

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 579**

51 Int. Cl.:

**C07J 43/00** (2006.01)

**C07J 31/00** (2006.01)

**C07J 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2014 PCT/IB2014/002020**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14207567**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2014 E 14817726 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 3013848**

54 Título: **Procedimiento de preparación de abiraterona e intermedios de la misma**

30 Prioridad:

**28.06.2013 US 201361840590 P**

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

**26.03.2019**

73 Titular/es:

**SCINOPHARM TAIWAN, LTD. (100.0%)  
No. 1, Nan-Ke 8th Road, Southern Taiwan  
Science Park, Shan-Hua  
Tainan 74144, TW**

72 Inventor/es:

**KUO, LUNG-HUANG;  
FANG, HSIAO-PING;  
WU, MING-FENG y  
CHANG, YU-SHENG**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 705 579 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).

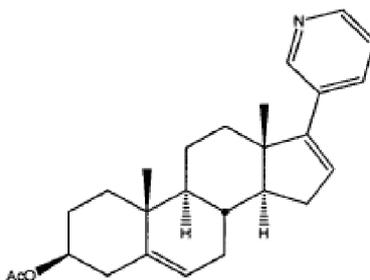
## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de abiraterona e intermedios de la misma

**Referencias cruzadas a solicitudes relacionadas****Antecedentes de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a procedimientos nuevos de obtención de abiraterona y derivados, tal como acetato de abiraterona, en alto rendimiento y pureza, así como a nuevos intermedios útiles en los procedimientos.

El acetato de abiraterona, el principio activo de ZYTIGA® es el acetyl éster de la abiraterona que es un inhibidor de CYP17 (17 $\alpha$ -hidroxilasa/C17,20-liasa). El acetato de abiraterona se designa químicamente como acetato de (3 $\beta$ )-17-(3-piridinil)androsta-5,16-dien-3-ilo y su estructura es:



Acetato de abiraterona

10

El acetato de abiraterona se fabrica por Johnson and Johnson con la marca ZYTIGA®. Un antiandrógeno que es un profármaco de abiraterona, el acetato de abiraterona se administra como una tableta de 250 mg que trata el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Los ensayos clínicos de fase III se iniciaron en septiembre de 2010 y los resultados mostraron un aumento de la tasa de supervivencia general de 3,9 meses. Posteriormente, el acetato de abiraterona fue aprobado por la FDA en abril de 2011 después de una revisión acelerada de seis meses. Para marzo de 2012, la producción de acetato de abiraterona superaba las 2,5 toneladas, con ventas en todo el mundo de más de 400 millones de \$.

15

20

El acetato de abiraterona fue descubierto por Gerry Potter en 1990 en el Cancer Research UK Center for Cancer Therapeutics en el Instituto de Investigación del Cáncer en Londres. Los derechos de comercialización de acetato de abiraterona se asignaron a British Technology Group (BTG plc), una empresa del RU. Se muestra en la FIG. 5, una ruta precoz al acetato de abiraterona (**Esquema 1**, véase, Patente de los Estados Unidos n.º 5.604.213). En resumen, se trató acetato de prasterona **1** con anhídrido triflico (Tf<sub>2</sub>O) en diclorometano (DCM) en presencia de 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina (DTBMP) y proporcionó vinil triflato **2** en bruto. La mezcla de producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna rellena con gel de sílice seguido de recristalización en n-hexano para proporcionar vinil triflato **2** purificado con un rendimiento del 58 %. El posterior acoplamiento de Suzuki entre el vinil triflato **2** y el dietil(3-piridil)borano **3** se realizó en presencia de una cantidad catalítica de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). La mezcla de producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, seguido de recristalización en n-hexano. El acetato de abiraterona deseado se obtuvo con un rendimiento del 84 %.

25

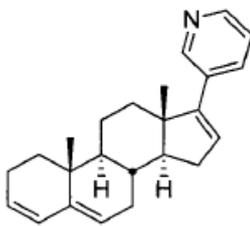
30

Los esfuerzos posteriores se dirigieron a aislar el vinil triflato **2** sin usar cromatografía en columna (véase el documento WO2006021776A1, véase la FIG. 6, **Esquema 2**). Al mismo tiempo, el DTBMP costoso se reemplaza con una base fácilmente disponible (2,6-lutidina, Et<sub>3</sub>N o DIPEA). A pesar de este esfuerzo, la conversión de acetato de prasterona **1** se logró solo en un rendimiento moderado. Como se indica por HPLC, la mezcla de producto en bruto comprendía aproximadamente el 60 % de vinil triflato **2** y aproximadamente el 20 % de acetato de prasterona **1** sin reaccionar junto con una cierta cantidad de trieno **4**.

35

40

Tanto el acetato de prasterona **1** como el trieno **4** fueron difíciles de retirar de manera efectiva a través de la recristalización. La mezcla en bruto del vinil triflato **2** se llevó directamente al posterior acoplamiento de Suzuki con dietil(3-piridil)borano **3** sin purificación. Se determinó que la mezcla del producto en bruto resultante contenía acetato de abiraterona y acetato de prasterona **1** sin reaccionar en una proporción de 3/1, pero que también contenía cierta cantidad de trieno **5**. De nuevo, tanto el acetato de prasterona **1** como el dieno **5** fueron difíciles de retirar de manera efectiva a través de la recristalización.



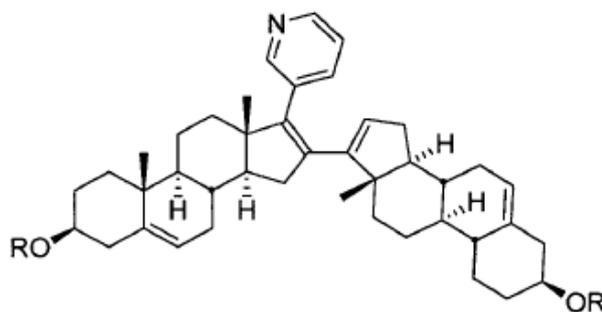
5

BTG plc informó, sin embargo, que tanto el acetato de prasterona **1** como el trieno **5** se podrían purgar con éxito mediante una etapa de formación de sal (documento WO2006021776A1). La contraparte ácida podría seleccionarse entre ácido clorhídrico, sulfúrico, toluoiltartárico o metanosulfónico (MsOH). La sal acetato de abiraterona MsOH se mostró para proporcionar los mejores resultados entre las cuatro sales evaluadas. La sal acetato de abiraterona MsOH se preparó preferentemente entre una mezcla de MTBE y EtOAc (FIG. 7, **Esquema 3**). Después de la recristalización en alcohol isopropílico (IPA), la sal de acetato de abiraterona MsOH purificada se obtuvo con un rendimiento total de aproximadamente el 33 % y la pureza se mejoró del 87,7% al 96,4%.

Wanle Pharmaceutical (CN102030798A) desveló un enfoque estrechamente relacionado con el uso de ácido trifluorometanosulfónico (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H) en lugar de MsOH, lo que produce la correspondiente sal de acetato de abiraterona CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (FIG. 8, **Esquema 4**). La sal de acetato de abiraterona CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H también se preparó preferentemente a partir de una mezcla de MTBE y EtOAc. La sal de acetato de abiraterona acetato CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H recristalizada resultante se neutralizó primero con Na<sub>2</sub>CO<sub>3(ac.)</sub> seguido de recristalización en n-hexano para generar el acetato de abiraterona deseado.

Un enfoque diferente que evita el uso de la costosa base impedida (DTBMP) así como la Tf<sub>2</sub>O nociva se describió comenzando con la prasterona **6** como se muestra en la FIG. 9, **Esquema 5** (véase Patente de los Estados Unidos n.º 5.604.213 y el documento WO 95/09178). La prasterona **6** en EtOH se combinó con monohidrato de hidrazina (H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O) en presencia de una cantidad catalítica de sulfato de hidrazina (H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y condujo a la hidrazona **7** con un rendimiento del 98 %. El vinil yoduro **8** se obtuvo con un rendimiento del 90 % después de que la hidrazona **7** y la 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG) en una mezcla de Et<sub>2</sub>O y THF se trataran con I<sub>2</sub>.

La reacción de Suzuki entre vinil yoduro **8** y dietil(3-piridil)borano **3** también podría lograrse en presencia de una cantidad catalítica de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Sin embargo, la reacción fue muy lenta y requirió 2-4 días para completarse. La mezcla de producto resultante contenía aproximadamente el 5 % del dímero **10**. La abiraterona **9** con un nivel de pureza deseado se produjo en el 57 % después de la recristalización secuencial de una mezcla de MeCN/MeOH y tolueno/MeOH. El acetato de abiraterona en bruto se obtuvo después de que la abiraterona **9** se tratara con anhídrido acético (Ac<sub>2</sub>O) en piridina. La cromatografía en columna de fase inversa todavía era necesaria para retirar el correspondiente dímero **11**.



10 R = H  
11 R = Ac

Crystal Pharm (WO2013030410A2) desvela un enfoque alternativo que conduce a abiraterona **9** (FIG. 10, **Esquema 6**). Comenzando con la prasterona **6**, el vinil yoduro **8** se obtuvo con un rendimiento del 86 % en dos etapas según las condiciones proporcionadas en la Patente de Estados Unidos n.º 5.604.213 (Figura 9, **Esquema 5**). El grupo hidroxilo en el vinil yoduro **8** se transformó en su correspondiente *tert*-butildimetilsilil (TBS) éter **12** con un rendimiento del 90 %. Al silil éter **12** se le añadió n-BuLi en condiciones criogénicas (-78 °C), y el intermedio de vinil litio correspondiente se atrapó con borato de trietilo seguido de la hidrólisis que proporcionó ácido vinilborónico **13** con un rendimiento del 81 % en dos etapas. El ácido vinilborónico **13** se acopló con 3-bromopiridina en presencia de una base adecuada y una cantidad catalítica (6 % en moles) de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio (II) (Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>)-DCM en una mezcla de THF y H<sub>2</sub>O a temperatura de reflujo (aprox. 70 °C). Después de que la

reacción se completase, la mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc seguido de la adición de una solución acuosa de HCl que proporcionó abiraterona **9**. Posteriormente, la sal de abiraterona **9** HCl resultante se aisló con un rendimiento del 70 % (rendimiento global del 49 % a partir de prasterona **6**) con una pureza desconocida.

5 Zach System (WO2013053691A1, véase la FIG. 11, **Esquema 7**) describe un procedimiento mejorado para la preparación de abiraterona **6** a través del formiato de prasterona **14**, que está estrechamente relacionado con el procedimiento de BTG. La prasterona **6** se trató con ácido fórmico para dar el formiato de prasterona **14** cuantitativamente. El formiato de prasterona **14** se hizo reaccionar con  $\text{Tf}_2\text{O}$  en DCM en presencia de 2,6-lutidina produciendo vinil triflato en bruto **15**. La reacción se produce con una tasa de conversión de 80-85 % que produce el 70-75 % del vinil triflato **15**, el 15-20 % de formiato de prasterona sin reaccionar **14** y < 3 % del dieno **16**. La mezcla en bruto se llevó a un acoplamiento cruzado de Suzuki con dietil(3-piridil)borano **3** en presencia de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  para proporcionar el formiato de abiraterona en bruto **17**. La mezcla resultante se hidrolizó con  $\text{NaOH}_{(\text{ac.})}$  al 10 % en MeOH que condujo a abiraterona **9** en bruto. La purificación de la abiraterona **9** en bruto se logró en DCM/MeOH, y la abiraterona **9** purificada resultante se generó con un rendimiento general de aproximadamente el 50 % a partir de la prasterona **6**. La posterior acetilación de abiraterona **9** se vio afectada de manera muy directa para producir acetato de abiraterona con un rendimiento del 90 %.

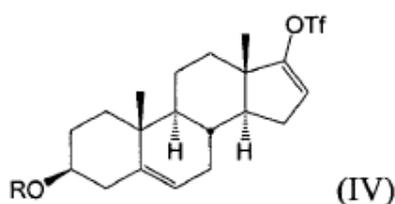
20 CRC Center (el mismo solicitante que la Patente de Estados Unidos n.º 5.604.213) anotado en Organic Preparations and Procedures Int., 29 (1), 123-134 (1997), véase el Esquema **5**, que la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio del yoduro de vinilo **8** con dietil(3-piridilo)borano **3** procede sin la protección de la función 3-hidroxi para dar la abiraterona (I), mientras que el uso de un triflato de enol (es decir, prasterona vinil triflato (V)) en la reacción de acoplamiento no permitió esta opción.

25 La formación de vinil triflato **19** con un rendimiento casi cuantitativo puede lograrse añadiendo  $\text{KHMDs}$  (0,5 M en tolueno) a una prasterona **18** protegida con un grupo hidroxilo y  $\text{PhNTf}_2$  en THF, según se ha indicado en Steroids, 2010, 75, 936-943, véase la FIG. 12, **Esquema 8**. En este procedimiento desvelado, la prasterona **18** está protegida con un grupo protector altamente tóxico (metoximetilo, MOM, generado a partir de carcinógeno clorometil metil éter (MOMCl)) que limita su uso en la industria farmacéutica. Además, las condiciones de reacción de este procedimiento desvelado deben de ser inferiores a  $-78^\circ\text{C}$ . Además, el producto necesita ser aislado usando cromatografía en columna.

30 Lo que se necesita en la técnica es un procedimiento eficiente de preparación de abiraterona y sus derivados que aborde las dificultades descritas por otros. La presente invención aborda esta necesidad, encontrando, por ejemplo, que el uso de vinil triflato de prasterona (V) en la reacción de acoplamiento es viable. Otras mejoras para la preparación de abiraterona (I) también se proporcionan en el presente documento.

### **Breve resumen de la invención**

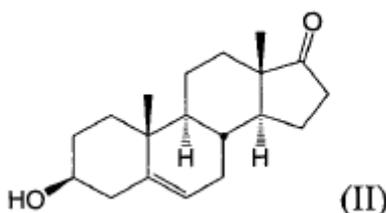
En un ejemplo de referencia, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IV):



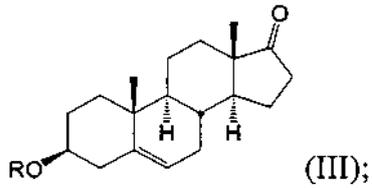
en la que R representa un grupo protector hidroxilo.

El procedimiento incluye:

- a) convertir un compuesto de fórmula (II)



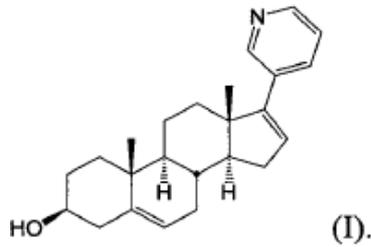
en un compuesto de fórmula (III)



y

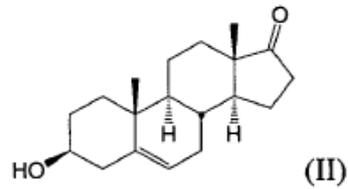
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un agente de triflación seguido de una base fuerte para dar un compuesto de fórmula (IV).

5 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar abiraterona de fórmula (I):

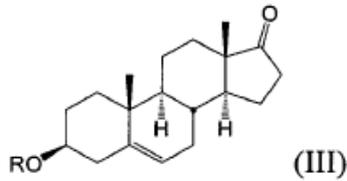


El procedimiento incluye:

(a) convertir un compuesto de fórmula (II)

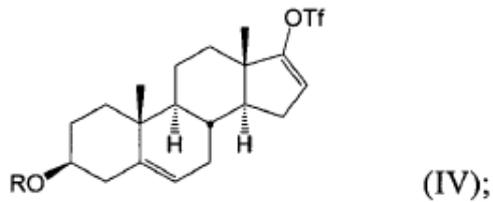


10 en un compuesto de fórmula (III)



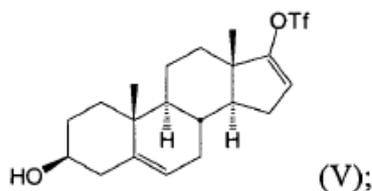
en la que R representa un grupo protector hidroxilo;

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un agente de triflación seguido de una base fuerte para dar un compuesto de fórmula (IV)

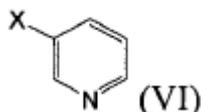


15

(c) desproteger un compuesto de fórmula (IV) para dar un compuesto de fórmula (V)



y  
(d) acoplar un compuesto de la fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI)



5 en la que X representa un grupo borilo,

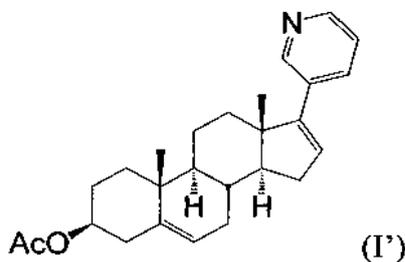
para proporcionar abiraterona de fórmula (I), en la que la base fuerte es un reactivo organometálico basado en amida.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención descrita anteriormente, para un compuesto de fórmula (VI) que se usa en la etapa (d), X representa un grupo borilo, que es un grupo  $-BY_2$ , en el que cada Y se selecciona entre un grupo alquilo, un alcoxi o un hidroxilo. Más preferentemente, cada Y es un grupo etilo o un hidroxilo.

El acoplamiento en la etapa (d) se lleva a cabo preferentemente en presencia de un catalizador de paladio en un disolvente orgánico. En ciertas realizaciones, el catalizador de paladio se selecciona entre dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) ( $PdCl_2(PPh_3)_2$ ), tetraquis(trifenilfosfano)-paladio ( $Pd(PPh_3)_4$ ), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio ( $Pd_2(dba)_3$ ), acetato de paladio ( $Pd(OAc)_2$ ), dicloro(1,2-bis(difenilfosfino)etano)paladio (II) ( $PdCl_2(dppe)_2$ ), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano ( $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ ), cloruro de bis(benzonitrilo)paladio ( $Pd(PhCN)_2Cl_2$ ), cloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) ( $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ ) o combinaciones de los mismos. Más preferentemente, el catalizador de paladio es dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) ( $PdCl_2(PPh_3)_2$ ). El disolvente orgánico puede ser tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (MeCN), etanol, 2-metil tetrahidrofurano (Me-THF), tolueno (PhMe) o una mezcla de dos o más de estos disolventes, o uno o más de estos disolventes combinados con agua.

El acoplamiento en la etapa (d) también procede preferentemente en presencia de una base. Preferentemente, la base se selecciona entre carbonato sódico, carbonato potásico, fosfato sódico, fosfato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico o combinaciones de los mismos.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la abiraterona de fórmula (I) obtenida a partir del anterior procedimiento se convierte adicionalmente en acetato de abiraterona de fórmula (I')



tratando (I) con un reactivo de acilación, que es preferentemente un anhídrido acético ( $Ac_2O$ ) o un cloruro de acetilo, más preferentemente, el agente de acilación es anhídrido acético ( $Ac_2O$ ). La reacción de acilación se realiza en presencia de una base que se selecciona entre el grupo que consiste en 4-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina ( $Et_3N$ ), N-etildiisopropilamina (DIPEA) y piridina. Más preferentemente, la base es 4-dimetilaminopiridina (DMAP).

De acuerdo con una realización preferida, la invención proporciona un procedimiento de purificación que comprende además la purificación de acetato de abiraterona de fórmula (I') mediante:

- a) proporcionar una solución de acetato de abiraterona en un disolvente orgánico;
- b) calentamiento de la solución;
- c) aislamiento de la forma cristalina del acetato de abiraterona, y
- d) secado de la forma cristalina aislada de acetato de abiraterona.

Este procedimiento da como resultado un aumento de la pureza del acetato de abiraterona (I'). Preferentemente, el disolvente orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en n-hexano, n-heptano, ciclohexano, acetona, acetonitrilo (MeCN), dimetilsulfóxido (DMSO), metanol, etanol o una mezcla de dos o más de estos disolventes, o uno o más de estos disolventes combinados con agua. Más preferentemente, el disolvente es una mezcla de ciclohexano y agua.

Las diversas características que caracterizan la invención se señalan con particularidad en las reivindicaciones adjuntas y que forman parte de la divulgación. Para una mejor comprensión de la invención, sus ventajas operativas y los objetos específicos alcanzados por su uso, se debe hacer referencia al dibujo y al material descriptivo en el que se ilustran y describen las realizaciones preferidas de la invención.

#### 10 **Breve descripción de los dibujos**

La **FIG. 1** es el diagrama esquemático que muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) del acetato de abiraterona de fórmula (I').

La **FIG. 2** es el diagrama esquemático que muestra el espectro IR del acetato de abiraterona de fórmula (I').

**FIG. 3** es el diagrama esquemático que muestra la curva DSC del acetato de abiraterona de fórmula (I').

15 La **FIG. 4** es el diagrama esquemático que muestra la curva TGA del acetato de abiraterona de fórmula (I').

La **FIG. 5** proporciona el Esquema 1 que ilustra una ruta sintética mostrada en la Patente de Estados Unidos n.º 5.604.213.

La **FIG. 6** proporciona el Esquema 2 que ilustra la preparación del vinil triflato 2 mostrado en el documento WO2006021776A1.

20 La **FIG. 7** proporciona el Esquema 3 que ilustra la formación de sal de acetato de abiraterona MsOH mostrada en el documento WO2006021776A1.

La **FIG. 8** proporciona el Esquema 4 que ilustra la formación de la sal de acetato de abiraterona acetato  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  como se muestra en el documento CN102030798A.

25 La **FIG. 9** proporciona el Esquema 5 que ilustra una ruta sintética mostrada en la Patente de Estados Unidos n.º 5.604.213.

La **FIG. 10** proporciona el Esquema 6 que ilustra la ruta sintética mostrada en el documento WO2013030410A2.

La **FIG. 11** proporciona el Esquema 7 que ilustra la ruta sintética mostrada en el documento WO2013053691A1.

La **FIG. 12** proporciona el Esquema 8 que ilustra la ruta sintética mostrada en Steroids, 2010, 75, 936-943.

La **FIG. 13** proporciona el Esquema 9 que ilustra la formación de compuestos de fórmula (IV).

30 La **FIG. 14** proporciona el Esquema 10 que ilustra la formación de Abiraterona de Fórmula (I).

La **FIG. 15** proporciona el Esquema 11 que ilustra el acoplamiento de Suzuki del vinil triflato de Fórmula (IV) con ácido 3-piridilborónico de fórmula (VI").

La **FIG. 16** proporciona el Esquema 12 que ilustra el acoplamiento de Suzuki del vinil triflato de Fórmula (V) con ácido 3-piridilborónico de fórmula (VI").

35 La **FIG. 17** proporciona el Esquema 13 que ilustra el acetato de abiraterona de fórmula (I').

La **FIG. 18** proporciona el esquema de síntesis para compuestos de fórmula (III-a a III-d y IV-a a IV-d).

La **FIG. 19** proporciona otro esquema de síntesis para la formación de Abiraterona de Fórmula (I).

La **FIG. 20** proporciona un esquema de síntesis para el acoplamiento Suzuki de vinil triflatos de fórmula (IV-a-d) con ácido 3-piridilborónico de Fórmula (VI").

40 La **FIG. 21** proporciona un esquema de síntesis para el acoplamiento Suzuki de vinil triflato de fórmula (V) con ácido 3-piridilborónico de Fórmula (VI").

La **FIG. 22** proporciona un esquema de síntesis para una preparación en un recipiente del compuesto de fórmula (I).

## Descripción detallada de la invención

### I. General

5 La presente invención se refiere a procedimientos nuevos de obtención de abiraterona y sus derivados, tal como acetato de abiraterona, en alto rendimiento y pureza, así como a nuevos intermedios útiles en estos procedimientos.

### II. Definiciones

10 Como se usa en el presente documento, los términos "arilo" y "anillo aromático", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo de hidrocarburo poliinsaturado que puede ser un anillo simple o anillos múltiples (hasta tres anillos) que se fusionan entre sí o se unen covalentemente. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo. Los grupos "arilo sustituido" pueden sustituirse con uno o más grupos seleccionados de halo, hidroxilo, amino, alquilamino, amido, acilo, nitro, ciano y alcoxi.

15 El término "alquilo," por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique otra cosa, un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada. Los sustituyentes alquilo, así como otros sustituyentes hidrocarbonados, pueden contener designadores numéricos que indican el número de átomos de carbono en el sustituyente (es decir, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> significa de uno a ocho carbonos), aunque tales designadores pueden omitirse. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alquilo de la presente invención contienen de 1 a 10 átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo puede contener 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 3-4, 3-5, 3-6, 4-5, 4-6 o 5-6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares.

20 Como se usa en el presente documento, las expresiones "poner en contacto" y "hacer reaccionar" se refieren al procedimiento de poner en contacto al menos dos especies distintas, de manera que puedan formar un nuevo producto. Debe apreciarse, sin embargo, que el producto de reacción resultante puede producirse directamente a partir de una reacción entre los reactivos añadidos o a partir de un intermedio de uno o más de los reactivos añadidos que pueden producirse en la mezcla de reacción. Como se usa en el presente documento, el término "tratar" se refiere a poner en contacto una sustancia con al menos otra sustancia.

30 Como se usa en el presente documento, el "grupo borilo" se refiere a un resto que tiene la fórmula -BR'R", en la que R' y R" se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, grupos alquilo y grupos arilo, como se define en el presente documento. En general, compuestos que tienen grupos borilo son boranos caracterizados por al menos un enlace carbono-boro. Los boranos incluyen, pero sin limitarse a, ácidos borónicos, alquil boranos, alquénil boranos y vinil boranos. Un borano puede formarse, por ejemplo, a través de la reacción de un compuesto que tiene una fórmula R'R"BH con una molécula precursora adecuada, como un alqueno. Un derivado de borano se puede aislar y purificar antes de la conversión en otro compuesto, o se puede usar *in situ* sin aislamiento y purificación.

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector" se refiere a un resto que se forma para hacer que un resto funcional sea menos reactivo o no reactivo. La formación del resto se denomina "protección" del resto funcional o de la molécula que contiene el resto funcional. El grupo protector se puede eliminar para restaurar el resto funcional a su estado original. La retirada del grupo protector se conoce como "desprotección". Diversos grupos protectores y reactivos protectores, incluidos grupos protectores de hidroxilo, son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen compuestos que se desvelan en Protective Groups in Organic Synthesis, 4<sup>a</sup> edición, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Nueva York, 2006, que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "agente de triflación" se refiere a un compuesto que es útil en una reacción en la que un grupo triflato está unido a un grupo hidroxilo para formar un éster de triflato. El agente de triflación es la fuente del grupo trifluoroacetilo. Los agentes de triflación incluyen, pero sin limitación anhídrido triflórico, N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (PhNTf<sub>2</sub>), N-(5-cloro-2-piridil)triflimida y N-(2-piridil)triflimida.

45 Como se usa en el presente documento, el término "disolvente" se refiere a una sustancia que es líquida a presión y temperatura ambiente. Ejemplos de disolventes incluyen agua, acetona, tolueno, cloruro de metileno, acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, benceno, cloroformo, éter dietílico, dimetil formamida, dimetilsulfóxido y éter de petróleo.

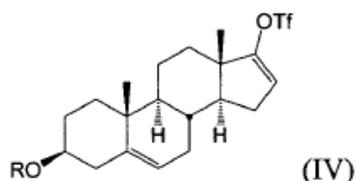
50 Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. El término "haluro" se refiere a un compuesto que contiene un halógeno o un anión que se origina a partir de un halógeno original.

55 Como se usa en el presente documento, el término "base" se refiere a una molécula que es capaz de aceptar un protón (es decir, un catión de hidrógeno) para formar un ácido conjugado de la base. Ejemplos de bases incluyen, pero sin limitarse a, base de Hunig (es decir, N,N-diisopropiletilamina), lutidinas, que incluyen 2,6-lutidina (es decir, 2,6-dimetilpiridina), trietilamina y piridina. De acuerdo con la presente invención, reactivos organometálicos basados en amidas, tales como diisopropilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio, se usan como bases fuertes.

La presente invención se describirá ahora más específicamente con referencia a las siguientes realizaciones. Debe observarse que las siguientes descripciones de las realizaciones preferidas de esta invención se presentan en el presente documento con fines de ilustración y descripción solamente; no pretende ser exhaustivo ni limitarse a la forma precisa desvelada. Los siguientes esquemas se proporcionan como realizaciones para ilustrar, pero no para limitar la presente invención.

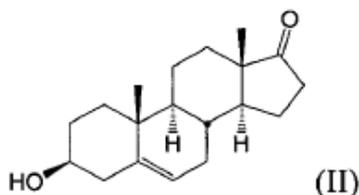
### III. Realizaciones de la invención

La presente invención comprende preparar un compuesto de fórmula (IV),

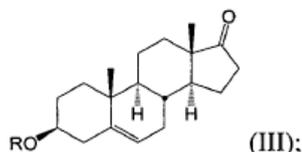


en la que R representa un grupo protector hidroxilo, que comprende:

a) convertir un compuesto de fórmula (II)



en un compuesto de fórmula (III)



y  
b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un agente de triflación seguido de una base fuerte, en la que la base fuerte es un reactivo organometálico basado en amida, para dar un compuesto de fórmula (IV).

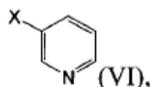
Preferentemente, una preparación eficaz del vinil triflato de fórmula (IV) comienza con la prasterona de fórmula (II) y se produce en aproximadamente un rendimiento del 90 % en dos etapas (FIG. 13, **Esquema 9**). En particular, las tediosas y costosas etapas de cromatografía en columna se excluyen por completo, y el rendimiento de la producción se mejora considerablemente.

El grupo hidroxilo en la prasterona de fórmula (II) puede hacerse reaccionar individualmente con reactivos protectores de hidroxilo, que incluyen cloruro de trimetilsililo (TMSCl), cloruro de *tert*-butildimetilsililo (TBSCl), 3,4-dihidro-2H-pirano (DHP), cloruro de etrietsililo (TESCl), cloruro de triisopropilsililo (TIPSCl), cloruro de dimetilfenilsililo, cloruro de difenilmetsililo, cloruro de *tert*-butil-fenilsililo (TBDPSCI) y cloruro de tritilo (TrCl), para proporcionar el compuesto de fórmula (III) con un grupo protector hidroxilo (R) que puede ser trimetilsililo (TMS), *tert*-butildimetilsililo (TBS), tetrahidropirano (THP), trietsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilfenilsililo, difenilmetsililo, *tert*-butildifenilsililo (TBDPS) y trifenilmetilo (tritilo, Tr). En algunas realizaciones, el grupo protector hidroxilo es trimetilsililo (TMS). El compuesto correspondiente de fórmula (III) puede aislarse mediante el reemplazo del disolvente o directamente a la etapa posterior después de la concentración para retirar los productos secundarios volátiles.

La etapa de triflación (convertir un compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (IV)) puede llevarse a cabo disolviendo el compuesto de fórmula (III) con un agente de triflación, tal como N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (PhNTf<sub>2</sub>), N-(5-cloro-2-piridil)triflimida o N-(2-piridil)triflimida en un disolvente adecuado. En realizaciones seleccionadas, el agente de triflación es N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (PhNTf<sub>2</sub>). En otras realizaciones seleccionadas, el disolvente usado en la reacción de conversión del compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (IV) se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofurano (THF), 2-metil tetrahidrofurano (Me-THF), xileno, tolueno y combinaciones de los mismos. Aún en otras realizaciones seleccionadas, el disolvente es THF. Después, la reacción se sigue de la adición de una base fuerte. En un grupo de

las realizaciones, la base fuerte es un reactivo organometálico basado en amida. Por ejemplo, el reactivo organometálico basado en amida puede seleccionarse de bis(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS), bis(trimetilsilil)amida sódica (NaHMDS), bis(trimetilsilil)amida potásica (KHMDS) y diisopropilamida de litio (LDA) para generar el vinil triflato correspondiente de fórmula (IV) con un rendimiento del 85-95 %. En ciertas realizaciones, el reactivo organometálico basado en amida es bis(trimetilsilil)amida sódica (NaHMDS).

Preferentemente, después del tratamiento acuoso, el vinil triflato de fórmula (IV) puede hacerse reaccionar con un derivado de 3-piridilborano de fórmula (VI),



en la que X es  $-BY_2$ , en la que Y es un grupo alquilo, alcoxi o hidroxilo, en un "acoplamiento de Suzuki" en presencia de un catalizador de paladio con una base en un disolvente orgánico con o sin aislamiento del vinil triflato de fórmula (IV) en el **Esquema 9** (FIG. 13) para proporcionar un compuesto de fórmula (VII) (véase FIG. 14, **Esquema 10**).

Los acoplamientos de Suzuki empleados en la presente invención generalmente implican la formación de enlaces carbono-carbono a través de acoplamientos catalizados con paladio de ácidos borónicos, derivados de ácido borónico o compuestos de borilo con sustratos orgánicos adecuadamente funcionalizados. Ejemplos de sustratos orgánicos adecuadamente funcionalizados incluyen, pero sin limitarse a, haluros de arilo, haluros de alqueno, triflatos de arilo y triflatos de alqueno. Los derivados de ácidos borónicos incluyen, pero sin limitarse a, trifluoroboratos potásicos, organoboranos y ésteres de boronato. Pueden emplearse varios catalizadores y disolventes basados en paladio bajo una variedad de condiciones.

En algunas realizaciones, cada Y es un grupo etilo o hidroxilo.

En otras realizaciones seleccionadas, el derivado de 3-piridilborano de fórmula (VI) es dietil(3-piridil)borano o ácido 3-piridilborónico.

Aún en otras realizaciones seleccionadas, el catalizador de paladio se selecciona entre el grupo que consiste en dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) ( $PdCl_2(PPh_3)_2$ ), tetraquis(trifenilfosfano)paladio ( $Pd(PPh_3)_4$ ), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio ( $Pd_2(dba)_3$ ), acetato de paladio ( $Pd(OAc)_2$ ), dicloro(1,2-bis(difenilfosfino)etano)paladio (II) ( $PdCl_2(dppe)_2$ ), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano ( $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ ), cloruro de bis(benzonitrilo)paladio ( $Pd(PhCN)_2Cl_2$ ) y cloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) ( $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ ) o similares. Aún en otras realizaciones, el catalizador de paladio es dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) ( $PdCl_2(PPh_3)_2$ ).

Puede usarse una variedad de bases en el acoplamiento de Suzuki, que incluyen bases seleccionadas entre: carbonatos metálicos, tales como carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato sódico ( $Na_2CO_3$ ) o carbonato potásico ( $K_2CO_3$ )); fosfatos metálicos, tales como un fosfato de metal alcalino (por ejemplo, fosfato sódico ( $Na_3PO_4$ ) o fosfato potásico ( $K_3PO_4$ )); un bicarbonato metálico, tal como bicarbonato de metal alcalino (por ejemplo, bicarbonato sódico ( $NaHCO_3$ ) o bicarbonato potásico ( $KHCO_3$ )); y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el disolvente orgánico se selecciona entre tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (MeCN), etanol, 2-metil tetrahidrofurano (Me-THF), tolueno (PhMe) y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente se combina opcionalmente con agua.

Después de purificarse por cromatografía en columna ultrarrápida, el compuesto resultante de fórmula (VII) puede obtenerse, con al menos un rendimiento del 85 %. Como alternativa, el compuesto de fórmula (VII) puede aislarse como la sal de  $H_3PO_4$  correspondiente con la retirada concomitante de impurezas no polares y neutras. El compuesto de fórmula (VII) puede hidrolizarse tratándose con HCl acuoso, HOAc acuoso o fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en un disolvente adecuado (tal como MeOH, EtOH, THF, acetona o MeCN) para proporcionar abiraterona pura de fórmula (I) con mayor pureza que el 99 %.

De forma similar, la abiraterona de fórmula (I) con una pureza superior al 99 % puede obtenerse hidrolizando un compuesto de fórmula (VII) o una sal de  $H_3PO_4$  del mismo, usando los ácidos acuosos con o sin un codisolvente adecuado (tal como MeOH, EtOH, THF, acetona o MeCN). Véase FIG. 14, **Esquema 10**.

De acuerdo con la invención, el vinil triflato de fórmula (IV) se somete a desprotección antes de la siguiente etapa de acoplamiento de Suzuki (FIG. 14, **Esquema 10**). La desprotección del grupo hidroxilo puede lograrse tratando el vinil triflato de fórmula (IV) con HCl acuoso, HOAc acuoso o TBAF en un disolvente adecuado, tal como MeOH, EtOH, THF, acetona y MeCN. El vinil triflato resultante de fórmula (V) puede aislarse con un rendimiento de más del 80 % con una pureza superior al 95 %. Cuando el vinil triflato de fórmula (V) se emplea en la etapa de acoplamiento de Suzuki, puede obtenerse abiraterona de fórmula (I) con un rendimiento de más del 89 % con una pureza superior al 97 %.

En algunas realizaciones, el ácido 3-piridilborónico puede reaccionar de manera similar al dietil(3-piridil)borano. Cuando se emplean el vinil triflato de fórmula (IV) y ácido 3-piridilborónico de fórmula (VI'') en la etapa de acoplamiento de Suzuki, el compuesto resultante de fórmula (VII) puede aislarse con al menos un rendimiento del 67 % (FIG. 15, **Esquema 11**).

- 5 De una manera muy sencilla, la abiraterona de fórmula (I) puede generarse a partir del acoplamiento del vinil triflato de fórmula (V) y el ácido 3-piridilborónico de fórmula (VI'') (FIG. 16, **Esquema 12**). La abiraterona resultante de fórmula (I) puede aislarse con un rendimiento de más del 50 %.

En algunas realizaciones, la abiraterona de fórmula (I) se convierte a acetato de abiraterona de la fórmula (I'). Se hace reaccionar abiraterona de fórmula (I) con un reactivo de acilación adecuado, tal como  $\text{Ac}_2\text{O}$  o cloruro de acetilo en presencia de una base adecuada que puede seleccionarse entre DMAP,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DIPEA, carbonato metálico, tal como carbonato de metal alcalino (tal como carbonato potásico ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ )), bicarbonato metálico, tal como bicarbonato de metal alcalino (tal como bicarbonato sódico ( $\text{NaHCO}_3$ )) o piridina en el disolvente de reacción que incluye acetona, tetrahidrofurano (THF) o diclorometano (DCM) (véase FIG. 17, **Esquema 13**).

15 En una realización preferida, la invención proporciona un procedimiento para la recristalización de acetato de abiraterona. El procedimiento comprende:

- a) proporcionar una solución de acetato de abiraterona en un disolvente orgánico, por ejemplo n-hexano, n-heptano, ciclohexano, acetona, acetonitrilo (MeCN), dimetilsulfóxido (DMSO), metanol, etanol o combinaciones de los mismos, con o sin una adición de agua;
- b) calentamiento de la solución; y
- 20 c) asilamiento y secado de la forma cristalina del acetato de abiraterona.

El acetato de abiraterona resultante puede aislarse con al menos un rendimiento del 95 % con una pureza superior al 99,5 % que contiene menos del 0,10 % de cualquier impureza individual. En algunas realizaciones, el acetato de abiraterona cristalino aislado se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) como se muestra en la FIG. 1. En algunas realizaciones, el acetato de abiraterona cristalino aislado se caracteriza por una difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene picos en  $5,8^\circ$ ,  $12,1^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $15,1^\circ$ ,  $15,9^\circ$ ,  $18,4^\circ$ ,  $18,9^\circ$ ,  $21,7^\circ$ ,  $22,4^\circ$  y  $23,0^\circ$   $2\theta$  ( $\pm 0,2$ ). Cada uno de los picos señalados tiene una intensidad relativa de aproximadamente el 20 % o más como el pico en  $5,8^\circ$  es el 100 %. En algunas realizaciones, el acetato de abiraterona cristalino aislado se caracteriza por una difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene tres o más picos seleccionados de los picos en  $5,8^\circ$ ,  $12,1^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $15,1^\circ$ ,  $15,9^\circ$ ,  $18,4^\circ$ ,  $18,9^\circ$ ,  $21,7^\circ$ ,  $22,4^\circ$  y  $23,0^\circ$   $2\theta$  ( $\pm 0,2$ ). En algunas realizaciones, el acetato de abiraterona cristalino aislado se caracteriza por una difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene seis o más picos seleccionados de los picos en  $5,8^\circ$ ,  $12,1^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $15,1^\circ$ ,  $15,9^\circ$ ,  $18,4^\circ$ ,  $18,9^\circ$ ,  $21,7^\circ$ ,  $22,4^\circ$  y  $23,0^\circ$   $2\theta$  ( $\pm 0,2$ ).

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de determinadas realizaciones de la invención y no deben considerarse como limitantes de ninguna manera.

#### IV. Ejemplos

35 **Formación de Vinil Triflatos de Fórmula (IV-a a IV-d)** (véase FIG. 18)

##### Ejemplo 1: Síntesis de compuesto de fórmula (III-a)

Se añadieron prasterona de fórmula (II) (30 g, 104,2 mmol), imidazol (21,2 g, 312,6 mmol) y DCM (150 ml) a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla se agitó a 20-30 °C durante aproximadamente 5 min lográndose una solución homogénea. Se añadió una mezcla que contenía TMSCI (29,7 g, 234,5 mmol) y DCM (150 ml) a 20-30 °C. La mezcla resultante se agitó a 20-30 °C durante 2 horas hasta completar la reacción. La mezcla se filtró para retirar la sal de imidazol HCl, y el filtrado se concentró a aproximadamente 40 °C a presión reducida hasta casi la sequedad. Se añadió MeCN (300 ml) al concentrado y la mezcla resultante se destiló a aproximadamente 40 °C a presión reducida hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 150 ml. La mezcla se calentó a aproximadamente 78 °C lográndose una solución homogénea. Después de enfriarse a 20-30 °C, la mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con MeCN (30 ml). La torta húmeda se secó a aproximadamente 40 °C a presión reducida para proporcionar un compuesto (III-a) (30,6 g) con un rendimiento del 81,6 %.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  5,38 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 3,55-3,49 (m, 1 H), 2,45-2,38 (m, 1 H), 2,26-1,51 (m, 14 H), 1,37-1,33 (m, 2 H), 1,29-1,02 (m, 2 H), 1,06 (s, 3 H), 0,88 (s, 3 H), 0,11 (s, 9 H).

##### Ejemplo 2: Síntesis de compuesto de fórmula (IV-a)

50 Se añadieron el compuesto (III-a) (20 g, 55,6 mmol),  $\text{PhNTf}_2$  (25,8 g, 72,3 mmol) y THF (100 ml) a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla se enfrió a 0-10 °C. Se añadió lentamente NaHMDS (2 M en THF, 41,7 ml, 83,4 mmol) a 0-10 °C durante 1 hora. Después de que la reacción se completase, se añadieron tolueno (100 ml) y agua (120 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó a 20-30 °C durante aproximadamente 5 min. La porción orgánica se separó después de la separación de fase, y se lavaron sucesivamente con HCl 1  $N_{(\text{ac.})}$  (120 ml),  $\text{NaHCO}_{3(\text{ac.})}$  al 8 % (120 ml) y agua (120 ml). La porción orgánica separada resultante se concentró a aproximadamente 40 °C a presión reducida hasta casi la sequedad. El concentrado se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente:

EtOAc/n-heptano = 1/50) y el compuesto purificado de fórmula (IV-a) (24,7 g) se proporcionó con un rendimiento del 90,3 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,60 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 5,36 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 3,56-3,47 (m, 1 H), 2,32-2,20 (m, 3 H), 2,07-2,00 (m, 2 H), 1,18-1,59 (m, 10 H), 1,15-1,04 (1,04 (s, 3 H), 0,89 (s, 3 H), 0,11 (s, 9 H).

### 5 Ejemplo 3: Síntesis de compuesto de fórmula (III-b)

Se añadieron prasterona de fórmula (II) (30 g, 104,2 mmol), imidazol (21,2 g, 312,6 mmol), DMAP (1,27 g, 10,4 mmol) y DCM (300 ml) a un matraz adecuado a 20-30 °C. Después de añadirse TBSCI (31,3 g, 208,4 mmol) a 20-30 °C, la mezcla se calentó a 30-40 °C y se agitó durante 2 horas completándose la reacción. Se añadió agua (150 ml) y la mezcla se agitó a 20-30 °C durante aproximadamente 5 min. Después de la separación de fase, la porción orgánica separada se concentró a aproximadamente 40 °C a presión reducida hasta casi la sequedad. Se añadió acetona (200 ml) al concentrado y la mezcla se calentó a 50-55 °C lográndose una solución homogénea. Se añadió agua (400 ml) a 50-55 °C, y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min. Después de enfriarse a 0-10 °C, la mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con una mezcla de acetona y agua (1/2, 40 ml). La torta húmeda se secó a aproximadamente 40 °C a presión reducida para proporcionar un compuesto (III-b) (40,7 g) con un rendimiento del 97,2 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,37 (dd, J = 3,6, 1,6 Hz, 1 H), 3,54-3,48 (m, 1 H), 2,52-2,45 (m, 1 H), 2,13-1,40 (m, 14 H), 1,30-1,29 (m, 2 H), 1,15-1,05 (m, 2 H), 1,05 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H), 0,91 (s, 9 H), 0,08 (s, 6 H).

### Ejemplo 4: Síntesis de compuesto de fórmula (IV-b)

Se añadieron el compuesto (III-b) (6,9 g, 17,2 mmol), PhNTf<sub>2</sub> (12,2 g, 34,4 mmol) y THF (34,5 ml) a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla se enfrió a 0-10 °C. Se añadió lentamente NaHMDS (1 M en THF, 30,8 ml, 31,0 mmol) a 0-10 °C durante 1 hora. Después de que la reacción se completase, la mezcla se combinó con tolueno (70 ml) y agua (100 ml). La mezcla resultante se agitó a 20-30 °C durante aproximadamente 5 min. La porción orgánica se separó después de la separación de fase. La porción orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1 N<sub>(ac.)</sub> (100 ml), NaHCO<sub>3(ac.)</sub> al 8 % (100 ml) y agua (100 ml). La porción orgánica separada resultante se concentró a aproximadamente 40 °C a presión reducida hasta casi la sequedad. El concentrado se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc/n-heptano = 1/50) para proporcionar un compuesto (IV-b) (7,89 g) con un rendimiento del 85,9 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,60 (dd, J = 3,2, 1,6 Hz, 1 H), 5,35 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1 H), 2,30-2,22 (m, 3 H), 2,06-2,00 (m, 2 H), 1,83-1,48 (m, 10 H), 1,15-1,06 (m, 2 H), 1,06 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 0,91 (s, 9 H), 0,08 (s, 6 H).

### 30 Ejemplo 5: Síntesis de compuesto de fórmula (III-c)

Se añadieron prasterona de fórmula (II) (700 g, 2,43 mol), 3,4-dihidro-2H-pirano (305 g, 3,63 mol), p-toluenosulfonato de piridinio (60,7 g, 0,24 mol) y DCM (16 l) a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla se agitó a 20-30 °C durante 16 horas hasta completarse la reacción. Se añadió agua (8 l) a 20-30 °C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 5 min. Después de la separación de fase, la porción orgánica separada se concentró a 40-45 °C a presión reducida hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 3,5 l. Se añadió acetona (14 l) y la mezcla se concentró a 40-45 °C a presión reducida hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 7 l. Se añadió acetona (14 l) y la mezcla se concentró a 40-45 °C a presión reducida hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 7 l. Se añadió agua (7 l) al concentrado a 45-55 °C, y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0-10 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con una mezcla de acetona y agua (1/1, 1,6 l). La torta húmeda se secó a aproximadamente 40 °C a presión reducida para proporcionar un compuesto (III-c) (873 g) con un rendimiento del 96,6 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,37 (dd, J = 11,6, 6,0 Hz, 1 H), 4,71 (dd, J = 4,8, 2,4 Hz, 1 H), 3,91-3,89 (m, 1 H), 3,54-3,49 (m, 2 H), 3,37-2,46 (m, 2 H), 2,20-1,52 (m, 20 H), 1,28-1,27 (m, 1 H), 1,09-0,99 (m, 2 H), 0,99 (s, 3 H), 0,88 (s, 3 H).

### 45 Ejemplo 6: Síntesis de compuesto de fórmula (IV-c)

Se añadieron el compuesto (III-c) (36 g, 96,8 mmol), PhNTf<sub>2</sub> (60,5 g, 169,4 mmol) y THF (180 ml) a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla se enfrió a 0-10 °C. Se añadió lentamente NaHMDS (1 M en THF, 145,2 ml, 145,2 mmol) a 0-10 °C durante 1 hora. Después de que la reacción se completase, la mezcla se combinó con tolueno (180 ml) y agua (540 ml). La mezcla resultante se agitó a 20-30 °C durante aproximadamente 5 min. La porción orgánica se separó después de la separación de fase. La porción orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1 N<sub>(ac.)</sub> (540 ml), NaHCO<sub>3(ac.)</sub> al 8 % (540 ml) y agua (540 ml). La porción orgánica separada resultante se concentró a aproximadamente 40 °C a presión reducida hasta casi la sequedad. El concentrado se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc/n-heptano = 1/30) y dio un compuesto purificado (IV-c) (40,9 g) con un rendimiento del 83,8 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,59 (dd, J = 3,2, 1,6 Hz, 1 H), 5,37 (m, 1 H), 4,74-4,72 (m, 1 H), 3,94-3,92 (m, 1 H), 3,56-3,50 (m, 2 H), 2,40-2,39 (m, 1 H), 2,30-2,22 (m, 1 H), 2,05-1,50 (m, 19 H), 1,10-1,06 (m, 2 H), 1,06 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H).

**Ejemplo 7: Síntesis de compuesto de fórmula (III-d)**

Se añadieron prasterona de fórmula (II) (10 g, 34,7 mmol), TrCl (17,4 g, 62,5 mmol), DMAP (0,42 g, 3,5 mmol) y piridina (100 ml) a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla se calentó a 110 °C y se agitó durante 16 horas completándose la reacción. Se añadieron DCM (500 ml) y agua (300 ml) después de lo cual la mezcla se enfrió a 20-30 °C. La mezcla se agitó a 20-30 °C durante aproximadamente 5 min. La porción orgánica separada se reservó después de la separación de fase. A la porción acuosa separada se le añadió DCM (200 ml) a 20-30 °C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 5 min. La porción orgánica separada se reservó después de la separación de fase. Las dos porciones orgánicas se combinaron y se concentraron a aproximadamente 40 °C a presión reducida hasta casi la sequedad. El concentrado se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc/n-heptano = 1/10) y dio un compuesto purificado (III-d) (12,5 g) con un rendimiento del 67,9 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56-7,53 (m, 6 H), 7,33-7,25 (m, 9 H), 4,94 (d, J = 5,2, Hz, 1 H), 3,41-3,36 (m, 1 H), 2,49-2,42 (m, 1 H), 2,20-1,20 (m, 16 H), 0,99 (s, 3 H), 0,86 (s, 3 H), 0,91-0,78 (m, 2 H).

**Ejemplo 8: Síntesis de compuesto de fórmula (IV-d)**

Se añadieron el compuesto (III-d) (10,5 g, 19,8 mmol), PhNTf<sub>2</sub> (14,1 g, 39,6 mmol) y THF (55 ml) a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla se enfrió a 0-10 °C. Se añadió lentamente NaHMDS (1 M en THF, 35,6 ml, 35,6 mmol) a 0-10 °C durante 1 hora. Después de que la reacción se completase, la mezcla se combinó con tolueno (50 ml) y agua (160 ml). La porción orgánica separada se reservó después de la separación de fase. A la porción acuosa separada se le añadió tolueno (50 ml) a 20-30 °C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 5 min. La porción orgánica separada se reservó después de la separación de fase. Las dos porciones orgánicas se combinaron y se concentraron a aproximadamente 40 °C a presión reducida hasta casi la sequedad. El concentrado se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc/n-heptano = 1/50) y dio un compuesto purificado (IV-d) (9,4 g) con un rendimiento del 71,7 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56-7,53 (m, 6 H), 7,33-7,25 (m, 9 H), 5,57 (dd, J = 3,2, 1,6 Hz, 1 H), 4,91 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 3,38-3,37 (m, 1 H), 2,23-2,15 (m, 2 H), 2,01-1,94 (m, 2 H), 1,87-1,34 (m, 11 H), 1,03 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 0,99-0,81 (m, 2 H).

Como alternativa, puede reemplazarse NaHMDS mediante otras bases fuertes, tales como LiHMDS, KHMDS o LDA. Cada base se añadió a una solución que contenía un compuesto (III, 5 mmol) y PhNTf<sub>2</sub> (1/1,3, equiv/equiv.) en THF (5 vol) a 0-10 °C durante aproximadamente 1 hora. Los rendimientos (en las etapas del compuesto (III-a a III-d)) de los compuestos resultantes (IV) se obtuvieron usando otras bases fuertes, también se enumeran en la Tabla 1, por ejemplo, KHMDS proporciona el rendimiento en un intervalo del 81,6 % ~ 93,4 %; LiHMDS proporciona el rendimiento en un intervalo del 80,8 % ~ 93,7 %; LDA proporciona el rendimiento en un intervalo del 56,9 % ~ 71,0 %.

Tabla 1. Resultados de la formación de compuestos de vinil triflato (IV)

Compuesto (III)	Base	Rendimiento (%) <sup>1</sup>
a	LiHMDS	93,7
b	LiHMDS	80,8
c	LiHMDS	84,9
d	LiHMDS	92,3
a	KHMDS	93,4
b	KHMDS	81,6
c	KHMDS	85,3
d	KHMDS	92,0
a	LDA	71,0
b	LDA	56,9
c	LDA	65,0
d	LDA	68,2
1. El número se calcula basándose en el ensayo de solución de HPLC		

**Síntesis de Abiraterona (I) (véase FIG. 19)****Ejemplo comparativo 9: Síntesis de compuesto de fórmula (VII-a)**

5 El compuesto (IV-a) (2,0 g, 4,1 mmol), dietil(3-piridil)borano (0,6 g, 4,1 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,43 g, 4,1 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (21 mg, 0,03 mmol), tolueno (10 ml), THF (6 ml), EtOH (4 ml) y agua (10 ml) se añadieron a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla se calentó a 70-75 °C durante 0,5 hora. Después de que la reacción se completase, la porción orgánica se separó después de la separación de fase. La porción orgánica se lavó con agua (20 ml). La porción orgánica separada resultante se concentró a aproximadamente 40 °C a presión reducida hasta casi la sequedad. El concentrado se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc/n-Heptano = 1/7) y el compuesto purificado (VII-a) (1,48 g) se proporcionó con un rendimiento del 86,2 %.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,48 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,67 (ddd, 1 H), 7,26-7,22 (m, 1 H), 6,02 (dd, J = 3,2, 1,6 Hz, 1 H), 5,39 (dd, J = 5,2, 3,2 Hz, 1 H), 3,56-3,48 (m, 1 H), 2,37-2,20 (m, 3 H), 2,12-2,04 (m, 3 H), 1,86-1,45 (m, 9 H), 1,16-1,09 (m, 2 H), 1,08 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 0,14 (s, 9 H).

**Ejemplo comparativo 10: Síntesis de compuesto de fórmula (VII-b)**

15 El compuesto (IV-b) (13,3 g, 24,8 mmol), dietil(3-piridil)borano (5,5 g, 37,4 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,5 g, 80,2 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (350 mg, 0,5 mmol), tolueno (67 ml), THF (40 ml), EtOH (20 ml) y agua (100 ml) se añadieron a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla resultante se calentó a 70-75 °C durante 1 hora. Después de que la reacción se completase, la porción orgánica se separó después de la separación de fase. La porción orgánica se lavó con agua (100 ml), se separó y se concentró a aproximadamente 40 °C a presión reducida hasta casi la sequedad. El concentrado se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc/n-Heptano = 1/6) y el compuesto purificado (VII-b) (9,38 g) se proporcionó con un rendimiento del 81,7 %.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,48 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,67 (ddd, 1 H), 7,26-7,23 (m, 1 H), 6,02 (dd, J = 3,2, 1,6 Hz, 1 H), 5,38 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1 H), 3,56-3,48 (m, 1 H), 2,35-2,20 (m, 3 H), 2,15-2,05 (m, 3 H), 1,88-1,47 (m, 9 H), 1,14-1,09 (m, 2 H), 1,08 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 0,92 (s, 9 H), 0,09 (s, 6 H).

**Ejemplo comparativo 11: Síntesis de compuesto de fórmula (VII-c)**

25 El compuesto (IV-c) (2,0 g, 4,0 mmol), dietil(3-piridil)borano (0,59 g, 4,0 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,25 g, 2,4 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (14 mg, 0,02 mmol), tolueno (10 ml), THF (6 ml), EtOH (4 ml), y agua (10 ml) se añadieron a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla se calentó a 70-75 °C durante 2 horas. Después de que la reacción se completase, la porción orgánica se separó después de la separación de fase. La porción orgánica se lavó con agua (20 ml). La porción orgánica separada resultante se concentró a aproximadamente 40 °C a presión reducida hasta casi la sequedad. El concentrado se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc/n-Heptano = 1/4) y el compuesto purificado (VII-c) (1,48 g) se proporcionó con un rendimiento del 85,5 %.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,46 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,65 (ddd, 1 H), 7,29-7,20 (m, 1 H), 6,00 (dd, J = 3,2, 2,0 Hz, 1 H), 5,39 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1 H), 4,74-4,72 (m, 1 H), 3,93-3,92 (m, 1 H), 3,55-3,51 (m, 2 H), 2,40-2,39 (m, 2 H), 2,26-2,24 (m, 2 H), 2,06-2,04 (m, 3 H), 1,88-1,49 (m, 14 H), 1,10-1,05 (m, 2 H), 1,08 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H).

35

**Ejemplo comparativo 12: Síntesis de compuesto de fórmula (VII-d)**

40 El compuesto (IV-d) (12,5 g, 18,8 mmol), dietil(3-piridil)borano (4,1 g, 28,2 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,5 g, 80,2 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (130 mg, 0,19 mmol), tolueno (63 ml), THF (38 ml), EtOH (20 ml) y agua (100 ml) se añadieron a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla se calentó a 70-75 °C durante 0,5 hora. Después de que la reacción se completase, la porción orgánica se separó después de la separación de fase. La porción orgánica se lavó con agua (100 ml). La porción orgánica separada resultante se concentró a aproximadamente 40 °C a presión reducida hasta casi la sequedad. El concentrado se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc/n-Heptano = 1/6) y el compuesto purificado (VII-d) (9,45 g) se proporcionó con un rendimiento del 85,0 %.

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,47 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,71 (ddd, 1 H), 7,56-7,54 (m, 6 H), 7,33-7,23 (m, 10 H), 6,02 (dd, J = 2,8, 1,6 Hz, 1 H), 4,95 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1 H), 3,40-3,37 (m, 1 H), 2,89-2,11 (m, 2 H), 2,10-1,94 (m, 2 H), 1,71-1,27 (m, 11 H), 1,03 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 0,98-0,81 (m, 2 H).

**Ejemplo 13: Síntesis de compuesto de fórmula (V)**Compuesto de fórmula (IV-a) → Compuesto de fórmula (V)

50 El compuesto (IV-a) (17,0 g, 34,6 mmol), THF (90 ml), and n-heptano (40 ml) se añadieron a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla se agitó a 20-30 °C durante aproximadamente 5 min lográndose una solución homogénea. Se añadió HCl<sub>(ac)</sub> 2 N (35 ml) a 20-30 °C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Después de que la reacción se completase, la porción orgánica se separó después de la separación de fase. Se añadió NaHCO<sub>3(ac)</sub> al 4 % (20 ml) a 20-30 °C ajustándose el pH a 8-9 y la mezcla se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 5 min. La porción orgánica resultante se concentró a aproximadamente 90-95 °C hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 50 ml. Se añadió n-heptano (100 ml) a la mezcla a 90-95 °C, y la mezcla resultante se enfrió a 70-

55

75 °C durante 1 hora. Después, la mezcla se enfrió a 0-10 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con n-heptano (20 ml). La torta húmeda se secó a aproximadamente 60 °C a presión reducida para proporcionar el compuesto (**V**) (12,3 g) con un rendimiento del 84,8 %.

Compuesto de fórmula (IV-b) → Compuesto de fórmula (V)

- 5 Se añadieron el compuesto (**IV-b**) (1,0 g, 1,9 mmol) y acetona (10 ml) a un matraz adecuado a 20-30 °C. A la mezcla se le añadió HCl<sub>(ac.)</sub> 12 N (0,2 ml) ajustando el pH a 1-2 y se agitó durante 10 minutos. Después de completarse la reacción, la mezcla se combinó con NaHCO<sub>3(ac.)</sub> al 4 % (10 ml) ajustando el pH a 7-8 y agua (10 ml) a 20-30 °C. La mezcla resultante se enfrió a 0-10 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con agua (2 ml). La torta húmeda se secó a aproximadamente 40 °C a presión reducida para proporcionar el compuesto (**V**) (0,72 g) con un rendimiento del 90,2 %.

Compuesto de fórmula (IV-c) → Compuesto de fórmula (V)

- 15 El compuesto (**IV-c**) (1,0 g, 2,0 mmol), HCl<sub>(ac.)</sub> 2 N (1,0 ml) y MeOH (10 ml) se añadieron a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla se calentó a 60-65 °C y se agitó durante 30 minutos. Después de completarse la reacción, la mezcla se enfrió a 20-30 °C y se añadió NaHCO<sub>3(ac.)</sub> al 2 % (20 ml) ajustando el pH a 7-8. La mezcla resultante se enfrió a 0-10 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con agua (2 ml). La torta húmeda se secó a aproximadamente 60 °C a presión reducida para proporcionar el compuesto de fórmula (**V**) (0,81 g) con un rendimiento del 96,4 %.

Compuesto de fórmula (IV-d) → Compuesto de fórmula (V)

- 20 El compuesto (**IV-d**) (1,0 g, 1,5 mmol) y acetona (10 ml) se añadieron a un matraz adecuado a 20-30 °C. A la mezcla se le añadió HCl<sub>(ac.)</sub> 12 N (0,2 ml) ajustando el pH a 1-2 y se agitó durante 1,5 horas. Después de que la reacción se completase, la mezcla se combinó con NaHCO<sub>3(ac.)</sub> al 2 % (20 ml) ajustando el pH a 7-8 a 20-30 °C. La mezcla resultante se enfrió a 0-10 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con agua (2 ml). La torta húmeda se secó a aproximadamente 40 °C a presión reducida para proporcionar el compuesto (**V**) (0,52 g) con un rendimiento del 82,5 %.

- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,61 (dd, J = 3,2, 1,6 Hz, 1 H), 5,39 (dd, J = 3,6, 2,4 Hz, 1H), 3,59-3,52 (m, 1 H), 2,37-2,23 (m, 3 H), 2,07-2,00 (m, 2 H), 1,93-1,44 (m, 11 H), 1,18-1,10 (m, 2 H), 1,06 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H).

**Ejemplo 14: Síntesis de abiraterona de fórmula (I)**

Compuesto de fórmula (VII-a) → Abiraterona de fórmula (I) (Comparativa)

- 30 El compuesto (0,5 g, 1,2 mmol) y MeOH (5 ml) se añadieron a un matraz adecuado a 20-30 °C. A la mezcla se le añadió HCl<sub>(ac.)</sub> 2 N (0,85 ml) ajustando el pH a 1-2 con agitación durante 1,5 horas. Después de que la reacción se completase, la mezcla se combinó con NaHCO<sub>3(ac.)</sub> al 4 % (2,8 ml) ajustando el pH a 7-8 y se añadió agua (5 ml) a 20-30 °C. La mezcla resultante se enfrió a 0-10 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con agua (2 ml). La torta húmeda se secó a aproximadamente 40 °C a presión reducida para proporcionar abiraterona (I) (0,4 g) con un rendimiento del 96,6 %.

- 35 Compuesto de fórmula (VII-b) → Abiraterona de fórmula (I) (Comparativa)

- 40 El compuesto (**VII-b**) (1,0 g, 2,2 mmol), HCl<sub>(ac.)</sub> 12 N (0,22 ml) y MeOH (10 ml) se añadieron a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla se agitó a 20-30 °C durante 1 hora, lográndose una solución homogénea. Después de que la reacción se completase, a la mezcla se le añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3(ac.)</sub> al 17 % (10 ml) ajustando el pH a 11-12 y se añadió agua (20 ml) a 20-30 °C. La mezcla resultante se enfrió a 0-10 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con agua (4 ml). La torta húmeda se secó a aproximadamente 40 °C a presión reducida para proporcionar abiraterona (I) (0,74 g) con un rendimiento del 96,5 %.

Compuesto de fórmula (VII-c) → Abiraterona de fórmula (I) (Comparativa)

- 45 El compuesto (**VII-c**) (0,5 g, 1,2 mmol) y MeOH (5 ml) se añadieron a un matraz adecuado a 20-30 °C. A la mezcla se le añadió HCl<sub>(ac.)</sub> 2 N (0,82 ml) ajustando el pH a 1-2 y se continuó agitando durante 4 horas. Después de que la reacción se completase, la mezcla se combinó con NaHCO<sub>3(ac.)</sub> al 4 % (3,5 ml), ajustando el pH a 7-8 y se añadió agua (5 ml) a 20-30 °C. La mezcla resultante se enfrió a 0-10 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con agua (2 ml). La torta húmeda se secó a aproximadamente 40 °C a presión reducida para proporcionar abiraterona (I) (0,38 g) con un rendimiento del 94 %.

Compuesto de fórmula (VII-d) → Abiraterona de fórmula (I) (Comparativa)

- 50 El compuesto (**VII-d**) (1,0 g, 1,7 mmol), HCl<sub>(ac.)</sub> 12 N (0,22 ml) y MeOH (10 ml) se añadieron a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla se agitó a 20-30 °C durante 1 hora lográndose una solución homogénea. Después de que la reacción se completase, la mezcla se combinó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3(ac.)</sub> al 17 % (20 ml) ajustando el pH a 11-12 y se añadió agua (20 ml) a 20-30 °C. La mezcla resultante se enfrió a 0-10 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró y la

torta filtrada se lavó con agua (4 ml). La torta húmeda se secó a aproximadamente 40 °C a presión reducida para proporcionar abiraterona (I) (0,57 g) con un rendimiento del 96,1 %.

Compuesto de fórmula (V) → Abiraterona de fórmula (I)

5 El compuesto (V) (1,68 g, 4,0 mmol), dietil(3-piridil)borano (0,88 g, 6,0 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,43 g, 4,0 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (28 mg, 0,04 mmol), THF (10 ml) y agua (5 ml) se añadieron a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla se calentó a 70-75 °C durante 0,5 horas. Después de que la reacción se completase, la porción orgánica se separó después de la separación de fase. La porción orgánica se lavó con agua (100 ml). La porción orgánica separada resultante se concentró a aproximadamente 65-70 °C hasta que el volumen alcanzó aproximadamente 8 ml, se añadieron de EtOH (10 ml) y agua (10 ml) al concentrado a 65-70 °C. La mezcla resultante se agitó a 65-70 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 20-30 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con agua (10 ml). La torta húmeda se secó a aproximadamente 40 °C a presión reducida para proporcionar abiraterona de fórmula (I) (1,24 g) con un rendimiento del 88,8 %.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,48 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,67 (ddd, 1 H), 7,26-7,22 (m, 1 H), 6,02 (dd, J = 3,2, 1,6 Hz, 1 H), 5,42 (dd, J = 5,2, 2,4 Hz, 1 H), 3,60-3,53 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 3 H), 2,13-2,04 (m, 2 H), 1,93-1,45 (m, 10 H), 1,18-1,10 (m, 2 H), 1,09 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H).

**Ejemplo comparativo 15: Síntesis de compuesto de fórmula (VII-a) (véase FIG. 20)**

20 El compuesto (IV-a) (2,02 g, 4,1 mmol), ácido 3-piridinborónico (0,77 g, 6,1 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,72 g, 16,2 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (56 mg, 0,08 mmol), tolueno (10 ml), THF (6 ml), EtOH (4 ml) y agua (10 ml) se añadieron a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla se calentó a 70-75 °C durante 1,5 horas completando la reacción. Después de enfriar la mezcla a 20-30 °C, se detuvo la agitación para afectar la separación de fase. La porción orgánica separada se guardó, y la porción acuosa separada se descartó. La porción orgánica reservada se lavó con agua (20 ml). La porción orgánica separada resultante se concentró a aproximadamente 60 °C a presión reducida hasta casi la sequedad. El concentrado se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: tolueno/n-heptano = 1/5, que contenía el 1 % de Et<sub>3</sub>N). El compuesto purificado (VII-a) (1,34 g) se proporcionó con un rendimiento del 77,6 %.

25 **Ejemplo comparativo 16: Síntesis de compuesto de fórmula (VII-b)**

30 El compuesto (IV-b) (2,0 g, 3,74 mmol), ácido 3-piridinborónico (0,69 g, 5,61 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,4 g, 3,74 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (165 mg, 0,23 mmol), THF (12 ml) y agua (6 ml) se añadieron a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla se calentó a 60-65 °C durante 6 horas completando la reacción. Se añadió tolueno (10 ml) después de que la mezcla se enfriase a 20-30 °C. La agitación se detuvo para afectar a la separación de fase. La porción orgánica separada se guardó, y la porción acuosa separada se descartó. La porción orgánica reservada se lavó con agua (20 ml). La porción orgánica separada resultante se concentró a aproximadamente 60 °C a presión reducida hasta casi la sequedad. El concentrado se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: tolueno/n-heptano = 1/4). El compuesto purificado (VII-b) (1,17 g) se proporcionó con un rendimiento del 67,5 %.

**Ejemplo comparativo 17: Síntesis de compuesto de fórmula (VII-c)**

35 El compuesto (IV-c) (2,14 g, 4,0 mmol), ácido 3-piridinborónico (0,63 g, 5,0 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,43 g, 4,0 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (56 mg, 0,08 mmol), tolueno (10 ml), THF (6 ml), EtOH (4 ml) y agua (10 ml) se añadieron a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla se calentó a 70-75 °C durante 2,5 horas completando la reacción. Después de enfriar la mezcla a 20-30 °C, se detuvo la agitación para afectar la separación de fase. La porción orgánica separada se guardó, y la porción acuosa separada se descartó. La porción orgánica reservada se lavó con agua (20 ml). La porción orgánica separada resultante se concentró a aproximadamente 60 °C a presión reducida hasta casi la sequedad. El concentrado se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc/tolueno = 1/4, que contenía el 1 % de Et<sub>3</sub>N). El compuesto purificado (VII-c) (1,26 g) se proporcionó con un rendimiento del 72,7 %.

**Ejemplo comparativo 18: Síntesis de compuesto de fórmula (VII-d)**

45 El compuesto (IV-d) (2,0 g, 3,0 mmol), ácido 3-piridinborónico (0,55 g, 4,5 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,32 g, 3,0 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (126 mg, 0,18 mmol), THF (12 ml) y agua (6 ml) se añadieron a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla se calentó a 60-65 °C durante 6 horas completando la reacción. Se añadió tolueno (10 ml) después de que la mezcla se enfriase a 20-30 °C. La agitación se detuvo para afectar a la separación de fase. La porción orgánica separada se guardó, y la porción acuosa separada se descartó. La porción orgánica reservada se lavó con agua (20 ml). La porción orgánica separada resultante se concentró a aproximadamente 60 °C a presión reducida hasta casi la sequedad. El concentrado se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: EtOAc/n-heptano = 1/6). El compuesto purificado (VII-d) (1,41 g) se proporcionó con un rendimiento del 80,2 %.

**Ejemplo 19: Síntesis de abiraterona de fórmula (I) (véase FIG. 21)**

55 El compuesto (V) (1,68 g, 4,0 mmol), ácido 3-piridinborónico (0,74 g, 6,0 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,43 g, 4,0 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (168 mg, 0,24 mmol), tolueno (10 ml), THF (6 ml), EtOH (4 ml) y agua (10 ml) se añadieron a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla se calentó a 70-75 °C durante 2,5 horas completando la reacción. La

mayoría del THF se retiró por destilación a presión normal. Después de añadirse tolueno (20 ml), la mezcla resultante se enfrió a 20-30 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con EtOH (5 ml). La abiraterona purificada (I) (0,72 g) se proporcionó con un rendimiento del 51,6 %.

#### Ejemplo 20: Síntesis de acetato de abiraterona de fórmula (I')

- 5 Se añadieron abiraterona (I) (7 g, 20 mmol), DMAP (122 mg, 1 mmol), Ac<sub>2</sub>O (6,12 g, 60 mmol) y acetona (42 ml) a un matraz adecuado a 20-30 °C. La mezcla se calentó a 55-65 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadieron agua (14 ml) y semillas de acetato de abiraterona (35 mg, 0,5 % en peso) a 50-55 °C después de que se completara la reacción. La mezcla se agitó a 50-55 °C durante 1 hora. Después de añadirse agua (35 ml), la mezcla se enfrió a 0-5 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con una mezcla de acetona y agua (1/1, 28 ml). La torta húmeda se secó a aproximadamente 60 °C a presión reducida para proporcionar acetato de abiraterona (I') (7,45 g) con un rendimiento del 95,3 %.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,46 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,28-7,20 (m, 1 H), 5,99 (dd, J = 3,2, 2,0 Hz, 1 H), 5,42 (dd, J = 5,2, 2,4 Hz, 1 H), 4,63-4,60 (m, 1H), 2,38-2,33 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 3 H), 2,04 (s, 3H) 1,93-1,45 (m, 9 H), 1,19-1,10 (m, 2 H), 1,08 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H).

#### 15 Ejemplo 21: Preparación experimental de un recipiente del compuesto de fórmula (I) (véase FIG. 22)

##### Preparación de compuesto de fórmula (III-a)

- Se añadieron prasterona (II) (30 g, 104,2 mmol), HMDS (11,7 g, 72,9 mmol) y THF (210 ml) a un matraz adecuado a 20-30 °C. Se añadió una cantidad catalítica de TMSOTf (0,46 g, 2,08 mmol) a 20-30 °C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 min completando la reacción. La mezcla se destiló a 45-55 °C para retirar aproximadamente 60 ml de disolvente. Después de enfriarse a 20-30 °C, la solución resultante que contenía el compuesto (III-a) se usó directamente en la siguiente etapa.
- 20

##### Preparación del compuesto (IV-a)

- La solución que contenía el compuesto (III-a) se añadió a un matraz adecuado seguido de PhNTf<sub>2</sub> (48,4 g, 135,5 mmol) a 20-30 °C. La mezcla se enfrió a 0-10 °C y se añadió NaHMDS (2 M en THF, 78 ml, 156 mmol) a esta temperatura durante 1 hora. Se añadió tolueno (250 ml) y la mezcla resultante se lavó con agua (480 ml). La solución orgánica separada se determinó que contenía 46,7 g (correspondiente al 91,2%, en dos etapas de la prasterona (II)) del compuesto (IV-a) por ensayo de solución. La solución que contenía el compuesto (IV-a) se usó directamente en la siguiente etapa.
- 25

##### Preparación del compuesto (V)

- 30 Se añadió una parte de la solución que contenía el compuesto (IV-a) (10,2 g, determinado por el análisis de la solución) a un matraz adecuado a 20-30 °C. Se añadió solución acuosa de HCl (0,1 N, 92 ml) a 20-30 °C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 18 horas completando la reacción. La solución orgánica separada se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3(ac.)</sub> al 8 % (92 ml) y NaCl<sub>(ac.)</sub> al 10 % (92 ml) a 20-30 °C. La solución orgánica separada que contenía el compuesto (V) se usó directamente en la siguiente etapa.

##### 35 Preparación de abiraterona (I)

- La solución que contenía el compuesto (V) se añadió a un matraz adecuado seguido de dietil(3-piridil)borano (4,6 g, 31,2 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,2 g, 20,8 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (145 mg, 0,2 mmol) a 20-30 °C. La mezcla se calentó a 70-75 °C durante 40 min completando la reacción. La porción orgánica se separó a 60 °C y se añadió lentamente agua (100 ml) a esta temperatura. La mezcla se enfrió a 20-30 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con agua (40 ml). La torta húmeda se secó a aproximadamente 60 °C a presión reducida para proporcionar abiraterona (I) (5,38 g) con un rendimiento del 74,0 % (durante cuatro etapas a partir de prasterona (II)).
- 40

- Como se indicó en síntesis anteriores, se usaron catalizadores de paladio (II) en la formación de abiraterona (I). Se encuentra inevitablemente la contaminación no deseada de paladio. Como se describe a continuación, la abiraterona (I) producida por los procedimientos en este documento contenía inicialmente 165 ppm de paladio (Tabla 1, Entrada 1). Para reducir el nivel de paladio en acetato de abiraterona (I') a no más de 10 ppm, se necesita un procedimiento viable para la reducción del contenido de paladio.
- 45

Tabla 1: Resultados de la retirada del paladio<sup>a</sup>

Entrada	Eliminador	Contenido de Pd residual (ppm)	Tasa de retirada (%)
1 <sup>b</sup>	ND	165	95,0
2 <sup>c</sup>	SiO <sub>2</sub>	40,6	98,8
3 <sup>c</sup>	PEP-21	2,0	99,9

ES 2 705 579 T3

4 <sup>o</sup>	PEP-21	0,8	99,3
----------------	--------	-----	------

(continuación)

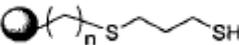
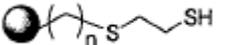
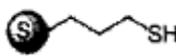
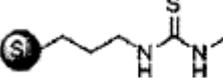
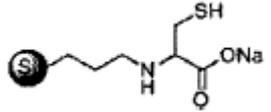
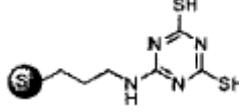
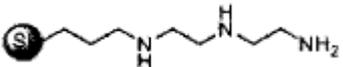
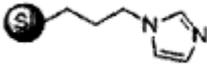
Entrada	Eliminador	Contenido de Pd residual (ppm)	Tasa de retirada (%)
5 <sup>d</sup>	PEP-27	0,6	99,5
6 <sup>c</sup>	<i>SiliaMetS</i> Tiol	15,4	99,6
7 <sup>c</sup>	<i>SiliaMetS</i> Tiourea	19,2	99,5
8 <sup>c</sup>	<i>SiliaMetS</i> Cisteina	33,3	99,0
9 <sup>c</sup>	<i>SiliaMetS</i> DMT	38,1	98,9
10 <sup>c</sup>	<i>SiliaMetS</i> Triamina	73,7	97,9
11 <sup>c</sup>	<i>SiliaMetS</i> Imidazolel	149,2	95,7
12 <sup>c</sup>	<i>SiliaMetS</i> TAAcOH	37,2	98,9
13 <sup>c</sup>	<i>SiliaMetS</i> TAAcONa	29,1	99,2

- a. Procedimiento general: una mezcla de abiraterona en bruto/tolueno 130, p/v) se filtró a temperatura de reflujo retirando el material insoluble. El eliminador (7,5 % en peso) se añadió al filtrado y la mezcla resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 1,5 h, seguido de filtración. El filtrado resultante se enfrió a 0-10 °C y se filtró. El contenido de Pd en la abiraterona purificada se midió mediante ICP-OES.
- b. Se usó abiraterona en bruto (I) con un contenido de Pd a 3330 ppm.
- c. Se usó abiraterona en bruto (I) con un contenido de Pd a 3463 ppm.
- d. Se usó abiraterona en bruto (I) con un contenido de Pd a 118 ppm.

5

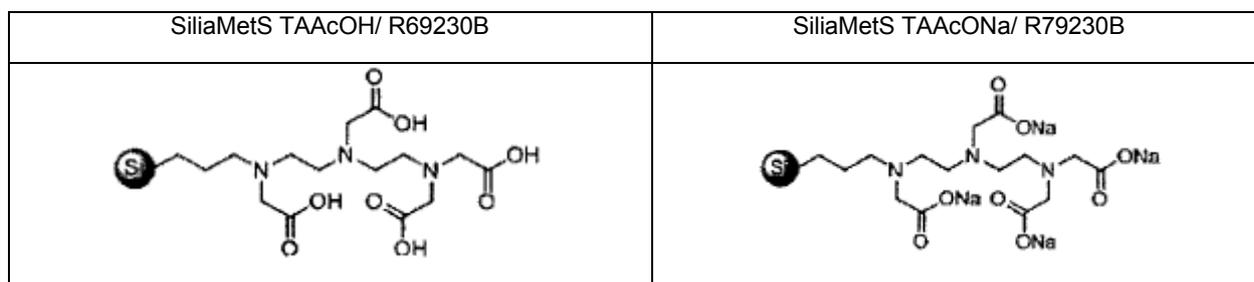
Sometiendo a la abiraterona en bruto (I) a la recristalización de un disolvente adecuado (tolueno o xilenos) en presencia de eliminadores a base de sílice (véase Entradas 3-13), la abiraterona purificada se obtuvo con un rendimiento del 80-90 % con un contenido de Pd muy reducido. Las estructuras de los eliminadores se muestran a continuación. Los eliminadores usados en las Entradas 3-5 se obtienen de PhosphonicS, y los eliminadores usados en las Entradas 6-13 se obtienen de Silicycle. PEP-21 y PEP-27 parecieron alcanzar satisfactoriamente el contenido residual de paladio a menos de 10 ppm (entradas 3-5). En cambio, la abiraterona purificada (I') contenía 40,6 ppm de paladio cuando se usó gel de sílice no funcionalizado (Entrada 2).

## Estructura de los eliminadores

PEP-21	PEP-27
	
<i>SiliaMetS</i> Tiol/ R51030B	<i>SiliaMetS</i> Tiourea/ R69530B
	
<i>SiliaMetS</i> Cisteina/ R80530B	<i>SiliaMetS</i> DMT/ R79030B
	
<i>SiliaMetS</i> Triamina/ R48030B	<i>SiliaMetS</i> Imidazolel/ R69030B
	

10

(continuación)



Un procedimiento representativo para la reducción del contenido de paladio en abiraterona (I)

Se añadieron abiraterona en bruto (40 g) y tolueno (1200 ml) a un matraz adecuado a 20-40 °C. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo y se agitó durante aproximadamente 1 h. La mezcla resultante se filtró a aproximadamente 100 °C retirando el material insoluble. Se añadió eliminadore (PEP-21, 3 g). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo y se agitó durante aproximadamente 1,5 h. La mezcla resultante se filtró a aproximadamente 100 °C retirando el eliminador. La solución se enfrió a 0-10 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con tolueno. La torta húmeda se secó a aproximadamente 60 °C a presión reducida proporcionando abiraterona purificada (35,7 g) con un rendimiento del 89 % que contenía 2 ppm de Pd.

10 Ejemplo 22: Cristalización a partir de Acetona/Agua

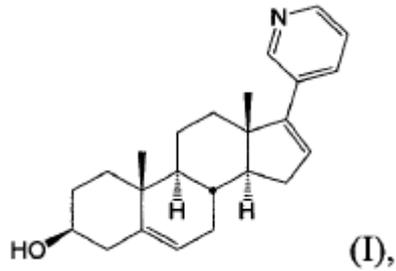
Se disolvieron aproximadamente 15 g de acetato de abiraterona en 120 ml de acetona a 50 °C. La mezcla se filtró mientras estaba caliente a un reactor de 500 ml (temperatura de la camisa 60 °C, velocidad de agitación 300 rpm) seguido de aclarado con 30 ml de acetona. Se añadió lentamente agua (60 ml) a aproximadamente 60 °C alcanzando el punto de enturbiamiento, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 min. Después de añadirse más agua (90 ml), la mezcla se enfrió a 20 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con una mezcla de acetona y agua (1/1, 45 ml). Después de secarse a 70 °C a presión reducida durante 18 horas, el acetato de abiraterona cristalino resultante (14,6 g) se proporcionó con un rendimiento del 96,5 %. El patrón XRPD del acetato de abiraterona cristalino muestra picos característicos a 5,8, 9,5, 10,7, 12,1, 12,6, 14,8, 15,1, 15,9, 16,5, 17,2, 17,6, 18,4, 18,9, 19,8, 21,7, 21,9, 22,4, 23,0, 23,5, 23,7, 24,3, 25,4, 26,0, 26,3, 26,8, 27,5, 27,9, 29,0, 29,5, 29,9, 30,5, 31,0, 31,2, 32,2, 33,1, 33,5, 33,8, 34,5, 34,8, 35,9, 36,8, 37,5, 38,4, 38,8, 39,4 y 39,8° 2-theta ± 0,2 (Figura 1).

Ejemplo 23: Cristalización a partir de Ciclohexano

Se disolvió acetato de abiraterona (30 g) en ciclohexano (210 ml) a 20-40 °C. La mezcla se calentó a 70-80 °C. La solución se enfrió y se añadieron semillas API (0,03 g) a 60-70 °C. La suspensión resultante se agitó en el punto de enturbiamiento durante 1 h. La suspensión se enfrió a 10-25 °C y se mantuvo durante 1 h. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con ciclohexano a 10-25 °C. La torta húmeda se secó a aproximadamente 60 °C para conseguir acetato de abiraterona (24,9 g) con un rendimiento del 89 %.

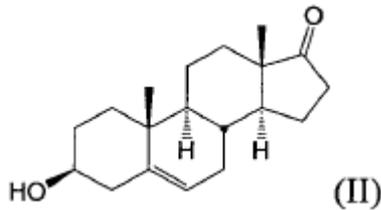
**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento de preparación de abiraterona de fórmula (I):

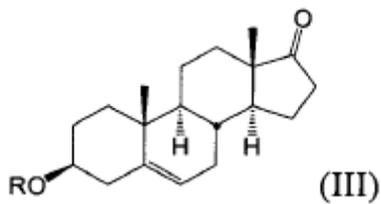


5 que comprende:

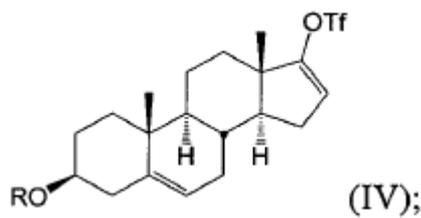
(a) convertir un compuesto de fórmula (II)



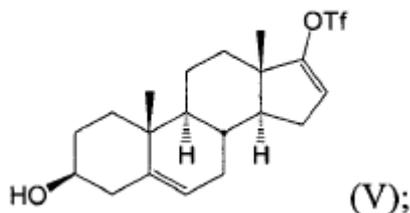
en un compuesto de fórmula (III)



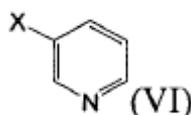
10 en la que R representa un grupo protector hidroxilo;  
 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un agente de triflación seguido de una base fuerte para dar un compuesto de fórmula (IV)



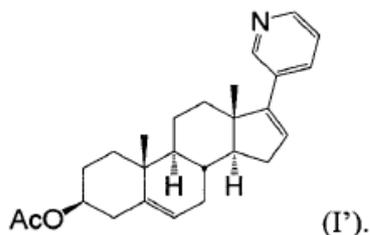
(c) desproteger el compuesto de fórmula (IV) para dar un compuesto de fórmula (V)



y  
(d) acoplar el compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI)



- 5 en la que X es un grupo borilo, para proporcionar abiraterona de fórmula (I), en el que la base fuerte es un reactivo organometálico basado en amida.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo protector hidroxilo se selecciona entre el grupo que consiste en trimetilsililo (TMS), *tert*-butildimetilsililo (TBS), tetrahidropiraniolo (THP), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilfenilsililo, difenilmetilsililo, *tert*-butildifenilsililo (TBDPS) y trifenilmetilo (tritilo, Tr), preferentemente, trimetilsililo (TMS).
- 10 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente de triflación se selecciona entre el grupo que consiste en N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida), N-(5-cloro-2-piridil)triflimida o N-(2-piridil)triflimida, preferentemente, N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida).
4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la base fuerte se selecciona entre el grupo que consiste en hexametildisilazida sódica (NaHMDS), hexametildisilazida potásica (KHMDS), hexametildisilazida de litio (LiHMDS) y diisopropilamida de litio (LDA), la más preferida hexametildisilazida sódica (NaHMDS).
- 15 5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que X tiene la fórmula -BY<sub>2</sub>, en la que Y se selecciona entre grupo alquilo, alcoxi o hidroxilo, preferentemente seleccionado entre el grupo que consiste en etilo e hidroxilo.
6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa (d) se realiza en presencia de un catalizador de paladio, preferentemente seleccionado entre el grupo que consiste en dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), acetato de paladio (Pd(OAc)<sub>2</sub>), dicloro(1,2-bis(difenilfosfino)etano)paladio (II) (PdCl<sub>2</sub>(dppe)<sub>2</sub>), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dicloruro de bis(benzonitrilo)paladio (II) (Pd(Ph-CN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) (Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), lo más preferido dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (PdCh(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).
- 20 7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la abiraterona de fórmula (I) se purifica mediante un eliminador, preferentemente seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicio (SiO<sub>2</sub>), PEP-21, PEP-27, *SiliaMetS* Tiol, *SiliaMetS* Tiourea, *SiliaMetS* Cysteine, *SiliaMetS* DMT, *SiliaMetS* Triamina, *SiliaMetS* Imidazolel, *SiliaMetS* TAAcOH y *SiliaMetS* TAAcONa.
- 30 8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa (d) se realiza en un disolvente orgánico, preferentemente seleccionado entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (MeCN), etanol, 2-metil tetrahidrofurano (Me-THF), tolueno (PhMe) y combinaciones de los mismos.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el disolvente orgánico se combina con agua.
10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa (d) se realiza en presencia de una base, preferentemente seleccionada entre el grupo que consiste en carbonato sódico, carbonato potásico, fosfato sódico, fosfato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico y combinaciones de los mismos.
- 35 11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las etapas (a) a (d) se realizan en un recipiente de reacción.
12. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente una conversión de abiraterona de fórmula (I) en acetato de abiraterona de fórmula (I')



13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que la conversión comprende adicionalmente:
- proporcionar una solución de acetato de abiraterona en un disolvente orgánico;
  - calentamiento de la solución;
  - 5 aislamiento de la forma cristalina del acetato de abiraterona, y
  - secado de la forma cristalina aislada de acetato de abiraterona.
14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que el disolvente orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en n-hexano, n-heptano, ciclohexano, acetona, acetonitrilo (MeCN), dimetilsulfóxido (DMSO), metanol, etanol y combinaciones de los mismos.
- 10 15. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que el disolvente orgánico se combina con agua.
16. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que la forma cristalina del acetato de abiraterona se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X en polvo, con picos en aproximadamente 5,8°, 12,1°, 14,8°, 15,1°, 15,9°, 18,4°, 18,9°, 21,7°, 22,4° y 23,0° ± 0,2 grados en 2-theta.
- 15 17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que el patrón de difracción de rayos X en polvo es sustancialmente idéntico al patrón mostrado en la FIG. 1.
18. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que la forma cristalina de acetato de abiraterona presenta un espectro de absorción infrarrojo sustancialmente idéntico al espectro mostrado en la FIG. 2.
19. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que la forma cristalina del acetato de abiraterona presenta una curva DSC sustancialmente idéntica a la curva mostrada en la FIG. 3.
- 20 20. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que la forma cristalina de acetato de abiraterona presenta una curva TGA sustancialmente idéntica a la curva mostrada en la FIG. 4.

FIG. 1

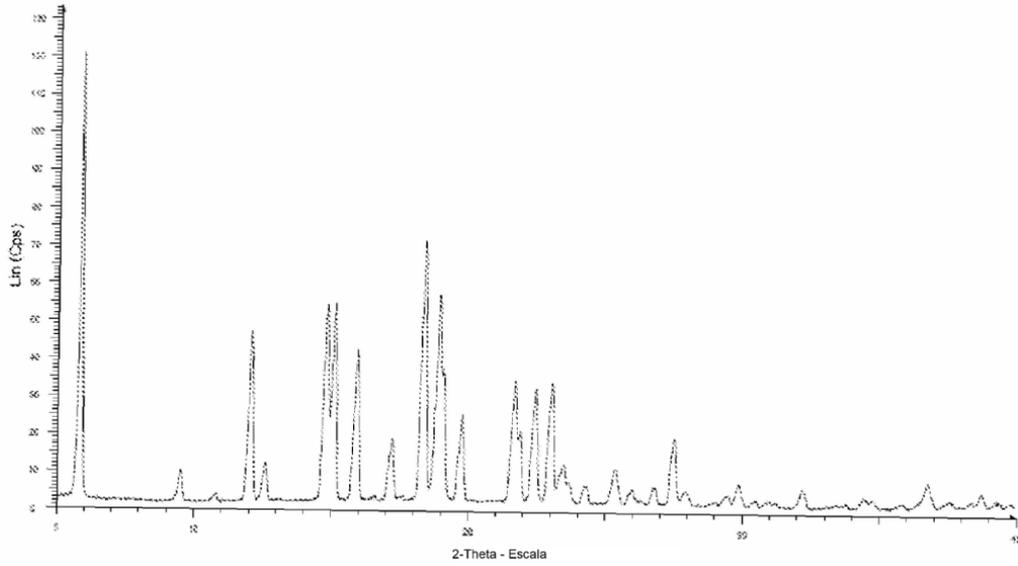


FIG. 2

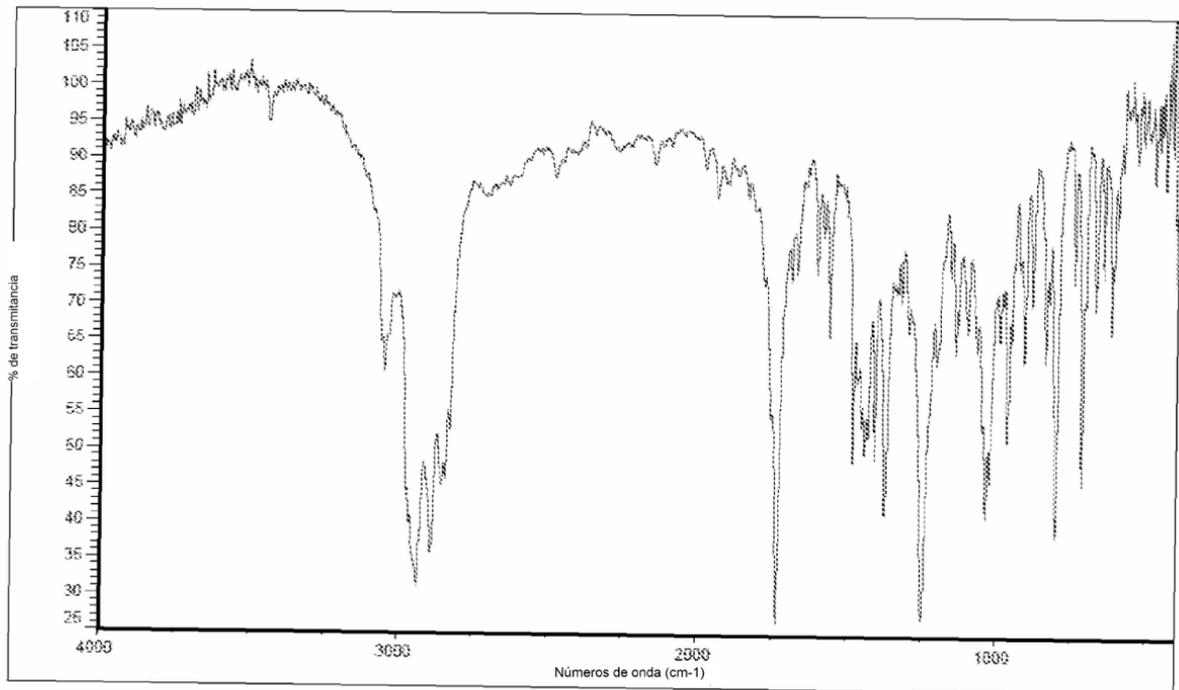


FIG. 3

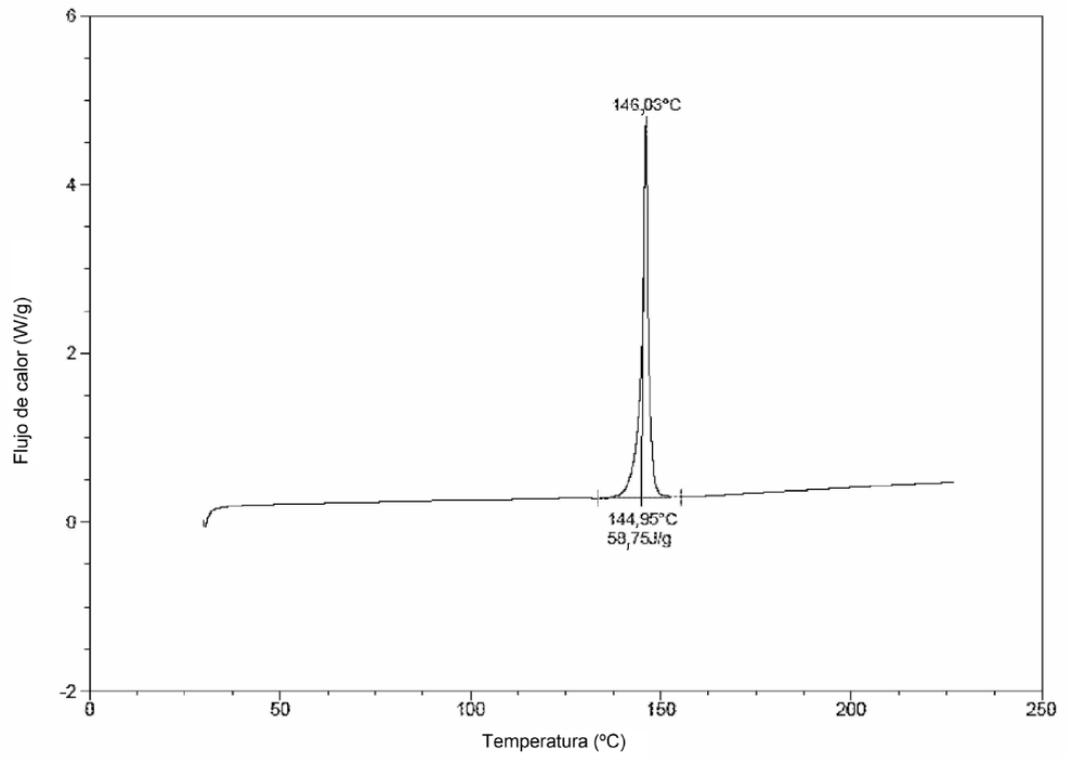


FIG. 4

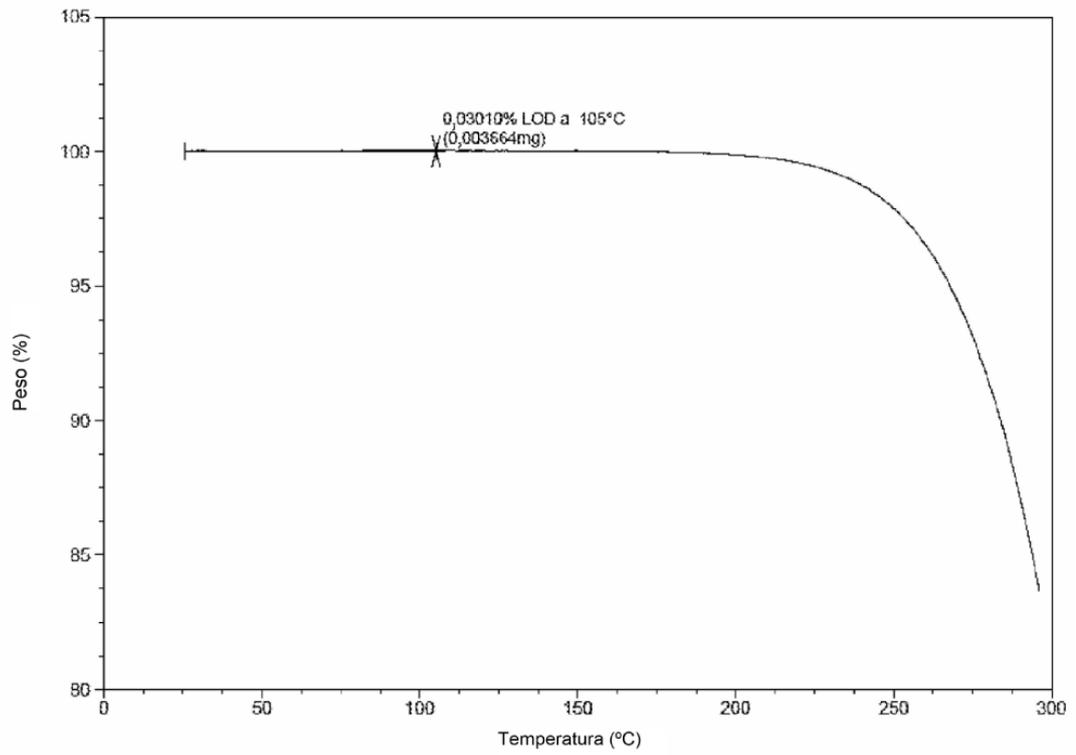


FIG. 5.

Esquema 1: La ruta sintética mostrada en la Patente de Estados Unidos n.º 5.604.213

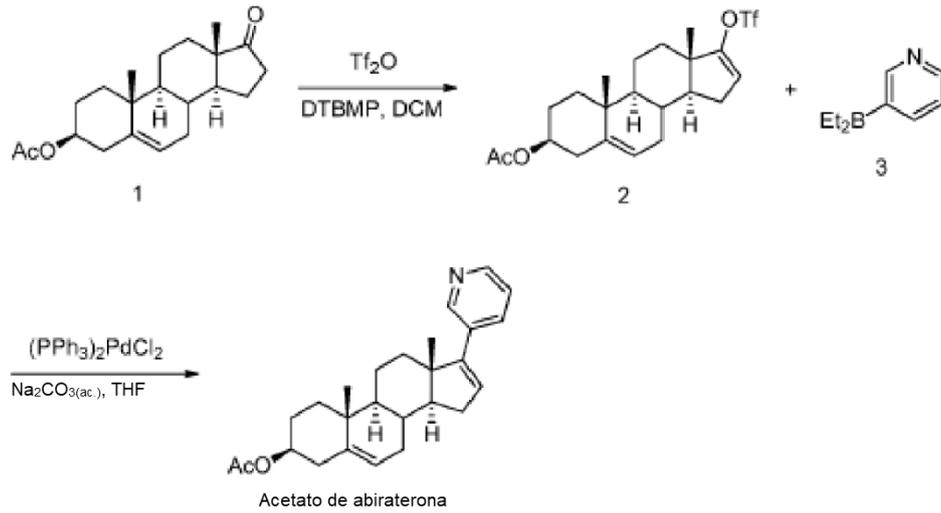


FIG. 6.

Esquema 2: Preparación de vinil triflato 2 mostrado en el documento WO2006021776A1

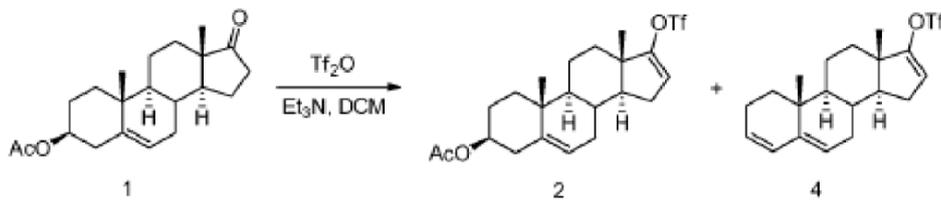


FIG. 7.

Esquema 3: Formación de la sal de acetato de abiraterona MsOH en el documento WO2006021776A1

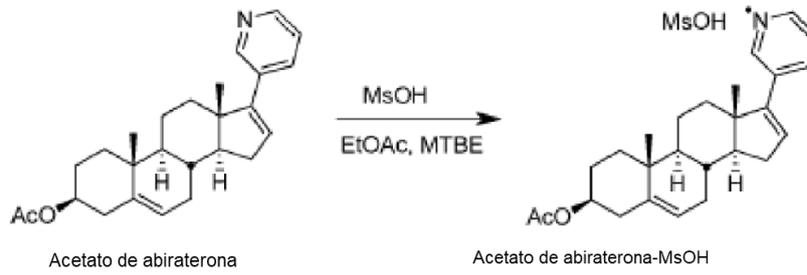


FIG. 8.

Esquema 4: Formación de la sal de acetato de abiraterona CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H mostrada en el documento CN102030798A

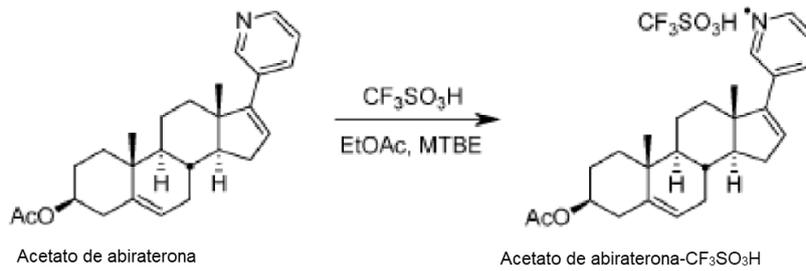


FIG. 9.

Esquema 5: La ruta sintética mostrada en la Patente de Estados Unidos n.º 5.604.213

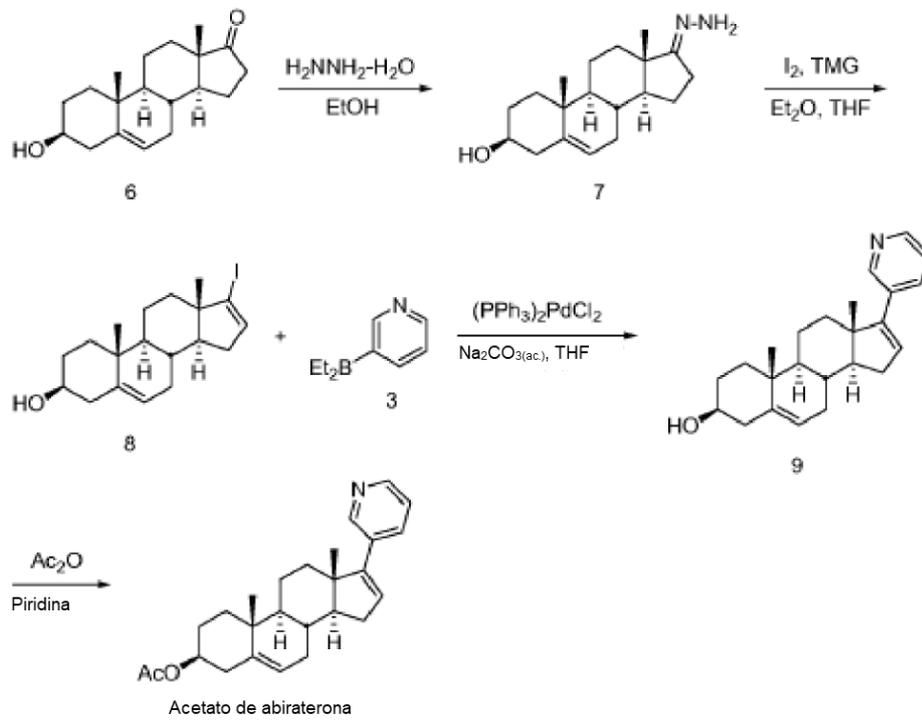


FIG. 10.

Esquema 6: La ruta sintética mostrada en el documento WO2013030410A2

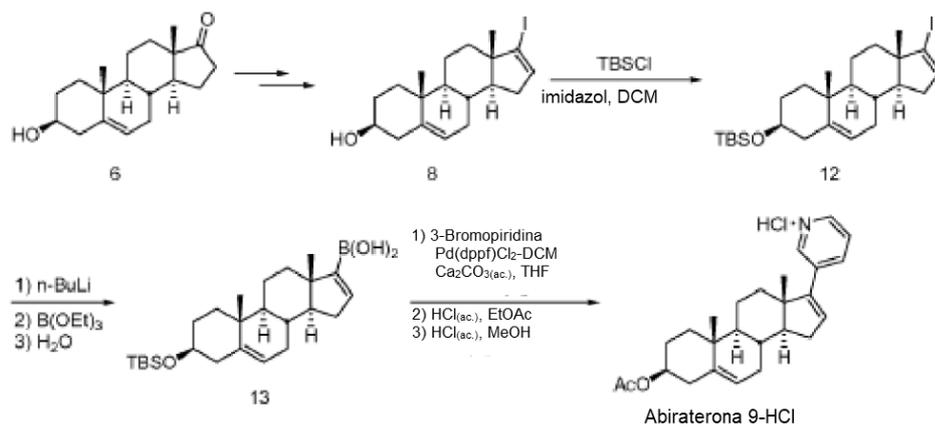


FIG. 11.

Esquema 7: La ruta sintética mostrada en el documento WO2013053691A1.

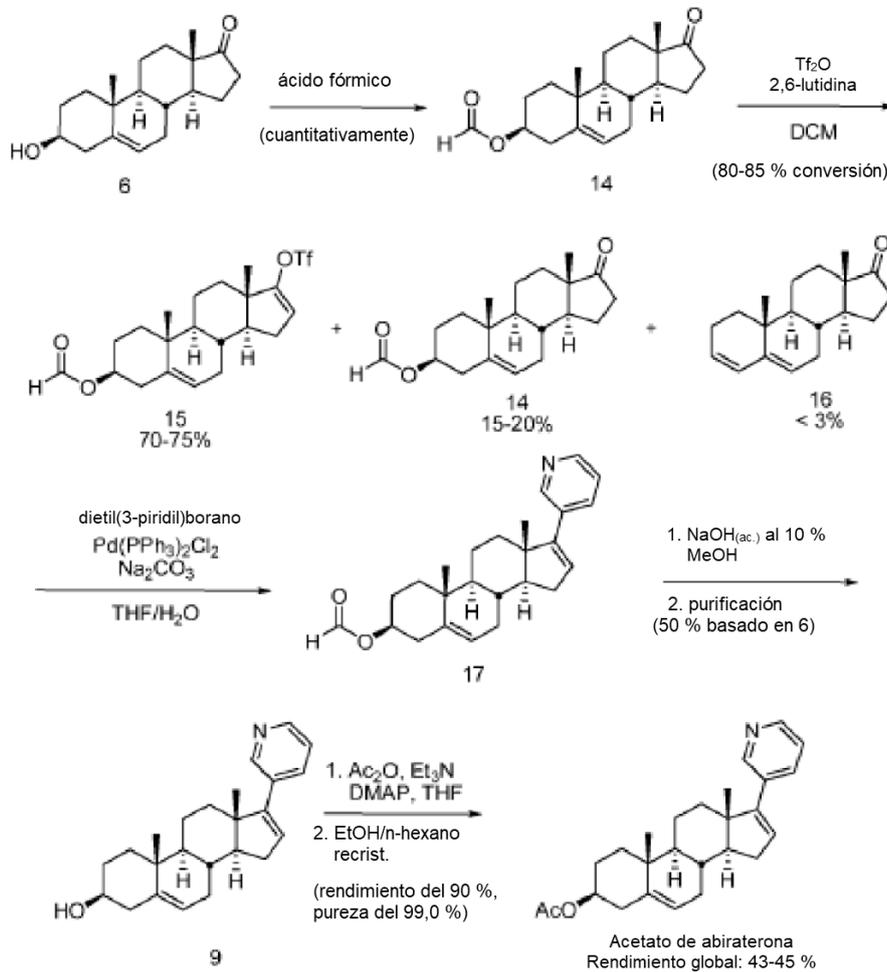


FIG. 12.

Esquema 8: La ruta sintética mostrada en *Steroids*, 2010, 75, 936-943.

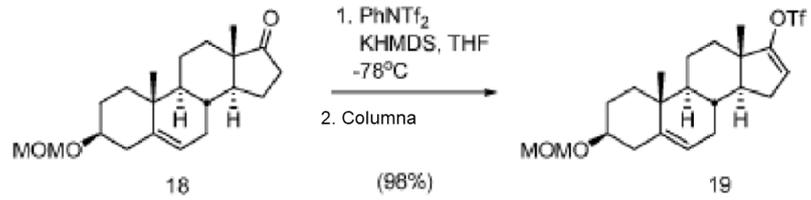


FIG. 13

Esquema 9: Formación de Compuestos de Fórmula (IV)

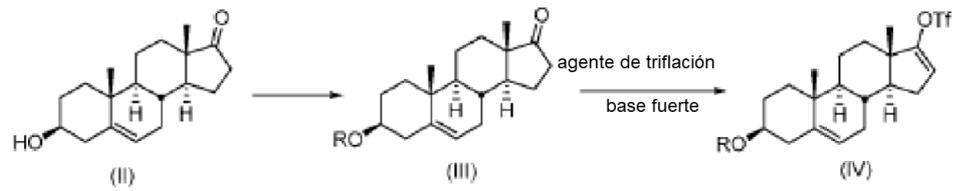


FIG. 14

Esquema 10: Formación de Abiraterona de Fórmula (I)

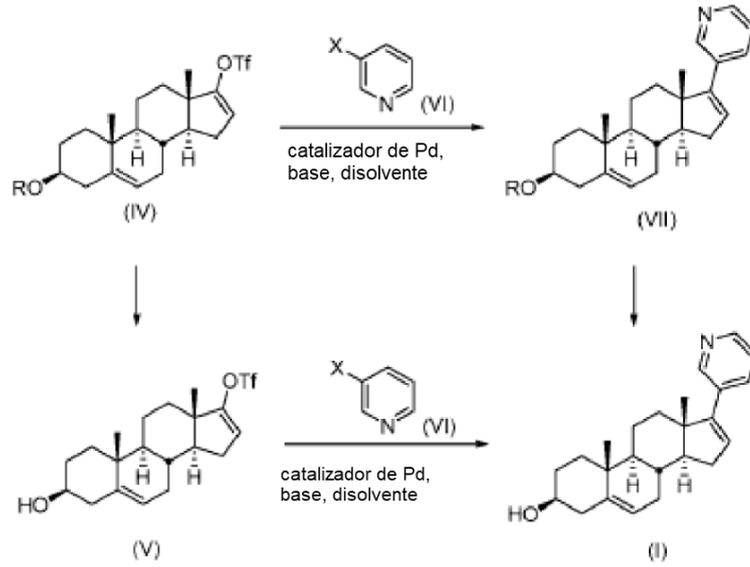


FIG. 15

Esquema 11. Acoplamiento de Suzuki de Vinil Triflato de Fórmula (IV) con ácido 3-piridilborónico de Fórmula (VI')



FIG. 16

Esquema 12. Acoplamiento de Suzuki de Vinil Triflato de Fórmula (V) con ácido 3-piridilborónico de Fórmula (VI'')

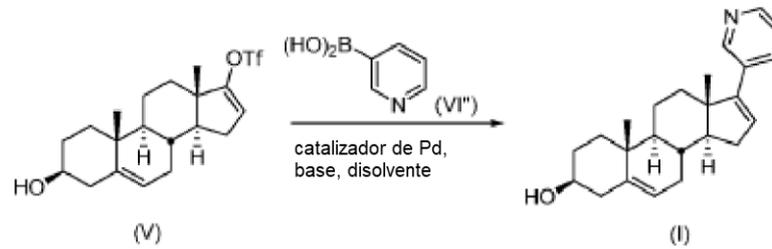


FIG. 17

Esquema 13. Formación de Acetato de Abiraterona de Fórmula (I')

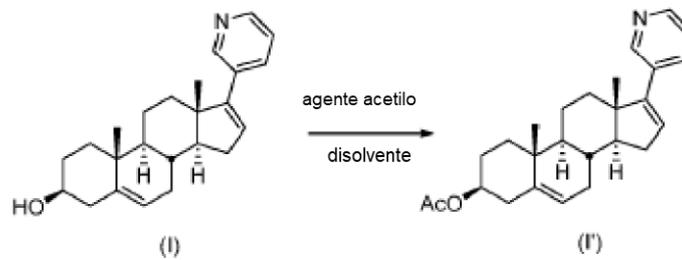


FIG. 18

Esquema de síntesis para compuestos de fórmula (III-a a III-d y IV-a a IV-d)

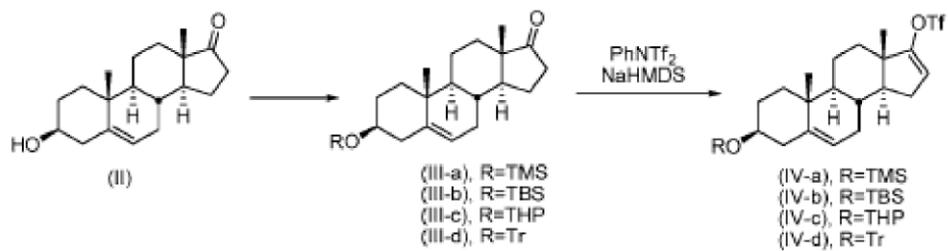


FIG. 19

Esquema de síntesis para la formación de Abiraterona de Fórmula (I)

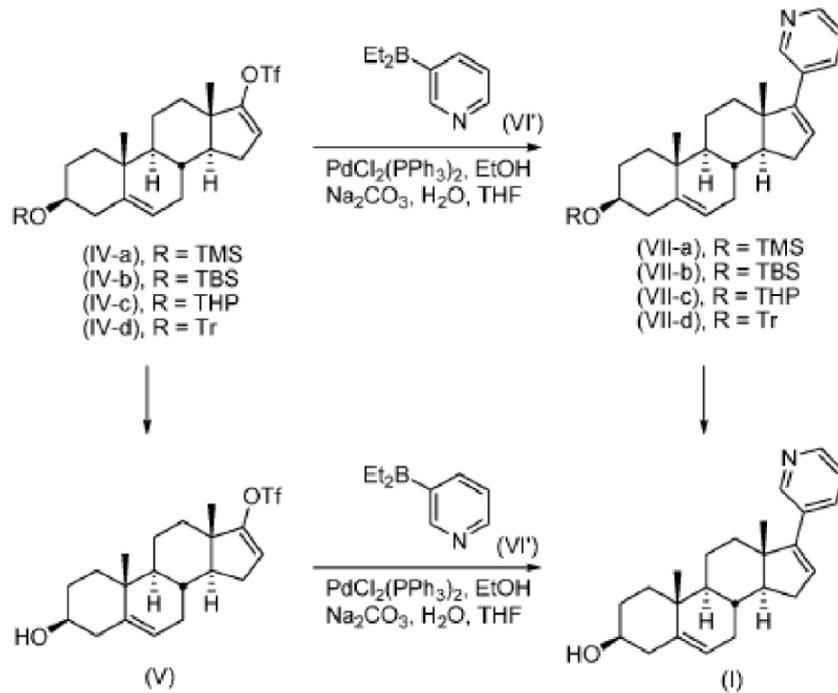


FIG. 20

Esquema de síntesis para el acoplamiento de Suzuki de vinil triflatos de fórmula (IV-a-d) con ácido 3-piridilborónico de Fórmula (VI'')

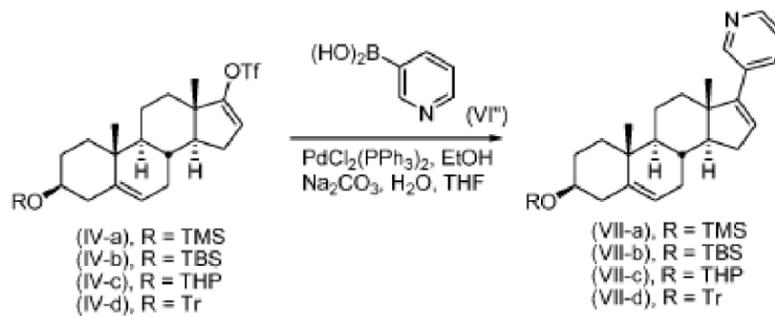


FIG. 21

Esquema de síntesis para el acoplamiento de Suzuki de vinil triflato de fórmula (V) con ácido 3-piridilborónico de Fórmula (VI')

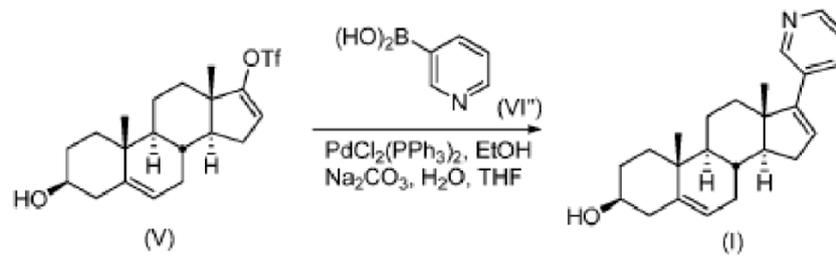


FIG. 22

Esquema de síntesis para un recipiente de preparación del compuesto de fórmula (I)

