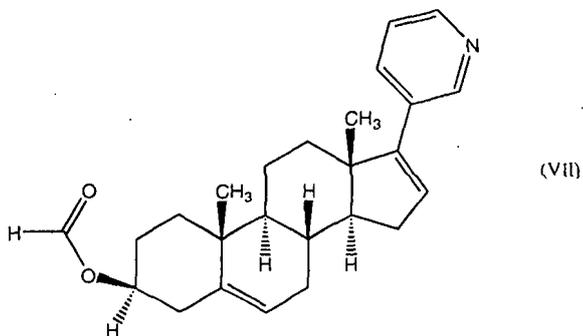
5 a) realizar la triflación de un compuesto de fórmula



10 en presencia de una base para proporcionar un compuesto de fórmula



15 b) poner en contacto el compuesto bruto de fórmula (VI) con un derivado 3-piridil borano en condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki para proporcionar el éster 3β-formiloxi de abiraterona de fórmula



20 c) hidrolizar el éster 3β-formiloxi de abiraterona bruto de fórmula (VII); y  
d) aislar la abiraterona resultante de un disolvente alcohólico.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la etapa a) se lleva a cabo en presencia de una base seleccionada de trietilamina, metilimidazol y 2,6-lutidina.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde la etapa a) se lleva a cabo en presencia de 2,6-lutidina.

4. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, donde la etapa a) se lleva a cabo a temperatura ambiente.

5. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, donde en la etapa a) el compuesto de fórmula (V) se añade simultáneamente con 1 equivalente de una base orgánica y 1,1 equivalentes de anhídrido triflico.

6. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, donde en la etapa b) se usa 1,1 eq. del derivado 3-piridilborano con respecto al compuesto triflato de fórmula (VI).

7. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, donde la etapa b) se lleva a cabo a la temperatura de reflujo.

8. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, donde la etapa b) se lleva a cabo en presencia de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio.

9. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, donde en la etapa d) el disolvente alcohólico es metanol.
- 5 10. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende adicionalmente convertir abiraterona en acetato de abiraterona.
11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, donde el acetato de abiraterona se cristaliza de una solución de hexano y etanol.
- 10 12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, donde el carbón y una resina quelante se añaden a dicha solución de hexano y etanol de acetato de abiraterona.
13. Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende adicionalmente recuperar el DHEA sin reaccionar de la solución alcohólica en la etapa d).
- 15 14. Formiato de (3 $\beta$ )-17-(3-piridinil)-androsta-5,16-dien-3-il.
15. (3 $\beta$ )-formiloxi-androsta-5,16-dien-17-il-trifluorometanosulfonato.