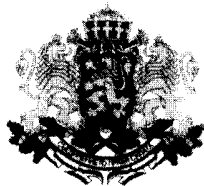


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 99637A

(51) C07J 73/00

A61K 31/58

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 99637

(22) Заявено на 16.05.1995

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 978535 (32) 19.11.1992 (33) US
10734 29.01.1993 US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 4 | 30.04.1996

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

MERCK & CO. INC. , , 07065 RAHWAY ,
126 EAST LINCOLN AVENUE NEW JERSEY (US) ;

(72) Изобретател(и):

DOLLING , Ulf H . , 07090 Westfield NEW
JERSEY (US) ; McCAULEY , James A . , 07065
Rahway NEW JERSEY (US) ; VARSOLONA ,
Richard J . , 07065 Rahway NEW JERSEY (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова , 1124 София ,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № на PCT заявка:

PCT/ US93/1 / 0659 , 05.11.1993

(87) № и дата на PCT публикация:

94/113 / 87 , 26.05.1994 '

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ФИНАСТЕРИД

(57) Изобретението се отнася до метод за получаване на финастерид (2) в полиморфна форма. По метода естерът 17 -карбоалкокси-4-аза-5 -андрост-1-ен-3-он взаимодейства с трет.-бутиламиномагнезиев халогенид при молно съотношение най-малко 2:1, в среда на инертен органичен разтворител и в азотна атмосфера, като температурата на реакционната смес се поддържа най-малко 250С, след което се изолира реакционния продукт финастерид (2).

39 претенции , 0

BG 99637A

A-403/95 PC

МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ФИНАСТЕРИД

Предшестващо състояние на техниката

Финастеридът, предлаган от Merck & Co., Inc под търговската марка PROSCAR®, представлява 17β -(N-трет-бутил карбамоил)-4-аза- 5α -андрост-1-ен-3-он и е инхибитор на 5α -редуктазата при лечение на акне, хирсутизъм (прекомерно окосмяване) у жените, и особено на доброкачествена хиперплазия на простатата. Виж US Patent 4,760, 071 (1988), чието цяло описание е включено тук като справка.

Синтезът на финастерид в US Patent 4,760,071 включва взаимодействие на 17β -(2-пиридилно)карбоксилат на 4-аза- 5α -андрост-1-ен-3-он с t-бутиламин. В Synthetic Communications, 30 (17), p. 2683-2690 (1990), чието цяло описание е включено тук като справка, е описан друг синтез на финастерид, състоящ се във взаимодействие на 17-ацилимидазол на 4-аза- 5α -андрост-1-ен-3-он с t-бутиламин.

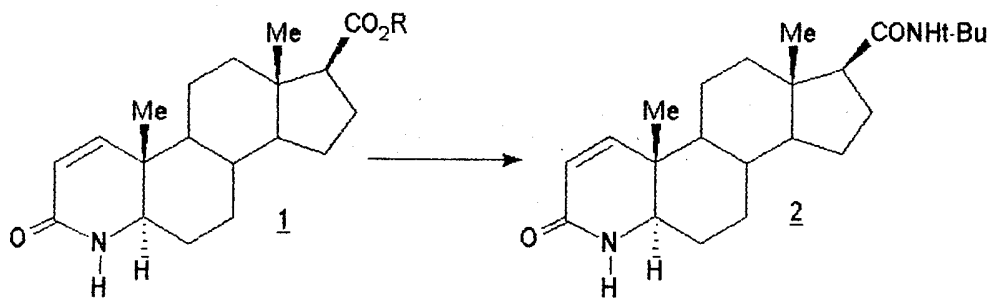
Тези две реакции, обаче, изискват използването на хетероциклени ароматни амини, които са скъпи и изискват съобразяване с екологичната чистота и токсичност. И двете междинни съединения са получени от 17 β -карбоксилна киселина.

Реакцията на Bodroux, описана от F. Bodroux в справочниците, Bull. Soc. Chim. France **33**, 831 (1905); **35**, 519 (1906); **1**, 912 (1907); Compt. Rend. **138**, 1427 (1904); **140**, 1108 (1905); **142**, 401 (1906) описва взаимодействието на магнезиевохалогенни соли на амини с естери. Няма, обаче описание или указания за това, че реакцията може да бъде приложена при взаимодействието на пространствено запречени амини, например взаимодействие на *t*-бутиламин със стерично запречен естер, такива като **1**.

Това, което се търси в тази област на техниката, е метод за синтезиране на финастерид, който е екологично чист и нетоксичен и при който не се използва ароматен амин. За предпочитане е, изходното съединение да бъде 17- β естер(**1**), с което може да се елиминира един етап от процеса на получаване на цитрираните по-горе хетероциклени междинни съединения.

Същност на изобретението

С това изобретение се осигурява метод за получаване на финастерид **2**:



където R е C₁-C₁₀ с права верига, разклонен или цикличен алкил, незаместен или заместен с един или повече фенила, включващ етапите на:

(1) взаимодействие на естера 1 с *t*-бутиламиномагнезиев халид, при което моларното съотношение на третичния бутиламиномагнезиев халид и естера е най-малко 2:1, в среда на инертен органичен разтворител и в азотна атмосфера;

(2) поддържане на температурата на реакционната смес поне 10°C; и

(3) изолиране на реакционния продукт финастерид 2.

Изобретението осигурява също междинни съединения, приложими при синтезирането на финастерид. Освен това се предлага и метод за синтезиране, включително разделяне и изкристализиране, на някои полиморфни кристални форми на финастерида, както и на самите полиморфни форми.

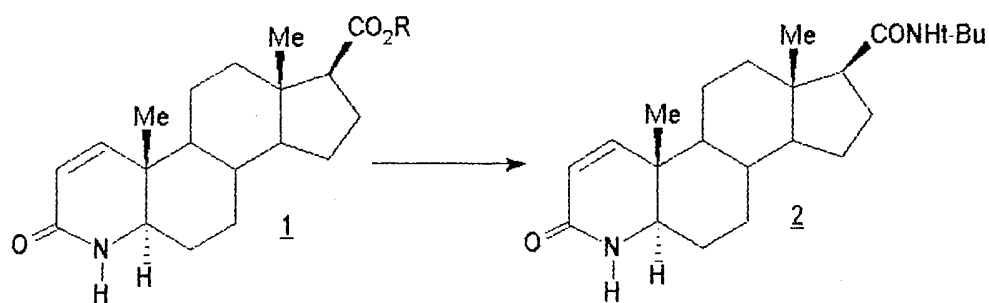
Подробно описание на изобретението

Установено бе, че 17 β -карбоалкокси естерът на 4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он (1) може да реагира с *t*-бутиламин едновременно с алкил/арилмагнезиев халиден реагент, например етилмагнезиев бромид, като магнезиевохалидният реагент и *t*-бутиламинът са в моларно съотношение поне 2:1 спрямо естера (1), при което се получава с добър добив финастерид. При реакцията между алкил/арилмагнезиевия халид и *t*-бутиламина се получава *t*-бутиламиномагнезиев халид. Един мол от *t*-бутиламиномагнезиевия халид може да бъде използван за депротониране на естерния А-пръстенен лактам, което е свързано с разтваряне на стероида, втори мол е необходим за реакцията на амидиране, а трети мол може да бъде използван за депротониране на новообразувания амид. В друг вариант естерът (1) може да бъде депротониран отделно с реагент на Grignard и след това да бъде подложен на взаимодействие с два мола *t*-бутиламиномагнезиев халид, за да се извърши реакцията на амидиране.

Като друга възможност, *t*-бутиламиномагнезиевият халид

може първо да бъде получен при стайна температура в същия или в отделен съд и след това да взаимодейства с 4-аза-стероидния естер 1 при моларно съотношение халиден реагент : естер най малко 3:1, за предпочитане последвано от нагряване, до например около 100°C. Като допълнителна възможност *t*-бутилмагнезиевият халид може да се получи в същия или в отделен съд при моларно съотношение с естера 1 2:1 и след това да взаимодейства с естера 1, който предварително е бил в контакт със същия или с различен реактив на Grignard в моларно съотношение 1:1, за депротониране и превръщане на естера в разтворимо състояние.

При едно специално изпълнение на изобретението, методът за получаване на финастерид 2 включва следните етапи:

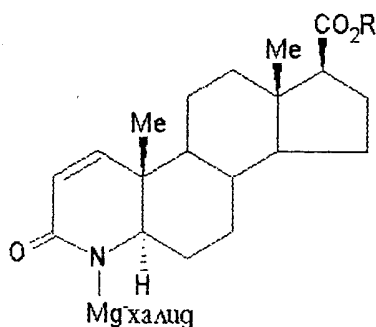


(1) взаимодействие в един съд на 4-аза-стероидния естер 1 с *t*-бутиламин и алифатен/арилмагнезиев халид в инертен органичен разтворител, в инертна атмосфера, при температура в интервал от -20° до 10°C и при разбъркване на реакционната смес до получаване на *t*-бутилмагнезиев халид *in situ*, при моларно съотношение с естер 1 най-малко 3:1, като при това се изключва взаимодействието на естера с алифатния/арилмагнезиевия халид до образуване на съответните нежелани кето- и алкохолни продукти.

(2) нагряване на реакционната смес до 15°C - 100°C, при което естерът взаимодейства с *t*-бутиламиномагнезиевия халид, и

(3) изолиране на споменатия продукт финастерид 2 (където *t*-Bu означава *t*-бутил).

Междинната магнезиевохалидна сол на 4-аза-стероид 1 има следната формула:



където R е C_1-C_{10} е линеен, разклонен или цикличен алкил, незаместен или заместен с един или повече фенила.

Изходният естер 1 и неговото синтезиране са описани в US Patent 4,760071. Съединението, използвано за образуване на 1, е известен стероиден естер, наситен на позиции 1,2, който се дехидрогенира с дехидрогениращо съединение, например бензен-селенов анхидрид, в кипящ на обратен хладник хлорбензен.

Изходният естер може да бъде съединение, в което R е C_1-C_{10} линеен, разклонен или цикличен алкил, като алкилната верига може евентуално да бъде заместена с един или повече фенила. Естерната част включва, например, метил (Me), етил (Et), пропил, бутил, пентил, хексил, хептил, октил, нонил, децил, изо-пропил (i-Pr), изо-бутил (i-Bu), третичен бутил (t-Bu), вторичен бутил (s-Bu), изо-пентил, циклохексил и други подобни, както и бензил $-CH_2CH_2$ -фенил, $-CH_2CH_2CH_2$ -фенил, и подобни. R обикновено е алкил с права верига, незаместен или моно-заместен с фенил, и по-специално с метил. Могат също, но не се изисква, да бъдат използвани и алкилни групи с по-дълга верига.

Т-бутиламинът и алифатният/арилмагнезиевият халид поотделно се използват в моларно съотношение спрямо естера (1) най-малко 3:1, така че да се получи моларно съотношение на t-бутиламиномагнезиев халид към естера (1) 3:1 и за предпочи-

тане моларно отношение 3.5:1 до 5.5:1, с което да се осигури правилно и пълно превръщане на (1) в (2) и за да се сведат до минимум онечистванията. Реакцията може механично да се онагледява като взаимодействие на 3 мола *t*-бутиламиномагнезиев халид, образуван чрез взаимодействието между алкил/арилмагнезиевия халид и *t*-бутиламина с един мол от естера (1). По друг начин реакцията може да се онагледява и като взаимодействие на два мола от *t*-бутиламиномагнезиевия халид с един мол от магнезиево-халидната сол на естера (1).

Алкил/арилмагнезиевият халид е от обичайно използваните и може да бъде избран измежду тези, при които:

(1) алкил/арилната част представлява C_1 - C_{18} линеен разклонен или цикличен алкил, например, метил, етил, пропил, изопропил, *n*-бутил, *sec*-бутил, *t*-бутил, хексил, циклохексил, октил, децил, додецил, тетрадецил, октадецил, бензил, алил, винил, етинил и др. подобни; и

(2) арилната част представлява фенил или моно-, ди- или три-заместен фенил, където заместителите могат да включват C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, например, метил, метокси, флуоро и др. подобни.

Халидът представлява хлорид, бромид, флуорид или йодид и по-специално бромид или хлорид и още по-специално бромид. Предпочитан е етилмагнезиевият бромид. Терминът "алкил/арилмагнезиев халид" включва алкилмагнезиев халид и арилмагнезиев халид.

Използваният разтворител е обичаен разтворител на Grignard и може да бъде C_4 - C_8 линеен или цикличен етер, включително диетиллов етер, ди-*n*-бутилов етер, диметоксиетан, тетрахидрофуран, диоксан и др. подобни. Разтворителят трябва да бъде сух в условията на реакцията, като последната обикновено се провежда в

инертна атмосфера, например сух азот, при разбъркване.

Първоначално реакцията се провежда при температура, подходяща за получаване на реакционния продукт, след което може да продължи, например, при между около -40°C и 40°C или по-точно при понижена температура, например, от около -20° до 10°C по време на:

(1) взаимодействието на t-бутиламина с алкил/арил-магnezиевия халид до образуване на t-бутиламиномагnezиев халид, и

(2) взаимодействието между естера 1 и t-бутиламиномагnezиевия халид (или реактива на Grignard) до образуването на магnezиевохалидната сол на естера 1.

След това реакционната смес се разбърква и поддържа при температура, подходяща за протичането на процеса амидиране. Реакционната смес може да се остави да се темперира до температура, например, 10°C или до стайна температура, като впоследствие може да бъде загрята до около 100°C или до температурата на кипене на разтворителя. Обикновено времето за нагряване е от 2 до 12 часа.

Друга възможност е, t-бутиламиномагnezиевият халид да бъде получен предварително при стайна температура и след това да взаимодейства с 4-аза-естерния стероид (1) също при стайна температура.

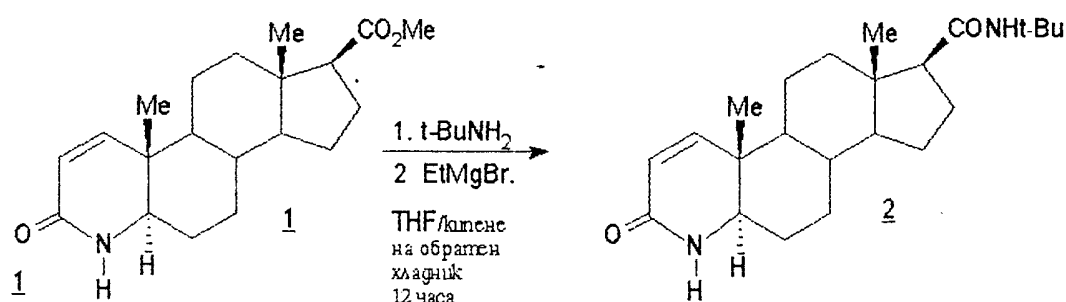
Методът за получаване на суровия финастерид, както и апаратурата, използвана за изпълнението му, са от обичайно използваните. За пречистване на финастерида най-общо могат да бъдат използвани хроматография върху силикагел и/или прекристализация из подходящ разтворител, например метилен хлорид/етилацетат или оцетна киселина/вода.

Редът на прибавяне на естера, на t-бутиламина и на алкил/арилмагnezиевия халид може успешно да се променя и обръща по

желание. По-точно *t*-бутиламинът, преди взаимодействието си с естера **1**, може да взаимодейства първо с алкил/арилмагнезиевия халид до предварителното образуване на *t*-бутиламиномагнезиев халид.

Следващите примери илюстрират метода съгласно изобретението, без да представляват някакво ограничение или да стесняват обхвата или същността на описаното изобретение.

Пример 1



В колба, снабдена с окачена бъркалка, с отвор за подаване на азот и с обратен хладник, се поставят 840 ml сух тетрахидрофуран и 20.0 g Δ^1 -метилов естер (**1**). Получената в резултат на това суспензия се охлажда от -5°C до -10°C и се прибавят 27.6 ml *t*-бутиламин. Прибавя се разтвор на етилмагнезиев бромид в тетрахидрофуран (122 ml, 2 M), като температурата на реакционната смес се поддържа под 10°C. Реакционната смес се загрява на обратен хладник до кипене в продължение на 12 часа и се прибавя студен (10°C) 25%-ен разтвор на амониев хлорид във вода. Сместа се затопля до 25°C и се оставя да се разслои. Тетрахидрофурановият разтвор се отделя и се концентрира чрез дестилация при нормално налягане до обем 200 ml и реакционният продуктът изкрystalизира при прибавянето на приблизително 600 ml разреден воден разтвор на HCl. Полученото в резултат на това бяло вещество се изолира чрез филтруване и се изсушава във вакуум

при 70°C до получаването на 21.7 g (97% добив) на финастерид. Полученият финастерид може да се пречисти по обичайните методи, например чрез прекристализация из метиленхлорид/етилацетат или оцетна киселина/вода; температура на топене 261°C.

Пример 2

В колба, снабдена с окачена бъркалка, с отвор за подаване на азот и с обратен хладник, се поставят 516 ml сух тетрахидрофуран и 27.6 ml t-бутиламин. Разтворът се охлажда до 10°C и се прибавят 244 ml 1 M разтвор на етилмагнезиев бромид в тетрахидрофуран, като температурата се поддържа под 30°C. Прибавя се суспензия, която съдържа 10.0 g Δ^1 -метил естер 1 в 100 ml сух тетрахидрофуран. Реакционната смес се нагрява на обратен хладник при кипене в продължение на 4 часа и се прибавя студен (10°C) 25% разтвор на амониев хлорид във вода. Сместа се темперира до 25°C и се оставя да се разслои. Тетрахидрофурановият разтвор се разделя, концентрира се чрез дестилация при нормално налягане до обем 200 ml и се прибавят 200 ml разрежена HCl, при което реакционният продуктът изкрystalизира. Полученото в резултат на това бяло твърдо вещество се изолира чрез филтруване и се суши във вакуум при 70°C до получаването на 21.6 g (97% добив) финастерид.

Полиформизъм може да се дефинира като способността на едно и също химическо вещество да съществува в различни кристални структури. Различните структури се обозначават като полиморфи, полиморфни модификации или форми. Установено е, че финастеридът съществува поне в две несолватирани полиморфни форми, Форма I и Форма II, всяка от които може да бъде получена чрез прецизен контрол на условията на кристализация.

Полиморфната Форма I може да се получи посредством:

(1) кристализация из смес на финастерид в органичен

разтворител и 0% или повече тегловни процента вода, така че количеството на органичния разтворител и водата в сместа да е достатъчно, за да се увеличи разтворимостта на несолватиранията форма на финастерида (Форма I) и несолватиранията форма на финастерида да бъде по-слабо разтворима от всяка друга форма на финастерида в сместа;

(2) изолиране на получената в резултат на това твърда фаза; и

(3) отстраняване на разтворителя.

Органичните разтворители, които могат да бъдат използвани в този метод, включват всички разтворители, в които финастеридът е разтворим. Примерите на органични разтворители включват, например, тетрахидрофуран, органични киселини, етил-ацетат (EtOAc), толуен, изопропилацетат и други подобни. Нещо повече, органичният разтворител може да бъде един от тези, които са известни в съответната област на техниката като водосмесими. Терминът "водосмесим" разтворител, в смисъла в който е използван тук, е предназначен за означаване на разтворители, които не образуват двуфазна система с водата в условията, подходящи за кристализацията на разтворимите полиморфи. Например, водосмесимите разтворители включват, но без да се ограничават до тях, тетрахидрофуранът и органичните киселини, такива като мравчена, оцетна киселина, пропионова киселина и други подобни. Също органичният разтворител може да бъде един от тези, известни в тази област на техниката като несмесваеми с вода. Терминът "несмесваеми с вода" разтворители, в смисъла, в който е използван тук, е предназначен за означаване на разтворители, които образуват двуфазна система с водата в условията, подходящи за кристализиране на разтворимите полиморфи. Например, несмесваеми с вода разтворители включват,

но без да се ограничават до тях, толуен, етилацетат, изопропилацетат и др. подобни.

Когато в описания по-горе метод се използват смесими с вода разтворители, полиморфната Форма I на финастерида може да се получи при използване на сравнително водна смес от разтворители, например при използване на ледена оцетна киселина за получаването на Форма I, при стайна температура около 25°C, могат да се включат около 83% или повече тегловни процента вода.

Когато се използват органични разтворители, които общо взето се считат за несмесваеми с вода, например толуен, етилацетат, изопропилацетат и др. подобни, описаният по-горе метод за получаване на Форма I се осъществява в относително сух разтворител. Например, при получаването на Форма I на финастерид в смес етилацетат/вода, количеството на използваната вода е най-много около 3.5 mg/ml, а в смес на изопропил/вода, количеството на използваната вода е най-много около 1.6 mg/ml, като и в двата случая температурата е стайната - около 25°C.

Посочените по-горе примери на кристализация се отнасят за извършвани при стайна температура процедури. Както може да се оцени от експерта в дадената област, количеството на водата, необходимо за получаването на Форма I във всяка дадена смес с органичен разтворител, може да се променя с температурата, тъй като измененията в температурата водят до промени в разтворимостта на разтвореното вещество. Например, когато за получаване на Форма I се използва изопропилацетат, количеството на водата при посочените температури е както следва:

<u>Температура</u>	<u>Количество вода</u>
1.4°C	0.8 mg/ml вода ил по-малко
6°C	0.9 mg/ml или по-малко
12°C	1.0 mg/ml или по-малко

18°C

1.3 mg/ml или по-малко

Полиморфната Форма I може да се получи посредством нагряване на Форма II на финастерида до най-малко около 25°C във вода или в органичен разтворител за време, достатъчно за пълното превръщане на Форма II във Форма I и изолиране на получената в резултат на това твърда фаза, например чрез филтруване.

Полиморфната Форма II може да се получи посредством:

(1) кристализация из смес на финастерид в органичен разтворител и вода, така че количеството на органичния разтворител и водата в сместа да е достатъчно, за да се увеличи разтворимостта на солватирания форма на финастерида и солватирания форма на финастерида да е по-малко разтворима от всяка друга форма на финастерида в сместа;

(2) изолиране на получената в резултат на това твърда фаза; и

(3) отстраняване на разтворителя.

Използваните в този метод органични разтворители са съгласно описаното по-горе, и по подобен начин включват водосмесими и несмесваеми с вода разтворители. Но, когато се получава Форма II във водосмесим разтворител, тегловният процент на използваната вода в сместа от разтворители ще бъде по-малък от този, използван за получаването на Форма I в същия водосмесим разтворител. Например, за получаването на Форма II на финастерида при стайна температура - около 25°C, в смес ледена оцетна киселина/водна тегловният процент на водата в сместа от разтворители е по-малък от около 83%.

Нещо повече, когато несмесваем с вода разтворител, такъв като етилацетат или изопропилацетат, се използва за получаването на Форма II, количеството на използваната вода в сместа от разтворители ще бъде повече от това, използвано за

получаването на Форма I на финастерида в същия органичен разтворител. Например, за получаването на Форма II на финастерида в смес етилацетат/вода количеството на използваната вода е по-голямо от около 3.5 mg/ml, а в смес изопропилацетат/вода количеството на използваната вода е по-голямо от около 1.6 mg/ml, като и в двата случая температурата е същата - около 25° C. Както беше споменато по-горе, специалистът в дадената област на техниката може да прецени, че промените в температурата могат да повлияят върху количеството вода, необходимо за получаването на Форма II във всяка една смес от разтворители.

Полиморфната Форма II може също да се получи чрез нагриване на полиморфната Форма I на финастерида до най-малко около 150°C за време, достатъчно за пълното превръщане на Форма I във Форма II, например около един час, и изолиране на получената в резултат на процеса твърда фаза.

Следните примери илюстрират методи за получаване на полиморфните форми I и II на финастерида (Proscar®, МК 906) и някои характеризиращи ги данни). Примерите са предназначени за по-нататъшно илюстриране на подробностите при получаването на съединенията съгласно настоящето изобретение. Те, обаче, нямат за цел да ограничават обхвата на изобретението и не трябва да бъдат тълкувани по този начин.

Пример 3

Финастерид Форма I може да се получи посредством разтваряне в ледена оцетна киселина (са. 100 mg/ml) и прибавяне на вода при разбъркване, докато тегловният процент на водата достигне или надвиши 84%. Получената в резултат на това твърда фаза се отделя чрез филтруване и се суши във вакуум при около 50°C. Получената при това Форма I се характеризира с диференциална сканирана калориметрична крива (DSC) при скорост на нагриване

20°C/мин в затворена кювета и показва минимална ендотерма с температурен пик около 232°C, с екстраполирана начална температура около 223°C, със съответстваща топлина около 11 J/gm и с основна ендотерма на топене с температурен пик около 261°C, с екстраполирана начална температура около 258°C, със съответстваща топлина около 89 J/gm. Дифракционната X-лъчева рентгенограма на прахообразна проба се характеризира с d-отмествания на: 6.44, 5.69, 5.36, 4.89, 4.55, 4.31, 3.85, 3.59 и 3.14. FT-IR спектърът (в KBr) показва ивици при 3431, 3237, 1692, 1666, 1602 и 688 cm⁻¹. Разтворимостта във вода и в циклохексан при 25°C е съответно 0.05±0.02 и 0.27±0.05 mg/g.

Форма I на финастерида може да се получи също така и посредством прекристализация из сухи (H₂O по-малко от 1 mg/ml) етилацетат и изопропилацетат при стайна температура (около 25°C). Изолираните твърди вещества се сушат във вакуум при около 50°C и имат физични характеристики, аналогични на посочените по-горе.

Форма I е получена допълнително и чрез разбъркване на Форма II в продължение на една нощ в сух толуол при стайна температура и следващо извличане на получената в резултат твърда фаза. Форма I може да се получи също и чрез разбъркване на Форма II в продължение на една нощ в сух ацетонитрил при стайна температура и извличане на получената в резултат на това твърда фаза.

Пример 4

Форма II на финастерида може да се получи чрез разтваряне на финастерид в ледена оцетна киселина (са. 100 mg/ml) и прибавяне на вода при разбъркване, докато тегловният процент на водата достигне около 75%, но да не надвиши 80%. Получената в резултат твърда фаза се изолира чрез филтруване и се суши във вакуум при

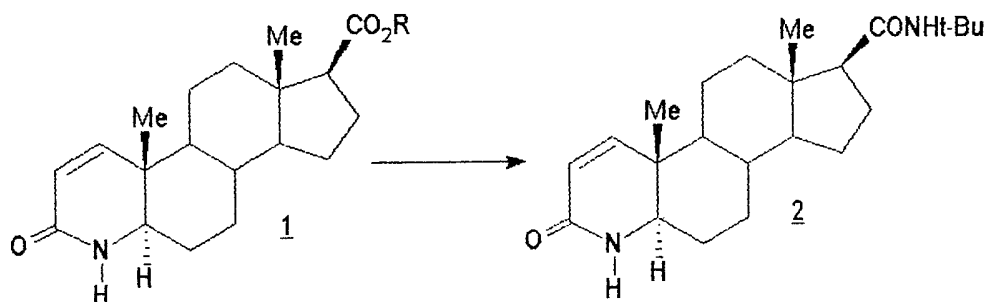
около 100°C. Получената в резултат на това Форма II се характеризира с диференциална сканирана крива (DSC) при скорост на нагряване 20°C/мин в затворена кювета и показва единична ендотерма на топене с температурен пик около 261°C, с екстраполирана начална температура около 258°C със съответстваща топлина около 89 J/g. Дифракционната х-лъчева рентгенограма на прахообразна проба се характеризира с d-отмествания на: 14.09, 10.36, 7.92, 7.18, 6.40, 5.93, 5.66, 5.31, 4.68, 3.90, 3.60 и 3.25. FT-IR спектърът (в KBr) показва ивици при 3441, 3215, 1678, 1654, 1597, 1476 и 752 cm⁻¹. Разтворимостта във вода и в циклохексан при 25°C е съответно 0.16±0.02 и 0.42±0.05 mg/g.

Форма II на финастерида може да се получи допълнително и чрез прекристализация из етилацетат, съдържащ от около 3.5 до 30 mg/ml вода или из изопропилацетат, съдържащ от около 1.6 до 15 mg/ml вода при стайна температура (около 25°C). Изолираните твърди вещества се сушат във вакуум при около 80°C. Те имат физични характеристики, аналогични на посочени по-горе.

Форма II може да се получи също и чрез нагряване на Форма I до около 150°C, поддържане на тази температура около един час и следващо охлаждане обратно до стайна температура. Форма II, получена по този начин, има характеристики, аналогични на посочени по-горе.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Метод за получаване на финастерид 2:



където R е $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ линеен, разклонен или цикличен алкил, незаместен или заместен с един или повече фенила, характеризиращ се с това, че включва етапите на:

(1) взаимодействие на естера 1 с t-бутиламиномагnezиев халид, при което моларното съотношение на третичния бутамина-магnezиев халид и естера е най-малко 2:1, в среда на инертен органичен разтворител и в азотна атмосфера;

(2) поддържане на температурата на реакционната смес поне 10°C ; и

(3) изолиране на реакционния продукт финастерид 2.

2. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че включва допълнително етап на взаимодействие на t-бутиламин с алифатен или с арилмагnezиев халид в среда на органичен разтворител до получаването на t-бутиламиномагnezиев халид преди взаимодействието му с естера 1.

3. Метод, съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че включва допълнително етап на взаимодействие на естера 1 с алифатен или арилмагnezиев халид при температура в интервала от -20°C до 30°C , в среда на органичен разтворител до получаването на магnezиевохалидната сол на естера 1 преди взаимодействието му с t-

бутиламиномагнезиевия халид.

4. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че халидът е избран измежду бромид и хлорид.

5. Метод, съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че алкил/арилмагнезиевият халид включва C_1 - C_{18} линеен, разклонен или цикличен алкил, бензил, алил, винил или етинил и че арилният радикал е фенил или фенил, заместен с един до три C_1 - C_4 алкокси или флуоро.

6. Метод, съгласно претенция 5, характеризиращ се с това, че алкил/арилмагнезиевият халид е избран измежду алкилмагнезиев бромид или циклоалкилмагнезиев бромид.

7. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че инертният разтворител е C_4 - C_8 линеен или цикличен етер.

8. Метод, съгласно претенция 7, характеризиращ се с това, че инертният органичен разтворител е избран измежду диетилетер, ди-*n*-бутилетер, диметоксиетан, тетрахидрофуран и диоксан.

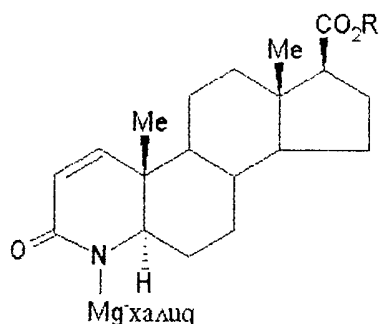
9. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че R е избран измежду метил, етил, пропил и бутил.

10. Метод, съгласно претенция 9, характеризиращ се с това, че R представлява метил.

11. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че моларното съотношение между *t*-бутиламиномагнезиевия халид и естера 1 е в интервала от около 3.5 до 5.5 към 1.

12. Метод, съгласно претенция 11, характеризиращ се с това, че моларното съотношение между *t*-бутиламиномагнезиевия халид и естера 1 е в интервала от около 2:1 до 5:1.

13. Съединение с формула:



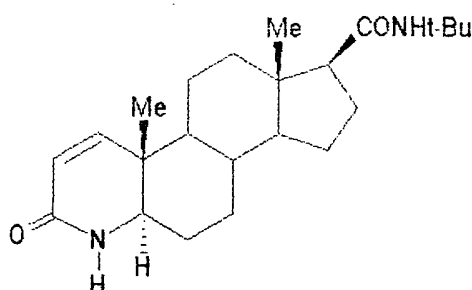
където R е C₁-C₁₀ линеен, разклонен или цикличен алкил, незаместен или заместен с един или повече фенила.

14. Съединение съгласно претенция 13, където халидът е избран измежду бромид и хлорид.

15. Съединението е *i*-бутиламиномагnezиев халид.

16. Съединение съгласно претенция 15, където халидът е избран измежду бромид и хлорид.

17. 17β-(N-трет-бутилкарбамоил)-4-аза-5α-андрост-1-ен-3-он със структура



който е в полиморфна Форма I, получен чрез

(1) кристализация из смес на финастерид в органичен разтворител и 0% или повече тегловни процента вода, така че количеството на органичния разтворител и водата в сместа да е достатъчно, за да се получи увеличаване на разтворимостта на несолватираната форма на финастерида, а несолватираната форма на финастерида да бъде по-малко разтворима в сравнение със всички останали форми на финастерида в сместа;

(2) изолиране на получената твърда фаза; и

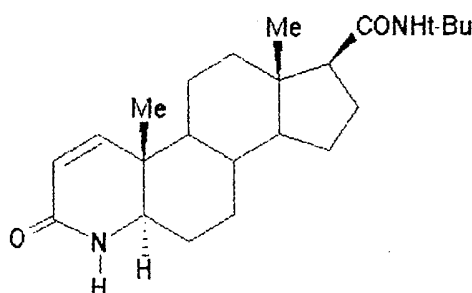
(3) отстраняване на разтворителя от нея.

18. Съединение, получено както в претенция 17, като органичният разтворител е ледена оцетна киселина и количеството на водата в сместа от разтворители е най-много 3.5 mg/ml.

19. Съединение, получено както в претенция 17, като органичният разтворител е етилацетат и количеството на водата в сместа от разтворители е най-много 3.5 mg/ml.

20. Съединение, получено както в претенция 17, като органичният разтворител е изопропилацетат и количеството на водата в сместа от разтворители е най-много 1.6 mg/ml.

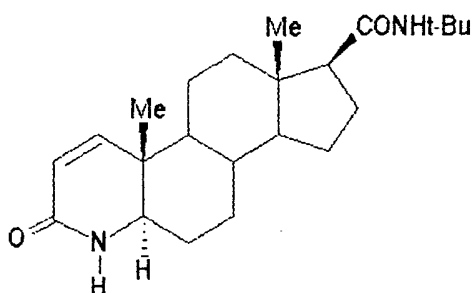
21. 17 β -(N-трет-бутилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он със структура



който е в полиморфна Форма I, получен чрез загряване на Форма II на финастерида в органичен разтворител или във вода до температура най-малко 25°C и изолиране на получената твърда фаза.

22. Съединение съгласно претенция 21, като разтворителят е избран измежду вода и ацетонитрил.

23. 17 β -(N-трет-бутилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он със структура



който е в полиморфна Форма II, получен чрез:

(1) кристализация из смес на финастерид в органичен разтворител и вода, така че количеството на органичния разтворител и водата в сместа да е достатъчно, за да се получи

увеличаване на разтворимостта на солватираната форма на финастерида и солватираната форма на финастерида да бъде по-слабо разтворима в сравнение със всички останали форми на финастерида в сместа;

(2) изолиране на получената твърда фаза; и

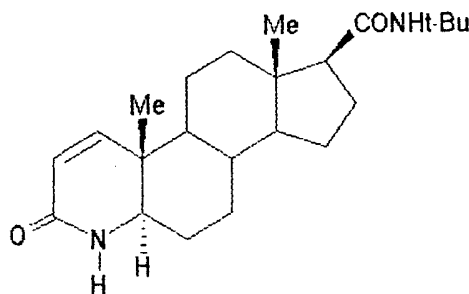
(3) отстраняване на разтворителя от нея.

24. Съединение, получено както в претенция 23, като органичният разтворител е ледена оцетна киселина и тегловното процентно съдържание на водата в сместа от разтворители е по-малко от 83%.

25. Съединение, получено както в претенция 23, като органичният разтворител е етилацетат и количеството на водата в сместа от разтворители е повече от около 3.5 mg/ml.

26. Съединение, получено както в претенция 23, като органичният разтворител е изопропилацетат и количеството на водата в сместа от разтворители е повече от около 1.6 mg/ml.

27. 17 β -(N-трет-бутилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он със структура



който е в полиморфна Форма II, получен чрез загряване на Форма I на финастерида до температура най-малко 150°C.

28. 17β -(N-трет-бутилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он полиморфна Форма I, охарактеризиран посредством характеристичните абсорбционни ивици, получени от X-лъчевите дифракционните спектрални d-отмествания на прахообразна проба на: 6.44, 5.69, 5.36, 4.89, 4.55, 4.31, 3.85, 3.59 и 3.14; диференциалната сканирана калориметрична крива, получена при загряване със скорост 20°C/минута, която показва второстепенна ендотерма с температурен пик около 232°C, екстраполирана начална температура около 223°C със съответстваща топлина от около 11 J/gm и основна ендотерма на стапяне с температурен пик при около 261°C, екстраполирана начална температура около 89°C и съответстваща топлина от около 11 J/gm; и FT-IR спектър (в KBr), показващ ивици при 3431, 3237, 1692, 1666, 1602 и 688 cm^{-1} ; и разтворимост във вода и циклохексанон при 25°C съответно 0.05 ± 0.02 и 0.27 ± 0.05 mg/gm.

29. 17β -(N-трет-бутилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он полиморфна Форма II, охарактеризиран посредством характеристичните абсорбционни ивици, получени от X-лъчевите дифракционните спектрални d-отмествания на прахообразна проба на: 14.09, 10.36, 7.92, 7.18, 6.40, 5.93, 5.66, 5.31, 4.68, 3.90, 3.60 и 3.25; диференциалната сканирана калориметрична крива (DSC), получена при загряване със скорост 20°C/минута, която показва единично ендотермично стапяне с температурен пик около 261°C, екстраполирана начална температура около 258°C и съответстваща топлина от около 89 J/gm; и FT-IR спектър (в KBr), показващ ивици при 3441, 3215, 1678, 1654, 1597, 1476 и 752 cm^{-1} ; и разтворимост във вода и циклохексанон при 25°C съответно 0.16 ± 0.02 и 0.42 ± 0.05 mg/gm.

30. Метод за получаване на полиморфна Форма I на 17β -(N-трет-бутилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он основно в чиста

форма, характеризиращ се с това, че включва:

(1) кристализация из смес на финастерид в органичен разтворител и 0% или повече тегловни процента вода, така че количеството на органичния разтворител и водата в сместа да е достатъчно, за да се получи увеличаване на разтворимостта на несолватираната форма на финастерида, а неразтворимата форма на финастерида да бъде по-слабо разтворима в сравнение със всички останали форми на финастерида в сместа;

(2) изолиране на получената твърда фаза; и

(3) отстраняване на разтворителя от нея.

31. Метод съгласно претенция 30, характеризиращ се с това, че органичният разтворител е ледена оцетна киселина и тегловното процентно съдържание на водата в сместа от разтворители е по-малко от 83%.

32. Метод съгласно претенция 30, характеризиращ се с това, че органичният разтворител е етилацетат и количеството на водата в сместа от разтворители е повече от около 3.5 mg/ml.

33. Метод съгласно претенция 30, характеризиращ се с това, че органичният разтворител е изопропилацетат и количеството на водата в сместа от разтворители е повече от около 1.6 mg/ml.

34. Метод за получаване на полиморфна Форма I на 17 β -(N-трет-бутилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он основно в чиста форма, характеризиращ се с това, че се състои в загряване на Форма II на финастерид във вода или в органичен разтворител до температура най-малко 25°C и изолиране на получената твърда фаза.

35. Метод за получаване на полиморфна Форма II на 17 β -(N-трет-бутилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он основно в чиста форма, характеризиращ се с това, че включва:

(1) кристализация из смес на финастерид в органичен

разтворител и 0% или повече тегловни процента вода, така че количеството на органичния разтворител и водата в сместа да е достатъчно, за да се получи увеличаване на разтворимостта на несолватираната форма на финастерида, и солватираната форма на финастерида да бъде по-слабо разтворима в сравнение със всички останали форми на финастерида в сместа;

(2) изолиране на получената твърда фаза; и

(3) отстраняване на разтворителя от нея.

36. Метод съгласно претенция 35, характеризиращ се с това, че органичният разтворител е ледена оцетна киселина и тегловното процентно съдържание на водата в сместа от разтворители е по-малко от 83%.

37. Метод съгласно претенция 35, характеризиращ се с това, че органичният разтворител е етилацетат и количеството на водата в сместа от разтворители е повече от около 3.5 mg/ml.

38. Метод съгласно претенция 35, характеризиращ се с това, че органичният разтворител е изопропилацетат и количеството на водата в сместа от разтворители е повече от около 1.6 mg/ml.

39. Метод за получаване на полиморфна Форма II на 17 β -(N-трет-бупилкарбамоил)-4-аза-5 α -андрост-1-ен-3-он основно в чиста форма, характеризиращ се с това, че се състои в загряване на Форма I на финастерид до температура най-малко 150°C.

