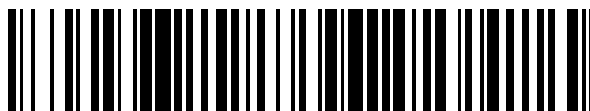


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 505**

51 Int. Cl.:

C07J 31/00 (2006.01)

C07J 43/00 (2006.01)

C07J 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2015 PCT/IB2015/050613**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015 WO15114518**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2015 E 15710878 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 3099701**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de acetato de abiraterona y sus productos intermedios**

30 Prioridad:

28.01.2014 IT MI20140111

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

11.02.2020

73 Titular/es:

**OLON S.P.A. (100.0%)
Strada Rivoltana km. 6/7
20090 Rodano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**CRISTIANO, TANIA y
ALPEGIANI, MARCO**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 741 505 T3

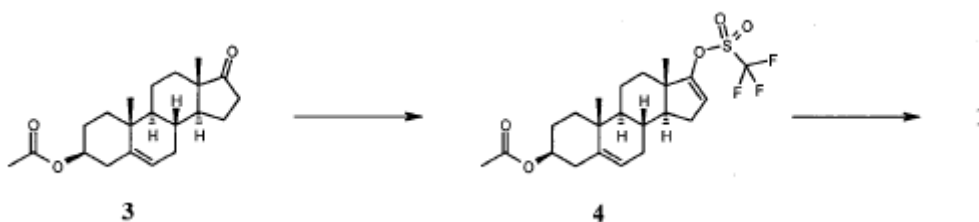
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de abiraterona y acetato de abiraterona con altos rendimientos y pureza. Un elemento clave del proceso es el aislamiento de un intermedio cristalino que hace que el proceso sea particularmente adecuado para su implementación a escala industrial.

El acetato de abiraterona, cuyo nombre químico es acetato de (3 β)-17-(3-piridinil)androsta-5,16-dien-3-ilo de fórmula (**1**), es el profármaco del metabolito activo abiraterona (**2**), un inhibidor selectivo de la enzima CYP17.

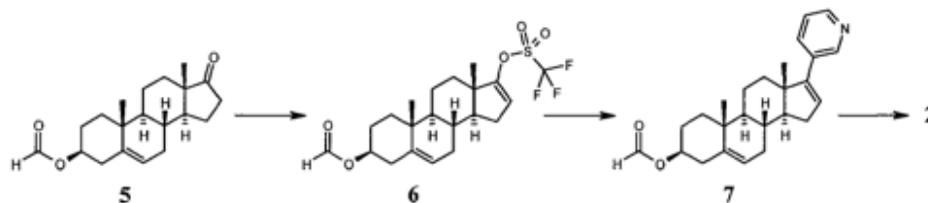


La preparación de acetato de abiraterona se describió originalmente en EP0633893. Su síntesis implica la conversión del carbonilo en la posición 17 de la dehidroepiandrosterona-3-acetato (acetato de prasterona, 3) en el enol triflato (4) correspondiente por tratamiento con anhídrido trifluorometanosulfónico y 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina (Esquema 1).



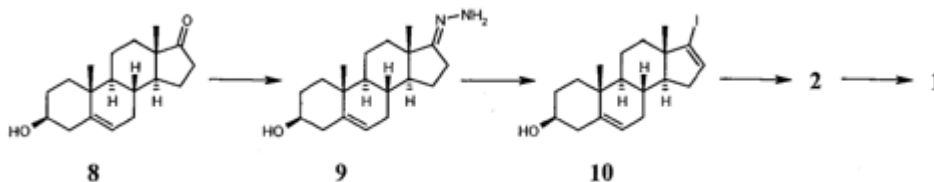
El uso de bases que son más comunes y más baratas que el 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina se reivindica en la solicitud de patente WO2006/021777. El uso de dichas bases también limita la formación de una impureza derivada de la eliminación del grupo éster en la posición 3, aunque la reacción de formación del compuesto intermedio (4) es incompleta, y el acetato de abiraterona crudo obtenido después de la reacción de Suzuki contiene cantidades apreciables de dehidroepiandrosterona-3-acetato (3). Dicho producto crudo se puede purificar por salificación de (1) con ácidos, en particular con ácido metanosulfónico, en *terc*-butil metil éter, como se reivindica en WO2006/021776; sin embargo, la pureza de la sal de metanosulfonato obtenida de este modo no es muy alta, incluso después de la recrystalización en alcohol isopropílico (pureza del producto crudo <90 %, pureza del producto purificado de aproximadamente 96 %) y los rendimientos son globalmente modestos. Purificaciones similares por salificación han sido objeto de publicaciones y/o solicitudes de patente, por ejemplo, a través de sulfato (IPCOM000211139D), fosfato (CN102731605), oxalato (CN103059090) o trifluoroacetato (WO2013/123878).

La solicitud de patente WO2013/053691 reivindica la preparación de abiraterona (2) usando, en lugar de acetato de prasterona (3), el formato correspondiente (5). De manera similar a la secuencia descrita anteriormente para (3), el formato (5) se convierte en triflato (6) y luego en formato de abiraterona (7), que se hidroliza en condiciones básicas para obtener abiraterona (2). Este último se puede acetilar a acetato de abiraterona (1) (Esquema 2).



Esquema 2

Un proceso alternativo para la preparación de acetato de abiraterona se describe en EP0721461 (Esquema 3).

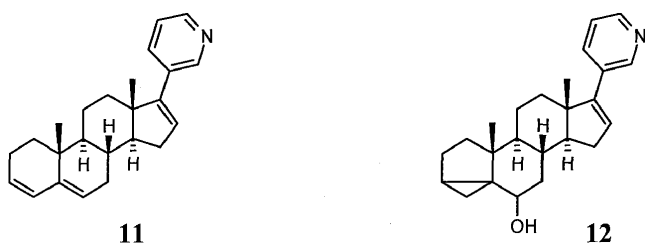


Esquema 3

El compuesto intermedio clave de dicho proceso es 17-yodo-androsta-5,16-dien-3 β -ol (10), obtenido en dos etapas a partir de dehidroepiandrosterona (prasterona, 8) a través de hidrazona (9). La reacción de Suzuki entre el yoduro de vinilo (10) y el dietil(3-piridil)borano conduce a la formación de abiraterona (2), que luego se acetila para dar acetato de abiraterona (1).

La evaluación de los métodos usados para sintetizar abiraterona (2) y acetato de abiraterona (1) como se describe en la técnica anterior demuestra que ninguno de dichos métodos parece tener características óptimas en términos de rendimiento, pureza, manejabilidad, costo y capacidad de implementación en una escala industrial.

En muchos casos, se forman impurezas que son difíciles de eliminar, como las que se enumeran a continuación; el trieno (11) y el derivado 3,5-ciclo (12) son específicos para la síntesis a través del triflato, y se deben a las impurezas que acompañan al triflato (4) y (6), que se usan típicamente como productos crudos en lugar de realizar costosas purificaciones cromatografías sobre sílice.



Además, la estabilidad limitada de dichos triflatos crudos 4 y 6 o las soluciones de los mismos influye fuertemente en la posibilidad de almacenamiento y tiene un impacto adverso en la planificación y la producción de la instalación de fabricación.

La preparación de acetato de abiraterona (1) también puede requerir una etapa de acetilación, que es necesaria en los casos en donde la síntesis usa abiraterona (2) como precursor, tal como en el documento WO2013/053691 y el documento WO95/09178, y también en la síntesis que usa acetato de prasterona (3) como material de partida, por ejemplo, como se informa en IPCOM000211139D. Los procesos de acetilación descritos son insatisfactorios en términos de la complejidad de las operaciones y/o de los rendimientos.

Cuando se usan los métodos de purificación descritos en la técnica anterior, es muy difícil eliminar completamente las impurezas presentes; además, los procedimientos son laboriosos y las pérdidas son muy altas.

El descubrimiento de un proceso que evite los inconvenientes ilustrados anteriormente sería, por lo tanto, altamente deseable.

Descripción de las figuras

Figura 1: Espectro de difracción de rayos X de polvo de (14)

Figura 2: Espectro infrarrojo de (14)

Figura 3: Espectro ^1H -NMR de (14)

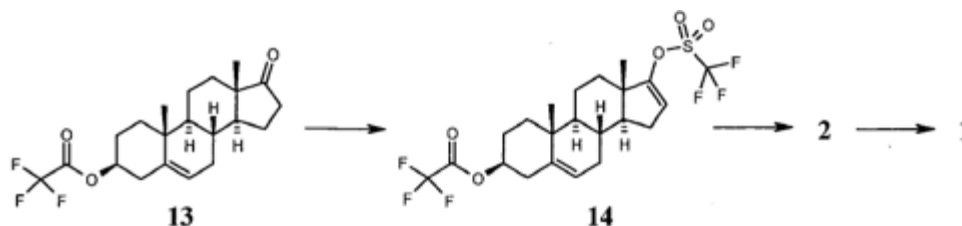
Figura 4: Espectro ^{13}C -NMR de (14)

Figura 5: Espectro ^{19}F -NMR de (14)

Descripción de la invención

Hemos encontrado inesperadamente que la abiraterona (2) se puede obtener con altos rendimientos y pureza mediante un proceso simple y eficiente que puede implementarse fácilmente a escala industrial, que implica proteger el hidroxilo en la posición 3 de prasterona como trifluoroacetato. También hemos encontrado que un compuesto intermedio clave de la síntesis se puede aislar convenientemente como un sólido cristalino.

El objeto de la presente invención es, por lo tanto, un proceso para la preparación de abiraterona (2) o acetato de abiraterona (1) que comprende las siguientes etapas (Esquema 4):



Esquema 4

- conversión de trifluoroacetato de prasterona (13) en triflato (14)
- cristalización opcional de triflato (14)
- conversión de triflato (14) en abiraterona (2)
- conversión opcional de abiraterona (2) en acetato de abiraterona (1).

Descripción detallada de la invención

- Conversión de trifluoroacetato de prasterona (13) en triflato (14)

La reacción de triflación se lleva a cabo de acuerdo con técnicas conocidas para la conversión de una función de cetona en un triflato de vinilo. Dichos métodos son bien conocidos por los expertos y tienen numerosas aplicaciones en el campo de los esteroides.

Operativamente, la reacción de triflación se lleva a cabo típicamente en presencia de un agente de triflación y una base en un disolvente orgánico.

Los agentes de triflación preferidos incluyen anhídrido trifluorometanosulfónico o una imida tal como *N*-(2-piridil)triflimida o *N*-feniltriflimida.

Las bases preferidas son aminas terciarias aromáticas tales como piridina, picolina, lutidina, 4-dimetilamina piridina, 2,6-di-*tert*-butilpiridina, 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina, o aminas terciarias alifáticas tales como trietilamina, *N*-metilpirrolidina, *N*-metilmorfolina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, o bases inorgánicas tales como carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos.

Los disolventes preferidos son hidrocarburos, más preferentemente hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano y clorobutano.

La reacción se realiza a una temperatura en el intervalo entre $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente entre $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante un tiempo de reacción en el intervalo entre 1 y 20 h, preferentemente entre 3 y 10 h.

La conversión es típicamente mayor que 90 % y el rendimiento molar es mayor que 80 %.

Al final de la reacción, la mezcla de reacción se inactiva, preferentemente con agua o con soluciones acuosas ácidas o básicas. La fase orgánica se puede usar directamente, "tal cual" o después de la concentración, para la siguiente etapa, o el triflato (14) se puede aislar por cristalización como se describe a continuación.

Las condiciones particularmente preferidas para la reacción de triflación son las siguientes:

- agente de triflación: anhídrido trifluorometanosulfónico (equivalentes: 1,0 a 1,5)
- base: picolina (equivalentes: 0,75 a 1,5)
- disolvente: cloruro de metileno

Para minimizar la formación de impurezas, la base se añade convenientemente a la mezcla de reacción, típicamente en un tiempo que oscila entre 1 y 5 horas, después de la adición de anhídrido. Cuando se opera bajo estas condiciones, es posible tener una conversión óptima de trifluoroacetato de prasterona (13) y un intermedio de triflato (14) de alta pureza. Disminuir la temperatura de reacción reduce la formación de impurezas.

b) Cristalización opcional de triflato (14)

El bajo perfil de impurezas de la fase orgánica que contiene triflato (14) permite aislarlo por cristalización. Después de la concentración de la fase orgánica, éste se puede cristalizar añadiendo un disolvente orgánico, preferentemente un alcohol como metanol, o una mezcla de disolventes. El producto así obtenido tiene usualmente una pureza superior al 90 %, y la principal impureza es el trifluoroacetato de prasterona (13).

Opcionalmente, el triflato (14) se recrystaliza en disolventes alcohólicos, preferentemente en metanol. El producto se obtiene con buenos rendimientos y una pureza muy alta (pureza de aproximadamente 99,5 %).

El triflato (14) es un producto cristalino caracterizado por el perfil de difracción de rayos X de polvo (XRPD), espectro IR y espectros de ¹H-NMR, ¹³C-NMR y ¹⁹F-NMR que se muestran en el Ejemplo 9.

c) Conversión de triflato (14) en abiraterona (2)

El triflato (14) se convierte preferentemente en abiraterona (2) en las condiciones especificadas por una condensación de Suzuki-Miyaura, también conocida como reacción de Suzuki y bien conocida por los expertos. El triflato (14) se condensa con un derivado 3-piridilborónico o 3-piridilborano en presencia de un catalizador basado en paladio.

El disolvente de reacción comprende una mezcla que consiste en un disolvente orgánico, preferentemente tetrahydrofurano, dioxano, metiltetrahydrofurano, acetonitrilo o tolueno, y una solución acuosa que contiene un bicarbonato, carbonato, hidróxido o carboxilato alcalino, tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio o acetato de potasio.

El derivado de 3-piridil borano es preferentemente un dialquil (3-piridil) borano.

El derivado 3-piridilborónico es preferentemente ácido 3-piridilborónico o un éster del mismo. El uso de dietil(3-piridil)borano es particularmente preferido.

El catalizador es preferentemente tetrakis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, o acetato de paladio o cloruro de paladio, en presencia de un ligando tal como trifenilfosfina.

La reacción se realiza típicamente en caliente, a una temperatura en el intervalo entre 40 °C y la temperatura de reflujo de la mezcla.

Las condiciones de reacción adecuadas son, por ejemplo, las descritas en las patentes/solicitudes de patente citadas anteriormente para el triflato (4).

Un procedimiento preferido consiste en hacer reaccionar triflato (14), aislado o no aislado, crudo o purificado, con dietil(3-piridil)borano en presencia de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio en una mezcla que comprende un disolvente orgánico como tetrahydrofurano, acetonitrilo o metiltetrahydrofurano, y una solución acuosa de un carbonato alcalino.

Preferentemente, se añaden a la mezcla de reacción aproximadamente 1,0 a 1,5 equivalentes de dietil(3-piridil)borano y 2 a 10 equivalentes de carbonato de sodio o potasio por mol de triflato (14). Con mayor preferencia, a la mezcla de reacción se añaden aproximadamente 1,1 a 1,3 equivalentes de dietil(3-piridil)borano y 3 a 5,5 equivalentes de carbonato de sodio o potasio por mol de triflato (14).

La evaluación de la relación estequiométrica, que es difícil de realizar cuando los triflatos no son aislables o no están aislados, como en el caso del triflato (3) o (5), es particularmente conveniente con el triflato (14), que puede aislarse como

un sólido cristalino, cuyo valor de ensayo se puede determinar fácilmente. Por lo tanto, es posible medir el derivado de borano con precisión, con beneficios en términos de calidad y rendimiento del producto de reacción.

El catalizador se añade preferentemente en cantidades en el intervalo de 0,001 a 0,020 equivalentes de triflato (14).

La reacción se lleva a cabo preferentemente a temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción e hidrólisis varía de 1 a 6 horas, preferentemente de 2 a 4 horas.

El producto de la reacción es abiraterona (2). Las condiciones típicas de la reacción de Suzuki aplicada al triflato (14) causan la hidrólisis simultánea del trifluoroacetato en la posición 3 del esteroide. Típicamente, la abiraterona (2) precipita de la mezcla de reacción y puede recuperarse, opcionalmente después de la adición de agua a la mezcla de reacción y/o la concentración parcial de la mezcla, por simple filtración.

La abiraterona (2) así obtenida se caracteriza por un alto grado de pureza, que supera típicamente el 98 %. Si es necesario, puede recristalizarse en un disolvente orgánico como metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo o cloruro de metileno, o una mezcla de estos. El producto se obtiene con buenos rendimientos y una pureza muy alta (> 99,5 %).

La abiraterona (2) se puede convertir en acetato de abiraterona (1) mediante uno de los métodos conocidos. La acetilación se puede realizar, por ejemplo, con un agente de acetilación tal como cloruro de acetilo o anhídrido acético en presencia de una base orgánica tal como piridina o trietilamina.

El trifluoroacetato de prasterona (13) es un producto conocido que puede prepararse mediante técnicas conocidas a partir de la prasterona (dehidroepiandrosterona) (8), un producto intermedio comercialmente disponible que se usa ampliamente en la producción de derivados de esteroides.

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1 - Síntesis de triflato y trifluoroacetato de prasterona

Anhídrido trifluorometanosulfónico (47 ml) y una solución de picolina (26 ml) en cloruro de metileno (200 ml) se añaden en secuencia a una solución de trifluoroacetato de prasterona (100 g) en cloruro de metileno (1,8 l), manteniendo la temperatura a -25 °C (± 5 °C), y se deja en agitación durante aproximadamente 9 h. Después de la adición de agua (1,5 l), la fase orgánica se separa y se lava con agua y cloruro de sodio acuoso, se concentra al vacío y se añade metanol (aproximadamente 400 ml), para obtener un precipitado. El sólido se filtra, se lava con metanol y se seca al vacío. El triflato crudo obtenido de este modo (aproximadamente 130 g; el análisis por HPLC indica un contenido de 118 g de triflato puro y 9,6 g de trifluoroacetato de prasterona) se puede usar para preparar abiraterona sin purificación adicional.

Ejemplo 2 - Síntesis de abiraterona

En un ambiente de gas inerte, se añaden dietil(3-piridil)borano (28 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (1,2 g) y una solución acuosa 2M de carbonato de sodio (320 ml) a una solución de triflato y trifluoroacetato de prasterona preparada como se describe en el Ejemplo 1 (100 g) en tetrahidrofurano (1,4 l). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante aproximadamente 2 h; luego se enfría a temperatura ambiente y se añade agua (1.0 L). La suspensión se enfría a 0-5 °C y se filtra. Después del secado, se obtienen 42 g de abiraterona cruda (pureza de aproximadamente 98 %).

Ejemplo 3 - Síntesis de abiraterona

En un ambiente de gas inerte, se añaden dietil(3-piridil)borano (6,9 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0,3 g) y una solución acuosa 2M de carbonato de sodio (106 ml) a una solución de triflato y trifluoroacetato de prasterona preparada como se describe en el Ejemplo 1 (25 g) en tetrahidrofurano (350 ml). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante aproximadamente 2 h; luego se enfría a temperatura ambiente y se añade agua (250 ml). La suspensión se concentra al vacío hasta la mitad de su volumen y luego se filtra. Se obtienen 13 g de abiraterona cruda (pureza de aproximadamente 90 %).

Ejemplo 4 - Síntesis de triflato y trifluoroacetato de prasterona

La preparación descrita en el Ejemplo 1 se realiza a una temperatura de 0 °C (± 5 °C) durante aproximadamente 6 h. Después de la adición de agua, la fase orgánica se separa y se lava con agua y cloruro de sodio acuoso. La solución se concentra al vacío y se añaden metanol y acetonitrilo para obtener un precipitado, que se aísla por filtración y se seca al vacío. El producto del título se obtiene con un rendimiento de 115 % p/p y 97 % de pureza.

Se obtiene un producto con una pureza del 99,5 % por recristalización en metanol.

Ejemplo 5 - Síntesis de triflato y trifluoroacetato de prasterona

Anhídrido trifluorometanosulfónico (25 ml) a -10 °C (± 5 °C) y carbonato de sodio (35 g) en porciones se añaden en secuencia a una solución de trifluoroacetato de prasterona (50 g) en cloruro de metileno (0,8 l). La solución se mantiene bajo agitación durante aproximadamente 12 h, y luego se añade agua. La fase orgánica se separa y se lava con agua y cloruro de sodio acuoso. La solución se concentra al vacío y se añade metanol, seguido de acetonitrilo (relación metanol/acetonitrilo 2:1; aproximadamente 300 ml) para obtener un precipitado. El sólido se filtra, se lava con metanol y se seca al vacío (aproximadamente 60 g, pureza > 98 %).

Ejemplo 6 - Caracterización de triflato y trifluoroacetato de prasterona

El triflato y trifluoroacetato de prasterona es un producto cristalino caracterizado por el perfil de difracción de rayos X de polvo (XRPD), espectro IR y espectros de $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ y $^{19}\text{F-NMR}$ informados a continuación.

XRPD

El difractograma de XRPD se obtuvo con la instrumentación y en las condiciones que se describen a continuación:

Difractómetro	: Bruker D2
Goniómetro	: theta/theta
Radiación	: $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5419\text{\AA}$)
Detector	: 1-dimensional LYNXEYE
Escaneo	: continuo
Voltaje	: KV 30, mA 10
Intervalo de escaneo	: 2,6- 40° 2 θ
Incremento	: 0,02° 2 θ
Tiempo por incremento	: 53 seg

El espectro de XRPD es sustancialmente como se muestra en la Figura 1, y comprende los picos, con valores de ángulo 2-theta (2 θ), reportados en la Tabla 1.

Tabla 1

Ángulo (2 θ)	Intensidad (conteo)	Intensidad relativa (%)
7,26	2795	28,80
8,99	1003	10,33
10,65	335	3,45
11,40	594	6,12
12,25	3297	33,97
12,78	390	4,02
14,53	1239	12,77
16,15	7286	75,07
16,78	1666	17,17
17,71	9705	100,00
18,52	650	6,70

5	21,12	1457	15,01
	21,34	594	6,12
	22,90	6112	62,98
	24,95	552	5,69
10	27,12	559	5,76
	33,83	929	9,57

15 IR

El espectro de IR (1 % de pastillas de KBr) se adquirió en modo de transmisión usando un espectrofotómetro Perkin Elmer Spectrum 1000, y se informa en la Figura 2. Comprende bandas de absorción características a 2962, 1778, 1741, 1633, 1229 y 1155 cm^{-1} , *entre otros*.

20 NMR

Los espectros de NMR se adquirieron con un espectrómetro Varian Mercury 300 usando cloroformo deuterado como disolvente.

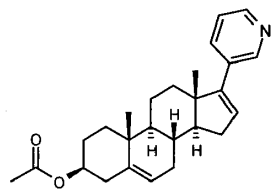
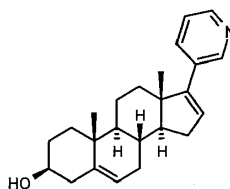
25 El espectro de ^1H -RMN se presenta en la Figura 3 y muestra (*entre otros*) los siguientes desplazamientos químicos δ (ppm): 5,59, m, 1H; 5,44, d, $J = 5,5$ Hz, 1H; 4,81, m, 1H; 1,0-2,5, m, anillo de esteroides; 1,00, 1,08, s, 2 CH_3 .

El espectro de ^{13}C -NMR (Attached Proton Test) se presenta en la Figura 4 y muestra (*entre otros*) los siguientes desplazamientos químicos δ (ppm): 159, 139, 2 =C; 123,1, 114,6, 2 =CH-; 157, 118, 2 CF_3 ; 78,7, O-CH.

30 El espectro de ^{19}F -NMR se informa en la Figura 5 y muestra los siguientes desplazamientos químicos δ (ppm): 109, 111, 2 CF_3 .

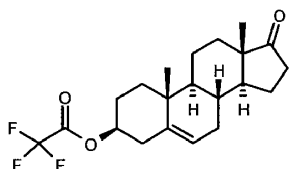
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de abiraterona (2) o acetato de abiraterona (1)

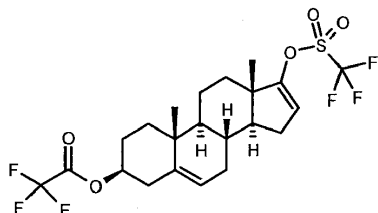
**1****2**

que comprende las siguientes etapas:

- a) conversión de trifluoroacetato de prasterona (13)

**13**

al triflato (14)

**14**

- b) cristalización opcional de (14);
c) conversión de (14) en abiraterona (2);
d) conversión opcional de abiraterona (2) en acetato de abiraterona (1).

2. Procedimiento para la preparación de abiraterona (2) de acuerdo con la reivindicación 1.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la etapa a) se lleva a cabo en presencia de un agente de triflación, preferentemente anhídrido trifluorometanosulfónico, y de una base seleccionada del grupo que consiste en aminas terciarias aromáticas o alifáticas o bases inorgánicas, preferentemente picolina, en un disolvente orgánico, preferentemente cloruro de metileno.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la cristalización opcional de (14) tiene lugar en un disolvente alcohólico, preferentemente metanol.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en donde (14) se condensa en la etapa c) con un derivado 3-piridilborónico o 3-piridilborano, preferentemente con dietil(3-piridil)borano, en presencia de un catalizador basado en paladio, preferentemente dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, en un disolvente de reacción que comprende una mezcla que consiste en un disolvente orgánico, preferentemente tetrahidrofurano, acetonitrilo o metiltetrahidrofurano, y una solución acuosa que contiene un bicarbonato, carbonato, hidróxido o carboxilato alcalino, preferentemente un carbonato alcalino.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de acetato de abiraterona (1).

- 5
- 10
7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 en donde la etapa d) comprende la reacción de abiraterona (2) con anhídrido acético en ausencia de bases o catalizadores de acetilación.
 8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 en donde la etapa d) se lleva a cabo sin disolvente.
 9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 en donde la etapa d) se lleva a cabo en un disolvente aprótico.
 10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9 en donde el disolvente aprótico es un éster seleccionado de acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo.

Figura 1

Trifluoroacetato enoltriflato de prasterona (praf tfa 1128-56)

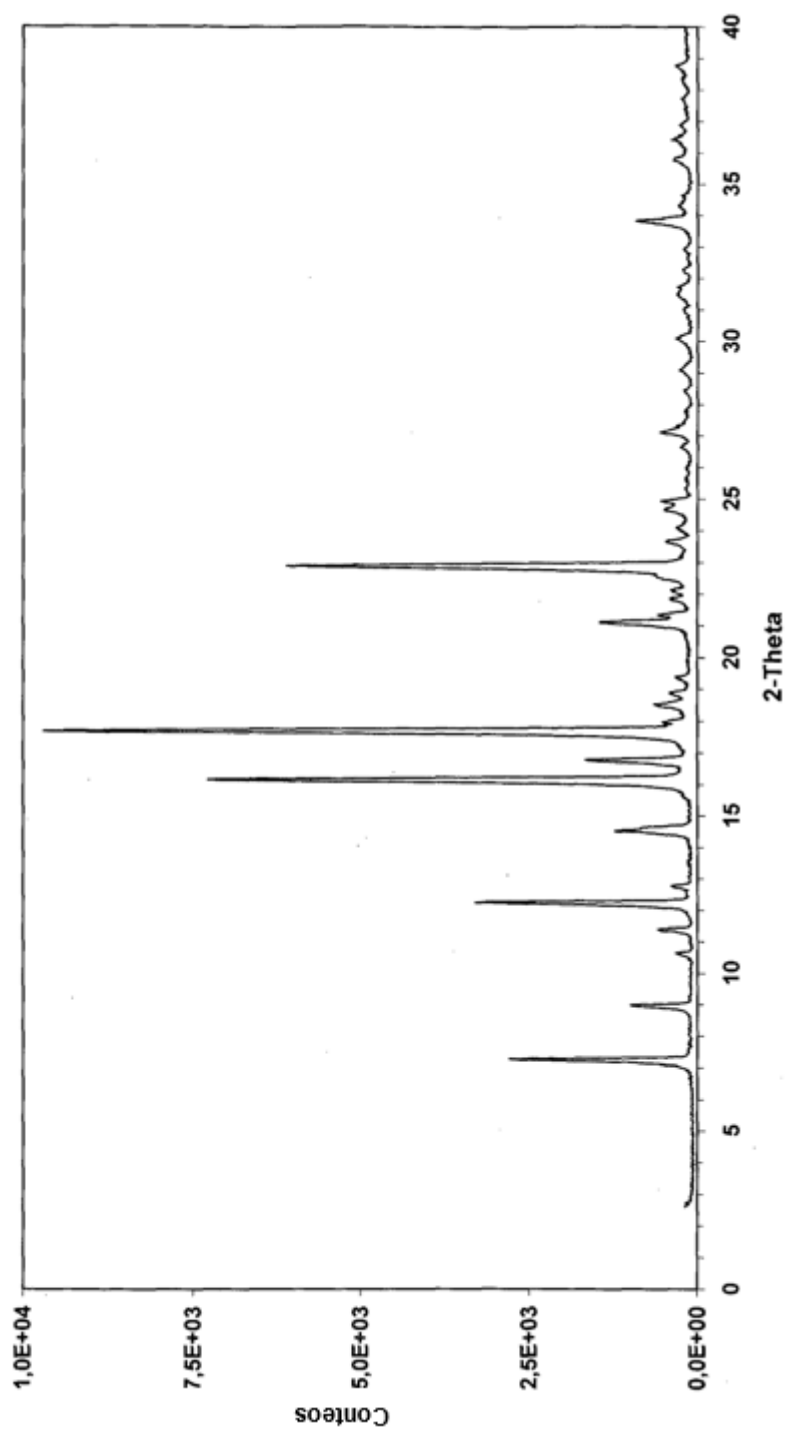


Figura 2

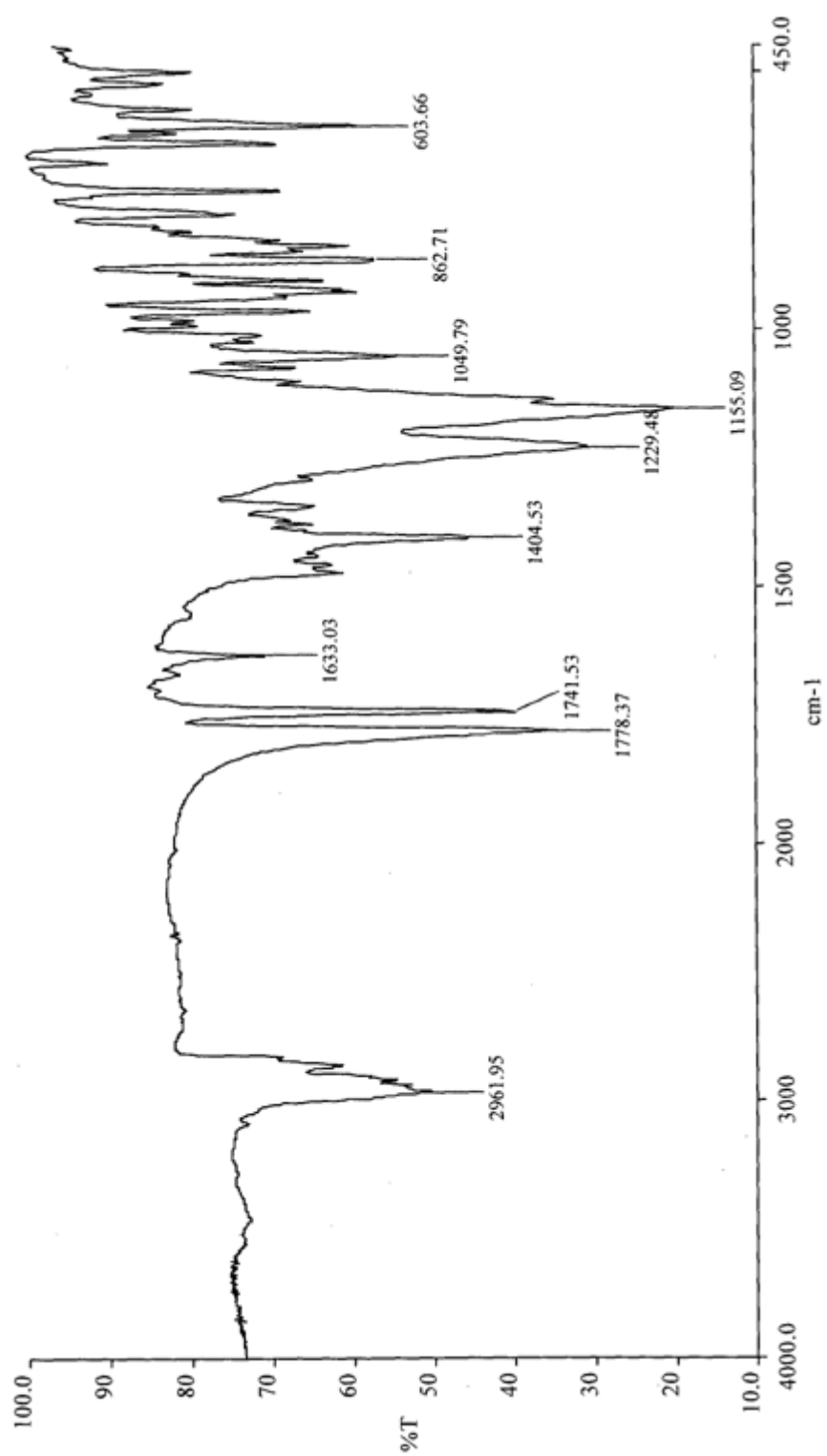


Figura 3

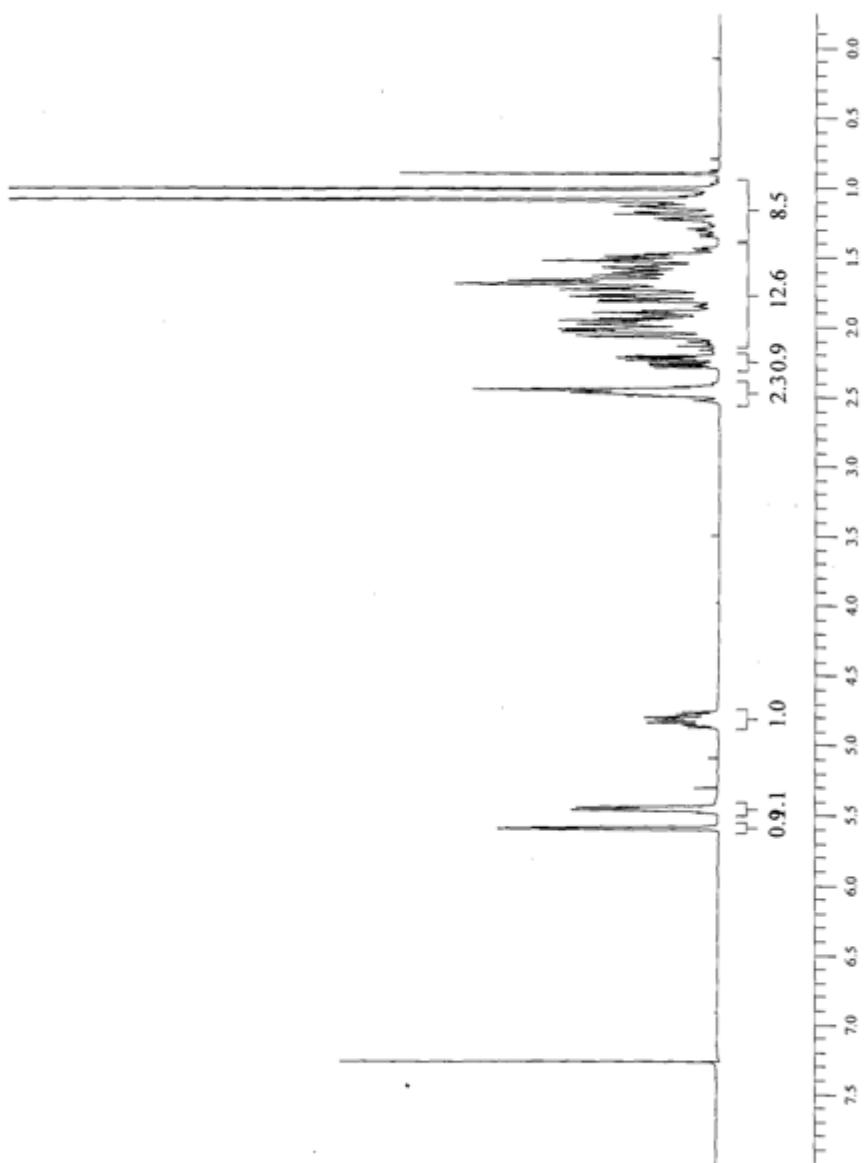


Figura 4

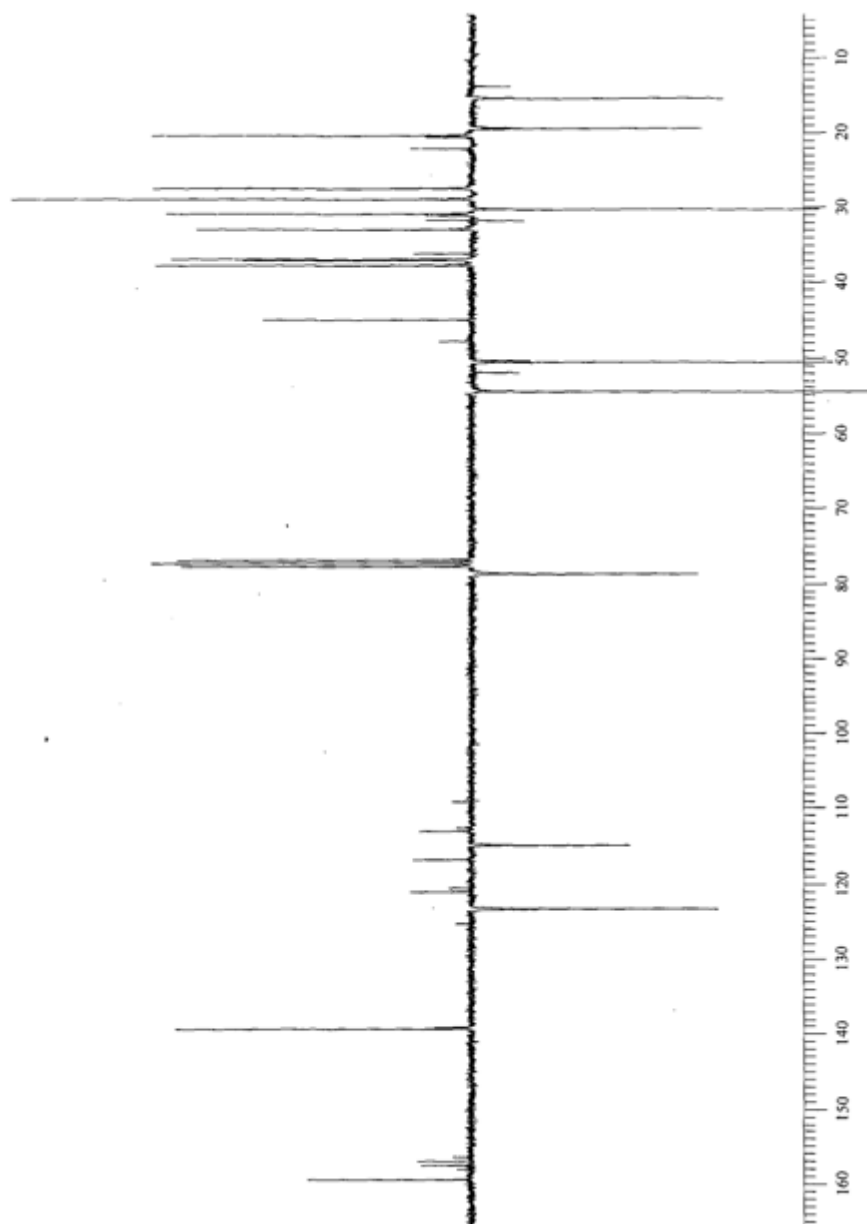


Figura 5

