

**KORRIGERT FORSIDE / CORRECTED FRONT COVER****(12) PATENT****(19) NO****(11) 329472****(13) B1****NORGE****(51) Int Cl.  
C07J 73/00 (2006.01)****Patentstyret**

|      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |      |                           |                                                                               |
|------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Søknadsnr             | 20050769                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | (86) | Int.inng.dag og søknadsnr | 2003.07.02<br>PCT/CH2003/00435                                                |
| (22) | Inng.dag              | 2005.02.11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | (85) | Videreføringsdag          | 2005.02.11                                                                    |
| (24) | Løpedag               | 2003.07.02                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | (30) | Prioritet                 | 2002.07.16, CH, 1242/02<br>2002.08.08, CH, 1375/02<br>2003.01.08, CH, 0015/03 |
| (41) | Alm.tilgj             | 2005.02.11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |                           |                                                                               |
| (45) | Meddelt               | 2010.10.25                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |                           |                                                                               |
| (73) | Innehaver             | Siegfried Generics International AG, Untere Brühlstrasse 4, CH-4800 ZOFINGEN, Sveits<br>Beat W Müller, Vogesenstrasse 31, CH-4106 THERWIL, Sveits<br>Beat Theodor Weber, Wiesenstrasse 4, CH-4800 ZOFINGEN, Sveits<br>Norbert Schärer, Rütliweg 8, CH-5036 OBERENTGELDEN, Sveits<br>Onsagers AS, Postboks 6963 St Olavs Plass, 0130 OSLO, Norge |      |                           |                                                                               |
| (72) | Oppfinner             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |      |                           |                                                                               |
| (74) | Fullmektig            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |      |                           |                                                                               |
| (54) | Benevnelse            | <b>Fremgangsmåte for fremstilling av 17 <math>\beta</math>-substituert 4-aza-androst-1-en-3-on-forbindelser</b>                                                                                                                                                                                                                                 |      |                           |                                                                               |
| (56) | Anførte publikasjoner | EP 428366 A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |      |                           |                                                                               |
| (57) | Sammendrag            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |      |                           |                                                                               |

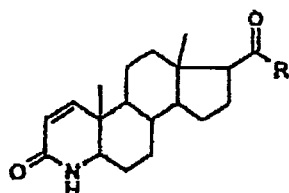
Oppfinnelsen angår en fremgangsmåte til å produsere 17 $\beta$ -substituert 4-aza-androst-1-en-3-on-forbindelse med generell formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ved (A) å innføre beskyttende grupper i 3-keto-4-azagruppen til den korresponderende 1,2dihydroforbindelse, for derved å fremstille en forbindelse med generell formel (III), (B) å reagere forbindelsen oppnådd slik i nærvær av (i) en hydreringskatalysator og i nærvær av (ii) eventuelt substituert benzokinon, allyletylkarbonat og/eller allylpropylkarbonat og (C) å fjerne de beskyttende-gruppene R<sub>3</sub> og R<sub>4</sub> og eventuelt konvertere forbindelsen oppnådd på denne måten til et salt.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte til å innføre en 1,2-dobbelbinding i 3-okso-3-azasteroider ved dehydrogenering av 3-okso-4-azasteroider mettet i 1,2-posisjonen, særlig ved dehydrogenering av 17 $\beta$ -substituert 3-okso-4-azasteroider for å fremstille de tilsvarende 17 $\beta$ -substituert 3-okso-4-azasteroider som har en dobbeltbinding i 1,2-posisjonen.

- EP 0 155 096 beskriver fremstilling av 17 $\beta$ -substituert-4-aza-5-alfa-androstaner som har en 1,2-dobbelbinding ved oksidering av den tilsvarende 1,2-dihydroforbindelse ved hjelp av benzenselenanhydrid. Videre fremgangsmåter for å innføre en 1,2-dobbelbinding i 17 $\beta$ -substituert-4-aza-5-alfa-androstaner er f.eks. også beskrevet i EP 0 298 652, EP 0 428 366 og EP 0 473 225. 17 $\beta$ -substituert 4-aza-5-alfa-androstaner som har en 1,2-dobbelbinding er meget brukte farmasøytisk aktive forbindelser. Av betydning er f.eks. forbindelsen 17 $\beta$ -(N-tert-butylkarbamoyl)-4-azaandrost-1-en-3-on (finasterid) som blir anvendt f.eks. som en 5-alfa-reduktaseinhibitor til behandling av benign prostatahyperplasi eller av alopecia androgenitica. Av betydning er også f.eks. 17 $\beta$ -{N-[2,5-bis(trifluormetyl)fenyl]}-4-azaandrost-1-en-3-on (dutasterid). De kjente fremgangsmåtene til å fremstille disse forbindelsene har spesifikke ulemper slik at det er et behov for forbedrede alternative fremgangsmåter.

Den foreliggende oppfinnelse angår en slik alternativ fremstillingsfremgangsmåte.

- Den foreliggende oppfinnelse er definert i kravene og gjelder en fremgangsmåte til fremstilling av 17 $\beta$ -substituert 4-aza-androst-1-en-3-on-forbindelse med den generelle formel (I):



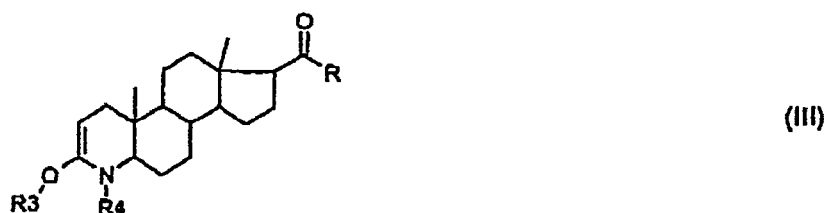
hvor

- 25 R er hydroksyl, eventuelt substituert, lineært eller forgrenet (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl eller (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkenyl; fenyl eller benzyl; et -OR<sub>1</sub>-radikal, eller et -NHR<sub>1</sub>-radikal, eller et -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-radikal;
- R<sub>1</sub> er hydrogen, eventuelt substituert, lineært eller forgrenet (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl eller (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkenyl, eller eventuelt substituert fenyl;
- 30 R<sub>2</sub> er hydrogen, metyl, etyl eller propyl; eller -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> er en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring, og når R = hydroksyl også et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er kjennetegnet ved at

(A) beskyttende grupper blir innført i 3-keto-4-aza-resten (laktamrest) av en forbindelse med generell formel (II):



slik at en forbindelse med generell formel (III) blir dannet:



5

hvor

$R_3$  er trialkylsilyl eller, sammen med  $R_4$ ,  $-C(O)-C(O)-$  eller  $-C(O)-Y-C(O)-$ radikalet;

$R_4$  er alkyloksykarbonyl eller fenyloksykarbonyl, fortrinnsvis Boc (= tert-butylloksykarbonyl); eller trialkylsilyl, eller, sammen med  $R_3$ ,  $-C(O)-C(O)-$  eller  $-C(O)-Y-C(O)-$ radikal;

10

$Y$  er  $-[C(R_5)(R_6)]_n-$  eller  $-CH(R_5)=CH(R_6)-$ , eller ortofenylen;

$R_5$  og  $R_6$  er hver uavhengig hydrogen, lineært eller forgrenet ( $C_{1-8}$ )alkyl eller alkenyl, eventuelt substituert fenyl eller benzyl; og

$n$  er et helt tall fra 1-4;

15

og hvor, i det tilfellet at  $R$  er hydroksyl, har det eventuelt reagert med en beskyttende gruppe;

(B) forbindelsen oppnådd [i trinn (A)] blir reagert i nærvær (i) av en dehydrogeneringskatalysator valgt fra forbindelsene i gruppe VIII i grunnstoffenes periodiske tabell, fortrinnsvis fra forbindelsene jern, rutenium og osmium, kobolt, rhodium og iridium; nikkel, palladium og platina; kobber, sølv og gull, og i nærvær av (ii) eventuelt substituert benzokinon, allkylmetylkarbonat, allyletylkarbonat og/eller allylpropylkarbonat, og  $\Delta^1$  dobbelbindingen blir innført i 1-/2-posisjonen, og

20

(C) de beskyttende gruppene  $R_3$  og  $R_4$  blir fjernet og når  $R$  = hydroksyl blir den resulterende forbindelse eventuelt konvertert til et salt.

25

R er fortrinnsvis lineær eller forgrenet ( $C_1$ - $C_6$ )alkyl, fortrinnsvis metyl, etyl, propyl, eller n-butyl, sek-butyl eller tert-butyl, fortrinnsvis tert-butyl; eller et  $-OR_1$ -radikal, eller et  $-NHR_1$ -radikal, eller et  $-NR_1R_2$ -radikal.  $-NHR_1$ -radikalet er foretrukket.

- 5 Når R er hydroksyl (eller  $-C(O)R$ -radikalet er karboksyl), er det også mulig i overensstemmelse med oppfinnelsen å fremstille et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen med formel (I), fortrinnsvis et alkalimetallsalt, et jordalkalimetallsalt eller et ammoniumsalt, fortrinnsvis et salt av natrium, kalium eller ammonium, fortrinnsvis et salt av natrium eller kalium.

- 10  $R_1$  er fortrinnsvis lineær eller forgrenet ( $C_1$ - $C_6$ )alkyl, eller er eventuelt substituert fenyl.  $R_1$  som ( $C_1$ - $C_6$ )alkyl er fortrinnsvis metyl, etyl, propyl, n-butyl, sek-butyl eller tert-butyl, fortrinnsvis tert-butyl.  $R_1$  som eventuelt substituert fenyl er fortrinnsvis mono(trifluormetyl)-fenyl eller bis(trifluormetyl)fenyl, fortrinnsvis 2,5-bis(trifluormetyl)fenyl.

I  $-NR_1R_2$ -radikalet er  $R_2$  fortrinnsvis metyl.

- 15  $-NR_1R_2$ -substituenten som en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring er fortrinnsvis et radikal av piperidin eller pyrrolidin.

$-NHR_1$ -substituenten er foretrukket når  $R_1$  er tert-butyl eller 2,5-bis(trifluormetyl)fenyl.

- 20  $R_3$  er fortrinnsvis trimetylsilyl eller, sammen med  $R_4$ ,  $-C(O)-C(O)-$  eller  $-C(O)-Y-C(O)$ radikalet.

$R_4$  er fortrinnsvis Boc, trimetylsilyl eller, sammen med  $R_3$ ,  $-C(O)-C(O)-$  eller  $-C(O)-Y-C(O)$ -radikalet.  $R_4$  er fortrinnsvis Boc eller sammen med  $R_3$   $-C(O)-C(O)-$  eller  $-C(O)-Y-C(O)$ -radikalet.

- 25  $R_4$  som alkyloksykarbonyl er fortrinnsvis isobutyloksykarbonyl, tert-butyloksykarbonyl, tert-amylloksykarbonyl, syklobutyloksykarbonyl, 1-metylsyklobutyloksykarbonyl, syklopentyloksykarbonyl, sykloheksyloksykarbonyl, 1-metylsykloheksyloksykarbonyl, fortrinnsvis tert-butyloksykarbonyl.

$R_5$  og  $R_6$  er fortrinnsvis hver uavhengig hydrogen, lineær eller forgrenet ( $C_{1-4}$ )alkyl, eller fenyl, fortrinnsvis hydrogen, metyl, etyl eller propyl eller fenyl.

- 30 n er fortrinnsvis 1 eller 2, fortrinnsvis 1.

Y er fortrinnsvis  $-CH(R_5)$ -radikalet eller ortofenylen, fortrinnsvis metylen.

- 35 For å innføre den trialkylsilylbeskyttende gruppe, dvs. å silylere NH-gruppen og/eller oksygenatomet eller OH-gruppen [i trinn (A)], er fortrinnsvis gitt til å anvende et  $(alkyl)_3Si(halogen)$ , f.eks.  $(CH_3)_3SiCl$ , eller bistrimetylsilyltri haloacetamid, bistrimetylsilylacetamid, heksametyldisilazan og/eller bistrimetylurea, fortrinnsvis bistrimetylsilyltrifluoracetamid, eller et trialkylsilyltrifluormetansulfonat,

fortrinnsvis trimetylsilyltrifluormetansulfonat. Reaksjonsbetingelsene for silylering er kjent fra EP 0 473 226.

For innføring av en beskyttende gruppe hvor  $R_3$  sammen med  $R_4$  er  $-C(O)-C(O)-$  eller  $-C(O)-Y-C(O)-$ radikalet blir forbindelsen med generell formel (II) eller  
 5 laktamresten [i trinn (A)] omsatt med oksalyklorid eller malonylklorid, av hvilke oksalyklorid er foretrukket. Reaksjonsbetingelsene for reaksjonen med oksalyklorid er kjent fra EP 0 428 366 og skal anvendes på en analog måte for reaksjonen med malonylklorid eller analogt reagerende forbindelser.

For innføring av en beskyttende gruppe hvor  $R_4$  er alkyløksykarbonyl, f.eks. tert-butyløksykarbonyl (Boc), er fremgangsmåten kjent i seg selv, og er å reagere  
 10 forbindelsen med generell formel (II), f.eks., med Boc-anhydrid (Boc-O-Boc)  $\{[(CH_3)_3C-O-C(O)]_2-O\}$  eller med Boc-karbamat  $[(CH_3)_3C-O-C(O)-N(C_{1-4}\text{-alkyl})_2]$ . Her representerer Boc de andre forbindelsene som reagerer på samme måte, dvs. forbindelser hvori tert-butylradikalet er blitt erstattet med et annet radikal med  
 15 samme reaktivitet, f.eks. i nevnte tert-amyl-, syklobutyl-, syklopentyl- eller sykloheksylradikalene. Tallrike slike analoge reaksjoner er beskrevet i den tekniske litteratur. Når  $R_3$  er trialkylsilyl og  $R_4$  er Boc, blir den Boc-beskyttende gruppe først innført og silylering blir deretter utført.

I trinn (B), blir forbindelsen oppnådd i trinn (A) i nærvær (i) av en  
 20 dehydrogeneringskatalysator og i nærvær av (ii) eventuelt substituert benzokinon, allylmetylkarbonat, allyletylkarbonat og/eller allylpropylkarbonat, og  $\Delta^1$ -doppelbindingen blir innført i 1-/2-posisjonen. Dehydrogeneringskatalysatoren er fortrinnsvis valgt fra forbindelser (salter og komplekser) av gruppen av  
 25 overgangsmetaller i grunnstoffenes periodiske tabell, spesielt valgt fra forbindelser av metaller i gruppe (VIII) i den periodiske tabell, særlig jern (Fe), rutenium (Ru) og osmium (Os); kobolt (Co), rhodium (Rh) og iridium (Ir); nikkel (Ni), palladium (Pd) og platina (Pt) og gruppe IB, dvs. kobber (Cu), sølv (Ag) og gull (Au). Fortrinn er gitt i forbindelser med metaller fra gruppe VIII i den periodiske tabell. Fortrinn er særlig gitt til forbindelser eller dehydrogeneringskatalysator basert på rhodium  
 30 (Ro), palladium (Pd), og platina (Pt). Fortrinn er gitt til palladiumforbindelser. Eksempler på slike palladiumforbindelser er Pd(0)-forbindelser så som tris(dibenzylidenaceton)-dipalladium-kloroformkompleks og Pd(II) forbindelser så som  $PdCl_2$ ,  $Pd(dppe)_2$ , [dppe = bis(1,2-bifenyl-fosfino)etan],  $Pd(dppe)Cl_2$ ,  $Pd(OAc)_2$ ,  $Pd(dppe)(OAc)_2$ ,  $\pi$ -allyl-Pd-komplekser, fortrinnsvis  $\pi$ -allyl-Pd-kloriddimer. Pd(0)-forbindelser er foretrukket, særlig tris(dibenzylidenaceton)di-  
 35 palladium-kloroformkompleks. Disse forbindelser eller salter og komplekser er kjent i seg selv og er blitt beskrevet i litteraturen.

For termisk stabilisering av palladiumkomplekset kan et ytterligere  
 40 komplekseringsmiddel så som 2,2'-dipyridyl eller 1,10-fenantrolin anvendes, fortrinnsvis 2,2'-di-pyridyl.

Som en forklaring kan det angis for katalysatormekanismen at en Pd-art tilføres på karbonatomet i 2-posisjonen med eliminering av den oksygenbeskyttende gruppen [f.eks. av  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ -gruppen]. En påfølgende beta-hydrogeneliminering på karbonatomet i 1-posisjonen fører til den ønskede  $\Delta^1$ -dobbelbinding i 1-/2-posisjonen, og frigjøring av ytterligere palladiumarter som blir tilbakeført i den katalytiske syklus. Indikasjoner for denne reaksjonsmekanismen kan finnes i Tetrahedron Letters, side 4783 (1984). Den foreliggende oppfinnelse er imidlertid ikke bundet til denne forklaring.

Kinonet kan også være et substituert kinon, f.eks. et  $\text{C}_{1-4}$ -alkyl-, halogen-, cyano- eller nitrosubstituert kinon. Slike kinoner er kjent for seg selv.

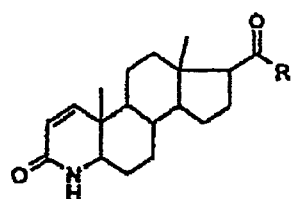
I trinn (C) blir den resulterende forbindelse deretter konvertert til forbindelsen med formel (I) ved å fjerne de innførte beskyttende gruppene. Dette blir fortrinnsvis utført ved å behandle med en egnet syre, f.eks. med maursyre, eddiksyre og/eller trifluoreddiksyre, fortrinnsvis med maursyre. Deretter kan den resulterende forbindelse eventuelt konverteres på en måte som er kjent i seg selv til et farmasøytisk nyttig salt (hvor R = hydroksyl).

Rekrystallisering av den resulterende forbindelsen er foretrukket. Denne rekrystallisering kan utføres i apolare oppløsningsmidler så som bensin, heptan, heksan og toluen, fortrinnsvis toluen. Forbindelsen med formel (I) er særlig den forbindelse nevnt innledningsvis,  $17\beta$ -(N-tert-butylkarbamoyl)-4-azaandrost-1-en-3-on (finasterid), som finnes i to polymorfe former, spesifikt polymorf form (I) og polymorf form (II), hvor form (I) er foretrukket. Form (I) blir f.eks. dannet ved rekrystallisering av rå finasteri oppnådd i henhold til oppfinnelsen fra en mettet oppløsning av toluen (ca. én del av rå finasterid i ca. 6 deler toluen) ved avkjøling til ca.  $25^\circ\text{C}$ . Den polymorfe form II blir dannet f.eks. ved rekrystallisering av rå finasterid oppnådd i henhold til oppfinnelsen fra en oppløsning av toluen (ca. én del rå finasterid i ca. seks deler toluen) ved avkjøling til ca.  $0^\circ\text{C}$ .

Egenskapene til  $17\beta$ -{N-[2,5-bis(trifluormetyl)-fenyl]}-4-azaandrost-1-en-3-on (dutasterid) er kjent fra litteraturen.

For fremgangsmåten beskrevet ved trinnene (A)-(C) kan de anvendte oppløsningsmidler være tallrike organiske vannfrie forbindelser f.eks. toluen, bensin, heksan, heptan, tert-butylalkohol, dietyleter, aceton, benzen, dioksan, tetrahydrofuran, kloroform, dimetylformamid eller pyridin.

Således gjelder foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte til fremstilling av  $17\beta$ -substituert 4-aza-androst-1-en-3-on-forbindelse med den generelle formel (I):



(I)

hvor

R er hydroksyl, eventuelt substituert, lineært eller forgrenet (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl eller (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkenyl; fenyl eller benzyl; et -OR<sub>1</sub>-radikal, eller et -NHR<sub>1</sub>-radikal, eller et

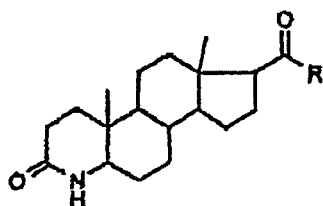
5 -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-radikal;

R<sub>1</sub> er hydrogen, eventuelt substituert, lineært eller forgrenet (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl eller (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkenyl, eller eventuelt substituert fenyl;

R<sub>2</sub> er hydrogen, metyl, etyl eller propyl; eller -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> er en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring, og når R = hydroksyl også et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

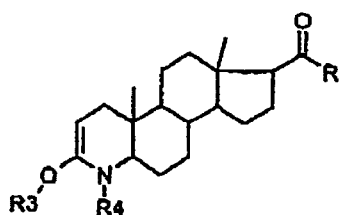
10 kjennetegnet ved at

(A) beskyttende grupper blir innført i 3-keto-4-aza-resten (laktamrest) av en forbindelse med generell formel (II):



(II)

slik at en forbindelse med generell formel (III) blir dannet:



(III)

15

hvor

R<sub>3</sub> er trialkylsilyl eller, sammen med R<sub>4</sub>, -C(O)-C(O)- eller -C(O)-Y-C(O)-radikalet;

R<sub>4</sub> er alkyloksykarbonyl eller fenyloksykarbonyl, fortrinnsvis Boc (= tert-butylloksykarbonyl); eller trialkylsilyl, eller, sammen med R<sub>3</sub>, -C(O)-C(O)- eller

20 -C(O)-Y-C(O)-radikal;

Y er -[C(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>)]<sub>n</sub>- eller -CH(R<sub>5</sub>)=CH(R<sub>6</sub>)-, eller ortofenylen;

R<sub>5</sub> og R<sub>6</sub> er hver uavhengig hydrogen, lineært eller forgrenet (C<sub>1-8</sub>)alkyl eller alkenyl, eventuelt substituert fenyl eller benzyl; og

n er et helt tall fra 1-4;

og hvor, i det tilfellet at R er hydroksyl, har det eventuelt reagert med en beskyttende gruppe;

(B) forbindelsen oppnådd [i trinn (A)] blir reagert i nærvær (i) av en  
 5 dehydrogeneringskatalysator valgt fra forbindelsene i gruppe VIII i grunnstoffenes periodiske tabell, fortrinnsvis fra forbindelsene jern, rutenium og osmium, kobolt, rhodium og iridium; nikkel, palladium og platina; kobber, sølv og gull, og i nærvær av (ii) eventuelt substituert benzokinon, alkylmetylkarbonat, allyletylkarbonat  
 10 og/eller allylpropylkarbonat, og  $\Delta^1$  dobbelbindingen blir innført i 1-/2-posisjonen, og

(C) de beskyttende gruppene  $R_3$  og  $R_4$  blir fjernet og når R = hydroksyl blir den resulterende forbindelse eventuelt konvertert til et salt.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1 (Substitusjon av dihydrofinasterid med Boc på nitrogenatomet til 3-  
 15 keto-4-azaresten)

10 g (26,7 mmol) av dihydrofinasterid blir initielt oppløst i tetrahydrofuran (THF) og avkjølt til  $-78^\circ\text{C}$ . 15 ml (30 mmol) av litiumdiisopropylamidoppløsning (LDA-oppløsning) blir utmålt inn i den resulterende suspensjonen og den klare  
 20 oppløsningen blir omrørt i ca. 30 min. En oppløsning på 6,7 g (30 mmol) av Boc-anhydrid i THF plassert inn. Oppløsningen blir nå tillatt å varmes til romtemperatur (RT). Etter den vanlige opparbeidelse blir et fuktig gult pulver oppnådd som lagres i et tørkekammer natten over og brukes direkte i eksempel 2.

Eksempel 2 (Silylering av forbindelsen fremstilt i eksempel 1)

1 g (2,1 mmol) av 4-Boc-dihydrofinasterid blir oppløst i THF- 2,3 ml (4,6 mmol) av  
 25 LDA-oppløsning blir tilsatt under metanol-isavkjøling til det dannes en klar gul oppløsning. Suspensjonen blir omrørt i ca. 45 min., etter hvilken 0,46 g (4,2 mmol) av trimetylklorasilan (TMSCl) blir tilsatt dråpevis ved  $18-20^\circ\text{C}$ . Den klare oppløsningen blir konsentrert og resten tatt opp i heptan. Etter filtreringen blir filtratet konsentrert så langt som mulig og den resulterende honningbrune olje blir  
 30 brukt i følgende trinn (eksempel 3 og eksempel 5).

Eksempel 3 (Innføring av  $\Delta^1$ -dobbeltbinding til 4-benzyloksykarbonylfinasterid)

0,145 g (0,65 mmol) av palladiumacetat blir oppløst og initielt oppløst med 0,07 g  
 (0,65 mmol) av benzokinon i acetonitril. 0,8 g (1,5 mmol) av silylforbindelsen fremstilt i eksempel 3 blir tatt opp i acetonitril og tilsatt dråpevis ved en indre  
 35 temperatur (IT) på  $20-25^\circ\text{C}$ . Reaksjonsblandingen blir omrørt i 8 timer og renses ved å bruke silikagel. Den svakt fargede klare oppløsning blir konsentrert ved ET  $55-60^\circ\text{C}$ . Det resulterende faste stoffet blir brukt i eksempel 4.

Eksempel 4 (Fjerning av de beskyttende grupper og krystallisering)

- a) 0,5 g av det faste stoffet fra eksempel 3 blir blandet med 20 g (0,175 mol) av trifluoreddiksyre og opphetet under tilbakeløp i ca. 15 timer.  
Trifluoreddiksyren blir brukt som en reagens og som et oppløsningsmiddel.  
Etter avkjøling blir reaksjonsblandingen helt på en blanding av 300 g mettet natriumbikarbonatopløsning og 50 g av is og ekstrahert med 20 g etylacetat.
- b) Det brune råproduktet oppnådd i foregående avsnitt a) blir oppløst i toluen ved 90°C (toluen:råmaterialeforhold = 6:1), og avkjølt i 20-25°C. Det utfelte gråhvite stoffet blir avfiltrert ved 20-25°C og tørket. Finasteridpolymorf I er oppnådd.

10 Eksempel 5 (Innføring av  $\Delta^1$ -dobbelbinding til 4-benzyloksykarbonylfinasterid)

- 2,0 g (3,7 mmol) av forbindelsen fra eksempel 2 blir blandet med 1,29 g (11,1 mmol) av allylmetylkarbonat i acetonitril. Blandingen ble deretter tilsatt dråpevis til en oppløsning, ved 60-70°C, av 166 mg (0,74 mmol) av palladium(II) acetat i acetonitril. Etter 1-2 timer under tilbakeløp blir blandingen opparbeidet som beskrevet i eksempel 3. 3 g av det faste stoffet oppnås.

Eksempel 6 (Innføring av  $\Delta^1$ -dobbelbinding)

- A) 20 g (0,047 mol) av oksalylenoleter av dihydrofinasterid [forbindelse IIIa hvor R = -NH-tert-butyl, R<sub>3</sub> og R<sub>4</sub> = -C(O)-C(O)-] blir oppvarmet til tilbakeløpstemperatur sammen med 16,3 g (0,140 mol) av allylmetylkarbonat og 76 g av vannfri acetonitril. Fem porsjoner av en blanding av i hvert tilfelle 18 g av xylen og i hvert tilfelle 0,049 g av tris(dibenzylidineton)-dipalladium-kloroformkompleks (totalt molar mengde av katalysatoren: 0,84 mmol) blir tilsatt i rekkefølge. Hver gang er betydelig gassutvikling synlig når tilsetningen blir foretatt. Etter tilbakeløp i 12 timer blir reaksjonen avsluttet ved tilsetning av to porsjoner av en varm blanding av i hvert tilfelle 3 g xylen og i hvert tilfelle 0,024 g dehydrogeneringskatalysator (blanding oppvarmet langsomt) (hvis nødvendig, kan flere porsjoner tilsettes). Etter filtrering blir reaksjonsblandingen konsentrert så mye som mulig, deretter blir 24,5 g av et gult honninglignende materiale tilbake.
- B) Det honninglignende materialet blir tatt opp i 105 g metanol og avkjølt til 0-5°C. 11,3 g (0,0403 mol) av 25 % kaliummetoksidopløsning blir dosert langsomt inn og blandingen blir omrørt ved 0-5°C indre temperatur i ca. 1 time. 20 g vann blir deretter dosert inn og det kjølede badet blir fjernet; den indre temperaturen stiger til 15-20°C. Blandingen blir konsentrert til tørrhet og 50 g vann, 90 g toluen og 12 g metanol blir tilsatt til det faste residuet som blir opphetet til tilbakeløpstemperatur i 1 time. Etter røringen er blitt slått av adskilles den organiske fase og vannfasen uten noe problem; den organiske fasen blir fjernet mens den er varm. Avkjølingen til 25°C i løpet av

2-4 timer bringer finasteridet til å krystalliseres i den polymorfe form I. Etter tørking oppnås 8,1 g av et hvitt pulver.

**Eksempel 7** Prosedyren er analog til prosessene beskrevet i eksemplene 1-6 når  $\Delta^1$ -dobbelbinding blir innført i dihydrodutasterid, dvs. inn i en tilsvarende  
 5 dihydroforbindelse med formel (I) hvor R er et  $\text{-NHR}_1$ -radikal, og  $\text{R}_1$  er 2,5-bis(trifluormetyl)fenyl, for å oppnå dutasterid ved innføringen av  $\Delta^1$ -dobbelbindingen.

**Eksempel 8** (Fremstilling av metyl 3-okso-4-aza-5 $\alpha$ -androst-1-en-17 $\beta$ -karboksylat)

**Trinn 1** (Fremstilling av forbindelsen IIb, dvs. en forbindelse med formel (III) hvor  
 10  $\text{R} = \text{-OMe}$ ,  $\text{R}_3$  og  $\text{R}_4 = \text{-C(O)-C(O)-}$ ):

2 g (0,005 mol, innhold > 95 %) av metyl 3-okso-4-aza-5 $\alpha$ -androst-1-en-17 $\beta$ -karboksylat ble blandet med 30 g toluen og 2,6 g (0,019 mol) av oksalyklorid blir  
 tilsatt langsomt under avkjøling. Gradvis setter konstant gassutvikling inn. Den  
 15 melkeaktige blandingen blir omrørt natten over. Fra den klare  
 reaksjonsoppløsningen blir overskudd oksalyklorid og toluen fjernet ved  
 destillasjon ved romtemperatur under redusert trykk ned til halvt opprinnelig volum.  
 Idet dette er gjort, faller et hvitt faststoff ut som blir filtrert og vasket omhyggelig  
 tre ganger med 15 g hver gang av heptan. Etter avsugning til tørrhet, blir 1,6 g av rå  
 metylester tilbake. Dette blir tatt opp i ca. 20 g diklormetan, den melkeaktige  
 20 oppløsningen blir vasket grundig med 33 g 5 % kaliumbikarbonatoppløsning,  
 blandingen blir filtrert og den organiske fase blir vasket tre ganger med 10 g vann  
 hver gang. Den klare, fargeløse organiske fase blir konsentrert så langt som mulig  
 og 0,9 g av forbindelsen IIb blir oppnådd.  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$   $\delta$ ): 4,95 (1H,  
 t); 3,68 (3H, s); 3,62-3,5 (1H, m); 3,22-3,06 (1H, m); 2,41-0,80 (17H, m); 0,97 (3H,  
 25 s); 0,68 (3H, s).

**Trinn 2** (Innføring av  $\Delta^1$ -dobbelbinding):

0,2 g (0,5 mmol) av forbindelsen IIb fremstilt i trinn 1 blir oppvarmet til  
 tilbakeløpstemperatur (70-80°C) sammen med 8 g av absolutt acetonitril, 1,5 g av  
 kloroform, 0,18 g (1,5 mmol) av allylmetylkarbonat og 0,05 g (0,05 mmol) av  
 30 palladiumkatalysator. Selv i løpet av oppvarmingen er gassutvikling synlig. Etter  
 tilbakeløp i ca. 30 min. blir reaksjonsblanding konsentrert så mye som mulig,  
 resten blir tatt opp i en blanding av 15 g metanol og 5 g toluen og oppvarmet inntil  
 det er en klar oppløsning. Etter avkjøling til 0-5°C blir en oppløsning av 0,18 g (1  
 mmol) av 30 % natriummetoksidoppløsning i 2 g metanol dosert langsamt inn og  
 35 den klare oppløsningen blir omrørt i 1 time. Etter at det kjølede badet er blitt  
 fjernet blir 3 g vann tilsatt og den melkeaktige blandingen blir omrørt ved  
 romtemperatur i ytterligere 1 time. Deretter blir blandingen konsentrert så mye som  
 mulig og 10 g av toluen og 3 g av vann blir tilsatt resten. Så snart blandingen er  
 separert i to klare faser i løpet av oppvarmingen blir den organiske fase øyeblikkelig

fjernet og avkjølt. Tilsetting av 2-4 g heptan bringer produktet til krystallisering. Etter filtreringen, vasking med ca. 5 g heptan og avsuging til tørrhet er 34 mg metyl 3-okso-4-aza-5 $\alpha$ -andorst-1-en-17 $\beta$ -karboksylat tilbake. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 6,81 (1H, d); 5,82 (1H, d); 5,48 (1H, s broad); 3,69 (3H, s); 3,4-3,35 (1H, m);  
 5 2,45-1,0 (17H, m); 0,97 (3H, s); 0,66 (3H, s).

#### Eksempel 9 (Fremstilling av dutasterid)

*Trinn 1* (Fremstilling av 3-okso-3-aza-5 $\alpha$ -andorstan-1-en-17 $\beta$ -karboksylsyre):

En suspensjon av 100 g (0,26 mol) av dihydrofinasterid, 480 g 20 % HCl-oppløsning (2,63 mol) og 120 g av metanol blir oppvarmet til tilbakeløp og kokt  
 10 intenst i 8-12 timer. Reaktanten går inn i oppløsningen ved oppvarming; etter 8 timer er det en suspensjon som lett kan filtreres. Filterkaken blir vasket tre ganger grundig med 100 g vann hver gang, sugetørket i ca. 15 min. og deretter tørket natten over. Utbytte: 60 g.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO,  $\delta$ ): 11,95 (1H, s); 7,32 (1H, s); 2,95 (1H, m); 2,2 (2H, m);  
 15 2,0-0,85 (17H, m); 0,81 (3H, s); 0,62 (3H, s).

*Trinn 2* (Fremstilling av forbindelsen IIIc, dvs. en forbindelse med formel (III) hvor R = Cl, R<sub>3</sub> og R<sub>4</sub> = -C(O)-C(O)-):

159 g (1,2 mol) av oksalyklorid blir tilsatt dråpevis under avkjøling til en suspensjon på 40 g (0,12 mol) av forbindelsen fra trinn 1 i 633 g benzen i løpet av  
 20 20-30 min., og suspensjonen ble omrørt i 12 timer (ingen ytterligere gassutvikling synlig). Benzen og overskudd oksalyklorid blir fjernet ved destillasjon under redusert trykk ved romtemperatur inntil volumet til den opprinnelige oppløsning er redusert til det halve. Da dette er gjort faller et gråhvitt faststoff ut som etter filtrering blir vasket 3 ganger med 150 g heptan hver gang og sugetørket i ca. 15  
 25 min. Utbytte: 37,1 g av forbindelsen IIIc.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 4,93 (1H, t); 3,58 (1H, m); 3,12 (1H, m); 2,88 (1H, m);  
 2,31-0,72 (18H, m); 0,97 (3H, s); 0,80 (3H, s).

*Trinn 3* (Fremstilling av forbindelsen IIId (R = -NH- (2,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), R<sub>3</sub> og R<sub>4</sub> er -C(O)-C(O)-):

30 En suspensjon med 1,48 g (6 mmol) av bis-2,5-trifluor-metylanilin, 2,35 g (5,3 mmol) av forbindelsen IIIc fra trinn 2 og 50 g toluen blir oppvarmet til tilbakeløpstemperatur (100-110°C) i ca. 8 timer og deretter avkjølt. Toluen og anilin blir fjernet ved destillasjon ved romtemperatur under redusert trykk inntil volumet av den opprinnelige oppløsning er redusert til det halve. 30 g heptan blir tilsatt  
 35 suspensjonen som blir oppvarmet til 60-70°C. Etter 1 time med kraftig omrøring blir blandingen sugfiltrert og filterkaken blir vasket grundig 4 ganger med 10 g heptan hver gang og sugetørket i ca. 30-45 min. Utbytte: 1,7 g av forbindelsen IIId.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 8,79 (1H, s broad); 7,72 (1H, d); 7,49 (2H, m); 4,93 (1H, t);  
 3,59 (1H, m); 3,17 (1H, m); 2,38-1,0 (17H, m); 0,97 (3H, s); 0,81 (3H, s).

*Trinn 4 (Fremstilling av dutasterid)*

- 1 g (1,6 mmol) av forbindelsen IIIId fra trinn 3 blir oppvarmet til tilbakeløpstemperatur (70-80°C) sammen med 8 g av absolutt acetonitril, 2 g kloroform, 0,55 g (4,8 mmol) allylmetylkarbonat og 0,17 g (0,16 mmol)
- 5 palladiumkatalysator. Selv i løpet av oppvarmingen er gassutvikling synlig. Etter tilbakeløp i ca. 30 min. (ingen ytterligere gassutvikling synlig) blir reaksjonsblandingen konsentrert så mye som mulig og residuet tatt opp i 5 g metanol. Etter avkjøling til 0-5°C blir en oppløsning av 0,6 g (3,2 mmol) av 30 % natriummetoksidoppløsning i 4 g metanol dosert langsomt inn og den klare
- 10 oppløsningen blir omrørt ved en indre temperatur på 0-5°C på samme måte i 1 time. Etter det avkjølede bad er blitt fjernet blir 3 g vann tilsatt og blandingen blir omrørt ved romtemperatur ytterligere i 1 time, den melkeaktige blandingen blir konsentrert så mye som mulig og 20 g toluen og 6 g vann blir tilsatt residuet. Blandingen blir oppvarmet til tilbakeløpstemperatur. Etter 30 min. blir den klare
- 15 organiske fase fjernet mens den er varm og avkjølt til romtemperatur. Tilsetting av 5-10 g heptan bringer dutasteridet til krystallisering. Etter filtrering, vasking tre ganger med 4 g heptan hver gang og sugetørking er 0,3 g dutasterid tilbake.
- <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,80 (1H, s broad); 7,75 (1H, d); 7,49 (2H, m); 6,80 (1H, d); 5,82 (1H, d); 8,80 (1H, s broad); 5,46 (1H, s broad); 3,35 (1H, m); 2,38-1,0
- 20 (17H, m); 0,97 (3H, s); 0,81 (3H, s).

## PATENTKRAV

1. Fremgangsmåte til fremstilling av 17 $\beta$ -substituert 4-aza-androst-1-en-3-on-forbindelse med den generelle formel (I):



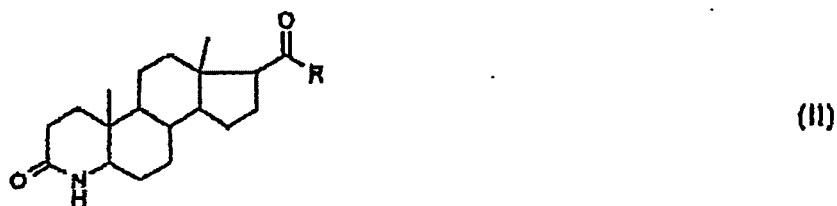
5 hvor

R er hydroksyl, eventuelt substituert, lineært eller forgrenet (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl eller (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkenyl; feny l eller benzyl; et -OR<sub>1</sub>-radikal, eller et -NHR<sub>1</sub>-radikal, eller et -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-radikal;

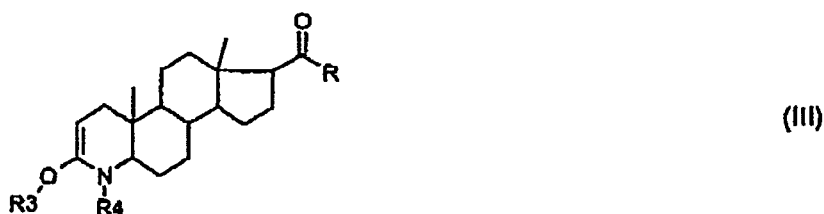
10 R<sub>1</sub> er hydrogen, eventuelt substituert, lineært eller forgrenet (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl eller (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkenyl, eller eventuelt substituert feny l;

R<sub>2</sub> er hydrogen, metyl, etyl eller propyl; eller -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> er en 5- eller 6-leddet heterosyklisk ring, og når R = hydroksyl også et farmasøytisk akseptabelt salt derav, karakterisert ved at

15 (A) beskyttende grupper blir innført i 3-keto-4-aza-resten (laktamrest) av en forbindelse med generell formel (II):



slik at en forbindelse med generell formel (III) blir dannet:



hvor

20 R<sub>3</sub> er trialkylsilyl eller, sammen med R<sub>4</sub>, -C(O)-C(O)- eller -C(O)-Y-C(O)-radikalet;

$R_4$  er alkylloksykarbonyl eller fenyloksykarbonyl, fortrinnsvis Boc (= tert-butyloksykarbonyl); eller trialkylsilyl, eller, sammen med  $R_3$ , -C(O)-C(O)- eller -C(O)-Y-C(O)-radikal;

Y er  $-[C(R_5)(R_6)]_n$ - eller  $-CH(R_5)=CH(R_6)-$ , eller ortofenylen;

- 5  $R_5$  og  $R_6$  er hver uavhengig hydrogen, lineært eller forgrenet ( $C_{1-8}$ )alkyl eller alkenyl, eventuelt substituert fenyl eller benzyl; og

n er et helt tall fra 1-4;

og hvor, i det tilfellet at R er hydroksyl, har det eventuelt reagert med en beskyttende gruppe;

- 10 (B) forbindelsen oppnådd [i trinn (A)] blir reagert i nærvær (i) av en dehydrogeneringskatalysator valgt fra forbindelsene i gruppe VIII i grunnstoffenes periodiske tabell, fortrinnsvis fra forbindelsene jern, rutenium og osmium, kobolt, rhodium og iridium; nikkel, palladium og platina; kobber, sølv og gull, og i nærvær av (ii) eventuelt substituert benzokinon, allkylmetylkarbonat, allyletylkarbonat  
15 og/eller allylpropylkarbonat, og  $\Delta^1$  dobbelbindingen blir innført i 1-/2-posisjonen, og

(C) de beskyttende gruppene  $R_3$  og  $R_4$  blir fjernet og når R = hydroksyl blir den resulterende forbindelse eventuelt konvertert til et salt.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1,  
20 k a r a k t e r i s e r t v e d at R er lineær eller forgrenet ( $C_1$ - $C_6$ )alkyl, fortrinnsvis metyl, etyl, propyl eller n-butyl, sek-butyl eller tert-butyl, fortrinnsvis tert-butyl; eller et  $-OR_1$ -radikal, eller et  $-NHR_1$ -radikal, eller et  $-NR_1R_2$ -radikal, fortrinnsvis et  $-NHR_1$ -radikal, fortrinnsvis  $-NH$ -tert-butyl eller eventuelt substituert fenyl.

3. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 eller 2,  
25 k a r a k t e r i s e r t v e d at  $R_1$  er lineær eller forgrenede ( $C_1$ - $C_6$ )alkyl, fortrinnsvis metyl, etyl, propyl, n-butyl, sek-butyl eller tert-butyl, fortrinnsvis tert-butyl.

4. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 eller 2,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at R er et  $-NHR_1$ -radikal hvor  $R_1$  er 2,5-  
30 bis(trifluormetyl)fenyl.

5. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 eller 2,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at  $R_2$ -substituenten i  $-NR_1R_3$ -radikalet er metyl.

6. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 eller 2,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at  $-NR_1R_2$ -substituenten som en 5- eller 6-leddet  
35 heterosyklisk ring er et radikal av piperidin eller pyrrolidin.

7. Fremgangsmåte som angitt i et av kravene 1-6,  
karakterisert ved at  $R_3$  er trimetylsilyl, eller sammen med  $R_4$ , er  
-C(O)-C(O)- eller -C(O)-Y-C(O)-radikal.
8. Fremgangsmåte som angitt i et av kravene 1-6,  
5 karakterisert ved at  $R_4$  er alkyloksykarbonyl, fortrinnsvis  
isobutyloksykarbonyl, tert-butyloksykarbonyl, tert-amlyloksykarbonyl,  
syklobutyloksykarbonyl, 1-metylsyklobutyloksykarbonyl, syklopentyloksykarbonyl,  
sykloheksyloksykarbonyl, 1-metylsykloheksyloksykarbonyl, fortrinnsvis tert-  
butyloksykarbonyl.
- 10 9. Fremgangsmåte som angitt i et av kravene 1-8,  
karakterisert ved at  $R_4$  er Boc, trimetylsilyl, eller sammen med  $R_3$ ,  
-C(O)-C(O)- eller -C(O)-Y-C(O)-radikalet, fortrinnsvis Boc eller sammen med  $R_3$ ,  
-C(O)-C(O)- eller -C(O)-Y-C(O)-radikalet.
- 15 10. Fremgangsmåte som angitt i krav 9,  
karakterisert ved at  $R_5$  og  $R_6$  er hver uavhengig hydrogen, lineær eller  
forgrenet ( $C_{1-4}$ )alkyl, eller fenyl, fortrinnsvis hydrogen, metyl, etyl eller propyl eller  
fenyl, fortrinnsvis -CH( $R_5$ )-radikalet eller orto-fenylene, fortrinnsvis metylen, og n er  
1 eller 2, fortrinnsvis 1.
- 20 11. Fremgangsmåte som angitt i et av kravene 1-9,  
karakterisert ved at forbindelsen med den generelle formel (II) for  
innføring av den Boc-beskyttende gruppe er Boc-anhydrid eller Boc-karbamat eller  
en analog forbindelse i hvilke tert-butyldradikalet er erstattet av tert-amyl,  
syklobutyl, syklopentyl eller sykloheksyl.
- 25 12. Fremgangsmåte som angitt i et av kravene 1-11,  
karakterisert ved at dehydreringskatalysatoren [i trinn (B)] er valgt fra  
forbindelser basert på rhodium, palladium og platina.
- 30 13. Fremgangsmåte som angitt i krav 12,  
karakterisert ved at dehydrogeneringskatalysatoren [i trinn (B)] er valgt  
fra Pd(0) forbindelser og er fortrinnsvis tris(dibenzylidenacetone)dipalladium-  
kloroformkompleks.
- 35 14. Fremgangsmåte som angitt i krav 12,  
karakterisert ved at dehydrogeneringskatalysatoren [i trinn (B)] er valgt  
fra Pd(II) forbindelser så som PdCl<sub>2</sub>, Pd(dppe)<sub>2</sub>, [dppe = bis(1,2-bifenyl-  
fosfino)etan], Pd(dppe)Cl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(dppe)(OAc)<sub>2</sub>,  $\pi$ -allyl-Pd-komplekser,  
fortrinnsvis  $\pi$ -allyl-Pd-kloriddimer.
15. Fremgangsmåte som angitt i et av kravene 1-14,  
karakterisert ved at dehydrogeneringskatalysatoren, fortrinnsvis  
palladiumsaltet eller palladiumkomplekset blir termisk stabilisert ved nærvær av et

ytterligere komplekseringsmiddel, fortrinnsvis 2,2'-bipyridyl eller 1,10-fenantrolin, fortrinnsvis 2,2'-bipyridyl.

16. Fremgangsmåte som angitt i et av kravene 1-15,  
karakterisert ved at det anvendte kinin [i trinn (B)] er et substituert  
5 kinin, fortrinnsvis et C<sub>1-4</sub>-alkyl-, halogen-, cyano- eller nitrosubstituert kinin.
17. Fremgangsmåte som angitt i et av kravene 1-16,  
karakterisert ved at [i trinn (C)] blir de innførte beskyttende grupper  
fjernet ved behandling med en egnet syre, fortrinnsvis ved behandling med  
maursyre, eddiksyre og/eller trifluoreddiksyre, fortrinnsvis med maursyre.
- 10 18. Fremgangsmåte som angitt i et av kravene 1-17,  
karakterisert ved at [i trinn (C)] blir den resulterende forbindelsen hvor  
R er hydroksyl konvertert til et alkalimetallsalt, et jordalkalimetallsalt eller et  
ammoniumsalt, fortrinnsvis til et natriumsalt, kaliumsalt eller ammoniumsalt,  
fortrinnsvis til et natriumsalt eller kaliumsalt.
- 15 19. Fremgangsmåte som angitt i et av kravene 1-17,  
karakterisert ved at den resulterende forbindelse med formel (I) blir  
krystallisert fra et apolart oppløsningsmiddel, fortrinnsvis fra bensin, heptan, heksan  
og/eller toluen, fortrinnsvis fra toluen.
- 20 20. Fremgangsmåte som angitt i krav 19,  
karakterisert ved at den resulterende forbindelse med formel (I) som er  
17β-(N-tert-butylkarbamoyl)-4-azaandrost-1-en-3-on blir krystallisert i den  
polymorfe form I fra en mettet oppløsning av toluen ved en temperatur på ca. 25°C.
- 25 21. Fremgangsmåte som angitt i krav 19,  
karakterisert ved at den resulterende forbindelse med formel (I) som er  
17β-(N-tert-butylkarbamoyl)-4-azaandrost-1-en-3-on blir krystallisert i den  
polymorfe form II fra en mettet oppløsning av toluen ved en temperatur på ca. 0°C.